Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL



Gastrointestinale Tumoren

10. Auflage 2020
J. Werner (Hg.)
für die Projektgruppe
Gastrointestinale
Tumoren

ZUCKSCHWERDT

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Gastrointestinale Tumoren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Gastrointesinale Tumoren

Bandherausgeber:
Prof. Dr. med. J. Werner
Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantationschirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern,
LMU München
Marchioninistraße 15, D-81377 München

für die Projektgruppe
Gastrointestinale Tumoren

10. überarbeitete Auflage 2020

Herausgeber:
Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

Zuckschwerdt Verlag
München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
  Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN 978-3-86371-334-8

© **2020 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**
Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:
© Explode – shutterstock.com

Wichtiger Hinweis:
Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z.B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Druck und Bindung:
Elanders GmbH, D-71332 Waiblingen
Printed in Germany

Inhalt

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom
S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith, M. Angele, P. Zimmermann, F. Roeder, M. Duma, R. Gertler *1*

Epidemiologie 1
Risikofaktoren 1
Anatomie 2
Pathologie, Typisierung, Ausbreitungsstadien (TNM-Klassifikation) 2
Definition, Morphologie 2
Lokalisation und Ausbreitung 5
Prognostische und prädiktive Faktoren 5
Klinik, Diagnostik und Staging 7
Therapie 8
Allgemeine Therapiestrategien 8
Radiotherapie 9
Neoadjuvante Radiochemotherapie 11
Adjuvante Radio(chemo)therapie 12
Definitive alleinige Strahlen(chemo)therapie 12
Nebenwirkungen der Strahlentherapie 14
Frühevaluation 14
Zukünftige Entwicklungen 15
Operative Therapie 16
Endoskopische Therapie 18
Rezidivtherapie, Metastasen, palliative Maßnahmen 20
Nachsorge 22

AEG (Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs)
Lorenzen S, M. Quante, M. Angele, J. D'Haese, P. Zimmermann, W. Weichert, S. Münch, J. Slotta-Huspenina, M. Feith *27*

Epidemiologie 28
Tumorbiologie 30
Diagnostische Aspekte 31
Prognosefaktoren 32
Therapeutische Strategien 33
Perioperative Chemotherapie 33
Chirurgische Therapieverfahren 35
Multimodale Therapieverfahren 37
Palliation 38
Nachsorge und Rezidivtherapie 38

Magenkarzinom
S. Stintzing, V. Heinemann, K. Heinrich, B.W. Renz, J. Engel, P. Janetschek, A. Novotny, W. Schepp, A. Schlesinger-Raab, W. Weichert, M. Schlitter, M. Jesinghaus, Ch. Schulz, M. K. Angele, S. Lorenzen *42*

Epidemiologie 42
Risikofaktoren und Grundlagen der Karzinogenese 47

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Die Helicobacter-pylori-Infektion des Magens: Chronische Gastritis und Adenokarzinome im distalen Magen ... 48
Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion ... 48
Präkanzerosen und Vorläuferläsionen des Magenkarzinoms ... 49
Molekulare Grundlagen des Magenkarzinoms ... 50
Pathologie ... 51
Magenfrühkarzinom ... 51
Fortgeschrittenes Magenkarzinom ... 51
Histopathologie und Grading ... 52
Immunhistochemie ... 54
Pathologische Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemotherapie ... 54
Diagnostik und Staging ... 55
Anamnese ... 55
Klinischer Befund ... 56
Paraneoplastische Tumormanifestationen ... 56
Diagnostik bei Tumorverdacht ... 56
Tumormarker ... 56
Genetik ... 57
Prävention und Früherkennung durch Screening? ... 57
Endoskopie ... 57
State-of-the-art-Diagnostik: Endoskopie des Magens mit Biopsie-Entnahmen ... 58
Staging ... 59
Sonographie ... 59
Röntgen-Thorax und CT-Thorax ... 59
Endosonographie (EUS) zum T-Staging ... 59
CT, MRT und PET-CT ... 60
Parazentese bei Aszites ... 60
Laparoskopie ... 60
Qualitätsanforderungen ... 61
Endoskopische Therapie ... 62
Leitliniengerechte Patientenselektion ... 62
Präinterventionelle Diagnostik ... 64
Endoskopische Mukosaresektion (EMR) ... 64
Endoskopische Submukosadissektion (ESD) ... 65
Erweiterte Selektionskriterien für die lokale endoskopische Therapie ... 67
Anschlusstherapie und Nachsorge nach lokaler endoskopischer Therapie ... 68
Lokale endoskopische Therapie in westlichen Ländern ... 68
Lokale endoskopische Therapie mit gewebezerstörenden Techniken ... 69
Operative Therapie ... 69
Magenfrühkarzinom (early gastric cancer, Stadium 0 und IA) ... 69
Lokal fortgeschrittenes Magenkarzinom (Stadium IB, IIA,IIB, IIIA, IIIB und IIIC) ... 70
Verfahrenswahl ... 71
Magenkarzinome des distalen Drittels ... 71
Karzinome des mittleren Magendrittels ... 71
Magenkarzinom des proximalen Drittels, AEG III ... 72
Lymphadenektomie ... 73
Metastasiertes Magenkarzinom (Stadium IV) ... 74
Minimalinvasive Verfahren in der Chirurgie des Magenkarzinoms ... 74
Perioperative und neoadjuvante Therapie ... 76
Chemotherapie ... 76

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Präoperative Radiotherapie und Radiochemotherapie ... 79
Adjuvante Therapie ... 80
Chemotherapie ... 80
Intraoperative Radiotherapie (IORT) ... 81
Adjuvante Radiotherapie ... 81
Adjuvante Radiochemotherapie ... 82
Postoperative additive Strahlentherapie oder kombinierte Chemo-/Strahlentherapie (bei R1-Resektion) ... 84
Palliative Therapie ... 85
Endoskopische und operative Verfahren ... 85
Lasertherapie ... 85
Argon-Plasma-Koagulation (APC-Beamer) ... 85
Endoskopische Stenttherapie ... 85
Peritonealkarzinose ... 86
Prinzipien der palliativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms ... 86
Standard-Chemotherapieprotokolle ... 87
Cisplatin ... 87
Oxaliplatin statt Cisplatin? ... 87
Docetaxel ... 88
Oxaliplatin ... 88
Peroral applizierbare 5-Fluorouracil-Prodrugs ... 89
Irinotecan ... 89
Trastuzumab ... 90
Salvage Therapie ... 90
Neue Entwicklungen und Immunonkologie ... 91
Second-line-Therapie ... 93
Palliative Radio- und Radiochemotherapie ... 93
Nachsorge ... 93
Rehabilitation und Nachsorge ... 93

Hepatozelluläres Karzinom
E. N. De Toni, M. Seidensticker, J. Neumann, J. Andrassy, M B. Schoenberg, F. Roeder, H. Helmberger, A. Schlesinger-Raab, A. Philipp, M. op den Winkel, J. Mayerle, J. Ricke, J. Werner, M. Guba ... 102
Epidemiologie ... 102
Risikofaktoren und Pathogenese ... 107
Pathologische Klassifikation, Stadieneinteilung und Tumorausbreitung ... 108
Prävention und Surveillance ... 111
Primäre Prävention ... 111
Sekundäre Prävention ... 111
Diagnostischer Algorithmus ... 113
Bildgebende Diagnostik ... 113
Stagingsysteme ... 115
Chirurgische Therapie des HCC ... 116
Leberresektionen beim HCC ... 117
Lebertransplantation beim HCC ... 121
Interventionelle Therapie ... 125
Therapie des very early (BCLC 0) und early (BCLC A) HCC ... 125
Very early stage HCC (BCLC 0) ... 126

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Early stage HCC (BCLC A) 127
Therapie des intermediate stage HCC (BCLC B) 128
Therapie des advanced stage HCC (BCLC C) 130
Neue lokale Ablationsmöglichkeiten für HCC Patienten im Stadium BCLC 0, A und B 132
Stereotaktische Radiotherapie 133
Definition und Vorgehen 133
Ausblick 138
Systemische Therapie 138
Nachsorge 141

Lebermetastasen
J. Andrassy, J. Holch, M. Rentsch, M. Guba, B. Renz, M. Duma, H. Kramer, H. Friess, H. Algül, V. Heinemann, J. Ricke, F. Streitparth, J. Werner *150*

Epidemiologie 150
Prognose 151
Bildgebende Diagnostik 152
Kolorektale Lebermetastasen 153
Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen 153
Prätherapeutische Prognosebeurteilung bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome 154
Indikation zur Resektion von kolorektalen Lebermetastasen 155
Präoperative Einschätzung des verbleibenden Lebervolumens 155
Differenzierte operative Therapie kolorektaler Lebermetastasen 156
Operative Prinzipien und Techniken der Leberresektion 157
Besonderheiten der Leberresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie 158
Prognose nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen 159
Effektivität einer präoperativen Chemotherapie 159
Adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen 160
Lokalablative Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen 160
Transarterielle lokoregionäre Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen 163
Chirurgische Resektion von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs 165
Mammakarzinom 166
Lokalablative Therapieverfahren bei lokal begrenzten Lebermetastasen des Mammakarzinoms 167
Loko-regionäre Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Lebermetastasen des Mammakarzinoms 168
Nierenzellkarzinom 169
Pankreaskarzinom 169
Magenkarzinom 170
Ovarialkarzinom 170
Sarkome 171
Neuroendokrine Tumoren 171
Präoperative Diagnostik 172
Lebermetastasenresektion unter kurativer Absicht 172
Intraoperativer Ultraschall und Einfluss der chirurgischen Erfahrung 174
Indikation zu palliativen Resektionen und zum Debulking 174
Aggressives Vorgehen bei hepatisch oder mesenterial metastasierten NET in palliativer Situation? 175

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Hinweise auf verbessertes Überleben bei aggressiver Behandlung von metastasierten Pankreas-NET? ... 175
Weitere Therapiestrategien ... 175
Indikation zur Lebertransplantation ... 176
Besonderheiten der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren ... 176
Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae ... 176
Transarterielle Embolisation (TAE)/Chemoembolisation (TACE) ... 177
Selektive interne Strahlentherapie –Radioembolisation ... 178
Lokal ablative Verfahren ... 178
Hochpräzisionsradiotherapie von Lebermetastasen ... 180

Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region
B.W. Renz, S. Böck, C.B. Westphalen J. Neumann, B. Konukiewitz, H. Friess, J. D'Haese, F. Roeder, H. Algül, S. Kruger, V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Mayerle, J. Werner ... 189

Was ist zu beachten? ... 189
Epidemiologie ... 190
Prognose ... 194
Risikofaktoren ... 195
Hereditäre Faktoren ... 196
Familiäres Pankreaskarzinom (FPC) ... 196
Hereditäre Pankreatitis ... 197
Präkanzersosen ... 198
Vorläuferläsionen des duktalen Pankreaskarzinoms: pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN) ... 198
Vorläuferläsionen des Ampullenkarzinoms ... 200
Pathologie ... 200
Tumorlokalisation und chirurgisch-anatomische Einteilung ... 200
Tumorausbreitung ... 201
Histopathologische Typisierung und Differenzierung ... 204
Diagnostik und Staging ... 205
Klinische Symptomatik ... 205
Spezielle Diagnostik ... 206
Operative Therapie ... 208
Hintergrund ... 208
Päoperative Diagnostik ... 208
Standardeingriffe ... 209
Definition Resektabilität und „grenzwertig mögliche Resektion" ... 212
Erweiterte Resektionsstrategien ... 217
Lokalrezidive und (Oligo-) Metastasierung ... 217
Komplikationsmangement ... 219
Zusammenhang zwischen Anzahl an behandelten Patienten und Kurz- und Langzeitergebnissen ... 220
Neoadjuvante Therapie des primär resektablen Pankreaskarzinoms ... 221
Adjuvante Chemotherapie ... 222
Additive Therapie ... 224
Nachsorge ... 225
Palliative Chemotherapie ... 225
Chemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms ... 225

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Intensivierte Kombinationschemotherapie ... 227
Zweitlinientherapie ... 228
Radio(chemo)therapie ... 229
Primär resektables Karzinom ... 229
Borderline resektables Karzinom ... 230
Irresektables Karzinom ... 232
Lokalrezidiv ... 233
Bestrahlungstechnik ... 234

Gallenblasen- und Gallengangskarzinome
H. Algül, S. Böck, H. Friess, M. Fuchs, M. Guba, D. Hartmann, H. Helmberger, A. Kleespies, J. Mayerle, J. Neumann, J. Ricke, A. Schlesinger-Raab, A. Schlitter, R. Schmid, C.B. Westphalen ... *241*

Epidemiologie ... 241
Risikofaktoren ... 243
Gallenblasenkarzinome ... 243
Gallengangskarzinome ... 243
Präkanzerosen ... 244
Gallenblasenkarzinome und Gallengangskarzinome ... 244
Pathologie, TNM ... 244
Lokalisation ... 244
Metastasierung ... 244
Gallenblasenkarzinome ... 244
Histopathologische Typisierung ... 245
Gallenblasenkarzinome und Karzinome des Ductus cysticus ... 245
Gallengangskarzinome ... 246
Prognose ... 250
Diagnostik und Staging ... 250
Klinik ... 250
Bildgebende Verfahren ... 250
Histologische Sicherung ... 251
Operative Therapie ... 252
Neoadjuvante/adjuvante/additive Therapie ... 256
Palliative Therapie Palliation ... 257
Endoskopische/interventionelle Therapie ... 257
Radiologisch-interventionelle Therapieverfahren ... 257
Chemotherapie ... 258
Nachsorge ... 260

Dünndarmtumoren
A. Kleespies, V. Heinemann, B.W. Renz, HJ. Neumann, D. Wilhelm ... *264*

Epidemiologie ... 264
Risikofaktoren und Abklärung von Syndromen ... 264
Pathologie und klinisches Staging ... 265
Klinik (Symptome) ... 267
Diagnostik ... 267
Sonographie ... 267
Endoskopische Verfahren ... 268
ÖGD/Koloskopie ... 268

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Kapselendoskopie (KE) ... 268
Intestinoskopie ... 269
Radiologische Verfahren ... 270
Mehrzeilen-CT-Enterographie und-Enteroklysma (Computertomographie) ... 270
MR-Enterographie und MR-Enteroklysma („MRT-Sellink“) (Magnetresonanztomographie) ... 270
Therapie ... 271
Operative Therapie ... 272
Kurativ resektable Tumore und Metastasen (Chirurgie) ... 272
Palliative operative Therapie ... 273
Radiotherapie ... 273
Neoadjuvante Therapie (Neoadjuvanz) ... 274
Adjuvante Therapie (Adjuvanz) ... 274
Palliative Therapie (Palliation) ... 275
Nachsorge ... 275

Kolonkarzinom
V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Engel, J. Neumann, S. Stintzing, J. Mayerle, M. Sackmann, M. Gross, D. Modest, A. Khandoga, D. Wilhelm, J. Holch, G. Michl, T.S. Schiergens, M. Rentsch ... 279
Epidemiologie (Schlesinger-Raab, Engel) ... 279
Molekulare Karzinogenese (Neumann) ... 285
Prävention und Screening (Mayerle) ... 287
Prävention ... 287
Risikogruppen ... 287
Risikogruppen ... 288
Risiko-adaptierte Vorsorge ... 289
Nachsorge nach Polypektomie ... 290
Pathologie und Tumorausbreitung (Neumann) ... 291
Lokalisation ... 291
Histopathologische Klassifikation (WHO 2010) ... 291
Grading ... 292
Pathologische Klassifikation nach dem TNM-System (UICC 2009, 7. Auflage) ... 293
Weitere morphologische Kriterien mit prognostischer Relevanz ... 294
Lymphogene Metastasierung ... 295
Fernmetastasen ... 296
Resektionsränder ... 297
Tumorklassifikation, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren ... 297
Stadienabhängige Prognose ... 299
Zytologische, histologische und molekular-genetische Prognosefaktoren ... 300
Langzeitprognose ... 300
Klinik und Diagnostik (Gross) ... 301
Klinik ... 301
Diagnostik bei Karzinomverdacht ... 302
Interdisziplinäre Tumorkonferenz ... 303
Therapie ... 303
Endoskopische Therapie (Mayerle) ... 303
Palliative endoskopische Therapie beim Kolonkarzinom ... 305
Chirurgische Therapie (Schiergens, Rentsch) ... 305
Kurative Resektion ... 305

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Zökum- und Aszendenskarzinom ... 307
Karzinom der rechten Kolonflexur und des proximalen Colon transversum ... 307
Karzinom des distalen Transversumdrittels und der linken Kolonflexur ... 308
Karzinom des mittleren Colon transversum ... 308
Karzinom des Colon descendens ... 308
Sigmakarzinom ... 308
Notfallsituation ... 309
Obstruierendes Karzinom ... 309
Karzinom mit Perforation ... 309
Karzinom mit Blutung ... 309
Laparoskopische Kolonresektion ... 310
Palliative Situation ... 310
Radiotherapie ... 311
Metastasenchirurgie beim Kolonkarzinom ... 311
Karzinom ohne synchrone Fernmetastasen ... 311
Karzinom mit Fernmetastasen ... 311
Adjuvante Chemotherapie (NN) ... 312
Nodal negative Patienten (UICC-Stadium I und II) ... 313
UICC-Stadium II mit Risikofaktoren ... 314
Kontraindikationen gegen eine adjuvante Chemotherapie ... 314
UICC-Stadium III ... 314
Beginn der adjuvanten Therapie ... 314
Dauer der adjuvanten Therapie ... 315
Bedeutung des Alters ... 315
Optionen der adjuvanten Chemotherapie ... 315
Fluoropyrimidin-Protokolle ... 315
Oxaliplatin-basierte Regime (Tabelle 16) ... 316
Keine Indikation für den adjuvanten Einsatz von Irinotecan, Bevacizumab oder Cetuximab ... 317
Die Wahl der adjuvanten Chemotherapie im Stadium III (Tabelle 17) ... 317
Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (Heinemann, Holch, Michl) ... 318
Beginn der palliativen Chemotherapie ... 319
Bedeutung des Patientenalters ... 319
Synchrone Metastasierung ... 319
Therapieentscheidungen beim metastasierten kolorektalen Karzinom ... 319
Therapieführung in Abhängigkeit von Prognose und Resektabilität ... 320
Primär resektable Metastasierung ... 320
Anti-EGFR Therapie in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus ... 326
Quintessenz ... 339

Rektumkarzinome

D. Wilhelm, J. Neumann, M. Gross, G. Michl, A. Khandoga, T. Schiergens, W. Thasler, F. Roeder, S. Combs, J. Ricke, S. Böck, V. Heinemann, M. Rentsch ... 346

Einleitung (M. Rentsch) ... 346
Epidemiologie und Ätiologie (G. Michl) ... 346
Pathologie, Tumorausbreitung (J. Neumann) ... 348
Lokalisation ... 348
Histopathologische Typisierung nach WHO (2010) ... 348

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Tumorausbreitung ... 348
Tumorklassifikation, Stazinose (M1 (PER)) ... 349
Tumorklassifikation nach dem TNM-System ... 349
Einfluss des zirkumferenziellen Resektionsrandes auf die Prognose ... 349
Bestimmung des Regressionsgrades nach neoadjuvanter Radiochemotherapie rektaler Karzinome ... 350
Klinik und Diagnostik (M. Gross, J. Ricke) ... 353
Klinik ... 353
Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung ... 353
Diagnostik bei Karzinomverdacht ... 355
Staginguntersuchungen ... 355
Therapie ... 357
Karzinom ohne Fernmetastasen (W. Thasler) ... 357
Karzinom mit Fernmetastasen (M. Rentsch) ... 360
Operative Therapie des Primärtumors (T. Schiergens) ... 361
Notfallsituationen (M. Rentsch) ... 368
Palliative chirurgische Maßnahmen (M. Rentsch) ... 368
Endoskopische Therapie (M. Gross) ... 369
(Neo)adjuvante Therapie bei optimierter Chirurgie (S. Combs) ... 369
Neoadjuvante versus adjuvante Radiochemotherapie ... 370
Systemische Therapie – optimales Regime in Kombination mit der Strahlentherapie (V. Heinemann) ... 372
Intensivierung der Chemotherapie im Rahmen der neoadjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie (V. Heinemann) ... 372
Biologisch zielgerichtete Substanzen („targeted therapy“) und Radiochemotherapie . 373
Neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren (F. Roeder) ... 374
Adjuvante Chemotherapie (G.Michl) ... 375
Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen Karzinom des oberen Rektumdrittels (M. Rentsch) ... 376
Lokoregionäres Rezidiv (M. Rentsch) ... 379
Fernmetastasen (T. Schiergens) ... 380
Metastasenresektion ... 380
Systemische, palliative Chemotherapie ... 380
Nachsorge (T. Schiergens, M. Rentsch) ... 380
UICC-Stadium I ... 381
UICC-Stadium II, III und IV (nach kurativer Resektion) ... 381

Betreuung von Stomapatienten
E.-M. Kalusche-Bontemps, P. Zimmermann ... *389*
Quintessenz ... 393

Analkarzinom
H. Dapper, M. Jesinghaus, D. Wilhelm, M. Rentsch, R. C. Miksch, J. Neumann, S. Böck, A. Schlesinger-Raab, S. E. Combs ... *395*
Epidemiologie ... 395
Risikofaktoren ... 398
Prävention/Früherkennung ... 398
Anatomie ... 399

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Pathologie ... 399
TNM-Klassifikation (Tabelle 2) ... 400
Prognostische Faktoren ... 401
Klinik und Staging ... 401
Allgemeine Therapiestrategien ... 403
Radiochemotherapie ... 403
Radiochemotherapie versus alleinige Strahlentherapie ... 404
Mitomycin nötig? ... 404
Ersatz von Mitomycin C durch Cisplatin? ... 405
Induktionschemotherapie ... 406
Weitere Substanzen in der kombinierten Radiochemotherapie ... 406
Bestrahlungstechnik, Zielvolumina, Fraktionierung, Gesamtdosis ... 407
Brachytherapie ... 408
Adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Radiochemotherapie ... 409
Nebenwirkungen der Therapie ... 409
Akute Toxizität ... 409
Chronische Nebenwirkungen ... 409
Behandlung früher Analkarzinome ... 410
Therapie bei HIV-positiven Patienten ... 410
Perianale Karzinome (Analrandkarzinome) ... 411
Adenokarzinome des Analkanals ... 411
Therapie der Präkanzerose/Anale intra-epitheliale Neoplasie (AIN) ... 411
Rezidivtherapie ... 412
Nachsorge ... 412
Metastasierte Erkrankung ... 413
Quintessenz ... 414

Neuroendokrine Neoplasien des GastroEnteroPankreatischen Systems
C.J. Auernhammer, M.K. Angele, G. Schubert-Fritschle, T. Knösel, C. Spitzweg, Y. Mehraein, D. A. Clevert, F. Bösch, J. Schirra, H. Kramer, H. Ilhan, H. Vogelsang, A. Kleespies, M. Guba, A. Novotny, P.M. Paprottka, S. Gerum, L. Schaaf ... *417*

Gastrointestinale Lymphome
T. Weiglein, E. Hiller, S. Ihrler ... *422*
Allgemeines ... 422
Klassifizierung und Morphologie ... 423
Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MALT-Typ) des Magens (früher: niedrigmalignes MALT-Lymphom) ... 423
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens (früher: hochmalignes MALT-Lymphom) ... 425
Sonstige gastrointestinale Lymphomtypen ... 425
Lymphome des Magens ... 426
Diagnostik und Stadieneinteilung ... 426
Behandlungsstrategie ... 427
Therapie ... 428
Marginalzonenlymphome des Magens Stadium I und II ... 428
Fortgeschrittene Stadien III und IV ... 431
Hochmaligne Lymphome des Magens ... 434
Mantelzell-Lymphome (lymphomatösePolyposis) ... 435

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Follikuläre Lymphome ... 436
Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome des Dünn- und Dickdarms ... 436
Immunoproliferative Dünndarmkrankheit (IPSID) ... 437
Quintessenz ... 438

Gastrointestinale Stromatumoren
P.J. Jost, S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, R.C. Miksch, T. Kirchner, M.K. Angele, L.H. Lindner ... 441
Epidemiologie ... 441
Pathologie ... 441
Histopathologische Formen ... 441
KIT-Mutation ... 441
Chromosomale Veränderungen ... 442
Risikoeinteilung ... 442
Lokalisation und Klinik ... 443
Diagnostik ... 444
Therapie ... 445
Chirurgische Therapie ... 445
Strahlentherapie ... 447
Medikamentöse Therapie ... 447
Nachsorge ... 450
Quintessenz ... 451
Literatur ... 452

Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes
G. Keller, V. Steinke-Lange, P. Zimmermann, M. Gross, S. Langer-Freitag, J. Neumann, U. Nitsche, H. Vogelsang, H. Algül, E. Holinski-Feder ... 454
Epidemiologie ... 454
HNPCC- und Polyposis-Syndrome ... 454
Adenomatöse Polyposis-Syndrome ... 455
Serratiertes Polyposis-Syndrom ... 465
Adenomatöse Polyposis ohne Mutationsnachweis ... 470
HNPCC/Lynch-Syndrom (HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal carcinoma) ... 471
Hereditäre Aspekte sonstiger gastrointestinaler Erkrankungen ... 485
Magenkarzinom ... 485
Pankreaskarzinom ... 487
Literatur ... 490

Ernährung bei gastrointestinalen Tumoren und therapie-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen
M. E. Martignoni, J. Holch, M. H. Schoenberg, C. Schäfer, K. W. Jauch ... 492
Evaluierung und Screening des Ernährungszustandes ... 493
Perioperative Ernährung ... 494
Additive präoperative Ernährung ... 495
Parenteral ... 495
Enteral ... 495
Additive postoperative Ernährung ... 495
Parenteral ... 495
Enteral ... 495

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Totale parenterale Ernährung bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren 496
Enterale Immunonutrition 496
Praktische Durchführung der enteralen Ernährung 497
Praktische Durchführung der parenteralen Ernährung 497
Besonderheiten der Ernährung bei verschiedenen gastrointestinalen Tumoren 497
Ösophaguskarzinom 497
Magenkarzinom 498
Pankreas- und Papillenkarzinome, endokrine Tumoren 499
Hepatozelluläres Karzinom 500
Kolon- und Dünndarmkarzinom 500
Besonderheiten der Ernährung während und nach Radio- und Radiochemotherapie ... 500
Weiterführende Informationen 502
Quintessenz 502

Onkologische Nachsorge und Rehabilitation
E.-M. Kalusche-Bontemps, S. Rosenlechner, B. Weber *506*

Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation 506
Zugang zur Rehabilitationsmaßnahme 507
Kooperation zwischen Vor- und Weiterbehandelnden 508
Ziele der Rehabilitation 509
Multimodale Therapie im multiprofessionellen Team 510
Schwerpunkte der Rehabilitation bei ausgewählten Tumorerkrankungen 511
Magenkarzinom 511
Pankreaskarzinom 512
Kolorektales Karzinom 512
Einfluss von Sport und körperlicher Aktivität auf Lebensqualität und Prognose des Kolonkarzinoms 514
Zusammenfassung 516

Individualisierte Therapie des kolorektalen Karzinoms
K. Riedmann, A. Jung, H. Algül, J. Holch, B. Westphalen, T. Kirchner, P.J. Jost *518*

RAS-Mutation als prädiktiver Biomarker für Anti-EGFR-Therapien 519
Andere Biomarker 519
Monoklonale Antikörper 519
Prädiktive Biomarker für nicht zielgerichtete Chemotherapie 520
DNA-Reparatur-Gene (MMR) 520
Mikrosatelliteninstabilität als prädiktiver Biomarker für 5-Fluorouracil-Monotherapie ... 520
Mikrosatelliteninstabilität und MSI-H als molekulare Rationale für Immuncheckpoint-Inhibition 521
Mikrosatelliteninstabilität als therapierelevanter prognostischer/prädiktiver Biomarker . 521
Immunhistochemische Testung für Karzinome mit MSI-H als prädiktiven Biomarker 522
PI3KCA-Mutation als prädiktiver Biomarker für Aspirin (NSAID)-Therapie 522
Quintessenz 523

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Molekulare Charakterisierung des gastroösophagealen Adenokarzinoms
S. Lorenzen *524*
Einleitung 524
Molekularpathologie 524
Zusammenfassung 525

Psycho-onkologische Gesichtspunkte
C. Riedner, A. Beraldi, P. Heußner, S. Jung-Munkwitz *528*
Einführung 528
Screening und Diagnostik psychosozialer Belastungen 529
Belastungsaspekte 531
Belastungsaspekte infolge der Behandlung bei gastrointestinalen Tumoren allgemein 531
Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Tumoren 532
Spezielle Belastungsaspekte beim Magenkarzinom 533
Spezielle Belastungsaspekte beim Pankreaskarzinom 534
Besonderheiten des familiären Darmkrebses 535
Was ist neu? 537
Was sollte beachtet werden? 537

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe 540

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München 551
Beratungsstellen des Tumorzentrums München 551
Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM 552
Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München 553
Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM 553
Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“ 554

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom

S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith, M. Angele, P. Zimmermann, F. Roeder, M. Duma, R. Gertler

Epidemiologie

Schlagwörter

exogene Noxen • Frühkarzinome • Klassifikation der Tumorausdehnung • Prognosefaktor • Leitsymptom • Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms • Wahl des Therapiekonzepts • strahlentherapeutische Behandlung • Chemotherapie • Afterloading • neoadjuvante Radiochemotherapie • alleinige Strahlentherapie • Nebenwirkungen • Spätnebenwirkungen • intensitätsmodulierte Strahlentherapie • Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko • transthorakale Ösophagektomie • Ivor-Lewis-Prozedur • endoskopische Resektionsverfahren • Tumorrezidiv • diffus metastasierte Erkrankung • Lebensqualität

Die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre zeigt weltweit erhebliche regionale Unterschiede. Während im Iran, einigen asiatischen Ländern und im subsaharischen Ostafrika die höchsten Inzidenzraten von 50–>200/100 000 Einwohner gefunden werden, und der histologische Subtyp des Plattenepithelkarzinoms hier mit über 90 % der überwiegende aller Speisenröhrenmalignome ist, stellt dieser Tumor in Deutschland eine relativ seltene Erkrankung dar (Bosman FT 2010). Die Inzidenz in Deutschland beträgt 5–6/100 000 Einwohner, wobei Männer ungefähr 7 × häufiger erkranken als Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 65 Jahren, während Frauen im Durchschnitt mit 70 Jahren erkranken. Der Tumor zeigt eine hohe Mortalitätsrate, da plattenepitheliale Ösophaguskarzinome nach wie vor in über 70 % der Fälle in den fortgeschrittenen Stadien UICC III und IV diagnostiziert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtheit der Ösophaguskarzinompatienten liegt entsprechend niedrig bei 10–20 % (Bosman FT 2010).

Risikofaktoren

Klassische Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus stellen vor allem exogene Noxen wie hochprozentiger und Nikotin dar. Die Kombination beider Faktoren zeigt dabei einen synergistischen Effekt. Darüber hinaus scheinen Mangelernährung sowie die fehlende Aufnahme von Obst und Gemüse das Risiko zusätzlich zu erhöhen. Umgekehrt soll die Aufnahme von Obst und Gemüse (Vitamin C, Beta-Karotin) einen protektiven Einfluss haben. Die Einnahme heißer Getränke wiederum erhöht das Ösophaguskarzinomrisiko. Wei-

Nikotin

Mangelernährung fehlende Aufnahme von Obst und Gemüse

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Säure- bzw. Laugenverätzung vorausgegangene Strahlentherapie

terhin tritt das ösophageale Plattenepithelkarzinom gehäuft bei Patienten mit Plummer-Vinson-Syndrom, Zöliakie, Sklerodermie, perniziöser Anämie, langjähriger Achalasie, in Ösophagusdivertikeln sowie nach vorangegangener Säure- bzw. Laugenverätzung des Ösophagus auf. Ein erhöhtes Risiko besteht auch nach vorausgegangener Strahlentherapie des Halses oder des Thorax. Bezüglich der Rolle von humanen Papillomviren bei der Entstehung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse, wobei auch hier von bedeutsamen regionalen Unterschieden auszugehen ist. Tylosis palmaris et plantaris ist eine seltene, familiär gehäuft auftretende Hauterkrankung, die mit einer über 90 %igen Inzidenz des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms einhergeht.

Bis zur Entwicklung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bedarf es nach heutiger Auffassung mehrerer Schritte. Hierbei entwickelt sich das normale ösophageale Plattenepithel über Zwischenstufen (Basalzellhyperplasie und intra-epitheliale Neoplasie) in das eigentliche invasive Plattenepithelkarzinom. Entsprechend werden intra-epitheliale Neoplasien wesentlich häufiger in Hochrisikoregionen als in Niedrigrisikoregionen gesehen. Darüber hinaus finden sich in der Nachbarschaft von invasiven Plattenepithelkarzinomen in bis zu 20 % der Fälle plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasien. Epidemiologische Follow-up-Untersuchungen zeigen eine Erhöhung des Risikos für die Entstehung des invasiven Plattenepithelkarzinoms bei einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie um den Faktor 2 und bei einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie um den Faktor 60–70.

Anatomie

Die Lage von Ösophaguskarzinomen kann topographisch-anatomisch (zervikal, thorakal, abdominal) und in Ösophagusdritteln (oberes, mittleres, unteres Drittel) angegeben werden. Für therapeutische Überlegungen (vor allem aus Sicht der modernen Chirurgie) ist zudem eine Lokalisationsbeschreibung anhand des Bezugs zum Tracheobronchialsystem am sinnvollsten. Es werden rein zervikale Karzinome, Karzinome mit Bezug zum Tracheobronchialsystem (suprabifurkale Karzinome) und Karzinome unterhalb der Trachealbifurkation (infrabifurkale Karzinome, auch ohne Kontakt zum linken Hauptbronchus) unterschieden (Abbildung 1). Während infrabifurkale Karzinome selbst im lokal fortgeschrittenen Stadium meist primär R0-resektabel erscheinen, sind die Resektionsgrenzen zum Erreichen einer R0-Resektion bei suprabifurkalen Tumoren aufgrund der direkten Nachbarschaft von Ösophagus zur Trachea bzw. zum linken Hauptbronchus deutlicher enger. Bei zervikaler Tumorlokalisation ist insbesondere nach operativer Therapie eine zu erwartende eingeschränkte Schluckfunktion zu beachten.

Pathologie, Typisierung, Ausbreitungsstadien (TNM-Klassifikation)

Definition, Morphologie

Die derzeit gültige WHO-Klassifikation definiert das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als malignen epithelialen Tumor mit plattenepithelialer Zelldiffe-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

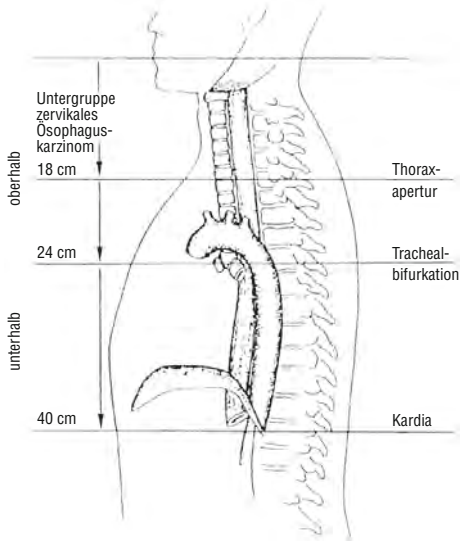


Abbildung 1 *Klassifikation der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus nach topographischen Gesichtspunkten.*

renzierung (Bosman FT 2010). Als Frühkarzinome werden dabei Tumoren definiert, deren Infiltration auf die Mukosa und Submukosa begrenzt ist (T1), und zwar unabhängig vom möglichen Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. In China und Japan wird die Bezeichnung Frühkarzinom hingegen nur für Tumoren verwendet, die nicht tiefer als die Sumukosa infiltrieren und nicht metastasiert haben. Das auf die Mukosa oder Submukosa beschränkte Frühkarzinom kann hinsichtlich seiner Wuchsform in Anlehnung an das Magenfrühkarzinom weiter klassifiziert werden. Es werden Tumoren mit exophytischem Wachstum, flachem Wachstum oder exkaviertem Wachstum unterschieden. Diese Klassifikation hat insbesondere in der Therapieplanung vor einer endoskopischen Therapie Relevanz, da es Hinweise darauf gibt, dass polypöse und exkavierte Tumoren häufiger als flache Tumoren bereits die Submukosa infiltriert haben und damit für eine endoskopische Therapie nicht in Betracht kommen.

Mukosa
Submukosa

Als lokal fortgeschritten werden Karzinome bezeichnet, die die Lamina muscularis propria überschreiten. Auch hier werden drei verschiedene Wachstumsformen unterschieden,

- das polypöse Karzinom mit überwiegend exophytischer Wachstumskomponente und scharfer Abgrenzung zur Umgebung
- das ulzeröse Karzinom mit überwiegend intramuralem Wachstum, zentraler Ulzeration und erhabenen Ulkusrändern und
- das infiltrative Karzinom mit ebenfalls dominant intramuralem Wachstum, aber unscharfer Abgrenzung zur Umgebung; diese Form ist die seltenste, allerdings häufig mit tumorbedingten Ösophagusstenosen assoziiert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Die Graduierung der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (Tabelle 1) basiert auf den Parametern Mitoseaktivität, dem Umfang bzw. dem prozentualen Anteil reifender plattenepitelialer Zellen sowie nukleären Atypien, ist jedoch nicht standardisiert, unterliegt einer starken Interobservervariabilität und weist keine ausreichende prognostische Relevanz auf (Jesinghaus M 2017). Seltene histologische Varianten der Graduierung sind das verruköse Plattenepithelkarzinom, das Spindelzellkarzinom sowie das basaloide Plattenepithelkarzinom. Wie bei anderen Tumorentitäten zeigt sich auch für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, dass die Art der Invasion und das Ausmaß der entzündlichen Begleitreaktion eine unabhängige prognostische Bedeutung haben. Die Graduierung anhand der Kontur der Invasionsfront (sog. Budding) hat sich auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus als prognostisch relevant erwiesen, ist jedoch in der Routinediagnostik bislang nicht etabliert (Jesinghaus M 2017).

TNM-Klassifikation

Für die Klassifikation der Tumorausdehnung wird die TNM-Klassifikation (Tabelle 2) verwendet (Brierley JD 2017). Für Tumoren, die eine präoperative Therapie erhalten haben, sollte zudem auch der histopathologische Grad der Tumorregression angegeben werden. Im Tumorzentrum München wird die von Becker et al. für Magenkarzinome beschriebene Regressionsgraduierung verwendet, die sich auch für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus als prognostisch relevant erwiesen hat (Becker K 2003, Brucher BL 2006).

Tumorregression
Regressionsgraduierung

Tabelle 1 Graduierung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus.

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Tabelle 2 TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (8.Auflage, 2017).

Tis	Carcinoma in situ/hochgradige intraepitheliale Neoplasie
T1	Lamina propria oder Submucosa T1a Lamina propria oder Muscularis mucosae T1b Submucosa
T2	Muscularis propria
T3	Adventitia
T4	Angrenzende Strukturen T4a Pleura, Perikard,Vena azygos, Zwerchfell oder angrenzendes Peritoneum T4b andere angrenzende Strukturen, z. B. Aorta, Wirbelkörper, Trachea
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	1–2 regionale Lymphknotenmetastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Tabelle 2 Fortsetzung.

N2	3–6 regionale Lymphknotenmetastasen
N3	> 6 regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Lokalisation und Ausbreitung

Die meisten ösophagealen Plattenepithelkarzinome treten im mittleren und unteren Ösophagusdrittel auf, das obere Drittel ist nur in 10–15 % der Fälle betroffen. Die direkte Ausbreitung des ösophagealen Plattenepithelkarzinoms betrifft zunächst die Wandschichten der Speiseröhre und anschließend die angrenzenden Gewebe und Organe (Pleura, Perikard, Peritoneum, Zwerchfell, Tracheobronchialsystem, Aorta, Wirbelkörper). Metastasen sind am häufigsten in regionären Lymphknoten lokalisiert. Das Risiko für Lymphknotenmetastasen steigt von etwa 5 % bei Mukosakarzinomen auf 20 %–40 % bei Submukosakarzinomen bis zu über 80 % bei organüberschreitend wachsenden Karzinomen. Entsprechend ihrer Primärlokalisation metastasieren Karzinome des oberen Ösophagusdrittels in der Regel zunächst in zervikale und mediastinale Lymphknoten, während Tumoren des mittleren Drittels vorwiegend in die mediastinalen und epigastrischen Lymphknoten metastasieren. Karzinome des unteren Ösophagusdrittels metastasieren in die unteren mediastinalen und abdominellen Lymphknoten. Eine Tumorinfiltration von Blut- und Lymphgefäßen kann bereits in frühen Tumorstadien erfolgen. Die Prävalenz steigt signifikant mit zunehmender Tiefeninfiltration des Primärtumors an mit Lymphangiosis-carcinomatosa-Raten von circa 30 % bei T1/2-Tumoren im Vergleich zu knapp 50 % bei T3/4-Tumoren. In diesem Zusammenhang ist auch die intraösophageale Metastasierung als besondere Form der Tumorausbreitung zu nennen, die ihren Ausgang von einem Tumorzellwachstum in submukösen Lymphgefäßen nimmt (submuköser Lymphangiosisstrang). Dies kann bei bis zu 30 % der fortgeschrittenen Karzinome, zu einem geringen Prozentsatz (ca. 5 %) aber auch bei Frühkarzinomen, beobachtet werden. Eine Fernmetastasierung zeigt sich am häufigsten in Lunge und Leber, sowie in Nebennieren, Nieren und dem zentralen Nervensystem (Bosman FT 2010).

Prognostische und prädiktive Faktoren

Tumorstadium

Der wichtigste Prognosefaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist das Tumorstadium, das auf der UICC-Klassifikation beruht (Brierley JD 2017). In Tabelle 3 ist die anatomische Stadieneinteilung der UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2017) dargestellt. Die AJCC schlägt zudem eine prognostische Stadieneinteilung vor, die neben der anatomischen Tumorausdehnung (T, N, M) zusätzlich die Tumorgraduierung und die Tumorlokalisation berücksichtigt. Im Tumorzentrum München wird ausschließlich die UICC-Stadieneinteilung angewandt. Die stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebensraten werden mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

bis zu 70 % im UICC-Stadium I, 30 % im Stadium II, 15 % im Stadium III und 5 % im Stadium IV angegeben.

Tabelle 3 *Klinische Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms (UICC, 8. Auflage 2017).*

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2 T3	N0, N1 N0	M0 M0
Stadium III	T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stadium IVA	T4a, T4b Jedes T	jedes N N3	M0 M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Allgemeinzustand
Komorbiditäten
Tumortherapie
Residualtumorstatus
R-Klassifikation
zirkumferenter Resektionsrand
Blut- und Lymphgefäßinvasionen
Ratio
Regression

Weitere etablierte Prognosefaktoren sind der Allgemeinzustand des Patienten, relevante Komorbiditäten, die Art der möglichen Tumortherapie sowie der Residualtumorstatus nach Tumorresektion (R-Klassifikation), soweit es sich um eine Infiltration des oralen bzw. des aboralen Absetzungsrandes handelt. Kontrovers diskutiert wird dagegen die prognostische Bedeutung einer Infiltration des zirkumferenten Resektionsrandes. Auch der Nachweis von Blut- und Lymphgefäßinvasionen wird als prognostisch relevant beschrieben. Zudem wird die Ratio aus metastatisch befallenen Lymphknoten und der Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten am Ösophagektomiepräparat als prognoserelevanter Faktor vorgeschlagen. Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte hat sich das Ansprechen des Tumors auf eine Radio(chemo)therapie (Regression) ebenfalls als prognostisch relevant herausgestellt (Brucher BL 2006). Hingegen zeigten die Proliferationsrate der Tumorzellen und die DNA-Ploidie in Studien keinen reproduzierbar signifikanten prognostischen Wert. Ebenso hat sich das Tumorgrading nicht als prognostisch signifikant herausgestellt.

Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen zu Aberrationen von Genen aus der Gruppe der Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren, von Transkriptionsfaktoren, zellzyklusregulierenden Genen, Zelladhäsionsmolekülen sowie Regulatoren der Apoptose durchgeführt wurden, und molekulare Signaturen in einzelnen Studien als unabhängige prognostische Faktoren herausgearbeitet wurden, konnten diese Erkenntnisse bislang nicht in den klinischen Alltag übertragen werden. Gleiches gilt für die Thematik der Prädiktion des Ansprechens auf Radiotherapie (RTX) oder Chemotherapie (CTX). Auch hier konnte trotz einiger vielversprechender Studien bislang kein molekularer Marker identifiziert werden, der das Ansprechen auf eine R/CTX sicher vorhersagen konnte.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Klinik, Diagnostik und Staging

Dysphagie
Odynophagie

Das Leitsymptom von Karzinomen des Ösophagus ist die Dysphagie oder Odynophagie. Im Frühstadium ist der Tumor jedoch asymptomatisch, sodass bei Diagnosestellung meistens bereits ein fortgeschrittenes Stadium vorliegt. Frühe Tumorstadien werden daher eher zufällig im Rahmen einer Endoskopie zur Abklärung anderer Symptome oder im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei Karzinomen des Mund-Kiefer-Bereiches oder des Larynx detektiert. Eine „Screeninguntersuchung" von Risikogruppen (überdurchschnittlich hoher Alkohol- und Nikotinkonsum) kann bei vergleichsweise geringer Tumorinzidenz derzeit nicht allgemein empfohlen werden.

videoendoskopische Biopsie

Zum Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist die hochauflösende videoendoskopische Untersuchung mit gezielter Biopsie obligat. Im Falle einer geplanten endoskopischen Resektion sollten im Vorfeld möglichst wenig Biopsien entnommen werden um eine submukosale Fibrosierung, welche insbesondere die Durchführung einer ESD unnötig verkomplizieren kann, zu vermeiden.

Färbung mit Lugolscher Lösung

Durch Färbung mit Lugolscher Lösung kann die Ausbeute neoplastischer Läsionen um circa 30 % erhöht werden (neoplastisches Gewebe ist glykogenarm und wird somit nicht angefärbt) (Inoue H 2001). Zudem ist eine Lugolfärbung hilfreich bei der Abgrenzung der lateralen Ränder von oberflächlichen Tumoren und vor allem bei der Detektion synchroner ösophagealer Läsionen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass neben malignen Veränderungen auch entzündliche Schleimhautveränderungen von der Färbung ausgespart bleiben, so dass die Spezifität der Chromoendoskopie mit Lugolscher Lösung folglich relativ niedrig ist. Ein weiterer Nachteil besteht in der Induktion einer Fibrosierung, so dass im Falle einer geplanten endoskopischen Resektion eine Lugol-Färbung nur unmittelbar vor dem geplanten Eingriff erfolgen sollte.

virtuelle Chromoendoskopie
Narrow-Band-Imaging

Die durch neuere Technologien verfügbare virtuelle Chromoendoskopie wie beispielsweise das Narrow-Band-Imaging (NBI) zielen darauf ab, die digitale Änderung des Farbspektrums mittels bestimmter Lichtfilter eine bessere Darstellung von Kapillargefäßen sowie der Mukosabeschaffenheit zu ermöglichen und somit als diagnostisches Kriterium zur Detektion früher Neoplasien zu nutzen. NBI hat sich als sehr nützlich in der Detektion von ösophagealen Neoplasien bei Hochrisikopatienten gezeigt und konnte sogar eine vergleichbare Sensitivität bei besserer Spezifität im Vergleich zur Lugol-Färbung aufzeigen (Lee CT 2010, Takenaka R 2009, Kuraoka K 2009,). Sein Einsatz sollte somit im Rahmen der endoskopischen Diagnostik des ösophagealen Plattenepithelcarcinoms falls verfügbar regelhaft erfolgen.

Für eine optimale Therapieplanung ist ein möglichst genaues Staging der Tumorerkrankung Voraussetzung (Tabelle 4). Dieses beinhaltet neben der hochauflösenden Endoskopie mit gezielter Biopsie (einschließlich (virtueller) Chromoendoskopie) zunächst die Endosonographie zur Klärung der Tumorinfiltrationstiefe und des regionalen Lymphknotenstatus. Die diagnostische Treffsicherheit der Endosonographie in der Vorhersage des T-Stadiums liegt hierbei in erfahrenen Händen bei ca. 80–90 %, während für regionale Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 76 % und Spezifität von 72 % zu erwarten ist (Rampado S 2008, Sgouakis G 2011, Thosani N 2012). Kann die Tumorstenose mit der Endosonographiesonde nicht passiert werden, so ist zumindest in der Regel eine eingeschränkte Beurteilung der kranialen Tumoranteile durch ein Aufsetzen der Endosonographiesonde

Endosonographie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

auf den Tumor möglich. Meistens ist in diesem Fall jedoch bereits von einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (mindestens T3) auszugehen.

Computertomographie
Positronenemissionstomographie

Die Abklärung von Lymphknoten- und Fernmetastasen erfolgt neben der körperlichen Untersuchung mit Fokus auf tastbare Lymphknoten mittels Computertomographie des Thorax und des Abdomens (einschließlich des Halses bei suprabifurkalen Ösophaguskarzinomen). Die Positronenemissionstomographie (PET) ergibt eine höhere Ausbeute des Nachweises von Fernmetastasen und ist geeignet, eine regionale Lymphknotenmetastasierung zu verifizieren (Fletcher JW 2008). Außerdem kann sie im Falle einer geplanten (neoadjuvanten) Radiotherapie wertvolle Hinweise zur Zielvolumendefinition sowie im Rahmen der Responseevaluation liefern. Die aktuelle S3-Leitlinie schlägt vor, dass das PET-CT bei lokal fortgeschrittenen, nodal positiven Patienten zum M-Staging eingesetzt werden kann, wenn sich aus dem Ergebnis eine klinische Relevanz für das Behandlungskonzept ergibt. Weitere gezielte diagnostische Maßnahmen richten sich nach der Lokalisation des Tumors (Bronchoskopie bei Tumoren mit Bezug zum Tracheobronchialsystem) oder entsprechenden klinischen Hinweisen (Skelettszintigraphie, kranielle CT/MRT). Tumormarker sind im Rahmen der initialen Diagnostik unspezifisch und wenig sensitiv.

Therapie

Allgemeine Therapiestrategien

Obwohl die Prognose des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus insgesamt schlecht ist, handelt es sich hierbei um eine durchaus kurativ behandelbare Tumorentität, für die eine Vielzahl differenzierter Behandlungskonzepte vorliegt. Die Wahl des Therapiekonzepts erfolgt in Abhängigkeit vom Tumorstadium sowie den Gegebenheiten und Wünschen des Patienten/der Patientin. Im Rahmen eines stadienabhängigen Therapiealgorithmus kommen nur bei sehr frühen Tumorstadien (maximal T1bsm1, N0, M0), mit keinem oder minimalen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung, endoskopische Resektionsverfahren in Betracht, wobei zu beachten gilt, dass die Inzidenz der Lymphknotenmetastasierung stark von der Invasionstiefe, Differenzierung sowie lymphatischen und vaskulären Invasion abhängt. Ansonsten stehen für alle nicht fernmetastasierten Tumorstadien (jedes T, jedes N, M0) die chirurgische Resektion, die Radio(chemo)therapie oder die Kombination dieser beiden als neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der Operation zur Verfügung. Eine primäre Operation (ohne neoadjuvante Radiochemotherapie) ist nur bei frühen und nodal negativen Tumorstadien (T1/2, N0, M0) zu empfehlen. Operationen fortgeschrittener, nicht fernmetastasierter Ösophaguskarzinome sind heutzutage in multimodale Therapiekonzepte einzubeziehen. Prinzipiell werden sowohl die Operation (mit oder ohne neoadjuvante Radio(chemo)therapie) als auch die definitive Radio(chemo)therapie in kurativer Intention durchgeführt. Wie oben bereits erwähnt, ist hierbei das Ansprechen des Tumors auf die Radio(chemo)therapie (Regressionsgrad) prognostisch entscheidend (Brucher LBL 2006, Bedenne L 2007). Bei ausbleibendem oder schlechtem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie stellt nur noch die Operation eine Chance auf Kuration dar, vorausgesetzt es besteht R0-Resektabiliät. Da eine Evaluation des Ansprechens unter laufender Radio(chemo)therapie derzeit nicht sicher möglich ist, hat die Entscheidung über jedes Therapiekonzept unbedingt initial prätherapeutisch

stadienabhängiger Therapiealgorithmus
endoskopische Resektionsverfahren

Radio(chemo)therapie
chirurgische Resektion
Kombination

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

im interdisziplinären Konsens zu erfolgen. Zudem muss selbstverständlich immer eine ausführliche Aufklärung des Patienten/der Patientin über die bei ihm/ihr in Frage kommenden Therapieoptionen und deren Chancen und Risiken durchgeführt werden.

Tumorstadium
Performancestatus
Allgemeinzustand
Komorbiditäten
Compliance

Für die Wahl des Therapiekonzeptes sind neben dem Tumorstadium auch patientenspezifische Merkmale wie Allgemeinzustand, Performancestatus, Komorbiditäten (insbesondere pulmonal, kardial, hepatisch und -renal) und die Compliance entscheidend. Diese bedingen nicht nur die (funktionelle) Operabilität, sondern können auch Kontraindikationen für eine Radio(chemo)therapie darstellen. Ein florider Alkoholabusus oder eine gestörte Compliance des Patienten erschweren in der Regel aufwendige Therapieverfahren.

Nicht selten ist vor allem bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren die Sicherung der Ernährung vor Beginn einer zielgerichteten Therapie essenziell. Dies sollte möglichst enteral via perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) erfolgen, ansonsten parenteral via Port.

Radiotherapie

Indikationen

Die Radiotherapie oder die Radiochemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sowohl in der neoadjuvanten Situation vor Operation als auch als alleinige Therapie in kurativer Intention angewendet. Auch im palliativen Setting ist die Strahlen- oder Strahlenchemotherapie zur Linderung oder Prävention von Symptomen oder zur Verlängerung der lokalen Kontrolle und des Überlebens eine sinnvolle Behandlungsoption. Derzeit weisen mehrere randomisierte Studien darauf hin, dass die definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention der Operation (± neoadjuvanter Radiochemotherapie) hinsichtlich des Überlebens gleichwertig ist (Pöttgen C 2012, Bedenne L 2007, Stahl M 2005). Gegenüber der Operation hat die Strahlentherapie bzw. die Strahlenchemotherapie den Vorteil, nicht invasiv zu sein, nicht zu einer Immobilisierung der Patienten zu führen und auch dann noch durchgeführt werden zu können, wenn die Patienten aufgrund von Komorbiditäten inoperabel sind.

Strahlentherapeutische Techniken, Fraktionierung, begleitende Chemotherapie

Da die Strahlentherapie nur dort wirkt, wo ausreichend Dosis appliziert wird, ist ein akkurates Staging mit vollständiger Darstellung des Tumors in der Schnittbildgebung vor Beginn der Bestrahlungsplanung unabdingbar. Falls der Tumor nur in der Endoskopie bzw. im endoskopischen Ultraschall darstellbar ist, sollten die obere und untere Tumorgrenze vor Anfertigung der Planungs-CT clipmarkiert werden. Untersuchungen deuten darauf hin, dass für die Detektion befallener Lymphknoten die FDG-PET im direkten Vergleich mit der CT eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität besitzt (Kato H 2002). Dies ist zu berücksichtigen, da der Befall von tumordistanten Lymphknoten unter Umständen das radiotherapeutische Konzept (Zielvolumen, Dosisverschreibung) fundamental ändern kann.

3D-konformale, CT-basierte Strahlentherapie

Standard in der strahlentherapeutischen Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sind die 3D-konformale, CT-basierte Strahlentherapie bzw.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

intensitätsmodulierte Radiotherapie

die intensitätsmodulierte Radiotherapie. In der neoadjuvanten Situation wird eine Gesamtdosis von 41,4–50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy innerhalb von 5 Wochen verabreicht. In der definitiven Situation werden bei der kombinierten Radiochemotherapie 50–60 Gy in 5–6 Wochen verabreicht. Die bei der Radiochemotherapie bevorzugt parallel zur Strahlentherapie verabreichten Substanzen sind Cisplatin und 5-FU bzw. Paclitaxel und Carboplatin.

Strahlensensibilisierung parallele Applikation

Die parallel zur Strahlentherapie applizierte Chemotherapie wird hauptsächlich zur Strahlensensibilisierung eingesetzt, um so die Effektivität der Strahlentherapie zu erhöhen. Wichtig ist hierbei die parallele Applikation von Strahlentherapie und Chemotherapie, die sequenzielle Verabreichung, d. h. die Gabe der Chemotherapie vor oder nach der Strahlen-therapie bringt keine zusätzliche Effektivität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie (Wong R). Es existieren unterschiedlichste Radiochemotherapie-Schemata. Außerhalb klinischer Studien stellen die in Tabelle 4 aufgeführten Schemata gute Therapie-optionen dar.

Tabelle 4 *Empfohlene Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (cT 2–4 bzw. cN 1–3)*

Radiotherapie	Neoadjuvant: 41,4–50,4 Gy; 1,8–2,0 Gy/Tag Definitiv: 50–60 Gy; 1,8–2 Gy/Tag	5x/Woche
Chemotherapie Regime 1		
Cisplatin	75 mg/m^2 Kurzinfusion alternativ: 20 mg/m^2 Kurzinfusion	Tag 1 und 29 Tag 1–5 und 29–33
5-Fluorouracil	1 000 mg/m^2 kontinuierliche Infusion alternativ: 225 mg/m^2 kontinuierliche Infusion alternativ: 500 mg/m^2	Tag 1–4 und Tag 29–32 Tag 1–39 Tag 1–5 und 29–33
Chemotherapie Regime 2		
Carboplatin	AUC2	wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22 und 29)
Paclitaxel	50 mg/m^2	wöchentlich (Tag 1, 8, 15, 22 und 29)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Afterloading

Der Nutzen eines Afterloading-Boostes zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie ist nicht erwiesen. In der kurativen Situation kann ein Afterloading in speziellen Situationen bei oberflächlichen Tumoren eingesetzt werden. Eine Afterloading-Behandlung ist in der palliativen Situation eine sinnvolle Therapieoption. Zwei randomisierte Studien haben eine bessere langfristige Palliation der Dysphagie durch eine einmaligen Brachytherapie und eine geringe Komplikationsrate im Vergleich zum Metallstent gezeigt (Homs MY 2004, Berquist H 2005)

Palliation der Dysphagie
geringe Komplikationsrate

Neoadjuvante Radiochemotherapie

In der Vergangenheit wurden mehrere randomisierte klinische Studien durchgeführt, die den Stellenwert neoadjuvanter Therapiekonzepte untersucht haben. Die meisten Studien schlossen sowohl Patienten mit Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen des Ösophagus ein. Die Einschlusskriterien (u. a. Tumorstadium, Tumorentität, Tumorlokalisation) unterschieden sich ebenso wie die Therapiekonzepte (Art und Dosierung der Chemotherapie; Gesamtdosis, Fraktionierung und Größe des Zielvolumens der Radiotherapie) beträchtlich, was die Durchführung von Metaanalysen erschwert. Zwei Einzelstudien sowie mehrere Metaanalysen zeigten, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Operation führt. Im sog. CROSS trial (van Hagen 2012) wurden 368 Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom zwischen neoadjuvanter RCHT und OP randomisiert. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurde ein überschaubares Volumen mit einer eher geringen Dosis (41,4 Gy) bestrahlt und mit einer simultanen wöchentlichen Gabe von Carboplatin/Paclitaxel kombiniert, während sonst typischerweise größere Volumina, etwas höhere Dosen in Kombination mit Cisplatin/5-FU zum Einsatz kamen. In dieser Studie konnte nicht nur deutlicher Anstieg der pCR-Raten und der R0-Resektionsraten, sondern auch ein ausgeprägter Überlebensvorteil (median 49 vs 24 Monate) gezeigt werden. Daneben fand sich eine sehr geringe Rate an höhergradiger Toxizität und das Fehlen jeglicher Erhöhung der postoperativen Komplikationsrate (4 % in beiden Armen). Die jüngste Metaanalyse schloss 12 randomisierte Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (1 854 Patienten), neun randomisierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie (1 981 Patienten), sowie zwei randomisierte Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Chemotherapie ein (Sjooquist KM 2011). Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Resektion (HR 0,78 (0,01–0,88); $p < 0{,}001$) mit einem absoluten Überlebensvorteil von 8,7 % nach zwei Jahren bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus.

Überlebensvorteil

Anstieg der pCR-Raten
R0-Resektionsraten

Für die kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Operation ist von einer etwas höheren Toxizität im Vergleich zur alleinigen Operation auszugehen, sodass durch ein umfassendes prätherapeutisches Risikoassessment geeignete Patienten für dieses Vorgehen selektioniert werden sollen. Während der Therapie sollten der Patient engmaschig überwacht und supportive Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist für diese Behandlung unumgänglich.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Für die alleinige Strahlentherapie im neoadjuvanten Setting konnte bisher kein Überlebensvorteil gefunden werden, sodass in multimodalen Therapiekonzepten für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standard anzusehen ist.

Adjuvante Radio(chemo)therapie

kein Überlebensvorteil

Für die adjuvante alleinige Strahlentherapie zeigte sich kein Überlebensvorteil (Malthaner RA 2004). Zum Einsatz der adjuvanten Radiochemotherapie gibt es bislang keine randomisierten Studien. Nicht-randomisierte Daten legen eine erhöhte lokale Kontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben nahe. In bestimmten Situationen, z. B. nach unvollständiger Resektion, sollte über die Applikation der adjuvanten Radiochemotherapie individuell und interdisziplinär entschieden werden. Allerdings bieten neoadjuvante Ansätze wesentliche Vorteile, z. B. die mögliche Verbesserung der Operabilität bzw. die Erhöhung der R0-Resektionsrate, die Möglichkeit zur Responsevaluation im Hinblick auf weitere Therapiestratifizierung sowie die typischerweise kleineren Zielvolumen und geringeren Dosen, und sollten deshalb bevorzugt angewendet werden.

individuell und interdisziplinär

Die Immuncheckpoint-Inhibition ist in zahlreichen Ländern und Regionen – nicht jedoch in Deutschland und der Europäischen Region – etablierte Behandlung für chemorefraktäre Ösophagus- und Magenkarzinome. Demnach gibt es für den Einsatz von Immuncheckpoint Inhibitoren außerhalb von klinischen Studien in Deutschland bislang keine Zulassung.

Das Potential der Immuntherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms wurde erst kürzlich im Rahmen des ESMO 2020 Kongresses verdeutlicht. Im Rahmen der CheckMate577 Studie wurde der Einsatz der PD-1 Inhibitors Nivolumab im adjuvanten Setting untersucht. In dieser Phase-III-Studie wurden 794 Patienten mit lokalisiertem Ösophagus- und gastroösophagealen Übergangskarzinom im UICC Stadium II/III eingeschlossen. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und onkologischer R0-Resektion erhielten die Patienten eine adjuvante zweiwöchentliche Therapie mit Nivolumab oder Placebo über 16 Wochen, gefolgt von Nivolumab oder Placebo in vierwöchentlichen Abstand. Die maximale Therapiedauer betrug ein Jahr. Die adjuvante Therapie mit Nivolumab führte im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Verdoppelung des krankheitsfreien Überlebens mit 22,4 Monaten versus 11,0 Monaten (DFS HR 0,69; $p = 0{,}0003$). Nivolumab wurde gut vertragen und zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Inzidenz von schweren Therapie-assoziierten Nebenwirkungen war ≤ 9 % gegenüber 3 % im Placebo-Arm. Die CheckMate577 Studie zeigt somit erstmalig seit Jahren einen Fortschritt in der adjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms und legt eindrücklich nahe, dass die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab das Potential zu einer neuen Standardtherapie hat.

Definitive alleinige Strahlen(chemo)therapie

Eine alleinige Strahlentherapie oder eine kombinierte Strahlenchemotherapie kann Plattenepithelkarzinome des Ösophagus heilen. In der RTOG-Studie 85–01 fand sich nach Radiochemotherapie mit 50 Gy und Cisplatin/5-FU ein 5-Jahres-Überleben von 26 % (Cooper JS 1999). Diese Ergebnisse wurden durch neuere Stu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

dien bestätigt bzw. übertroffen (z. B. SCOPE-1) In (Crosby T 2013). Derzeit liegen Daten von insgesamt fünf randomisierten Studien vor, die eine definitive Radio(chemo)therapie mit einer Operation ± neoadjuvanter Radiochemotherapie vergleichen. Drei dieser Studien sind voll publiziert (Bedenne L 2007, Chiu PW 2005, Stahl M 2005), einzelne Daten der beiden anderen Studien liegen bislang nur als Abstract vor (Carstens H 2007, Yu J 2006).

In der französischen Studie von Bedenne et al. erhielten 259 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Plattenepithel- oder Adenokarzinomen des Ösophagus zunächst nach einer Radiochemotherapie (30 Gy in 3 Gy pro Fraktion oder 46 Gy in 2 Gy pro Fraktion sowie 2-mal Cisplatin/5-FU) (Bedenne L 2007). Nur Patienten, die auf diese Induktions-Radiochemotherapie ansprachen, wurden randomisiert entweder für eine Operation (Arm A) oder die Fortsetzung der Radiochemotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy bzw. 66 Gy (Arm B). Das 2-Jahres-Überleben (34 % versus 40 %) und das mediane Überleben (17,7 Monate versus 19,3 Monate) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Armen. Die 2-Jahres-lokale-Kontrollrate war im Operationsarm signifikant höher (66 % versus 57 %), jedoch auch die 3-Monats-Mortalität (9,3 % versus 0,8 %). Eine klare methodische Schwäche dieser Studie ist die Beurteilung des Ansprechens auf die Induktions-Radiochemotherapie mittels Ösophagogramm und Dysphagieverlauf.

In die Studie von Stahl et al. wurden 172 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eingeschlossen (Stahl M 2005). Alle Patienten erhielten zunächst eine Chemotherapie mit drei Zyklen 5-FU, Leukovorin, Etoposid und Cisplatin (FLEP), gefolgt von einer Radiochemotherapie (40 Gy und 1-mal Cisplatin/Etoposid). In den Arm A randomisierte Patienten wurden operiert, Patienten im Arm B erhielten eine Fortführung der Strahlentherapie mit 20–25 Gy ± Afterloading. Das 2-Jahres-Überleben (40 % versus 35 %) und das mediane Überleben (16,4 Monate versus 14,9 Monate) unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Armen. Korrespondierend zu den Ergebnissen von Bedenne et al. zeigte sich eine signifikant höhere lokale Kontrollrate im Operationsarm (64 % versus 41 %) bei einer höheren Letalität (12,8 % versus 3,5 %). Ein Update dieser Studie mit einem medianen Follow-up von 10 Jahren zeigte ein grenzwertig besseres 10-Jahres-Überleben für den operativen Arm (19 % versus 12 %, $p = 0{,}06$) (Stahl M 2008). Allerdings war dieser Überlebensvorteil in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht nachweisbar. Auch die Studie von Stahl et al. weist methodische Schwächen auf: Zum einen ist das verwendete Etoposid kein Radiosensitizer und wird normalerweise nicht für eine Radiochemotherapie bei Ösophagus-Karzinomen verwendet, zum anderen wurde die Chemotherapie nur einmal parallel zur Strahlentherapie verabreicht. Somit muss die Radiochemotherapie in dieser Studie als suboptimal angesehen werden.

Im Jahr 2013 wurde ein Update der Studie von Chiu et al. publiziert (Chiu PW 2005, Teoh AY 2013). Die Studie randomisierte zwischen 2 000 und 200 481 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige Operation oder eine definitive Radiochemotherapie (50–60 Gy und Cisplatin/5-FU). Das 2-Jahres- und das 5-Jahres-Überleben unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Armen (55 % versus 58 % bzw. 29 % versus 50 %). Es gilt zu beachten, dass, wie oben ausgeführt, inzwischen die Überlegenheit der Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Operation nachgewiesen ist, und somit die operierten Patienten in dieser Studie nach heutigem Wissen „untertherapiert" wurden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Gleichwertigkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens

Eine Metaanalyse aller publizierter Studien zeigte die Gleichwertigkeit von definitiver Radiochemotherapie und Operation hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,98 (0,8–1,2); p = 0,84). Im definitiven Radiochemotherapiearm gab es einen Trend zu mehr tumorbedingten Todesfällen (HR 1,19 (0,98–1,44); p = 0,07), meist bedingt durch eine lokoregionäre Progression (HR 1,54 (1,2–1,98); p < 0,001). Jedoch waren im definitiven Radiochemotherapiearm die therapiebedingten Todesfälle geringer (HR 0,16 (0–0,89); p = 0,001) und die Compliance besser.

Zusammenfassend ergibt sich in diesen randomisierten Studien kein eindeutiger Vorteil der Operation gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie bei der Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Letztlich kann man auf Basis der vorliegenden Daten davon ausgehen, dass eine Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur Therapiefortsetzung zwar die lokale Kontrolle verbessert, nicht aber das Gesamtüberleben wesentlich beeinflusst. Leider werden in den Publikationen weder detaillierte Angaben zu den Grad-III/IV-Toxizitäten der einzelnen Behandlungsarme noch zur Dysphagie gemacht. Lediglich in einer Studie wird die Lebensqualität untersucht. Unklar bleibt auch, ob eine konformale Strahlentherapie in den Studien eingesetzt wurde. Dieses erscheint zumindest für die voll publizierten Studien aufgrund des Behandlungszeitraums eher unwahrscheinlich. In keiner der Studien wird über eine Qualitätssicherung berichtet, weder für die Radiochemotherapie noch für die durchgeführten Operationen, bei denen sowohl ein einheitlicher Standard als auch detaillierte Angaben zum Resektions- und Lymphadenektomieausmaß fehlen.

Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie Gesamtüberleben lokale Kontrolle verbessert

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Ösophagitis Schluckbeschwerden Hautrötung Heiserkeit Mundtrockenheit

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind vorwiegend lokal und umfassen die Ösophagitis mit Schluckbeschwerden, Hautrötung sowie – insbesondere bei Patienten mit Tumoren im oberen Ösophagusdrittel – Heiserkeit und gegebenenfalls Mundtrockenheit. An systemischen Nebenwirkungen können Müdigkeit und Abgeschlagenheit auftreten. Eine symptomatische Pneumonitis ist selten. Ösophagusperforationen sind sehr selten. Spätnebenwirkungen können Ösophagusstenosen, Schleimhautulzera, Motilitätsstörungen sowie lokale, meist asymptomatische Lungenfibrosen umfassen. Die Chemotherapie kann die lokalen Nebenwirkungen der Strahlentherapie verstärken, insbesondere die Ösophagitis. Zusätzlich sind die spezifischen Nebenwirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika zu beachten.

Ösophagusstenosen, Schleimhautulzera, Motilitätsstörungen Lungenfibrosen

Frühevaluation

Zur Evaluation des metabolischen Ansprechens von Ösophaguskarzinomen liegen mittlerweile eine ganze Reihe von Studien vor. Dabei konnten für verschiedene Parameter klare Korrelationen zum histologischen Ansprechen als auch zur Prognose gezeigt werden. Wieder et al. beispielsweise beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen dem relativen SUV Abfall 2 Wochen nach Beginn einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit dem histopathologischen Ansprechen und dem Gesamtüberleben (Wieder HA 2004). Hanai et al. konnten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Abfall des maximalen SUV vor und nach

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

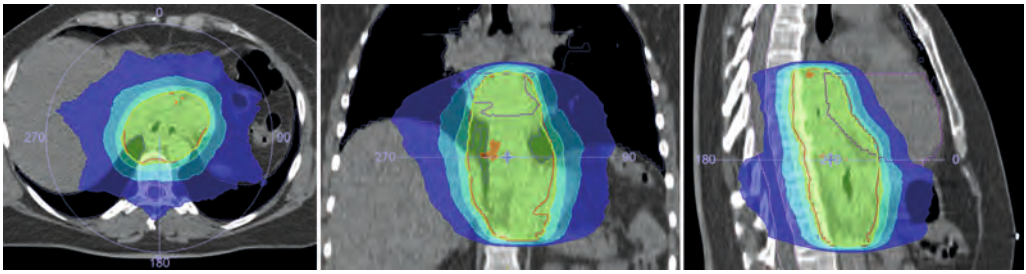


Abbildung 2 *IMRT Plan. Dosisverteilung in axialer, frontaler und sagittaler Schnittführung: rot: 105 %, grün: 95 %, türkis: 80 %, hellblau: 60 %, dunkelblau: 40 %, Verschreibungsdosis 41,4 Gy*

einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit der Rate an pathologisch kompletten Remissionen sowie dem krankheitsspezifische Überleben zeigen und Hegemann et al. beschrieben eine signifikant besseres Gesamtüberleben für Patienten mit Ansprechen im PET-CT nach PERCIST Kriterien in einer retrospektiven Analyse (Hania Y 2016, Hegemann NS 2018). Der optimale Zeitpunkt und die optimalen Parameter zur Response-Bewertung sind jedoch gegenwärtig weiterhin nicht eindeutig geklärt, so dass eine alleinige Therapieentscheidung auf Basis des Ansprechens im PET-CT derzeit nicht empfohlen werden kann.

Zukünftige Entwicklungen

IMRT/IGRT

Planungszielvolumen

Organe besser geschont

Verkleinerung Senkung der Toxizität

Mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) kann die Strahlendosis (Hochdosisbereich) besser an das Planungszielvolumen bzw. an den Tumor angepasst werden als mit der herkömmlichen 3D-konformalen Strahlentherapie. Dadurch können angrenzende Organe besser geschont werden, siehe Abbildung. Durch die bildgeführte Radiotherapie (Image Guided Radiotherapy (IGRT)) kann der Tumor bzw. der Ösophagus vor jeder Bestrahlungsfraktion visualisiert und die Patientenposition entsprechend der aktuellen Lage adaptiert werden. Durch den Einsatz dieser modernen Strahlentherapietechniken erhofft man sich, die Effektivität der Strahlentherapie weiter zu steigern und/oder die behandlungsassoziierte Toxizität zu senken. Dadurch ist eine Verkleinerung der sonst notwendigen Sicherheitssäume möglich, die in einer weiteren Senkung der Toxizität resultieren sollte. Durch den Einsatz dieser modernen Verfahren ist letztlich eine Steigerung der Effektivität und/oder eine Senkung der Toxizität zu erwarten. Randomisierte Vergleiche zur klassischen 3D-conformalen Radiotherapie liegen nicht vor, jedoch bestätigen eine Reihe von Planvergleichstudien (Fakhrian K 2013, Nutting CM 2001) und nicht-randomisierte klinische Serien sowohl die dosimetrischen Vorteile als auch ihre klinische Relevanz.

Kombination mit biologisch zielgerichteten Substanzen

Eine weitere Strategie zielt auf die Kombination der Radiochemotherapie mit biologisch zielgerichteten Substanzen („targeted therapy“) ab. Da Ösophaguskarzinome sehr häufig den Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) überexprimieren,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

schien besonders die EGFR-Blockade in Kombination mit der Radiochemotherapie eine vielversprechende Strategie darzustellen. Randomisierte Studien konnten jedoch einen Vorteil durch Hinzunahme von Cetuximab zur Radiochemotherapie nicht bestätitgen (Scope-1), suntharalingam et al. jama oncology 2017;3:1 520–28), im Gegenteil ergab sich teilweise sogar ein Überlebensnachteil (Crosby T 2013, Suntharalingam M 2017). Inwieweit andere vielversprechenden Substanzen wie z. B. Inhibitoren des VEGF oder Her2-neu Signalkaskade in Kombination mit einer Radiochemotherapie zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen muss weiter untersucht werden.
Aufgrund der Vielfalt und ausgeprägten Verschiedenheit der Therapieoptionen beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sind eine ausführliche und interdisziplinäre Abklärung und die Aufklärung jedes Patienten unabdingbar. Zusammenfassend erscheint bei niedrigem Operationsrisiko die Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die beste Aussicht auf eine langfristige Tumorkontrolle oder Heilung zu bieten. Bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko können sowohl ein multimodales Therapiekonzept aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation als auch eine alleinige Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Hier sollte insbesondere auch die Patientenpräferenz mit in die Entscheidung einfließen. Für Patienten mit hohem Operationsrisiko ist die alleinige Radiochemotherapie zu favorisieren.

Operative Therapie

Die radikale En-bloc-Resektion des Ösophagus mit systematischer Lymphadenektomie bietet Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine realistische Aussicht auf dauerhafte, rezidivfreie Heilung. Der entscheidende prognostische Faktor neben dem Tumorstadium ist dabei die komplette Tumorresektion (R0) sowohl im Bereich des Primärtumors als auch im regionalen Lymphabflussgebiet (Gertler R 2011). Wird dieses Ziel nicht erreicht, bleibt der Eingriff aufgrund eines raschen Tumorprogresses palliativ (Siewert JR 2001). Dies konnte bislang auch nicht durch postoperative, additive Therapien (Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapie) entscheidend verbessert werden. Eine deutliche Prognoseverbesserung konnte jedoch durch die Vorschaltung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vor der Operation lokal fortgeschrittener, resektabler Plattenepithelkarzinome des Ösophagus erreicht werden. Eine Operation sollte primär, also ohne neoadjuvante Radiochemotherapie nur bei frühen und nodal negativen Tumorstadien (T1/2, N0, M0) durchgeführt werden, ansonsten sind Operationen lokal fortgeschrittener, resektabler Plattenepithelkarzinome des Ösophagus in multimodale Therapiekonzepte einzubetten.
Die onkologische Resektion von Ösophaguskarzinomen birgt perioperativ ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Entscheidend sind hierbei nicht nur die Erfahrung des Chirurgen selbst, sondern auch die Expertise aller an der Behandlung beteiligten Fachrichtungen (insbesondere Anästhesie, Intensivemdizin, Endoskopie, interventionelle Radiologie), um möglichen Problemen vorzubeugen sowie Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Hierbei ist ein klarer Zusammenhang sowohl von surgeon-volume als auch von hospital-volume mit einem verbesserten Ergebnis mehrfach nachgewiesen. Dieser Tatsache wurde in Deutschland durch die Einführung von Operationsmindestmengen Rechnung getragen. Wichtig für eine komplikationsarme Ösophaguschirurgie ist zudem eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Analyse der patientenspezifischen Merkmale

genaue Analyse der oben bereits erwähnten patientenspezifischen Merkmale wie Allgemeinzustand, Performancestatus, Komorbiditäten und Compliance. So steigt die perioperative Morbidität und Mortalität bei mangelnder Compliance, floridem Alkoholabusus sowie bei funktionseinschränkenden hepatischen, pulmonalen, kardialen und renalen Begleiterkrankungen erheblich (Bartels H 1998). Unter Beachtung dieser Kriterien sollte in erfahrenen Zentren eine Krankenhausmortalität unter 5 % erreicht werden (Siewert JR 2001).

Sowohl das Resektions- und Lymphadenektomieausmaß als auch die Rekonstruktion der Speisepassage hängen von der Tumorlokalisation ab. Bei sehr hoch sitzenden, suprabifurkalen Ösophaguskarzinomen ist dabei der Abstand zum oberen Ösophagus-sphinkter zu beachten, um nach erfolgter Resektion und Rekonstruktion eine ausreichende Anschluckstrecke und damit ein entsprechendes funktionelles Ergebnis zu gewährleisten. Die onkologische Ösophagektomie wird standardmäßig als rechts-transthorakale Ösophagektomie und Resektion des gastro-ösopghagealen Übergangs inklusive der kleinen Magenkurvatur mit Zwei-Feld-Lymphadenektomie (mediastinal und abdominal) durchgeführt.

en-bloc mediastinale Lymphadenektomie

Hierbei erfolgt die transthorakale Ösophagektomie en-bloc mit der mediastinalen Lymphadenektomie über eine rechtsseitige Thorakotomie im 5. Interkostalraum in Linksseitenlage bei seitengetrennter Intubation. Unter Mitnahme der rechtsseitigen Pleura mediastinalis sowie des Ductus thoracicus umfasst die mediastinale Lymphadenektomie die paraösophagealen Lymphknoten vom gastroösophagealen Übergang bis zur oberen Thoraxapertur, die supradiaphragmalen Lymphknoten, die Lymphknoten der Trachealbifurkation, die mediastinalen paraaortalen Lymphknoten sowie die rechtsseitigen paratrachealen Lymphknoten. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die suffiziente Versorgung des Ductus thoracicus sowie auf die Schonung des Tracheobronchialsystems, der großen Gefäße und der Nervi recurrentes zu richten. Zusätzlich zur mediastinalen erfolgt standardmäßig über eine Oberbauchlaparotomie auch eine abdominelle Lymphadenektomie (Zwei-Feld-Lymphadenektomie) mit Resektion der parakardialen Lymphknoten, der Lymphknoten der kleinen Kurvatur sowie der Lymphknoten entlang der A. gastrica sinistra, des Tr. coeliacus, der A. hepatica communis sowie der A. lienalis.

Erhalt des zervikalen Ösophagus subtotale Ösophagektomie intrathorakale Anastomose

Für Karzinome des unteren und mittleren Ösophagusdrittels kann die Ösophagektomie als Zwei-Höhlen-Eingriff unter Erhalt des zervikalen Ösophagus als subtotale Ösophagektomie beendet werden und eine Rekonstruktion im hinteren Mediastinum mit intrathorakaler Anastomose erfolgen (Ivor-Lewis-Prozedur). Für Karzinome des oberen Ösophagusdrittels ist onkologisch eine Erweiterung zum Drei-Höhlen-Eingriff sinnvoll. Hierbei erfolgt über eine linksseitige Zervikotomie die Resektion auch (eines Teils) des zervikalen Ösophagus inklusive benachbarten Lymphgewebes (zervikale Lymphadenektomie) und die Rekonstruktion mit zervikaler Anastomose, welche technisch sowohl im hinteren als auch vorderen Mediastinum erfolgen kann. Während die Rekonstruktion durch das hintere Mediastinum den kürzeren und anatomisch vorgegebenen Weg darstellt, bietet die retrosternale Rekonstruktion den Vorteil, den Hochzug vom ehemaligen Tumorbett zu distanzieren und damit zu verhindern, dass im Falle eines lokalen Tumorrezidivs die weitere Therapie durch den Hochzug kompromittiert wird. Die intrathorakale Rekonstruktion scheint im Vergleich zur zervikalen Rekonstruktion mit einem besseren funktionellen Ergebnis sowie geringerem Risiko einer Anastomoseninsuffizienz einherzugehen. Im Falle einer Anastomoseninsuffizienz ist diese in intrathorakaler Lokalisation jedoch meist klinisch gravierender als in zervikaler Lokalisation.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Zur Rekonstruktion der Speisepassage nach Ösophagektomie wird in der Regel der Magen als Schlauchmagen (nicht als Ganzmagen) hochgezogen. Insbesondere wenn der Magen aufgrund von Vorerkrankungen oder Voroperationen nicht zum Hochzug qualifiziert ist, steht alternativ das Kolon als Interponat zur Verfügung.

Die oben beschriebene transthorakale Ösophagektomie mit En-bloc-Lymphadenektomie ist der transhiatalen (transmediastinalen) Ösophagektomie mit technisch bedingt eingeschränkter mediastinaler Lymphadenektomie onkologisch überlegen. Die transhiatale Ösophagektomie, bei der die Speiseröhre stumpf von abdominell transhiatal als auch von zervikal mit dem hierüber limitiert erreichbaren Lymphabflussgebiet herausgelöst wird, bleibt damit Patienten mit hohem pulmonalen Risiko vorbehalten, bei denen sich ein transthorakaler Zugang mit erforderlicher Ein-Lungen-Ventilation verbietet. Ob diese Patienten nicht mehr von einer definitiven Radiochemotherapie profitieren, ist nicht geklärt. Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob eine zusätzliche zervikale Lymphadenektomie (Drei-Feld-Lymphadenektomie) standardmäßig oder nur bei klinisch suspekten zervikalen Lymphknoten erfolgen sollte. Inzwischen werden auch minimal-invasive Operationsverfahren bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre angewendet, sowohl laparoskopische, thorakoskopische und roboter-assistierte Verfahren als auch deren Kombination mit offenen Techniken. Die Wertigkeit dieser OP-Techniken bezüglich perioperativer Morbidität und Mortalität, funktionellem Outcome sowie onkologischer Qualität ist jedoch bislang unzureichend geklärt. Daher sollten solche Verfahren nur in Studien angewendet und systematisch untersucht werden.

Endoskopische Therapie

Der Einsatz endoskopischer Resektionsverfahren ist nur bei Ösophaguscarcinomen mit keinem oder minimalen Risiko einer Lymphknotenmetastasierung indiziert, welches stark von der Invasionstiefe, Tumordifferenzierung (G1–2, vs. G3) und möglicher lymphatischer oder vaskulärer Invasion abhängen. Diese Faktoren können allerdings sicher nur mittels einer endoskopischen en bloc Resektion bestimmt werden (Pimental-Nunes P 2015).

endoskopische Submukosadissektion

Prinzipiell gilt heutzutage die endoskopische Submukosadissektion (ESD) als endoskopisches Resektionsverfahren der Wahl, womit sich bei oberflächlichen Plattenepithelcarcinomen des Ösophagus en bloc Resektionsraten von 83–100 %, R0-Resektionsraten von 78–100 % und Rezidivraten von 0–2,6 % erzielen lassen. Hinsichtlich der Größe der Läsionen bestehen bei der ESD keine absoluten Limitationen, so dass prinzipiell auch eine zirkumferentielle Abtragung möglich ist.

endoskopische Mukosaresektion

Dagegen sollte eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) lediglich bei Läsionen < 10 mm in Betracht gezogen werden, weil diese insbesondere bei größeren Läsionen mit niedrigeren en bloc und R0-Resektionen und höheren Rezidivraten einhergeht (Pimental-Nunes P 2015). Allerdings gilt zu beachten, dass es sich bei der ESD um eine technisch anspruchsvolles Verfahren handelt, welches nur an entsprechenden Zentren mit Expertise und Erfahrung mit dieser Methode durchgeführt werden sollte. Als relevante Komplikationen sind in 0–23 % Blutungen sowie in 0–11 % Perforationen beschrieben, welche beide jedoch mehrheitlich während der Prozedur auftreten und sich fast immer endoskopisch erfolgreich beheben lassen Ishihara R 2008, Sgourakis G 2013). Bei ESDs, welche > 3/4 der Circumferenz

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

einschließen, ist mit einem erhöhten Auftreten von Strikturen zu rechnen (Ono S 2009).

oberflächliche Plattenepithelcarcinome

Die endoskopische Resektion kann als Standardtherapie oberflächlicher Plattenepithelcarcinome des Ösophagus (T1a-m1 (intraepitheliale Neoplasie) und T1a-m2 (Infiltration der lamina propria)) angesehen werden, weil hier nahezu kein Risiko einer Lymphknotenmetastasierung besteht und diese im Falle einer en bloc R0-Resektion als kurativ gilt (Japan Esophageal Society 2017). Dagegen steigt das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung auf 8–18 % bei T1a-m3-Tumoren (Infiltration der muscularis mucosae), auf 11–53 % bei T1b-sm1-Tumoren (Submukosainfiltration ≤ 200 µm) sowie auf 30–54 % für tiefer infiltrierende Läsionen (T1b-sm2) (Tajima Y 2000, Natsugoe S 1998). Allerdings berichten neuere ESD-Serien auch für gut differenzierte (G1–2) m3- und sm1-Läsionen ohne lymphovaskuläre Invasion ein niedrigeres Risiko der Lymphknotenmetastasierung von < 5 %, so dass die ESD auch für solche Tumoren unter erweiterter Indikationsstellung insbesondere bei älteren Patienten und/oder signifikanter Komorbidität als Alternative zur Ösophagektomie angesehen werden kann ((Moriya H 2011, Shi Q 2011). Tiefer infiltrierende Carcinome (T1b-sm2 (Submukosainfiltration > 200 µm), Carcinome mit lymphovaskulärer Infiltration und undifferenzierte Carcinome (G3) lassen sich dagegen endoskopisch nicht kurative therapieren und bedürfen somit einer weiteren/alternativen Therapie (Radiochemotherapie und/oder Chirurgie) (Pimental-Nunes P 2015, Japan Esophageal Society 2017).

Neben der endoskopischen Resektion können aktuell andere Therapiemodalitäten wie ablative Verfahren mittels Radiofrequenzablation (RFA), Argon Plasma Koagulation (APC) oder Photodynamasiche Therapie (PDT) bei der kurativen Therapie der frühen Plattenepithelcarcinome des Ösophagus nicht empfohlen werden. Prinzipiell wurden zwar für die RFA in einer Fallserie mit 96 Patienten mit Plattenepithelneoplasien des Ösophagus Ansprechraten von bis zu 84 % beschrieben, allerdings liegt der Hauptnachteil dieser Methoden in der fehlenden Möglichkeit einer histologischen Aufarbeitung der behandelten Läsionen und damit verbundenen ungenügenden Risikoabschätzung (He S 2015).

Die palliative endoskopische Therapie beinhaltet im Wesentlichen die Beseitigung oder zumindest Verringerung der in der Regel bei fortgeschrittenen Tumorstadien vorliegenden Dysphagie bedingt durch eine Tumorstenose. Die einfachste Maßnahme ist die endoskopische Bougierung, welche jedoch aufgrund des nur kurzen Therapieeffektes eher als vorbereitende Maßnahme für die Platzierung einer PEG-Sonde, der palliativen Ablation von Tumorgewebe oder einer Stentimplantation erachtet werden muss und zudem mit dem möglichen Risiko einer Perforation einhergeht. Als ablatives Verfahren kommt in der Palliation in erster Linie die Argon Plasma Koagulation (APC), wodurch sich lexophytisch wachsende Tumoren verkleinern lassen, zum Einsatz. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass diese Methode bei langstreckigen Tumoren technisch limitiert ist und es zudem bereits nach 4–6 Wochen zu Restenosierungen kommen kann und somit häufige Behandlungen unumgänglich sind. Andere Alternativen wie die Kryoablation oder Ethanolinjektion in den Tumor haben sich nicht durchsetzen können. Die beste Evidenz in der endoskopischen Palliation bei nicht resektablen, stenosierenden Ösophaguscarcinomen liegt zur Einlage selbst-expandierender Metallstents (SEMS) vor, welche zu einer Besserung der Dysphagie in circa 70 % aller Fälle führt (Dai Y 2014). Ist eine begleitende Radiochemotherapie geplant, so sollte für den Fall der Tumorremission ein extrahierbarer voll-gecoverter Metallstent (FC-SEMS) bevorzugt werden. Bestehende oder drohende ösophago-bronchiale oder ösopha-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

go-tracheale Fisteln erfordern ebenfalls die Einlage eines voll-gecoverten Metallstents. Berücksichtigt werden muss, dass neben den Frühkomplikationen des Stentings (Schmerzen in bis zu 40 % der Fälle) in etwa einem Drittel der Fälle Spätkomplikationen, wie Migration oder Ein-/Überwachsen des Stents, auftreten, welche wiederum weitere Therapiemaßnahmen (Extraktion, Einlage weiterer Stents, thermische Ablation im Stent) erforderlich machen.

Rezidivtherapie, Metastasen, palliative Maßnahmen

Bei einem lokalen Tumorrezidiv sollte die weitere Therapieentscheidung in Abhängigkeit der Vorbehandlung erfolgen. Prinzipiell können Radio-, Radiochemo- oder alleinige Chemotherapie angeboten werden. Eine dauerhafte Tumorkontrolle oder gar Heilung ist allerdings nur selten zu erwarten. Im Vordergrund steht daher die Sicherung der Ernährung – Stent, PEG, PORT, Afterloading oder perkutane Radiotherapie – sowie die Behandlung weiterer tumorbedingter Symptome. Eine Operation ist nur dann als Therapieoption in Betracht zu ziehen, wenn es sich um ein lokal begrenztes Tumorrezidiv bzw. einen Resttumor nach vorheriger Radio- bzw. Radiochemotherapie handelt. Lokale Metastasen werden wie bei anderen soliden Tumoren auch nur dann lokal behandelt, wenn sie symptomatisch sind oder lokale Probleme drohen (z. B. Querschnitt bei Wirbelkörperfiliae). In Abhängigkeit von der Lage und Art des Problems ist zwischen chirurgischen oder radioonkologischen Maßnahmen zu entscheiden.

Vordergrund Sicherung der Ernährung

Behandlung weiterer tumorbedingter Symptome

Liegt eine diffus metastasierte Erkrankung vor, so sollte bei vergleichsweise gutem Allgemeinzustand des Patienten eine systemische, palliative Chemotherapie angeboten werden. Generell erzielen Kombinationschemotherapieregime höhere Tumoransprechraten als Monotherapien, allerdings ohne Vorteil im Gesamtüberleben (Lordick F 2010). Die Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU stellt weiterhin das Standardtherapieregime in der metastasierten Erkrankungssituation dar (Bleiberg H 1997). In dieser randomisierten Phase-II-Studie zeigten sich durch die Kombination von Cisplatin/5-FU Ansprechraten von 35 % gegenüber 19 % mit alleiniger Cisplatintherapie. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann Cisplatin durch das weniger nephrotoxische Carboplatin ersetzt werden. Darüber hinaus stellt die Kombination, bestehend aus Oxaliplatin zusammen mit Capecitabin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Therapieoption dar. Partielle Remissionen in bis zu 44 % der Patienten wurden berichtet (Qin TJ 2009). Die zusätzliche Therapie mit Taxanen zeigte ebenfalls eine Wirksamkeit beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Kombination aus Cisplatin/5-FU und Paclitaxel führt zu einer Steigerung der Ansprechrate auf 48 % und einem medianen Überleben von 10,8 Monaten, allerdings verbunden mit erheblicher Toxizität, insbesonder Neurotoxizität (Ilson DH 1998) und sollte nur bei entsprechend fitten Patienten zur Anwendung kommen (Ilson DH 1998). Alternativ kann eine Monotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Platinsalze oder Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sowie in der Zweitlinientherapie nach Platinversagen erwogen werden. Einschränkend muss man allerdings anmerken, dass die derzeitig empfohlenen Therapien auf Daten aus kleinen randomisierten Phase-II-Studien beruhen und es bislang keine Evidenz auf Phase-III-Niveau gibt.

systemische, palliative Chemotherapie

Hinsichtlich zielgerichteter Therapieansätze gibt es bislang keine zugelassene Substanz beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In einer Phase-II-Studie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

konnte gezeigt werden, dass die Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und 5-FU zusammen mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist, sicher appliziert werden kann. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab führte dabei zu einer Verbesserung des Ansprechens sowie des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (Lorenzen S 2009). Aufgrund der geringen Fallzahl waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant. Die prospektive, randomisierte Phase-III-Power-Studie zeigte allerdings keinen Vorteil für die zusätzliche Gabe des anti-EGFR-Antikörpers Panitumumab zu einer Platin/5FU-Therapie in unselektierten Patienten mit ösophagealem Plattenepithelkarzinom (Möhler et al. 2020).
Eine weitere Phase-III-Studie zum Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Gefitinib (Iressa®) nach Versagen einer Erstlinientherapie konnte keinen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen, jedoch eine Verbesserung hinsichtlich Lebensqualität und Symptomkontrolle, allerdings mit deutlich erhöhter Diarrhörate (Dutton SJ 2014).
Auf dem diesjährigen ESMO Kongress wurden erstmals positive Daten zur Immuntherapie in Kombination mit konventioneller Chemotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms vorgestellt. KEYNOTE-590 war eine Phase-III-Studie und untersuchte die Zugabe von Pembrolizumab zu einer auf Fluoroprimidin und Platinum basierenden Doublet-Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem, rezidivierendem oder fortgeschrittenem Ösophagus- und gastroösophagealem Übergangstumor (Siewert I). Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (ESCC) und bei Patienten mit ESCC und PD-L1 CPS ≥ 10. Von 373 Patienten, die Pembrolizumab plus Chemotherapie erhielten, waren 143 Patienten PD-L1 CPS ^{3} 10. Bei diesen Patienten betrug das OS 13,9 Monate gegenüber 8,8 Monaten bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten (HR 0,57 [0,43–0,75], p < 0,0001). Nach 24 Monaten lebten noch 31 % der Patienten mit Kombinationstherapie und 15 % der Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Dieser Einfluss schwächte sich bei allen ESCC-Patienten leicht ab, behielt jedoch seine Signifikanz bei. Selbst in der Gesamtpopulation (Adenokarzinom- plus ESCC-Patienten) betrug das OS 12,4 Monate gegenüber 9,8 Monaten in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (HR 0,73 [0,62–086], p < 0,0001). Diese positive Wirkung von Pembrolizumab wurde bei allen Untergruppen beobachtet. Es gab keine zusätzlichen Sicherheitssignale. KEYNOTE-590 gibt starke Hinweise darauf, dass Pembrolizumab gemeinsam mit Chemotherapie als palliative Erstlinientherapie bei Patienten mit Ösophagustumoren, insbesondere mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus, geeignet ist und zukünftig neuer Behandlungsstandard bei ausgewählten Patienten werden könnte (Enzinger 2020).

Palliativtherapie individuelle Symptome Wünsche

Um die Lebensqualität möglichst lange aufrecht zu erhalten, ist bei der Palliativtherapie darauf zu achten, dass das Therapiekonzept den individuellen Symptomen und Wünschen des Patienten angepasst wird. Bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 60) sind rein supportive Therapien zu wählen.

supportive Therapie

Vorrangige Ziele der supportiven Therapie stellen die Behebung der durch den Tumor hervorgerufenen Beschwerden (Dysphagie, Aspiration und kardiopulmonale Komplikationen) und die adäquate Schmerzlinderung dar.
Zur Beseitigung der Schluckbeschwerden haben sich selbstexpandierende Stents, die Lasertherapie und die Radio- bzw. Radiochemotherapie etabliert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Nachsorge

Hinsichtlich der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen sollte bedacht werden, dass der Wert der Nachsorge im Hinblick auf die Prognoseverbesserung nicht belegt ist. Zweifelsohne kann die Nachsorge aber von individuellem Nutzen sein. Bei fehlenden Konsequenzen im Rezidivfall sollte sich daher die Nachsorge unter Reduktion möglicherweise belastender technischer Maßnahmen auf die Bewältigung von Therapiefolgen sowie auf die berufliche Rehabilitation und psychosoziale Betreuung konzentrieren. Die Nachsorge beinhaltet neben der onkologischen Betreuung die diätetische Beratung, die Schmerztherapie, die Behandlung möglicher Folgeerkrankungen, wie etwa kardiopulmonaler Funktionsstörungen, sowie eventuelle Hilfen bei der Reduzierung des Alkohol- und Nikotinabusus. In der palliativen Situation stehen die psychosoziale Beratung, Schmerztherapie, der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Nahrungspassage (Brachytherapie, Stenteinlage) und die Ernährungsberatung im Vordergrund. Nach kurativer endoskopischer Resektion eines Frühcarcinoms sollte eine engmaschige Nachsorge (nach 3–6 Monaten, dann jährlich) mittels hochauflösender Endoskopie einschließlich (virtueller) Chromoendoskopie erfolgen (Kuraoka K 2009). Diese dient in erster Linie der frühen Detektion möglicher metachroner Läsionen.
Nach kurativer Operation werden außerhalb von Studien folgende Nachsorgeuntersuchungen empfohlen, wobei die Nachsorgeabstände 3 Monate im ersten postoperativen Jahr, anschließend 6 Monate bis zum dritten postoperativen Jahr und danach ein Jahr bis zum fünften Jahr betragen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Blutbild, Serumchemie
- Oberbauchsonogramm
- CT-Thorax/Abdomen (6/12/18/24 Monate postoperativ, dann jährlich)
- Endoskopie.

Erklärung zu Interessenkonflikten

P. Zimmermann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AbbVie, Takeda und Falk Foundation e.V. erhalten. S. Lorenzen, C. Schlag, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, M. Feith, M. Angele, F. Roeder, M. Duma und R. Gertler geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Quintessenz

- Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist ein seltener, aber aggressiver Tumor mit einem hohen Metastasierungspotenzial, der häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt wird.
- Die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus erfolgt stadienabhängig.
- Während bei sehr frühen Tumorstadien endoskopische Resektionsverfahren sowie Radio- bzw. Radiochemotherapien und operative Verfahren kurative Therapieoptionen darstellen, werden bei den lokal fortgeschrittenen Karzinomen multimodale Therapieverfahren angewendet. Diese bestehen zumeist aus neoadjuvanter Radiochemotherapie, gefolgt von zweizeitiger Ösophagektomie bzw. definitiver Radiochemotherapie. Die Entscheidung hierüber hängt ganz maßgeblich vom Risikoprofil des Patienten ab.
- Im Stadium IV kommen neben palliativer Chemotherapie vor allem supportive Maßnahmen zur symptomorientierten Behandlung zur Anwendung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Literatur

Bartels H, Stein HJ, Siewert JR (1998) Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. Br J Surg 85: 840–844

Becker K, Mueller JD, Schuhmacher C et al (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer 98: 1521–1530

Bedenne L, Michel P, Bouche O et al (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25: 1160–1168

Bergamn JJ, Zhang YM, He S et al (2011) Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. Gastrointest Endosc 74: 1181–1190

Bergquist H, Wenger U, Johnsson E et al. (2005) Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus 18:131–139

Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al (1997) Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-fu) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer 33: 1216–1220

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Witteking C et al. (2017) Oesophagus including oesophagogastric junction. TNM Classification of Malignant Tumors. International Union Against Cancer. 8th ed. Oxford, England: Wiley:57–62

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (2010) WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. IARC 2010

Brucher BL, Becker K, Lordick F et al (2006) The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer 106: 2119–2127

Crosby T, Hurt CN, Falk S et al (2013) Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. Lancet Oncol. 14:627–37

Carstens H, Albertsson M, Friesland S et al (2007) A randomized trial of chemoradiotherapy versus surgery alone in patients with resectable esophageal cancer. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18s: 4530

Chiu PW, Chan AC, Leung SF et al (2005) Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). J Gastrointest Surg 9: 794–802

Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. J Am Med Ass 281: 1623–1627

Dai Y, Li C, Xie Y et al. (2014) Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev DOI: 101002/14651858.CD005048.pub4: CD005048

Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. (2014) Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Oncol 15(8): 894–904

Enzinger P (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19–21, 2020; Virtual. Abstract LBA8_PR.

Fakhrian K, Oechsner M, Kampfer S et al. (2013) Advanced techniques in neoadjuvant radiotherapy allow dose escalation without increased dose to the organs at risk : Planning study in esophageal carcinoma. Strahlentherapie und Onkologie 189:293–300

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al (2008) Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 49: 480–508

Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N et al (2006) Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. Clin Gastroenterol Hepatol 4: 688–694

Gertler R, Stein HJ, Langer R et al (2011) Long term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg 253: 689–698

Hamai Y, Hihara J, Emi M et al. (2016) Ability of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Predict Outcomes of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgical Treatment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Thorac Surg 102:1132–9

He S, Bergman J, Zhang Y et al. (2015) Endoscopic radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia: report of safety and effectiveness from a large prospective trial. Endoscopy 47: 398–408

Hegemann NS, Koepple R, Walter Fet al. (2018) Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer : Surgery improves locoregional control while response based on FDG-PET/CT predicts survival. Strahlenther Onkol 194:435–443

Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al (2004) Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet 364(9444): 1497–1504

Ilson, DH, Ajani J, Bhalla K et al (1998) Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 16: 1826–1834

Inoue H, Rey JF, Lightdale C. (2001) Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. Endoscopy 33: 75–79

Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. Gastrointest Endosc 2008; 67: 799–804

Japan Esophageal Society (2017) Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. Esophagus 14: 37–65

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Jesinghaus M, Boxberg M, Konukiewitz B et al. (2017) A Novel Grading System Based on Tumor Budding and Cell Nest Size Is a Strong Predictor of Patient Outcome in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 41:1112–1120

Kato H, Kuwano H, Nakajima M et al (2002) Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. Cancer 94: 921–928

Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al (2020) Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy: First results of the CheckMate 577 study. Annals of Oncology 31 (suppl_4): S1142–S1215

Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T et al (2009) Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). Hepatogastroenterology 56: 63–66

Lee CT, Chang CY, Lee YC et al. (2010) Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. Endoscopy 42: 613–619

Lorenzen S, Schuster T, Porschen R et al (2009) Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 20: 1667–1673

Lordick F, Lorenzen S (2010) Systemtherapie des Ösophaguskarzinoms und Stellenwert zielgerichteter Substanzen. Onkologe 16: 515–520

Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB et al (2004) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2: 35

Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al. (2020) Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31(2): 228–235

Moriya H, Ohbu M, Kobayashi N et al. Lymphatic tumor emboli detected by D2–40 immunostaining can more accurately predict lymph-node metastasis. World J Surg 2011; 35: 2031–2037

Natsugoe S, Baba M, Yoshinaka H et al. (1998) Mucosal squamous cell carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic study of 30 cases. Oncology 55: 235–241

Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP et al. (2001) A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 61:157–63

Ono S, Fujishiro M, Niimi K et al. (2009) Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. Endoscopy 41:661–665

Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. (2015)Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 47: 829–854

Pöttgen C, Stuschke M. (2012) Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. Cancer Treat Rev. 38:599–604

Qin TJ, An GL, Zhao XH et al (2009) Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. World J Gastroenterol 15: 871–876

Rampado S, Bocus P, Battaglia G et al (2008) Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. Ann Thorac Surg 85: 251–256

Sgourakis G, Gockel I, Lyros O et al. (2011) Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. Expert Rev Anticancer Ther 11: 601–612

Sgourakis G, Gockel I, Lang H (2013) Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. World J Gastroenterol 19: 1424–1437

Shi Q, Zhong YS, Yao LQ et al. (2011)Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. Gastrointest Endosc 74: 1194–1200

Siewert JR, Stein HJ, Feith M et al (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. Ann Surg 234: 360–367

Sjoquist KM, Burmeister B, Smithers BM et al (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 12(7): 681–692

Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23: 2310–2317

Stahl M, Wilke H, Lehmann N et al (2008) German Oesophageal Cancer Study Group. Long-term results of a phase III study investigating chemo-radiation with and without surgery in locally advances squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esohagus. J Clin Oncol 26 (suppl): abstr. 4530

Suntharalingam M, Winter K, Ilson D et al. (2017) Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3:1520–1528.

Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y et al. Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands. Analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. Cancer 2000; 89: 248–254

Takenaka R, Kawahara Y, Okada H et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2942–2948

Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK et al (2013) Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. Ann Oncol 24(1): 165–171

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

Thosani N, Singh H, Kapadia A et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012; 75: 242–253

Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F et al (2004) Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. J Clin Oncol 22: 900–908

Yu J, Ren R, Sun X et al (2006) A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer. J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting

van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 366:2074–84

Wong R, Malthaner R (2006) Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev (1): CD002092

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.01

AEG (Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs)

Lorenzen S, M. Quante, M. Angele, J. D'Haese, P. Zimmermann, W. Weichert, S. Münch, J. Slotta-Huspenina, M. Feith

Schlagwörter

AEG-Klassifikation • drei Subtypen • wachsende Inzidenz • Risikoerkrankungen • Barrett-Ösophagus • Entartungstendenz • Tumorentstehung • heterogenes klinisches Bild • Symptome • Diagnosesicherung • Prognose • histopathologischer Prognosescore • neoadjuvante Therapie • individuelle Gesamtsituation • Frühkarzinome • chirurgische Therapieoptionen • Rekonstruktion • Komplikation • neoadjuvante Konzepte • inkomplette Resektion

Ösophaguskarzinome werden klinisch anhand ihres histologischen Subtyps, sowie anhand der UICC- und TNM-Klassifikation und des Differenzierungsgrades eingeteilt. UICC- und TNM-Einteilung sind für Plattenepithel- und Adenokarzinome gleich. Adenokarzinome des Ösophagus treten meist im distalen Drittel der Speiseröhre auf und metastasieren häufig in Lymphknoten paracardial, im unteren hinteren Mediastinum und entlang der kleinen Magenkurvatur (Feith WJ 2003). Fernmetastasen treten bei Karzinomen der Speiseröhre sowohl direkt in der Lunge als auch in der Leber auf. Die Prognose der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (AEG, adenocarcinoma of esophago-gastric junction) ist besser als bei einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die Tumoren können allerdings bei Diagnosestellung häufig kurativ nur noch durch eine radikale Operation behandelt werden kann (Gertler 2011). Jedoch liegt zu diesem Zeitpunkt aufgrund von fortgeschrittenem lokalen Tumorwachstum, Fernmetastasierung oder relevanten Komorbiditäten bei jedem zweiten Patienten bereits eine palliative Situation vor. Auch nach der kurativ intendierten Operation ist die 5-Jahresüberlebensrate mit ca. 20 % niedrig (Sundelöf et al. 2002, Sundelöf et al. 2008).

Mittlerweile hat sich die Behandlung der AEG Tumore als eine eigene Entität durchgesetzt. Das zeigt auch die zunehmende internationale Verwendung der AEG-Klassifikation, sowie die entsprechend Klassifizierung in der UICC (8th edition UICC). Prinzipiell müssen die AEG pathopysiologisch und insbesondere therapeutisch sowohl vom Plattenepithelkarzinom des Ösophagus jedweder Lokalisation als auch vom typischen Magenkarzinom im mittleren und distalen Drittel unterschieden werden. Innerhalb der Gruppe der AEG Tumore werden drei Subtypen differenziert, die sich im Hinblick auf die Tumorbiologie, die Prognose sowie die Therapiestrategien voneinander unterscheiden. Dieser Klassifikation wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz Rechnung getragen. Entsprechend dieser Übereinkunft werden alle Tumoren 5 cm oral bis 5 cm aboral der anatomischen Kardia unter dem Begriff AEG subsumiert. Der Begriff Kardia bezieht sich in diesem Zusammenhang auf den muskulären Übergang der zweischichtigen Muskulatur der Ösophaguswand zur dreischichtigen Muskulatur der Magenwand. Diese anatomi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

sche Struktur ist jedoch klinisch nicht sicher identifizierbar und nur eindeutig am Operationspräparat als Übergang des serosabedeckten Magens zur tubulären, nicht serosabedeckten Speiseröhre festzulegen. Eine Unterteilung anhand der Z-Linie ist ungeeignet, da sich die Z-Linie als Grenze zwischen Plattenepithel zu Zylinderepithel im Laufe des Lebens, z. B. bei Refluxpatienten, oralwärts verschieben kann. Endoskopisch lässt sich der Übergang vom Ösophagus zum Magen am ehesten am proximalen Rand der Magenfalten erkennen. Auf dem Boden dieser endoskopisch-klinischen Definition erfolgt die Einteilung der AEG anhand der Lokalisation der Haupttumormasse (Abbildung 1)(Siewert JR 2005 & 2006).

- AEG I: Das Tumorzentrum liegt oral der Kardia bis zu 5 cm.
- AEG II: Das Tumorzentrum liegt direkt im Bereich der Kardia plus/minus 2 cm.
- AEG III: Das Tumorzentrum liegt 2–5 cm unterhalb der Kardia.

Gelingt es bei großen Tumoren nicht, das Tumorzentrum eindeutig zu identifizieren und innerhalb dieser Region zu lokalisieren, so erfolgt die Einteilung anhand der Lokalisation der Haupttumormasse.
In der TNM-Klassifikation ist leider bisher eine eigene Einteilung der AEG Tumore nicht vorgesehen. Um den unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen Subtypen gerecht zu werden, werden in der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Edition) die AEG Typen I/II den Ösophagustumoren zugeordnet, während der AEG Typ III den Magenkarzinomen zugeordnet wird. Der hauptsächliche klinische Unterschied in den beiden Stagingsystemen ist, dass bei dem Ösophaguskarzinom-Stagingsystem das Grading als signifikante prognostische Variable eingeht, im Gegensatz zum Stagingsystem für die Magenkarzinome. Ein weiterer Unterschied zwischen den Stagingsystemen ergibt sich bei der Einteilung der Lymphknotenmetastasen. Während das Stagingsystem für die Ösophaguskarzinome keine Unterteilung der N3-Kategorie (≥ 7 positive Lymphknoten) vorsieht, unterteilt das Stagingsystem für die Magenkarzinome die N3-Kategorie (≥7 positive Lymphknoten) in die Stadien N3a mit 7–15 positiven Lymphknoten und N3b (≥ 16 positive Lymphknoten).

Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) die Tumorentität mit der am schnellsten wachsenden Inzidenz in der industrialisierten Welt ist (Corley DA 2009). Die Inzidenz der Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs ist höher bei Kaukasiern, bei Männern, und tritt häufiger beim älteren Menschen auf. Daten des „National Cancer Institutes" der USA, welches neun verschiedene Tumorzentren der Vereinigten Staaten abdeckt und damit ca. 10 % der US-Bevölkerung, ergaben, dass sich die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre in der männlichen, kaukasischen Bevölkerung von 1970 bis Ende 1980 verdoppelt hat. Es zeigte sich ein Anstieg der Rate an Adenokarzinomen während der 1980er Jahre zwischen 5 % und 10 % pro Jahr, eine Anstiegsgeschwindigkeit größer als bei jeder anderen Tumorart in diesem Zeitraum. Ähnliche Trends wurden in Dänemark, Großbritannien, Schweiz, Schweden und Norwegen gefunden. In Ermangelung eines zentralen Registers ist die genaue Beurteilung der Inzidenzzunahme in Deutschland schwierig, jedoch ergeben sich auch hier Hinweise für eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome in den letzten 15 Jahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

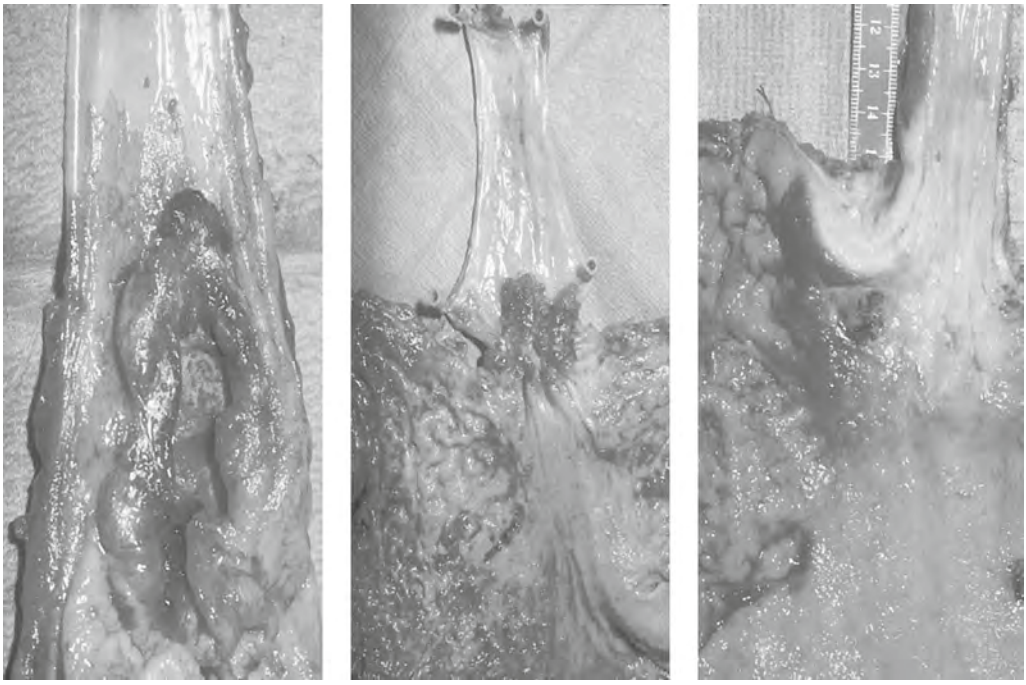


Abbildung 1 Klassische Beispiele eines AEG Typ I, AEG Typ II und AEG Typ III.

Barrett-Metaplasie

Genetische Veränderungen

Reflux und GERD stellen weiterhin die Risikoerkrankungen für die Entstehung einer Barrett-Metaplasie dar. Dennoch lässt sich allein aus dem statistisch engen Zusammenhang zwischen Reflux und Metaplasie der Inzidenzanstieg der Barrett-Metaplasie nicht erklären (Rubenstein JH & Thrift AP 2014). Genetische Veränderungen werden als Risikofaktoren diskutiert. Da aber nicht davon auszugehen ist, dass in den Jahren des Inzidenzanstiegs auch die Prävalenz genetischer Veränderungen zugenommen haben könnte, ist ein besonderes Augenmerk auf Umweltfaktoren und epidemiologische Entwicklungen zu legen. So ist der Anteil übergewichtiger Personen an der Gesamtbevölkerung im Beobachtungszeitraum deutlich angestiegen, Protonenpumpenhemmer (PPI) werden deutlich häufiger eingesetzt und die Infektion mit Helicobacter pylori konsequenter behandelt. Wenngleich das Vorliegen einer Refluxerkrankung der wichtigste Risikofaktor zu sein scheint, so wurde zumindest in einer größeren Studie nachgewiesen, dass in der Kontrollgruppe ohne GERD-Symptomatik zusammen mehr Adenokarzinome, höhergradige Dysplasien und Barrett-Metaplasien zu finden waren als in der Gruppe der symptomatischen GERD-Patienten (Fan X & Snyder N 2009). Eine Refluxsymptomatik hat also nur einen geringen Vorhersagewert für das Vorliegen einer Barrett-Metaplasie und ist allein kein ausreichendes Kriterium, auf Grund dessen Vorsorgeuntersuchungen gerechtfertigt wären. Untersuchungen zum Einfluss von Übergewicht legen den Schluss nahe, dass bei der Barrett-Metaplasie eher die Verteilung des Körperfettes als die absolute Masse oder der Body-Mass-Index bedeutsam ist (Anderson LA 2007). In Bezug auf AEGs zeigen einige Studien, dass das Risiko für diese Erkrankung signifikant mit dem BMI korreliert (El-Serag H 2008). Eine ältere US-amerikanische Multicenterstudie quantifizierte den Einfluss der ein-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Übergewicht, Zigarettenrauchen, gastroösophageale Refluxerkrankung
obst- und gemüsearme Diät
bakterielle Besiedelung

zelnen Risikofaktoren Übergewicht, Zigarettenrauchen, gastroösophageale Refluxerkrankung, und obst- und gemüsearme Diät mit jeweils 41 %, 40 %, 30 % und 15 % der Fälle in der Studienpopulation (Kabat et al. 1993). Insgesamt war wenigstens einer der genannten Faktoren bei 79 % der Patienten zu finden.
Auch die bakterielle Besiedelung des distalen Ösophagus kommt als Risikofaktor in Frage. Es ist allerdings unklar, ob die Veränderung der Flora Ursache, Folge oder Begleiterscheinung der Metaplasie ist (Amir I 2014, Gall A 2015, Kaakoush NO 2015). Hier sind weitere Untersuchungen notwendig um den Einfluss des Mikrobioms auf die Pathogenese des Barretkarzinoms zu verstehen. Bekannt ist, dass eine Veränderung der Diät oder eine medikamentöse Therapie, wie die mit PPI, auch zu einer Veränderung des Mikrobioms führen und somit ebenfalls ursächlich sein können. Interessanterweise scheint die Besiedelung mit Helicobacter pylori, insbesondere mit CagA-positiven Stämmen, eine protektive Wirkung sowohl vor einer intestinalen Metaplasie als auch bzgl. der Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms zu haben. Die genaue Ursache dieses Effektes ist bisher unklar. Eine Hypothese besagt, dass die chronische Gastritis, die durch H. pylori ausgelöst wird, die Säureproduktion des Magens hemmt und daher den schädigenden Einfluss der Refluxflüssigkeit mindert. Wird H. pylori eradiziert, so steigt das Risiko für ein Adenokarzinom des Ösophagus etwas an (Thrift et al. 2012, Rubenstein and Thrift 2015).

Tumorbiologie

chronischer Reflux
intestinal-metaplastisches Zylinderepithel
niedriggradige intraepitheliale Neoplasien
hochgradige intraepitheliale Neoplasien

Der Barrett-Ösophagus (BE) ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines AEG (Falk GW 2002). Man geht davon aus, dass das Plattenepithel des Ösophagus im distalen Bereich durch chronischen Reflux von Mageninhalt alteriert und durch präkanzeröses, spezialisiertes, intestinal-metaplastisches Zylinderepithel ersetzt wird (Falk GW 2002). Ein BE wird, älteren Daten nach, bei ca. 10 % aller Refluxpatienten diagnostiziert und zeigt in weiteren 10 % eine Entartungstendenz, so dass eine Inzidenz der Entstehung von AEG Tumoren aus BE mit ca. 0,5–1 % pro Jahr (abhängig von der Definition) angenommen wird (Hvid-Jensen F 2011, Gupta N 2012). Diese verläuft von den histopathologisch fassbaren „niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien" (LG-IEN) über die „hochgradigen intraepithelialen Neoplasien" (HG-IEN) hin zum AEG (Barbera M 2010). Es ist daher davon auszugehen, dass die dysplastische Barrettschleimhaut die direkte Vorstufe eines invasiven Adenokarzinoms des Ösophagus ist. Diese Einschätzung wird von vielen klinischen Studien unterstützt; eine intestinale Metaplasie mit hochgradiger Dysplasie ist mit einem vielfach erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom des Ösophagus verbunden (Stein HJ 1993, Stein HJ 2000, Hvid-Jensen F 2011).
In den letzten Jahren wurde der Ursprung der Barrett-Metaplasie und Neoplasie intensiv diskutiert. Arbeiten am Mausmodell wiesen darauf hin, dass eine solche Metaplasie möglicherweise aus dem Bereich des gastroösophagealen Übergangs der Kardia entstammt und sich polyklonal in den Ösophagus ausdehnt (Quante M 2012). Auch Studien am Menschen haben gezeigt, dass das Barrettgewebe dem des Antrums sehr ähnlich sein kann; das TCGA Konsortium kam kürzlich zur selben Schlussfolgerung. Auf Basis dieser neuen – und im Rückblick eigentlich alten Theorien, die Norman Barrett selbst vorgeschlagen hatte – lässt sich ein Modell der Tumorentstehung formulieren: Aus einer Stammzellpopulation im Bereich der Kardia entstehen metaplastische Zellen, die im Laufe der Zeit und begünstigt durch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

externe Faktoren (Nahrung, Bakterien, Lebensweise) den distalen Ösophagus besiedeln und die makroskopisch erkennbare Metaplasie bilden (Quante M 2012, Quante M 2013). Umweltfaktoren und epidemiologische Faktoren sind mehreren Studien zufolge wichtig für die Pathogenese. Die genaue Rolle des Mikrobioms, der Diät oder bestimmter medikamentöser Therapien, und auch andere Faktoren im Prozess der Karzinogenese, bleibt zu klären. Je mehr wir über die Pathogenese verstehen, desto besser werden wir mögliche Risikofaktoren charakterisieren und unsere Überwachungsstrategien danach ausrichten. Diesbezüglich muss auch diskutiert werden, ob die Barrett-Metaplasie selbst eine zwingende Präkanzerose für das Adenokarzinom darstellen muss, oder ob eine maligne Transformation ohne Barrett-Metaplasie in Anbetracht des niedrigen Entartungsrisikos von ca. 0,2 % und der dennoch steigenden Inzidenz des Adenokarzinoms als Möglichkeit gesehen werden sollte, besonders wenn man den Einfluss externer Faktoren und die Rolle der Entzündung beachtet.

In der Tat bestehen Unterschiede zwischen den drei AEG-Typen: Die intestinale Barrett-Metaplasie kommt praktisch nur beim Typ I vor und nur ausnahmsweise beim Typ II (circa 10 % der Fälle). Die Graduierung ist beim Typ I günstiger und in nahezu allen Fällen eines AEG I liegt ein intestinaler Typ nach Laurén vor. Dies unterscheidet sich deutlich vom Wachstumstyp der anderen beiden Entitäten AEG II und III. Besonders häufig finden sich beim AEG I p53-Mutationen. Auch das Auftreten der Lymphknoten-Mikrometastasierung tritt beim AEG I verzögert auf, im Gegensatz zum Typ II und III. Das AEG I lässt sich auch aufgrund des intestinalen Tumortyps besser mittels PET (Positronenemissionstomographie) darstellen. Bei den Typen II und III gelingt dies aufgrund der häufig siegelringzellhaltigen Tumoren weitaus schlechter. Die gastro-ösophageale Refluxerkrankung spielt nur beim Typ I eine entscheidende pathogenetische Rolle. Bei der Sequenzierung des humanen Ösophaguskarzinoms im Rahmen des TCGA-Netzwerkes (The Cancer Genome Atlas) wurde ebenfalls gezeigt, dass die Adenokarzinome des Ösophagus denen des Magens sehr ähnlich und wahrscheinlich gleichen Ursprungs sind. Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus sind laut diesem Konsortium aber zwei komplett unterschiedliche Erkrankungen. Somit kommt dem AEG Typ I eine Sonderstellung im Rahmen der Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs zu. Die Typen II und III verhalten sich tumorbiologisch eher wie die Magenkarzinome. Genetisch geht der Verlust eines oder beider Allele von CDKN2A (alias p16) generell der anschließenden Mutation und LOH von P53 voran und kann bei der Vorhersage maligner Progression von Nutzen sein (Prasad GA 2008). CDKN2A und P53 sind die bis heute am signifikantesten veränderten Markergene in ösophagealen Adenokarzinomen (Buas MF 2014).

Diagnostische Aspekte

Refluxbeschwerden
intestinale Metaplasie
chronische Entzündungsreaktion

Patienten mit einem Karzinom im Bereich des ösophago-gastralen Übergangs zeigen ein heterogenes klinisches Bild. Dies reicht vom Patienten mit den typischen Refluxbeschwerden bis hin zu Patienten mit einem peptischen Ulkus in der Vorgeschichte. In allen Fällen jedoch prädisponiert eine intestinale Metaplasie, ausgelöst durch eine chronische Entzündungsreaktion, die Karzinomentstehung. Metaplastisches Epithel allein verursacht jedoch keine Symptome. Dies führt unter anderem dazu, dass die Mehrzahl der Patienten eher mit einem zumindest lokal fortgeschrittenen Karzinom vorstellig werden. Die häufigsten Symptome sind

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Dysphagie
Gewichtsverlust
abdominelle Schmerzen
Endoskopie
Biopsie

Dysphagie, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen. Diese Symptome beruhen häufig auf schon großen Tumormassen.
Die Diagnosesicherung eines AEG erfolgt typischerweise mittels Endoskopie mit Biopsie. Dabei ist es manchmal nicht möglich, das proximale Ende der Magenfalten zu identifizieren und somit eine Einteilung innerhalb der 3 Typen vorzunehmen. Hilfreich kann hier die Identifikation begleitender Barrett-Schleimhaut sein. Liegt diese vor, so handelt es sich relativ sicher um ein AEG Typ I. Diese Schleimhaut sollte in jedem Fall getrennt biopsiert werden. Häufig lassen sich diese Tumoren auch nach Durchführung einer neoadjuvanten Therapie besser klassifizieren. Bei klinisch gutem Ansprechen demaskiert sich meist die unterliegende Barrett-Mukosa und die verbliebene Tumormasse kann einen Hinweis liefern zu dem möglichen Entstehungsort. So lassen sich diese Tumoren entsprechend dann doch einteilen. Eine Betrachtung des Tumors in Retroflexion ist ebenfalls erforderlich, um die mögliche Ausdehnung auf den Magen zu bestimmen. Das diagnostische Mittel der Wahl zur Bestimmung der T- und der N-Kategorie ist die Endosonographie. So kann bei Bedarf auch endosonographisch gezielt eine Feinnadelbiopsie der verdächtigen Lymphknoten durchgeführt werden. Die ergänzende Computertomographie dient zur Identifizierung möglicher Fernmetastasen.

Endosonographie

ergänzende Computertomographie

Prognosefaktoren

Die Prognose von Patienten mit AEG ist durch die schwierige Frühdiagnostik oft ungünstig. Häufig liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Erkrankungsstadien vor. Früh im Erkrankungsverlauf bestehen regionale Lymphknotenmetastasen. Der überwiegende Teil der Patienten wird mit einem lokalen Tumorstadium T3 oder T4 diagnostiziert (Ajani JA 1998). Im Krankengut der TU München fanden sich Lymphknotenmetastasen bei 68,6 % der pT2-Tumoren, bei 80,8 % der pT3-Tumoren sowie bei 92,6 % der pT4-Tumoren (Siewert JR 2001).
Obwohl die Histologie Adenokarzinom einen unabhängigen günstigen prognostischen Faktor gegenüber der Histologie Plattenepithelkarzinom darstellt, ist die 5-Jahres-Überlebensrate weiterhin schlecht. Eine gute Übersicht gibt die Auswertung des Langzeitüberlebens von 2 920 resezierten Ösophaguskarzinomen des Klinkums rechts der Isar (Gertler R 2011). Hier zeigt sich klar der Überlebensvorteil von Adenokarzinomen vs. Plattenepithelkarzionomen des Ösophagus. Die Prognose wird wesentlich von dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bestimmt (Schmidt SC 2009). Neben dem prognostisch relevanten pT- und pN-Stadium, erbringen tumorfreie Resektionsgrenzen (R0) den größten prognostischen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Eine R0-Resektion wird jedoch nur in 82,9 % bei pT2 Tumoren, in 69,2 % bei pT3-Tumoren und im Falle eines pT4 Tumors in lediglich 59,3 % der Fälle erreicht (Siewert JR 2001). Bei Vorliegen eines Residualtumors nach Resektion (R1/2) gibt es nur vereinzelte Langzeitüberleben (Gertler R 2011). Aus diesem Grund konzentrieren sich die Bemühungen darauf, eine möglichst hohe Anzahl an Patienten durch eine neoadjuvante Chemotherapie einer späteren kompletten Resektion zuzuführen.
Der wesentliche unabhängige Prognosefaktor ist nach wie vor die komplette mikroskopische und makroskopische Resektion des Tumors (R0-Resektion). Dies gilt in gleichem Maße für alle drei Typen des AEG. In einer eigenen multizentrischen Studie wurde zudem ein multifaktorieller TNM-basierter histopathologischer Progno-

Überlebensvorteil

Lymphknotenmetastasen

tumorfreie Resektionsgrenzen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

sescore für das neoadjuvant therapierte und resezierte Adenokarzinom des Ösophagus etabliert, welcher der UICC Klassifikation überlegen war (Langer R 2014). Des Weiteren hat sich das Vorhandensein von postoperativen Komplikationen als wichtiger eigenständiger Prognoseparameter herausgestellt. Ziel eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes ist die Verbesserung der Tumoroperabilität im Sinne einer R0-Resektion durch Downstaging. Ein weiteres Ziel liegt darin, mögliche Mikrometastasen zu eliminieren, deren prognostische Bedeutung allerdings bislang unklar ist (Mueller JD 2000, Bonavina L 2001, O'Sullivan GC 1999).
Auf der molekularen Ebene gibt es bisher keine definitiven Prognoseprädiktoren. p53-Mutationen zeigten eine Assoziation mit einer schlechteren Prognose sowohl für die AEG-I-Tumoren als auch für die AEG-II- und AEG-III-Tumoren. Die Korrelation einer erhöhten COX-2-Expression mit einem verminderten Überleben konnte lediglich für das AEG I nachgewiesen werden, jedoch nicht für die Typen II und III.
Zur Prädiktion eines histopathologischen Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie wurden umfangreiche Untersuchungen mit dem FDG-PET durchgeführt. Dabei konnte in einigen Studien bei einer Reihe von Patienten eine Abnahme des SUV-Wertes nach 14 Tagen neoadjuvanter Therapie in Korrelation gebracht werden mit einem histopathologischen Ansprechen auf die Vorbehandlung. Dies zeigte sich jedoch fast nur beim AEG I. Die ohnehin schlechtere Darstellbarkeit der AEG II und III mittels FDG-PET ist wohl mit verantwortlich für die schlechteren Ergebnisse der PET-Response-Beurteilbarkeit dieser Tumortypen.

Therapeutische Strategien

Auch beim AEG orientiert sich die Therapie an Prognosefaktoren, am Allgemeinzustand des Patienten und an der Möglichkeit der R0-Resektion. Entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität ist das T-Stadium. Beim T3-Stadium ist in der Regel immer eine R0-Resektion möglich. Erst beim Vorliegen eines T4-Stadiums kann in der Regel mittels primärer Resektion eine R0-Situation nicht erreicht werden, allerdings stellt die Lage des Tumors im unteren Mediastinum mit Erweiterungsmöglichkeiten zum Zwerchfell kein Ausschlusskriterium da.
Eine neoadjuvante Therapie kann bei gutem Ansprechen nicht nur die lokale Resektabilität, sondern auch das Gesamtüberleben verbessern. Hierbei haben sich die Konzepte, wie sie auch beim Magenkarzinom durchgeführt werden, durchgesetzt (siehe Kapitel Magenkarzinom). Dies konnte in einigen Studien entweder mit einer präoperativen Chemotherapie oder mit einer ergänzenden Strahlentherapie gezeigt werden. Das hat dazu geführt, dass mittlerweile alle Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (uT3, N0/+) einem multimodalen Therapiekonzept zugeführt werden. Die Frage nach der Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der einzelnen Therapieoption (neoadjuvante Radiochemotherapie oder perioperative Chemotherapie) wird in aktuell laufenden Phase-3 Studien (z.B. Neo-AEGIS, ESOPEC, RACE) näher untersucht.

lokale Resektabilität
Gesamtüberleben

lokal fortgeschrittenes Tumorstadium

Perioperative Chemotherapie

Bei kurativer Intention („präoperative" Chemotherapie) ist eine Chemotherapie bei Patienten in akzeptablem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index> 50 %) einzusetzen. Eine Altersgrenze bezüglich der Durchführung einer präoperativen Che-

Allgemeinzustand
Altersgrenze

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

biologisches Alter, Organfunktion

motherapie sollte nicht numerisch festgelegt werden, sondern vor dem Hintergrund der individuellen Gesamtsituation des Patienten (biologisches Alter, Organfunktion etc.). Standardtherapie ist die perioperative Therapie mit dem FLOT Schema (Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure). Diese Empfehlung beruht auf Daten aus der multizentrischen, randomisierten, Investigator-initiierten Phase-III-Studie FLOT4 (NCT01216644; Al Batran SE 2019), in der die perioperative Chemotherapie mit FLOT gegenüber ECF bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, resektablem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens verglichen wurde. Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit AEG Tumoren in dieser Studie bei 56 % gegenüber 44 % Magenkarzinomen. Auf dem ASCO 2017 wurden die Ergebnisse des primären Endpunktes, Gesamtüberleben (OS) der Phase III vorgestellt (Al-Batran SE 2019). In beiden Gruppen konnten 90 % der Patienten die präoperative Chemotherapie, jedoch nur 37 % (ECF/ECX) bzw. 50 % (FLOT) alle postoperativen Chemotherapiezyklen absolvieren. Die FLOT-Therapie erbrachte deutliche Vorteile bezüglich des OS (im Median 35 Monate mit ECX/ECF vs. 50 Monate mit FLOT). Nach drei Jahren waren noch 57 % der FLOT-Behandelten und 48 % der ECF/ECX-behandelten Patienten am Leben. Auch das PFS nach FLOT-Therapie konnte im Vergleich zur ECF/ECX-Therapie signifikant verbessert werden (im Median 30 Monate mit FLOT und 18 Monate mit ECF/ECX). In beiden Gruppen traten in 50 % der Patienten Komplikationen während der Chemotherapie auf. Nebenwirkungen waren hauptsächlich Erbrechen (ECF/ECX) und Neutropenie (FLOT). Die postoperative Komplikations- und Sterblichkeitsraten waren in beiden Therapiearmen gleich. Diese Studie bestätigte die signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit AEG Tumoren gegenüber Magenkarzinomen ($p = 0{,}014$); zeigte aber insbesondere für Tumore mit Nachweis einer Barrett-Mucosa einen deutlichen Trend zu einem verlängerten medianen Überleben mit FLOT gegenüber einer perioperativen Therapie mit ECX ($p = 0{,}067$). Damit ist die perioperative Therapie mit FLOT die neue Standardbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und das ECF/ECX Schema sollte nicht mehr verwendet werden.

Bei Tumoren im Stadium uT2 kann laut der aktuellen S3-Leitlinie eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Zu T3/T4-Tumoren wird in der aktualisierten Leitlinie (Moehler M 2019) ausgeführt: „Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4-Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden."

endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) endoskopische Mukosa Resektion (EMR) pT1a

Kontrovers ist nach wie vor die Therapiestrategie bei den Frühkarzinomen. Durch die sehr gute endoskopische, mittlerweile auch En-bloc-Resektion (R0) von Frühbefunden mittels endoskopischer Submukosa Dissektion (ESD) oder endoskopischer Mukosa Resektion (EMR), ist beim histologischen Befund einer Infiltration nur der Mukosa (pT1a) keine weitere chirurgische Therapie erforderlich, da die Lymphknotenmetastasierung in diesem Stadium sehr unwahrscheinlich ist. Die endoskopische Resektion im Bereich der Kardia ist allerdings technisch anspruchsvoll. Die Rate an nicht vollständig en-bloc resezierten Befunden ist hier höher als zum Beispiel im distalen Ösophagus oder im proximalen Magen. Eine möglicherweise begleitende Barrett-Mukosa sollte zur Rezidivprophylaxe mittels Radiofrequenzablation therapiert werden. Somit sind die heutigen endoskopischen Verfahren nicht mehr nur rein diagnostisch zu werten, sondern bei entsprechender Indikationsstellung durchaus auch in definitiver, kurativer Intention anwendbar. Jüngste Studien stellen hierbei die Bedeutung des endoskopischen Ultraschalls zur Definition

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

eines frühen T1 Stadiums in Frage, so dass generell bei fehlendem Nachweis von pathologisch vergrößerten Lymphknoten und einem T1 Stadium eine endoskopische Abtragung als diagnostisch oder therapeutisches Verfahren in Erwägung gezogen werden sollte. Ein engmaschiges Follow-up ist bei allen Therapieverfahren allerdings dringend erforderlich zur rechtzeitigen Identifikation von Rezidiven.

Chirurgische Therapieverfahren

Typ des AEG
Tumorstadium

Die chirurgischen Therapieoptionen orientieren sich zum einen am Typ des AEG (Typ I, II oder III) sowie am jeweiligen Tumorstadium (von Rahden 2006).

Ösophagektomie
proximale Magenresektion
radikale 2-Feld-Lymphadenektomie

Beim Typ I in den Stadien T1b, T2 oder T3 nach Vorbehandlung ist die chirurgische Therapie der Wahl die Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion mit radikaler 2-Feld-Lymphadenektomie. Bevorzugt wird eine abdomino-thorakale Ösophagektomie mit mediastinaler Lymphadenektomie (Siewert RJR 2005). Dies wird über einen kombiniert abdomino-thorakalen Zugang entweder offen oder auch zunehmend in einigen Zentren laparoskopisch-thorakoskopisch durchgeführt. Ein Vorteil für die laparoskopische oder thorakoskopische Technik ist nicht belegt, es werden allerdings Kompromisse bei der Anastomosentechnik in Kauf genommen (Gertler R 2013). Eine Neuerung ist die roboterassistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE). Die technischen Vorteile dieses Vorgehens liegen in der 3-dimensionalen Sicht, der 10-fach Vergrößerung des OP-Feldes, der wiederhergestellten Auge-Hand Achse sowie in der exzellenten Beweglichkeit der verwendeten Instrumente. Die Datenlage hierzu ist bescheiden, ein Vorteil im Outcome nicht vorhanden und die minimalinvasive Technik wird auf Kosten von deutlich verlängerten OP-Zeiten erkauft. Ein Einsatz ist nur im Rahmen von Studien zu empfehlen.

Schlauchmagenbildung
Kolon als Interponat
intrathorakale Anastomose

Zur Rekonstruktion wird eine Schlauchmagenbildung mit intrathorakaler Anastomose verwendet. Alternativ kann auch das Kolon als Interponat herangezogen werden. Diese Operation hat eine niedrige Komplikationsrate bei einer guten postoperativen Schluckfunktion.

transhiatal erweiterte Gastrektomie mit Lymphadenektomie
Roux-Y-Ösophagojejunostomie

Für die AEG III stellt die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit Lymphadenektomie das Standardtherapieverfahren dar. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Roux-Y-Ösophagojejunostomie. Das Ausmaß der transhiatalen distalen Ösophagusresektion richtet sich nach der proximalen onkologischen Ausdehnung des Tumors sowie dem Ausmaß einer möglichen begleitenden Barrett-Metaplasie in den distalen Ösophagus.

Beim klassischen Kardiakarzinom neigen die erfahrenen Zentren aufgrund der oralen Risikoanastomosen zunehmend ebenfalls zur abdomino-thorakalen Resektion und Mageninterponat. Die hohe Rate an R0-Resektionen nach oral lassen sich so chirurgisch technisch leicht eliminieren bei gleicher onkologischer Wertigkeit der Resektion.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Ösophaguschirurgie klare Zentrumchirurgie darstellt und an Zentren mit entsprechendem Patientenaufkommen durchgeführt werden sollte, welche alle Techniken der Resektion und insbesondere der Rekonstruktion bieten können (Birkmeyer JD 2006).

Die Mindestmengenregelung greift beim Ösophaguskarzinom mit 10 Fällen pro Jahr, so dass zunehmend erfahrene Zentren konsultiert werden. Die Fachgesellschaften streben eine weitere Erhöhung, insbesondere auch operateurbezogene Zahlen an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Anastomoseninsuffizienz

Eine gefürchtete Komplikation nach Ösophagektomie stellt die Anastomoseninsuffizienz dar. Die Anastomoseninsuffizienzen werden in drei Schweregrade eingeteilt:

1. erstgradige, kleine Insuffizienz ohne Mediastinitis oder Sepsis
2. zweitgradige Insuffizienz ohne Nekrose des Magenschlauches aber mit beginnender Sepsis
3. drittgradige Insuffizienz mit Minderperfusion oder Nekrose des Magenschlauches und Sepsis

Während drittgradige Insuffizienzen immer operationsbedürftig sind, so können erst- und zweitgradige Insuffizienzen in der Regel konservativ bzw. interventionell suffizient behandelt werden. Neben dem Ösophagusstent zur Überbrückung von Insuffizienzen hat sich hier zunehmend auch die Endo-VAC Therapie etabliert, mit der sehr gute Langzeitergebnisse erzielt werden können.
Zur Behandlung der Frühkarzinome des ösophago-gastralen Übergangs steht auch die transabdominelle limitierte Resektion des distalen Ösophagus und proximaler Magenanteile als sinnvolle onkologische Alternative zur Verfügung. Da diese Frühkarzinome hauptsächlich lokale Lymphknotenmetastasen machen, ist neben der radikalen Tumorentfernung mit der limitierten Resektion auch eine onkologisch sinnvolle Lymphadenektomie möglich (Stein HJ 2000,Gertler R 2014). Somit kann an diesem Operationspräparat ein vollständiges Tumor-Staging durch den Pathologen erfolgen. Zur Vermeidung einer postoperativen Refluxproblematik erfolgt die Rekonstruktion mit einem gestielten Dünndarminterponat (modifizierte Merendino-Operation).
Das Ausmaß der Lymphknotendissektion bei den lokal fortgeschrittenen AEG wird immer noch kontrovers diskutiert, sollte sich aber auf jeden Fall nach der zu erwartenden Lokalisation wie auch nach der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Tumorabsiedlung richten. Beim Typ I zeigt die Verteilung der Lymphknotenmetastasen nur zu einem kleinen Prozentsatz ein abdominelles Vorkommen und hauptsächlich im Bereich des unteren Mediastinums, paracardial beidseits und entlang der kleinen Kurvatur zum Truncus coeliacus (Feith M 2003, Gertler R 2014). Daher sollte sich hier die Aufmerksamkeit neben der erwähnten Truncusregion auf die mediastinale Lymphadenektomie richten. Schwieriger ist die Situation beim Typ II zu beurteilen. Hier zeigt die Lymphknotenbeteiligung eine bidirektionale Verteilung, sodass die Lymphadenektomie dem Resektionsausmaß angepasst werden muss. Bei den transhiatal erweiterten Resektionen sollte eine systematische D2-Lymphadenektomie, wie auch beim Magenkarzinom, durchgeführt werden. Beim abdomino-thorakalen Vorgehen sollte analog der Dissektion beim AEG I vorgegangen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

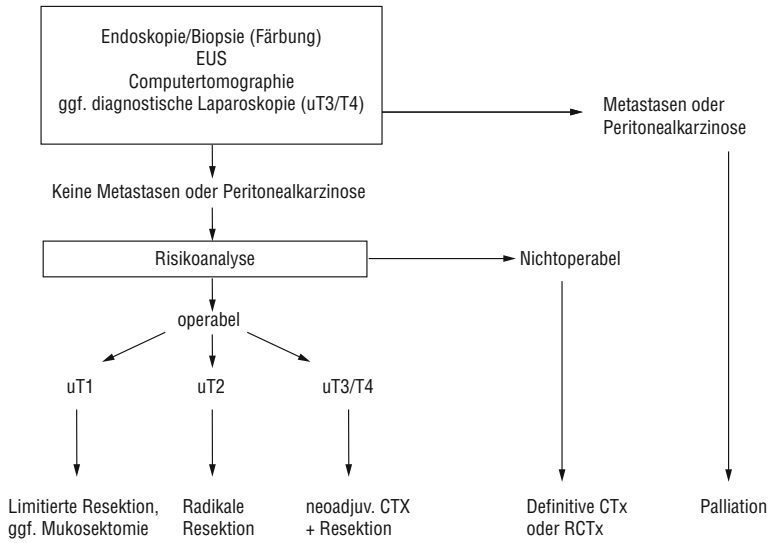


Abbildung 2 Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus beim AEG.

Multimodale Therapieverfahren

Zur Verfügung stehen neoadjuvante, adjuvante und additive Verfahren. Die Studienlage zeigt hier in den letzten Jahren eine eindeutige Tendenz in Richtung neoadjuvanter Konzepte. Dabei wird entweder eine alleinige Chemotherapie oder eine Radiochemotherapie von einer radikalen Operation gefolgt. Die verwendeten Chemotherapiekombinationen werden analog der Behandlung des Magenkarzinoms eingesetzt (siehe Kapitel Magenkarzinom). Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien kann in bestimmten Patientengruppen ein Prognosevorteil gezeigt werden. Entscheidend hierfür ist das Ansprechverhalten des Tumors auf die verwendete Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie. Dies kann bisher eindeutig nur histopathologisch mittels der Response-Graduierung, gemessen am verbliebenen Anteil vitaler Tumorzellen im Tumorbett, diagnostiziert werden. Da diese Information bisher leider nur postoperativ zur Verfügung steht, lag daher das Augenmerk in den letzten Jahren auf der frühzeitigen Identifizierung möglicher Responder bzw. Non-Responder. Einige gute Ergebnisse konnten, wie oben schon erwähnt, mit einem PET-Verlauf zu Beginn und nach 14 Tagen erzielt werden. Neuere Strategien mittels molekularer Methoden zeigen vielversprechende Ansätze, schon an der Initialbiopsie diese biologisch unterschiedlichen Tumorverläufe vorhersagen zu können.

Chemotherapie
Radiochemotherapie
radikale Operation

Im Falle einer inkompletten Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie sollte die Durchführung einer additiven Radiochemotherapie, als Alternative zur Fortsetzung der Chemotherapie, erwogen werden.

additive Radiochemotherapie

In den letzten Jahren richteten sich auch beim AEG die Forschungsbemühungen auf die zielgerichtete Therapie. Verschiedene Phase-II- und -III-Studien untersuchten die Wirksamkeit von Anti-EGFR, Anti-VEGF, Anti-HER2, mTOR-Inhibitoren und MET-Inhibition in der metastasierten Erkrankung. Zugelassen ist in der multimodalen Therapie der lokal fortgeschrittenen AEG Tumore bislang keine einzige ziel-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

gerichtete Therapie. Bei Her-2 positiven Tumoren (ICH 2+ und FISH oder ICH 3+) wird derzeit die zusätzliche Gabe von Herceptin und Pertuzumab zu einer Standardchemotherapie mit FLOT evaluiert (AIO PETRARCA Studie/EORTC INNOVATION Studie).

Palliation

Beim Vorliegen von Fernmetastasen ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich. Die Patienten haben im Mittel eine Überlebenszeit von 6 Monaten. Daher gilt es, hier das Augenmerk auf die Palliation zu richten. Zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität kommt es bei ausgedehnten Tumorstenosen. Zur Behandlung stehen dafür endoskopische Verfahren, wie die Bougierung, Laserablationen oder Stentimplantationen, zur Verfügung. Des Weiteren kommen hier in Einzelfällen die intraluminale Bestrahlung oder eine palliative kombinierte Radiochemotherapie zur Anwendung. Chirurgisch können palliative Resektionen oder die Anlage von Ernährungssonden (Jejunocath/PEG) angewendet werden. Der Stellenwert der systemischen Chemotherapie wird zusammen mit der Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms im entsprechenden Kapitel Magenkarzinom aufgeführt. Ziel jedweder palliativen Therapie muss ein möglichst langes sozialverträgliches Leben in häuslicher Umgebung sein.

Nachsorge und Rezidivtherapie

Eine Nachsorgeuntersuchung sollte im ersten Jahr alle 3 Monate, danach bis zum dritten Jahr halbjährlich und danach bis zum fünften Jahr jährlich mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, Endoskopie und gegebenenfalls Computertomographie durchgeführt werden. Zur Behandlung von Rezidiven können keine allgemeingültigen Verfahren empfohlen werden. In diesen Fällen sollte symptomorientiert auf die oben angeführten palliativen Maßnahmen zurückgegriffen werden. In Einzelfällen kann eine palliative Resektion die Lebensqualität deutlich verbessern. Stehen Studien für diese Situationen zur Verfügung, so sollten diese Patienten in diese eingeschlossen werden. Informationen dazu erteilt das Tumorzentrum München.

Erklärung zu Interessenkonflikten

P. Zimmermann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AbbVie, Takeda und Falk Foundation e.V. erhalten. S. Lorenzen, M. Quante, M. Angele, J. D'Haese, W. Weichert, S. Münch, J. Slotta-Huspenina und M. Feith geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Quintessenz

- Die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs werden in drei Subtypen unterteilt, die sich hinsichtlich der Pathogenese, Epidemiologie und der Therapiestrategien voneinander unterscheiden.
- Typ I ist das Adenokarzinom des distalen Ösophagus, basierend auf einer intestinalen Metaplasie. Beim Typ II handelt es sich um ein Karzinom, welches seine Haupttumormasse in der Kardia hat, wogegen das AEG Typ III ein subkardiales Magenkarzinom darstellt.
- Im lokal fortgeschrittenen Stadium wird mittlerweile bei allen drei Subtypen eine neoadjuvante Therapie, entweder mit einer alleinigen Chemotherapie oder mit einer Radiochemotherapie, durchgeführt.
- Beim Typ I hat sich operativ die abdomino-thorakale Ösophagektomie mit Lymphadenektomie mit Magenhochzug und intrathorakaler Anastomosierung durchgesetzt.
- Für die AEG Typ II und III kommen eine transhiatal erweiterte Gastrektomie oder, je nach Ausdehnung des Tumors nach kranial, auch abdomino-thorakale Verfahren zur Anwendung.
- Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte spielt heute die Identifizierung von Respondern eine entscheidende prognostische Rolle. Der Goldstandard für die Response-Evaluation ist die Einteilung der histopathologischen Regression, die sich an der verbliebenen Menge vitaler Tumorzellen am Operationspräparat orientiert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Literatur

Ajani JA (1998). Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. Chest 113: 112S–119S

American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P et al. (2011) American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 140: 1084–1091.

Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M et al. (2014) Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. Environmental microbiology 16: 2905–2914

Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. (2017) Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 35 (suppl; abstr 4004)

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 393(10184): 1948–1957

Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ et al. (2007) Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. World J Gastroenterol 13: 1585–1594

Barbera M, Fitzgerald RC (2010) Cellular origin of Barrett's metaplasia and oesophageal stem cells. Biochem Soc Trans 38: 370–373

Birkmeyer JD, Dimick JB, Staiger DO. Operative mortality and procedure volume as predictors of subsequent hospital performance. Ann Surg. 2006 Mar;243(3): 411–417.

Bonavina L, Soligo D, Quirici N et al. (2001) Bone marrow-disseminated tumor cells in patients with carcinoma of the esophagus or cardia. Surgery 129: 15–22.

Buas MF, Levine DM, Makar KW, et al. (2014) Integrative postgenome-wide association analysis of CDKN2A and TP53 SNPs and risk of esophageal adenocarcinoma. Carcinogenesis 35: 2740–2747

Corley DA, Kubo A, Levin TR et al. (2009) Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994–2006. Gut 58: 182–188

El-Serag H (2008) The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. Dig Dis Sci 53: 2307–2312.

Falk GW (2002) Barrett's esophagus. Gastroenterology 122: 1569–1591

Fan X, Snyder N (2009) Prevalence of Barrett's esophagus in patients with or without GERD symptoms: role of race, age, and gender. Dig Dis Sci 54: 572–577

Feith M, Stein HJ, Siewert JR (2003) Pattern of Lymphatic Spread of Barrett's Cancer. World J Surg 27: 1052–1057

Gall A, Fero J, McCoy C et al. (2015) Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. PloS One 10: e0129055.

Gertler R, Stein HJ, Langer R et al. (2011) Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Evaluation of the new UICC/AJCC Staging system. Ann Surg 253: 689–698.

Gertler R, Feith M (2013) Minimalinvasive Chirurgie bei Malignomen des Gastrointestinaltraktes: Ösophagus- Kontra-Position. Viszeralmedizin 29: 350–354.

Gertler R, Stein HJ, Schuster T et al. (2014) Prevalence and Topography of Lymph Node Metastases in Early Esophageal and Gastric Cancer. Ann Surg 259: 96–101.

Gupta N, Gaddam S, Wani SB et al. (2012) Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 76: 531–538

Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. (2011) Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med 365: 1375–1383

Kabat GC, Ng SK, Wynder EL (1993) Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Causes Control 4: 123–132.

Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Man SM et al. (2015) Campylobacter to esophageal adenocarcinoma as Helicobacter is to gastric adenocarcinoma? Trends Microbiol 23: 455–462.

Langer R, Becker K, Zlobec I et al. (2014) A multifactorial histopathologic score for the prediction of prognosis of resected esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 201421: 915–921

Moehler M, Langer T, Bender T et al. (2019) Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Magenkarzinom – „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". Z Gastroenterol 57(12): e418–e671

Mueller JD, Stein HJ, Oyang T et al. (2000) Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Cancer 89: 1874–1882

O'Sullivan GC, Sheehan D, Clarke A et al. (1999) Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. Gastroenterology 116: 543–548.

Prasad GA, Wang KK, Halling KC et al. (2008) Utility of biomarkers in prediction of response to ablative therapy in Barrett's esophagus. Gastroenterology 135: 370–379

Quante M, Abrams JA, Lee Y et al. (2012) Barrett esophagus: what a mouse model can teach us about human disease. Cell Cycle 11: 4328–4338

Quante M, Varga J, Wang TC et al. (2013) The gastrointestinal tumor microenvironment. Gastroenterology 145: 63–78.

Rubenstein JH, Thrift AP (2015) Risk factors and populations at risk: selection of patients for screening for Barrett's oesophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol 29: 41–50

Schmidt SC, Schlechtweg N, Veltzke-Schlieker W et al (2009) Clinical and pathological prognostic factors for cancers of the esophagogastric junction. Zentralbl Chir 34: 455–461

Siewert JR, Stein HJ, Feith M et al. (2001) Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. Ann Surg 234: 360–367 discussion 368–369

Siewert JR, Bartels H, Stein HJ (2005) Abdomino-right-thoracic esophagectomy with intrathoracic anastomosis in Barrett's cancer. Chirurg 76: 588–594

Siewert JR, Stein HJ, Feith M (2006) Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. Scand J Surg 95: 260–269

Stein HJ, Siewert JR (1993) Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. Dysphagia 8: 276–288

Stein HJ, Feith M, Mueller J et al. (2000) Limited Resection for Early Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. Ann Surg 232: 733–742.

Stein HJ (2005) Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. J Surg Oncol 90: 139–146

Stein HJ, Feith M, Bruecher BL et al (2005) Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. Ann Surg 242(4): 566–573

Sundelöf M, Ye W, Dickman PW et al. (2002) Improved survival in both histologic types of oesophageal cancer in Sweden. Int J Cancer 10: 751–754.

Sundelöf M, Lagergren J, Ye W (2008) Surgical factors influencing outcomes in patients resected for cancer of the esophagus or gastric cardia. World J Surg 32: 2357–2365

Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ et al. (2012) Helicobacter pylori infection and the risks of Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. Int J Cancer 130: 2407–2416

von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR (2006) Surgical management of esophagogastric junction tumors. World J Gastroenterol 12: 6608–6613

Yates M, Cheong E, Luben R et al. (2014) Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a UK prospective cohort study. Dig Dis Sci 59: 1552–1559

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.02

Magenkarzinom

S. Stintzing, V. Heinemann, K. Heinrich, B.W. Renz, J. Engel, P. Janetschek, A. Novotny, W. Schepp, A. Schlesinger-Raab, W. Weichert, M. Schlitter, M. Jesinghaus, Ch. Schulz, M. K. Angele, S. Lorenzen

Schlagwörter:

Magenulcus • Helicobacter pylori • endoskopische Mukosaresektion • Submukosadissektion • Magenfrühkarzinom • D2-Lymphadenektomie • perioperative Chemotherapie

Epidemiologie

Inzidenz Prävalenz

Trotz sinkender Inzidenz und Prävalenz ist das Adenokarzinom des Magens nach wie vor von hoher klinischer Bedeutung. In Deutschland erkranken jährlich etwa 15 400 Personen an einem Magenkarzinom, wobei Männer etwa 50% häufiger betroffen sind. Das Magenkarzinom ist bei den Männern die siebthäufigste, bei den Frauen die neunthäufigste Tumorerkrankung. Bezüglich der Mortalität steht es mit 5 545 Sterbefällen bei den Männern an fünfter und mit 4 065 Sterbefällen bei den Frauen an sechster Stelle. Damit gehört diese Erkrankung zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen (RKI, 2017).

Seit 1930 sinkt die Inzidenz des Magenkarzinoms (ICD10 C16) bei beiden Geschlechtern, zwischen 1980 und 1999 in der EU um 45%. Als Grund für den internationalen Rückgang der Inzidenz werden die bessere Konservierung von Lebensmitteln und Speisen und eine bessere Ernährung angeführt sowie eine abnehmende Prävalenz der Infektionen mit Helicobacter pylori. Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors sind die proximalen Kardiakarzinome von den distaleren Karzinomen des Magenkorpus und –antrums zu differenzieren. Die Inzidenz der Kardiakarzinome steigt vor allem bei Männern an, ebenso wie die der distalen Ösophaguskarzinome. Ihre Entstehung scheint nicht mit niedriger Säureproduktion und Helicobacter pylori-Infektionen assoziiert zu sein wie die der distalen Karzinome, sondern mit gastro-ösophagealem Reflux und Adipositas (Avital et al, 2011, ENCR).

Die Daten der epidemiologischen Kohorte aus dem Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM) mit Diagnose eines Magenkarzinoms von 1998 bis 2015 zeigen ein mittleres Erkrankungsalter für Männer bei 70,3 und für Frauen von 74,1 Jahren. Bei beiden Geschlechtern steigt die Inzidenz, also das Neuerkrankungsrisiko, mit fortschreitendem Alter an. Weitere Informationen zum TRM und seinem Einzugsgebiet finden sich unter (TRM).

In Tabelle 1 sind epidemiologische Kenngrößen zum Magenkarzinom aus verschiedenen Quellen getrennt für Männer und Frauen aufbereitet. Das mediane Erkrankungsalter und die Altersmittelwerte sind auch in Abbildung 1 und 2 eingefügt. Der Vergleich der Überlebensraten mit den epidemiologischen SEER-Daten der USA (Noone et al, 2018) ist zurückhaltend zu interpretieren. Die besse-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

ren Überlebensraten im Einzugsgebiet des TRM sind beachtenswert, auch wenn die Gründe nicht ganz geklärt sind.
Die 5-Jahres-Prävalenz beschreibt mit der Anzahl von etwa 30 000 Patienten, die in den letzten fünf Jahren diagnostiziert wurden und noch leben, die Größe der Nachsorgekohorte in Deutschland.
Den Abbildungen 1 und 2 ist die prozentuale Verteilung der Patienten (Säulendiagramm und Skalierung rechte Achse) auf die 5-Jahres-Altersklassen zu entnehmen, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Vom Liniendiagramm und der Skalierung der linken Achse ist das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse abzulesen. Der hohe Anteil der Patienten, die älter als 70 Jahre sind, 58% der Männer und 69% der Frauen, unterstreicht die Wichtigkeit der Berücksichtigung der Älteren bei der Diagnostik sowie bei der Planung klinischer Studien und der Leitlinienentwicklung.
In Abbildung 3 sind die Überlebensraten der epidemiologischen Kohorte von 1998–2015 dargestellt. Für beide Geschlechter zusammen ergibt sich eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 28,3%, das relative 5-Jahres-Überleben (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) liegt bei 34%. Seit 1998 hat sich das mediane Überleben geringfügig verbessert: von 14,4 Monaten 1998–2005 auf 18 Monate 2011–2015; das relative 5-Jahres-Überleben ist nahezu unverändert geblieben: 32,8% vs. 35,7% (Abbildung 4).
Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die prognostische Relevanz der UICC-Stadien. Es ist anzumerken, dass der Anteil des Stadiums I in den letzten 20 Jahren kontinuierlich angestiegen ist, seit 2009 aber wieder etwas sinkt. Dieser Stadienshift hat mit zur Verbesserung der Überlebensrate insgesamt geführt. Der Grund hierfür könnte in der gesteigerten Durchführung von Gastroskopien liegen, die u. a. zur Diagnostik einer Infektion mit Helicobacter pylori durchgeführt wurden und werden.

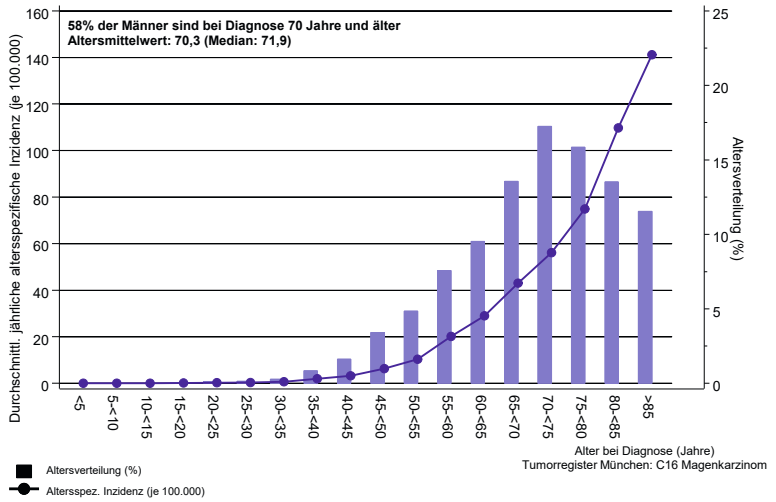


Abbildung 1 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 2974, 2008–2015)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

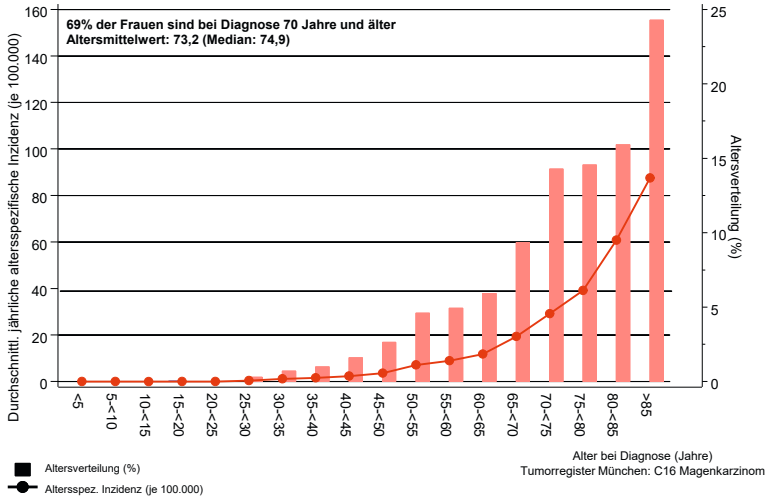


Abbildung 2 *Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Frauen (n = 2130, 2008–2015)*

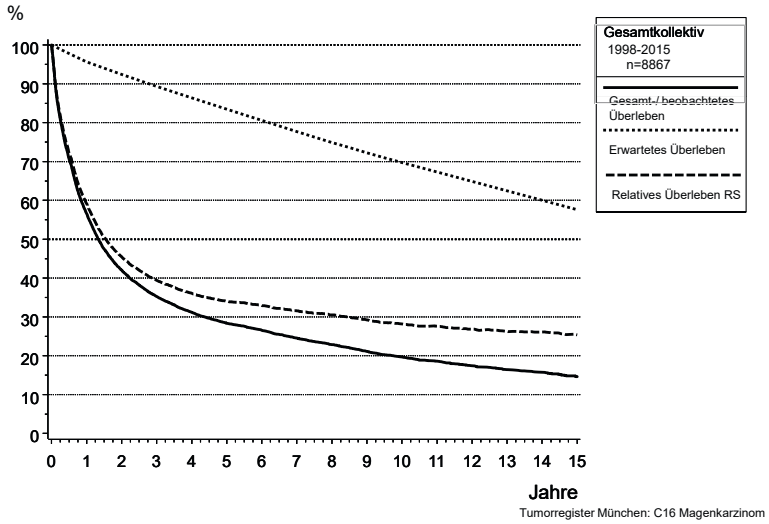


Abbildung 3 *Gesamtüberleben (beobachtet mit allen Todesursachen), relatives Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) und erwartetes Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung (n = 8867, 1998–2015)*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

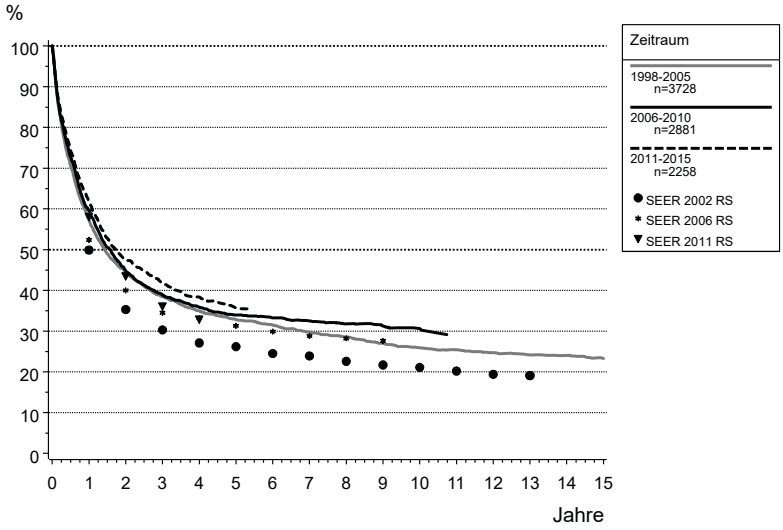


Abbildung 4 Relatives Überleben stratifiziert nach Zeiträumen (n = 8867), zum Vergleich drei SEER-Jahrgangskohorten

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum Magenkarzinom.

	Kollektiv	Frauen	Männer
Neuerkrankungen			
BRD			
Jährliche Neuerkrankungen (ICD 10: C16) [a]	2014	6 090	9 342
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen [a]	2014	2,7%	3,7%
Rohe Inzidenz (ICD 10: C16) [a]	2014	14,8 je 100 000	23,5 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C16) [a]	2014	7,7 je 100 000	15,3 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Inzidenz (ICD 10: C16) [b]	1998–2015	16,3 je 100 000	21,9 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C16) [b]	1998–2015	6,1 je 100 000	11,0 je 100 000
Alter			
Tumorregister München			
Medianes Erkrankungsalter (in Jahren) [b]	1998–2015	76,5	71,8
Mittleres Erkrankungsalter (in Jahren) [b]	1998–2015	74,1	70,3
Erkrankungsalter (in Jahren) (10% jünger als bzw. 10% älter als) [b]	1998–2015	54,7 bzw. 89,2	52,8 bzw. 85,2
Medianes Sterbealter (tumorbedingt verstorben) [b]	1998–2015	78,8	73,9

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Tabelle 1 *Fortsetzung.*

	Kollektiv	Frauen	Männer
Überleben			
USA			
2-/5-Jahres-Überlebensrate (relativ) [c]	2013/2010	46,9%/34,7%	42,6%/27,5%
Tumorregister München			
2-/5-Jahres-Überlebensrate (relativ) [b]	1998–2015	47,5%/36,8%	48,9%/36,9%
Prävalenz			
5-Jahres-Prävalenz für Deutschland [d]	2010–2014	13 300	19 300
Sterbefälle			
BRD			
Jährliche Sterbefälle (ICD 10: C16) [a]	2014	4 065	5 545
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen (ICD 10: C16) [a]	2014	4,0%	4,6%
Rohe Mortalität (ICD 10: C16) [a]	2014	9,8 je 100 000	14,0 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C16) [a]	2014	2,9 je 100 000	5,7 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Mortalität (ICD 10: C16) [b]	1998–2015	10,7 je 100 000	14,1 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C16) [b]	1998–2015	3,7 je 100 000	6,7 je 100 000

a Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Download am 13052 018 unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (Dateien vom 29112 017)

b https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php C16 Datenstand 12.2018

c Noone AM, Howlader N, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

d Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 2017

* Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Es berechnet sich aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und dem erwarteten Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR steht für „Age Standardised Rate"

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

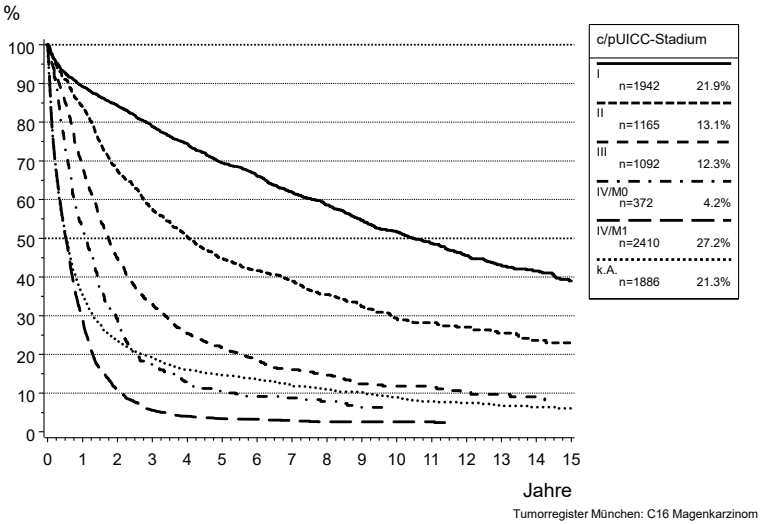


Abbildung 5 *Gesamtüberleben nach c/pUICC-Stadien (n = 8867, 1998–2015)*

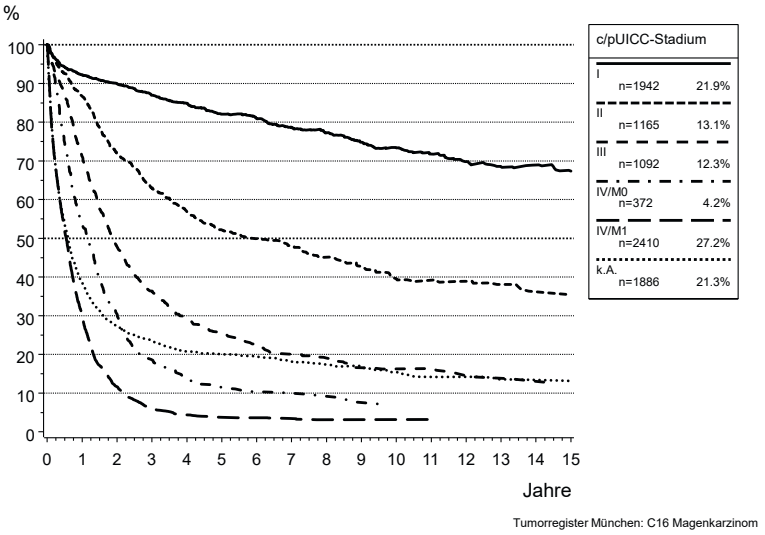


Abbildung 6 *Relatives Überleben (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) nach c/pUICC-Stadien (n = 8867, 1998–2015)*

Risikofaktoren und Grundlagen der Karzinogenese

Helicobacter pylori

Die Infektion mit Helicobacter pylori ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung des Magenkarzinoms. Neben der Helicobacter-pylori-Infektion gelten als Hochrisikofaktoren eine hohe Salzaufnahme, geräucherter oder gepökelter Fisch, geräuchertes oder gepökeltes Fleisch, Mixed-Pickles und Chilipfeffer. Weitere epi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

demiologische Studien zeigen besonders für das Karzinom vom intestinalen Typ einen engen Zusammenhang mit diätetischen Faktoren. Der Einfluss von Alkohol, Tabak und eine Exposition gegenüber Nitrosaminen und anorganischen Stäuben ließ sich in verschiedenen Populationen nicht übereinstimmend nachweisen.
Partielle Magenresektionen bergen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein Karzinom im Restmagen. Ein Magenstumpfkarzinom entsteht im zurückbelassenen Magen nach mehr als fünf Jahren nach der Magenteilresektion. Nach einer Studie ergibt sich ein 3,7-fach erhöhtes Risiko nach Magenteilresektion und ein um 8 % erhöhtes Risiko nach gleichzeitiger Vagotomie. Das Risiko ist höher für die Billroth-II-Operation (8,6-fach erhöht) als für die Billroth-I-Operation (4-fach erhöht). Das erhöhte Risiko scheint das Ergebnis einer sich schnell ausbreitenden intestinalen Metaplasie von der gastrointestinalen Anastomose in den Magenstumpf zu sein.

Die Helicobacter-pylori-Infektion des Magens: Chronische Gastritis und Adenokarzinome im distalen Magen

Gastritis

Die Helicobacter-pylori-Infektion wird in der Regel bereits im Kindesalter erworben und persistiert lebenslang. Ein Teil der infizierten Patienten entwickelt nach Jahrzehnten der Infektion eine multifokale Gastritis im gesamten Magen mit konsekutiver Atrophie und Hypochlorhydrie. Die Ursachen für die Entwicklung in diesem besonderen Patientenkollektiv sind unter anderem durch bakterielle Subtypen und genetische Polymorphismen im Interleukin-1-Promoter bedingt. Insbesondere die schwere Korpusgastritis mit der begleitenden Schleimhautatrophie hat ein hohes Risiko für die Entstehung distaler Adenokarzinome. Diese Adenokarzinome im Magen sind meist mit einer multifokalen Pangastritis und der Helicobacter-pylori-Infektion assoziiert; Helicobacter-pylori-negative Patienten zeigen keine solchen Veränderungen (Busuttil et al, 2009). Die WHO hat Helicobacter pylori daher als ein Typ-1-Karzinogen eingestuft.

Risiko

In einer Metaanalyse von Forman wurden die Patienten in einer Gesamtgruppe zusammengefasst und die relativen Risiken verglichen. Dabei zeigte sich, dass das relative Risiko ansteigt, je länger die Seroprävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion zurückliegt. Ein wesentlicher Faktor für die Karzinogenese dieser Karzinome ist also die lange Entwicklungsdauer. Auch in den westlichen Ländern zeigt sich ein eindeutiger epidemiologischer Zusammenhang zwischen der Helicobacter-pylori-Infektion und der Entstehung von distalen Magenkarzinomen sowie Magenfrühkarzinomen. Dabei ist das Risiko bei Vorliegen von CagA-Stämmen auf bis zu 28-fach erhöht.

Diagnostik und Therapie der H.-pylori-Infektion

Der Goldstandard zum Nachweis der Infektion mit gleichzeitiger Beurteilung der Schleimhautstruktur im Magen ist nach wie vor die endoskopische Beurteilung des Magens mit gleichzeitiger Biopsie-Entnahme im Antrum und im Korpus (jeweils 2) sowie die histologische Beurteilung der Aktivität und Chronizität der Gastritis. Der sog. CLO- oder HUT-Test, aber auch eine Bakterienkultur mit Resistenztestung und weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind aus einer Magenschleimhautbiopsie möglich. Die Helicobacter-pylori-Infektion des Magens kann auch auf nichtinvasivem Wege diagnostiziert werden. Als nichtinvasive Methoden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

stehen der Helicobacter-Atemtest, ein Stuhltest und auch serologische Verfahren zur Verfügung, die allesamt eine zufriedenstellende Sensitivität von >85 % und eine Spezifität von 75–90 % bieten. Allerdings liefern alle diese Verfahren keine weiteren Aussagen über Krankheiten des Magens, Infektionsausmaß oder gar Zeitpunkt der Infektion und sind zur alleinigen Diagnostik nicht ausreichend. Die endoskopische Untersuchung sollte daher bei allen Patienten mit Oberbauchbeschwerden am Anfang der Untersuchungen stehen. Die Eradikation der Helicobacter-pylori-Infektion erfolgt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS, www.dgvs.de) und der Europäischen Helicobacter Gesellschaft (EHPSG, www.Helicobacter.org), sowohl im Rahmen der Therapie bei peptischen Ulzera, als auch bei schweren histologischen Veränderungen, die der Karzinogenese vorausgehen. Genaue Details zur Therapie finden Sie in der hierzu verfügbaren Leitlinie (http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Helicobacter.pdf).

Präkanzerosen und Vorläuferläsionen des Magenkarzinoms

Gastritisformen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko sind insbesondere die chronische Helicobacter-pylori-Gastritis (Typ-B-Gastritis) (Polk et al, 2010) sowie die Autoimmungastritis (Typ-A-Gastritis). Die daraus entstehende chronisch-atrophische Gastritis und intestinale Metaplasie sind häufige Vorläufer bzw. Begleitläsionen des Magenkarzinoms, insbesondere vom intestinalen Typ. Die intestinale Metaplasie wird histologisch subklassifiziert in eine komplette Form (Typ I) und eine inkomplette Form (Typen II und III), welche sich auch im Muzinexpressionsmuster unterscheiden. Die intestinale Metaplasie ist mit den Magenkarzinomen des intestinalen Typs in >80 % aller Fälle assoziiert. Die Assoziation mit Magenkarzinomen vom diffusen Typ ist hingegen niedriger. Sie entstehen häufig in einer Magenmukosa, die keine Umbauzeichen im Sinne einer Atrophie oder intestinalen Metaplasie aufweist. Ob es sich bei der intestinalen Metaplasie um eine direkte Präkanzerose oder nur um einen Marker für ein erhöhtes Karzinomrisiko handelt, wird kontrovers diskutiert (Busuttil et al, 2009).
Die unmittelbaren Vorläuferläsionen des Magenkarzinoms werden intraepitheliale Neoplasien genannt; sie sind auf die Mukosa beschränkt und zeigen keine Invasion des Schleimhautstromas. Makroskopisch werden flache oder polypoide intraepitheliale Neoplasien unterschieden; polypoide Läsionen werden traditionell als Adenome bezeichnet. Die Klassifikation intraepithelialer Neoplasien erfolgt histologisch in Abhängigkeit vom Schweregrad der zytologischen und architektonischen Abnormitäten als niedriggradig oder hochgradig. Das Risiko einer metachronen Margenkarzinomentstehung, insbesondere bei Adenomen, hängt neben der histologischen Graduierung von der Größe ab. Adenome <2 cm haben eine Transformationshäufigkeit von 2 %, bei Adenomen >2 cm steigt die Häufigkeit auf 40–50 % (World Health Organisation, Classification of Tumors 2000). Allerdings gibt es auch Hinweise, dass intraepitheliale Neoplasien über lange Zeit hinweg stabil bleiben oder sogar regredieren können. Die nach ihrem Erstbeschreiber benannte Correa-Sequenz zeigt ein Model der Magenkarzinomentstehung im Rahmen einer chronischen H.-pylori-Infektion mit chronischer oberflächlicher Gastritis, konsekutiver atrophischer Gastritis, intestinaler Metaplasie über Dysplasie bis zum invasiven Karzinom vom intestinalen Typ (Correa et al, 2008) (Abbildung 7).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

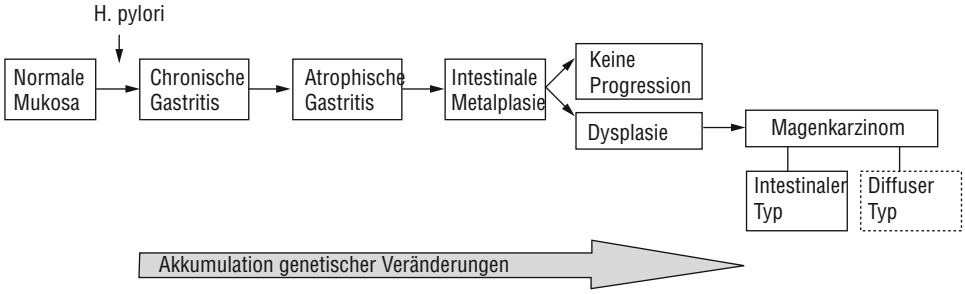


Abbildung 7 Pathogenese des Magenkarzinoms modifiziert nach Correa

Molekulare Grundlagen des Magenkarzinoms

Die Entstehung des Magenkarzinoms ist ein multifaktorieller Prozess, bei dem umweltbedingte Risikofaktoren (Helicobacter pylori-Infektion, Ernährung) sowie erworbene und hereditäre genetische Veränderungen eine Rolle spielen. Entscheidend für Entstehung und Progredienz ist dabei die Akkumulation genetischer Faktoren. So wird die Anzahl notwendiger genomischer Veränderungen zur Entstehung des sporadischen Magenkarzinoms auf 4,18 geschätzt (Nishimura et al, 2008). Die meisten Magenkarzinome entstehen sporadisch, nur 8–10 % aller Fälle haben eine erbliche Komponente (Chun et al, 2012). Die zugrunde liegenden genetischen und epigenetischen Veränderungen betreffen Onkogene, Tumorsuppressorgene und DNA-Mismatch-Repair-Gene und zeigen Frequenzunterschiede in den histologischen Subtypen (intestinaler versus diffuser Typ nach Laurén). Die Alterationen spielen meist bei sporadischen und hereditären Formen eine Rolle, geben Hinweise auf die bei der Pathogenese beteiligten Signaltransduktionskaskaden und eröffnen neue Therapieoptionen (Nadauld et al, 2013). Familiäre Magenkarzinome entstehen in Familien mit Keimbahnmutationen in den Genen STK11 (Serin-Threonin-Proteinkinase 11, Peutz-Jeghers-Syndrom), TP53 (Li-Fraumeni-Syndrom) und BRCA2. Das Tumorsuppressorgen TP53 spielt auch beim sporadischen Magenkarzinom eine wichtige Rolle: Mutationen im TP53-Gen werden in bis zu 73 % aller Fälle gefunden (Zang et al, 2012).

Keimbahnmutationen des E-Cadherin-(CDH1)-Gens sind mit dem autosomal-dominant vererbten, hereditären diffusen Magenkarzinom (HDGC) assoziiert. Somatische Veränderungen (Mutationen, LOH, Promoterhypermethylierung) werden bei bis zu 30 % aller Magenkarzinome gefunden. Das zeigen neueste Untersuchungen sowohl beim diffusen als auch beim intestinalen Typ (Corso et al, 2013). Magenkarzinome kommen auch im Rahmen der FAP-Syndrome (familiäre adenomatöse Polyposis) und der HNPCC-Syndrome (erblicher nichtpolypöser Darmkrebs, Mutationen von Mismatch-Repair-Genen) vor. Die Häufigkeit einer Alteration von Mismatch-Repair-Genen (bei Magenkarzinomen meist epigenetisch als Promotermethylierung) mit folgender Mikrosatelliteninstabilität (MSI) wird beim sporadischen Magenkarzinom mit 5–40 % angegeben und gehäuft bei fortgeschrittenen Tumoren vom intestinalen Typ beobachtet (Bosman et al, 2010).

Weitere häufige genetische Veränderungen beim Magenkarzinom betreffen unter anderem das Protoonkogen Cyclin D1, die Tumorsupressorgene p21 (CDKN1A-Gen) und p16 (CDKN2A-Gen) sowie die Telomeraseaktivität.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Das Onkogen ErbB2/HER2, Zielstruktur des therapeutischen Antikörpers Trastuzumab, wird in 12 % der Magenkarzinome amplifiziert (intestinaler Typ 19 % versus 6 % beim diffusen Typ) (Kunz et al, 2012) und ist bei Überexpression mit einer schlechten Prognose assoziiert (Gravalos et al, 2008).
Nachdem in der ToGA-Studie ein Überlebensvorteil von HER2-positiven Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom bei Kombinationschemotherapie mit Trastuzumab gezeigt werden konnte (Bang et al, 2010), erfolgte 2010 die Erweiterung der Zulassung für die Behandlung HER2-positiver Magenkarzinome durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA.
Voraussetzung ist der Nachweis einer HER2-Überexpression im Tumor, die an Paraffinmaterial (Biopsien oder Operationsresektate) bestimmt wird. Die Bestimmung des HER2-Status erfolgt nach einem Testalgorithmus und umfasst eine immunhistochemische Färbung (0–1+: keine Überexpression; 2+: grenzwertig; 3+: Überexpression) sowie eine ergänzende In-situ-Hybridisierung als Fluoreszenz-(FISH)- oder Silver-In-situ-Hybridisierung (SISH) bei Fällen mit einem nicht eindeutigen immunhistochemischen Status (entsprechend 2+) (Ruschoff et al, 2012).
Amplifikationen und Mutationen von weiteren Targets aus dem Rezeptor-Tyrosin-Kinase/RAS-Signalweg wie FGFR2 (9 %), KRAS (9 %), EGFR (8 %) und MET (4 %) werden ebenfalls bei Magenkarzinomen gefunden und stellen potenzielle therapeutische Angriffspunkte dar (Deng, 2012).

Pathologie

Magenfrühkarzinom

Als Magenfrühkarzinome werden oberflächliche Karzinome jeglichen histologischen Subtyps bezeichnet, die auf Mukosa und/oder Submukosa beschränkt bleiben (pT1a/pT1b). Magenfrühkarzinome werden bevorzugt an der kleinen Kurvatur und an der Angulusfalte gefunden. Lymphknotenmetastasen können auch bei diesen lokal begrenzten Karzinomen bereits vorliegen und werden bei Mukosa-invasiven Magenkarzinomen bei < 5 % und bei Submukosa-invasiven Karzinomen bei bis zu 23 % aller Tumoren nachgewiesen (Bosman et al, 2010).

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Die makroskopische Einteilung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms erfolgt nach Borrmann in vier Typen (Typ I: polypös-exophytisch, Typ II: ulzeriert mit Randwall, Typ III: flächenhaft ulzeriert, Typ IV: diffus infiltrierend). Die Typen I und II entsprechen dabei histologisch überwiegend dem intestinalen Typ nach Laurén, die Typen III und IV dagegen dem diffusen Typ.
Die lokale Ausbreitung des Magenkarzinoms (T-Stadium) erfolgt zunächst durch Infiltration aller Wandschichten des Magens (pT1-pT3) bis hin zur Perforation der Serosa (pT4a). Per continuitatem können auch benachbarte Organe (Pankreas, Colon transversum, Leberhilus, Ösophagus) bzw. benachbarte Strukturen (z. B. Omentum) infiltriert werden (pT4b). Die Metastasierung kann sowohl lymphogen als auch hämatogen (Leber, Lunge, Knochen, Haut, Peritoneum) erfolgen (Bosman, 2010). Eine Zusammenfassung der aktuellen TNM-Klassifikation sowie der Stadieneinteilung zeigen die Tabellen 2 und 3.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Tabelle 2 TNM-System. Kurzfassung Magen UICC TNM/pTNM-Klassifikation (8. Auflage 2017).

T1		Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
	T1a	Lamina propria oder Muscularis mucosae
	T1b	Submukosa
T2		Muscularis propria
T3		Subserosa
T4		Serosa oder Nachbarstrukturen
	T4a	Perforation der Serosa (viszerales Peritoneum)
	T4b	Infiltration von Nachbarstrukturen
N1		1–2 regionäre Lymphknoten
N2		3–6 regionäre Lymphknoten
N3		≥ 7 regionäre Lymphknoten
	N3a	7–15 regionäre Lymphknoten
	N3b	≥ 16 regionäre Lymphknoten
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen*

* Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen und diskontinuierlich vom Primärtumor aufgetretene Metastasen im Omentum sowie Metastasen in nicht regionären Lymphknoten ein.

Histopathologie und Grading

Histopathologie Grading

Die wohl geläufigste histologische Klassifikation des Magenkarzinoms ist die Laurén-Klassifikation, welche drüsenbildende, intestinale Karzinome von diffus-siegelringzelligen Neoplasien unterscheidet (Intestinaler vs. Diffuser Typ nach Laurén). Mischformen zwischen beiden Typen sind vergleichsweise häufig und werden als gemischter Typ nach Laurén bezeichnet. Intestinale Karzinome zeigen bevorzugt eine hepatische Metastasierung, Magenkarzinome vom diffusen Typ streuen gehäuft peritoneal. Die ebenso etablierte Einteilung der Magenkarzinome gemäß WHO klassifiziert das Magenkarzinom in vier Haupttypen bezogen auf deren prädominantes histologisches Wachstumsmuster (papillär, tubulär, muzinös, diskohäsiv/siegelringzellige Karzinome). Zudem werden gemischte Adenokarzinome benannt, bei welchen drüsige Verbände gemeinsam mit diskohäsiv/siegelringzelligen Tumorformationen beobachtet werden. Die meisten Studien schreiben den diskohäsiv/siegelringzelligen Adenokarzinomen bzw. dem diffusen Typ nach Laurén die schlechteste Prognose zu. Zahlreiche seltene histologische Varianten des Magenkarzinoms (z. B. adenosquamöses Karzinom, hepatoides Karzinom) sind zudem in der WHO-Klassifikation beschrieben (Tabelle 4) (Bosman et

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

al, 2010). Die Graduierung der Magenkarzinome erfolgt nach WHO-Kriterien in einem dreistufigen Graduierungssystem (gut differenziert: G1, mäßiggradig differenziert: G2, G3: schlecht differenziert). Während G1/G2 Karzinome bei intestinalen/drüsenbildenden Magenkarzinomen vergleichsweise häufig zu beobachten sind, wird die Gruppe der diffusen Magenkarzinome nach Laurén (diskohäsive Karzinome nach WHO) inkl. der Mischformen immer als schlecht differenziert eingestuft.

WHO-Kriterien

Tabelle 3 Stadiengruppierung Magen UICC 2017 (8. Auflage 2017).

UICC

Stadium 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIA	T4b	N0	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stadium IIIB	T4b	N1, N2	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T1, T2	N3b	M0
Stadium IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Tabelle 4 Histologische Klassifikation der Magenkarzinome (WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010) [9].

Adenokarzinom
• Papilläres Adenokarzinom • Tubuläres Adenokarzinom • Muzinöses Adenokarzinom Diskohäsiv/Siegelringzellige Karzinome • Gemischte Adenokarzinome
Seltene histologische Varianten (Auswahl)
• Medulläres Karzinom • Hepatoides Karzinom • Neuroendokrines Karzinom (Kleinzellig/großzellig) • Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom • Parietal-Zell-Karzinom • Lymphoepitheliom-artiges Karzinom (häufig EBV-assoziiert)

Immunhistochemie

Immunhistochemie

Adenokarzinome des Magens zeigen immunhistochemisch ein eher unspezifisches Expressionsprofil, ein eindeutiger Surrogatmarker für das gastrische Adenokarzinom steht momentan noch nicht zur Verfügung. Zytokeratine wie CK7 oder CK20 sind häufig positiv, dazu zeigen diverse Muzine eine Positivität (MUC1, MUC2, MU5, MUC6) ohne allerdings spezifisch für das Magenkarzinom zu sein. Dazu wird häufiger eine Expression von CEA nachgewiesen, CDX-2 kann ebenso positiv sein, in der Regel allerdings deutlich schwächer als bspw. in Neoplasien des unteren Gastrointestinaltrakts.

Pathologische Responsebeurteilung nach neoadjuvanter Chemotherapie

Responsebeurteilung

Mit steigender Anzahl neoadjuvanter Chemotherapien beim Magenkarzinom gewinnt die pathologische Responsebeurteilung zunehmend an Bedeutung und ermöglicht eine zusätzliche Aussage zur Prognose der Patienten (Becker et al, 2011). Basierend auf der pathologischen Responsebeurteilung nach Becker wurde der multifaktorielle histopathologische Prognose-Score PRSC entwickelt, der unter Einbeziehung der postoperativen T- und N-Stadien sowie des pathologischen Regressionsgrades eine zuverlässige Vorhersage zum Überleben der Patienten liefert (Becker et al, 2012). Die Beurteilung des Regressionsgrades erfolgt nach Becker (Tabelle 5).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Tabelle 5 *Definition des pathologischen Regressionsgrades nach Becker.*

Regressionsgrad 1 a) komplette Regression b) subtotale Tumorregression 1–< 10 % Residualtumor/Tumorbett + Chemotherapieeffekt*
Regressionsgrad 2 partielle Tumorregression, 10–50 % Residualtumor/Tumorbett + Chemotherapieeffekt*
Regressionsgrad 3 geringe/keine Tumorregression, > 50 % Residualtumor/Tumorbett ± Chemotherapieeffekt*
* Spezifische Zytostatika-induzierte histologische Veränderungen = Chemotherapieeffekt: – narbige Verödung innerer, lumennah akzentuierter Anteile des Tumorlagers – histiozytäre Schaumzellen – azelluläre Schleimseen in muzinösen Karzinomen – reaktive Gefäßveränderungen (+ knotenförmige Hyalinose in Lymphknoten)

Diagnostik und Staging

Anamnese

Anamnese

Ein ungewollter Gewichtsverlust, epigastrische Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Dysphagie, Teerstuhl und Ulkus-typische Beschwerden sind die wichtigsten klinischen Leitsymptome des Magenkarzinoms. Weitere mögliche Indikatoren sind dyspeptische Beschwerden, wie frühes Sättigungsgefühl, Appetitmangel, Völlegefühl, Fleischabneigung, Schwächegefühl und Leistungsknick.

In der Frühphase der Tumorerkrankung sind die klinischen Beschwerden meist mild und uncharakteristisch und werden daher häufig viele Monate ignoriert; bei fortschreitendem Tumorwachstum können die klinischen Beschwerden an Dauer und Intensität zunehmen. Mit zunehmendem Senium und damit häufig assoziierter Minderung des Schmerzempfindens sind selbst geringgradige Beschwerden als mögliches Alarmsignal zu werten und erfordern weitere Diagnostik. Ohne klinische Symptomatik sind überwiegend die prognostisch günstigen Tumorstadien UICC 1a und 1b. Alle subjektiven Symptome oder mögliche suspekte, auch bildgebende Befunde, welche ein Karzinom vermuten lassen, stellen eine absolute Indikation zur Endoskopie des oberen Gastrointinaltrakts mit Akquise multipler Biopsien zur histologischen Dignitätsklärung dar.

Symptomatik

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Klinischer Befund

Bei fortgeschrittenem Tumorstadium kann die klinische Untersuchung oft zur raschen Diagnose führen. Nicht selten ist eine transmurale Tumorausdehnung bereits palpabel und belegt indirekt eine weit fortgeschrittene Tumorerkrankung. Bei üblicher lymphogener Metastasierung eines malignen Magentumors lassen sich nicht selten links supraklavikulär bzw. periumbilikal vergrößerte Lymphknoten als knotige derbe Resistenzen tasten. Eine peritoneale Tumorausbreitung lässt sich bei Frauen aufgrund deutlich vergrößerter Ovarien vermuten (Kruckenberg-Tumor), gelegentlich auch anhand einer palpablen Resistenz bei rektaler Untersuchung. Zudem kann Aszites als erstes Zeichen einer Peritonealkarzinose auftreten. Bei der klinischen Untersuchung der Leber lassen sich gelegentlich palpatorisch erfassbare derbe Areale als mögliche Lebermetastasen einstufen.

Paraneoplastische Tumormanifestationen

paraneoplastisch

Systemische paraneoplastische Magentumormanifestationen sind selten und in der Frühphase der Tumorerkrankung kaum zu beobachten. Bei Magenkarzinomen finden sich als paraneoplastische Hautmanifestationen plötzlich auftretende diffus verteilte seborrhoische Hyperkeratosen, selten eine Akanthosis nigricans (braune, schmutziggraue, samtartig wirkende papillomatöse Hautveränderungen in Achselhöhlen, Hals, Nacken, Genitalregion und Oberschenkelinnenseiten) mit Rückbildung nach Tumorresektion. Als weitere paraneoplastische Tumormanifestationen gelten: mikroangiopathische hämolytische Anämie, membranöse Glomerulopathie, Immunkomplex-Glomerulonephritis, Polyarteriitis nodosa, Hyperkoagulabilität. Keine dieser Entitäten ist spezifisch für ein Magenkarzinom oder erlaubt den Rückschluss auf das Vorhandensein eines Magenkarzinoms.

Diagnostik bei Tumorverdacht

Weniger als zwei Drittel der Patienten suchen binnen der ersten vier Wochen nach Beschwerdebeginn den Arzt auf. Frühsymptome werden bei unzureichender Aufklärung von Patient und Arzt unzureichend gewürdigt. Mehr als die Hälfte dieser Patienten (53 %) müssen dann doch innerhalb der nächsten sechs Monate nach Diagnose eines Magentumors chirurgisch behandelt werden. Die frühzeitige Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes (GIT) mit multiplen Biopsien zeigt die höchste Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Neoplasien im oberen GIT und ist Goldstandard für die GI-Tumor-Detektion.

Tumormarker

Tumormarker

In der klinischen Praxis ist die Bestimmung von Tumormarkern bei Verdacht auf das Vorliegen eines Magenkarzinoms nicht zielführend. CEA, CA125, CA19–9 und CA72–4 können bei Patienten nur mit sehr niedriger Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden, sodass die Bestimmung dieser serologischen Marker nicht als Bestandteil der Diagnostik eines möglichen Magenkarzinoms empfohlen werden kann.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Genetik

Genetik

Genetische Marker zur Diagnostik eines Magenkarzinoms stehen noch nicht zur Verfügung. Zur Zuordnung eines „magenkranken" Patienten zu einer Risikogruppe ist die grundsätzliche Erhebung einer diesbezüglichen Familienanamnese nötig. Familiär gehäuft auftretende Magenkarzinome finden sich bei verschiedenen hereditären Tumorsyndromen, wie beispielweise dem HNPCC oder dem hereditären Magenkarzinom (Ebert et al, 2002). Eine entsprechende Erhebung der Familienanamnese und ggf. genetische Beratung sollte bei allen Verdachtsfällen erwogen werden. Eine DNA-Analyse mit Untersuchung auf Vorliegen einer Mutation im E-Cadherin-Gen sollte bei Verdacht auf ein hereditäres Magenkarzinom erfolgen (siehe Abschnitt Molekulare Pathologie).

Prävention und Früherkennung durch Screening?

Trotz zahlreicher methodischer Ansätze, vor allem im Asien-Pazifik-Raum, hat sich eine in der Breite der Gesamtbevölkerung praktikable Screeningmethode bislang nicht durchsetzen können, bedingt durch bislang insgesamt zu unsensitive und aufgrund zu kostenintensiver molekularer Marker sowie der für die Magenkarzinomdiagnostik ungeeigneten Tumormarker.
Hingegen hat die Karzinom-Vorsorge-Endoskopie des oberen GIT prinzipiell Bedeutung bei exponierten Patientengruppen, wird aber z. B. im Falle einer histologisch gesicherten intestinalen Metaplasie (als fakultativer präkanzeröser bzw. parakanzeröser Kondition) in den aktuellen S3-Leitlinien nicht explizit empfohlen.

Endoskopie

Endoskopie

Entscheidend für die Früherkennung ist die großzügige Indikationsstellung zur endoskopischen Untersuchung bei geringstem Verdacht auf eine Magenerkrankung auch bei uncharakteristischen Beschwerden. Die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts in Verbindung mit Biopsien aus allen suspekten – auch kleinen – Arealen ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität allen anderen diagnostischen Methoden überlegen.
Durch die Endoskopie ist eine genaue Lokalisation des Tumors möglich. Tumorausdehnung und Tumorlokalisation sollten neben der makroskopischen Beschreibung genaue Zentimeter- und Lokalisationsangaben beinhalten. Die proximalen Karzinome sollten nach der neuen UICC-Klassifikation typisiert werden (siehe Kapitel Adenokarzinome des distalen Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs). Bereits der makroskopische Wachstumstyp lässt sowohl beim Frühkarzinom wie auch beim fortgeschrittenen Karzinom erste Rückschlüsse auf das Wachstumsmuster zu. Zudem lassen sich in gleicher Untersuchung Zweiterkrankungen im oberen Gastrointestinaltrakt ausschließen.
Die Identifikation tumorsuspekter Areale lässt sich mit innovativen Techniken verbessern. Bereits jetzt können verschiedene neuere Verfahren dazu beitragen, auffällige Strukturveränderungen, hinter denen sich nicht selten Frühkarzinome oder deren Vorstufen verbergen, noch früher zu identifizieren und die Betroffenen damit noch früher einer Therapie zuzuführen. Dazu zählen die Anwendung von Färbetechniken (Chromoendoskopie mit Kongorot bzw. Methylenblau zur Identifika-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

tion möglicher dysplastischer Gewebeareale), die hochauflösende Video-Endoskopie, die konfokale Endoskopie und die Magnifikations-Endoskopie. Diese Techniken werden jedoch derzeit noch nicht in der Routineversorgung eingesetzt.

State-of-the-art-Diagnostik: Endoskopie des Magens mit Biopsie-Entnahmen

Biopsien bei Ulkus bzw. bei Ulcera ventriculi

Biopsien

Da circa 5 % der gesichert malignen Ulcera ventriculi endoskopisch primär benigne imponieren, müssen Ulcera ventriculi jeglicher Größe unbedingt zur histologischen Dignitätsklärung möglichst mehrfach biopsiert werden. Eine singuläre Biopsie eines suspekten Ulkus ventrikuli ermöglicht die Diagnose eines Magenkarzinoms mit einer Sensitivität von lediglich circa 70 %. Hingegen ermöglicht die zu fordernde Entnahme von mindestens sieben Biopsien aus Ulkusrand und Ulkusgrund mit einer Sensitivität von immerhin 98 % die Diagnosestellung. Weitgehend wird dieses Vorgehen bei suspekten Ulzera in der Routinediagnostik bereits umgesetzt.

Die Abheilung von Ulcera ventriculi muss zeitnah, d. h. möglichst binnen 2 Monaten mit Re-Biopsien des Ulkus- bzw. des Ex-Ulkusareales endoskopisch bewiesen werden; die Ursache nicht abheilender Ulzerationen muss geklärt werden.

Eine zusätzliche Bürstenzytologie nach Entnahme von sieben Biopsien erbringt keine zusätzliche diagnostische Aussage. Diese vergleichsweise aufwendige Technik kann jedoch als Alternative zur Entnahme von Ulkusgrundbiopsien empfohlen werden, wenn die dortige Biopsie-Entnahme dem Endoskopiker wegen des potenziellen Blutungsrisikos zu riskant erscheint.

Problematisch ist die Diagnosesicherung eines mutmaßlichen szirrhösen Magenkarzinoms (Magenkarzinom vom diffusen Typ). Bei entsprechendem Verdacht müssen multiple Biopsien aus den suspekten Arealen insbesondere möglichst tiefgreifend gewonnen werden. Selbst mit der hier nötigen „Strip-and-Bite-Biopsie"-Technik gelingt die Diagnosesicherung nicht immer. Hilfreich ist dann auch die kombiniert laparoskopisch-endoskopische Vollwandresektion.

Detektion von Frühkarzinomen

Frühkarzinome

Frühkarzinome des Magens imponieren als kleinste polypoide Vorwölbungen, oberflächlich gelegene Plaques, lokale Verfärbungen der Mukosa, eingesenkte Areale in der Schleimhaut wie auch als kleine bis kleinste Ulzerationen. Das Auffinden dieser Läsionen kann sehr schwierig sein; selbst erfahrenste Untersucher können solche Bezirke übersehen. Nur sorgfältigste Diagnostik, einschließlich der Gewinnung von Biopsien aus jedem einzelnen, auch noch so kleinen verdächtigen Areal, ermöglicht die Diagnostik von Frühkarzinomen.

MDP (Magendarmpassage) mit Bariumsulfat

Die Indikationsstellung zur Durchführung einer MDP ist zwischenzeitlich nur noch in seltenen Fällen gegeben, da in der Hand des kompetenten Endoskopikers die endoskopische Untersuchung jeder anderen diagnostischen Methode überlegen ist.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Staging

Staging

Da Patienten mit einer lokoregionären Tumorausdehnung potenziell kurativ therapierbar sind, muss als Voraussetzung für eine optimale Therapiestrategie vorab ein multidisziplinäres präoperatives Tumor-Staging durchgeführt werden. Dieses ermöglicht die frühzeitige Klärung, ob noch ein lokoregionales Tumorstadium besteht, oder ob bereits Fernmetastasen vorliegen. Ein sorgfältig durchgeführtes Staging ermöglicht eine optimale Therapie-Entscheidungsfindung, minimiert unnötige Chirurgie und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient von der dann gewählten Therapie auch wirklich profitiert. Letztlich orientiert sich die Auswahl der zur Verfügung stehenden Stagingmöglichkeiten nach deren Verfügbarkeit und der vorhandenen Expertise.

Sonographie

Die Oberbauchsonographie ist für die Beurteilung von Fernmetastasen (Leber) und zum Ausschluss weiterer Erkrankungen bei geringer Invasivität als Basisdiagnostik nach wie vor unerlässlich. Zudem lassen sich zusätzliche pathologische Befunde bzw. Zusatzerkrankungen feststellen.

Röntgen-Thorax und CT-Thorax

Tumorausbreitung

Insbesondere bei Patienten mit einem im oberen Magenabschnitt gelegenem Tumor sollte ein CT des Thorax durchgeführt werden, sofern die Erkennung einer thorakalen Tumorausbreitung das weitere therapeutische Vorgehen beeinflussen würde.

Endosonographie (EUS) zum T-Staging

Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist zwar im Vergleich zur CT eine invasivere, jedoch insgesamt risikoarme Untersuchung, ermöglicht aber im Rahmen des nötigen präoperativen Tumorstagings mit hoher Sensitivität (circa 80 %) die Bestimmung der Eindringtiefe des Tumors in Beziehung zu den einzelnen Wandschichten (T-Status) eines Magentumors (und ist damit der CT überlegen) bis zu einer maximalen Tiefe von 5–7 cm. Vorteilhaft ist zudem die Möglichkeit einer EUS-gesteuerten Feinnadelaspiration suspekter Lymphknoten zur weiteren zytologischen Befundklärung, wenngleich diese technisch nicht immer möglich ist.
Das Kompartiment III (paraaortale Lymphknoten) liegt wegen der limitierten Eindringtiefe der EUS außerhalb der endosonographischen Reichweite; damit liegen die Sensitivität bzw. Treffsicherheit für das Lymphknotenstaging wie auch die Beurteilung der Lymphknoten mit Definierung des nodalen Status nur bei einer Sensitivität von fast 70 %. Damit ist die EUS für das Lymphknotenstaging ungeeignet, da die Befunde für individuelle Therapieentscheidungen unzureichend valide sind. Wandüberschreitende Tumoren und Infiltrationen umgebender Organe, insbesondere des Pankreas und der Leber, werden endosonographisch gut erfasst. Auch sind schmale Aszitessäume als indirekter Hinweis auf eine Peritonealkarzinose gut darstellbar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Frühbefunde, die mit anderen Verfahren nicht identifizierbar sind, können mit EUS oft beurteilt werden. Die Unterscheidung zwischen einem Frühkarzinom vom Mukosa- und Submukosa-Typ ist mit der EUS in der Regel nicht sicher möglich.

CT, MRT und PET-CT

Wie die Sonographie dient die Durchführung einer CT oder gegebenenfalls einer Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie) primär zur Klärung möglicher tumorferner Metastasen (M-Staging). Eine weitere Verbesserung der Diagnostik, insbesondere für die Erkennung entfernter Metastasen, ist mittels PET-CT möglich. Gleiches gilt für die in naher Zukunft mögliche Verwendung von PET-MRT, bzw. der Diffusions-MRT bei der Frage nach Lebermetastasen. Grundsätzlich sollten suspekte Leberareale bioptisch weiter abgeklärt werden, um falsch-positive Befundinterpretationen auszuschließen. Bei fortgeschrittenen Tumoren bietet die CT neben guter topographischer Übersicht eine exakte Tumordarstellung. Zur Bestimmung der Eindringtiefe des Tumors ist die CT-Untersuchung ungeeignet – hier ist die EUS-Diagnostik vorzuziehen. Beim Lymphknotenstaging ist das CT in etwa mit der EUS (Endosonographie) vergleichbar; allerdings sind Lymphknotenmetastasen des Kompartiments II besser darstellbar. Ein noch zuverlässigeres Staging ist mit multiplaner CT-Beurteilung möglich. Bei einer diffusen Peritonealkarzinose weist das CT nur eine geringe Treffsicherheit auf. Die MRT erbringt darüber hinaus in der Regel keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Parazentese bei Aszites

Parazentese

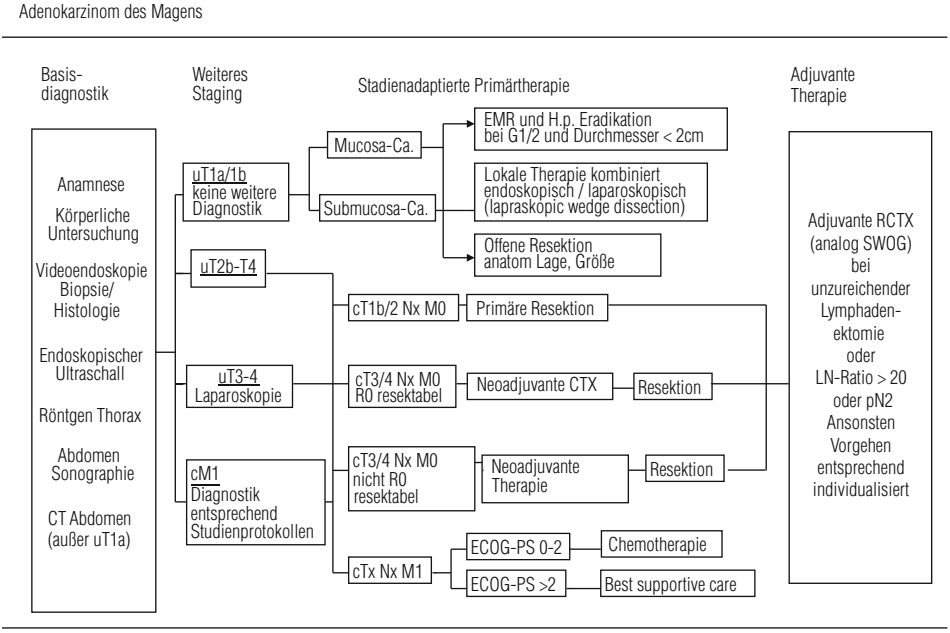
Bei Aszitesnachweis empfiehlt sich eine abdominelle Parazentese zur Zytologiegewinnung.

Laparoskopie

Laparoskopie

Diese invasive Diagnostik ist immer dann weiterführend, wenn mit anderen nichtinvasiven diagnostischen Methoden eine ausreichende bzw. verlässliche Aussage hinsichtlich der Ausbreitung der Erkrankung nicht getroffen werden kann. Insbesondere zum Nachweis einer Peritonealkarzinose gewinnt die Laparoskopie einschließlich der Lavage (panoptisch und immunzytologisch) im Rahmen des präoperativen Stagings zunehmend an Bedeutung, da bei dieser Fragestellung CT wie auch Sonographie unzureichend aussagekräftig sind. Darüber hinaus erlaubt sie nach Eröffnung der Bursa omentalis bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die direkte Überprüfung einer Infiltration von Pankreas bzw. linkem Leberlappen. Mittels laparoskopischem Ultraschall lassen sich auch kleine Lebermetastasen nachweisen und die regionären Lymphknoten beurteilen. Somit ist die Laparoskopie bei lokal fortgeschrittenen diffusen Tumoren (ab T3) mit dem Verdacht auf eine Peritonealkarzinose zu empfehlen. Eine Biopsie zur histologischen Sicherung von verdächtigen peritonealen Läsionen sollte immer erfolgen. Die Biopsie von Lymphknoten, die im Resektionsausmaß einer D2-Lymphadenektomie enthalten sind, wird nicht empfohlen.
Abbildung 8 zeigt eine Synopsis zum Staging und zur Therapie des Magenkarzinoms.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03



Legende: CT = Computertomographie, CTx = Chemotherapie, ECOG PS = Performance Status nach Eastern Cooperative Group, EMR = endoskopische Mukosaresektion, H.p. = Helicobacter pylori, LK = Lymphknoten

Abbildung 8 Synopsis zum Staging und zur Therapie des Magenkarzinoms.

Qualitätsanforderungen

Qualitätsanforderungen

In Deutschland wird die Mehrzahl der endoskopischen Untersuchungen im oberen Gastrointestinaltrakt vorwiegend ambulant erbracht. Diagnostisch und therapeutisch hochwertige endoskopische Untersuchungen im oberen GI-Trakt sollten nur von qualifizierten Endoskopikern erbracht werden dürfen. Der Nachweis einer diesbezüglichen Fachkunde (wie längst Standard für die Koloskopie) wird von Klinik und Berufsverbänden seit langem gefordert, ist jedoch seit weit mehr als 10 Jahren immer noch nicht implementiert. Die Qualifikation des Endoskopikers in Klinik und Praxis ist jedoch entscheidend für die Diagnostik insbesondere von Frühkarzinomen und damit richtungsweisend für das Outcome der Patienten.

Vorzugsweise sollten Video-Endoskope mit hoher Auflösung (HR) verwendet werden. Hilfreich in der Primärdiagnostik ist die routinemäßige Anwendung von neuen endoskopischen Verfahren (Färbetechniken wie Chromoendoskopie), NBI, konfokale Lasermikroskopie bzw. Magnifikations-Endoskopie), welche dazu beitragen, auffällige Strukturveränderungen, hinter denen sich nicht selten Frühkarzinome oder deren Vorstufen verbergen, noch früher zu identifizieren und die Betroffenen damit noch früher einer Therapie zuzuführen. Diese wünschenswerten Techniken können bei den in der BRD im Vergleich zu anderen EU-Staaten am niedrigsten liegenden Vergütungen für eine ÖGD derzeit jedoch noch nicht in der Routineversorgung eingesetzt werden.

ÖGD

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Die Qualität der Diagnostik hängt auch weitgehend von der Kooperation des Patienten ab. Diese sinkt mit der Dauer der Untersuchung. Patienten, die sich wehren, würgen und unruhig sind, machen eine sachgerechte und suffiziente Untersuchung oft nicht möglich. Eine situations- und risikoadaptierte (Analgo-)Sedierung (IVA) mit gut steuerbaren Medikamenten ermöglicht in einem eingespielten Team eine perfekte Prozessqualität der ÖGD und damit eine suffiziente Diagnostik und dem Patienten eine angstfreie Untersuchung. Aktuell liegt eine Leitlinie für den Einsatz der Analgosedierung in der Endoskopie vor, die als Grundlage für den fachgerechten Einsatz der Substanzen herangezogen werden sollte (http://www.dgvs.de/media/S3-Leitlinie_Sedierung.pdf).

Endoskopische Therapie

Endoskopische Therapie

Frühkarzinome des Magens sind auf die Mukosa beschränkt (T1a; T1m) oder reichen bis in die Submukosa (T1b; T1sm). Die Festlegung des T-Stadiums kann durch radiale EUS erfolgen und in Zweifelsfällen durch hochfrequente Minisonden-EUS überprüft werden. Frühkarzinome können ohne oder auch mit Lymphknotenmetastasen auftreten (T1, Nx). Im letzteren Falle bestimmt die lymphatische Metastasierung oft die Prognose. Daher ist auch für Frühkarzinome der Goldstandard der kurativen Therapie die Gastrektomie mit D2-Lymphknotendissektion. Dieses Verfahren stellt jedoch aufgrund seiner perioperativen Mortalität und postoperativen Morbidität mit Einschränkung der Lebensqualität häufig eine Übertherapie dar, mit der bei histologisch negativem Lymphknotenstatus nicht einmal ein Überlebensvorteil erreicht wird. Daher sind lokale endoskopische Verfahren entwickelt worden, die aufgrund ihrer geringeren Invasivität die Lebensqualität nicht beeinträchtigen und bei Lymphknoten-negativem Frühkarzinom dennoch einen kurativen Anspruch erfüllen. Prospektive randomisierte, kontrollierte Studien, in denen lokal-endoskopische Therapieverfahren mit dem chirurgischen Goldstandard verglichen werden, sind freilich bis heute nicht vorgelegt worden (Bennett, 2009).

Leitliniengerechte Patientenselektion

Die retrospektive histologische Analyse von Gastrektomiepräparaten bei Frühkarzinom zeigt, dass im Stadium T1a/T1m nur in 2,2 % mit einem Lymphknotenbefall zu rechnen ist, im Stadium T1b/T1sm dagegen in 18 % (Gotoda et al, 2000). Durch Stratifizierung nach weiteren histologischen und endoskopischen Parametern konnten Subgruppen identifiziert werden, deren Risiko eines Lymphknotenbefalls minimal ist, sodass sie sich für eine lokale Therapie (endoskopische Mukosaresektion = EMR oder Submukosadissektion = ESD) qualifizieren. Hierzu zählten in der initialen japanischen Leitlinie (Japanese Gastric Cancer, 1998) zunächst nur T1a/T1m-Adenokarzinome mit guter oder mäßiger Differenzierung (G1–G2) und einem Durchmesser < 2 cm (Typ I: vorgewölbt, Typ IIA: oberflächlich erhaben sowie Typ IIB: oberflächlich flach) oder < 1 cm (Typ IIC: oberflächlich eingesenkt). Ergab die histologische Aufarbeitung des endoskopischen Resektats ein höheres Tumorstadium, wurden die Patienten entweder außerhalb der Leitlinie in Studien weiterbehandelt oder es erfolgte leitliniengemäß die chirurgische Resektion mit Lymphknotendissektion. In diesen Fällen ermöglicht die endoskopische Therapie zumindest die definitive histologische Graduierung mit größerer Sicherheit als je-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

des bildgebende Verfahren, ohne die anschließende chirurgische Sanierung zu beeinträchtigen.
Zunehmende Erfahrung mit EMR und ESD führte 2004 zu einer Erweiterung der Kriterien in einer revidierten japanischen Leitlinie (Nakajima et al, 2002) (Tabelle 6): Für differenzierte Tumoren der Typen I und II entfiel die Beschränkung auf 2 cm Durchmesser; auch ulzerierte Tumoren vom Typ III bis 3 cm wurden als endoskopisch resektabel eingestuft (Abbildung 9) (Japanese Gastric Cancer, 2004) Alle diese Veränderungen bezogen sich nicht nur auf T1a/T1M-, sondern auch auf T1b (SM1)-Tumoren.

Tabelle 6 Kriterien für die Indikationsstellung zur endoskopischen Therapie des Magenfrühkarzinoms.

Japanische Kriterien 1998/2002	**Erweiterte Japanische Kriterien 2004**
T1a/T1M	**T1a/T1M**
G1–G2 Typ I, IIA, IIB < 2 cm	G1–G2; Typ I, IIA, IIB, IIC auch > 2 cm
G1–G2 Typ IIC < 1 cm	
	G3–G4; Typ I, IIa, IIb, IIc < 2 cm
	G1–G2 Typ III < 3 cm
	G3–G4 Typ III
	Keine Indikation für EMR/ESD
T1b (SM1)	**T1b (SM1)**
G1–G2 Typ I, IIA, IIB < 2 cm	G1–G2 Typ I, IIA, IIB, IIC jeder Durchmesser
G1–G2 Typ IIC < 1 cm	
	G3–G4 Typ I, IIa, IIb, IIc < 2 cm
	G1–G2 Typ III < 3 cm
	G3–G4 Typ III
	Keine Indikation für EMR/ESD

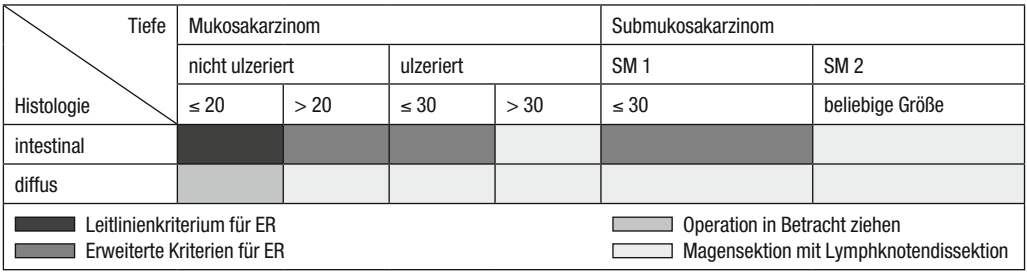


Abbildung 9 Leitlinien und erweiterte Kriterien zur Therapie von Magenfrühkarzinomen (nach Japanese Gastric Cancer, 2004); ER = endoskopische Resektion.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Präinterventionelle Diagnostik

Die Festlegung der Ausdehung suspekter Herde und ihrer lateralen Begrenzung durch Standardendoskopie mit Weißlicht ist häufig unbefriedigend. Kontrastverstärkung mit realer (Indigokarminfärbung) oder virtueller Chromoendoskopie (Narrow-band imaging, NBI, Olympus; Fuji intelligent color enhancement, Fuji) haben hier deutliche Verbesserungen erbracht. Neue endoskopische Detektionsverfahren (Endomikroskopie, Endozytoskopie, optische Kohärenztomographie) sind aufwendiger: Es bleibt abzuwarten, ob sie die Detektionsrate suspekter Läsionen im klinischen Alltag verbessern. Eine disseminierte Erkrankung ist durch geeignete Staging-Untersuchungen auszuschließen. Ein präinterventionelles lokales endosonographisches Staging zeigte zwar in Studien keinen eindeutigen Vorteil, vermag aber im Hinblick auf den Ausschluss eines T2-Stadiums sowie von lokalen Lymphknotenmetastasen wertvolle Informationen zu liefern (ausführliche Diskussion in (Japanese Gastric Cancer, 2004)).

Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Die EMR wird in i. v. Sedierung durchgeführt (Midazolam + Opioid oder Disoprivan). Die endoskopisch erkennbaren lateralen Begrenzungen der suspekten Läsion werden mit Elektrokoagulationspunkten durch das Nadelmesser zirkumferenziell markiert, hierbei wird ein Sicherheitsabstand von 5 mm eingehalten. Durch Unterspritzung mit Suprarenin/NaCl (1 : 100 000) wird die Läsion von der Submukosa abgehoben („Lifting"). Bei unzureichendem Lifting, ist von einem tiefer in die Magenwand reichenden Tumor auszugehen, der endoskopisch nicht adäquat therapierbar und einer primär chirurgischen Behandlung zuzuführen ist. Nach erfolgreichem Lifting wird dagegen die Läsion in eine auf die Endoskopspitze aufgesetzte transparente Plastikkappe eingesaugt und mit einer darin vorgeladenen Schlinge gefasst, elektroreseziert und zur histologischen Begutachtung geborgen. Alternativ kann die Läsion nach Einsaugen in die aufgesetzte Kappe mit einem Gummiband ligiert und oberhalb dieses Bandes mit der elektrischen Schlinge abgetragen werden („suck and cut"-Technik).

Aus japanischen Serien sind Resektabilität und Konversionsrate zur offenen Chirurgie mit 90 % bzw. 10 % berichtet worden, R0-En-bloc-Resektionsraten von 62 % (10–20 mm Tumordurchmesser) bzw. 14 % (> 20 mm), Komplikationsraten von 5 %, Lokalrezidivraten von 3–5 % (maximal bis zu 35 %! (Moehler, 2011)) und ein tumorfreies 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von 99 % (Oka, 2006a, Ono, 2001). Lokalrezidive konnten immer durch erneute EMR erfolgreich therapiert werden.

Aufgrund des limitierten Durchmessers der Aufsatzkappe und des Volumens der darin maximal einsaugbaren Läsion ist die Tumorfreiheit der lateralen Resektatränder nach EMR histologisch nur bei kleineren, en-bloc resezierbaren Tumoren (Durchmesser ca. < 1,5 cm) zu beurteilen. Müssen dagegen größere Tumoren in Piece-meal-Technik durch mehrfache sequenzielle Kappenresektion entfernt werden, ist eine sichere Rekonstruktion der Resektatfragmente durch den Pathologen nicht mehr möglich, sodass zur lateralen Tumorfreiheit histologisch keine sichere Stellung genommen werden kann. Dagegen ist die Beurteilung der Tumorfreiheit des basalen Resektionsrandes von Kappenresektaten grundsätzlich gut möglich, auch nach Piece-meal-Resektion, da auch durch EMR die Submukosa bis in ihr mittleres Drittel erfasst wird. Darüber hinaus sind größere Tumordurchmesser mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Erfordernis der EMR in Piece-meal-Technik mit einer höheren Rate an Lokalrezidiven verbunden.

Endoskopische Submukosadissektion (ESD)

Endoskopische Submukosadissektion (ESD)

Der Vorteil der ESD liegt daher keineswegs in einer größeren Resektionstiefe zur Erfassung und histologischen Beurteilung der Submukosa. Das Ziel der ESD ist vielmehr die Vermeidung von Piece-meal-Resektionen größerer Frühkarzinome durch großflächige En-bloc-Resektion. Hierdurch soll die sichere histologische Beurteilung der R0-Resektion auch am definierten lateralen Schnittrand ebenso ermöglicht werden wie die Reduktion der Lokalrezidivrate. Bei der ESD wird in i. v. Sedierung nach zirkumferenzieller Punktmarkierung der Läsion durch Elektrokoagulation mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm der Tumor durch Unterspritzung (Suprarenin/NaCl 1 : 100 000) von tieferen Schichten der Magenwand abgehoben. Alternativ kann mit Substanzen unterspritzt werden, die langsamer resorbiert werden bzw. in die Umgebung diffundieren, sodass durch sie gebildete Kissen länger vorhalten (hypertone Kochsalzlösung, Dextrose, Glycerol, Fructose, Methylcellulose, Hyaluronsäure). Eine neuere Technik ist die Wasserstrahldissektion, die durch Hochdruckperfusion des Nadelmessers mit NaCl die präzise Trennung und Auffüllung des submukosalen Spalts mit effizienter Kissenbildung unter dem Frühkarzinom erlaubt (ErbeJet). Nach einer kleinen initialen Inzision in die Mukosa durch ein konventionelles Nadelmesser wird eine kontinuierliche zirkumferenzielle Inzision durch die zuvor angebrachten Punktmarkierungen rund um die gesamte suspekte Läsion vorgenommen. Hierfür wird ein Insulated-tip(IT)-Knife mit isolierter Spitze verwendet, um das Risiko einer Perforation in die Tiefe zu minimieren. Anschließend wird das zirkumferenziell umschnittene Areal möglichst en-bloc durch sorgfältige Dissektion von den tieferen Schichten der Submukosa disseziert. Hierfür stehen neben dem IT-Knife verschiedene weitere Nadelmesser zur Verfügung (Hook-, Flex-, Triangle Knife), die durch ihre Modifikationen nicht nur das Risiko der Perforation minimieren, sondern auch die Präparation des großflächigen Tumorareals unter ständiger Koagulation submukosaler Blutgefäße ermöglichen. Diese Präparation ist bei Tumoren im Magencorpus aus technischen Gründen schwieriger als im Antrum, weil im Corpus die Distension der Magenwand eine stärkere endoskopische Luftinsufflation erfordert. Darüber hinaus bilden sich im Corpus vermehrt Flüssigkeitsansammlungen aus Magensekret und ggfs. Blut. Vor allem aber sind Läsionen im Corpus oft nur tangential erreichbar, sodass ihre übersichtliche endoskopische Einstellung „en-face" schwieriger ist als in distalen Magenanteilen. Zur Erleichterung der Präparation wurden daher verschiedene technische Modifikationen getestet (R-Scope mit zweitem Arbeitskanal und der Möglichkeit einer zusätzlichen Angulation (Uedo et al, 2006), laparoskopische Port-assistierte Traktion (Neuhaus et al, 2006), extrakorporale magnetische Anker-Traktion (Kondo et al, 2004). Nach Bergung des Resektats ist seine sofortige Aufspannung im ausgebreiteten Zustand z. B. auf einer Korkplatte erforderlich. In diesem Zustand erfolgt die sofortige Fixierung zur histologischen Beurteilung.
Japanische und koreanische ESD-Serien (Gotoda et al, 2009, Imagawa et al, 2006, Kakushima et al, 2006, Onozato et al, 2006, Isomoto et al, 2009, Cao et al, 2009, Chung et al, 2009) berichten über histologisch gesicherte R0-Resektionsraten en-bloc von 84,2 %–98 % von Tumoren bis zu 85 mm (Mittel: 25 mm). Auch die ESD vermag also Piece-meal-Resektionen nicht 100 %ig zu vermeiden. Insbesondere

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

für kleinere Läsionen innerhalb der ursprünglichen Resektionskriterien ergeben sich hinsichtlich der R0-Resektionsrate zwischen EMR und ESD nur marginale Unterschiede (94 vs. 98 %; p = 0,005) (Chung et al, 2009). Im direkten Vergleich mit der EMR senkt die ESD die Lokalrezidivrate dennoch von 2–3 % auf 0 %, während die Komplikationsrate von 8 % auf 27 % ansteigt (Ahn et al, 2011). Überwiegend handelt es sich um Blutungen, die durch Endoclipping oder Koagulation zu beherrschen sind (Onozato, 2006). Die Häufigkeit von Blutungen bzw. Perforationen liegt nach ESD (0–22,6 % bzw. 1,2–10 %) deutlich über den nach EMR beobachteten Raten (7,6 % bzw. 0,5 %) (Ahn et al, 2011, Oka et al, 2006b). Perforationen sind jedoch in der Regel klein und können durch Endoclipping beherrscht werden (Onozato et al, 2006). Vor allem nach ESD von > 75 % der Magenzirkumferenz oder longitudinaler Ausdehnung des Mukosadefekts > 5 cm können symptomatische Kardia- oder Pylorusstenosen auftreten (Oda et al, 2013, Coda, et al 2009). Diese können effizient durch Ballondilatation behandelt werden, wenngleich hierbei ein erhöhtes Perforationsrisiko besteht. Bei Patienten mit distalem Frühkarzinom und hohem Risiko der Post-ESD-Pylorusstenose wird von einzelnen Autoren daher, alternativ zur ESD, eine distale Magenresektion mit Lymphknotendissektion empfohlen (Coda et al, 2009).

Auch die Lokalisation eines Tumors wirkt sich auf die En-bloc-Resektionsrate bzw. Komplikationsrate aus. Tumoren im oberen Magendrittel werden im Vergleich zu solchen im unteren seltener en-bloc reseziert (88 % vs. 96 %) und bluten häufiger nach (28,6 % vs. 13,8 %). Dies erklärt sich aus den erwähnten ungünstigeren Präparationsbedingungen (Cao et al, 2009, Abe et al, 2009). Negative Prädiktoren sind darüber hinaus ein ungünstiger histologischer Subtyp sowie das Vorhandensein von Narbengewebe (Ohta et al, 2012).

Die Eingriffsdauer der ESD liegt mit 35–124 Minuten deutlich über der der EMR (4–23 Minuten) (Chung et al, 2009, Ahn et al, 2011). Selbst internationale Experten benötigen jedoch in öffentlichen Live-Demonstrationen gelegentlich deutlich längere Zeiten.

Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben nach ESD ist mit 100 % (Onozato et al, 2006) dem nach EMR vergleichbar. Dies liegt in der geringen Lokalrezidivrate nach EMR begründet, ferner in der kurativen Therapie von Lokalrezidiven durch neuerliche EMR/ESD. Eine Überlegenheit der ESD über die EMR bezüglich des onkologischen Langzeitergebnisses dürfte daher wohl auch künftig nur schwer zu belegen sein. Andererseits werden sich die Nachteile der ESD (längere Eingriffsdauer, höhere Rate an (endoskopisch gut beherrschbaren) Komplikationen) mit zunehmender Erfahrung von Experten und auch Weiterzubildenden zwar deutlich verringern, im Grundsatz jedoch bestehen bleiben (Imagawa et al, 2006, Sugimoto et al, 2012, Gotoda et al, 2006).

Diese Ergebnisse können nur durch hohe persönliche Expertise erzielt werden. Anfänger benötigen 30 Eingriffe, um unter Supervision eine En-bloc-Resektionsrate von 93 % bei einer Komplikationsrate von 4,4 % zu erreichen (Gotoda et al, 2006). Die Ergebnisse von Auszubildenden und Instruktoren waren erst nach 80 Eingriffen identisch (Yamamoto et al, 2009). Die Ergebnisse kamen nicht zuletzt dadurch zustande, dass die ESD nur von einer sehr kleinen Anzahl an Ärzten durchgeführt wurde (Chung et al, 2009). Die lokale endoskopische Therapie von Magenfrühkarzinomen sollte daher in Deutschland nicht außerhalb endoskopisch erfahrener Zentren und am besten nur innerhalb von Studien durchgeführt werden (Japanese Gastric Cancer, 2004).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Erweiterte Selektionskriterien für die lokale endoskopische Therapie

lokale endoskopische Therapie

Die erweiterten japanischen Kriterien für die lokale endoskopische Therapie des Magenfrühkarzinoms (Tabelle 6 (Nakajima et al, 2002)) konnten durch eine retrospektive histologische Analyse von chirurgischen Magenresektaten inkl. D2-Lymphknotendissektion teilweise bestätigt werden (Yamamoto et al, 2012): Nichtulzerierte Frühkarzinome (Typ I und II) wiesen – unabhängig von ihrem Differenzierungsgrad (G1–G2 oder G3–G4) keine Lymphknotenmetastasen auf, gleichgültig ob ihr Durchmesser < oder > 2 cm war. Diese Tumoren sind also offenbar ohne Beschränkung ihres Durchmessers für EMR/ESD geeignet. Bei differenzierten (G1–G2) Frühkarzinomen vom exkavierten/ulzerierten Typ III fand sich jedoch in 4,7 % eine Lymphknotenmetastasierung, die in diesen Tumoren erst ab einem Durchmesser < 2 cm grundsätzlich fehlte. Diese Daten legen es nahe, die Endotherapie differenzierter Frühkarzinome vom Typ III auf solche mit einem Durchmesser < 2 cm zu beschränken.

Bei Frühkarzinomen im Stadium SM1 fanden sich in 13 % der differenzierten Tumoren vom Typ I und II Lymphknotenmetastasen, ferner in 50 % der undifferenzierten Tumoren vom Typ I und II und in 33 % der differenzierten Frühkarzinome vom exkavierten/ulzerierten Typ III (Yamamoto et al, 2012). Nach diesen Ergebnissen sollten SM1-Frühkarzinome eigentlich von der lokalen endoskopischen Therapie ausgeschlossen werden.

Andererseits sind in den letzten Jahren mehrfach günstige Ergebnisse der ESD von Magenfrühkarzinomen berichtet worden, die nach den erweiterten japanischen Kriterien (Nakajima et al, 2002) für die lokale endoskopische Therapie in einer prospektiven Studie ausgewählt worden waren. Selbst unter Einschluss von differenzierten Tumoren vom exkavierten/ulzerierten Typ III < 3 cm und von SM1-Karzinomen < 3 cm konnte eine R0-En-bloc-Resektionsrate von 94,9 % erreicht werden, eine Lokalrezidivrate von 0,8 % und eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebenszeit von 100 % (Onozato et al, 2006).

Eine Arbeitsgruppe aus Korea verglich die Ergebnisse von Resektionen bei 1370 Patienten nach ursprünglichen bzw. erweiterten Kriterien. Trotz signifikanter Unterschiede bei der Rate kompletter Resektionen (88 vs. 96 %) und Komplikationen (7 vs. 10 %) war die Rezidivrate nach einem mittleren Follow-up von 32 Monaten identisch (ca. 1 %) (Chung et al, 2009). Auch an einer weiteren großen Studienpopulation (1485 Patienten) aus Japan konnte kein Unterschied im Langzeitüberleben (92,4 vs. 93,4 %) festgestellt werden, wenn nach den ursprünglichen oder erweiterten Kriterien endotherapiert wurde (Ishikawa et al, 2007). Zusammenfassend kann kein Unterschied in der Prognose zwischen den nach den ursprünglichen (Japanese Gastric Cancer, 1998) und nach den erweiterten Kriterien (Nakajima et al, 2002) für die endoskopische Therapie stratifizierten Patienten nachgewiesen werden.

Es besteht also eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der ESD-Studien (Onozato et al, 2006, Chung et al, 2009, Ishikawa et al, 2007) und denen der retrospektiven Analyse chirurgischer Magenresektate (Yamamoto et al, 2012). Vor dem Hintergrund der 98 %igen 5-Jahres-Überlebensrate nach Gastrektomie mit Lymphknotendissektion werden in Japan die erweiterten Selektionskriterien unter Anwendung der ESD auf Patienten mit erhöhtem Operations- bzw. Narkoserisiko angewendet. In Deutschland sollen sie jedoch aufgrund der viel geringeren Fallzahl an Frühkarzinomen nur im Rahmen von Studien zur Anwendung kommen (Japanese Gastric Cancer, 2004).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Anschlusstherapie und Nachsorge nach lokaler endoskopischer Therapie

Anschlusstherapie Nachsorge

Nach lokaler endoskopischer Therapie ist zusätzlich eine Lymphknotendissektion erforderlich, wenn im endoskopischen Resektat eine Lymphangio- oder eine vaskuläre Invasion von Tumorzellen histologisch nachgewiesen wird (L1, V1), die tiefer als 500 µm in die Submukosa reicht (> SM1) (Nakajima et al, 2002). Aktuell wird die erforderliche histologische Diagnostik im Regelfall mittels Hämatoxilin-Eosin-Färbung durchgeführt. Möglicherweise werden künftig immunhistochemische Verfahren (z. B. Anti-VEGF-Färbung) zu einer erhöhten Rate L1- oder V1-graduierter endoskopischer Resektate führen.

Endoskopische Nachsorgen nach EMR oder ESD sind kurzfristig erforderlich (6–12 Wochen), solange histologisch noch keine basale und laterale R0-Situation bestätigt ist. Nach histologisch bestätigter R0-Situation ist bislang kein wissenschaftlich überprüftes Überwachungsintervall etabliert. Während der ersten 1–2 postinterventionellen Jahre wird ein 3-monatliches endoskopisches Kontrollintervall empfohlen, da Lokalrezidive und metachrone Zweittumoren meist rasch (innerhalb 14 Monate (Onozato et al, 2006)) nach der Primärtherapie auftreten. Anschließend sind jährliche Kontrollen wahrscheinlich ausreichend. In der großen Mehrzahl der Fälle können Rezidive erneut erfolgreich endoskopisch therapiert werden (Japanese Gastric Cancer, 2004).

Die Eradikation von Helicobacter pylori nach erfolgreicher endoskopischer Therapie eines Frühkarzinoms senkte die Rate metachroner Zweittumoren in einer randomisierten kontrollierten Studie über 3 Jahre um 65 % (Gotoda et al, 2010) und ist daher zu empfehlen.

Lokale endoskopische Therapie in westlichen Ländern

Die Übertragbarkeit der japanischen Erfolgsraten auf Europa ist nur sehr bedingt gegeben. In Japan werden jährlich ca. 104 000 Magenkarzinome diagnostiziert (Fukase et al, 2008), aufgrund des Massenscreenings wird mit einer Rate an Magenfrühkarzinomen von 40–50 % gerechnet. In den westlichen Ländern liegt die Rate der Frühkarzinome dagegen nur bei 10–20 %. In Deutschland kann also nur mit ca. 2800 Frühkarzinomen pro Jahr bei 18 700 neu diagnostizierten Magenkarzinomen gerechnet werden. Dementsprechend muss die Erfahrung in der Endotherapie solcher Tumoren in Deutschland deutlich niedriger sein als in Japan.

In einer prospektiven europäischen Multicenterstudie wurden an 6 Zentren mit ausgewiesener endoskopischer Expertise nur 10 Patienten mit ESD behandelt (Uedo et al, 2006). Die En-bloc-Resektionsrate lag bei 60 %, es traten 4 Blutungen und 5 Perforationen auf, 2 davon mussten notfallmäßig operiert werden. Eine retrospektive Analyse (Gotoda et al, 2010) von 39 Patienten, die innerhalb von 10 Jahren an einem renommierten deutschen Zentrum durch EMR behandelt worden waren, erbrachte eine En-bloc-Resektionsrate von 59 % mit histologisch bestätigter lateraler R0-Situation bei 31 % aller Patienten. Durch wiederholte EMR konnte schließlich bei 97 % Tumorfreiheit erreicht werden. In einer 5-jährigen Nachbeobachtung konnten 9 Lokalrezidive und 2 metachrone Zweitkarzinome erfolgreich durch neuerliche EMR behandelt werden. Insgesamt wurden 5 Hb-relevante Blutungen und eine gedeckte Perforation beobachtet, alle Komplikationen konnten konservativ beherrscht werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

In Deutschland sollte daher die lokale endoskopische Therapie von Magenfrühkarzinomen (EMR, ESD) nur durch Endoskopiker mit entsprechender Expertise in der endoskopischen Therapie von gastrointestinalen Frühkarzinomen und am besten nur innerhalb von Studien durchgeführt werden (Japanese Gastric Cancer, 2004).

Lokale endoskopische Therapie mit gewebezerstörenden Techniken

Nd:YAG-Laser, Argon-Plasma-Koagulation und Photodynamische Therapie sind in der Therapie des Magenfrühkarzinoms nur in kleinen unkontrollierten Studien untersucht worden. Sie sind daher nicht zu empfehlen, zumal sie, anders als EMR und ESD, kein histologisch beurteilbares Resektat erbringen, das eine Abschätzung der weiteren Prognose und eines zusätzlichen Therapiebedarfs ermöglichen würde.

Operative Therapie

Operative Therapie

Die chirurgische Therapie ist die einzige Option zur kurativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms. Ziel der Behandlung ist hierbei eine makroskopisch und mikroskopisch komplette Tumorentfernung einschließlich der abführenden Lymphdrainagesysteme (D2-Lymphadenektomie). Eine Ausnahme hiervon bilden Mukosakarzinome (T1a N0 M0), wenn eine komplette endoskopische Entfernung mittels EMR, ESD oder endoskopisch-laparoskopischer Magenwandresektion möglich ist. Inkomplette Resektionen (R1- und R2-Resektion) gehen vermehrt mit postoperativen Komplikationen einher und verbessern die Prognose nicht. Nach palliativer Resektion beträgt die Überlebenszeit im Median 6–8 Monate. Während in den lokal begrenzten Krankheitsstadien bei annähernd 95 % der Patienten eine R0-Resektion möglich ist, gelingt diese in den lokal fortgeschrittenen Stadien, welche bei zwei Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen nur zu 40 %. Entsprechend ungünstig sind die 5-Jahres-Überlebensraten mit einem Anteil von 25 % nach R0-Resektion.
Nach der Erfassung des klinischen Stadiums der Erkrankung (Sensitivität: 80–85 %) ergeben sich, geprägt durch die individuelle Tumorsituation, unterschiedliche chirurgische Konsequenzen:
Magenfrühkarzinome (Stadium 0, Stadium IA)
Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (Stadium IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC)
Fernmetastasierte Tumoren (Stadium IV)

Magenfrühkarzinom (early gastric cancer, Stadium 0 und IA)

Ist das Magenfrühkarzinom auf die Mukosa beschränkt (T1m, bei unserem Krankengut < 5 %) kann es durch eine lokale Exzision behandelt werden. Die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung in diesem Stadium liegt bei nahezu 0 %. Allerdings ist das Staging durch den endoluminalen Ultraschall, der nicht mit der nötigen Sicherheit zwischen Mukosa- und Submukosa-Karzinom differenzieren kann, problematisch.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Es gibt folgende Möglichkeiten der limitierten oder minimal-invasiven Behandlung des Mukosakarzinoms:

- Die sogenannte endoskopische Mukosaresektion (EMR) bzw. die endoskopische Submukosadissektion (ESD)
- Die kombinierte endoskopisch-laparoskopische Magenwandresektion („laparoscopic wedge resection")

Diese Techniken sind jedoch nicht in allen anatomischen Regionen des Magens gleich gut anwendbar.
Die Bedeutung der endoskopischen Verfahren (EMR, ESD) ist im vorigen Abschnitt dargelegt.
Ein heute aufgrund der Weiterentwicklung endoskopische Verfahren nur noch selten angewandtes operatives Verfahren bei der Behandlung von Magenfrühkarzinomen ist die kombinierte endoskopisch-laparoskopische Magenwandresektion. Bei dieser Operation wird ein Teil der Magenwand in toto reseziert, es kann danach eine genaue patho-histologische Aufarbeitung erfolgen. Für alle limitierten Resektionsverfahren gilt: die Diagnose des Mukosakarzinoms muss durch den Pathologen bestätigt werden. Falls doch ein Submukosakarzinom vorliegt, erfolgt die offene Resektion mit Standard (D2)-Lymphadenektomie. Die aktuellen Japanischen Leitlinien erachten bei einem differenzierten cT1b Tumor von bis zu 1,5cm Durchmesser eine (sub-)totale Gastrektomie mit D1 Lymphadenektomie (LK-Stationen 1–7) als ausreichend, während bei undifferenzierten oder größeren cT1b Tumoren eine D1+ (LK-Stationen 1–7, 8a, 9 und bei totaler Gastrektomie zusätzlich 11p) empfohlen wird (Japanese Gastric Cancer Association 2017). Proximale Karzinomlokalisationen eignen sich für eine limitierte Kardiaresektion, rekonstruiert durch ein gefäßgestieltes Dünndarminterponat (OP-nach Merendino). Hierbei wird ebenfalls eine modifizierte D2-Lymphadenektomie durchgeführt. Deswegen sind in diesem Falle auch Submukosakarzinome (T1b) eine Indikation für diesen Eingriff (Stein et al, 2000). Der Stellenwert der lokalen Magenwandresektion in Kombination mit einer Resektion der Sentinel-Lymphknotenstation befindet sich derzeit noch in klinischer Evaluation im Rahmen einer Phase III Studie (Park et al, 2016).

Lokal fortgeschrittenes Magenkarzinom (Stadium IB, IIA,IIB, IIIA, IIIB und IIIC)

Lokal fortgeschritten

Die Lymphknotenmetastasierung wird in diesen Tumorstadien bereits zu einem hohen Prozentsatz erwartet, beim Submukosakarzinom bereits bis zu 23 %. Daher ist ab Stadium IB eine Gastrektomie mit D2 Lymphadenektomie obligat, limitierte Verfahren sind hier keine Alternative. Generell ist es bei dieser Patientengruppe möglich, eine R0-Resektion sowohl des Primärtumors als auch seines Lymphabflussgebietes mit ausreichenden Sicherheitsabständen zu erreichen. Diese Gruppe profitiert, zumindest in den Stadien mit limitierten LK-Befall, von der Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie bzw. der erwähnten limitierten Kardiaresektion mit ausreichender Lymphadenektomie (Siewert et al, 1998, Stein et al, 2000). Die Letalität der Operationen beim Magenkarzinom liegt in erfahrenen Zentren unter 5 %.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Verfahrenswahl

Die Auswahl des Operationsverfahrens bei Patienten mit Magenkarzinom richtet sich vor allem nach der anatomischen Lokalisation des Tumors. Basierend auf den Empfehlungen der Japanese Research Society for Gastric Cancer wird der Magen in drei Teile unterteilt. Obwohl die Grenzen zwischen den Dritteln nicht exakt definiert sind, hat sich diese Unterscheidung als äußerst hilfreich zur Festlegung der Resektionsgrenzen gezeigt. Wie bereits erwähnt, bestimmt auch der Wachstumstyp der Tumoren das Ausmaß der Resektion. Basierend auf Arbeiten von Hermanek et al. wird für den diffuse Wachstumstyp ein oraler Sicherheitsabstand von 8 cm in situ empfohlen, während für den intestinalen Typ: 5 cm in situ als ausreichend gelten (Meyer et al, 2012, Hermanek et al, 1995). In Richtung Duodenum, d. h. nach distal, sind auch knappere Resektionsränder ausreichend, da es fast nie zu einer Duodenalinfiltration kommt. Arbeitsgruppen aus Japan und dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center haben für die transhiatale Resektionserweiterung auf den distalen Ösophagus im Falle eines cardianahen Tumors (AEG III) einen Sicherheitsabstand von 2 cm für gut begrenzte Tumore und 4–5 cm für infiltrativ wachsende Tumore festgestellt. Eine Schnellschnittuntersuchung ist jedoch bei Tumorinvasion des Ösophagus und einem rein abdominellen Vorgehen grundsätzlich zu empfehlen.

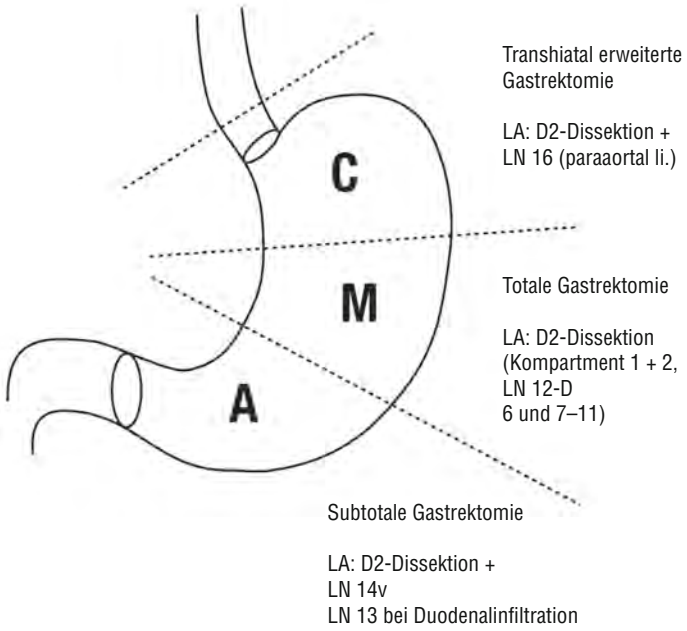
Magenkarzinome des distalen Drittels

Bei Einhaltung entsprechender oraler Sicherheitsabstände (s. o.) ist bei diesen Tumoren eine subtotale (4/5) Gastrektomie adäquat. Bei Vorliegen eines diffusen Wachstumstyps ist hier jedoch aufgrund des größeren geforderten Sicherheitsabstands meist eine totale Gastrektomie notwendig. Wie bei den Magenkarzinomen anderer Lokalisation ist die D2-Lymphknotendissektion die Methode der Wahl. Zusätzlich ist bei Tumoren dieser Lokalisation die Erweiterung der Lymphknotendissektion auf die Station 14v (Lymphknoten entlang der V. mesenterica superior) zu diskutieren(Japanese Gastric Cancer Association 2017). Masuda et al. (Masuda et al, 2008) fanden LK-Metastasen in dieser Lokalistation mit distalem Tumorsitz und Invasionstiefe korreliert. Ein tumorpositiver Station 6 –LK scheint hierbei prädiktiv für eine Metastasierung nach 14v, sodass bei dieser Konstellation eine entsprechende Erweiterung der Lymphadenektomie erwogen werden sollte. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Infiltration des Duodenums fanden Tokunaga et al. in knapp 24% der Fälle Tumorabsiedlungen in den Lymphknoten der Station 13 (dorsal des Pankreaskopfes) (Tokunaga et al, 2009). Demnach ist die Erweiterung der Lymphadenektomie auf diese Station im Rahmen einer potentiell kurativen Gastrektomie bei Tumoren mit Duodenalinfiltration zu erwägen (Japanese Gastric Cancer Association 2017).

Karzinome des mittleren Magendrittels

Bei diesen Tumoren ist die totale Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie Therapie der Wahl. Die D2-Resektion umfasst die Lymphknotenstationen 1–7 (Kompartment 1) und 8–12 (Kompartment 2).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03



chirurgische Strategie

Abbildung 10 Synopsis der chirurgischen Strategie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom.

Magenkarzinom des proximalen Drittels, AEG III

Da bei Tumoren in dieser Lokalisation der ösophagogastrale Übergang in der Regel involviert ist, wird eine erweiterte Gastrektomie, die den distalen Ösophagus mit umfasst (sog. transhiatal erweiterte Gastrektomie), durchgeführt. Dies ist auch die operative Taktik bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs Typ III nach Siewert, welche seit der 8. Neuauflage der UICC-Klassifikation erneut zu den Magenkarzinomen gezählt werden. Reicht der Tumor mehr als 3 cm in den distalen Ösophagus, sollte einem abdominothorakalen Vorgehen analog der Resektionstechnik beim infrabifurkalen Ösophaguskarzinom gegenüber dem transhiatalen Verfahren der Vorzug gegeben werden (Sasako et al, 2006). Um den oralen Resektionsrand mit absoluter Sicherheit festzulegen, ist eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik zu empfehlen. Für die Karzinome des proximalen Drittels ist die D2-Lymphknotendissektion ebenfalls Standard. Beim AEG III umfasst die reguläre D2-Lymphadenektomie zusätzlich die Lymphknotenstationen 19 (infradiaphragmale LK), 20 und 110 (paraösophageale LK im Bereich des Hiatus und unteren Thorax) sowie 111 (supradiaphragmale LK). Aufgrund des teilweise retroperitonealen Lymphabflusses der Cardia kann eine Metastasierung in die Lymphknoten im Bereich des linken Nierenstiels bereits früh im Rahmen der Tumorprogression auftreten und sollte nicht unbedingt als Fernmetastasierung gewertet werden. Hasegawa et al. (Hasegawa et al, 2013) berichteten in ihrer Serie beim AEG III über 22,2% tumorpositive LK in dieser Lokalisation und einen Therapeutic Value Index n. Sasako von 5,6. Demnach ist bei diesen Tumoren ein besonderes

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Augenmerk auf den linken Nierenstiel (LK-Station 16A2lat) im Rahmen des prätherapeutischen Stagings und ggf. Erweiterung der Lymphadenektomie auf diese Station zu empfehlen. Abbildung 10 zeigt eine Synopsis der chirurgischen Strategie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom.

Lymphadenektomie

Lymphadenektomie

Das Ausmaß der Lymphadenektomie beim Magenkarzinom wird in der chirurgischen Gemeinde seit Jahren leidenschaftlich diskutiert. Zentrales Thema ist die Frage ob durch eine radikalere D2-Lymphadenektomie (Stationen 1–7 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a im Falle einer totalen Gastrektomie bzw. ohne die Station 2, 4sa, 10 und 11d im Fall einer subtotalen Gastrektomie) eine Prognoseverbesserung für den einzelnen Patienten erreicht werden kann, oder ob durch die erweiterte Resektion unnötigerweise die postoperative Morbidität und Mortalität erhöht wird (Bonenkamp et al, 1999, Hartgrink et al, 2004). In der Deutschen Magenkrebsstudie zeigte sich nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8,4 Jahren der prognostische Vorteil einer D2 Lymphadenektomie (> 25 Lymphknoten) nur in den intermediären Tumorstadien (Stadium II und IIIA, 4. Auflage der UICC-Klassifikation), auch wenn die damals gültige 4. Auflage der UICC-Klassifikation nicht ohne Weiteres auf die folgenden Auflagen übertragbar ist (Siewert et al, 1998). In den 15-Jahres-Überlebensdaten der niederländischen Studie findet sich kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen der D1 und D2 Gruppe (Songun et al, 2010). In der D1 Gruppe verstarben jedoch signifikant mehr Patienten tumorassoziiert als in der D2 Gruppe (48% vs. 22%). Auch war die D2 Lymphadenektomie im Vergleich zur D1 Lymphadenektomie mit signifikant geringeren Lokalrezidiven assoziiert (12% vs. 22%). Die signifikant höhere operative Mortalität in der D2 Gruppe (10% vs. 4%) wird auf die damals im Rahmen der D2 Lymphadenektomie praktizierten linkserweiterten Gastrektomie (Gastrektomie + Pankreaslinksresektion/Splenektomie) zurückgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der JCOG0110-MF Studie wird eine Splenektomie zur Dissektion der LK-Station 10 nur noch im Falle von proximalen Magenkarzinomen mit Invasion der großen Kurvatur oder bei direkter Milzinvasion empfohlen (Sano et al, 2017). In einer unizentrischen randomisierten Studie aus Taiwan an 221 Patienten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die D2 Gruppe bezüglich des Gesamtübelebens ($p = 0{,}041$) (Wu et al, 2006). Den o. g. Daten entsprechend ist die erweiterte Lymphadenektomie derzeit Standard in den Zentren der westlichen Welt, allerdings ist eine hohe chirurgische Expertise zu fordern (High-volume Zentren). Die aktuelle UICC-Klassifikation fordert mindestens 16 regionäre Lymphknoten in einem typischen Lymphadenektomie-Präparat, wobei die Grenze für einer adäquaten D2-Lymphadenektomie wohl eher bei mehr als 25 regionäre Lymphknoten anzusetzen ist (Meyer et al, 2012). Eine Erweiterung des Ausmaßes der Lymphadenektomie im Sinne einer D3/D4-Lymphadenktomie wird nach einer randomisierten Studie aus Japan nicht empfohlen. Diese hatte besonders bei manifester Lymphknotenmetastasierung paradoxerweise lediglich die postoperative Komplikationsrate erhöht, nicht aber die Prognose verbessert. Lediglich bei nodal negativen Patienten kam es zu einem Überlebensvorteil durch die Erweiterung der Lymphadenektomie auf die paraaortalen Lymphknotenstationen (Sasako et al, 2008). Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings nicht ohne Weiteres auf die Magen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

karzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG III) zu übertragen, da diese nicht in der Studie enthalten waren (s. o.).

Metastasiertes Magenkarzinom (Stadium IV)

Metastasiert

Die dritte Patientengruppe umfasst die metastasierten Magenkarzinome. In dieser Situation kann eine komplette Entfernung des Tumors allein durch eine chirurgische Resektion praktisch nicht mehr erreicht werden. De facto bleibt hier immer mikroskopisch oder makroskopisch ein Residualtumor in situ. Die belastende Operation verbessert die Prognose des Patienten in der Regel nicht. In dieser Gruppe sind flankierende Maßnahmen, wie die Chemotherapie, besonders wichtig. Das Ziel der palliativen Maßnahmen ist generell die Intervention zum Zweck der Therapie lokaler Komplikationen mit minimalem Risiko bei Erhaltung einer maximalen Lebensqualität, wie z. B. bei einer anderweitig nicht stillbaren Tumorblutung, bei einer kompletten Stenose oder einer Tumorperforation. Nach einer Chemotherapie in diesen Fällen kann bei fehlender Fernmetastasierung, zumindest bei sehr gutem Ansprechen, nochmals ein Chirurg mit der Frage nach einer Resektion konsultiert werden. Auch im Zeitalter effektiver Chemotherapeutika ist eine operative Tumormassenreduktion nicht sinnvoll, was aktuell im Rahmen einer internationalen randomisiert-kontrollierten Studie (REGATTA) bestätigt wurde (Fujitani et al, 2016). Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass Patienten mit einer stabilen Erkrankung oder Tumoransprechen unter Chemotherapie im Falle einer limitierten Metastasierung von einer Gastrektomie mit Resektion aller metastatischen Lokalisationen profitieren können (Novotny et al, 2014, Kinoshita et al, 2015). Hier sollte der Konsens jedoch im Idealfall durch ein institutionalisiertes Tumorboard erfolgen. Die bisherige Datenlage für eine Gastrektomie mit Zytoreduktion und hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC) bei peritoneal metastasierten Magenkarzinomen ist nicht durchwegs überzeugend. Die besten Ergebnisse werden mit diesem Verfahren bei nur limitierter peritonealen Metastasierung (PCI≤6) und einer kompletten Zytoreduktion (CC0) erzielt (Brandl et al, 2018). Hieran zeigt sich die Wichtigkeit einer adäquaten Patientenselektion. Demnach sollte dieses Verfahren nur im interdisziplinären Individualentscheid oder im Rahmen von Studien in entsprechend erfahrenen Zentren eingesetzt werden. Die randomisiert kontrollierte GASTRIPEC Studie, welche den Stellenwert der Zytoreduktion und HIPEC beim primäre peritoneal metastasiertem Magenkarzinom nach präoperativer Chemotherapie untersuchte, wurde aktuell aufgrund schleppender Rekrutierung vorzeitig beendet. Eine Auswertung der Daten steht demnach noch aus.

Minimalinvasive Verfahren in der Chirurgie des Magenkarzinoms

Minimalinvasive Verfahren

In den letzten Jahren wurden, federführend in Japan und Korea, zunehmend laparoskopische sowie Roboter- und Computerassistierte minimalinvasive Verfahren in der Chirurgie des Magenkarzinoms eingesetzt. Bislang liegen die meisten prospektiven Daten zum distalen Magenfrühkarzinom vor. In einer japanischen prospektiv randomisierten Multizenter Studie konnte gezeigt werden, dass das minimal-invasive Verfahren dem offenen Verfahren gleichwertig ist bei längerer OP Zeit, weniger Blutverlust und gleicher Komplikationsrate (Katai et al, 2017). Belast-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

bare Daten zur Langzeitprognose beim Magenfrühkarzinom aus dem japanischen Kollektiv liegen derzeitig noch nicht vor. Ähnliche Daten wurden im Rahmen der KLASS01 Studie aus Korea gezeigt (Kim et al, 2016). In dieser Studie konnte eine im Vergleich zum offenen Verfahren niedrigere Gesamtmorbiditätsrate nachgewiesen werden (13% vs. 19,9%, p = 0,001). Das 5-Jahres Follow-up der Studie ist bereits abgeschlossen aber bislang nicht publiziert. Langzeitdaten liegen derzeit lediglich für eine kleine prospektive Studie aus Korea vor (Kim et al, 2013). Diese Studie konnte zeigen, dass das Krankheits-freie und Gesamtüberleben für beide Gruppen gleich war. Eine weitere Chinesische randomisiert kontrollierte Studie beim fortgeschrittenen distalen Magenkarzinom bestätigte bislang allenfalls die methodische Sicherheit und vergleichbare Lymphadenektomie der minimal-invasiven Technik ohne dass belastbare Langzeitdaten vorliegen (Hu et al, 2016). Weitere randomisierte Studien der Chinesischen, Koreanischen und Japanischen zum fortgeschrittenen distalen Magenkarzinom aber auch zur laparoskopischen totalen Gastrektomie sind derzeit im Stadium der Rekrutierung und werden auf absehbare Zeit keine belastbaren Daten liefern können.

Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten zur laparoskopischen distalen Magenresektion beim Magenfrühkarzinom zeigten zusammenfassend eine niedrigere Gesamtkomplikationsrate bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen (Lu et al, 2016). Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom kamen die Autoren zu ähnlichen Konklusionen (Quan et al, 2016).

Da diese Ergebnisse jedoch vor allem die fernöstliche Erfahrung an Patienten mit Frühbefunden wiederspiegeln, sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren.

Die einzige randomisiert-kontrollierte Europäische Studie zu diesem Thema wurde von Huscher et al. in Italien durchgeführt (Huscher et al, 2005). Hierbei wurden 59 Tumorstadium-gematchte Patienten mit distalen Magenkarzinomen in einen offenen und einen laparoskopischen Arm randomisiert. In der laparoskopischen Gruppe war die Krankenhausverweildauer und der intraoperative Blutverlust geringer und der Kostaufbau konnte früher erfolgen. Bezüglich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In einer retrospektiven Nachfolgestudie, in welche im Gegensatz zur Ersteren auch Patienten mit Tumoren in proximaleren Lokalisationen und ein größerer Anteil lokal fortgeschrittener Tumoren Einschluss fanden, konnte die selbe Gruppe keine Unterschiede bezüglich OP-Dauer, Blutverlust, Komplikationen und auch 5-Jahres Gesamt- und rezidivfreiem Überleben zwischen den beiden Gruppen feststellen (Huscher et al, 2007). Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend erscheinen, ist aufgrund der retrospektiven Natur der Daten und der Tatsache dass die Eingriffe an einem laparoskopisch sehr erfahrenen Zentrum stattfanden bei die Interpretation Vorsicht geboten. Auch fand in dieser Arbeit keine separate Analyse von Frühbefunden und lokal fortgeschrittenen Tumoren statt. Die einzige aktuelle westliche prospektiv randomisierte Studie befindet sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase (Haverkamp et al, 2015). Des Weiteren ist bislang vollkommen unklar, wie sich eine multimodale Behandlung (neoadjuvante/perioperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie) auf die technische Machbarkeit eines minimalinvasiven Eingriffs auswirkt. Dies ist derzeit Gegenstand einer holländischen Studie (Straatman et al, 2015).

offener Arm
laparoskopischer Arm

Der Stellenwert der robotisch assistierten Gastrektomie ist aus Evidenz-basierter Sicht noch schwächer anzusehen. Metaanalysen retrospektiver und teilweise prospektiver Fallserien zeigen, dass die robotische Technik gleichwertige Ergebnisse bei möglicherweise niedrigerem Blutverlust, dafür aber deutlich höheren Kosten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

und längerer OP-Dauer im Vergleich zum laparoskopischen Vorgehen erbringt (Chen et al, 2017). Belastbare robuste Langzeitdaten aus randomisierten Studien existieren derzeit weltweit nicht. Eine Metaanalyse retrospektiver Fallserien zeigte, dass möglicherweise ein vergleichbares Krankheits-freies wie auch Gesamtüberleben erreicht werden könnte (Pan et al, 2017).
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass aufgrund der vorliegenden Evidenz ein minimal-invasives Vorgehen maximal für Patienten mit distalem Magenfrühkarzinom empfohlen werden kann. Für alle anderen Tumorstadien sind minimalinvasiven Verfahren (laparoskopische und robotisch) als exprimentelle Verfahren anzusehen, welche nur in entsprechend erfahrenen Zentren im Rahmen von Studien eingesetzt werden sollten.

Perioperative und neoadjuvante Therapie

perioperativ neoadjuvant

Peri- und präoperative Konzepte bieten aus drei Gründen zumindest konzeptionell Vorteile gegenüber postoperativen Therapien: Erstens ist die Compliance bei neoadjuvanten Konzepten deutlich besser, d. h. die erforderliche Therapie kann mit höherer Wahrscheinlichkeit auch appliziert werden. Zweitens findet unter neoadjuvanter Therapie häufig eine Tumorverkleinerung (Downsizing) statt, womit die Chancen auf eine komplette (R0-)Resektion erhöht werden. Drittens ist die neoadjuvante Chemotherapie der früheste Weg, die systemische Aussaat von Tumorzellen zu bekämpfen. Diese Aussaat ist eine Ursache der eingeschränkten Langzeitprognose. Studien zum Rezidivmuster nach kurativer Gastrektomie zeigen, dass in nur 30–38 % der Fälle ein alleiniges lokoregionäres Rezidiv vorliegt, während bei der Mehrheit der Patienten Fernmetastasen oder kombinierte lokale und hämatogene Rezidive auftreten. Aufgrund der inzwischen vorliegenden Datenlage ist die perioperative Therapie des lokalisierten Magenkarzinoms der etablierte Standard, wobei bei einer Kategorie uT2 eine Chemotherapie erfolgen kann und bei uT3 und resektablen uT4 Karzinomen erfolgen sollte. Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist, anders als bei Karzinomen des distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs derzeit keine Alternative.

Chemotherapie

Die perioperative Chemotherapie erwies sich beim Magenkarzinom zunächst in verschiedenen Phase-II-Studien und mittlerweile auch in drei voll publizierten Phase-III-Studien (Cunningham v et al , 2006, Ychou et al, 2011, Schuhmacher et al, 2010) als machbar, sicher und prognostisch günstig. In der MAGIC-Studie konnte eine prognostisch relevante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate durch eine perioperative Chemotherapie gegenüber der alleinigen Resektion nachgewiesen werden (Cunningham et al, 2006). 503 Patienten mit einem Magenkarzinom mindestens Stadium II wurden randomisiert und erhielten entweder die alleinige Resektion oder präoperativ drei Zyklen Chemotherapie (ECF-Schema: Epirubicin/Cisplatin/5-Fluorouracil) gefolgt von Resektion gefolgt von postoperativ drei Zyklen ECF. Nach Induktionschemotherapie fand sich ein größerer Anteil von kleinen Tumoren und pT1/pT2-Tumoren. Damit stieg die Rate potenziell kurativer Resektionen (79 % versus 69 %; p = 0,018). Das 5-Jahres-Überleben war in der Chemo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

therapiegruppe mit 36 % gegenüber 23 % nach alleiniger Chirurgie signifikant (p = 0,009) verlängert, ebenso das progressionsfreie Überleben (p < 0,001).
Die Ergebnisse der französischen FNCC 94012-FFCD 9703-Studie zeigten einen vergleichbaren Vorteil im 5-Jahres Überleben (Ychou, 2011). Hier wurden 224 Patienten mit vornehmlich kardianahen Magenkarzinomen und Ösophaguskarzinomen in einen perioperativen Chemotherapie Arm (Cisplatin 100 mg/m^2 d1, 5-FU 800 mg/m^2/d d1–5, qd 28) versus alleinige Resektion randomisiert. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse für die multimodal behandelten Patienten. Das 5-Jahres-Überleben betrug 24 % (16–33 %) vs. 38 % (28–47 %) für die multimodal behandelten Patienten. Damit zeigen die beiden Phase-III-Studien zur perioperativen Chemotherapie beim Magenkarzinom deutliche Vorteile für das Überleben der multimodal behandelten Patienten.

Downstaging

Eine weitere Studie zu diesem Thema verglich neoadjuvant Cisplatin/5-FU (PLF-Schema) mit der alleinigen Resektion (Schuhmacher, 2010). Hierbei ergab sich, trotz des vorzeitigen Studienabbruches wegen Rekrutierungsschwäche, ein signifikantes Downstaging und ein nicht signifikanter Überlebensvorteil für den multimodalen Therapiearm. Dieser Überlebensvorteil beruht am ehesten auf den günstigen Ergebnissen der Chemotherapie-Responder. Es wird bei der neoadjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms und der AEG-Tumoren auch zukünftig von Interesse sein, die biologisch begünstigten Patienten bevorzugt zu behandeln und solche Patienten, die auf eine neoadjuvante Therapie nicht ansprechen werden, einer unmittelbaren Operation oder einer intensivierten Therapie zuzuführen. Dies ist die Rationale der aktuell rekrutierenden MEMORI-Studie (NCT02287 129), bei der Patienten mit resektabelen AEG-Tumoren im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie eine Response-Evaluation mittels PET- CT erhalten. Während bei gutem Ansprechen je drei neoadjuvante und adjuvante Zyklen Chemotherapie appliziert werden, erhalten Non-Responder eine intensive Radiochemotherapie mit 41,4 Gy und Carboplatin/Paclitaxel und anschließende Operation ohne weitere adjuvante Therapie.
Trotz des verbesserten Outcomes durch die Therapie im Rahmen der MAGIC- und der ACCORD-Studie, bleiben die Ergebnisse durch eine perioperative Therapie mit Platin/5-FU und bei fraglichem Stellenwerts des Anthrazyklins Epirubicin unbefriedigend. In der palliativen Situation konnte Al-Batran et al. die gute Verträglichkeit und hohe Effektivität des FLOT-Regimes zeigen.

Intensivierung

Ergebnisse aus mehreren Phase II Studien sprechen dafür, dass sich die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie durch eine Intensivierung mit einem Docetaxel-haltigen Chemotherapieschema steigern lässt (Ferri, 2012, Thuss-Patience, 2012, Homann, 2012). Insbesondere die Rate an histopathologisch kompletten Remissionen (pCR), welche mit dem Langzeitüberleben nach Chemotherapie zu korrelieren scheint (Becker, 2011), wird durch die zusätzliche Chemotherapie mit Docetaxel erhöht.
Die gepoolte Analyse aus drei Studien zeigte eine pathologisch komplette Remissions-Rate (pCR) von 14–17% nach Docetaxel-basierter neoadjuvanter Chemotherapie (Lorenzen, 2013) im Vergleich zu ca. 5% pCR Rate wie sie mit einer Standard Cisplatin/5FU basierten Chemotherapie zu erwarten ist (Cunningham, 2006, Ychou, 2011, Geh, 2000). Allerdings ist unter einem Chemotherapie-Triplet mit einem verstärkten Auftreten hämatologischer Toxizitäten zu rechnen. Insbesondere das klassische DCF Schema erwies sich in einer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

kanadischen Studie in der neoadjuvanten Behandlung als zu toxisch (Ferri, 2012) (Ferri 2012).

Auf dem ASCO 2017 wurden die Ergebnisse des primären Endpunktes, Gesamtüberleben (OS) der Phase III vorgestellt (Al-Batran, 2017). In beiden Gruppen konnten 90% der Patienten die präoperative Chemotherapie, jedoch nur 37% (ECF/ECX) bzw. 50% (FLOT) alle postoperativen Chemotherapiezyklen absolvieren. Im Median wurden die Patienten für 43 Monate nachbeobachtet, in denen 369 Patienten verstarben (203 im ECF/ECX Arm; 166 im FLOT Arm). Die FLOT Therapie erbrachte deutliche Vorteile bezüglich des OS (im Median 35 Monate mit ECX/ECF vs. 50 Monate mit FLOT). Nach drei Jahren waren noch 57% der FLOT-Behandelten und 48% der ECF/ECX-behandelten Patienten am Leben. Auch das PFS nach FLOT-Therapie konnte im Vergleich zur ECF/ECX-Therapie signifikant verbessert werden (im Median 30 Monate mit FLOT und 18 Monate mit ECF/ECX). In beiden Gruppen traten in 50% der Patienten Komplikationen während der Chemotherapie auf. Nebenwirkungen waren hauptsächlich Erbrechen (ECF/ECX) und Neutropenie (FLOT). Die postoperative Komplikations- und Sterblichkeitsraten waren in beiden Therapiearmen gleich. Damit ist die perioperative Therapie mit FLOT die neue Standardbehandlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und das ECF/ECX Schema sollte nicht mehr verwendet werden.

pCR-Rate

Vor dem Hintergrund der hohen pCR-Rate in Phase II-Studien wurde in der FLOT4-Studie 300 Patienten in die Arme je 3 Zyklen perioperativ ECF/ECX und je 4 Zyklen perioperativ FLOT randomisiert. Hier zeigte sich im Phase II-Teil der Studie ein signifikant besseres histopathologisches Ansprechen mit einer pCR-Rate von 16% nach 4 Zyklen FLOT vs 6% nach 3 Zyklen ECF/ECX (Al-Batran, 2016). Dieser Effekt war bei Patienten mit einem intestinalen Typ nach Lauren deutlicher ausgeprägt als beim diffusen Typ. Auf dem ASCO 2017 wurden die Daten des Phase III-Teils der Studie mit über 700 Patienten gezeigt: medianes OS mit 35 Monaten im ECF/ECX-Arm und 50 Monaten im FLOT-Arm (hazard ratio, 077; p = .012). Das 3yOS lag bei 48% für ECF/ECX und bei 57% für FLOT. Beim PFS zeigte sich ebenfalls ein Vorteil durch das FLOT-Regime (30 Monate vs 18 Monate). Während die Rate der perioperativen Komplikationen gleich war, kam es im ECF/ECX-Arm zu mehr Übelkeit und Erbrechen, während die Rate der febrilen Neutropenie Grad ¾ bei FLOT höher lag (Al-Batran, 2016).

FLOT

Somit ist FLOT der neue Standard in der perioperativen Therapie des resektablen Adenokarzinoms des Magen und der AEG-Tumoren. Alternativ kann nach dem FLO- oder dem FOLFOX-Regime behandelt werden.

Bei 5-FU/Platin-Kombinationen kann 5-FU durch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin ausgetauscht werden (z. B. Cisplatin/Capecitabin [XP-Regime] oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX-Regime]). Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten (Niereninsuffizienz) von Cisplatin ist der Ersatz durch Oxaliplatin möglich.

Zum Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie unter Hinzunahme von Trastuzumab und Pertuzumab bei Patienten mit resektablen Her2neu-positiven Adenokarzinoms des Magen und der AEG-Tumoren rekrutieren aktuell die EORTC-Studie INNOVATION (NCT02205 047) und die AIO-PETRARCA Studie (NCT02581 462). Weitere Bestrebungen gehen aktuell in Richtung der Prüfung der zusätzlichen Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern (Ramucirumab) (AIO RAMSES Studie), von immuntherapeutischen Ansätzen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

(Atezolizumab) (DANTE Studie), des direkten Vergleichs einer neoadjuvante Chemotherapie gegenüber der präoperativen Strahlenchemotherapie (australische TOPGEAR-Studie, NCT01924 819), und deutsche RACE- Studie (EudraCT 2018–001728–20) einer differenzierten Behandlung bei limitierte Metastasierung und des Einsatzes der HIPEC-Therapie bei Peritonealkarzinose (GASTRIPEC Studie NCT02158 988).

Präoperative Radiotherapie und Radiochemotherapie

Radiotherapie
Radiochemotherapie

Zur alleinigen präoperativen Radiotherapie (RT) liegt eine randomisierte chinesische Studie (Zhang, 1998) an 379 Patienten mit Kardia-Adenokarzinomen vorwiegend (61–68 %) im Stadium III vor, die entweder mit alleiniger Operation oder mit präoperativer RT (40 Gy, Gegenfeldtechnik) und Operation behandelt wurden. Die postoperative Mortalität war nach RT nicht erhöht. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) betrug nach alleiniger Op. vs. präoperativer RT und Op. 20,3 % vs. 30,1 % ($p = 0{,}0094$). Die Resektionsquote war nach präoperativer RT signifikant ($p < 0{,}01$) erhöht. Angaben über die pCR-Rate liegen leider nicht vor.

Zum Stellenwert der präoperativen Radiochemotherapie (RCT) im Vergleich zur alleinigen Operation liegt bis jetzt nur eine randomisierte Studie bei AEG-Tumoren vor (Shridhar, 2011). Bei 126 Patienten der Stadien uT3uNxM0 (auswertbar: 119; die Studie wurde wegen ungenügender Rekrutierung vorzeitig geschlossen) wurde nach Induktionschemotherapie mit Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leukovorin zwischen alleiniger Operation und präoperativer RT (nur 30 Gy) + Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 46 Monate. Die 3-JÜR wurde durch die präoperative RCT von 27,2 % auf 47,4 % gesteigert ($p = 0{,}07$), die Rate an pCR von 2,9 % auf 15,6 %; die postoperative Mortalitätsquote war nach präoperativer RCT nicht signifikant erhöht.

Seit 2004 liegen aus Europa und den USA mindestens 6 nichtrandomisierte Studien zur präoperativen RCT vor (Ajani, 2004, Stahl, 2009, Klautke, 2004, Reed, 2008, Sirak, 2008, Diaz-Gonzalez, 2011). Dabei handelt es sich um kleine bis mittelgroße ($n = 21–149$) Kollektive mit uT3–4uN1-Tumoren, vor allem Magenkarzinomen selbst, zum geringen Teil auch mit ca. einem Drittel an AEG-Tumoren. Die RT-Dosis beträgt meist 45 Gy; die simultan applizierten Chemotherapien sind meist 5-FU-basiert, zum geringen Teil auch kombiniert mit Cisplatin, Oxaliplatin oder Paclitaxel. Die Toxizität wird mit Ausnahme einer Studie, in der Cisplatin/Oxaliplatin und 5-FU appliziert wurden, als mäßig stark beschrieben. Der Prozentsatz der Patienten, die die volle RCT erhielten, ist i. a. hoch. Es wurden pCR-Raten von 15–30 % erreicht, meist 20–25 %. Die Überlebensraten reichen bis zu 55 % in 5 Jahren. Die Überlebenschancen steigen parallel mit der Responsequote. (Sirak, 2008) fanden deutlich erhöhte Remissionsraten bei EGFR-negativen Tumoren. Sonstige für den Erfolg der RCT prädiktive Biomarker sind bis jetzt nicht bekannt.

In Analogie zu den Erfahrungen z. B. beim Rektumkarzinom ist bei präoperativer im Vergleich zu postoperativer RCT mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen. Auch eine exaktere RT-Planung ist möglich. Im Zusammenhang mit dem zunehmenden lokalisatorischen Shift der Karzinome des übrigen Magens in den Bereich des gastro-ösophagealen Übergangs sind neben den o. g. Daten auch die positiven Resultate der CROSS-Studie (van Hagen, 2012) sehr ermutigend. Deshalb wird derzeit auch die australisch-kanadisch-europäische TOPGEAR-Studie zum Ver-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

gleich der neoadjuvanten RCT mit der alleinigen perioperativen Chemotherapie durchgeführt.
Derzeit ist in der S3-Leitlinie die präoperative RT oder RCT nicht vorgesehen. Vor einem individuellen Einsatz, für den die o. g. Gründe sprächen, müsste eine ausführliche Aufklärung erfolgen.

Adjuvante Therapie

Chemotherapie

Adjuvante Therapie Chemotherapie

Vor dem Hintergrund der Chemosensitivität des Magenkarzinoms und Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs wurden weltweit viele randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach primärer Resektion durchgeführt. In den großen europäischen Studien hat die adjuvante Chemotherapie allerdings meist enttäuscht und der Stellenwert einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie ist, trotz zahlreicher randomisierter Studien, nicht gesichert. In drei randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie versus alleiniger Chirurgie lag das 5-Jahres Überleben der Patienten unabhängig vom Therapiearm zwischen 40% und 50% und konnte somit durch eine adjuvante Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Operation alleine nicht signifikant verbessert werden (De Vita, 2007, Cascinu, 2007, Nitti, 2006). In Japan ist die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Magenkarzinomen auf der Basis der Daten der ACTS-GC-Studie (1 Jahr S1 vs. Chirurgie alleine, (Sakuramoto, 2007, Sasako, 2011)) hingegen Standard. In dieser Studie konnte durch eine adjuvante, 12-monatige Therapie mit dem oral verfügbaren Fluoropyrimidinanalogon S-1 signifikant das Überleben im Vergleich zur alleinigen Chirurgie (3-Jahres Überlebensrate 80,1% nach adjuvanter Therapie versus 70,1% nach alleiniger Operation) verbessert werden. Eine koreanische Studie (CLASSIC- Trial) mit 1035 Patienten (6 Monate Capox vs. alleinige Chirurgie, (Bang, 2012)) bestätigte den positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie mit einem Vorteil im 3-Jahres Rezidiv-freien Überlebens von 74% (adjuvante Chemotherapie) gegenüber 59% (nach alleiniger Chemotherapie). Dabei zeigte sich ein zunehmender Effekt der adjuvanten Therapie mit der Anzahl befallener Lymphknoten. Beide Arbeiten zeigen übereinstimmend, dass auch nach hochwertiger Chirurgie eine Verbesserung der Prognose durch eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie erreicht werden kann.
Auch wenn die auf individuellen Patientendaten erhobene Metaanalyse (Group, 2010) einen Effekt der adjuvanten Therapie auch für Studien aus der westlichen Hemisphäre mit einem Überlebensvorteil nach 5 Jahren von 58% nahelegt, sollten die Ergebnisse der asiatischen Studien nicht ohne weiteres auf die Situation in Westen oder auf die Tumore des gastroösophagealen Übergangs übertragen werden. Prinzipiell gibt es keine europäischen Studie, die einen klaren Vorteil für eine adjuvante Therapie zeigt. Die größte europäische allerdings bislang nicht vollpublizierte Studie zur Frage einer intensivierten adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter Resektion (ITACA-S) zeigte keinen Vorteil für eine intensivierte Chemotherapie bestehend aus 5-FU/Folinsäure/Irinotecan gefolgt von Cisplatin/Docetaxel gegenüber einer alleinigen 5-FU/Folinsäure Therapie (Bajetta, 2014).
Bei einer perioperativ intendierten Chemotherapie sollte diese postoperativ fortgesetzt werden. Vor Beginn sollte eine Metastasierung mit einfachen Untersu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

chungsmethoden wie Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax ausgeschlossen werden.
Die Mehrzahl der derzeit publizierten Metaanalysen zum Stellenwert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie des Magenkarzinoms zeigen sehr geringe, statistisch grenzwertige Überlebensvorteile für behandelte Patienten. Der Vorteil scheint bedeutender für nodal positive Patienten. Deutliche Vorteile in Einzelstudien ergaben sich bislang allerdings nur im asiatischen Raum, vor allem mit den oralen Fluoropyrimidinen UFT und S-1. Lediglich zwei kleine und methodisch angreifbare Einzelstudien aus der westlichen Welt zeigten bislang Vorteile für eine adjuvante systemische Chemotherapie. Eine randomisierte italienische Multicenterstudie erbrachte für die Subgruppe der Patienten mit regionärer Lymphknotenmetastasierung (mehr als sechs befallene Lymphknoten) einen klinisch bedeutsamen Vorteil im 5-Jahres-Überleben (42 % versus 22 %) zugunsten der adjuvanten Chemotherapie (Bajetta, 2002). Eine neuere italienische Studie, obgleich underpowered, scheint diesen Vorteil für nodal positive Patienten zu bestätigen (De Vita, 2007). Nach aktueller Datenlage kann eine adjuvante Chemotherapie außerhalb klinischer Studien nicht als Routine empfohlen werden und sollte nach primärer R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) nicht durchgeführt werden. Sie kann jedoch bei initialem uT2-Tumor mit intra- und/oder postoperativ nachgewiesenen positiven Lymphknoten (z. B. unzureichendes Staging) erwogen werden. Zielgerichtete Substanzen spielen außerhalb von Studien aktuell keine Rolle.
Weiterhin ungelöst ist das Problem des peritonealen Rezidivs. Unter kontrollierten Studienbedingungen erwies sich die intraperitoneale Chemotherapie zur Verhinderung eines peritonealen Rezidivs als weitgehend ineffizient. Japanische und koreanische Daten zeigen – bei eingeschränkter Übertragbarkeit – für die HIPEC-Therapie (hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion) eine Verlängerung des OS und eine Verringerung der peritonealen Rezidivrate. Somit soll eine intraperitoneale Chemotherapie nur innerhalb klinischer Studien erfolgen.

Intraoperative Radiotherapie (IORT)

Intraoperative

Da die Ergebnisse der IORT aufgrund des mit dieser Technik verbundenen erheblichen Aufwandes bislang nur mit kleinen Fallzahlen publiziert werden konnten, scheint diese Therapie außerhalb klinischer Studien allenfalls im Einzelfall zumindest im Sinne eines individuellen Heilversuches gerechtfertigt. Auf jeden Fall ist bei Durchführung der IORT unbedingt zu beachten, dass die strahlenempfindlichen Gewebe des Oberbauches (Dünndarm, Nieren, Leber, große Gefäße) optimal geschont werden, da Strahlendosen von mehr als 20 Gy zu beträchtlichen Komplikationen führen können (Nekrosen, Ulzerationen, Blutungen).

Adjuvante Radiotherapie

Adjuvante

In bisherigen Studien wurde die postoperative Radiotherapie nach inkompletter Tumorresektion sowie bei Tumorstadien mit hoher lokoregionärer Rezidivgefahr eingesetzt (ab T3-Tumor bzw. N+). In der einzigen bislang publizierten, randomisierten Studie zur postoperativen Radiotherapie (Hallissey, 1994) wurden in einem dreiarmigen britischen Protokoll 436 Patienten mit alleiniger Gastrektomie, post-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

operativer Radio- oder postoperativer Chemotherapie (Mitomycin C, 5-FU, Doxorubicin) behandelt. Trotz signifikant verbesserter lokoregionärer Tumorkontrolle durch die postoperative RT (90 % versus 81 % mit Op. und Chemotherapie versus 73 % mit alleiniger Op.) konnte keine Verbesserung der Überlebensrate erzielt werden (5-JÜR 20 % nach Resektion, 12 % nach Resektion und RT, 19 % nach Resektion und Chemotherapie). Allerdings erhielt ein Drittel der Patienten nicht die geplante adjuvante Therapie (24 % der Patienten im RT-Arm erhielten keine adjuvante RT, nur 68 % eine Strahlendosis von mindestens 40,5 Gy).
Nach 2001, dem Publikationsjahr der INT-0116-Studie (s. u.), wurden verständlicherweise keine relevanten Studien zur alleinigen postoperativen RT mehr publiziert. Eine indirekte Aussage zum Wert der alleinigen postoperativen RT liefert die neueste retrospektive Auswertung der umfangreichen Daten aus der SEER Data Base durch (Shridhar, 2012). Von 11630 M0-Patienten im Stadium IIb–IV erhielten 2505 eine postoperative RT. Dabei zeigte sich im Stadium II eine RT-bedingte Erhöhung des medianen Überlebens von 23 Monaten (alleinige Resektion) auf 37 Monate ($p = 0{,}0001$). Bei N+-Patienten betrug die 5-JÜR mit RT 30,4 % gegenüber 21,4 % bei alleiniger Resektion ($p < 0{,}0001$). Die Differenz war unabhängig von der Zahl der untersuchten LK und der Operationsart. Leider ist nicht angegeben, bei wie vielen Patienten eine zusätzliche Chemotherapie durchgeführt wurde und welcher Typ der Lymphadenektomie vorausgegangen war. So kann auch trotz der großen Fallzahlen nur ein Trend zur erhöhten Überlebensrate durch die postoperative RT festgestellt werden.

Adjuvante Radiochemotherapie

Adjuvante Radiochemotherapie

Zur adjuvanten RCT bei Patienten mit hohem postoperativen Rezidivrisiko (ab T3 und/oder N+) erschien 2001 eine Studie der SWOG (Intergroup Study 0116) von (Macdonald, 2001) mit 559 R0-operierten Patienten zum randomisierten Vergleich der alleinigen Operation versus RCT (5-FU 425 mg/m^2/Tag, Tag 1–5, Woche 1, 5, 9, 13, 17, Leukovorin 20 mg/m^2/Tag, Tag 1–5, Woche 1, 5, 13, 17, fraktionierte perkutane RT mit 1,8 Gy Einzeldosis bis zur Gesamtdosis von 45 Gy, Woche 5–9). Nach 3 Jahren waren durch die RCT versus Op. allein die lokale Kontrollrate (29 % vs. 19 %) und die Gesamtüberlebensrate (50 % vs. 41 %) verbessert. Die Toxizität war mit 54 % CTC Grad III–IV hämatologischen Nebenwirkungen zwar beträchtlich, allerdings kam es zu lediglich 1 % therapiebedingter Mortalität.
2012 publizierten (Smalley, 2012) die 10-Jahres-Daten. Der Benefit durch die RCT konnte in dieser Studie bestätigt werden, die als einzige der post- und perioperativen Studien 10-Jahres-Ergebnisse präsentierte. Die Hazard Ratio für das OS beträgt 1,32 ($p = 0{,}0046$) und für das rezidivfreie Überleben 1,51 ($p < 0{,}001$). Umfangreiche Subgruppenanalysen ergaben, dass nur Patienten mit diffusem histologischen Tumortyp nicht signifikant profitierten. Die Rate an Zweitmalignomen war nach RCT nicht signifikant erhöht.
Während in den USA das MacDonald-Schema Therapiestandard wurde, setzte es sich in Europa und Japan wegen der geringen Rate (10 %) an D2-Lymphadenektomien nur partiell durch. Die neueste Auswertung erbringt aufgrund dieser geringen Zahlen keine signifikante Aussage zum Wert dieser RCT nach D2-Lymphadenektomie.
Der nach Erscheinen der primären 0116-Ergebnisse erheblich vermehrte Einsatz der postoperativen RCT in den USA führte laut der Auswertung der SEER-Daten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

durch (Kozak, 2008) zu einem hochsignifikanten (p = 0,00008) Anstieg der Überlebensrate.
Eine koreanische Beobachtungsstudie von (Kim, 2005) an 544 mit dem MacDonald-Schema behandelten Patienten zeigte im Vergleich zu im gleichen Zeitraum allein operativ behandelten Patienten (beide Kollektive hatten zu 95 % eine D2-Lymphadenektomie mit > als 15 dissezierten LK) ein signifikant längeres medianes Überleben von 95,3 Monaten vs. 62,6 Monaten (HR für Tod 0,80; p = 0,02), und das in den Stadien II, IIIA, IIIB und IV.
Eine Bestätigung der Ergebnisse der 0116-Studie erfolgte durch die retrospektive dänische Studie von (Kofoed, 2012) bei 211 Patienten mit pT2–3 pN0–1-Tumoren am gastro-ösophagealen Übergang. Bei den N+-Patienten stieg die 3-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate durch die postoperative RCT nach dem MacDonald-Schema von 24 % auf 37 % (p = 0,014).
Aufgrund der in der SWOG-Studie angewendeten veralteten RT-Technik mit ap/pa-Gegenfeldern und des Vorliegens von neueren und effizienteren Zytostatika wurde im letzten Jahrzehnt versucht, zum Ziel der weiteren Erhöhung der Überlebensrate und zur Senkung der recht hohen Rate an Grad ≥ III-Nebenwirkungen modernere Behandlungsmethoden einzusetzen. Dies geschah vorwiegend in kleineren, nichtrandomisierten Studien, die meist ca. 30–100 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magen- oder selten AEG-Karzinomen beinhalteten.
So wurden in einer Kohortenstudie (Lindner, noch nicht publiziert) an 72 unselektierten Patienten in den Stadien pT2–4 pN0–3 (nur 5 % hatten pN0-Tumoren) bei identischem Chemotherapieschema wie in der 0116-Studie nach Gastrektomie mit 11 % D1-, 54 % D2- und 35 % Dx-Lymphadenektomien konsequent eine CT-basierte 3D-Planung und regelmäßige IGRT eingesetzt. Die CTC Grad III-Toxizität während der RT betrug gastrointestinal 14 %, hämatologisch 1 %. Die 5JÜR beträgt 49 %.
Die meisten Studien beinhalteten moderne RT-Techniken wie 3D-Planung und IMRT und gleichzeitig Substanzen wie Capecitabin, Cisplatin, Oxaliplatin oder Docetaxel (meist zusätzlich zu 5-FU). In einer retrospektiven Auswertung von 65 Patienten durch (Boda-Heggemann, 2013) konnte die mit Xelox durchgeführte RCT durch den Einsatz von IMRT anstelle der 3D-konformierenden RT eine Steigerung des medianen OS von 18 % auf 43 % erreichen (p = 0,0602).
Die Resultate mit neueren Zytostatika lassen insgesamt einen Trend zu höheren Überlebensraten erkennen, differieren aber aufgrund der meistens bescheidenen Fallzahlen und der nicht homogenen Patientenkollektive deutlich.
Die einzige große randomisierte Studie zum Ersatz von 5-FU/Leukovorin durch Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, die CALGB-Studie 80101, erbrachte laut Abstract 2011 (Fuchs, 2011) keine Ergebnisverbesserung, die deutlich kleinere asiatische TTROG-Studie von (Leong, 2011) mit dem gleichen Chemotherapie-Schema eine 3-JÜR von 61,6 %.
Insgesamt kann festgestellt werden, dass durch die modernen Methoden der postoperativen adjuvanten RCT die Resultate der INT 0116-Studie egalisiert oder übertroffen werden bei meist eindeutiger Reduktion der Nebenwirkungsquote.
Den Wert des strahlentherapeutischen Parts innerhalb der RCT belegen zwei randomisierte, allerdings asiatische Studien: In der ARTIST-Studie (Lee, 2012) an 458 Patienten wurden nach Operation mit D2-Lymphadenektomie entweder 6 Zyklen Capecitabin + Cisplatin oder dieselben Substanzen, kombiniert mit 45 Gy RT (simultan mit Capecitabin) angewandt. Während im Gesamtkollektiv bei allerdings 60 % Patienten in den Stadien Ib und II durch die zusätzliche RT die 3-Jahres-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

krankheitsfreie Überlebensrate nicht signifikant (p = 0,08) von 74,2 % auf 78,2 % gesteigert wurde, war die Erhöhung bei den N+-Patienten von 72,3 % auf 77,5 % mit p = 0,036 signifikant. Die kleinere chinesische Studie von (Yu, 2012) verglich randomisiert an 68 T3/4- und/oder N+-Patienten die RCT der INT 0116-Studie mit demselben Schema ohne RT (in IMRT-Technik). Die 3-JÜR sank beim Fehlen der RT von 62,7 % auf 44,1 % (p < 0,05) bei im RCT-Arm häufigeren, aber tolerablen Nebenwirkungen. Eine nichtrandomisierte litauische Studie von (Markelis, 2009) konnte diese Fakten nicht bestätigen.

Postoperative Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie: CRITICS Studie

Die Frage ob das Gesamtüberleben durch eine adjuvante Radiochemotherapie (45Gy über 5 Wochen plus Cisplatin und Capecitabin) nach neoadjuvanter Chemotherapie mit 3 Zyklen ECC (Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin) gegenüber einer alleinigen perioperativen Chemotherapie mit ECC nach adäquater D1 bzw. D2 Resektion verbessert werden kann, wurde in der holländisch-europäischen Phase III CRITICS Studie evaluiert (NCT00407 186) (Verheij, 2017). Mit einem medianen Follow- up von 42 Jahren zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben und die 5- Jahres Überlebensrate lagen für Patienten mit perioperativer Chemotherapie bei 35 Jahren und 408% gegenüber 33 Jahren und 409% mit adjuvanter Radiochemotherapie.

Postoperative additive Strahlentherapie oder kombinierte Chemo-/Strahlentherapie (bei R1-Resektion)

additive Strahlentherapie

Es ist nicht belegt, dass eine postoperative additive Strahlentherapie oder kombinierte Chemostrahlentherapie nach R1-Resektion die Gesamtprognose verbessert. Ein solches Vorgehen ist außerhalb von Studien nicht generell indiziert (Einzelfallentscheidung).

Insgesamt muss festgestellt werden, dass wegen der noch nicht vollständig geklärten D2-Lymphadenektomie-Situation (Ergebnisse aus asiatischen Studien sind nicht problemlos auf Europa übertragbar; der Wert dieser operativen Maßnahme ist nicht unumstritten) in der aktuellen S3-Leitlinie (Möhler et al update 2018 in press) die postoperative RCT nicht empfohlen wird.

Mögliche Indikationen bestehen bei postoperativ gutem Patienten-AZ:

- bei inkompletter Tumorresektion R1–2
- bei T 2–3-Tumoren ohne regionäre Lymphadenektomie
- bei T 3-Tumoren nach D1-Lymphadenektomie
- bei Ablehnung oder Abbruch der perioperativen Chemotherapie und pT 3–4 und/oder pN+ Situation.

Voraussetzungen sind eine ausführliche interdisziplinäre Diskussion im Tumorboard und bei Durchführung der RCT eine optimale RT- und Chemotherapieplanung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Palliative Therapie

Endoskopische und operative Verfahren

Palliative Therapie

Die palliativen endoskopischen Verfahren kommen bei fortgeschrittenem Magenkarzinom insbesondere zur Behebung von lokalen Komplikationen wie Blutung und Stenose zum Einsatz. Es werden die gleichen endoskopischen Techniken verwendet, die auch zur Palliation von Karzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Speiseröhre ist die Datenlage beim Magenkarzinom begrenzt und stammt meist aus kleinen Fallserien.

Lasertherapie

Am häufigsten wird der Nd:YAG-Laser zur Behebung von lokalen Tumorkomplikationen wie Stenose oder Blutung verwendet. Die Effektivität liegt bei > 90 %, verbunden mit einer akzeptablen Komplikationsrate von < 5 %. Der Nachteil der Lasertherapie ist seine begrenzte Verfügbarkeit und die hohe Rate an Sekundärmaßnahmen im Follow-up.

Argon-Plasma-Koagulation (APC-Beamer)

Aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit und der technischen Weiterentwicklung (Abgabe des Argonstrahls in gepulster Form, integrierte Plasmaregelung) stellt der APC-Beamer heute das Standardverfahren zur Behebung von lokalen Blutungskomplikationen des Magenkarzinoms dar. Ein adäquates Debulking von großen, exophytischen Tumormassen ist mit dem APC-Beamer nicht möglich. In den bisherigen Studien konnte nur bei einem Drittel der Patienten diesbezüglich ein ausreichender Effekt erzielt werden.

Endoskopische Stenttherapie

Die Entwicklung von selbstexpandierenden Metallenteralstents zur Behandlung der malignen Magenausgangsstenose ist bei speziellen Indikationen ein effektives Verfahren, um die Passage wieder herzustellen. Dieses wenig invasive Konzept stellt eine attraktive Alternative zum chirurgischen Bypass dar. Eine erfolgreiche Implantation gelingt in erfahrenen Zentren in mehr als 80 % der Fälle. Der palliative Effekt ist unmittelbar und hält bei drei von vier Patienten bis zum Tod an. Immerhin 25 % der Patienten können sich nach Stenteinlage normal oral ernähren, weitere 35–40 % sind in der Lage, weiche Kost aufzunehmen. Allerdings werden bei einem Viertel der Patienten im Verlauf endoskopische Sekundäreingriffe notwendig.
Bei fehlender Resektabilität und Versagen der oben genannten interventionellen Maßnahmen sollte versucht werden, eine enterale Ernährung durch Anlage einer PEG, eines Jejunokatheters oder eines laparoskopischen Janeway-Gastrostomas zu ermöglichen. Auch bei fehlender Diaphanoskopie, was bei voroperierten Patienten die PEG-Anlage oft verhindert, können heute in Zusammenarbeit mit der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Radiologie unter Fluoro-CT-Kontrolle auch diese Patienten mit hoher Sicherheit endoskopisch therapiert werden. Mit wenig invasiven Methoden lässt sich hier eine adäquate Lebensqualität erzielen.

Peritonealkarzinose

Peritonealkarzinose

Die therapeutischen Optionen bei einer im Initialstadium der Erkrankung oder im weiteren Verlauf auftretenden symptomatischen Peritonealkarzinose, die sich durch (Sub-)Ileuszustände und/oder Aszitesproduktion manifestiert, sind limitiert. Die Standardtherapie des symptomatischen, chemotherapierefraktären malignen Aszites ist die Parazentese.

Palliative chirurgische Verfahren wie die Anlage von Umgehungsanastomosen (Gastro-Enterostomie, Entero-Enterostomie) zeigen, sofern technisch überhaupt möglich, häufig nur kurzfristigen Erfolg. Eine funktionierende Gastroenterostomie führt aber oft zu einer erheblichen Lebensqualitätssteigerung und ist daher stets ins Kalkül zu ziehen. Derartige Eingriffe können heute häufig auf minimalinvasivem Wege erfolgen.

Prinzipien der palliativen Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

Chemotherapie

Nach den Daten der Eurocare-5-Studie erreicht in Europa nur jeder fünfte mit einem Magenkarzinom diagnostizierte Patient ein 5-Jahres-Langzeitüberleben (De Angelis, 2014). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass sich bei den meisten Patienten mit Magenkarzinom früher oder später die Frage einer palliativen Therapie stellt.

Durch eine palliative Chemotherapie wird die Überlebenszeit von Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV im Vergleich zu einer ausschließlich supportiv orientierten Therapie erheblich verlängert. In einer Cochrane Metaanalyse wurden hierzu 60 randomisierte Studien mit fast 11700 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich eine klinisch relevante und signifikante Verbesserung des Überlebens um durchschnittlich 6,7 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,3 (Wagner, 2017).

Die Frage „Mono-Chemotherapie" oder „Kombinations-Chemotherapie" wurde in einer früheren Metaanalyse anhand von 11 Studien mit insgesamt 1472 Patienten untersucht (Wagner, 2006). Diese ergab einen signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,83; p = 0001) für die Kombinationschemotherapie. Durch eine Kombinationschemotherapie wird – um den Preis etwas erhöhter Toxizität – eine Überlebensverbesserung um etwa einen Monat erzielt (HR 0,84; 95% CI 0,79 – 0,89) (Wagner, 2017). Außerdem wird durch eine Kombinations-Chemotherapie eine längere Stabilisierung des Allgemeinzustandes erreicht und die Lebensqualität länger erhalten.

Die Frage Doublette (d. h. Einsatz von zwei) versus Triplette (Einsatz von drei aktiven Zytostatika) kann nicht zweifelsfrei beantwortet werden. Zwar wurden in der Metaanalyse von Wagner et al. insbesondere die Frage 5-Fluorouracil (5-FU)/Cisplatin +/- Anthracycline (n = 501 Patienten) bzw. 5-FU/Anthracycline +/- Cisplatin (n = 1147 Patienten) untersucht und jeweils zugunsten der Triplets für statistisch signifikant überlegen gewertet. Die Toxizität der Triplets ist jedoch zum einen sig-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

nifikant höher, zum anderen ist der Stellenwert der Anthracycline in modernen Chemotherapieregimen fraglich. Eine Abwägung zwischen dem zweifellos statistisch vorhandenen Überlebenszugewinn (der in etwa bei 1–2 Monate liegt) und der dadurch erkauften deutlichen Toxizitätszunahme muss im Einzelfall und nach „Remissionsdruck" getroffen werden.
Eine Besonderheit besteht bei älteren Patienten (jenseits des 65. bis 70. Lebensjahres) hinsichtlich der in diesem Kollektiv häufiger anzutreffenden Komorbiditäten, eingeschränkten Organreserven und auch im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlichen Symptomlast und psychosozialen Hilfsbedürfnisse (Morita, 2014). Bei älteren Patienten hat sich deshalb der Verzicht auf intensive (Triplet-) Chemotherapieregime, insbesondere Taxan-haltige Dreierkombinationen ebenso bewährt wie der Verzicht auf Cisplatin (Lordick, 2014, Al-Batran, 2008b, Al-Batran, 2013). Cisplatin kann ohne Verlust an Wirksamkeit durch Oxaliplatin oder Irinotecan ersetzt werden (Petrelli, 2013, Guimbaud, 2014).

Standard-Chemotherapieprotokolle

Cisplatin

Cisplatin ist ein traditionell wichtiger Pfeiler in der palliativen Therapie des Magenkarzinoms, der in den vergangenen Jahren aber schrittweise durch Oxalipaltin abgelöst wurde. In einer randomisierten Phase-II Studie der EORTC zeigte sich ein Benefit der Addition von Cisplatin 50 mg/m^2 zur insbesondere in Deutschland gebräuchlichen wöchentlichen Gabe von 5-FU (2000 mg/m^2 über 24 Stunden) und Folinsäure (500 mg/m^2) (PLF-Schema) hinsichtlich der Ansprechraten und des medianen Überlebens (Lutz, 2007).

Oxaliplatin statt Cisplatin?

Oxaliplatin
Cisplatin

Cisplatin-Therapie birgt das Risiko verschiedener Toxizitäten, darunter der Nephro- und Ototoxizität, kann jedoch auch kumulative Neuropathien nach sich ziehen. Studien mit alternativen Platinderivaten zeigten für Oxaliplatin hervorragende Ergebnisse sowohl in präklinischen Modellen als auch in Phase-II Studien. In einer Phase-II Studie aus Deutschland zeigte beispielsweise das FLO-Regime (5-FU 2600 mg/m^2 über 24-Stunden, Folinsäure 500 mg/m^2 und Oxaliplatin 85 mg/m^2 jeweils alle zwei Wochen verabreicht) bei 41 Patienten eine Ansprechrate von 43%; das mediane Überleben lag bei 9,6 Monaten und Grad 3–4 Toxizitäten waren sehr selten (Neutropenie 4,9%, Diarrhö 7,3%) (Al-Batran, 2004). Basierend auf diesen ermutigenden Phase-II Daten wurden in Europa zwei Studien durchgeführt, die den Vergleich Cis- versus Oxaliplatin führten. Das UK National Cancer Research Institute randomisierte 1002 Patienten innerhalb der REAL-2 Phase-III Studie in einem 2x2-factorial Design (Cunningham, 2008). Als Standardarm wurde ECF benutzt und mit ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin), EOF (Epirubicin, Oxaliplatin, 5-FU), sowie EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, wobei jeweils Vergleiche zwischen der 5-FU- und der Capecitabin- sowie zwischen der Oxaliplatin- und Cisplatin-Gruppe durchgeführt wurden. Ziel der Studie war es, die Nicht-Unterlegenheit („non-inferiority" mit einer non-inferiority margin von 1,23) der experimentellen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Arme (Capecitabin und Oxaliplatin) zu zeigen. Das mediane Überleben zwischen den einzelnen Armen war nicht signifikant unterschiedlich: ECF 9,9, EOF 9,3, ECX 9,9 und EOX 11,2 Monate. Interessanterweise war der EOX-Arm (mit beiden neuen Substanzen) dem ECF-Standardarm signifikant überlegen (Gesamtüberleben, 11,2 versus 9,9 Monate; HR 080; p = 002). Die Ansprechraten in allen 4 Armen lagen zwischen 41 und 47% vergleichbar. In den Cisplatin-basierten Armen wurden etwa 20% mehr Grad 3–4 Neutropenie n gesehen.
In einer deutschen Studie wurden die oben bereits dargestellten FLO- bzw. PLF-Schemata verglichen. 112 Patienten erhielten das FLO, 110 das PLF-Schema. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war im FLO-Arm mit 5,7 Monaten gegenüber 3,8 im PLF-Arm tendenziell verlängert (Logrank p = 0081, Wilcoxon p = 0019). Ähnliches galt für das Gesamtüberleben (10,8 vs. 8,7 Monate). Die Ansprechraten lagen im FLO-Arm mit 34% gegenüber 27% im PFL-Arm leicht höher. Im FLO-Arm wurden signifikant seltener Leukopenie, Übelkeit, Alopezie, Fatigue und Nierentoxizität berichtet, während unter PLF weniger periphere Neuropathien gesehen wurden. Interessanterweise profitierten insbesondere ältere Patienten (definiert als Patienten über 65 Jahren) vom Ersatz von Cisplatin durch Oxaliplatin (Al-Batran, 2008b). Bei diesen Patienten war nicht nur die Ansprechrate im FLO-Arm mit 41,3% signifikant höher als im PLF-Arm (16,7%; p< 0,001), sondern auch die Zeit bis zum Therapieversagen (5,4 vs. 2,3 Monate; p< 0,001) und die progressionsfreie Überlebenszeit (6,0 vs. 3,1 Monate; p = 0,029) signifikant sowie die Gesamtüberlebenszeit (13,9 vs. 7,2 Monate; p = 0,081) tendenziell verlängert.
Zusammenfassend kann Oxaliplatin daher als mindestens gleichwertige, jedoch besser tolerable Alternative zu Cisplatin in Kombinationsprotokollen beim Magenkarzinom gelten.

Docetaxel

Docetaxel

Das DCF-Regime kombiniert Cisplatin plus Docetaxel am ersten Tag eines 3-Wochen-Zyklus mit 5-Fluorouracil, Tag 1–5. Gegenüber einer platinhaltigen Therapie signifikant überlegen, wurde allerdings innerhalb einer randomisierten Phase-III-Studie ein medianes OS von mehr als 10 Monaten mit einer hohen hämatologischen Toxizität erkauft. In der Studie der Schweizer Arbeitsgruppe SAKK lagen die mittleren Überlebenszeiten für ECF, TC (Docetaxel, Cisplatin) bzw. TCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil) bei 8,3 Monaten versus 11,0 Monaten versus 10,4 Monaten mit vermehrten Grad-3/4-Neutropenien bei den taxanbasierten Regimen (Roth, 2007). Generell können bei Docetaxel-basierten Dreifachkombinationen modifizierte DCF-Schemata aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils eingesetzt werden. Das FLOT-Regime (Oxaliplatin 50 mg/m2, Tag 1 plus Leukovorin 200 mg/m2, Tag 1 plus 5-Fluorouracil 2600 mg/m2, Tag 1 über 48 Stunden plus Docetaxel 50 mg/m2, Tag 1 q2w) zeigte eine gute Effizienz (RR 57,7 %, PFS 5,2 Monate, OS 11,1 Monate) bei moderater Toxizität (Al-Batran, 2008a).

Oxaliplatin

Trotz guter Datenlage ist Oxaliplatin in Deutschland für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Magenkarzinoms nicht zugelassen. Die als Nicht-Unterlegenheitsstudie gepowerte REAL-2-Studie überprüfte im 2 × 2-fakto-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

riellen Design den Stellenwert von Oxaliplatin versus Cisplatin und von Capecitabin versus 5-Fluorouracil im ECF-Protokoll. Für die Patienten im EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin)-Arm ergab sich hierbei ein signifikant verlängertes OS von 11,2 versus 9,9 Monaten gegenüber ECF (p = 0,020) (Cunningham, 2008). Während das FOLFOX-6-Protokoll eine gute Effektivität, allerdings eine nicht ganz zufriedenstellende Verträglichkeit zeigte, konnten von der Frankfurter Variante FLO mit niedrigerer Oxaliplatin-Dosis und ohne den 5-Fluorouracil-Bolus vor allem ältere Patienten profitieren. Eine weitere Alternative stellt die wöchentliche Applikation von Oxaliplatin mit 5-Fluorouracil des Münchner STOMOX-Protokolls bei guter Verträglichkeit mit einer Responserate von 55 % zur effektiven Palliativtherapie dar.

Peroral applizierbare 5-Fluorouracil-Prodrugs

5-Fluorouracil-Prodrugs

Inzwischen existieren neben der Zulassungsstudie ML17032, in der Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin verglichen wurde, weitere Studien, die die Ersetzbarkeit von 5-Fluorouracil i. v. durch Capecitabin p. o. belegen. Die Substanz S-1 (Tegafur mit Gimeracil und Oteracil als Prodrug und Inhibitoren von Abbau bzw. Toxifikation) zeigte bei Patienten in Ostasien gute Wirksamkeit, während sich bei westlichen Patienten in Kombination mit Cisplatin keine signifikante Verlängerung des medianen OS im Vergleich zu Cisplatin/5-Fluorouracil ergab. Allerdings besteht hier eine weitere orale Therapieoption bei Capecitabin-Unverträglichkeit. Die aktuell rekrutierende MATEO-Studie der AIO (NCT02128 243) prüft den Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit S-1 nach einer Induktionstherapie (z. B. FLO, FLOT, ECF, Cisplatin/S-1) über zwölf Wochen.

Irinotecan

Irinotecan

In Analogie zum Kolorektalen Karzinom wurde auch bei anderen gastrointestinalen Tumoren Irinotecan untersucht. In einer randomisierten Phase-III Studie wurde das FOLFIRI-AIO Regime gegen ein Cisplatin/5-FU-haltiges Standardschema (CF) getestet (Dank, 2008). 172 Patienten wurden in den Irinotecan-, 165 in den CF-Arm randomisiert (Cisplatin 100 mg/m^2 Tag 1, gefolgt von einer 5-Tagesinfusion 5-FU mit je 1000 mg/m^2/Tag; Wiederholung Tag 29). Hauptzielkriterium in dieser Studie war die Zeit bis zur Progression (TTP), wobei eine Nicht-Unterlegenheit von FOLFIRI-AIO gegenüber CF bewiesen werden sollte. Die mediane TTP war 5,0 Monate im FOLFIRI-AIO- und 4,2 Monaten im CF-Arm, statistisch konnte allerdings die Nicht-Unterlegenheit nicht bewiesen werden (p = 0088). Auch für das mediane Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (9,0 versus 8,7 Monate; p = 05). In der bereits oben angeführten Metaanalyse zeigte sich bei der Analyse von drei randomisierten Studien (insgesamt 536 Patienten) zur Firstline Therapie des metastasierten Magenkarzinoms kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zugunsten der Irinotecan-basierten Primärtherapie (HR = 0,83; p = 019) (Wagner, 2006).
Eine weitere Phase III Studie zur Erstlinientherapie mit FOLFIRI vs. ECX zeigte eine Nicht-Unterlegenheit von FOLFIRI gegenüber ECX hinsichtlich PFS (575 vs. 529 Monate; p= 096) und OS (972 vs 949 Monate; p = 096) aber signifikant geringerer Toxizität mit FOLFIRI (p= 0001) (Guimbaud, 2014). Beide Studien zeigen so-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

mit, dass Irinotecan-basierte Regime eine Alternative für Patienten darstellen, die keine Platinderivate in der Erstlinientherapie erhalten können. Irinotecan ist für die Therapie des Magenkarzinoms jedoch nicht zugelassen.

Trastuzumab

Trastuzumab

In der Phase-III-Studie ToGA wurde prospektiv randomisiert die Effektivität und Sicherheit von Trastuzumab beim HER2-positiven Magenkarzinom untersucht (Bang, 2010). Von der Anti-HER2-Therapie profitierten besonders Patienten mit starker HER2-Überexpression (IHC 3+ oder IHC 2+ und FISH-positiv), sodass die S3-Leitlinie die HER2-Testung und Therapie mit Trastuzumab bei Positivität vorsieht.

In der Phase-3-Studie JACOB wurde die Effizienz und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Pertuzumab, Trastuzumab mit einer Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU in Patienten mit HER2-positivem Magenkarzinom bzw. AEG-Tumoren untersucht. Die Therapie mit Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab und Chemotherapie zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil, allerdings wurde eine Verlängerung des OS von 3,3 Monaten beobachtet (Tabernero, 2017). Somit ergibt sich keine hinreichende Evidenz für eine Addition von Pertuzumab zu Trastuzumab in der palliativen Situation.

Salvage Therapie

Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms

Zweitlinientherapie

Zweitlinientherapien werden bei Patienten in noch gutem Allgemeinzustand heutzutage häufig durchgeführt. Lange Zeit lagen keine randomisierten Studien hierzu vor. Zwischenzeitlich sind drei randomisierte Studien vorgestellt worden, die belegen, dass mit einer 2nd line Therapie das Überleben um etwa 1,5 Monate verlängert werden kann, und dass die Lebensqualität bei Therapierten länger erhalten bleibt.

Auf der Jahrestagung der ASCO 2009 wurde erstmals eine kleine, da abgebrochene, Studie der AIO vorgestellt, in der Irinotecan gegen "best supportive care" verglichen wurde. Die Arbeit ist mittlerweile voll publiziert (Thuss-Patience, 2011). Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Therapie progredient waren, erhielten entweder Irinotecan 250 mg/m^2 (Option der Steigerung auf 350 mg/m^2) oder best supportive care. Nach 40 Patienten wurde die Studie wegen schlechter Rekrutierung beendet. Im Behandlungsarm zeigte sich eine trotz der geringen Patientenzahl signifikante Verbesserung des medianen Überlebens von 2,6 auf 4,0 Monate ($p = 0{,}03$; HR 0,48). Bemerkenswert ist indes, dass die behandelten Patienten auch eine Besserung von Symptomen zeigten.

Eine asiatische Studie verglich den Einsatz von Irinotecan (150mg/m^2 alle 2 Wochen) oder Docetaxel (60 mg/m^2 alle drei Wochen) (wobei die Prüfärzte die Chemotherapie wählen konnten) mit best supportive care bei Patienten mit vorbehandeltem Magenkarzinom (Kang, 2012). Die Patienten wurden 2:1 randomisiert. Das primäre Studienziel wurde erreicht: das mediane Überleben war mit 5,3 Monaten bei den 133 behandelten Patienten signifikant besser als mit best supportive care alleine ($n = 69$ Patienten; Überleben 3,8 Monate; Hazard ratio 0,657; 95%

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

KI 0,485 – 0,891; p = 0,007). Zwischen Irinotecan und Docetaxel fanden sich keine Überlebensunterschiede (Docetaxel 5,2 Monate, Irinotecan 6,5 Monate; p = 0116). Irinotecan und Taxanderivate können demnach je nach Vorbehandlung bei Patienten in noch gutem Allgemeinzustand mit Therapiewunsch eingesetzt werden.
In der britischen COUGAR-02 Studie wurden 168 Patienten mit metastasiertem ösophagogastralen Adenokarzinom randomisiert zwischen Docetaxel 75mg/m^2 alle drei Wochen und best supportive care (Ford, 2014). Primäres Zielkriterium war die Verbesserung des Gesamtüberlebens. COUGAR-02 bestätigte in einer größeren „westlichen" Patientenpopulation, dass mit einer 2nd line Therapie das Überleben verlängert werden kann (5,2 vs 3,6 Monate, HR 0,67, p = 001). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Chemotherapie sowohl Symptom-Scores (mit Ausnahme von Diarrhö und Geschmacksempfinden) des EORTC-QLQ C30 als auch „functional scores" in klinisch bedeutsamer Weise zu verbessern vermag. Insofern bestätigt COUGAR-02 die gängige Praxis, Patienten mit ösophagogastralen Adenokarzinom in noch gutem Allgemeinzustand auch 2nd line Therapien anzubieten.
Die bislang einzige zugelassene zielgerichtete Therapie in der Zweitlinientherapie ist der monoklonale Antikörper Ramucirumab.
Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor 2. Auf der Tagung der ASCO GI 2013 wurde erstmal eine randomisierte Studie (REGARD) in der Zweitlinientherapie vorgestellt, in welcher in einer 2:1 Randomisation Ramucirumab Placebo-kontrolliert gegen best supportive care verglichen wurde. Patienten im Ramucirumab-Arm zeigten eine Überlebensverlängerung (5,2 versus 3,8 Monate; Hazard ratio 0,776; 95% KI 0,603 – 0,998; p = 0,04), die in etwa der entspricht, die Irinotecan bzw. Taxane versus best supportive care gezeigt hatten (Fuchs, 2014). In REGARD wurden insgesamt 355 Patienten aufgenommen, die innerhalb von 4 Monaten nach Ende einer 1st line Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Adjuvans progredient bzw. rezidiviert waren. Die Krankheitskontrollrate im Ramucirumab-Arm lag mit 48,7% in etwa doppelt sich hoch wie im best supportive care Arm (231%; p < 0,0001). Vorteilhaft an Ramucirumab ist insbesondere das sehr gute Toxizitätsprofil, welches sich mit Ausnahme der arteriellen Hypertonie in REGARD nicht wesentlich von Placebo unterschied.
In der randomisierten Phase-III 2nd line RAINBOW Studie wurde die Addition von Ramucirumab zu Paclitaxel untersucht (Wilke, 2014), und zeigte für die Kombination mit Paclitaxel ein um 2,2 Monate gegenüber einer Paclitaxel Monotherapie verlängertes Überleben. Dabei ist das Nebenwirkungsprofil von Ramcirumab entsprechend anderer VEGF- Ansätze sehr gering.

Neue Entwicklungen und Immunonkologie

Neue Entwicklungen

In den letzten Jahren sind verschiedene biologische Wirkprinzipien bei der Behandlung des Magenkarzinoms evaluiert worden. Für Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab besteht aufgrund der aktuellen Datenlage keine Indikation außerhalb von klinischen Studien. Selbiges gilt für die Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib, dem mTOR-Inhibitor Everolimus (RAD 001) und den Antikörpern Rilotumumab und Onartuzumab bei c-Met überexprimierenden Tumoren.
Während Checkpointinhibitoren in vielen anderen Indikationen zur Standardtherapie gehören, ist diese Option trotz multipler Studien im Magenkarzinom aktuell noch nicht zur Therapie zugelassen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Seit dem ESMO 2020 sind die Checkpointinhibitoren auch in der Therapie des Magenkarzinoms angekommen. In diesem Kapitel soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Erkenntnisse und Daten gegeben werden.

In der Phase-3 ATTRACTION-4 Studie, die die Hinzunahme von Nivolumab zur platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie bei unresektablen oder metastasierten Magenkarzinomen untersuchte, konnte zwar ein signifikanter Unterschied im Progressionsfreien Überleben (PFS) gezeigt werden (10,45 vs 8,34 Monate), dies führte jedoch nicht zu einem Unterschied im Gesamtüberleben. Es kam im Arm mit Nivolumab jedoch zu einem deutlich besseren sowie länger andauerndem Ansprechen. Die Verwendung von Checkpointinhibitoren in späteren Therapielinien wurde als Grund für den fehlenden Vorteil im Gesamtüberleben diskutiert. Die Kombination aus Chemotherapie und Checkpointinhibitor zeigte hier keine unerwarteten Nebenwirkungen.

Die Kombination Nivolumab und Chemotherapie wurde weiterhin in der CheckMate 649 Studie untersucht. Hier handelte es sich um eine 3-armige Phase III Studie, in der die duale Checkpoint-Blockade (Nivolumab + Ipilimumab), der Kombinationsarm aus Nivolumab + platinbasierter Chemotherapie gegen den Standardarm der alleinigen Chemotherapie untersucht wurde. Auf dem ESMO virtuell 2020 wurde die Analyse der Überlebenszeiten aus dem Kombinationsarm Nivolumab und Chemotherapie vorgestellt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt und konnte einen signifikanten Vorteil für die Immuncheckpointtherapie im Gesamtüberleben für alle Patienten zeigen. In der Subgruppen-Analyse war der Vorteil in der Gruppe mit einem Combined positivity score (CPS) ≥ 5 am deutlichsten (14,4 vs 11,1 Monate OS, Verbesserung Ansprechen von 45 % auf 60 %), zeigte sich jedoch ebenso in der Kohorte mit CPS ≥ 1 und in der Gesamt-Kohorte. Der CPS berücksichtigt im Gegensatz zum tumor proportion score (TPS) nicht nur die PD-L1-Färbung der Tumorzellen sondern auch von Immunzellen. Bei den Patienten mit CPS ≥ 1 sowie der Gesamt-Kohorte ist jedoch zu beachten, dass > 70 % bzw. > 60 % Patienten einen CPS ≥ 5 zeigten. Diese Ergebnisse machen noch einmal deutlich, dass die PD-L1 Expression kein idealer Biomarker für die Gabe von Immuncheckpointinhibitoren beim Magenkarzinom ist. Eine Unterscheidung in Subgruppen nach PD-L1 Expression wurde in der ATTRACTION-4 Studie bisher nicht gezeigt.

Auch in der CheckMate 649 traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Ebenso wie in der ATTRACTION-4 Studie kam es im Vergleich zum Chemotherapie-Arm zu einer Zunahme von Grad 3/4 Toxizitäten. In der CheckMate 649 kam es in 36 % (Nivo + Chemo) vs 24 % (Chemo) zu einer Nebenwirkung, die die Beendigung ≥ 1 Studienmedikamentes zur Folge hatte.

Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und platinbasierter Kombinationschemotherapie kann also durchaus als möglicher neuer Standard für die Erstlinientherapie beim metastasierten Magenkarzinom mit einem CPS ≥ 5 betrachtet werden. Hier sollte anhand der Interessant ist in der CheckMate 649 außerdem, dass sie mit einem Anteil von 75% Nicht-Asiaten hochrelevant für europäische Magenkarzinom-Patienten ist.

Wo stehen wir also nach dem ESMO 2020 mit der Immuntherapie beim Her2 negativen Magenkarzinom? Checkpointinhibitoren haben nun auch beim Magenkarzinom Einzug in die Erstlinie gehalten und stellten (zunächst in Kombination mit Chemotherapie, da der reine CPI Arm noch nicht veröffentlicht wurde) eine Option für Patienten mit einem CPS ≥ 5 dar.

Für Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren kann – in Abhängigkeit vom Remissionsdruck – auch über eine reine Checkpointinhibitortherapie in allen Therapielinien nachgedacht werden. In späteren Therapielinien haben Checkpointin-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

hibitoren auch relevante Aktivität bei PD-L1 exprimierenden Tumoren und Tumoren mit EBV Assoziation gezeigt. Bereits bei Erstdiagnose sollte daher die Bestimmung von MSI, PD-L1 und EBV erfolgen.
Keiner der Checkpointinhibitoren hat bislang die Zulassung für die Therapie des metastasierten Magenkarzinoms erhalten, es handelt sich also durchweg um Off-label Therapien, so dass vor Einsatz die Kostenübernahme bei den Kostenträgern beantragt werden muss.

Second-line-Therapie

Die aktuell rekrutierende RAMIRIS-Studie der AIO (NCT03081 143) untersucht den Stellenwert von Ramucirumab entweder in Kombination mit der Standardtherapie Paclitaxel oder in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs nach Versagen einer Erstlinientherapie.

Palliative Radio- und Radiochemotherapie

Palliative Radio- und Radiochemotherapie

Aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft strahlensensibler Organe zum Magen (Dünn- und Dickdarm, Nieren, Rückenmark) können lediglich Gesamtdosen von 45–54 Gy eingesetzt werden, mit denen durch eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie kaum dauerhafte Remissionen und damit eine Heilung der Patienten zu erzielen sind. In Kombination mit 5-Fluorouracil oder Paclitaxel liegen die 5-Jahres-Überlebensraten nach primärer Radiochemotherapie unter 5 %. Die kombinierte Radiochemotherapie wurde als primäre Therapie oder nach inkompletter Tumorresektion in zahlreichen weitgehend retrospektiven Erhebungen, kleinen prospektiven Phase-II-Studien sowie in zwei prospektiven randomisierten Studien untersucht. In den randomisierten Studien wurde die simultane Radiochemotherapie (35–50 Gy; 5-Fluorouracil) mit einer alleinigen Chemo- (5-Fluorouracil, Me-CCNU) oder mit einer alleinigen Radiotherapie verglichen. In beiden Fällen zeigte die kombinierte Therapie trotz anfänglich hoher Toxizität einen signifikanten Überlebensvorteil nach fünf Jahren (RCT versus Radiotherapie: 12 % versus 0 %; RCT versus Chemotherapie: 18 % versus 7 %). Aufgrund dieser Studien sollte die kombinierte Radiochemotherapie als eine palliative Therapie bei Patienten mit irresektablen Tumoren und gutem Allgemeinzustand angeboten werden (Zimmermann, 2004). Keine Indikation zur Radiochemotherapie besteht in allen Fällen, in denen eine systemische Metastasierung prognostisch und symptomatisch führend ist. Hier haben systemische Therapien Vorrang. Eine perkutane Radiotherapie kann bei Blutungen oder Verlegungen der Magen-Darm-Passage eingesetzt werden.

Nachsorge

Rehabilitation und Nachsorge

Nachsorge Rehabilitation

Zur Planung einer patienten- und kostengerechten Nachsorge müssen die Metastasierungsmuster nach R0-Resektion bekannt sein. Nur in diesem Fall ist von

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

einem Rezidiv zu sprechen, nach R1- oder R2-Resektion findet sich dagegen ein fortgesetztes Tumorwachstum.
Lokoregionäre Rezidive sind nach dieser Definition an drei Stellen möglich: Intraluminal im Bereich der Anastomose, meist als Folge eines unzureichenden luminalen Resektionsausmaßes im Hinblick auf den oralen und aboralen Resektionsrand. Extraluminale Rezidive bei unzureichender Tumorfreiheit im Bereich des Tumorbettes (sogenannte dritte Dimension). Unzureichende Radikalität ist hier oft anatomisch bedingt, z. B. im Bereich des Truncus coeliacus oder des Ligamentum hepatoduodenale.
Rezidive im Bereich des Lymphabflussgebietes. Die Verminderung dieser Rezidive ist eine wichtige Indikation für eine adäquate Lymphknotendissektion.
Das intraluminale Rezidiv stellt im Prinzip eine prognostisch noch relativ günstige Form dar. Tritt es am oralen Resektionsrand auf, kann eine Reoperation versucht werden. Das extraluminale Rezidiv im Lymphabflussgebiet oder in Form der Peritonealkarzinose ist der erneuten Operation nach adäquater primärer Therapie nicht mehr zugänglich.
Die Nachsorge von Magenkarzinompatienten soll sich primär an deren klinischem Beschwerdebild orientieren. Regelmäßige, technisch aufwendige und belastende Untersuchungen sind nur bei konkretem Rezidivverdacht zu rechtfertigen, zumal die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt sind. Die Kontrolle der Tumormarker (CEA, CA 72–4) ist, wenn überhaupt, nur bei positiven Werten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sinnvoll. Erfahrungsgemäß geht der Wiederanstieg eines Tumormarkers der Diagnose des Rezidivs circa drei Monate voraus. Die Nachsorge verlängert das Überleben der operierten Patienten nicht. Sie bleibt aber zur Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung ein wesentliches Instrument und sollte deshalb, wann immer möglich, dort stattfinden, wo der Patient primär behandelt wurde.
Strukturierte Nachsorgeempfehlungen auf der Grundlage prospektiver Studien existieren nicht. Eine strukturierte Nachsorge empfiehlt sich außerhalb klinischer Studien aber sicher immer dann, wenn potenziell eine Sekundärtherapie mit einer zweiten kurativen Chance zur Verfügung steht. Dies gilt insbesondere für Magenfrühkarzinome, die durch Polypektomie, Mukosektomie oder lokale Magenwandexzision behandelt wurden und die im Falle eines Lokalrezidivs durch radikale Resektion geheilt werden können (siehe Abschnitt Endoskopische Therapie).

Erklärung zu Interessenkonflikten

S. Stintzing war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Amgen, Bayer, Lilly, Merck, MSD, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, Taiho und Takeda erhalten. V. Heinemann war Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. B. W. Renz hat Forschungsunterstützung von Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Falk Foundation e.V. erhalten. K. Heinrich, J. Engel, P. Janetschek, A. Novotny, W. Schepp, A. Schlesinger-Raab, W. Weichert, M. Schlitter, M. Jesinghaus, Ch. Schulz und M. K. Angele geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Quintessenz

Die Inzidenz des Magenkarzinoms nimmt kontinuierlich ab, wenngleich aufgrund der Alterung der Gesellschaft insgesamt von einer Zunahme von Tumorerkrankungen auszugehen ist.
Für die frühe Diagnostik ist die großzügige Indikation zur Gastroskopie entscheidend, die mithilfe neuer technischer Innovationen und Färbeverfahren zur Frühdiagnose des Magenkarzinoms und möglicher Vorstufen beitragen kann.
In der Therapie des frühen Stadiums der Erkrankung sind endoskopische Resektionen von zunehmender Bedeutung, müssen jedoch hinsichtlich Radikalität und der frühzeitigen prognostisch relevanten Lymphknotenmetastasierung sorgfältig und kritisch gegenüber der operativen Resektion abgewogen werden.
Perioperative Therapieverfahren stellen in den lokal fortgeschrittenen Stadien einen etablierten multimodalen Therapieansatz dar.
In der adjuvanten Situation bleibt die Therapie eine Individualentscheidung.
In der palliativen Situation ist bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine systemische Chemotherapie indiziert. Zuvor sollte der HER2-Status als positiv prädiktiver Faktor für den Einsatz einer Trastuzumab-Therapie bestimmt werden. Eine endoskopische Palliation kann Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung angeboten werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Literatur

Abe, S., Kondo, H., Sumiyoshi, T., et al. 2009. Treatment strategy for early gastric cancer with the risk of pyloric stenosis after endoscopic resection. *Endoscopy,* 41**,** 1101–2; author reply 1102–3.

Ahn, J. Y., Jung, H. Y., Choi, K. D., et al. 2011. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc,* 74**,** 485–93.

Ajani, J. A., Mansfield, P. F., Janjan, N., et al. 2004. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol,* 22**,** 2774–80.

Al-Batran, S. E., Atmaca, A., Hegewisch-Becker, S., et al. 2004. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol,* 22**,** 658–63.

Al-Batran, S. E., Hartmann, J. T., Hofheinz, R., et al. 2008a. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol,* 19**,** 1882–7.

Al-Batran, S. E., Hartmann, J. T., Probst, S., et al. 2008b. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol,* 26**,** 1435–42.

Al-Batran, S. E., Hofheinz, R. D., Pauligk, C., et al. 2016. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*.

Al-Batran, S. E., Homann, N., Schmalenberg, H., et al. 2017. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol,* 35.

Al-Batran, S. E., Pauligk, C., Homann, N., et al. 2013. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer,* 49**,** 835–42.

Avital, I., Pisters, P. W., Kelsen, D. P., et al. 2011. Cancer of the stomach. *In:* DE VITA, V. T. J., HELLMANN, S. & ROSENBERG, S. A. (eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Bajetta, E., Buzzoni, R., Mariani, L., et al. 2002. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol,* 13**,** 299–307.

Bajetta, E., Floriani, I., Di Bartolomeo, M., et al. 2014. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol,* 25**,** 1373–8.

Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., et al. 2012. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet,* 379**,** 315–21.

Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., et al. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet,* 376**,** 687–97.

Becker, K., Langer, R., Reim, D., et al. 2011. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg,* 253**,** 934–9.

Becker, K., Reim, D., Novotny, A., et al. 2012. Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg,* 256**,** 1002–7.

Bennett, C., Wang, Y. & Pan, T. 2009. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev***,** CD004276.

Boda-Heggemann, J., Weiss, C., Schneider, V., et al. 2013. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol,* 189**,** 417–23.

Boku N et al. 2020. Abstract LBA7 – Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Annals of Oncology* 31 Supplement 4.

Bonenkamp, J. J., Hermans, J., Sasako, M., et al. 1999. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med,* 340**,** 908–14.

Bosman, F. T., Hruban, R. H. & Theise, N. D. 2010. *WHO classification of tumours of the digestive system/edited by Fred T. Bosman ... [et al.].* Lyon : IARC Press, 2010.

Brandl, A., Pachmayr, E., Gul-Klein, S., et al. 2018. [Surgical treatment of peritoneal metastases of gastric cancer]. *Chirurg,* 89**,** 669–677.

Busuttil, R. A. & Boussioutas, A. 2009. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol,* 24**,** 193–201.

Cao, Y., Liao, C., Tan, A., et al. 2009. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy,* 41**,** 751–7.

Cascinu, S., Labianca, R., Barone, C., et al. 2007. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst,* 99**,** 601–7.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Chen, K., Pan, Y., Zhang, B., et al. 2017. Robotic versus laparoscopic Gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Surg,* 17**,** 93.

Chun, N. & Ford, J. M. 2012. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J,* 18**,** 355–63.

Chung, I. K., Lee, J. H., Lee, S. H., et al. 2009. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc,* 69**,** 1228–35.

Coda, S., Oda, I., Gotoda, T., et al. 2009. Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment. *Endoscopy,* 41**,** 421–6.

Correa, P. & Piazuelo, M. B. 2008. Natural history of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis,* 40**,** 490–6.

Corso, G., Carvalho, J., Marrelli, D., et al. 2013. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol,* 31**,** 868–75.

Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., et al. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med,* 355**,** 11–20.

Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., et al. 2008. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med,* 358**,** 36–46.

Dank, M., Zaluski, J., Barone, C., et al. 2008. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol,* 19**,** 1450–7.

De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., et al. 2014. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol,* 15**,** 23–34.

De Vita, F., Giuliani, F., Orditura, M., et al. 2007. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol,* 18**,** 1354–8.

Deng, N., Goh, L. K., Wang, H., et al. 2012. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut,* 61**,** 673–84.

Diaz-Gonzalez, J. A., Rodriguez, J., Hernandez-Lizoain, J. L., et al. 2011. Patterns of response after preoperative treatment in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 80**,** 698–704.

Ebert, M. P. & Malfertheiner, P. 2002. Review article: Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer--implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther,* 16**,** 1059–66.

Encr. *European Network of Cancer registries Cancer factsheets. Stomach Cancer in Europe* [Online]. Available: https://www.encr.eu/factsheets [Accessed 030620 182018].

Ferri, L. E., Ades, S., Alcindor, T., et al. 2012. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol,* 23**,** 1512–7.

Ford, H. E., Marshall, A., Bridgewater, J. A., et al. 2014. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol,* 15**,** 78–86.

Fuchs, C. S., Tepper, J. E., Niedzwiecki, D., et al. 2011. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. . *J Clin Oncol,* 29**,** 4003.

Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., et al. 2014. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet,* 383**,** 31–39.

Fujitani, K., Yang, H. K., Mizusawa, J., et al. 2016. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol,* 17**,** 309–18.

Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., et al. 2008. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet,* 372**,** 392–7.

Geh, J. I., Glynne-Jones, R., Kwok, Q. S., et al. 2000. Preoperative ECF chemotherapy in gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol),* 12**,** 182–7.

Gotoda, T. 2006. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol,* 22**,** 561–9.

Gotoda, T., Iwasaki, M., Kusano, C., et al. 2010. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg,* 97**,** 868–71.

Gotoda, T., Oda, I., Tamakawa, K., et al. 2009. Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic submucosal dissection for large early gastric cancer (with videos). *Gastrointest Endosc,* 69**,** 10–5.

Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., et al. 2000. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer,* 3**,** 219–225.

Gravalos, C. & Jimeno, A. 2008. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol,* 19**,** 1523–9.

Group, G., Paoletti, X., Oba, K., et al. 2010. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA,* 303**,** 1729–37.

Guimbaud, R., Louvet, C., Ries, P., et al. 2014. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol,* 32**,** 3520–6.

Hallissey, M. T., Dunn, J. A., Ward, L. C., et al. 1994. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiothera-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

py or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet,* 343**,** 1309–12.
Hartgrink, H. H., Van De Velde, C. J., Putter, H., et al. 2004. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol,* 22**,** 2069–77.
Hasegawa, S., Yoshikawa, T., Rino, Y., et al. 2013. Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol,* 20**,** 4252–9.
Haverkamp, L., Brenkman, H. J., Seesing, M. F., et al. 2015. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer,* 15**,** 556.
Hermanek, P. 1995. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg,* 19**,** 184–90.
Homann, N., Pauligk, C., Luley, K., et al. 2012. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer,* 130**,** 1706–13.
Hu, Y., Huang, C., Sun, Y., et al. 2016. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol,* 34**,** 1350–7.
Huscher, C. G., Mingoli, A., Sgarzini, G., et al. 2007. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. *Am J Surg,* 194**,** 839–44; discussion 844.
Huscher, C. G., Mingoli, A., Sgarzini, G., et al. 2005. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg,* 241**,** 232–7.
Imagawa, A., Okada, H., Kawahara, Y., et al. 2006. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy,* 38**,** 987–90.
Ishikawa, S., Togashi, A., Inoue, M., et al. 2007. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer,* 10**,** 35–8.
Isomoto, H., Shikuwa, S., Yamaguchi, N., et al. 2009. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut,* 58**,** 331–6.
Janjigian, Y. Y., Adenis, A., Aucoin, J. S., et al. 2017. Checkmate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. . *J Clin Oncol,* 35.
Japanese Gastric Cancer, A. 1998. Japanese Classification of Gastric Carcinoma -2nd English Edition. *Gastric Cancer,* 1**,** 10–24.
Japanese Gastric Cancer, A. 2004. Treatment guidelines for gastric cancer in Japan. 2nd ed. *Tokyo, Kanehara*.
Japanese Gastric Cancer Association (2017). *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 20, 1–19.
Kakushima, N., Fujishiro, M., Kodashima, S., et al. 2006. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy,* 38**,** 991–5.
Kang, J. H., Lee, S. I., Lim, D. H., et al. 2012. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol,* 30**,** 1513–8.
Kang, Y. K., Boku, N., Satoh, T., et al. 2017. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538–12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet,* 390**,** 2461–2471.
Katai, H., Mizusawa, J., Katayama, H., et al. 2017. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer,* 20**,** 699–708.
Kim, S., Lim, D. H., Lee, J., et al. 2005. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 63**,** 1279–85.
Kim, W., Kim, H. H., Han, S. U., et al. 2016. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg,* 263**,** 28–35.
Kim, Y. W., Yoon, H. M., Yun, Y. H., et al. 2013. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc,* 27**,** 4267–76.
Kinoshita, J., Fushida, S., Tsukada, T., et al. 2015. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol,* 41**,** 1354–60.
Klautke, G., Foitzik, T., Ludwig, K., et al. 2004. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Onkol,* 180**,** 695–700.
Kofoed, S. C., Muhic, A., Baeksgaard, L., et al. 2012. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg,* 101**,** 26–31.
Kondo, H., Gotoda, T., Ono, H., et al. 2004. Percutaneous traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc,* 59**,** 284–8.
Kozak, K. R. & Moody, J. S. 2008. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 72**,** 517–21.
Kunz, P. L., Mojtahed, A., Fisher, G. A., et al. 2012. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol,* 20**,** 13–24.
Lee, J., Lim, D. H., Kim, S., et al. 2012. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in com-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

pletely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol,* 30**,** 268–73.

Leong, T., Joon, D. L., Willis, D., et al. 2011. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 79**,** 690–5.

Lordick, F., Lorenzen, S., Yamada, Y., et al. 2014. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus? *Gastric Cancer,* 17**,** 213–25.

Lorenzen, S., Thuss-Patience, P., Al-Batran, S. E., et al. 2013. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol,* 24**,** 2068–73.

Lu, W., Gao, J., Yang, J., et al. 2016. Long-term clinical outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Medicine (Baltimore),* 95**,** e3986.

Lutz, M. P., Wilke, H., Wagener, D. J., et al. 2007. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol,* 25**,** 2580–5.

Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., et al. 2001. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med,* 345**,** 725–30.

Markelis, R., Endzinas, Z., Kiudelis, M., et al. 2009. [Adjuvant therapy after curative resection with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: results of a prospective clinical trial]. *Medicina (Kaunas),* 45**,** 460–8.

Masuda, T. A., Sakaguchi, Y., Toh, Y., et al. 2008. Clinical characteristics of gastric cancer with metastasis to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v). *Dig Surg,* 25**,** 351–8.

Meyer, H. J., Holscher, A. H., Lordick, F., et al. 2012. [Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma]. *Chirurg,* 83**,** 31–7.

Moehler M 2020. Abstract LBA6 – Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1l) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* 31, Supplement 4.

Moehler, M., Al-Batran, S. E., Andus, T., et al. 2011. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol,* 49**,** 461–531.

Morita, T., Kuriya, M., Miyashita, M., et al. 2014. Symptom burden and achievement of good death of elderly cancer patients. *J Palliat Med,* 17**,** 887–93.

Nadauld, L. D. & Ford, J. M. 2013. Molecular profiling of gastric cancer: toward personalized cancer medicine. *J Clin Oncol,* 31**,** 838–9.

Nakajima, T. 2002. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer,* 5**,** 1–5.

Neuhaus, H., Costamagna, G., Deviere, J., et al. 2006. Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope"). *Endoscopy,* 38**,** 1016–23.

Nishimura, T. 2008. Total number of genome alterations in sporadic gastrointestinal cancer inferred from pooled analyses in the literature. *Tumour Biol,* 29**,** 343–50.

Nitti, D., Wils, J., Dos Santos, J. G., et al. 2006. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. *Ann Oncol,* 17**,** 262–9.

Noone, A. M., Howlader, N., Krapcho, M., et al. 2018. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

Novotny, A. R., Reim, D., Friess, H. M., et al. 2014. Secondary gastrectomy for stage IV gastroesophageal adenocarcinoma after induction-chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg,* 399**,** 773–81.

Oda, I., Suzuki, H., Nonaka, S., et al. 2013. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc,* 25 Suppl 1**,** 71–8.

Ohta, T., Ishihara, R., Uedo, N., et al. 2012. Factors predicting perforation during endoscopic submucosal dissection for gastric cancer. *Gastrointest Endosc,* 75**,** 1159–65.

Oka, S., Tanaka, S., Kaneko, I., et al. 2006a. Endoscopic submucosal dissection for residual/local recurrence of early gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy,* 38**,** 996–1000.

Oka, S., Tanaka, S., Kaneko, I., et al. 2006b. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc,* 64**,** 877–83.

Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., et al. 2001. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut,* 48**,** 225–9.

Onozato, Y., Ishihara, H., Iizuka, H., et al. 2006. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancers and large flat adenomas. *Endoscopy,* 38**,** 980–6.

Pan, J. H., Zhou, H., Zhao, X. X., et al. 2017. Long-term oncological outcomes in robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc,* 31**,** 4244–4251.

Park, J. Y., Kim, Y. W., Ryu, K. W., et al. 2016. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer-A multicenter randomized phase III clinical trial (SENORITA trial) protocol. *BMC Cancer,* 16**,** 340.

Petrelli, F., Zaniboni, A., Coinu, A., et al. 2013. Cisplatin or not in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 8**,** e83022.

Polk, D. B. & Peek, R. M., Jr. 2010. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer,* 10**,** 403–14.

Quan, Y., Huang, A., Ye, M., et al. 2016. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer,* 19**,** 939–50.

Reed, V. K., Krishnan, S., Mansfield, P. F., et al. 2008. Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 71**,** 741–7.

Rki 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11 ed. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.

Roth, A. D., Fazio, N., Stupp, R., et al. 2007. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol,* 25**,** 3217–23.

Ruschoff, J., Hanna, W., Bilous, M., et al. 2012. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol,* 25**,** 637–50.

Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., et al. 2007. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med,* 357**,** 1810–20.

Sano, T., Sasako, M., Mizusawa, J., et al. 2017. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg,* 265**,** 277–283.

Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., et al. 2011. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol,* 29**,** 4387–93.

Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., et al. 2008. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med,* 359**,** 453–62.

Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., et al. 2006. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol,* 7**,** 644–51.

Schuhmacher, C., Gretschel, S., Lordick, F., et al. 2010. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol,* 28**,** 5210–8.

Shridhar, R., Dombi, G. W., Finkelstein, S. E., et al. 2011. Improved survival in patients with lymph node-positive gastric cancer who received preoperative radiation: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer,* 117**,** 3908–16.

Shridhar, R., Dombi, G. W., Weber, J., et al. 2012. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol,* 35**,** 216–21.

Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J., et al. 1998. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg,* 228**,** 449–61.

Sirak, I., Petera, J., Hatlova, J., et al. 2008. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor response to preoperative chemoradiation in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Onkol,* 184**,** 592–7.

Smalley, S. R., Benedetti, J. K., Haller, D. G., et al. 2012. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol,* 30**,** 2327–33.

Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M., et al. 2010. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol,* 11**,** 439–49.

Stahl, M., Walz, M. K., Stuschke, M., et al. 2009. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol,* 27**,** 851–6.

Stein, H. J., Feith, M., Mueller, J., et al. 2000. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg,* 232**,** 733–42.

Straatman, J., Van Der Wielen, N., Cuesta, M. A., et al. 2015. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials,* 16**,** 123.

Sugimoto, T., Okamoto, M., Mitsuno, Y., et al. 2012. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study. *J Clin Gastroenterol,* 46**,** 124–9.

Tabernero, J., Hoff, P. M., Shen, L., et al. 2017. Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): Final analysis of a Phase III study (JACOB). *ESMO 2017 Congress. Abstract 6160.*

Thuss-Patience, P. C., Hofheinz, R. D., Arnold, D., et al. 2012. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}. *Ann Oncol,* 23**,** 2827–34.

Thuss-Patience, P. C., Kretzschmar, A., Bichev, D., et al. 2011. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer,* 47**,** 2306–14.

Tokunaga, M., Ohyama, S., Hiki, N., et al. 2009. Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Ann Surg Oncol,* 16**,** 1241–6.

Trm. *Tumorregister München* [Online]. Available: http://www.tumorregister-muenchen.de [Accessed].

Uedo, N., Iishi, H., Tatsuta, M., et al. 2006. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer,* 9**,** 88–92.

Van Hagen, P., Hulshof, M. C., Van Lanschot, J. J., et al. 2012. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med,* 366**,** 2074–84.

Verheij, M., Jansen, E. P. M., Cats, A., et al. 2017. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol,* 34**,** 4000–4000.

Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., et al. 2006. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol,* 24**,** 2903–9.

Wagner, A. D., Syn, N. L., Moehler, M., et al. 2017. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev,* 8**,** CD004064.

Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., et al. 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oeso-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

phageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol,* 15**,** 1224–35.

Wu, C. W., Hsiung, C. A., Lo, S. S., et al. 2006. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol,* 7**,** 309–15.

Yamamoto, S., Uedo, N., Ishihara, R., et al. 2009. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy,* 41**,** 923–8.

Yamamoto, Y., Fujisaki, J., Ishiyama, A., et al. 2012. Current status of training for endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm at Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, a famous Japanese hospital. *Dig Endosc,* 24 Suppl 1**,** 148–53.

Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., et al. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol,* 29**,** 1715–21.

Yu, C., Yu, R., Zhu, W., et al. 2012. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol,* 138**,** 255–9.

Zang, Z. J., Cutcutache, I., Poon, S. L., et al. 2012. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet,* 44**,** 570–4.

Zhang, Z. X., Gu, X. Z., Yin, W. B., et al. 1998. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 42**,** 929–34.

Zimmermann, F. B., Geinitz, H., Jeremic, B., et al. 2004. Primäre und postoperative Radio- und Radiochemotherapie des Adenokarzinoms des Magens. *In:* RAUTHE, G., HIDDEMANN, W., SCHMIDT, L. & ZELLMANN, K. (eds.) *Praktische Onkologie XIV.* Munich: Zuckschwerdt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.03

Hepatozelluläres Karzinom

E. N. De Toni, M. Seidensticker, J. Neumann, J. Andrassy, M B. Schoenberg, F. Roeder, H. Helmberger, A. Schlesinger-Raab, A. Philipp, M. op den Winkel, J. Mayerle, J. Ricke, J. Werner, M. Guba

Schlagwörter

Leberzirrhose • Hepatokarzinogenese • Hepatozelluläres Karzinom (HCC) • Leberresektion • die Lebertransplantation • Die Tumorbiologie • thermischen Ablation • Systemische Therapie

Epidemiologie

Dr. med. Anne Schlesinger-Raab

Unter dem Begriff Leberkarzinom (ICD10 C22) sind lt. ICD10 die hepatozellulären Karzinome (HCC – ICD10 C220) mit ca. 64 % der Neuerkrankungen und die Karzinome der intrahepatischen Gallengänge (Cholangiokarzinome – ICD10 C221) mit etwa 25 % der Fälle sowie einige andere seltenere Krebsformen der Leber subsumiert (*Krebs in Deutschland für 2013/2014*, 2017).

primäre Leberkarzinom

2012 galt das primäre Leberkarzinom (ICD10 C22) weltweit mit etwa 782000 Neuerkrankungen als der fünfthäufigste bösartige Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau, und entsprach somit fast 7,5 % aller männlichen und 3,4 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Die geographische Verbreitung differiert je nach Prävalenz der Hauptrisikofaktoren Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen, Aflatoxine in der Nahrung und Alkoholkonsum erheblich. Fast 85 % aller Fälle treten in weniger entwickelten Ländern auf, 50 % allein in China. 70 % betreffen das männliche Geschlecht. In den Hochrisikogebieten Ost- und Südostasiens sowie Zentral- und Westafrikas beträgt die altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard) für Männer zwischen 20 und 40/100 000, mit der weltweit höchsten Inzidenz von 98/100000 in der Mongolei. In den entwickelteren Regionen differiert die Inzidenz zwischen 4,6/100 000 in Nordeuropa und 9,3/100 000 in den USA bzw. 9,5/100 000 in Südeuropa. Weltweit ist das Leberkarzinom als zweithäufigste bösartige Krebstodesursache für 9 % aller Krebstoten verantwortlich (Observatory, 2019).

Tumorregisters München (TRM)

Im Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM) können 78 % der malignen Lebertumoren histologisch den hepatozellulären Karzinomen zugeordnet werden, 11 % den intrahepatischen biliären Karzinomen, deren Anteil seit Ende der 90er Jahre von 4 % auf fast 16 % gestiegen ist. Des Weiteren finden sich Lymphome, Sarkome, Hämangioendotheliome und andere Tumorentitäten.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Altersverteilung und altersspezifische Inzidenzen für Männer und Frauen anhand einer epidemiologischen Kohorte des TRM aus den Jahren 2008–2015. Bei Männern steigt das Erkrankungsrisiko von 3/100000 in der Gruppe der 45–50-Jährigen auf 70/100000 in der Gruppe der 80–85-Jährigen. Bei Frauen steigt das Risiko von 3/100 000 bei 50–55-Jährigen auf

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

27/100 000 für die Hochbetagten über 85 Jahren. Näheres zum Einzugsgebiet des TRM mit 4,8 Mio. Einwohnern findet sich unter Tumorregister München (TRM). http://www.tumorregister-muenchen.de

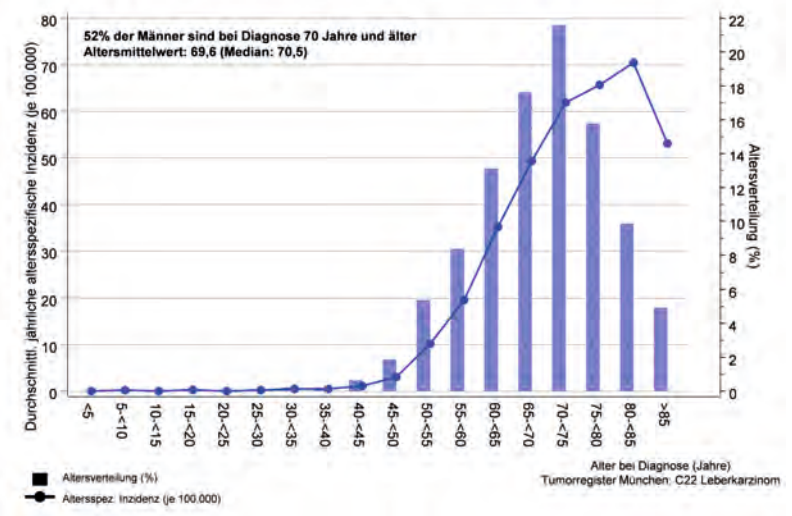


Abbildung 1 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 2615, 2008–2015)

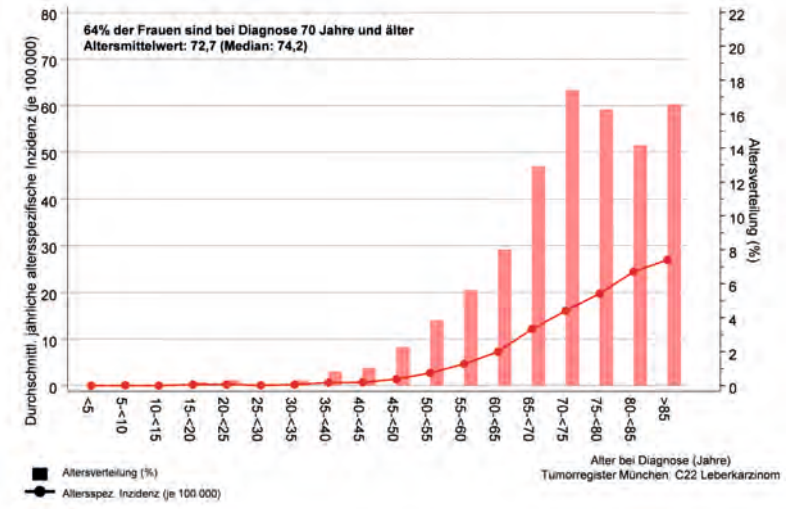


Abbildung 2 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Frauen (n = 959, 2008–2015)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Tabelle 1 zeigt epidemiologische Daten zum primären Leberkarzinom aus dem Einzugsgebiet des TRM, aus Deutschland (Koch-Institut, 2017) und den USA (Noone AM, 2017) im Vergleich.

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum primären Leberkarzinom. (A) {Koch-Institut, 2017 #153}. (B) Tumorregister München (TRM): Epidemiologische Kohorte - Wohnsitz im Einzugsgebiet (1998–2015). (C) {Noone AM, 2017 #154}.
ASR steht für „Age Standardised Rate": Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Es berechnet sich aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und dem erwarteten Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

	Kollektiv	Frauen	Männer
Neuerkrankungen			
BRD (A)			
Jährliche Neuerkrankungen (ICD 10: C22) **(A)**	2014	2709	6374
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen a	2014	001	003
Rohe Inzidenz (ICD 10: C22) **(A)**	2014	66 je 100 000	161 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C22) **(A)**	2014	25 je 100 000	71 je 100 000
Tumorregister München (B)			
Rohe Inzidenz (ICD 10: C22) **(B)**	1998–2015	52 je 100 000	146 je 100 000
Rohe Inzidenz (HCC - ICD 10: C220) **(B)**	1998–2015	49 je 100 000	139 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C22) **(B)**	1998–2015	22 je 100 000	76 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, HCC - ICD 10: C220) **(B)**	1998–2015	19 je 100 000	72 je 100 000
Alter			
Tumorregister München (B)			
Medianes Erkrankungsalter (in Jahren) **(B)**	1998–2015	741	697
Mittleres Erkrankungsalter (in Jahren) **(B)**	1998–2015	722	689
Erkrankungsalter (in Jahren) **(B)**	1998–2015	561 bzw. 873	557 bzw. 818
(10 % jünger als bzw. 10 % älter als) **(B)**			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Tabelle 1 *Fortsetzung*

	Kollektiv	Frauen	Männer
Medianes Sterbealter (tumorbedingt verstorben) **(B)**	1998–2015	75	707
Überleben			
USA (C)			
1-/2-/5-Jahres-Überlebensrate (relativ) **(C)**	2002	345 %/247 %/133 %	323 %/213 %/145 %
1-/2-/5-Jahres-Überlebensrate (relativ) **(C)**	2010	463 %/335 %/172 %	491 %/367 %/198 %
Tumorregister München (B)			
1-/2-/5-Jahres-Überlebensrate (relativ) **(B)**	1998–2015	447 %/300 %/174 %	456 %/317 %/166 %
1-/2-/5-Jahres-Überlebensrate (Gesamt-) **(B)**	1998–2015	437 %/288 %/159 %	444 %/300 %/145 %
Prävalenz			
BRD (A)			
2-Jahres-Prävalenz für Deutschland **(A)**	2014	2047	5160
Sterbefälle BRD			
Jährliche Sterbefälle (ICD 10: C22) **(A)**	2014	2440	5246
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen (ICD 10: C22) **(A)**	2014	002	004
Rohe Mortalität (ICD 10: C22) **(A)**	2014	59 je 100 000	132 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C22) **(A)**	2014	19 je 100 000	54 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Mortalität (ICD 10: C22) **(B)**	1998–2015	38 je 100 000	107 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C22) **(B)**	1998–2015	15 je 100 000	54 je 100 000

Abbildung 3 zeigt das Gesamt- oder beobachtete, das relative und das erwartete Überleben einer nach Alter und Geschlecht vergleichbaren Normalbevölkerung. Das relative Überleben als Schätzer für das tumorspezifische Überleben liegt nur minimal über dem beobachteten Überleben, was die schlechte Prognose des primären Leberkarzinoms unterstreicht. Das mediane beobachtete Überleben beträgt für Männer wie Frauen knapp 10 Monate und das relative 2-Jahres-Überleben ist mit 32 und 30 % nahezu identisch. Eine Verbesserung der Prognose zeigt sich mit einer Verlängerung des medianen Überlebens von 7 Monaten 1998–2015

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

auf fast 11 Monate 2011–2015. Das relative 5-Jahresüberleben hat sich in diesen Zeiträumen von 12,8 % auf 17,8 % erhöht (Abbildung 4). Abbildung 5 stratifiziert das relative Überleben nach Histologie und zeigt, dass das intrahepatische Cholangiokarzinom eine noch ungünstigere Prognose aufweist als das hepatozelluläre Karzinom.

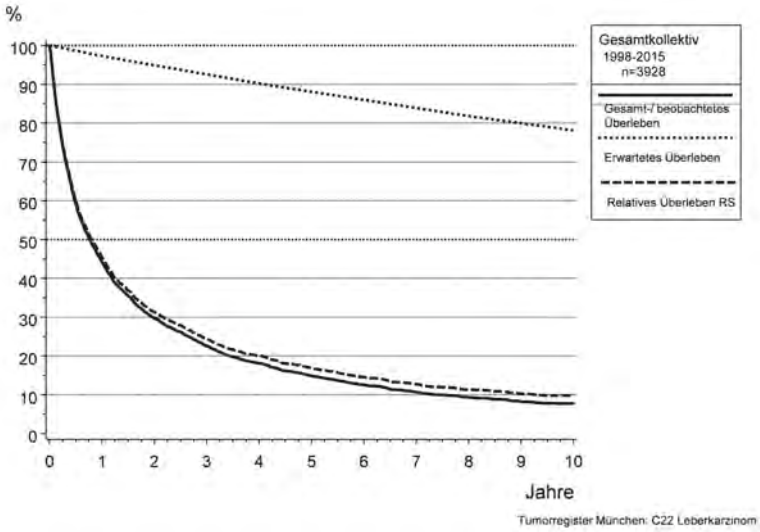


Abbildung 3 *Primäres Leberkarzinom: Gesamtüberleben (beobachtet mit allen Todesursachen), relatives Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) und erwartetes Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung (n = 3928, 1998–2015)*

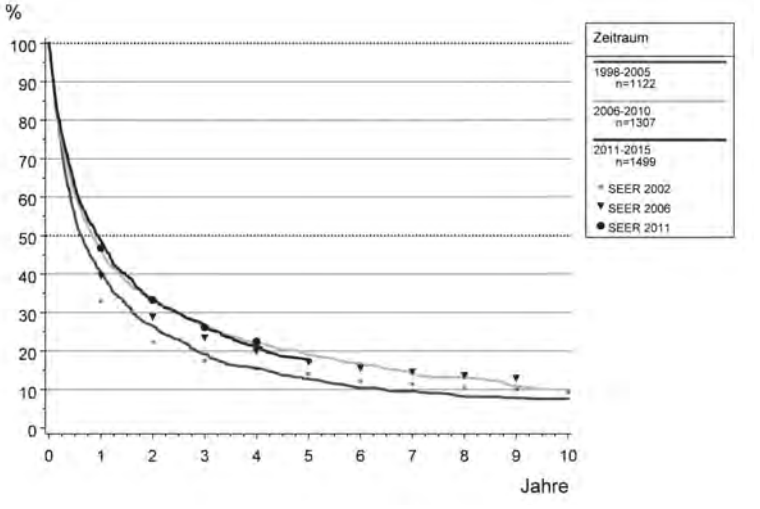


Abbildung 4 *Primäres Leberkarzinom: Relatives Überleben nach drei Zeiträumen (n = 3928, 1998–2015), dazu im Vergleich drei SEER Jahreskohorten*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

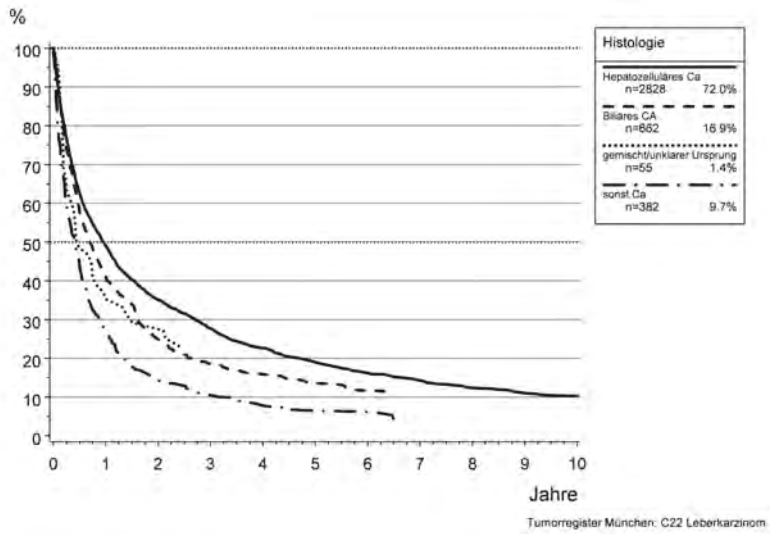


Abbildung 5 Primäres Leberkarzinom: Relatives Überleben stratifiziert nach Histologie (n = 3927, 1998–2015)

Risikofaktoren und Pathogenese

Prof. Dr. med. Jens Neumann

Hauptrisikofaktoren

Hauptrisikofaktoren des HCC sind vorrangig die chronische Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion (85 %), der alkoholinduzierte Leberschaden und Zigarettenkonsum, die Ingestion mit Aflatoxin B1 und die Leberzirrhose anderer Ursachen (z. B. Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis). Die heterogene Inzidenzrate weltweit spiegelt die Verteilung der Hauptrisikofaktoren -wider. In Asien und Subsahara-Afrika spielen die chronische Hepatitis-B-Virusinfektion und die Aflatoxin-B1-Exposition die dominante Rolle. In Nordamerika, Europa und Japan sind die Hauptrisiko-faktoren die Hepatitis-C-Virusinfektion und der Alkoholkonsum.

Hepatokarzinogenese

Die Hepatokarzinogenese ist ein oft jahrzehntelanger, mehrstufiger Prozess, meist auf dem Boden einer chronisch-persistierenden Leberschädigung mit reparativen Prozessen und Progression in eine -Leberzirrhose. Mit morphologisch fassbaren Vorläuferläsionen des HCC gehen komplexe molekularpathogenetische Veränderungen einher. Das heterogene molekulare Profil mit Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und Aktivierung von Protoonkogenen betrifft die Signalwege von RB1 (p16, p15, RB1, Cyclin D1) zu 69–100 %, von p53 (p53, p14, mdm2) zu 20–48 % und von Wnt (β-Catenin, APC) zu 13–31 % (Edamoto et al., 2003; Niu, Niu, & Wang, 2016). Ursache sind chromosomale Amplifikationen (1q, 6p, 8q, 17q, 20q) und Deletionen [4q, 8p, 11q, 13q, 16q, 17p). Wichtige Alterationen finden sich zudem in mehreren Wachstumsfaktor-abhängigen Signalwegen (insulin-like growth factor = IGF/IGF-1R, hepatocyte-growth factor = HGF/MET sowie epidermal-growth factor/transforming-growth factor α = EGFR/TGFα) (Kern, Breuhahn, Schuchmann, & Schirmacher, 2007).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Die Hepatitis B gilt als Hauptrisikofaktor bei entsprechend hohem Durchseuchungsgrad in den Hochrisikogebieten. Circa 80–95 % der HCC-Patienten in Asien sind HBs-Antigen-positiv, hingegen nur 20–25 % der HCC-Patienten in Nordeuropa und Amerika. Ein 100-fach erhöhtes HCC-Risiko findet sich für Hepatitis-B-Infizierte im Vergleich zu Nichtinfizierten. Die jährliche HCC-Inzidenz bei HBV-Trägern beträgt 0,5 % und erhöht sich auf 2,5 % bei gleichzeitiger Leberzirrhose (Bruix, Sherman, & American Association for the Study of Liver, 2011; Bruix, Sherman, & Practice Guidelines Committee, 2005). Das hohe karzinogene Potenzial von HBV liegt zum einen in der Fähigkeit der häufigen viralen DNA-Integration in das Wirtsgenom mit chromosomaler DNA-Destabilisierung und Modulation benachbarter Onkogene bzw. Tumorsuppressorgene (Kern et al., 2007; Niu et al., 2016). HCV-Antikörper sind bei 60–80 % bzw. 10–40 % der HCC-Patienten in intermediären bzw. Niedrigrisikogebieten nachweisbar. Das HCC-Risiko HCV-Infizierter ist gegenüber Nichtinfizierten um das 20-Fache erhöht mit einer jährlichen Inzidenz von 2,8 % bei gleichzeitiger Leberzirrhose (Kern et al., 2007).
Chronischer Alkoholabusus gilt in westlichen -Ländern als Hauptrisikofaktor. Vermutet werden Wechselwirkungen mit zellulären Oxidationssystemen und DNA-Hypomethylierung. Das Mykotoxin Aflatoxin B1 in verschimmelten Getreideprodukten weist eine dem HBV ähnliche geographische Verteilung auf. Molekulare Analysen ergaben eine signifikant gehäufte Punktmutation des p53-Tumorsuppressorgens (Kern et al., 2007). Das um das zwei- bis dreifach erhöhte HCC-Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus wird auf die hierbei häufige Fettleber, die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) und Progredienz zur Leberzirrhose zurückgeführt. Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. Hämochromatose, Tyrosinämie, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Glykogenspeicherkrankheiten, manche Porphyrien, Morbus Wilson und chronische Cholestasesyndrome gehen ebenfalls mit erhöhtem HCC-Risiko einher (Ghouri, Mian, & Rowe, 2017). Auch für chemische Substanzen, wie Androgene, Kontrazeptiva und Arsen, wird eine hepato- bzw. kokanzerogene Wirkung diskutiert. Das früher verwendete Kontrastmittel Thorotrast induzierte vor allem Angiosarkome der Leber.

Pathologische Klassifikation, Stadieneinteilung und Tumorausbreitung

Klassifikation von Lebermalignomen

Die Klassifikation von Lebermalignomen erfolgt nach strukturellen und zytologischen pathomorphologischen Kriterien, die auf den Zellursprung rückschließen lassen. Gegebenenfalls erlaubt erst das immunhistochemische Markerprofil (Cytokeratine 7, 19, Alpha-Fetoprotein, HepPar1, CD10, CD34, CEA, beta-Catenin, Glypican-3, Glutaminsynthetase, HSP70 u. a.) eine eindeutige Klassifikation der Entität und Abgrenzung von einer metastatischen Leberinfiltration.
Die WHO (2010) unterscheidet folgende maligne Leberneoplasien:

- Epitheliale Tumoren: hepatozellulär
  - Hepatozelluläres Karzinom (HCC) (8170/3)
  - Hepatozelluläres Karzinom, fibrolamelläre Variante (8171/3)
  - Hepatoblastom, epitheliale Variante (8970/3)
  - Undifferenziertes Karzinom (8020/3)
- Epitheliale Tumoren: biliär
  - Intrahepatisches Cholangiokarzinom (CCC) (8160/3)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

  - Intraduktale papilläre Neoplasie mit assoziiertem invasivem Karzinom (8503/3)
  - Muzinös zystische Neoplasie mit assoziiertem invasivem Karzinom (8470/3)
- Gemischte Tumoren:
  - Kombiniertes HCC/CCC (8180/3)
  - Hepatoblastom, gemischt epithelial-mesenchymal (8970/3)
- Mesenchymale Tumoren:
  - Angiosarkom (9120/3)
  - Embryonales Sarkom (undifferenziertes Sarkom) (8991/3)
  - Epitheloides Hämangioendotheliom (9133/3)
  - Karposi-Sarkom (9140/3)
  - Leiomyosarkom (8890/3)
  - Rhabdomyosarkom (8900/3)
  - Synovialissarkom (9040/3)
- Lymphome
- Keimzelltumoren

histomophologische Hepatokarzinogenese

HCC sind in ca. 80 % mit einer Leberzirrhose assoziiert und zeigen eine variable Makroskopie (nodulär, massiv, diffus, multifokal). Die formale histomophologische Hepatokarzinogenese mit kontinuierlicher Entwicklung zum HCC unterscheidet dysplastische Foci (< 1 mm) mit small cell/large cell changes, dysplastische Knoten (< 1,5 cm), hierunter low-grade dysplastische Knoten und high-grade dysplastische Knoten, kleine hepatozelluläre Karzinome (< 2 cm), hierunter frühe distinktnoduläre und progrediente HCC und das klassische HCC sowie Sonderformen (z. B. fibrolamelläres HCC). Das klassische HCC besitzt eine trabekuläre, pseudo-glanduläre/azinäre oder kompakte Architektur und besteht aus hepatozytenähnlichen Zellen mit sinusoidaler Kapillarisation und unpaarigen Arterien. Zytomorphologische Varianten sind möglich (klarzellig, pleomorph, spindelzellig, vesikulär usw.), und es lassen sich intrazytoplasmatische Speicherprodukte (Mallory bodies (MB), intracellular hyaline bodies (IHB), pale bodies), Gallepigment, Entzündungszellen (Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinome) und Fasergewebe (szirrhöses HCC) nachweisen. Der histologische Nachweis von IHB in HCC ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Aigelsreiter et al., 2017).

Die Ausbreitung des HCC erfolgt überwiegend hämatogen nach Infiltration per continuitatem in Portal- bzw. Lebervenenäste (circa 70 % bzw. 25 %) mit Ausbildung von Tumorthromben und Tumorzellaussaat in die übrige Leber (intrahepatische Metastasierung in 60 % der HCC unter 5 cm Durchmesser und in über 95 % der HCC über 5 cm Größe) sowie extrahepatisch am häufigsten in Lunge (47 %), Skelett (37 %) und Nebenniere (12 %). Lymphknotenmetastasen bestehen in 45 % der Fälle.

Kriterien für das Tumorstadium

Relevante Kriterien für das Tumorstadium sind Anzahl und Größe der Herde, Gefäßinvasion und Beteiligung von Nachbarorganen, wobei das frühere pT1-Stadium für HCC in a und b unterteilt wurde, woraus Änderungen in der Stadiengruppierung resultieren. Für das Nodalstadium gelten als regionäre Lymphknoten die hilären (entlang des D. choledochus, D. cysticus, der A. hepatica communis und V. portae) und die Lymphknoten entlang der V. cava inferior oberhalb der Nierenvenen, ohne die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells. Nach WHO werden HCC in drei Differenzierungsstufen graduiert (hoch differenziert, mäßig differenziert, gering differenziert), wobei zusätzlich das vierstufige Graduierungssystem, modifiziert nach *Edmondson & Steiner* (Martins-Filho, Paiva, Azevedo, & Alves, 2017), gebräuchlich ist.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

*Tabelle 2 Histopathologische TNM-Klassifikation (8. Auflage, UICC 2017) für HCC. *Empfohlen wird die Untersuchung von mindestens drei oder mehr Lymphknoten*

		Primärtumor
pT	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	T1a	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung mit/ohne Gefäßinvasion
	T1b	Solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
	T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion mehr als 2 cm in größter Ausdehnung *oder* multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
	T3	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
	T4	Tumor(en) mit Beteiligung größerer Äste der Portalvenen oder Lebervenen, direkte Invasion von Nachbarorganen (eingeschlossen Zwerchfell), ausgenommen Gallenblase *oder* Tumor(en) mit perforation des viszeralen Peritoneums

		regionäre Lymphknoten*
pN	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

		Fernmetastasen
pM	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Stadienguppierung	**T**	**N**	**M**
Stadium I A	T1a	N0	M0
Stadium I B	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III A	T3	N0	M0
Stadium III B	T4	N0	M0
Stadium IV A	Jedes T	N1	M0
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Prävention und Surveillance

Dr. med. Mark op den Winkel

Primäre Prävention

Primäre Prävention

90 % der HCC Fälle entwickeln sich auf dem Boden einer vorbestehenden Lebererkrankung. In Europa stellen die chronische Virushepatitis (C > B) und der Alkoholabusus die wichtigsten ätiologischen Faktoren dar (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018). Zunehmend gewinnt auch die typischerweise bei Patienten mit metabolischen Syndrom vorkommende NAFLD an Bedeutung. Die Leberzirrhose ist unabhängig von der Ätiologie der Zustand, aus dem im Sinne einer Präkanzerose ein besonders hohes HCC Risiko erwächst, jedoch kann sich das HCC z. B. bei Hepatitis B auch in einer nicht-zirrhotischen Leber entwickeln. Die primäre Prävention des HCC erfolgt somit durch die Vermeidung einer Virushepatitisinfektion (durch die HBV-Impfung aller Neugeborenen und Risikopersonen), bzw. durch die Vermeidung der Progression der Lebererkrankung zu einer Leberzirrhose mithilfe antiviraler Therapien von Hepatitis B und C und durch die Kontrolle anderer wichtiger Risikofaktoren wie Alkoholkonsum, Diabetes und Adipositas. Kaffeekonsum scheint bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung das Risiko für die Entwicklung eines HCC zu reduzieren (Aleksandrova et al., 2015). Die bisherige Datenlage erlaubt zwar keine konkrete Dosisempfehlung, Patienten sollten jedoch nach Empfehlung der EASL allgemein zum Kaffeekonsum angeregt werden (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Sekundäre Prävention

Sekundäre Prävention

Da das HCC meist in einer Leberzirrhose auftritt, ist eine typische klinische Symptomatik nur schwer zu definieren. Malignom-assoziierte Beschwerden, wie Gewichtsverlust oder Abgeschlagenheit, können auch Ausdruck der Leberzirrhose sein. Schmerzen sind meistens Hinweis auf ein bereits lokal fortgeschrittenes HCC. Ziel der sekundären Prävention ist die Senkung der HCC-bedingten Mortalität. Die Entscheidung, ob ein Patient in ein Surveillance-Programm eingeschlossen werden soll, basiert auf Kosteneffizienz-Analysen. Studien haben gezeigt, dass eine Surveillance nur dann kosteneffizient ist, wenn das HCC-Risiko die Inzidenzschwelle von 0,2 % pro Jahr bei HBV-Patienten ohne Zirrhose bzw. von 1,5 % pro Jahr bei Patienten mit Leberzirrhose übersteigt. Von der europäischen HCC-Leitlinie werden folgende Zielgruppen für eine Surveillance definiert (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018):

- Patienten mit Child-Pugh-A- oder -B-Leberzirrhose
- Patienten mit einer Child-Pugh-C-Leberzirrhose, die für eine Lebertransplantation geeignet sind
- HBV-Patienten ohne Leberzirrhose mit anhand des PAGE-B Scores identifiziertem intermediärem oder hohem HCC-Risiko (G. Papatheodoridis et al., 2016)
- Patienten mit Leberfibrose F3 unabhängig von der Ätiologie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Patienten mit Hepatitis C-bedingter Zirrhose profitieren von einer erfolgreichen direkt-antiviralen (DAA) Therapie im Hinblick auf die Gefahr der Progression oder Dekompensation der Zirrhose. Das Risiko einer HCC-Entwicklung wird durch eine SVR (sustained virological response) wohl reduziert, jedoch nicht eliminiert (Calleja et al., 2017). Dies gilt auch für Patienten mit erfolgreicher HBV-Therapie (HBeAg-Serokonversion oder anhaltende HBV-DNA Suppression) (G. V. Papatheodoridis, Chan, Hansen, Janssen, & Lampertico, 2015). Die aktuelle Datenlage rechtfertigt somit bei diesen Patienten trotz der erfolgreichen Virustherapie nicht die Beendigung der Surveillance (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Die qualitätsgesicherte Sonographie ist das Surveillance-Verfahren der Wahl (Greten et al., 2013). Hier empfiehlt die deutsche Leitlinie eine hohe Qualität der Geräteausstattung – neben B-Bild auch Farbdopplersonographie und Spektraldopplersonographie – und eine hohe Qualifikation des Untersuchers (DEGUM-Stufe II). Die Dopplersonographie ist zum sicheren Ausschluss einer Pfortaderthrombose erforderlich. Bei Detektion eines HCC-suspekten Herdbefundes ist die ergänzende Durchführung einer kontrastverstärkten Untersuchung (kontrastverstärkte Sonographie, CT oder MRT) obligat. Der Ultraschall erreicht für das HCC eine Spezifität von mehr als 90 % bei einer Sensitivität von 58–89 % (Bolondi, 2003). Ein Surveillance mittels CT oder MRT wird nicht empfohlen. Das empfohlene Intervall von 6 Monaten zwischen zwei Ultraschalluntersuchungen beruht auf der durchschnittlichen Wachstumsgeschwindigkeit des HCC (Trinchet et al., 2011). Da eine randomisierte Studie keinen Unterschied zwischen einem 3- und 6-monatigen Untersuchungsintervall finden konnte, erscheint eine Verkürzung des Intervalls bei unauffälliger Ultraschalluntersuchung auch bei Patienten mit höherem Risiko nicht sinnvoll (Trinchet et al., 2011). Eine Verlängerung des Intervalls auf 12 Monate reduziert jedoch die Wahrscheinlichkeit frühe HCC-Stadien zu entdecken und verschlechtert folglich die Prognose (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Eine isolierte Bestimmung des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein (AFP) ist aufgrund seiner niedrigen Sensitivität und Spezifizität (bei einem Cut-off von 20 ng/ml) für das HCC als alleinige Screeningmethode abzulehnen. Das ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass ein erhöhtes Serum-AFP lediglich in 10–20 % der Tumoren im Frühstadium nachzuweisen ist, und dass Fluktuationen der AFP-Werte auch durch eine zugrunde liegende Lebererkrankung (z. B. durch die Exazerbation einer Virushepatitis) verursacht werden können. Eine Kombination von Ultraschalluntersuchung mit AFP-Bestimmung steigert zwar die Sensitivität, führt aber auch zu einer höheren Rate an falsch-positiven Befunden. In einer aktuellen Metaanalyse (Tzartzeva et al., 2018) lag die Sensitivität der Detektion von HCCs innerhalb der Milan-Kriterien bei 63 %, wenn AFP zum Ultraschall ergänzt wurde und bei 45 %, wenn die Surveillance nur mit dem Ultraschall durchgeführt wurde. Die deutsche (Greten et al., 2013) und amerikanische Leitlinie (Heimbach et al., 2018) sehen die Hinzunahme von AFP zum Ultraschall als optimale Entscheidung des Untersuchers, die EASL (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018) verweist auf die Schwächen des AFP als Surveillance-Parameter und fordert die Entwicklung von akkuraten Biomarkern zur Detektion des frühen HCC. Ob die Kombination von Serummarkern (AFP, AFP-L3, DCP) (Berhane et al., 2016) oder die zahlreichen publizierten neuen Biomarker (u. a. microRNA-panels) im Surveillance Setting dem AFP überlegen sind, muss prospektiv untersucht werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Diagnostischer Algorithmus

Dr. med. Mark op den Winkel

Der Goldstandard zur Diagnose eines HCC ist die Biopsie mit histopathologischer Begutachtung. Bei nicht-zirrhotischen Patienten gibt es hierfür auch keine Alternative. Die Besonderheit des HCC ist jedoch, dass bei Zirrhose-Patienten eine rein bildgebende Diagnostik bei Erfüllen bestimmter Kriterien ausreichend sein kann und dann keine histologische Sicherung mehr gefordert wird. Der von der deutschen S3-Leitlinie empfohlene diagnostische Algorithmus bei malignitätsverdächtigem Leberrundherd bei Patienten der Hochrisikogruppe wird in **Abbildung 3 d**argestellt (Greten et al., 2013). Bei Patienten mit einer Raumforderung von mindestens 1 cm Größe in einer zirrhotischen Leber kann auf die histologische Diagnosesicherung verzichtet werden, wenn der Tumor in kontrastmittelverstärkter Schnittbildgebung (MRT oder CT) oder (unter Berücksichtigung von methodenbedingten Limitationen) im kontrastverstärkten Ultraschall typische Durchblutungsmuster zeigt. Bei charakteristischer Bildgebung reicht eine Modalität aus, andernfalls ist eine zweite Bildgebungsmodalität bzw. eine Biopsie notwendig. Nach der deutschen S3-Leitlinie (Greten et al., 2013) wird in dieser Situation eine Histologie bei Herden von 1–2 cm empfohlen (Serste et al., 2012), während bei einer Größe > 2 cm zunächst eine zweite Bildgebung angestrebt werden sollte. Bei Tumoren < 1 cm wird eine Kontrolle mit der bestgeeigneten Bildgebung nach 3 Monaten empfohlen, da derart kleine Herde einerseits oft noch kein typisches KM-Verhalten aufweisen und andererseits eine bioptische Sicherung unter Berücksichtigung der Tumordynamik und der möglichen Komplikationen der invasiven Diagnostik meist nicht gerechtfertigt ist.
Der Tumormarker AFP zählt aufgrund einer zu niedrigen Spezifität und Sensitivität nicht mehr zu den nicht invasiven HCC-Diagnosekriterien, behält jedoch seine Bedeutung als Prognose- und Verlaufsparameter (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Bildgebende Diagnostik

Prof. Dr. med. Hermann Helmberger

In der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms nimmt die Bildgebung eine entscheidende Stellung ein. Nur beim hepatozellulären Karzinom kann die Diagnose auch ohne Histologiegewinnung gesichert werden. Dies gilt nach neuester europäischer Leitlinie beim HCC in einer zirrhotischen Leber und für Herde > 1 cm. Für Herde < 1 cm oder Läsionen in nicht-zirrhotischen Lebern ist hiernach eine zusätzliche histo-pathologische Bestätigung zu fordern (Forner et al., 2008). Grundlage der nicht-invasiven Diagnostik beim HCC ist die zweifelsfreie Detektion einer arteriell hypervaskularisierten Läsion mit Auswaschphänomen in der portal-venösen bzw. späten Kontrastmittelperfusionsphase (Khalili et al., 2011). Das pathophysiologische Korrelat hierzu ist die mit der Tumorgröße und der abnehmenden Differenzierung zunehmende Gefäßversorgung sowie das Vorliegen von arterioportalen und arteriovenösen Shuntverbindungen, welche das Auswaschen des Kont-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

rastmittels bedingen (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Für den Nachweis des spezifischen Kontrastverhaltens können nach Leitlinie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie ((MRT) und, allerdings mit gewissen Einschränkungen, der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) eingesetzt werden und es sollte eine dreiphasige Untersuchung durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Zeiten bis zum Erreichen der charakteristischen KM-Phasen unterschiedlich für CT und MRT einerseits und CEUS andererseits sind (Choi et al., 2017; Piscaglia et al., 2017). Bei Patienten, die innerhalb der Mailand-Kriterien liegen und zur Lebertransplantation gelistet werden sollen, ist zusätzlich, analog den Eurotransplant-Richtlinien zu beachten, dass dieser Nachweis in zwei verschiedenen Modalitäten geführt werden muss, also z. B. CEUS und MRT oder CT und MRT.

bildgebende Verfahren

Grundsätzlich stehen als bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung und zur Bestimmung der Tumorausdehnung beim hepatozellulärem Karzinom die Sonographie, die CT und die MRT zur Verfügung. Die rein diagnostische Angiographie ist heute nicht mehr indiziert, die PET-CT wird derzeit zur Primärdiagnostik nicht empfohlen (Chotipanich et al., 2016; European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Um die hohe diagnostische Genauigkeit des CEUS zu erreichen, sind bestimmte Voraussetzungen zu erfüllen: Es muss ein modernes Gerät mit adäquater Software für die kontrastverstärkte Bildgebung zur Anwendung kommen; das Kontrastmittel muss ein Echosignalverstärker der 2. Generation sein; und die Injektion des Kontrastmittels muss in der Bolustechnik mit mindestens einem Bolus pro Herd und einer Beobachtungszeit von 4–5 Minuten erfolgen (Leoni et al., 2013). Einschränkend ist anzumerken, dass die kontrastverstärkte Sonographie bei Herden in ungünstiger anatomischer Lage und in den Händen unerfahrener Untersucher eine deutlich schlechtere Genauigkeit aufweist als CT oder MRT; zudem können Herde eines Cholangiokarzinoms ebenfalls ein Washout aufweisen und somit als HCC fehlgedeutet werden (Rimola et al., 2009).

Die Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) ist als Standardtechnik in der Ausbreitungsdiagnostik des HCC anzusehen. Der Nachweis des oben beschriebenen typischen Kontrastverhaltens bei einem Tumorknoten mit mindestens 2 cm in einer Zirrhose-Leber ist hierbei beweisend für ein HCC. Die MDCT ist in der Breite verfügbar und kann hervorragend standardisiert werden. Die zu erfüllenden Kriterien sind eine dünnschichtige Kollimation und eine rekonstruierte Schichtdicke von 2–5 mm sowie eine Injektion eines kompakten Kontrastmittelbolus (Flußrate 3–3,5 ml/s) bei hoch konzentriertem Kontrastmittel (Jodgehalt 350–400 mg/ml) sowie die triphasische Akquisition in spätarterieller, portalvenöser und später Kontrastierungsphase. Unter diesen Bedingungen zeigen aktuelle Studien eine Sensitivität in der HCC-Detektion bei einer Tumorgröße von mindestens 2 cm von 80–95 % (Lee et al., 2015).

Die MRT hat in den letzten Jahren weitere erhebliche technische Fortschritte gemacht, sodass Limitationen wie schlechte räumliche Auflösung oder Atemartefakte heute keine Rolle mehr spielen. Ein immanenter Vorteil ist der deutlich bessere Weichteilkontrast in den verschiedenen Wichtungen, der bereits auf nicht kontrastverstärkten MR-Bildern eine Detektion größerer Läsionen zulässt. Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit in der Charakterisierung einer Leberläsion anhand spezifischen Kontrastverhaltens sind CT und MRT heute als vergleichbar anzusehen (Lee et al., 2015).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Unterschiede zugunsten der MRT finden sich allerdings bei Läsionen < 2 cm (Aube et al., 2017). Hierbei spielt die Untersuchung mit leberspezifischen Kontrastmitteln eine besondere Rolle. Zur Verfügung stehen Promovist, Bayer Schering Pharma, Deutschland und mit eingeschränkter Indikationszulassung MultiHance, Bracco, Italien. Beide Präparate erlauben neben der leberspezifischen Aussage auch die bereits erwähnte Untersuchung in der vaskulären Phase. Und obwohl die Vaskularisation das entscheidende Kriterium für die nichtinvasive Diagnostik des HCC darstellt, ist heute die fehlende Aufnahme des hepatobiliären Kontrastmittels zu einem wichtigen zusätzlichen Diagnosekriterium für ein HCC in der Abgrenzung zu Regeneratknoten oder anderen Pseudoläsionen geworden (Park et al., 2016).

leberspezifischen Kontrastmitteln

Auch wenn die Evidenz an großen Kollektiven noch fehlt sollte ein MRT-Protokoll beim HCC heute diffusionsgewichtete Sequenzen umfassen. Während die Relevanz für die Detektion insbesondere von kleinen Herden inzwischen unstrittig ist, steht die Bestätigung einer signifikanten diagnostischen Verbesserung in der Charakterisierung von kleinen Läsionen bisher aus (Min et al., 2017).

Das extrahepatische Staging beinhaltet bei Multifokalität oder Gefäßeinbruch eine Computertomographie des Thorax sowie bei Beschwerden oder anderen spezifischen Hinweisen ein Skelettszintigramm und ggf. weitere gezielte MRT-Diagnostik (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

Stagingsysteme

Dr. med. Mark op den Winkel

Die Prognose von Patienten mit HCC wird entscheidend vom Tumorstadium bei Diagnose bestimmt. Die Prognose wird weiter beeinflusst durch den Allgemeinzustand; ist dieser eingeschränkt kann das eine Limitierung der Therapieintensität nach sich ziehen. Bei Patienten mit HCC wird die Abschätzung der Prognose weiter kompliziert durch die dem HCC meist zugrunde liegende Leberzirrhose. Bei Leberzirrhose-Patienten, die sich beispielsweise im Child-Pugh Stadium C befinden, beträgt die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit weniger als 50 % (Tabelle 3), sodass hier insbesondere bei kleineren HCC-Herden nicht der Tumor, sondern die Leberinsuffizienz die Prognose bestimmt. Zahlreiche HCC-Stagingsysteme sind in der Vergangenheit vorgeschlagen und untersucht worden. Das bei den meisten soliden Tumoren etablierte TNM-System (8. Auflage, UICC 2017) (**Tabelle 2**) hat sich beim HCC im klinischen Alltag und insbesondere bei inoperablen Patienten nicht durchsetzen können, da es bei der Stadien-Zuordnung lediglich pathologische Befunde, aber nicht die Leberfunktion berücksichtigt. Das CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)-System (**Tabelle 4**) basiert auf den Parametern des Child-Pugh-Score (**Tabelle 3**), der Tumormorphologie, dem AFP-Wert und dem Vorhandensein einer Pfortaderthrombose ((CLIP) investigators,1998). Insbesondere bei nicht-chirurgischen HCC-Patienten weist CLIP im Vergleich zu anderen Staging Systemen eine bessere Prognosegüte auf (op den Winkel et al., 2012). Die größte Schwäche des CLIP-Systems ist es, Patienten, die reseziert oder transplantiert werden können, adäquat einzuordnen. In den letzten Jahren hat sich das BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer)-Staging-System (Forner, Reig, & Bruix, 2018) immer weiter durchgesetzt und wird von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen. Dieses System berücksichtigt Tumorparameter, die Leberfunktion und den Perfor-

Tumorstadium

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)-System

BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer)-Staging-System

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

mance Status (ECOG). Basierend hierauf werden HCC-Patienten in fünf Gruppen (BCLC 0 und A-D) eingeteilt (**Abbildung 6**). Das BCLC-System erlaubt eine Prognoseabschätzung und verweist gleichzeitig auf die für den Patienten geeignete Therapie. Der BCLC-Algorithmus ist evidenzbasiert und gibt Orientierung in der Therapieentscheidung. In keinem Fall sollte der Algorithmus als therapeutisches Korsett verstanden werden. Die Herausforderung besteht darin, für jeden Patienten die individuell beste Therapieoption zu finden. Daher sollte jeder Fall prätherapeutisch in einem spezialisierten multidisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. In der aktualisierten BCLC-Version von 2018 (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018) wird dem häufigen Kritikpunkt der zu dogmatischen Therapieallokation durch BCLC nun Rechnung getragen: Die „stage migration strategy" erlaubt in bestimmten Situationen und auf der Basis einer multidisziplinären Entscheidung die Auswahl einer first-line Therapie aus einem anderen Stadium.

Chirurgische Therapie des HCC

Prof. Dr. med. Markus Guba, PD Dr. med. Joachim Andrassy, Dr. med. Markus Schoenberg, Prof. Dr. med. Jens Werner

Potentiell kurative Behandlungsmöglichkeiten für das Hepatozelluläre Karzinom sind die Leberresektion (LR) und die Lebertransplantation (LT). Unter den Patienten, die keine Kandidaten für eine LR sind, sind einige mit Zirrhose und HCC Kandidaten für eine LT. Leider ist die Mehrheit der Patienten weder für eine LR, aufgrund der Tumorausdehnung und der zugrundeliegenden Leberfunktionsstörung, geeignet noch kommt eine LT aufgrund der allgemeinen Komorbidität und des Mangels an potentiellen Spenderorganen in Frage.
Jedoch sollten Patienten mit einem, auf die Leber begrenzten, HCC zur Evaluation einer potentiell kurativen chirurgischen Therapieoption in einem Leberzentrum mit angeschlossener Lebertransplantationseinheit vorgestellt werden.

Tabelle 3 Klassifizierung der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Kriterium	**1 Punkt**	**2 Punkte**	**3 Punkte**
Bilirubin (mg/dl)	< 20	20–30	> 30
Albumin (g/dl)	> 35	28–35	< 28
Quick (%)	> 70	40–70	< 40
Enzephalopathie	keine	Grad I/II	Grad III/IV
Aszites	keiner	gering bis mittel	deutlich bis massiv
		Überleben	
Child A:	5–6 Punkte (1-Jahres-Überleben 84 %)		
Child B:	7–9 Punkte (62 %)		
Child C:	10–15 Punkte (42 %)		

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Tabelle 4 CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)-Score. Der CLIP-Score wird durch Addieren der Unter-Scores errechnet. Das mediane Überleben war 31, 27, 13, 8 bzw. 2 Monate in den CLIP-Kategorien 0, 1, 2, 3 bzw. 4, 5, 6.

Variable	Punkte
Child-Pugh-Stadium	
A	0
B	1
C	2
Tumor-Morphologie	
uninodular und Befall ≤ 50 %	0
multinodular und Befall ≤ 50 %	1
massiv oder Befall > 50 %	2
Alpha-Fetoprotein	
< 400 µg/l	0
≥ 400 µg/l	1
Pfortaderthrombose	
nein	0
ja	1

Leberresektionen beim HCC

Die Tumorbiologie

Da die Zirrhose einer der Hauptrisikofaktoren für HCC ist, hängt die Wahl der Behandlungsmethode sowohl von der zugrunde liegenden Leberfunktion und dem Grad der Portalhypertonie als auch vom onkologischen Stadium des Tumors ab. Die Tumorbiologie scheint gerade für das langfristige onkologische Ergebnis nach einer LR eine wichtige Rolle zu spielen. So ist das Überleben von Patienten mit einer HBV-Infektion assoziiertem HCC ein deutlich besser als das von Patienten mit HCCs anderer Ätiologie. HBV-assozierte HCCs entstehen häufiger in nicht-zirrhotischen Lebern, haben eine geringere Neigung Satelitenmetastasen auszubilden und zeigen in einem geringeren Prozentsatz eine makrovaskuläre Invasion. Konsequenterweise wird die LR gerade in Ländern mit einer hohen HBV Prävalenz im besonderen Maße angeboten (Zamora-Valdes, Taner, & Nagorney, 2017). Ein weiterer prognostische Marker die einen Hinweis auf die Tumorbiologie und damit auf das Rezidivrisiko nach LR geben kann ist das das alpha-Fetoprotein (AFP). Erhöhte Werte sind in mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert; die in den Studien angegebene Grenzwerte zwischen 100–1000 ng/ml variieren jedoch erheblich. Andere Biomarker wie das Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis (Xiao et al., 2014), Des-γ-Carboxy-Prothrombin, Glypican-3, u. a. wurden in einzelnen Studien untersucht aber finden in der gängigen Praxis noch keine Anwendung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

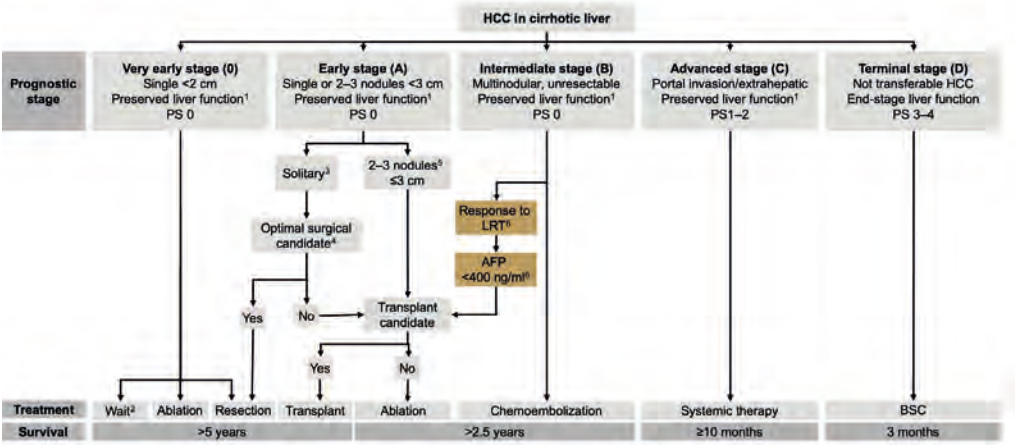


Abbildung 6 Nach lokaler Praxis adaptierter BCLC 0-B Therapiealgorithmus. 1 "Preserved liver function" bezeichnet eine Leberzirrhose Child-Pugh A ohne Aszites (in dieser Konstellation werden die optimalen Ergebnisse erzielt). Diese Voraussetzung gilt für alle Behandlungen außer die Lebertransplantation. Diese ist für Patienten mit dekompensierter Zirrhose geeignet. 2„Wait and not ablate" Strategie für Transplantationskandidaten um die MILAN Kriterien zu erreichen und somit sich für "Standard Exception" Punkte zu qualifizieren. 3Entsprechend der deutschen Richtlinie zur Lebertransplantation sind nur singuläre Tumoren ≤ 5 cm oder bis zu 3 Läsionen < 3 cm qualifizierend für die "Standard Exception" Punkte. 4 Ein optimaler Kandidat für eine Resektion ist durch multifaktorielle Parameter definiert: Kompensierte Child-Pugh A Leberfunktion mit einem MELD Score < 10, ohne portaler Hypertension, akzeptablem verbleibendem Parenchym und der Möglichkeit für ein minimalinavsives Verfahren. Die Kombination dieser Faktoren sollte eine perioperative Mortalität von < 3 % und Morbidität von < 20 % erlauben. Darüber hinaus sollte in dieser Gruppe der Anteil an postoperativen Leberversagen < 5 % liegen. 5Entsprechend der deutschen Richtlinie zur Lebertransplantation können nur Herde > 1 cm als HCC gewertet werden. 6Entsprechend der Praxis in unserem Zentrum werden HCC Patienten außerhalb der MILAN Kriterien für eine Transplantation in Betracht gezogen wenn Sie folgende Voraussetzungen erfüllen: A) Tumoransprechen nach Bridging Therapie über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten + B) AFP< 400 ng/ml zum Zeitpunkt der Listung. Die Patienten die innerhalb unserer Munich Criteria" gelistet wurden erhalten keine „Standard Exception" Punkte.

präoperative Leberfunktion

Die präoperative Leberfunktion wird typischerweise anhand der Klassifikation Child-Pugh (CP) Klassifikation, basierend auf Serumalbumin, Gesamtbilirubin und Prothrombinzeit, sowie dem Vorliegen und Grad von Aszites und hepatischer Enzephalopathie beurteilt. Um die Verwendung subjektiver Variablen (Aszites und Enzephalopathie) zu vermeiden, entwickelte eine multinationale Kooperationsgruppe den Albumin-Bilirubin-Score (ALBI) als Alternative (Johnson et al., 2015). Für beide Scores gibt keinen absoluten cut-off, der einen Patienten für eine LR ausschließt, entsprechend variabl ist die Akzeptanz von Patienten zur LR in Abhängigkeit von den lokalen medizinischen Ressourcen und den erwarteten Ergebnissen. Die aktuelle American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Leitlinien (Heimbach et al., 2018) empfehlen eine LR wegen eines HCCs nur bei Patienten mit normalen Serum-Gesamtbilirubin 1,2 mg/dL. Ein Grenzwert von 2 mg/dl Bilirubin wird häufig in asiatischen Zentren verwendet. Ein CP Stadium C wird allgemein als Kontraindikation für jede Form von LR akzeptiert.

Das Model for End-stage Liver Disease (MELD) prognostiziert ebenfalls die perioperative Mortalität bei Patienten mit Zirrhose, die sich einer LR egen eines HCCs unterziehen. In 3 verschiedenen Studien hatten Patienten mit Zirrhose und einem MELD-Score < 9 eine niedrige Morbidität (8 %) und keine Mortalität durch postoperatives Leberversagen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit einem MELD-Score >=9 ein erhöhtes Risiko für postoperatives Leberversagen und perioperative Mortalität (Cucchetti et al., 2006; Delis et al., 2009; Teh et al., 2005). Quantitative Tests der Leberfunktion wie die Indocyaningrün (ICG) Clearance und der LiMax Test können in die Entscheidung ob und über das Außmaß einer geplanten LR bei Patienten mit Zirrhose mit einbezogen werden (Jara et al., 2015; Thomas et al., 2015). Zur quantitativen Abschätzung der portalen Hypertension kann die Messung des hepatischen venösen Druckgradienten (HVPG) herangezogen werden. Eine Studie von Bruix et al. zeigte bei Patienten die einer LR bei einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie, definiert als HVPG >=10 mm Hg, postoperativ eine akute Dekompensation ihrer chronischen Lebererkrankung hatten, bei 73 % der Fälle im Vergleich zu 39 % bei Patienten unterhalb dieses Grenzwertes (Bruix et al., 1996).

In den meisten Zentren wird jedoch ein klinisch evidenter, portaler Hypertonus (KEPH) anhand von von klinischen Surrogatparametern ermittelt: Thrombozytenzahl < 100 000/ml, Splenomegalie, Varizen oder Aszites.

normalen Leberfunktion

Patienten mit einer normalen Leberfunktion und keiner parenchymalen Lebererkrankung können eine LR von bis zu 70 % bis 80 % der Leber tolerieren, wobei der vaskuläre Zustrom und die biliäre Drainage der Restleber erhalten bleiben muss. Zirrhotische Lebern haben eine geringere Regenerationskapazität und vertragen zusätzliche Schädigungen schlecht. Patienten mit Zirrhose tolerieren auch bei normalen Leberfunktionstests deutlich weniger Parenchymverluste und überleben kaum eine LR von mehr als 60 % der Leber. Begrenzte Erfahrungen mit erweiterten LR bei Patienten mit Leberfibrose oder Leberzirrhose wurden vor allem von asiatischen Zentren berichtet. Patienten, die eine ausgedehnte LR benötigen, haben oft große Tumore, die den Großteil des betroffenen Lappens einnehmen, so dass die Entfernung des betroffenen Lappens nicht zu einem erheblichen Verlust des funktionellen Parenchyms führen. Die Indikationen für ausgedehntere LR, insbesondere bei Patienten ohne parenchymale Erkrankung, wurden in den letzten Jahren erweitert. Bei Patienten mit kleinen Restlebervolumina wurde die präoperative selektive Pfortaderembolisation (PVE) erfolgreich eingesetzt, um eine Hypertrophie des verbleibenden Leberrests zu induzieren. Auch für Patienten mit Zirrhose wird die PVE empfohlen, wenn das verbleibend Lebervolume < 40 % beträgt (Ribero et al., 2008). In 10–20 % der Patienten mit einer Leberparenchymerkrankung lässt sich jedoch keine kontralaterale Hypertrophie erzielen. In letzter Zeit wurde vereinzelt die SIRT als Alternative zu PVE eingesetzt, um einerseits eine Tumorkontrolle zu erreichen und gleichzeitig eine kontralaterale Hypertrophie zu erzielen. Auch die ALLPS Methode zur chirurgischen Hypertrophieinduktion, ursprünglich entwickelt für erweiterte LR bei kolorektalen Metastasen, wurde bei HCC Patienten erprobt. Es zeigte sich jedoch, dass die Regenerationskapazität in Abhängigkeit des Fibrosegrades deutlich eingeschränkt ist und die perioperative Mortalität mit 31 % erheblich war (D'Haese et al., 2016).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Eine oft diskutierte Frage ist ob eine anatomische LR einer nicht-anatomischen LR bei HCC vorzuziehen ist. Die Befürworter der anatomischen LR argumentieren mit einer anatomischen LR auch mögliche Satelitenläsionen/intrahepatische Metastasen zu entfernen. Die heterogene Studienlage erklärt sich vor allem durch einen erheblichen Selektionsbias, da vorzugsweise Patienten mit einer guten Leberreserve anatomischen LR unterzogen werden, während Patienten mit einer niedrigen Leberfunktionsreserve vorzugsweise nicht-anatomische LR erhalten.
Der Wert einer systematischen prophylaktischen Lympadenektomie im Lig. hepatoduodenale beim HCC ist unklar. Eine prospektiv randomisierte Studie von Wu et al. erbrachte jedoch keinen Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate und das Gesamtüberleben für eine LR mit versus einer LR ohne präventiver Lymphadenektomie (Wu et al., 2015).

laparoskopische LR

Randomisierte Studien die laparoskopische LR mit offenen LR in Zirrhose vergleichen fehlen. Die Derzeitige Datenlage stützt sich überwiegend auf monozentrische Kohortenstudien, wobei von einem Selektionsbias zugunsten des laparoskopischen Zugangswegs auszugehen ist. Die Kriterien für eine onkologische Resektion eines HCCs bleiben die gleichen wie für die offene Chirurgie, vollständige R0-Tumorresektion, präferentiell anatomische LR. Anatomische LR sind laparoskopisch ungleich schwieriger durchzuführen als atypische LR. Aus technischen Gründen bieten sich vor allem HCCs der linken Leber (Segmente 2, 3 und 4) und der anterioren rechten Lebersegmente 5 und 6 für eine laparoskopische LR an. Die links laterale Segmentektomie ist aufgrund der dünnen, mit einem Stapler leicht zu durchtrennenden, Parenchymbrücke als anatomische Resektion am besten für den laparoskopischen Zugangsweg geeignet. Kleinere LR können auch in zirrhotischen Lebern sicher durchgeführt werden und sollten, wenn möglich, das Verfahren der 1. Wahl sein. Onkologisch sind unter Beachtung o. g. onkologischer Resektionskrierien keine Unterschiede hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit berichtet worden.

Resektabilität

Die Resektabilität von HCCs ist nicht scharf definiert. Die meisten Studien definieren Patienten mit resektablen HCC als solche (1) mit ein bis drei unilobären Läsionen, mit einer Obergrenze von 5 cm für einzelne Läsionen und 3 cm für mehr als eine Läsion (einige Studien akzeptieren zwei Läsionen bis zu 4 cm); (2) ohne radiographischen Nachweis einer extrahepatischen Erkrankung oder einer makrovaskulären Invasion. Im Folgenden werden typische Konstellationen diskutiert:

Singuläres HCC < 2 cm, (Sehr frühes, BCLC 0 Stadium), leichte parenchymale Lebererkrankung (CP-A) ohne KEPH, und guter performance Status (PS)

Die Ergebnisse der Leberresektion bei einem sehr frühen HCC bei dieser Patientengruppe sind ausgezeichnet und nahezu vergleichbar mit denen der LT. Die Kontroverse in diesem Stadium besteht, ob diese Patienten mit einer LR oder einer RFA behandelt werden sollten. Bei diesen idealen chirurgischen Kandidaten wird ein 5-Jahres Überleben von 70 % bei einer minimalen perioperativen Mortalität von < 1 % erzielt (Roayaie et al., 2013). Eine vergleichende randomisierte Studie zur Frage Resektion oder RFA bei diesen Patienten existiert nicht. Eine kürzlich durchgeführte Analyse von 237 Patienten mit sehr frühem HCC, die eine LR (n =109) oder RFA (n =128) erhielten, zeigte ein besseres 5-Jahres-Überleben nach LR (80 % vs 66 %; P = 0034), sowie eien überlegenes DFS nach LR (48 % vs 18 %; P < .001) (Sapisochin et al., 2013). Die aktuellen AASLD Leitlinien empfehlen für diese Patienten eine LR (Heimbach et al., 2018).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Singuläres HCC < 2 cm, (Sehr frühes, BCLC 0 Stadium), fortgeschrittene parenchymale Lebererkrankung mit KEPH, und guter PS

Wenn LT kontraindiziert oder nicht verfügbar ist, können CP-A-Patienten mit KEPH und peripher gelegenem HCC sicher mit einer atypischen LR behandelt werden. Allerdings muss der potenzielle Nutzen der LR gegen das Komplikationsrisiko abgewogen werden, wobei die RFA eine sichere und effektive Alternative ist. Bei Patienten, die für eine LT vorgesehen sind sollten nicht behandelt werden, bis das HCC-Wachstum die Größe erreicht hat, die für eine SE Notierung in Frage kommt (s. u.).

Singuläres HCC > 2 cm und < 5 cm ohne Gefäßinvasion (frühes HCC, BCLC A), CP-A mit oder ohne KEPH, und guter PS

Für Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien und KEPH wird in diesem Stadium, wenn keine Kontraindikation vorliegt, eine LT als Erstlinientherapie empfohlen. Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob Patienten ohne KEPH und einem potenziell resezierbaren einzelnen HCC von 2 cm bis 5 cm eine LR oder LTR erhalten sollten. Für diese ungewöhnlichen Fälle, in denen ein Patient ein Kandidat für LR ist, aber nicht für eine LT, oder LT nicht verfügbar ist, empfehlen die aktuellen AASLD Leitlinien eine LR (Heimbach et al., 2018).

Singuläres HCC > 5 cm ohne Gefäßinvasion CP-A ohne KEPH, und guter PS

Viele der Berichte über LR bei HCCs > 5 cm stammen aus Ländern mit einer hohen Inzidenz von HBV-Infektionen. Aufgrund der o. g. unterschiedlichen Tumorbiologie können diese Ergebnisse also nicht ohne weiteres auf andere Patientenkollektive übertragen werden. Die Durchführbarkeit von LRs mit singulären HCCs > 10 cm wurde in mehreren monozentrischen Studien gezeigt (Shah et al., 2007). Dabei wurden im Vergleich zu einer TACE Behandlung ein durchaus akzeptables 3-Jahres Überleben von 51,5 % verglichen zu 18,1 % in der TACE Gruppe erreicht (Yin et al., 2014).

Lebertransplantation beim HCC

Die LT entfernt sowohl den Tumor mit der größtmöglichen Radikalität als auch die, als Präkanzerose einzustufende, zirrhotische Leber. Dadurch werden nicht nur "echte" Rezidive reduziert, sondern auch die *de novo* Tumorentstehung verhindert. Bei nicht-zirrhotischen Patienten mit Tumoren, die trotz Hypertrophieinduktion zu groß für eine Resektion sind, kann die totale Hepatektomie verbunden mit einer Lebertransplantation die einzige verfügbare kurative Option sein.

Organmangel

Aufgrund des Organmangels in Deutschland ist die LT subsidiär bei Patienten die gleichermaßen für eine Leberresektion und eine Lebertransplantation qualifizieren, anzubieten, auch wenn die Datenlage klare Vorteile für die LT in Hinblich auf das Langzeit- (Tumor-freie) Überleben zeigt (Schoenberg et al., 2017). Patienten, die nach einer LR ein intrahepatisches Tumorrezidiv erleiden, können einer Rescue-LT zugeführt werden. Die Therapiemöglichkeiten der LT sind wesentlich vom Zugang zu einem postmortalen Spenderorgan bedingt, weshalb, sich die hier dargelegten Empfehlungen and den hier zu Land gegebenen Möglichkeiten orientie-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

ren. Die Regeln für die Organallokation werden in Deutschland durch die Richtlinienkommission der Bundesärztekammer aufgestellt; entsprechende Änderungen führen unmittelbar zu einer Erweiterung oder Einschränkung der Therapiemöglichkeiten. Die Mehrzahl für eine Transplantation wegen eines HCCs anstehenden Patienten hat im Vergleich zu anderen Patienten auf der Leberwarteliste eine gute Restleberfunktion, weshalb der aus den Laborwerten errechnete MELD score meist unter dem allokationsrelevanten Bereich bleibt. Durch die Zuerkennung von Sonder-(Standard Exception, SE) Punkten erhalten Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien, aber nur diese, Zugang zum postmortalen Spenderpool. Aber auch Patienten mit Tumoren außerhalb der SE-Kriterien können von einer Lebertransplantation profitieren, sind aber von der Zuteilung eines Spendrorganen nahezu ausgeschlossen. Lediglich Spenderorgane aus der Rescueallokation können für diese Patienten eingesetzt werden. In Einzelfällen ist eine Leberlebendspende möglich. Die perioperative Mortalität nach einer Lebertransplantation bei HCC Patienten ist mit < 5 % gering und das Langzeitergebniss im Vergleich zu allen anderen Therapieoptionen mit einem 5-Jahresüberleben von 70–80 % hervorragend.
Grundsätzliche Fragen zur Evaluation, Technik und Versorgung von Lebertransplantationpatienten würde den Rahmen dieses Tumormanuals sprengen, weshalb im Folgenden auf wesentliche onkologische Fragenstellungen in diesem Zusammenhang eingegangen wird:

Sollten Patienten mit einem sehr frühen/BCLC 0 Stadium HCC, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, beobachtet oder behandelt werden?

Derzeit erhalten Patienten mit einem solitären HCC < 2 cm, die ansonsten Kandidaten für die LT sind, keine MELD-Ausnahmepunkte. In der Regel werden diese Patienten so lange beobachtet, bis das HCC die Größe erreicht hat, die für eine Zuerkennung von SE Punkten notwendig ist. Mehta et al. analysierten 114 LT Kandidaten mit HCC < 2 cm, die in einem Abstand von 3 Monaten nachuntersucht wurden. Der Tumordurchmesser erhöhte sich um einen Median von 0,14 cm pro Monat. Nach 6 Monaten erreichten 4,4 %, nach 12 Monaten 9 % die Mailand-Kriterien (Mehta et al., 2016). Prädiktoren für ein unkontrolliertes Wachstum über die Grenzen der Mailand-Kriterien hinaus waren ein AFP- Wert von mehr als 500 ng/ml sowie ein schnelles Tumorwachstum (definiert als > 1 cm Zunahme des gesamten Tumordurchmessers über 3 Monate). Ein kontrolliertes Abwarten ohne Behandlung ist daher für Patienten die für eine LT vorgesehen sind ein vorteilhaftes Vorgehen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit die onkologische Kontrolle über den Tumor zu verlieren. Die aktuellen AASLD Leitlinien empfehlen daher für Patienten die für eine Lebertransplantation in Frage kommen oder bereits gelistet sind, eine kontrollierte Beobachtung (Heimbach et al., 2018).

Sollten Patienten mit einem frühren/BCLC A Stadium HCC (innerhalb der Mailand Kriterien), die für eine Lebertransplantation gelistet sind, eine Überbrückungstherapie erhalten?

Das Hauptziel der Überbrückungs-(bridging)therapie ist es, das Risiko einer Tumorprogression während der Wartezeit auf eine LT zu minimieren. Patienten mit Tumoren innerhalb der SE Kriterien, gleichbedeutend mit den Mailand-Kriterien, werden wegen eines ausgezeichneten Gesamtüberlebens verbunden mit einem

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

geringen Rezidivrisiko nach der LT (10 %-15 %) seit 2006 bei der Organzuteilung priorisiert (s. o.) (Mazzaferro et al., 1996). Ein Tumorprogress über die Mailand-Kriterien hinaus, führt zum Verlust der Ausnahmepunkte. Daher ist ein wesentliches Ziel einer Überbrückungstherapie die Patienten über die Wartezeit innerhalb oder unterhalb der SE Kriterien zu halten. Ohne eine begleitende LRT ist eine Tumorprogression über die Grenzen der SE Kriterien in 25 % nach 6 Monaten bzw. 38 % nach 12 Monaten zu erwarten (Yao et al., 2003). Ob durch die Überbrückungstherapie lediglich "Wartelistenkosmetik" betrieben wird oder sich darüber hinaus auch ein onkologischer Benefit für den Patienten nach einer Transplantation ergibt wird kontrovers diskutiert (DuBay et al., 2011; Tan et al., 2018). Die aktuellen AASLD Leitlinien empfehlen für LT-gelistete Patienten mit einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien eine Überbrückungstherapie, um während der Wartezeit eine Tumorprogression über die Grenzen der SE Kriterien hinaus zu verhindern und den daraus resultierenden Wegfall der Ausnahmepunkte zu vermeiden. Die aktuellen AASLD Leitlinien empfehlen daher für Patienten die für eine Lebertransplantation in Frage kommen oder bereits gelistet sind, eine kontrollierte Beobachtung (Heimbach et al., 2018).

Sollten Patienten mit einem intermediären/BCLC B Stadium HCC (außerhalb der Mailand Kriterien) transplantiert werden?

Aus historischen Gründen werden in den meisten Ländern die Mailand-Kriterien verwendet um Patienten auf der Warteliste für eine LT zu priorisieren. Es ist jedoch auch klar, dass die Mailand-Kriterien im individuellen Fall nur sehr ungenau die Tumorprognose widerspiegeln. Durch die Anwendung der Mailand-Kriterien für die Priorisierung von Patienten auf der LT Warteliste werden viele Patienten benachteiligt, die eine ähnlich gute Prognose nach einer LT hätten. Selbst die Mailänder Gruppe hat die Grenzen dieser Kriterien in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt (Mazzaferro et al., 2009; Mazzaferro et al., 2018). Weltweit konnten in verschiedensten Zentren, u. a. der University of San Francisco (1 Tumore <=6,5 cm oder bis zu 3 Tumoren <= 4,5 cm) (Yao et al., 2001) und der Toronto-Gruppe (keine Grenzen in Bezug auf Anzahl und Größe der Tumoren bei G1–2 Tumoren) (DuBay et al., 2011), mit deutlich weiter gefassten Grenzen ein nahezu ähnliches onkologisches Transplantationsergebnis 5 Jahres Überleben: UCSF 75 %, Toronto 70 %) erzielt werden. Diese und andere Ergebnisse zeigen, dass nicht alleine Anzahl und Größe von HCCs entscheidend für das biologische Verhalten sind, sondern dass es andere teilweise gewichtigere Prognosefaktoren zu geben scheint. Einer dieser Faktoren ist der Differenzierungsgrad der Tumoren, die zum einen direkt durch eine Biopsie (DuBay et al., 2011; Jonas et al., 2009) oder indirekt über ein FDG-PET (Kornberg, Schernhammer, & Friess, 2017) bestimmt werden kann. Ein hohes Serum-AFP vor der der LT ist wie auch bei der LR mit einer erhöhten Rate von Tumorrezidiven nach der LT assoziiert (Cillo et al., 2016; Duvoux et al., 2012). Ein hervorragender Surrogatmarker für eine günstige Tumorbiologie ist das stabile Ansprechen des HCCs auf eine LRT (Guba et al., 2013; P. T. Kim et al., 2013). Durch die Kombination verschiedener Surrogatmarker lässt sich für den einzelnen Patienten eine wesentlich bessere onkologische Prognose aufstellen, als durch die statische Beurteilung von Anzahl und Größe der Tumoren (Abbildung 7). Am Transplantationszentrum in München wenden wir zur Selektion von Patienten mit Tumoren außerhalb der Mailand-Kriterien folgende Kriterien an: (1) Progressions-freier Tumorverlauf (unabhängig von Größe und Anzahl der Tumoren) über 6 Monate

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

(Mehta et al., 2017) + (2) AFP< 400ng/ml. Unter Einhaltung dieser Kriterien erzielen wir in diesem Patientenkollektiv unter der Verwendung von Spenderorganen aus der Rescue-Allokation ein 5-Jahres Überleben von 68 %.

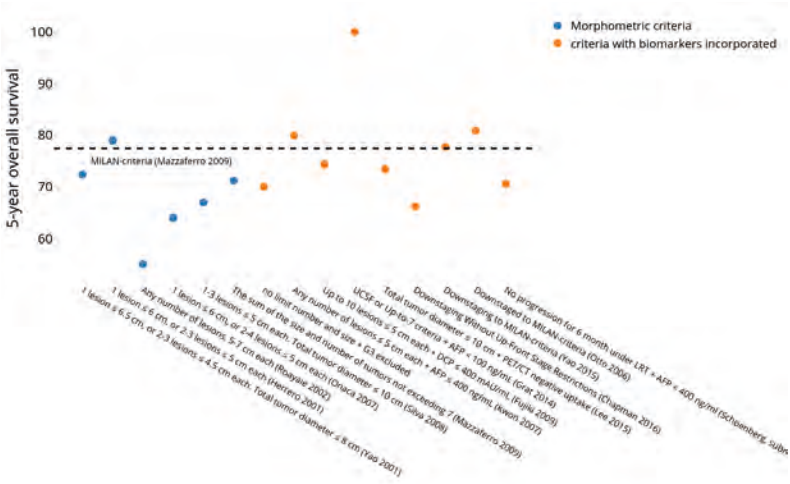


Abbildung 7 5-Jahres Überleben nach Lebertransplantation in Abhängigkeit von den angewandten Morphometrischen Selektionskriterien +/- Biomarkern bei HCCs außerhalb der Mailand Kriterien. Ausgewählte Patienten mit einer günstigen Tumorbiologie können auch außerhalb der Mailand-Kriterien mit guten Ergebnissen transplantiert werden

adjuvante Therapie/Immunsupression

Sollten Patienten nach einer Lebertransplantation wegen eines HCCs eine adjuvante Therapie/Immunsupression erhalten?

Die Rezidivrate nach einer LT wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, u. a. dem Tumorstadium vor der LT, der individuellen Tumorbiologie/immunologie und der immunologischen Kompetenz des Patienten. Trotz überzeugender experimenteller Daten v. a. mit mammalien target of rapamycin (mTOR) inhibitoren (Guba et al., 2002) haben sich nur sehr wenige klinische Studien mit den Auswirkungen der Immunsuppression auf die Ergebnisse bei HCC-Empfängern befasst, und wenn sie durchgeführt werden, war die Evidenzgrad aufgrund der Heterogenität der untersuchten Patientenkohorten und des Fehlens eines prospektiven randomisierten Designs deutlich eingeschränkt (Lerut, Iesari, Foguenne, & Lai, 2017). Dennoch lässt sich aus den verfügbaren Studien ableiten, dass Ausmaß der Immunsuppression und damit die Kompromittierung der Host-Immunität einen wesentlichen Einfluß auf die Rezidivrate nach Transplantation hat. Vivarelli et al konnten unter einer Triple-Immunsuppression mit Cyclosporin, Azathioprin und Steroiden vor allem die kumulative Dosis von Cycloporin mit der Tumorrezidivrate korrelierte (Vivarelli et al., 2002). In zahlreichen retrospektiven Studien zum Effekt von mTOR-Inhibitoren auf die Tumorrekurrenz nach LT wegen eines HCCs zeigte sich durchweg eine Reduktion der HCC Rezidivrate durch eine mTOR Inhibitor-basierte (Sirolimus, Everolimus) Immunsuppression im Vergleich zu einer Calcineurin-inhibtor-basierten (Tacrolimus, Cyclosporin) Immunsuppression (Lerut et al.,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

2017). Leider wurde die protektive Wirkung von mTOR-Inhibitoren durch die Ergebnisse der bisher einzigen großen, transkontinentalen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten SILVER-Studie eingeschränkt, wo sich der protektive Effekt des mTOR-inhibitors nur in der Subgruppe der Patienten die mit einem Tumor innerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert wurden, nachweisen lies (Geissler et al., 2016). Eine adjuvante Therapie mit Sorafenib in Patienten mit hoch-Risiko Merkmalen des HCCs in der Explantpathologie erbrachte im Vergleich zu keiner Therapie keinen zusätzlichen Nutzen (Satapathy et al., 2018). Mit dem Aufkommen der Immuntherapie ergeben sich möglicherweise neu Therapiemöglichkeiten die HCC Rezidivrate nach LT zu senken.
Bei Patienten die wegen eines HCCs eine LT erhalten sollte die Gesamtimmunsuppression soweit als möglich reduziert werden. In diesem Zusammenhang spielt der Einsatz von mTOR-inhibitoren möglicherweise eine günstige Rolle in der Vermeidung von Tumorrezidiven nach LT. Eine adjuvante Therapie nach LT ist nicht etabliert.

Interventionelle Therapie

Prof. Dr. med. Max Seidensticker, Prof. Dr. med. Jens Ricke
Im folgenden Abschnitt wird auf die lokalen (RFA, MWA, Brachytherapie) und lokoregionären (TACE und SIRT) des HCC eingegangen, wobei sich die Betrachtung der Therapieergebnisse anhand der Patientenselektion des BCLC Schemas orientiert, um eine bessere Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu anderen Therapieverfahren zu ermöglich.

Therapie des very early (BCLC 0) und early (BCLC A) HCC

Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation

thermischen Ablation

Bei der thermischen Ablation kommen i. d. R. zwei technische Verfahren zur Anwendung, die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA). Da die MWA erst seit einigen Jahren etabliert ist, basiert der Großteil der Studienergebnisse zwangsläufig auf der RFA und bislang ist nur für einzelne Szenarien eine Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse von RFA und MWA validiert worden. Wenngleich sich die Verfahren ähnlich sind, sollte eine generelle Übertragung der RFA Ergebnisse auf die MWA mit Vorsicht vorgenommen werden so lange keine Validierung vorliegt. Allgemein formuliert ist ein Vorteil der MWA die kürzere Ablationszeit und die geringere Empfindlichkeit für Kühlungseffekte durch angrenzende größere Gefäße (mit dem Risiko einer inkompletten Ablation, bzw. dem Risiko eines Lokalrezidivs). Gleichzeitig birgt das wiederum auch das Risiko von therapieassoziierten Gefäßokklusionen. Zudem ist die Größe der erzielten Ablationszone bei der MWA scheinbar variabler als bei der RFA und variiert stark zwischen den einzelnen Generatoren/Applikatoren.
Für beide Verfahren gilt, dass technisch bedingt die beste Tumorkontrolle bei Herden < 3 cm erreicht wird, wobei auch Herde bis 5 cm technisch abladierbar sind. Das Komplikationsprofil ist akzeptabel mit einer Gesamtrate an Majorkomplikationen von 4,1 % (Verletzung des GI Trakts (ca. 0,3 %), des Diaphragma (ca. 0,03 %), der Gallenblase (ca. 0,1 %), des Gallengangs (ca. 0,5 %), Auftreten eines Pleura-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

erguss (ca. 2,3 %), Leberinfarkt (ca. 0,06 %), Blutung (ca. 1,6 %), Pneumothorax (ca. 0,8 %), Abszess (ca. 0,1 %), Hautverbrennungen (0,6 %) und Tumorseeding (ca. 0,5 %)), wobei die Komplikationen durch Hohlorganverletzung durch eine adäquate Patientenselektion fast komplett vermieden werden können (Bertot, Sato, Tateishi, Yoshida, & Koike, 2011; Y. S. Kim, Lim, Rhim, & Lee, 2014). Eine wichtige Kontraindikation stellt der Z. n. ERCP oder der Z. n. Anlage einer biliodigestiven Anastomose dar, da folgend das Risiko einer postinterventionellen Abszedierung sehr hoch ist.

Very early stage HCC (BCLC 0)

Im very early stage des HCC (BCLC 0: einzelner Herd < 2 cm, kompensierte Leberfunktion Child Pugh A) zeigen die RFA und MWA vergleichbare Ergebnisse bzgl der Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Resektion (nach 1 und 3 Jahren, wobei im Langzeitverlauf (5-Jahresdaten) die Resektion scheinbar vorteilhaft erscheint) bei zugleich geringerer Invasivität und damit einhergehend geringerer Toxizität/Morbidität im Vergleich zur Resektion mit weiter folgend kürzerem Krankenhausaufenthalt und geringeren Kosten (Cho, Kim, Kim, & Chung, 2010; Cucchetti et al., 2013; Fang et al., 2014; Y. Wang et al., 2014). Die Überlebensrate nach RFA nach 3 Jahren liegt bei ca. 80 % (Fang et al., 2014). Sollte der Patient ein Transplantationskandidat sein, so sollte, wie im Abschnitt Transplantation ausgeführt (s. o.), zunächst ein Wachstum auf über 2 cm abgewartet werden, um wichtige SE Punkte zu erlangen. Bei Patienten, bei denen zunächst oder generell keine Listung geplant ist, wird in der aktuellen Version des BCLC Schemas (Forner et al., 2018) die lokale Ablation empfohlen. Unabhängig davon sollte bei der Diskussion/Entscheidung Resektion vs. lokale Ablation beachtet werden, dass eine Resektion nur vorgenommen werden sollte, sofern keine Faktoren vorliegen, die mit einer höheren operativen Morbidität assoziiert sind (keine exzellente Leberfunktion, Vorliegen einer portalen Hypertension (definiert als portovenöser Druckgradient über 10 mmHg), geringer future liver remnant/ggf. bereits Z. n. Resektion, keine laparoskopische Resektion möglich) (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018; Forner et al., 2018). Darüberhinaus sollte die Lage des Herdes (peripher vs. zentral) in die Diskussion einfließen: Periphere Herde, die an Hohlorgane angrenzen sind nur bedingt mit RFA und MWA aufgrund des Risikos einer Hohlorganperforation durchführbar, dafür aber i. d. R. einer laparokopischen Resektion gut zugänglich. Zentrale am Leberhilus gelegene Herde stellen für beide Verfahren eine Herausforderung dar, bei der Resektion ist es die i. d. R. notwendige Majorresektion mit dem einhergehenden operativen Risiko und dem Risiko eines zu geringen future liver remnant, bei der RFA/MWA ist es wiederum das Risiko der inkompletten Ablation bei direkter Nähe zu großen Gefäßen und das Risiko von thermischen Nekrosen/Strikturen der großen Gallenwege. Eine alternative Ablationstechnik stellt hier die katheterbasierte Radiotherapie (Brachytherapie) dar (s. u.), die diesen Limitationen nicht, bzw. nur bedingt unterliegt und folgerichtig in der aktuellen ESMO Leitlinie des HCC (in Druck) diesbezüglich aufgeführt wird.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Early stage HCC (BCLC A)

Bei Patienten mit einem early stage HCC (BCLC A, Einzelherd > 2 cm oder bis zu 3 Herde mit einem Diameter bis zu 3 cm Diameter) zeigt die RFA (in randomisierten Studien und Metaanalysen) bei Einzelherdgröße bis 3 cm bzw. 3 Herden bis zu 3 cm Diameter eine vergleichbare Effektivität bzgl. lokale Kontrolle, Gesamtüberleben im Vergleich zur Resektion, wobei das Langzeitüberleben (5-Jahresüberlebensrate) nach Resektion besser ist (Datenlage hierzu aber begrenzt) (Chen et al., 2006; Feng et al., 2012; Hasegawa et al., 2013; Huang et al., 2010; Y. Wang et al., 2014) . Bzgl der Überlebensraten werden Raten von 870 %-990 % nach einem Jahr, 600 %-874 % nach 3 Jahren und 423 %-748 % nach 5 Jahren publiziert (Facciorusso et al., 2014; Y. Wang et al., 2014).
Mit zunehmendem Herddiameter (bei Einzelherden bis maximal 5 cm) bleiben die Ergebnisse nach Resektion recht konstant, wohingegen nach RFA abnehmende Effekte auf das Überleben und die lokale Kontrolle zu verzeichnen sind, wenngleich der Unterschied zwischen den Verfahren nicht signifikant verbleibt (Chen et al., 2006; Feng et al., 2012; Ng et al., 2017; Y. Wang et al., 2014).
Bezüglich der kombinierten Ablationsstrategie TACE plus folgender RFA (zur Erhöhung der Kontrollrate, insbesondere bei Herden bis 5 cm Größe) gibt es lediglich publizierte monozentrische Kohorten aus Asien, die aber im Vergleich zur RFA eine verbesserte und im Vergleich zur Resektion vergleichbare Kontrollraten und Überlebenszahlen zeigen. So wurde kürzlich eine matched-pair Analyse (186 Patienten) publiziert (Peng et al., 2018), die nach propensity score matching 1-, 3-, und 5-Jahres OS Raten von 843 %, 604 %, 464 % nach TACE/RFA und von 843 %, 645 %, 498 % nach Resektion (ggf. wiederholt) darstellen. Erneut war der interventionelle Ansatz mit einer signifikant geringeren Komplikationsrate und kürzerem Krankenhausaufenthalt assoziiert. Aufgrund der begrenzten Datenlage ist dieser Ansatz nicht allgemein zu empfehlen, insbesondere vor dem Hintergrund einer möglichen höheren Morbidität durch zwei kombinierte Therapieverfahren in einem Patientengut mit einer i. d. R. bestehenden Leberparenchymschädigung (die zwar scheinbar immer noch niedriger ist als die Resektion). Hier steht eine konfirmative Datenlage aus, insbesondere in einer nicht-asiatischen Kohorte (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018; Iezzi et al., 2015; Peng et al., 2018; X. a. H. Wang, Y and Ren, M and Lu, X and Lu, G and He, S, 2016).
Insgesamt ist zu berücksichtigen, wie schon oben (Abschnitt BCLC 0) erwähnt, dass die Resektion eine höhere Morbidität als die RFA aufweist, was den Vorteil der Resektion in Subsets von Patienten nivelliert. So sollte bei Vorliegen von für eine Resektion ungünstigen prognostischen Faktoren (keine exzellente Leberfunktion, Vorliegen einer portalen Hypertension (definiert als portovenöser Druckgradient über 10 mmHg), geringer future liver remnant/ggf. bereits Z. n. Resektion, keine laparoskopische Resektion möglich, Komorbiditäten/geminderter Performancestatus) eine RFA durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte, wie oben (Abschnitt BCLC 0), die Lage des Herdes/der Herde (ungünstig/günstig für lokale Ablation oder Resektion) bei der Therapiewahl berücksichtigt werden (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018; Forner et al., 2018).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Therapie des intermediate stage HCC (BCLC B)

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE wird sich die starke arterielle Versorgung der HCC-Tumormanifestation zu Nutzen gemacht: über eine transarterielle Katheterisierung werden die arteriellen Feeder der HCC Manifestationen identifiziert und für die folgende Therapie mit einem Katheter sondiert. Essentiell wichtig ist hierbei eine super-selektive Sondierung (um eine unnötige Akkumulation des Embolisats im Leberparenchym mit folgender negativer Effekte auf die Leberfunktion zu minimieren) und eine Identifikation von parasitären, extrahepatischen Feedern (in ca. einem Drittel der Fälle vorliegend, z. B. über die A. phrenica inferior) um eine komplette Embolisation des Tumors zu erreichen.

Embolisation

Folgend wird das Embolisat appliziert. Hier gibt es unterschiedliche Formulierungen, von der Verwendung von blanden Embolisationspartikeln (transarterielle Embolisation (TAE)), der Mixtur eines öligen Kontrastmittels (Lipiodol) mit verschiedenen Chemotherapeutika (i. d. R. Doxorubicin) (conventionelle TACE (cTACE)) bis hin zu mit Doxorubicin beladenen Partikeln (drug eluting TACE (DEB-TACE)). Die aktuelle Datenlage (partiell gar zugrundeliegende randomisierte Studienkonzepte) zeigt nicht, dass ein Therapieansatz dem anderen bzgl. der Tumorkontrolle oder des Überlebens überlegen ist (Brown et al., 2016; Golfieri et al., 2014). Aufgrund einer verzögerten Freisetzung des Doxorubicins bei der DEB-TACE im Vergleich zur cTACE zeigt sich aber ein – wenn auch gering ausgeprägtes – vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil der DEB-TACE im Vergleich zur cTACE. Ein positiver Faktor der DEB-TACE ist aber die Erhöhung der Standardisierung der Therapie durch eine standardisierte Beladung der Partikel mit Doxorubicin – ein nicht unerheblicher Faktor, betrachtet man die doch erhebliche Varianz der sonstig angewendeten TACE Formulierungen.

Als Kontraindikationen für eine TACE sind eine akut dekompensierte Leberfunktion, ausgedehnte Tumorlast, Pfortaderthrombose, Gallengangsobstruktion, insuffiziente Papille oder Z. n. Anlage einer biliodigestiven Anastomose, reduzierter Performance Status, eine Child Pugh B Leberfunktion und high risk Ösophagusvarizen zu nennen (Sangro & Salem, 2014).

Effektivität der TACE

Die Datenlage bzgl. der Effektivität der TACE erstreckt sich neben vielen Fallserien auf einige positive randomisierte Studien (gegen BSC), wobei die eingeschlossenen Patientenkollektive sehr inhomogen waren (BCLC A-C), was eine Vergleichbarkeit, bzw. eine kumulative Betrachtung erschwert. Den stärksten Effekt in Metaanalysen (TACE vs. BSC) zeigen zwei Studien, bei denen jeweils gut selektionierte Patienten mit einem guten Performance Status und wenigen Tumoren, geringer Tumorgröße und guter Leberfunktion eingeschlossen wurden (BCLC A und „frühe" BCLC B); 3-Jahres Überlebensrate 26–29 % (Llovet et al., 2002; Lo et al., 2002). Ungeachtet dieser Tatsache (und sicher unter der damaligen Ermangelung an effektiven anderen Therapien) fand die TACE mit sehr breiten Therapieempfehlungen in vielen anerkannten Therapieschemata Niederschlag (beispielhaft in der HCC S3 Leitlinie empfohlen für nicht resektable oder lokal abladierbare HCCs, solitär oder multifokal ohne EHD, ECOG 0–2 und einer Leberfunktion Child Pugh A oder B), was zu einer zu breiten Anwendung der TACE führte, bzw. auch solche Patienten therapiert wurden, bei denen die TACE gegenüber BSC oder einer Systemtherapie wahrscheinlich keinen Benefit erbringt, lediglich das Risiko einer Leberdekompensation birgt. Erfreulicherweise konnten aber kürzlich in einigen wissen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

schaftlichen Arbeiten Selektionskriterien für Patienten für eine TACE herausgearbeitet werden, die teilweise in Scores zusammengefasst werden konnten. Der sogenannte HAP Score (validiert in einer prospektiven Studie und auch anhand multipler (primär europäischer) internationaler Datensätze) zeigt sich robust und leicht anwendbar (Kadalayil et al., 2013; Meyer et al., 2017; Waked et al., 2017) . Anhand der baseline Kriterien max. Tumorgröße (> 7 cm), AFP (> 400ng/ml), Bilirubin (> 17umol/l) und Albumin (< 36g/dl) wird ein Score erstellt; sind alle Faktoren negativ (HAP Score A), so zeigte sich in der initialen Originalarbeit (Kadalayil et al., 2013) ein Gesamtüberleben von 28 Monaten nach cTACE, ist ein Faktor positiv (HAP Score B), so betrug das Überleben noch 18 Monate. Sind aber 2 Faktoren positiv (HAP Score C), z. B. eine Kombination aus eingeschränkter Leberfunkton und hohem maximalen Tumordiameter, so schrumpfte das Gesamtüberleben signifikant auf nur 9 Monate, so dass in der Patientenselektion zur TACE ein HAP Score A oder B zu fordern ist.

Partiell wird diesen Ergebnissen in der aktuellen Version des BCLC Schemas Rechnung getragen mit einer nun geforderten Leberfunktion Child Pugh A ohne Aszites bei Patienten, bei denen eine TACE geplant wird (Forner et al., 2018) .

Wichtige Erkenntnisse ob der Wirksamkeit der TACE in Abhängigkeit des Tumordiameters erbrachte eine retrospektive Kohorte aus Italien, die zeigen konnte, dass die Ansprechraten bei Tumoren über 5 cm Diameter nur bei 25 % lag, so dass es fraglich ist, ob man bei Patienten mit einem Tumordiameter deutlich über 5 cm einen positiven Effekt mit der TACE erzielt; validierende Daten fehlen aber (Golfieri et al., 2013).

Bzgl. des Therapiealgorithmus „geplant mehrere TACE Sitzungen" versus „TACE on demand" ist die Datenlage nicht eindeutig, wenngleich sich hier die Empfehlung herauskristallisiert, dass sich nach initial vollständiger TACE lediglich weitere TACEs on demand anschließen sollten (primär zur Schonung der Leberfunktion) mit Reevaluierung zu weiteren TACEs im Follow-up. Sind mehrere TACE Therapiesitzungen notwendig/geplant, so muss vor jeder TACE der Verlauf der Leberfunktion nach vorheriger Behandlung sowie das Ansprechen auf die vorherige TACE evaluiert werden; erneut (und analog zum HAP Score) um Patienten zu identifizieren, die aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von einer weiteren TACE profitieren werden. Als bestes Scoring-System hat sich hier der ABCR Score erwiesen, welcher das initiale Tumorstadium und das dann folgende Therapieansprechen, sowie die Dynamik der Leberfunktion betrachtet (Adhoute et al., 2015). Unabhängig davon, sollte auch die TACE Refraktärität im Verlauf beurteilt werden, wobei die großen hepatologischen Gesellschaften hier recht homogen schlussfolgern, dass eine weitere TACE nicht indiziert ist, wenn nach der zweiten TACE Sitzung keine signifikante Tumornekrose induziert werden konnte, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen neue Tumore identifiziert werden konnten oder aber wenn eine Gefäßinfiltration/Metastasierung/steigender Tumormarker festgestellt wurde (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

adjuvante Systemtherapie

Eine adjuvante Systemtherapie mit Sorafenib kann nicht empfohlen werden. Mehrere RCTs zeigten bzgl des Gesamtansprechens, dem PFS und dem Gesamtüberleben keinen Vorteil im experimentellen Arm (TACE plus Sorafenib) (Kudo et al., 2018; Lencioni et al., 2016; Meyer et al., 2017).

Anzumerken ist, dass bei Patienten, die eine TACE als Bridgingverfahren für eine Lebertransplantation erhalten sollen, ein aggressiverer Therapieansatz zur Tumorkontrolle (um den Patienten innerhalb der Transplantationskriterien zu halten) zu

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

vertreten ist und obig genannten Indikationseinschränkungen (definiert über den HAP Score/BCLC Schema), insbesondere bzgl der Leberfunktion, i. d. R. nicht praktikabel sind und die Indikationsstellung einer individuellen und interdisziplinären Entscheidung folgen muss.
Zusammengefasst stellt die TACE ein effektives Verfahren zur lokoregionären Therapie einer Subgruppe von HCC Patienten im Stadium BCLC B (oder aber von BCLC A Patienten, die einer lokalen/chirugischen Therapie nicht zugänglich sind) dar. Essentiell ist die Patientenselektion (erhaltenen Leberfunktion und begrenzte Herdlast/Tumorgröße, s. o.) und die Reevaluierung der Therapieindikation während folgender TACEs. Darüber hinaus ist die TACE (wie auch die SIRT, s. u.) ein effektives Bridgingverfahren bei HCC Patienten, die für eine Lebertransplantion gelistet sind und bei denen ein lokalablatives/chirugisches Vorgehen nicht möglich ist.

Therapie des advanced stage HCC (BCLC C)

Y90-Radioembolisation/Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der SIRT werden über einen transarteriellen Zugang (via A. femoralis communis) mit einem Beta-Strahler (Yttrium 90) beladene Kunstharz- oder Glasmikrosphären (Diameter 30–60 Mikrometer) appliziert. Die Gabe kann entweder selektiv in einzelne tumortragende Segmente oder unselektiv in die Leberlappenarterien erfolgen. Eine einzeitige Ganzlebertherapie wird zur Vermeidung einer strahleninduzierten Leberdekompensation vermieden; sollte eine Behandlung der gesamten Leber notwendig sein, so muss dies lappengetrennt sequentiell in einem Abstand von 4–6 Wochen erfolgen. Aufgrund der Hypervaskularisation des HCC wird in der Regel eine hohe Tumor-zu-Leber-Ratio bei der Akkumulation der Yttrium90 Mikrosphären erreicht, was in der Regel eine hohe Effektivität der Therapie bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungspotential bewerkstelligt.
Aufgrund der Limitationen der TACE bzgl. Anzahl und Größe der Tumoren bei BCLC B Patienten (s. o.) und der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse (bzgl. Effektivität und Tolerabilität) der Systemtherapie mit Sorafenib bei diesen Patienten als auch bei Patienten mit einem Stadium BCLC C, wurde die SIRT im Rahmen von individuellen Therapiekonzepten oder aber im Studienrahmen häufig appliziert. Die aktuell vorliegenden Studiendaten von 3 RCTs decken sich aber nicht mit den ansonsten häufig beobachteten positiven Verläufen, was in der Annahme mündet, dass insbesondere bzgl. der korrekten Patientenselektion für eine SIRT noch Forschungsbedarf besteht.

Patientenselektion

Bei den prospektiv randomisierten Studien SARAH und SIRVENIB wurde jeweils die SIRT gegenüber der Standardtherapie mit Sorafenib verglichen; eingeschlossen wurden Patienten mit einem Stadium BCLC B (TACE refraktär) oder BCLC C (aber ohne Metastasen) und in der SARAH Studie zusätzlich BCLC A Patienten, die einer radikalen lokalen Therapie nicht zugänglich waren. Insgesamt war die Mehrheit der Patienten in einem Stadium BCLC C. Die Leberfunktion musste innerhalb Child Pugh Status A bis B7 liegen. Der primäre Endpunkt war jeweils das Gesamtüberleben mit der Hypothese, dass das Gesamtübeleben im SIRT Arm länger als im Vergleichsarm ist. In beiden Studien wurde dieses Studienziel verfehlt, das Gesamtüberleben war jeweils vergleichbar. Erstaunlich war in beiden Studien der recht hohe Anteil von Patienten, die nach Randomisation in den SIRT Arm keine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

SIRT erhielten (fast ein Viertel der Patienten) und ein cross-over in den Vergleichsarm erfuhren, weshalb es merkliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der ITT und der per-Protokoll Analyse gab. Das Gesamtüberleben nach SIRT oder Sorafenib lag in der per protocol Analyse bei jeweils 9,9 Monaten (SARAH) und 11,3 und 10,4 Monaten (SIRVENIB) (Chow et al., 2018; Vilgrain et al., 2017). Unterschiede sind wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Auslöser des HCCs/der Zirrhose zu suchen (SARAH: primär alkoholinduziert, SIRVENIB: primär Hepatitis B assoziiert).
Die statistische Power, bzw. die sample-size der Studien reicht leider nicht aus um eine non-inferiority der SIRT gegenüber dem Sorafenib darzustellen, wenngleich ganz offenbar kein wesentlicher Unterschied besteht. Subgruppen, die von der SIRT profitieren könnten, konnten weder in SARAH noch in SIRVENIB identifiziert werden, wobei auch keine Gruppe identifiziert wurde, die einen ungünstigen Verlauf nach SIRT aufzeigte.
Hervorzuheben ist, dass beide Studien eine signifikant bessere Verträglichkeit, bzw. weniger Toxizitäten nach SIRT im Vergleich zur Sorafenibtherapie und auch eine höhere Ansprechrate und eine längere time-to-progession zeigten.
In der kürzlich präsentierten prospektiv randomisierten SORAMIC Studie wurde die Kombination aus SIRT und Sorafenib gegenüber der Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit BCLC B oder BCLC C (Metastasierung (außer in der Lunge) erlaubt) verglichen (ebenfalls primärer Endpunkt Gesamtüberleben mit der Hypothese der Überlegenheit der Kombinationstherapie). Auch diese Studie zeigte lediglich vergleichbare Überlebenszahlen mit 12,3 (SIRT plus Sorafenib) gegen 11,5 (Sorafenib) Monaten in der ITT und 14,1 Monaten gegen 11,1 Monaten in der per-Protokoll Analyse (HR 0,86, $p = 0{,}25$) (Ricke et al., 2018). Erneut zeigte sich ein signifikanter Crossover vom Therapiearm zum Kontrollarm bei nicht erfolgter SIRT. Interessanterweise konnten in der per-Protokollanalyse drei Patientensubgruppen herausgearbeitet werden, die von der Kombinationstherapie profitierten: non-Zirrhotiker (22,2 versus 9,9 Monate, HR 0,46, $p = 0{,}015$), nicht-alkoholische Genese (15,3 versus 11,1 Monate, HR 0,63, $p = 0{,}01$) und Patienten < 65 Jahre (18,6 versus 11,3 Monate, HR 0,65, $p = 0{,}048$). Anzumerken ist, dass diese überzeugenden Daten jedoch in einem dedizierten prospektiven Studienkonzept validiert werden müssen.
Zusätzlich muss erwähnt werden, dass in der retrospektiven Analyse von größeren Kohorten die SIRT bei Patienten mit einer Pfortaderinfiltration und einer Child Pugh B7 Leberfunktion nur ein enttäuschendes Gesamtüberleben und eine hohe Rate an frühzeitiger Leberdekompensationen aufweist (Memon et al., 2013; Salem et al., 2018). Diese Konstellation ist auf die schwere primäre Erkrankungskonstellation zurückzuführen, indiziert aber eben auch, dass solche Patienten keiner SIRT zugeführt werden sollten.
Zusammengefasst kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine allgemeine Therapieempfehlung für eine SIRT beim HCC ausgesprochen werden, wobei in der individuellen Therapiekonzepterstellung die weitgehend vergleichbaren Überlebenszahlen gegenüber der Systemtherapie zu berücksichtigen sind. Ein positiver Effekt der SIRT ist bei den oben genannten Parientengruppen (SORAMIC Studie) der non-Zirrhotiker, der Patienten mit nicht-alkoholischer Genese des HCC und bei Patienten < 65 Jahren stark zu vermuten.
Unabhängig davon ist aber nicht zu vergessen, dass mit der SIRT und den nun vorliegenden Daten eine Therapieoption bei Patienten mit Kontraindikationen für Sorafenib, mit nicht tolerablen Toxizitäten unter Sorafenib oder bei Progress unter der Systemtherapie vorliegt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Grundvoraussetzung bleibt aber eine kompensierte Leberfunktion von Child Pugh A bis maximal B7 (bei Pfortaderinvasion nur Child Pugh A).
Aufgrund der stärkeren Ansprechrate und der besseren Kontrollrate der Erkrankung nach SIRT im Vgl zur TACE, kann die SIRT bei Transplantationskandidaten als Bridgingverfahren angewandt werden (Lewandowski et al., 2018; Salem et al., 2016).

Neue lokale Ablationsmöglichkeiten für HCC Patienten im Stadium BCLC 0, A und B

Brachytherapie und Stereotaktische Bestrahlung

katheterbasierter Radiotherapie/Brachytherapy

Neben der lokalen Ablation mittels thermischer Verfahren, kann alternativ auch eine lokale Ablation mittels katheterbasierter Radiotherapie/Brachytherapy (oder aber auch eine perkutane stereotaktische Radiatio, siehe eigenes Kapitel; im Folgenden wird sich aber auf die Darstellung der Brachytherapie beschränkt) erfolgen. Hierbei werden in Analgosedierung bildgeführt Bestrahlungskatheter in die Tumore eingebracht (temporär) und anschließend eine einzeitige Hochdosisbestrahlung in Afterloadingtechnik durchgeführt. Der Vorteil dieser Ablationstechnik ist die fehlende Empfindlichkeit gegenüber Kühlungseffekte durch große Gefäße wie bei den thermischen Verfahren, die Möglichkeit der Ablation auch von zentral gelegenen Tumoren (thermische Verfahren bergen hier das Risiko von Gallengangsnekrosen), die fehlende Größenlimitation und die im Vergleich zu den thermischen Verfahren bessere Steuerbarkeit der Energieapplikation bei peripheren Herden (z. B. angrenzend an den Magen, Darm oder das Herz) zur Vermeidung von Toxizitäten. Der Vorteil gegenüber der Stereotaxie ist der höhere Dosiseintrag und die geringere Parenchymexposition.
Monozentrische Studien belegen eine lokale Kontrollrate von ca. 90 % nach 12 Monaten bei Tumoren von einer Größe bis 12 cm. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei ca. 20–29 Monaten (inhomogene Patientekollektive. Bei Vorliegen eines CLIP Score 0 z. B. medianes Überleben von 46 Monaten), die 3 Jahres Überlebensrate liegt bei 46–65 % (Collettini et al., 2015; Mohnike et al., 2010).
Die Patientencharakteristika (Größe der Herde) dieser Studien indizieren, dass die Brachytherapie neben einer Alternativtherapie/Komplementärtherapie zu den thermischen Verfahren auch eine lokale Alternativtherapie zur TACE darstellt. Bzgl der Effektivität ist hier die im Vgl zur TACE hohe lokale Kontrolle hervorzuheben (TACE Literatur: ca. 50–70 %; Brachytherapie s. o. ca. 90 %). Eine prospektiv randomiserte Phase II Studie (Mohnike K et al., submitted) hierzu (TACE versus Brachytherapie) zeigt entsprechend eine signifikant längere time to progression und time to untreatable progression nach Brachytherapie im Vgl zur TACE. Dass Gesamtüberleben unterschied sich nicht, was aber durch ein Cross-over design erklärbar ist mit einer signifikanten Anzahl von Patienen aus dem TACE Arm, die bei nicht mehr mit TACE kontrollierbarem Progress eine Brachytherapie erhielten.
Insgesamt zeigen sich die Ergebnisse positiv und lokal vergleichbar zur RFA, so dass folgerichtig die Brachytherapie als Alternativtherapie zur RFA/MWA (wie auch die Stereotaxie) in den aktuellen ESMO guidelines berücksichtigt wurde.
Erwähnenswert ist eine vergleichende Analyse der TACE und der Brachytherapie im Rahmen des Bridgings zur Lebertransplantation. Anhand der Explantate konnte eine signifikant stärker ausgeprägte Tumornekrose nach Brachytherapie beobachtet werden (Denecke et al., 2015).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Stereotaktische Radiotherapie

PD Dr. med. Falk Roeder

Definition und Vorgehen

stereotaktische Radiotherapie

Die stereotaktische Radiotherapie ist eine weitere Möglichkeit zur lokal-ablativen Behandlung nicht-resektabler HCC-Herde. Hierunter versteht man eine Bestrahlungsmethode, bei der hohe Gesamtdosen in wenigen Sitzungen hochpräzise unter maximaler Schonung des umliegenden Gewebes eingestrahlt werden können (Gerum et al., 2018). Die Methode wurde ursprünglich für die Behandlung umschriebener Hirnmetastasen entwickelt und später auf Läsionen des Körperstamms ausgedehnt (sog. stereotactic body radiation therapy = SBRT). Sie stellt inzwischen für eine limitierte Anzahl von cerebralen oder pulmonalen Metastasen sowie für Frühstadien des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine Standardmethode dar (Gerum et al., 2018), deren Ergebnisse bzgl. operativer Verfahren als zumindest gleichwertig gelten. Zunehmend wird diese Methode auch für Leber-, Lymphknoten- und Knochenläsionen eingesetzt. Die Methode kann sowohl mittels Linearbeschleunigern als auch mittels Cyberknife™ angewendet werden. Aufgrund der schlechten Abgrenzbarkeit von Leberläsionen in nativer CT-Bildgebung ist üblicherweise zuvor eine Markierung der Herde mittels CT-gesteuerter Goldmarker-Implantation notwendig. Ausnahmen hiervon können Läsionen bilden, die kurz vor der geplanten SBRT einer TACE unterzogen wurden oder in deren Umgebung sich chirurgische clips aus früheren Eingriffen befinden (siehe auch Abschnitt Kombination mit anderen Verfahren). Bis auf die ggf. notwendige Markenanlage stellt die SBRT ein nicht-invasives Verfahren dar. Als typische Indikationen gelten 1–3 umschriebene HCC Läsionen bis 5–6 cm Größe (Zeng et al., 2017), die einer chirurgischen Sanierung aus technischen oder funktionellen Gründen nicht zugänglich sind. Dabei kann SBRT sowohl als alleinige definitive Therapie als auch in Kombination mit anderen verfahren oder als Bridging vor geplanter Lebertransplantation eingesetzt werden (Zeng et al., 2017). Eine ausreichende Restleberfunktion, die entsprechend des Befallsausmaßes und der Vortherapien individuell abgeschätzt werden muss, ist Voraussetzung (Zeng et al., 2017). In aller Regel sind Patienten im Child-Pugh Stadium A oder frühes B geeignete Kandidaten. Im Gegensatz zur RFA/TACE stellen auch eine leberrandnahe- bzw. gefäßnahe Lage, größere Mengen Ascites oder eine Portalvenenthrombose keine prinzipielle Einschränkung für eine SBRT dar (Keane & Hong, 2017). Problematisch hingegen können Herde mit direkter Lagebeziehung zu strahlensensiblen Strukturen wie Magen, Duodenum oder Dünndarm sein, bei denen eine Dosisreduktion nötig werden kann. Nach entsprechender Markierung erfolgt eine präzise vierdimensionale Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung der Atembeweglichkeit in stabiler Lagerung. Hierbei können verschiedene zentrumsspezifische Verfahren eingesetzt werden, am bekanntesten ist das sog. internal target volume Konzept. Dabei wird die Atembeweglichkeit der Läsionen im 4D-CT abgebildet und während der Bestrahlungsplanung entsprechend berücksichtigt, da der Patient während der Bestrahlung frei atmet. Andere Varianten benutzen eine atemgetriggerte Freigabe (gating) oder Nachführung (tracking) des Therapiestrahls. Gegebenenfalls kann die Atemexkursion des Patienten durch Zuhilfenahme einer Vakuummatte und einer Bauchpresse reduziert werden. Es existieren verschiedene Dosiskonzepte, die in Abhängigkeit von Lage und Größe der Läsionen eingesetzt werden können.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Am gebräuchlichsten sind Bestrahlungen in 1, 3 oder 5 Fraktionen, die in der Regel alle 2 Tage erfolgen. Die Dosis wird auf eine das Zielvolumen umschließende Isodose verschrieben (z. B. 65 % oder 80 % Isodose), so dass im Zentrum der Läsionen noch weit höhere Dosen erreicht werden. Die Bestrahlung selbst muss bildgestützt erfolgen, d. h. die exakte Position des Patienten und des Ziels muss vor jeder Fraktion mittels sog. on-board imaging 3-dimensional kontrolliert und ggf. korrigiert werden (sog. image-guided radiation therapy = IGRT). Mit diesem Vorgehen sind in der Regel hohe Lokalkontrollraten (ca. 80–100 %) zu erzielen (siehe nächster Absatz). Akute Nebenwirkungen während der Radiotherapie sind selten und verlaufen in aller Regel milde. Sie können Müdigkeit, transiente Leberenzymanstiege, unspezifische Oberbauchbeschwerden und Übelkeit beinhalten. Bzgl. möglicher Spätnebenwirkungen sind besonders eine mögliche Verschlechterung der Leberfunktion, gastrointestinale bzw. biliäre Nebenwirkungen und Rippenfrakturen zu beachten. Deren Auftretenswahrscheinlichkeit und Ausprägung sind stark von der Ausgangsleberfunktion, der Größe und Lage der Läsionen sowie der eingestrahlten Dosis und Fraktionierung abhängig. Insbesondere ein CP score ≥8 muss jedoch als Risikofaktor für eine höhergradige Leberfunktionsstörungen angesehen werden (Doi, Beppu, Kitajima, & Kuribayashi, 2018), weshalb hier auf eine strenge Indikationsstellung und rigorose Einhaltung der Toleranzdosen geachtet werden muss. Bei Läsionen die nahe an gastrointestinalen Strukturen gelegen sind, können in einem geringen Prozentsatz höhergradige Schädigungen im Sinne von Ulceration oder Blutungen auftreten (Doi et al., 2018). Ähnliches gilt für zentrale gelegen Läsionen mit engem Lagebezug zu größeren Gallengängen im Hinblick auf Stenosen (Doi et al., 2018). Eine regelmäßige klinische und bildgestützte Nachsorge ist daher unbedingt anzustreben. Dies gilt auch im Sinne einer onkologischen Nachsorge, da die häufig stark vortherapierten Patienten je nach Lage und Zahl der Läsionen ein erhebliches Risiko für eine intrahepatische Progression außerhalb der bestrahlten Läsionen aufweisen können (Gerum et al., 2018). Bei der Beurteilung von Verlaufbildgebungen ist allerdings zu berücksichtigen, dass bestrahlte Läsionen noch Monate nach Therapie radiologische Merkmale aktiver Läsionen (Hypervaskularisation, wash-out, Größenkonstanz) aufweisen können, obwohl es zu einer pathologisch kompletten Remission gekommen ist (Mendiratta-Lala et al., 2018). Vor Einleitung einer Salvage-Therapie ist daher eine multidisziplinäre Beurteilung unter Einbeziehung eines Radioonkologen sinnvoll.

Datenlage

Stellenwert der SBRT

In den letzten Jahren ist eine stark zunehmende Zahl sowohl an retrospektiven Serien als auch an prospektiven Untersuchungen einschließlich Phase II Studien zum Stellenwert der SBRT publiziert worden (Tabelle 8). Bei der Beurteilung der Ergebnisse sind einige wichtige Faktoren zu berücksichtigen: Typischerweise handelt es sich um Kollektive mit überschaubare Patientenzahlen und inhomogenen Einschlusskriterien so dass die Beurteilbarkeit und insbesondere die Interstudien-Vergleichbarkeit eingeschränkt sein kann. Üblicherweise wurden außerdem vorwiegend Patienten mittels SBRT behandelt, die entweder andere lokal-ablativen Verfahren nicht oder nur sehr eingeschränkt zugänglich waren und die in der Regel bereits multipel vortherapiert wurden, so dass die Vergleichbarkeit mit anderen Verfahren aufgrund dieses negativen Selektionsbiases als eingeschränkt gelten muss. Trotz der meist prognostisch ungünstigen Kollektive konnten mittels SBRT hohe 1-Jahres-Lokalkontroll- (65–100 %) und -Überlebensraten (32–94 %)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

bei vergleichsweise geringer Toxizität erzielt werden (Bujold et al., 2013; Cardenes et al., 2010; Culleton et al., 2014; Huang et al., 2010; Jeong et al., 2018; Kang et al., 2012; Lasley et al., 2015; Mendez Romero et al., 2006; Moon, Wang, & Tepper, 2018; Nabavizadeh et al., 2018; Price et al., 2012; Sanuki et al., 2014; Scorsetti et al., 2015; Su et al., 2017; Takeda et al., 2016; Tse et al., 2008). Dabei spielen neben der eingesetzten Dosis und Fraktionierung (Huang et al., 2010; Kang et al., 2012; Scorsetti et al., 2015) auch die Größe (Kang et al., 2012; Scorsetti et al., 2015) und Zahl der Läsionen (Gerum et al., 2018) eine Rolle für die erreichbare Lokalkontrolle während das Gesamtüberleben außerdem wesentlich vom Allgemeinzustand und von der Leberfunktion vor Therapie bestimmt wird. So konnten mehrere Gruppen übereinstimmend einen klaren Überlebensnachteil für Patienten mit einer Leberzirrhose CP B vor Therapie gegenüber CP A Patienten nachweisen (Cardenes et al., 2010; Lasley et al., 2015; Scorsetti et al., 2015). Dabei zeigten CP B Patienten trotz der meist reduzierten SBRT-Dosis auch eine signifikant erhöhte Toxizität (Cardenes et al., 2010; Lasley et al., 2015), so dass diese Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung bzw. Rekompensation mittels SBRT behandelt werden sollten.

Vergleichsstudien zu anderen lokalen Therapien liegen bisher nur in sehr begrenztem Umfang und retrospektivem Design vor (siehe Tabelle 9). Su et al. verglichen SBRT mit einem operativen Vorgehen in einem gewichteten Kollektiv (Su et al., 2017). Beide Gruppen waren daher prognostisch relevanter Parameter wie Größe, Multifokalität und Ausgangsleberfunktion vergleichbar. Es wurden nur primär behandelte Patienten mit guter Leberfunktion (CP A) und vergleichsweise kleinen Herden (median 3,3 cm) eingeschlossen. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Tumorkontrolle oder Gesamtüberleben bei ausreichender Nachbeobachtungszeit nachweisen. Allerdings beschrieben sie einen signifikanten Vorteil der SBRT-Gruppe bzgl. Blutungs- und Schmerzkomplikationen während die operierten Patienten signifikant weniger Übelkeit aufwiesen. Wahl et al. verglichen retrospektiv SBRT und RFA in einer Serie von insgesamt 224 Patienten (Wahl et al., 2016). Bis auf eine wesentlich höhere Zahl an Vorbehandlungen in der SBRT-Gruppe waren die prognostisch wichtigen Parameter ebenfalls vergleichbar. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied in Lokaler Kontrolle oder Gesamtüberleben wenn die Gesamtgruppen betrachtet wurden. Nach einer Grössenstratifizierung der Läsionen (< vs > 2 cm) blieb dieses Ergebnis jedoch nur für kleine Läsionen bestehen, während sich für größere Läsionen ein signifikanter Lokalkontrollvorteil zugunsten der SBRT zeigte. Sapir et al. schließlich verglichen eine SBRT mit einer TACE in einer retrospektiven Serie von insgesamt 209 Patienten (Sapir et al., 2018). Hierbei wiesen TACE Patienten etwas größere Läsionen auf, während SBRT Patienten häufiger vortherapiert waren. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen fand sich ein klar signifikanter Lokalkontrollvorteil zugunsten der SBRT (1-Jahresrate 97 % vs 47 %), der jedoch zumindest kurzfristig nicht in einen Überlebensvorteil mündete (1-Jahresrate 75 % vs 74 %). Allerdings wies die SBRT ein signifikant günstigeres Toxizitätsprofil auf. Zusammenfassend kann auf Basis der begrenzten Datenlage derzeit zumindest davon ausgegangen werden, dass in den genannten Kollektiven mittels SBRT Lokalkontroll- und Überlebensraten erzielt werden können, die lokal operativen oder anderen lokal-ablativen Verfahren zumindest gleichwertig erscheinen. Dabei wiesen die SBRT Kollektive oft ein günstigeres Toxizitätsprofil auf, so dass eine SBRT als sinnvolle Alternative zu den genannten Verfahren bei der multidisziplinären Therapieindikationsstellung berücksichtigt werden sollte.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Tabelle 5 *Prospektive Studien und größere (> 100 Patienten) retrospektive Serien zur Leber-SBRT*

Prospektive Studien und größere (>100 Patienten) retrospektive Serien zur Leber-SBRT

Autor	Jahr	Art	n	Größe	GI	PVT	mf	VB	CP Klasse	f/u	Dosis	1J-LKR	1J-GÜR
Mendez Romero[6]	2006	Phase I/II	8 (11)	3,5 (0,5-7) cm	38%	25%	25%	nb	A:63%, B:25%, k:12%	13	25-37,5/3-5Fx	75%	75%
Tse[7]	2008	Phase I	31 (nb)	173 (9-1913) ml	52%	nb	nb	61%	A:100%	18[1]	24-54/6Fx	65%[1]	48%
Cardenes[8]	2010	Phase I	17 (25)	34 (8-95) ml	nb	18%	30%	24%	A:35%, B:65%	24	36-48/3-5Fx	100%	75%
Kang[9]	2012	Phase II	47 (56)	15 (2-214) ml	nb	29%	17%	100%[2]	A:87%, B:13%	17	42-60/3Fx	95%[4]	69%[4]
Price[10]	2012	Phase I/II	26 (29)	nb (21-253) ml	nb	12%	12%	27%	A:54%, B:46%	13	36-48/3-5Fx	96%	77%
Huang[11]	2012	Phase II	36 (nb)	4,8 (1,1-12,3) cm	nb	nb	nb	nb	A:78%, B:19%, C:3%	14	25-48/4-5Fx	88%	64%[4]
Bujold[12]	2013	Phase I/II	102 (nb)	117 (1-1913) ml	55%	nb	61%	52%	A:100%	31	24-54/6Fx	87%	55%
Cuilleton[13]	2014	Phase II	29 (nb)	9 (4-27) cm	nb	76%	nb	14%	B:97%, C:3%	nb	21-49/5-15Fx	nb	32%
Sanuki[14]	2014	retro	185 (185)	8 (1,6-65) ml	nb	nb	0%	68%[2]	A:85%, B:15%	23	35-40/5Fx	99%	95%
Lasley[15]	2015	Phase I/II	59 (65)	34 (2-107) ml	nb	nb	nb	nb	A:64%, B:36%	33/46[3]	36-48/3-5Fx	nb	91%/82%[3]
Scorsetti[16]	2015	Phase II	43 (63)	5 (1-13) cm	nb	20%	43%	65%	A:53%, B:47%	8	36-75/3-6Fx	86%	78%
Su[17]	2016	retro	132 (175)	3 (1,1-5) cm	nb	nb	28%	30%	A:86%, B:14%	21	42-46/3-Fx	91%	94%
Takeda[18]	2016	Phase II	90 (90)	nb (1-4) cm	nb	nb	0%	64%	A:91%, B:9%	42	35-40/5Fx	96%[5]	67%[5]
Moon[19]	2018	Phase II	11 (nb)	23 (3-145) ml[1]	nb	nb	13%[1]	48%[1]	nb	13[1]	27,5-45/3-5Fx	82%	36%
Nabavizadeh[20]	2018	retro	146 (146)	nb	nb	10%	0%	92%	A:46%,B41%,C:13%	23	50/5Fx[6]	97%	nb
Jeong[21]	2018	retro	119 (139)	1,7 (nb) cm	0%	0%	nb	97%	A:91%, B:9%	26	30-60/3Fx	99%	99%

n: Zahl der Patienten (Läsionen), cm: Zentimeter Durchmesser, ml: Milliliter Volumen, GI: Gefäßinvasion, PVT: Portalvenenthrombose, mf: multifokal, VB: Vorbehandlung, CP: Child-Pugh, f/u: mediane Nachbeobachtungszeit, Dosis: Gesamtdosis in Gy, Fx: Fraktionen, 1J-LKR: 1-Jahres-Lokalkontrollrate, 1J-GÜR: 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate, retro: retrospektiv, 1: auf alle Patienten in der Studie bezogen (unter Einschluss anderer Histologien), 2: TACE 1-2 Monate vor SBRT, 3: getrennte Angabe für CPA und CPB Patienten, 4: 2-Jahres-Rate, 5: 3-Jahres-Rate, 6: Patienten mit schlechter Leberfunktion erhielten hypofraktionierte RT (45 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis), nb: nicht berichtet

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Tabelle 6 *Vergleichsstudien Leber-SBRT gegenüber anderen lokalen Therapieverfahren*

Vergleichstudien Leber-SBRT gegenüber anderen lokalen Therapieverfahren

Autor	Jahr	Art	Ther	n	Größe	mf	VB	CP Klasse	f/u	Dosis	1JLKR	1JGÜR	Tox	Besonderheit
Su[22]	2017	pm	SBRT	33 (45)	3,3 (nb) cm	36%	0%	A:100%	42	42-48/3Fx	84%[1]	100%	Übelkeit[4]	LKR/GÜR n.s.
			OP	33 (45)	3,3 (nb) cm	30%	0%	A:100%	44		72%[1]	97%	Blut./Schmerz[5]	
Wahl[23]	2016	retro	SBRT	63 (83)	2,2 (0,1-10) cm	29%	2(0-7)[2]	A:69%,B:29%,C:2%	13	30-50/3-5Fx	97%	74%	Grad3+:3%	LKR/GÜR n.s.,
			RFA	161 (249)	1,8 (0,6-7) cm	32%	0(0-7)[2]	A:50%,B:42%,C:8%	20		84%	70%	Grad3+:11%	>2cm LKR sig↑ mit SBRT
Sapir[24]	2018	retro	SBRT	125 (173)	2,3 (0,1-20,8) cm	nb	2(nb)[2]	6 (5-9)[3]	12	30-50/3-5Fx	97%	75%	Grad3+:8%	LKR sig↑ für SBRT
			TACE	84 (84)	2,9 (0,7-15) cm	nb	0(nb)[2]	6 (5-9)[3]	23		47%	74%	Grad3+:13%	Tox sig↑ für SBRT

Ther: Therapie, n: Anzahl der Patienten (Läsionen), Größe: Läsionsgröße median (Spanne), mf: multifokal, VB: Vorbehandlungen, CP:Child-Pugh, f/u: mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten, Dosis: Gesamtdosis in Gy, Fx: Fraktionen, 1JLKR: 1-Jahres-Lokalkontrollrate, 1JGÜR: 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate, Tox: Toxizität, n.s.: nicht signifikant, pm: propensity matched, retro: retrospektiv, OP: Operation, RFA: Radiofrequenzablation, TACE: transarterielle Chemoembolisation, nb: nicht berichtet, cm: Zentimeter Durchmesser, [1]: intrahepatisches rezidivfreies Überleben, [2]: mediane Anzahl Vorbehandlungen und Spanne, [3]: medianer CP score und Spanne, [4]: über alle Grade, signifikant erhöht für SBRT, [5]: über alle Grade, signifikant erhöht für OP, Blut.: Blutung, sig: signifikant

Kombination mit anderen Verfahren

Kombination der SBRT

Eine Kombination der SBRT mit anderen lokal-ablativen Verfahren zur Behandlung verschiedener oder derselben Läsion ist grundsätzlich möglich und kann sogar zu synergistischen Effekten genutzt werden. Handelt es sich um ein multifokales Geschehen mit mehreren Läsionen unterschiedlicher Lage, so kann es durchaus sinnvoll sein, einzelne Läsionen z. B. mittels RFA und andere (z. B. gefäßnah gelegene) in einer weiteren Sitzung mittels SBRT zu behandeln. Dabei sollte der invasive Teil der Therapie zuerst durchgeführt werden, da in gleicher Sitzung die üblicherweise notwendigen Goldmarker für die SBRT eingebracht werden können. In Bezug auf dieselbe Läsion kann eine Kombination von TACE und SBRT sinnhaft sein. Zumindest theoretisch kann eine vorangegangene TACE zu einer Schrumpfung der Läsion und damit zu einem kleineren Bestrahlungsvolumen führen (Sapir et al., 2018). Daneben führt die chemotherapeutische Komponente zu einer Radiosensitivierung und verstärkt somit die Wirkung der SBRT (Sapir et al., 2018). Außerdem kann bei ausreichender Speicherung von Lipiodol nach TACE auf eine Markeranlage für die SBRT verzichtet werden (Gerum et al., 2018; Sapir et al., 2018). Retrospektive Serien legen zumindest für Läsionen >3 cm eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle gegenüber alleiniger TACE sowie möglicherweise eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nahe (Honda et al., 2013; Jacob et al., 2015).

Die simultane Gabe einer systemischen Therapie mit Sorafenib kann hingegen derzeit nicht empfohlen werden. Obwohl präklinische Daten einen strahlensensibilisierenden Effekt von Sorafenib postuliert haben, scheint eine gleichzeitige Applikation aufgrund der klinisch beschriebenen Toxizitäten nicht sinnvoll (Brade et al., 2016; Yu et al., 2013). Die sequentielle Gabe von Sorafenib und SBRT hingegen wird aktuell in einer randomisierten Phase III Studie (RTOG 1112) mit alleiniger Sorafenib Therapie verglichen (Sapir et al., 2018).

SBRT als Bridging-Therapie

Eine SBRT kann auch als Bridging-Therapie vor geplanter Lebertransplantation genutzt werden. Neuere Serien belegen eine hohe Rate an später durchgeführten Transplantation (63–100 %) nach einem solchen Einsatz einer SBRT bei insgesamt sehr geringer Toxizität auch im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten (Katz et al., 2012; Mohamed et al., 2016; O'Connor et al., 2012; Sapir et al., 2018).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Ausblick

Aktuelle Entwicklungen

Aktuelle Entwicklungen zielen auf eine Alternative für die bisher meist notwendige CT-gesteuerte Platzierung von Markern unter Verwendung einer direkt MRT-geführten Bestrahlung (MR Linac) im Hinblick auf eine rein nicht-invasive Therapiealternative ab. Daneben gibt es vielversprechende Daten zum Einsatz einer Partikeltherapie, welche derzeit weiterhin in Studien untersucht wird.

Systemische Therapie

Dr. med. Alexander Philipp, Prof. Dr. med. Enrico N. De Toni

Mehr als ein Drittel aller HCC-Patienten sind bereits bei Diagnosestellung nicht mehr kurativ oder lokoregionär behandelbar. Gründe hierfür liegen in der eingeschränkten Leberfunktion oder dem Vorhandensein einer fortgeschrittenen intrahepatischen Ausbreitung, von Gefäßinvasion oder von extrahepatischen Metastasen. Die Anwendung von zytotoxischen (z. B. Doxorubicin), antihormonellen (z. B. Tamoxifen, Somatostatin) und immunmodulierenden (Interferon alpha in Kombination mit Chemotherapie) Substanzen haben in klinischen Studien negative Ergebnisse erbracht und sollten nicht angewendet werden (Greten et al., 2013). Ebenso kann die SIRT aufgrund der negativen Phase 3 Daten der SARAH und SIRVENIB Trials (Chow et al., 2018; Vilgrain et al., 2017) nicht als Standardoption angeboten werden.

Sorafenib

Sorafenib. Seit 2008 ist Sorafenib aufgrund der positiven Ergebnisse der SHARP- und Asia-Pacific-Studie (Cheng et al., 2009; Llovet et al., 2008) als Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassen. Sorafenib ist ein Angiogenese- und Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf B-Raf, Raf-1, VEGFR2, PDGFR, c-Kit-Rezeptoren sowie weitere Rezeptor-Tyrosin- und -Threonin-Kinasen. Die SHARP-Studie (Llovet et al. 2008) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo (10,7 vs. 7,9 Monaten). Krankheitsstabilisierungen wurden in 45–60 % der Fälle beobachtet, partielle oder Komplettremissionen sind selten (Cheng et al., 2009; Kudo et al., 2018; Llovet et al., 2008). Subgruppenanalysen haben einen Überlebensvorteil für Patienten mit chronischer Hepatitis C, ohne extrahepatische Metastasen oder mit niedriger Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) gezeigt (Bruix et al., 2017; Jackson, Psarelli, Berhane, Khan, & Johnson, 2017).

An Nebenwirkungen werden am häufigsten Diarrhöen, Hand-Fuß-Reaktionen (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) und arterielle Hypertonie beobachtet. Prinzipiell ist zu bedenken, dass das Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen innerhalb der ersten 60 Tage mit einem besseren Überleben assoziiert ist (Reig et al., 2014). Dies betont die Bedeutung eines adäquaten Managements von Begleiterscheinungen und einer sorgfältigen Dosisanpassung mit evtl. sukzessiver Re-eskalation.

Prospektive randomisierte Studienergebnisse zur Therapie mit Sorafenib bei Zirrhose im Child-Pugh-Stadium B liegen nicht vor. Klinische Verlaufsbeobachtungen, insbesondere die post-Marketing-Studie GIDEON (Marrero et al., 2016), zeigten dass auch Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B mit ähnlichen Nebenwirkungsprofil behandelt werden können. Allerdings liegt das berichtete mediane Gesamtüberleben bei 5,2 Monaten bei Child-Pugh-Stadium B gegenüber 13,6 Monaten im Child-Pugh-Stadium A. Ein Überlebensvorteil durch Sorafenib im Child-Pugh-Stadium B konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Basie-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

rend auf den vorliegenden Daten kann eine Therapie mit Sorafenib in Child-Pugh-Stadium B Patienten nicht empfohlen werden. Im Einzelfall kann bei kompensierter Zirrhose im Child-Pugh-Stadium B (7 Punkte) und gutem Allgemeinzustand ein Therapieversuch erwogen werden.

Nach der Zulassung von Sorafenib wurden weitere Kinase-Inhibitoren wie Sunitinib, Brivanib, Everolimus und Tivantinib in der Erst- und Zweitlinientherapie mit negativen Ergebnissen in Phase-III-Studien untersucht.

Lenvatinib

Lenvatinib. In der REFLECT-Studie konnte Nichtunterlegenheit für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC gezeigt werden (Kudo et al., 2018). Lenvatinib ist ein oraler Multikinaseinhibitor mit VEGFR1–3, FGFR1–4, PDFGRa, RET, und KIT als Zielstrukturen. Einschränkend muss festgehalten werden, dass Patienten mit Infiltration von Pfortaderhauptast oder Tumorlast von mehr als 50 % der Leber ausgeschlossen waren. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,6 Monate im Vergleich zu 12,3 Monaten mit Sorafenib. Häufig beobachtete Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (42 %), Diarrhoe (39 %) sowie Appetit- und Gewichtsverlust (34 % bzw. 31 %). Schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten unter Lenvatinib häufiger auf (57 % vs. 49 % unter Sorafenib). Zum Zeitpunkt der Drucklegung ist Lenvatinib in Deutschland noch nicht für das HCC zugelassen und somit nur ein off-Label-Use möglich.

Regorafenib

Regorafenib. Die RESORCE-Studie zeigte einen Überlebensvorteil von Regorafenib im Vergleich zu Placebo in Patienten im Child-Pugh-Stadium A nach radiologischem Progress unter Sorafenib (Bruix et al., 2017). Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass Sorafenib ausreichend gut vertragen worden war. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,6 Monate unter Regorafenib im Vergleich zu 7,8 Monaten unter Placebo. In der Sequenztherapie Sorafenib-Regorafenib betrug das mediane Überleben 26,0 Monate im Vergleich zur Sequenz Sorafenib-Placebo mit 19,2 Monaten (Finn et al., 2018). Zielstrukturen von Regorafenib sind VEGFR, FGFR, PDFGR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF und BRAFV600E. Das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich zu dem von Sorafenib. Zum aktuellen Zeitpunkt ist Regorafenib das einzige Medikament, das für die Therapie des fortgeschrittenen HCC nach Vortherapie mit Sorafenib zugelassen ist. Allerdings wird Regorafenib in Deutschland nicht vermarktet und ist nur als Importpräparat verfügbar.

Cabozantinib

Cabozantinib. 2018 sind die positiven Ergebnisse der Anwendung von Cabozantinib in der Zweit- oder Drittlinientherapie (CELESTIAL Studie) veröffentlicht worden (Abou-Alfa et al., 2018). Eingeschlossen waren Patienten, die Sorafenib nicht vertragen konnten oder darunter progredient waren. Mit 10,2 Monaten zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Placebo mit 8,0 Monaten. Auch hier sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Hand-Fuß-Syndrom, arterielle Hypertonie, Fatigue und Diarrhoe. Aufgrund der Schwere der Nebenwirkungen waren bei 62 % der Patienten Dosisreduktionen notwendig, 16 % mussten die Therapie abbrechen. Dass dies im Vergleich häufiger notwendig war, als in der RESORCE-Studie, ist teilweise damit zu begründen, dass letztere eine Positivselektion für Patienten mit bekannter Verträglichkeit für das ähnlich wirkende Sorafenib beinhaltet.

Ramucirumab

Ramucirumab. Ramucirumab stellt anhand der positiven Ergebnisse der Phase-III-Studie REACH-II eine weitere Option für die Therapie des HCCs im Zweitliniensetting dar (Zhu et al., 2018). Aufgrund der Ergebnisse der REACH-I Studie, die einen Überlebensvorteil nur in Patienten mit erhöhtem AFP-Tumormarker über 400 ng/ml erbracht hatte, wurden in die REACH-II-Studie nur Patienten mit AFP > 400 ng/ml eingeschlossen. Das Gesamtüberleben betrug 8,5 Monate vs. 7,3 Monate im

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Placebo Arm. Häufig auftretende unerwünschte Wirkungen waren arterielle Hypertonie, Kopfschmerzen und Elektrolytveränderungen.

Nivolumab

Nivolumab. Die Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren hat auch in der Therapie des HCCs vielversprechende Ergebnisse erbracht. Die Phase-I/II-Studie Checkmate 040 zeigte objektive Ansprechraten von bis zu 20 % bei der Anwendung von Nivolumab. In einzelnen Fällen ist eine Komplettremission beobachtet worden (El-Khoueiry et al., 2017). Aufgrund dieser Daten wurde Nivolumab von der FDA in einem beschleunigten Verfahren für die Zweitlinientherapie beim HCC zugelassen. Das Gesamtüberleben betrug bei Sorafenib-naiven Patienten 28,6 Monate und 15,6 Monaten bei mit Sorafenib vorbehandelten Patienten (Crocenzi et al., 2017). Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab, und insbesondere die Möglichkeit des Auftretens von immunbedingten unerwünschten Effekten, ist vergleichbar mit dem bei der Anwendung bei anderen Tumorentitäten. Ende 2018 werden die Daten der Phase-III-Studie Checkmate 459, welche die Wirksamkeit von Nivolumab vs. Sorafenib in der Erstlinientherapie untersucht, erwartet.

Pembrolizumab

Mit Pembrolizumab steht ein weiterer Antikörper gegen PD-1 zur Verfügung, der in der Phase-II-Studie KEYNOTE-224 vergleichbare Ansprechraten wie Nivolumab zeigte. Die Ergebnisse der placebokontrollierten Zweitlinien-Phase-III-Studie KEYNOTE-240 (Cheng et al., 2009; Llovet et al., 2008) bleiben abzuwarten. Ebenso unter Erforschung als Erstlinientherapeutikum in einer Phase-III-Studie namens HIMALAYA ist der PD-L1-Antikörper Durvulumab alleine bzw. in Kombination mit dem CTLA4-Antikörper Tremelimumab.

Für den selteneren Fall eines fibrolamellären HCC, welches typischerweise in gesunder Leber bei jungen Patienten auftritt, liegen keine separaten Empfehlungen vor. Die publizierten Studien sind klein und erlauben keine klaren Schlussfolgerungen. Kürzlich wurde ein für diese Entität spezifisches chimärisches Transkript, das auf einer genetischen Deletion beruht, beschrieben (Honeyman et al., 2014). Möglicherweise ergeben sich hieraus in der Zukunft neue therapeutische Ansatzpunkte.

Tabelle 7 *Positive Studien für Erst- oder Zweitlinienbehandlung. Stand 06/2018*

Substanz	Dosierung	Erst-/Zweitlinie	Zulassung	Bemerkung	Referenz
Sorafenib	400 mg 2x tgl.	Erstlinie	Ja		{Llovet, 2008 #134; Cheng, 2009 #135}
Lenvatinib	8–12 mg tgl.	Erstlinie	Off-Label		{Kudo, 2018 #136}
Regorafenib	Woche 1–3: 160 mg tgl. Woche 4: Pause	Zweitlinie	Ja (EU-Import)	Nur nach Sorafenib-Toleranz	{Bruix, 2017 #138}
Cabozantinib	60 mg tgl.	Zweitlinie	Off-Label	Nach Sorafenib	{Abou-Alfa, 2018 #143}
Ramucirumab	8 mg/kg alle 2 Wochen i. v.	Zweitlinie	Off-Label	Nur wenn AFP >400 ng/ml Nach Sorafenib	{Zhu, 2018 #144}
Nivolumab (Phase 2)	240 mg alle 2 Wochen i. v.	Zweitlinie	Nur USA	Nach Sorafenib	{El-Khoueiry, 2017 #145}

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Nachsorge

Dr. med. Alexander Philipp, Prof. Dr. med. Enrico N. De Toni, Dr. med. Mark op den Winkel

Bei Patienten nach kurativer HCC-Therapie (Transplantation, Resektion, RFA) soll eine Nachsorge erfolgen. Das Auftreten von Rezidiven stellt in dieser Patientengruppe ein relevantes Problem dar. So erleiden beispielsweise ca. 15 % der transplantierten und bis zu 70 % der resezierten Patienten ein Rezidiv. Dabei werden echten HCC-Rezidiven (im Gegensatz zu De-novo-Karzinomen bei fortbestehenden Risikofaktoren) generell aggressivere Eigenschaften und somit eine schlechtere Prognose zugeschrieben.

Die Lokalisation der Rezidive unterscheidet sich in Abhängigkeit vom vorangegangenen kurativen Verfahren. Während bei Patienten nach Resektion und RFA in der Mehrzahl intrahepatische Rezidive beobachtet werden, treten nach Transplantation vornehmlich extrahepatische HCC-Metastasen auf (Roayaie et al., 2004).

Nachsorgeempfehlungen

Die Nachsorgeempfehlungen der S3-Leitlinie (Greten et al., 2013) unterscheiden sich nicht für transplantierte, resezierte oder mittels RFA behandelte HCC-Patienten: In den stark rezidivbelasteten ersten beiden posttherapeutischen Jahren sollen in 3- bis 6-monatlichen Abständen bildgebende Kontrollen (vorzugsweise MRT) erfolgen. Bei Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt ein erhöhtes AFP aufwiesen, sollte zusätzlich eine AFP-Kontrolle erfolgen. Die Nachsorgeintervalle können nach Transplantation ab dem 3. Jahr auf einen jährlichen Rhythmus umgestellt werden. Da bei den meisten Patienten nach Resektion und RFA die Leberzirrhose als zur HCC-Entstehung führende Grunderkrankung jedoch fortbesteht und daher neben der Rezidivgefahr auch eine De-novo-HCC-Entstehung bedacht werden muss, sollen diese Patienten ab dem dritten Jahr wieder in ein halbjährliches Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Wegen den nach LTX oft extrahepatisch lokalisierten Rezidiven werden für diese Patienten zusätzliche thorakale CT-Untersuchungen alle 12 Monate empfohlen. Darüber hinaus sollte eine extrahepatische Diagnostik (wie auch bei Patienten nach Resektion und RFA) in Abhängigkeit von Symptomen durchgeführt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. Neumann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. E. N. De Toni, M. Seidensticker, J. Andrassy, M. B. Schoenberg, F. Roeder, H. Helmberger, A. Schlesinger-Raab, A. Philipp, M. op den Winkel, J. Mayerle, J. Ricke, J. Werner und M. Guba geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Literatur

Abou-Alfa, G. K., Meyer, T., Cheng, A.-L., El-Khoueiry, A., Rimassa, L., Ryoo, B.-Y., . . . Kelley, R. K. (2018). Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial. *Journal of Clinical Oncology, 36*(15_suppl), 4019–4019. Retrieved from https://ascopubs.org/doi/abs/101200/JCO.20183615_suppl.4019. doi:101200/JCO.20183615_suppl.4019

Adhoute, X., Penaranda, G., Naude, S., Raoul, J. L., Perrier, H., Bayle, O., . . . Bourliere, M. (2015). Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol, 62*(4), 855–862. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463541. doi:101016/j.jhep.201411014

Aigelsreiter, A., Neumann, J., Pichler, M., Halasz, J., Zatloukal, K., Berghold, A., . . . Lackner, C. (2017). Hepatocellular carcinomas with intracellular hyaline bodies have a poor prognosis. *Liver Int, 37*(4), 600–610. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885796. doi:101111/liv.13325

Aube, C., Oberti, F., Lonjon, J., Pageaux, G., Seror, O., N'Kontchou, G., . . . Group, C. (2017). EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int, 37*(10), 1515–1525. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346737. doi:101111/liv.13429

Berhane, S., Toyoda, H., Tada, T., Kumada, T., Kagebayashi, C., Satomura, S., . . . Johnson, P. (2016). Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol, 14*(6), 875–886 e876. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775025. doi:101016/j.cgh.201512042

Bertot, L. C., Sato, M., Tateishi, R., Yoshida, H., & Koike, K. (2011). Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol, 21*(12), 2584–2596. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858539. doi:101007/s00330–011–2222–3

Bolondi, L. (2003). Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol, 39*(6), 1076–1084. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642630.

Brade, A. M., Ng, S., Brierley, J., Kim, J., Dinniwell, R., Ringash, J., . . . Dawson, L. A. (2016). Phase 1 Trial of Sorafenib and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 94*(3), 580–587. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867886. doi:101016/j.ijrobp.201511048

Brown, K. T., Do, R. K., Gonen, M., Covey, A. M., Getrajdman, G. I., Sofocleous, C. T., . . . Abou-Alfa, G. K. (2016). Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol, 34*(17), 2046–2053. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834067. doi:101200/JCO.2015640821

Bruix, J., Castells, A., Bosch, J., Feu, F., Fuster, J., Garcia-Pagan, J. C., . . . Rodes, J. (1996). Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology, 111*(4), 1018–1022. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831597.

Bruix, J., Cheng, A. L., Meinhardt, G., Nakajima, K., De Sanctis, Y., & Llovet, J. (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol, 67*(5), 999–1008. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687477. doi:101016/j.jhep.201706026

Bruix, J., Sherman, M., & American Association for the Study of Liver, D. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology, 53*(3), 1020–1022. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21374666. doi:101002/hep.24199

Bruix, J., Sherman, M., & Practice Guidelines Committee, A. A. f. t. S. o. L. D. (2005). Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 42*(5), 1208–1236. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250051. doi:101002/hep.20933

Bujold, A., Massey, C. A., Kim, J. J., Brierley, J., Cho, C., Wong, R. K., . . . Dawson, L. A. (2013). Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol, 31*(13), 1631–1639. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547075. doi:101200/JCO.2012441659

Calleja, J. L., Crespo, J., Rincon, D., Ruiz-Antoran, B., Fernandez, I., Perello, C., . . . Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis, C. C. G. (2017). Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol, 66*(6), 1138–1148. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189751. doi:101016/j.jhep.201701028

Cardenes, H. R., Price, T. R., Perkins, S. M., Maluccio, M., Kwo, P., Breen, T. E., . . . Johnstone, P. A. (2010). Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol, 12*(3), 218–225. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231127. doi:101007/s12094–010–0492-x

Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., Guo, R. P., Liang, H. H., Zhang, Y. Q., . . . Lau, W. Y. (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg, 243*(3), 321–328. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495695. doi:101097/01.sla.000020148065519.b8

Cheng, A. L., Kang, Y. K., Chen, Z., Tsao, C. J., Qin, S., Kim, J. S., . . . Guan, Z. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol, 10*(1), 25–34. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095497. doi:101016/S1470–2045(08)70285–7

Cho, Y. K., Kim, J. K., Kim, W. T., & Chung, J. W. (2010). Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology, 51*(4), 1284–1290. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099299. doi:101002/hep.23466

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Choi, S. H., Lee, S. S., Kim, S. Y., Park, S. H., Park, S. H., Kim, K. M., . . . Lee, M. G. (2017). Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Differentiation from Hepatocellular Carcinoma by Using Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging and Dynamic CT. *Radiology, 282*(3), 771–781. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797675. doi:101148/radiol.2016160639

Chotipanich, C., Kunawudhi, A., Promteangtrong, C., Tungsuppawattanakit, P., Sricharunrat, T., & Wongsa, P. (2016). Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev, 17*(7), 3569–3573. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510010.

Chow, P. K. H., Gandhi, M., Tan, S. B., Khin, M. W., Khasbazar, A., Ong, J., . . . Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials, G. (2018). SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol, 36*(19), 1913–1921. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924. doi:101200/JCO.2017760892

Cillo, U., Giuliani, T., Polacco, M., Herrero Manley, L. M., Crivellari, G., & Vitale, A. (2016). Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation. *World J Gastroenterol, 22*(1), 232–252. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755873. doi:103748/wjg.v22.i1232

Collettini, F., Schreiber, N., Schnapauff, D., Denecke, T., Wust, P., Schott, E., . . . Gebauer, B. (2015). CT-guided high-dose-rate brachytherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol, 191*(5), 405–412. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25404063. doi:101007/s00066–014–0781–3

Crocenzi, T. S., El-Khoueiry, A. B., Yau, T. C., Melero, I., Sangro, B., Kudo, M., . . . Welling, T. (2017). Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. *Journal of Clinical Oncology, 35*(15_suppl), 4013–4013. Retrieved from https://ascopubs.org/doi/abs/101200/JCO.20173515_suppl.4013. doi:101200/JCO.20173515_suppl.4013

Cucchetti, A., Ercolani, G., Vivarelli, M., Cescon, M., Ravaioli, M., La Barba, G., . . . Pinna, A. D. (2006). Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl, 12*(6), 966–971. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598792. doi:101002/lt.20761

Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., Colecchia, A., Ercolani, G., Bolondi, L., & Pinna, A. D. (2013). Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol, 59*(2), 300–307. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603669. doi:101016/j.jhep.201304009

Culleton, S., Jiang, H., Haddad, C. R., Kim, J., Brierley, J., Brade, A., . . . Dawson, L. A. (2014). Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol, 111*(3), 412–417. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906626. doi:101016/j.radonc.201405002

D'Haese, J. G., Neumann, J., Weniger, M., Pratschke, S., Bjornsson, B., Ardiles, V., . . . Angele, M. K. (2016). Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC? *Ann Surg Oncol, 23*(4), 1335–1343. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646946. doi:101245/s10434–015–5007–0

Delis, S. G., Bakoyiannis, A., Biliatis, I., Athanassiou, K., Tassopoulos, N., & Dervenis, C. (2009). Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford), 11*(4), 351–357. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718364. doi:101111/j.1477–2574200900067.x

Denecke, T., Stelter, L., Schnapauff, D., Steffen, I., Sinn, B., Schott, E., . . . Seehofer, D. (2015). CT-guided Interstitial Brachytherapy of Hepatocellular Carcinoma before Liver Transplantation: an Equivalent Alternative to Transarterial Chemoembolization? *Eur Radiol, 25*(9), 2608–2616. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735513. doi:101007/s00330–015–3660–0

Doi, H., Beppu, N., Kitajima, K., & Kuribayashi, K. (2018). Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors: Current Status and Perspectives. *Anticancer Res, 38*(2), 591–599. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374681. doi:1021873/anticanres.12263

DuBay, D., Sandroussi, C., Sandhu, L., Cleary, S., Guba, M., Cattral, M. S., . . . Grant, D. R. (2011). Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg, 253*(1), 166–172. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294289. doi:101097/sla.0b013e31820508f1

Duvoux, C., Roudot-Thoraval, F., Decaens, T., Pessione, F., Badran, H., Piardi, T., . . . Liver Transplantation French Study, G. (2012). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology, 143*(4), 986–994 e983; quiz e914–985. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750200. doi:101053/j.gastro.201205052

Edamoto, Y., Hara, A., Biernat, W., Terracciano, L., Cathomas, G., Riehle, H. M., . . . Ohgaki, H. (2003). Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis. *Int J Cancer, 106*(3), 334–341. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845670. doi:101002/ijc.11254

El-Khoueiry, A. B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T. S., Kudo, M., Hsu, C., . . . Melero, I. (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet, 389*(10088), 2492–2502. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434648. doi:101016/S0140–6736(17)31046–2

European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e., & European Association for the Study of the, L. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol, 69*(1), 182–236. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29628281. doi:101016/j.jhep.201803019

Facciorusso, A., Del Prete, V., Antonino, M., Crucinio, N., Neve, V., Di Leo, A., . . . Barone, M. (2014). Post-recurrence survival in hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *Dig Liver Dis, 46*(11), 1014–1019. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085684. doi:101016/j.dld.201407012

Fang, Y., Chen, W., Liang, X., Li, D., Lou, H., Chen, R., . . . Pan, H. (2014). Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol, 29*(1), 193–200. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224779. doi:101111/jgh.12441

Feng, K., Yan, J., Li, X., Xia, F., Ma, K., Wang, S., . . . Dong, J. (2012). A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol, 57*(4), 794–802. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634125. doi:101016/j.jhep.201205007

Finn, R. S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y. H., Bodoky, G., Pracht, M., . . . Bruix, J. (2018). Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol, 69*(2), 353–358. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29704513. doi:101016/j.jhep.201804010

Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *Lancet, 391*(10127), 1301–1314. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29307467. doi:101016/S0140–6736(18)30010–2

Forner, A., Vilana, R., Ayuso, C., Bianchi, L., Sole, M., Ayuso, J. R., . . . Bruix, J. (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 47*(1), 97–104. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069697. doi:101002/hep.21966

Geissler, E. K., Schnitzbauer, A. A., Zulke, C., Lamby, P. E., Proneth, A., Duvoux, C., . . . Schlitt, H. J. (2016). Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation, 100*(1), 116–125. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555945. doi:101097/TP.0000000000000965

Gerum, S., Heinz, C., Belka, C., Walter, F., Paprottka, P., De Toni, E. N., & Roeder, F. (2018). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease. *Radiat Oncol, 13*(1), 100. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843752. doi:101186/s13014–018–1048–4

Ghouri, Y. A., Mian, I., & Rowe, J. H. (2017). Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog, 16*, 1. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694740. doi:104103/jcar.JCar_9_16

Golfieri, R., Giampalma, E., Renzulli, M., Cioni, R., Bargellini, I., Bartolozzi, C., . . . Precision Italia Study, G. (2014). Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer, 111*(2), 255–264. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937669. doi:101038/bjc.2014199

Golfieri, R., Renzulli, M., Mosconi, C., Forlani, L., Giampalma, E., Piscaglia, F., . . . Bologna Liver Oncology, G. (2013). Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol, 24*(4), 509–517. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428355. doi:101016/j.jvir.201212013

Greten, T. F., Malek, N. P., Schmidt, S., Arends, J., Bartenstein, P., Bechstein, W., . . . Zech, C. J. (2013). [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol, 51*(11), 1269–1326. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24243572. doi:101055/s-0033–1355841

Guba, M., Angele, M., Rentsch, M., Jauch, K. W., Zachoval, R., Kolligs, F., . . . Bruns, C. J. (2013). [Therapy of hepatocellular carcinoma before liver transplantation]. *Chirurg, 84*(5), 385–390. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519379. doi:101007/s00104–012–2415–6

Guba, M., von Breitenbuch, P., Steinbauer, M., Koehl, G., Flegel, S., Hornung, M., . . . Geissler, E. K. (2002). Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med, 8*(2), 128–135. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821896. doi:101038/nm0202–128

Hasegawa, K., Kokudo, N., Makuuchi, M., Izumi, N., Ichida, T., Kudo, M., . . . Matsuyama, Y. (2013). Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol, 58*(4), 724–729. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178708. doi:101016/j.jhep.201211009

Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R. S., Sirlin, C. B., Abecassis, M. M., Roberts, L. R., . . . Marrero, J. A. (2018). AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 67*(1), 358–380. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130846. doi:101002/hep.29086

Honda, Y., Kimura, T., Aikata, H., Kobayashi, T., Fukuhara, T., Masaki, K., . . . Chayama, K. (2013). Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol, 28*(3), 530–536. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216217. doi:101111/jgh.12087

Honeyman, J. N., Simon, E. P., Robine, N., Chiaroni-Clarke, R., Darcy, D. G., Lim, II, . . . Simon, S. M. (2014). Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science, 343*(6174), 1010–1014. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578576. doi:101126/science.1249484

Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., Wu, H., Du, L., Wang, J., . . . Zeng, Y. (2010). A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg, 252*(6), 903–912. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107100. doi:101097/SLA.0b013e3181efc656

Iezzi, R., Pompili, M., La Torre, M. F., Campanale, M. C., Montagna, M., Saviano, A., . . . Hepato, C. S. G. f. t. M. M. o. H. C. C. (2015). Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis, 47*(3), 242–248. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577299. doi:101016/j.dld.201412007

Jackson, R., Psarelli, E. E., Berhane, S., Khan, H., & Johnson, P. (2017). Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol, 35*(6), 622–628. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045619. doi:101200/JCO.2016695197

Jacob, R., Turley, F., Redden, D. T., Saddekni, S., Aal, A. K., Keene, K., . . . DuBay, D. A. (2015). Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of >/=3 cm. *HPB (Oxford), 17*(2), 140–149. Retrieved

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186290. doi:101111/hpb.12331

Jara, M., Reese, T., Malinowski, M., Valle, E., Seehofer, D., Puhl, G., . . . Stockmann, M. (2015). Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford), 17*(7), 651–658. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058324. doi:101111/hpb.12424

Jeong, Y., Jung, J., Cho, B., Kwak, J., Jeong, C., Kim, J. H., . . . Yoon, S. M. (2018). Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer, 18*(1), 416. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653562. doi:101186/s12885–018–4340–7

Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., . . . Inarrairaegui, M. (2015). Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *33*(6), 550–558. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512453. doi:101200/JCO.2014579151

Jonas, S., Al-Abadi, H., Benckert, C., Thelen, A., Hippler-Benscheid, M., Saribeyoglu, K., . . . Neuhaus, P. (2009). Prognostic significance of the DNA-index in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg, 250*(6), 1008–1013. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19953719. doi:101097/sla.0b013e3181b2b195

Kadalayil, L., Benini, R., Pallan, L., O'Beirne, J., Marelli, L., Yu, D., . . . Meyer, T. (2013). A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol, 24*(10), 2565–2570. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857958. doi:101093/annonc/mdt247

Kang, J. K., Kim, M. S., Cho, C. K., Yang, K. M., Yoo, H. J., Kim, J. H., . . . Kim, Y. H. (2012). Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer, 118*(21), 5424–5431. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570179. doi:101002/cncr.27533

Katz, A. W., Chawla, S., Qu, Z., Kashyap, R., Milano, M. T., & Hezel, A. F. (2012). Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 83*(3), 895–900. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172906. doi:101016/j.ijrobp.201108032

Keane, F. K., & Hong, T. S. (2017). Role and Future Directions of External Beam Radiotherapy for Primary Liver Cancer. *Cancer Control, 24*(3), 1073274817729242. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975835. doi:101177/1073274817729242

Kern, M. A., Breuhahn, K., Schuchmann, M., & Schirmacher, P. (2007). [Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma: new therapeutic approaches and predictive pathology]. *Pathologe, 28*(4), 261–268. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605064. doi:101007/s00292–007–0890–1

Khalili, K., Kim, T. K., Jang, H. J., Haider, M. A., Khan, L., Guindi, M., & Sherman, M. (2011). Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol, 54*(4), 723–728. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156219. doi:101016/j.jhep.201007025

Kim, P. T., Onaca, N., Chinnakotla, S., Davis, G. L., Jennings, L. W., McKenna, G. J., . . . Klintmalm, G. B. (2013). Tumor biology and pre-transplant locoregional treatments determine outcomes in patients with T3 hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Clin Transplant, 27*(2), 311–318. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351129. doi:101111/ctr.12089

Kim, Y. S., Lim, H. K., Rhim, H., & Lee, M. W. (2014). Ablation of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol, 28*(5), 897–908. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260316. doi:101016/j.bpg.201408011

Koch-Institut, R. (2017). *Datanbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten*.

Kornberg, A., Schernhammer, M., & Friess, H. (2017). (18)F-FDG-PET for Assessing Biological Viability and Prognosis in Liver Transplant Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol, 5*(3), 224–234. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28936404. doi:1014218/JCTH.201700014

Krebs in Deutschland für 2013/2014. (2017). Retrieved from

Kudo, M., Finn, R. S., Qin, S., Han, K. H., Ikeda, K., Piscaglia, F., . . . Cheng, A. L. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet, 391*(10126), 1163–1173. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433850. doi:101016/S0140–6736(18)30207–1

Lasley, F. D., Mannina, E. M., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Althouse, S., Maluccio, M., . . . Cardenes, H. (2015). Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol, 5*(5), e443-e449. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899219. doi:101016/j.prro.201502007

Lee, Y. J., Lee, J. M., Lee, J. S., Lee, H. Y., Park, B. H., Kim, Y. H., . . . Choi, B. I. (2015). Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology, 275*(1), 97–109. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559230. doi:101148/radiol.14140690

Lencioni, R., Llovet, J. M., Han, G., Tak, W. Y., Yang, J., Guglielmi, A., . . . Bruix, J. (2016). Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol, 64*(5), 1090–1098. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111. doi:101016/j.jhep.201601012

Leoni, S., Piscaglia, F., Granito, A., Borghi, A., Galassi, M., Marinelli, S., . . . Bolondi, L. (2013). Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: which vascular criteria should be adopted? *Ultraschall Med, 34*(3), 280–287. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616066. doi:101055/s-0033–1335024

Lerut, J., Iesari, S., Foguenne, M., & Lai, Q. (2017). Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Transl Gastroenterol*

Hepatol, 2, 80. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167827. doi:1021037/tgh.20170906

Lewandowski, R. J., Gabr, A., Abouchaleh, N., Ali, R., Al Asadi, A., Mora, R. A., . . . Salem, R. (2018). Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology, 287*(3), 1050–1058. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688155. doi:101148/radiol.2018171768

Llovet, J. M., Real, M. I., Montana, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., . . . Barcelona Liver Cancer, G. (2002). Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet, 359*(9319), 1734–1739. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049862. doi:101016/S0140–6736(02)08649-X

Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. F., . . . Group, S. I. S. (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med, 359*(4), 378–390. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650514. doi:101056/NEJMoa0708857

Lo, C. M., Ngan, H., Tso, W. K., Liu, C. L., Lam, C. M., Poon, R. T., . . . Wong, J. (2002). Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 35*(5), 1164–1171. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981766. doi:101053/jhep.200233156

Marrero, J. A., Kudo, M., Venook, A. P., Ye, S. L., Bronowicki, J. P., Chen, X. P., . . . Lencioni, R. (2016). Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol, 65*(6), 1140–1147. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27469901. doi:101016/j.jhep.201607020

Martins-Filho, S. N., Paiva, C., Azevedo, R. S., & Alves, V. A. F. (2017). Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne), 4*, 193. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209611. doi:103389/fmed.201700193

Mazzaferro, V., Llovet, J. M., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., Mariani, L., . . . Metroticket Investigator Study, G. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol, 10*(1), 35–43. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058754. doi:101016/S1470–2045(08)70284–5

Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., . . . Gennari, L. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med, 334*(11), 693–699. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594428. doi:101056/NEJM199603143341104

Mazzaferro, V., Sposito, C., Zhou, J., Pinna, A. D., De Carlis, L., Fan, J., . . . Cucchetti, A. (2018). Metroticket 20 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology, 154*(1), 128–139. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28989060. doi:101053/j.gastro.201709025

Mehta, N., Heimbach, J., Lee, D., Dodge, J. L., Harnois, D., Burns, J., . . . Yao, F. Y. (2017). Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot". *Transplantation, 101*(9), 2071–2078. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28353492. doi:101097/TP.0000000000001752

Mehta, N., Sarkar, M., Dodge, J. L., Fidelman, N., Roberts, J. P., & Yao, F. Y. (2016). Intention to treat outcome of T1 hepatocellular carcinoma with the "wait and not ablate" approach until meeting T2 criteria for liver transplant listing. *Liver Transpl, 22*(2), 178–187. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26479422. doi:101002/lt.24360

Memon, K., Kulik, L., Lewandowski, R. J., Mulcahy, M. F., Benson, A. B., Ganger, D., . . . Salem, R. (2013). Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J Hepatol, 58*(1), 73–80. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000237. doi:101016/j.jhep.201209003

Mendez Romero, A., Wunderink, W., Hussain, S. M., De Pooter, J. A., Heijmen, B. J., Nowak, P. C., . . . Levendag, P. C. (2006). Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol, 45*(7), 831–837. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982547. doi:101080/02841860600897934

Mendiratta-Lala, M., Gu, E., Owen, D., Cuneo, K. C., Bazzi, L., Lawrence, T. S., . . . Davenport, M. S. (2018). Imaging Findings Within the First 12 Months of Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 102*(4), 1063–1069. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029891. doi:101016/j.ijrobp.201708022

Meyer, T., Fox, R., Ma, Y. T., Ross, P. J., James, M. W., Sturgess, R., . . . Palmer, D. H. (2017). Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol, 2*(8), 565–575. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648803. doi:101016/S2468–1253(17)30156–5

Min, J. H., Kim, Y. K., Choi, S. Y., Jeong, W. K., Lee, W. J., Ha, S. Y., . . . Ahn, H. S. (2017). Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR imaging: Classification tree analysis applying capsule and septum. *Eur J Radiol, 92*, 1–10. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28624005. doi:101016/j.ejrad.201704008

Mohamed, M., Katz, A. W., Tejani, M. A., Sharma, A. K., Kashyap, R., Noel, M. S., . . . Orloff, M. S. (2016). Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol, 1*(1), 35–42. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799575. doi:101016/j.adro.201512003

Mohnike, K., Wieners, G., Schwartz, F., Seidensticker, M., Pech, M., Ruehl, R., . . . Ricke, J. (2010). Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 78*(1), 172–179. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056348. doi:101016/j.ijrobp.2009071700

Moon, D. H., Wang, A. Z., & Tepper, J. E. (2018). A prospective study of the safety and efficacy of liver stereotactic body

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

radiotherapy in patients with and without prior liver-directed therapy. *Radiother Oncol, 126*(3), 527–533. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29366521. doi:101016/j.radonc.201801004

Nabavizadeh, N., Waller, J. G., Fain, R., 3rd, Chen, Y., Degnin, C. R., Elliott, D. A., . . . Hung, A. Y. (2018). Safety and Efficacy of Accelerated Hypofractionation and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma Patients With Varying Degrees of Hepatic Impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 100*(3), 577–585. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413273. doi:101016/j.ijrobp.201711030

A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. (1998). *Hepatology, 28*(3), 751–755. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731568. doi:101002/hep.510280322

Ng, K. K. C., Chok, K. S. H., Chan, A. C. Y., Cheung, T. T., Wong, T. C. L., Fung, J. Y. Y., . . . Lo, C. M. (2017). Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg, 104*(13), 1775–1784. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091283. doi:101002/bjs.10677

Niu, Z. S., Niu, X. J., & Wang, W. H. (2016). Genetic alterations in hepatocellular carcinoma: An update. *World J Gastroenterol, 22*(41), 9069–9095. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895396. doi:103748/wjg.v22.i419069

Noone AM, H. N., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. (2017). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015.

O'Connor, J. K., Trotter, J., Davis, G. L., Dempster, J., Klintmalm, G. B., & Goldstein, R. M. (2012). Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl, 18*(8), 949–954. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467602. doi:101002/lt.23439

Observatory, T. G. C. (2019). Globocan 2012: Liver Cancer - Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide.

op den Winkel, M., Nagel, D., Sappl, J., op den Winkel, P., Lamerz, R., Zech, C. J., . . . Kolligs, F. T. (2012). Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. *PLoS One, 7*(10), e45066. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071507. doi:101371/journal.pone.0045066

Papatheodoridis, G., Dalekos, G., Sypsa, V., Yurdaydin, C., Buti, M., Goulis, J., . . . Lampertico, P. (2016). PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol, 64*(4), 800–806. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678008. doi:101016/j.jhep.201511035

Papatheodoridis, G. V., Chan, H. L., Hansen, B. E., Janssen, H. L., & Lampertico, P. (2015). Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol, 62*(4), 956–967. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595883. doi:101016/j.jhep.201501002

Park, Y. S., Lee, C. H., Yoo, J. L., Kim, I. S., Kiefer, B., Woo, S. T., . . . Park, C. M. (2016). Hepatic Arterial Phase in Gadoxetic Acid-Enhanced Liver Magnetic Resonance Imaging: Analysis of Respiratory Patterns and Their Effect on Image Quality. *Invest Radiol, 51*(2), 127–133. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418367. doi:101097/RLI.0000000000000211

Peng, Z., Wei, M., Chen, S., Lin, M., Jiang, C., Mei, J., . . . Kuang, M. (2018). Combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation versus hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after initial surgery: a propensity score matching study. *Eur Radiol, 28*(8), 3522–3531. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536241. doi:101007/s00330–017–5166–4

Piscaglia, F., Wilson, S. R., Lyshchik, A., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Jang, H. J., . . . Kono, Y. (2017). American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med, 38*(3), 320–324. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28329875. doi:101055/s-0042–124661

Price, T. R., Perkins, S. M., Sandrasegaran, K., Henderson, M. A., Maluccio, M. A., Zook, J. E., . . . Cardenes, H. R. (2012). Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer, 118*(12), 3191–3198. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025126. doi:101002/cncr.26404

Reig, M., Torres, F., Rodriguez-Lope, C., Forner, A., N, L. L., Rimola, J., . . . Bruix, J. (2014). Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol, 61*(2), 318–324. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703956. doi:101016/j.jhep.201403030

Ribero, D., Curley, S. A., Imamura, H., Madoff, D. C., Nagorney, D. M., Ng, K. K., . . . Vauthey, J. N. (2008). Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol, 15*(4), 986–992. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236112. doi:101245/s10434–007–9731-y

Ricke, J., Sangro, B., Amthauer, H., Bargellini, I., Bartenstein, P., De Toni, E., . . . Malfertheiner, P. (2018). The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The Soramic trial palliative cohort. *Journal of Hepatology, 68*, S102. Retrieved from https://doi.org/101016/S0168–8278(18)30424–0. doi:101016/S0168–8278(18)30424–0

Rimola, J., Forner, A., Reig, M., Vilana, R., de Lope, C. R., Ayuso, C., & Bruix, J. (2009). Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology, 50*(3), 791–798. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19610049. doi:101002/hep.23071

Roayaie, S., Obeidat, K., Sposito, C., Mariani, L., Bhoori, S., Pellegrinelli, A., . . . Mazzaferro, V. (2013). Resection of hepatocellular cancer </=2 cm: results from two Western centers. *Hepatology, 57*(4), 1426–1435. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576353. doi:101002/hep.25832

Roayaie, S., Schwartz, J. D., Sung, M. W., Emre, S. H., Miller, C. M., Gondolesi, G. E., . . . Schwartz, M. E. (2004). Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl, 10*(4), 534–540. Retrieved from

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15048797. doi:101002/lt.20128

Salem, R., Gabr, A., Riaz, A., Mora, R., Ali, R., Abecassis, M., . . . Lewandowski, R. J. (2018). Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology, 68*(4), 1429–1440. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194711. doi:101002/hep.29691

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., . . . Lewandowski, R. J. (2016). Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology, 151*(6), 1155–1163 e1152. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27575820. doi:101053/j.gastro.201608029

Sangro, B., & Salem, R. (2014). Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis, 34*(4), 435–443. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369305. doi:101055/s-0034–1394142

Sanuki, N., Takeda, A., Oku, Y., Mizuno, T., Aoki, Y., Eriguchi, T., . . . Kunieda, E. (2014). Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol, 53*(3), 399–404. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962244. doi:103109/0284186X.2013820342

Sapir, E., Tao, Y., Schipper, M. J., Bazzi, L., Novelli, P. M., Devlin, P., . . . Feng, M. (2018). Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 100*(1), 122–130. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29066120. doi:101016/j.ijrobp.201709001

Sapisochin, G., Castells, L., Dopazo, C., Bilbao, I., Minguez, B., Lazaro, J. L., . . . Charco, R. (2013). Single HCC in cirrhotic patients: liver resection or liver transplantation? Long-term outcome according to an intention-to-treat basis. *Ann Surg Oncol, 20*(4), 1194–1202. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965574. doi:101245/s10434–012–2655–1

Satapathy, S. K., Das, K., Kocak, M., Helmick, R. A., Eason, J. D., Nair, S. P., & Vanatta, J. M. (2018). No apparent benefit of preemptive sorafenib therapy in liver transplant recipients with advanced hepatocellular carcinoma on explant. *Clin Transplant, 32*(5), e13246. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29577449. doi:101111/ctr.13246

Schoenberg, M. B., Bucher, J. N., Vater, A., Bazhin, A. V., Hao, J., Guba, M. O., . . . Rentsch, M. (2017). Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int, 114*(31–32), 519–526. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835324. doi:103238/arztebl.20170519

Scorsetti, M., Comito, T., Cozzi, L., Clerici, E., Tozzi, A., Franzese, C., . . . Torzilli, G. (2015). The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol, 141*(7), 1301–1309. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644863. doi:101007/s00432–015–1929-y

Serste, T., Barrau, V., Ozenne, V., Vullierme, M. P., Bedossa, P., Farges, O., . . . Degos, F. (2012). Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology, 55*(3), 800–806. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006503. doi:101002/hep.24746

Shah, S. A., Wei, A. C., Cleary, S. P., Yang, I., McGilvray, I. D., Gallinger, S., . . . Greig, P. D. (2007). Prognosis and results after resection of very large (>or=10 cm) hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg, 11*(5), 589–595. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393258. doi:101007/s11605–007–0154–7

Su, T. S., Liang, P., Liang, J., Lu, H. Z., Jiang, H. Y., Cheng, T., . . . Deng, X. (2017). Long-Term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 98*(3), 639–646. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581406. doi:101016/j.ijrobp.201702095

Takeda, A., Sanuki, N., Tsurugai, Y., Iwabuchi, S., Matsunaga, K., Ebinuma, H., . . . Kunieda, E. (2016). Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer, 122*(13), 2041–2049. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062278. doi:101002/cncr.30008

Tan, C. H. N., Yu, Y., Tan, Y. R. N., Lim, B. L. K., Iyer, S. G., Madhavan, K., & Kow, A. W. C. (2018). Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 22*(1), 27–35. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536053. doi:1014701/ahbps.2018221.27

Teh, S. H., Christein, J., Donohue, J., Que, F., Kendrick, M., Farnell, M., . . . Nagorney, D. M. (2005). Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg, 9*(9), 1207–1215; discussion 1215. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332475. doi:101016/j.gassur.200509008

Thomas, M. N., Weninger, E., Angele, M., Bosch, F., Pratschke, S., Andrassy, J., . . . Guba, M. (2015). Intraoperative simulation of remnant liver function during anatomic liver resection with indocyanine green clearance (LiMON) measurements. *HPB (Oxford), 17*(6), 471–476. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581073. doi:101111/hpb.12380

Trinchet, J. C., Chaffaut, C., Bourcier, V., Degos, F., Henrion, J., Fontaine, H., . . . Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome, H. (2011). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology, 54*(6), 1987–1997. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22144108. doi:101002/hep.24545

Tse, R. V., Hawkins, M., Lockwood, G., Kim, J. J., Cummings, B., Knox, J., . . . Dawson, L. A. (2008). Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol, 26*(4), 657–664. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172187. doi:101200/JCO.2007143529

Tzartzeva, K., Obi, J., Rich, N. E., Parikh, N. D., Marrero, J. A., Yopp, A., . . . Singal, A. G. (2018). Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology, 154*(6), 1706–1718 e1701. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29425931. doi:101053/j.gastro.201801064

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A. D., Pageaux, G. P., . . . Group, S. T. (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol, 18*(12), 1624–1636. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107679. doi:101016/S1470–2045(17)30683–6

Vivarelli, M., Bellusci, R., Cucchetti, A., Cavrini, G., De Ruvo, N., Aden, A. A., . . . Cavallari, A. (2002). Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation, 74*(12), 1746–1751. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499891. doi:101097/01.TP.0000391701743433

Wahl, D. R., Stenmark, M. H., Tao, Y., Pollom, E. L., Caoili, E. M., Lawrence, T. S., . . . Feng, M. (2016). Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol, 34*(5), 452–459. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628466. doi:101200/JCO.2015614925

Waked, I., Berhane, S., Toyoda, H., Chan, S. L., Stern, N., Palmer, D., . . . Johnson, P. J. (2017). Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer, 116*(4), 448–454. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125820. doi:101038/bjc.2016423

Wang, X. a. H., Y and Ren, M and Lu, X and Lu, G and He, S. (2016). Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean J Radiol, 17*(1), 93–102. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798221. doi:103348/kjr.2016171.93

Wang, Y., Luo, Q., Li, Y., Deng, S., Wei, S., & Li, X. (2014). Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One, 9*(1), e84484. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404166. doi:101371/journal.pone.0084484

Wu, X., Li, B., Qiu, J., Shen, J., Zheng, Y., Li, Q., . . . Yuan, Y. (2015). Hepatectomy Versus Hepatectomy With Lymphadenectomy in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol, 49*(6), 520–528. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564411. doi:101097/MCG.0000000000000277

Xiao, W. K., Chen, D., Li, S. Q., Fu, S. J., Peng, B. G., & Liang, L. J. (2014). Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer, 14*, 117. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559042. doi:101186/1471–2407–14–117

Yao, F. Y., Bass, N. M., Nikolai, B., Merriman, R., Davern, T. J., Kerlan, R., . . . Roberts, J. P. (2003). A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl, 9*(7), 684–692. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827553. doi:101053/jlts.200350147

Yao, F. Y., Ferrell, L., Bass, N. M., Watson, J. J., Bacchetti, P., Venook, A., . . . Roberts, J. P. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology, 33*(6), 1394–1403. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391528. doi:101053/jhep.200124563

Yin, L., Li, H., Li, A. J., Lau, W. Y., Pan, Z. Y., Lai, E. C., . . . Zhou, W. P. (2014). Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J Hepatol, 61*(1), 82–88. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650695. doi:101016/j.jhep.201403012

Yu, W., Gu, K., Yu, Z., Yuan, D., He, M., Ma, N., . . . Jiang, G. L. (2013). Sorafenib potentiates irradiation effect in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Lett, 329*(1), 109–117. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142289. doi:101016/j.canlet.201210024

Zamora-Valdes, D., Taner, T., & Nagorney, D. M. (2017). Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control, 24*(3), 1073274817729258. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975836. doi:101177/1073274817729258

Zeng, Z. C., Seong, J., Yoon, S. M., Cheng, J. C., Lam, K. O., Lee, A. S., . . . Hu, Y. (2017). Consensus on Stereotactic Body Radiation Therapy for Small-Sized Hepatocellular Carcinoma at the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting. *Liver Cancer, 6*(4), 264–274. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234630. doi:101159/000475768

Zhu, A. X., Kang, Y.-K., Yen, C.-J., Finn, R. S., Galle, P. R., Llovet, J. M., . . . Kudo, M. (2018). REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *Journal of Clinical Oncology, 36*(15_suppl), 4003–4003. Retrieved from https://ascopubs.org/doi/abs/101200/JCO.20183615_suppl.4003. doi:101200/JCO.20183615_suppl.4003

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.04

Lebermetastasen

J. Andrassy, J. Holch, M. Rentsch, M. Guba, B. Renz, M. Duma, H. Kramer, H. Friess, H. Algül, V. Heinemann, J. Ricke, F. Streitparth, J. Werner

Schlagwörter

Lebermetastasen • primäre Lebermalignome • kolorektale Karzinome • neuroendokrine Tumoren • Sarkome • Nierenzellkarzinome • RECIST-Kriterien • Spiral-Computertomographie • Kernspintomographie • Resektabilität

Epidemiologie

Lebermetastasen kommen in Europa weitaus häufiger vor als primäre, lebereigene Neoplasien. Das Verhältnis von sekundären zu primären Lebermalignomen beträgt hier und in Nordamerika 40:1, in Japan 2,6:1, während in den Hochrisikogebieten für das hepatozelluläre Karzinom (HCC), insbesondere in einigen Ländern Afrikas, primäre Malignome gegenüber Lebermetastasen überwiegen (Hamilton and Aaltonen, 2000).

Metastasen in der Leber entstehen zumeist hämatogen über das Pfortadersystem (portal-venös) oder arteriell-systemisch entsprechend dem Abflussgebiet des Primärtumors und können eventuell vor diesem klinisch in Erscheinung treten (Ishak *et al.*, 2001).

Die Wahrscheinlichkeit für Lebermetastasen unterscheidet sich deutlich zwischen den unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen, kann im Allgemeinen jedoch mit ca. 40 % angegeben werden. Am häufigsten finden sich in Europa Karzinommetastasen in die Leber, gefolgt von Lymphommanifestationen (20 %) und Sarkommetastasen (6 %).

In den westlichen Ländern ist bei einer Lebermetastasierung der Primärtumor am häufigsten im Gastrointestinaltrakt zu finden gefolgt von Tumoren der Brustdrüse, der Lunge sowie des Urogenitaltrakts. Dabei kann der Pathologe bei gering differenzierten Neoplasien unter Einbeziehung des immunhistochemischen Expressionsmusters und klinischer Angaben in der Regel einen Hinweis auf die Primärlokalisation geben. Meist finden sich mehrere, selten nur eine Metastase (vor allem bei Karzinomen des Kolorektums, der Niere und bei neuroendokrinen Tumoren) (Hamilton and Aaltonen, 2000).

Die häufigsten hepatisch metastasierenden Karzinome sind aufgrund des portalvenösen Abflusses kolorektale Karzinome, wobei tiefliegende Rektumkarzinome aufgrund des Blutabflusses über die Venae rectales inferiores direkt in die Vena cava vermutlich vorrangig zu pulmonalen anstatt hepatischen Metastasen führen (Holch *et al.*, 2017). Bis zu 50 % der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen (Elferink *et al.*, 2015, Manfredi *et al.*, 2006, van der Geest *et al.*, 2015, van der Pool *et al.*, 2012). Allerdings stellt die Leber nur bei knapp der Hälfte der Patienten mit einem metastasiertem kolorektalen Karzinom den einzigen Ort der Fernmetastasierung dar (Holch *et al.*, 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Prognose

Heilungschance

Obwohl eine bereits eingetretene Metastasierung bei bösartigen Erkrankungen häufig ein *Signum malum* darstellt, besteht bei Lebermetastasen einiger Primärtumore eine Heilungschance, wenn diese operativ im Gesunden zu entfernen sind. Hinsichtlich einer besonders günstigen Prognose stellen hierbei Lebermetastasen des Kolons und Rektums sowie die Metastasen einiger neuroendokriner Tumore eine eigene Gruppe dar. Die Resektion von kolorektalen Lebermetastasen hat sich als Therapie der Wahl etabliert, jedoch sind nur 10–30 % der kolorektalen Lebermetastasen primär resektabel (Kanas *et al.*, 2012). Nach hochaktiver Chemotherapie konnte jedoch gezeigt werden, dass in bis zu 60 % der Patienten eine Konversion hin zu einer sekundären Resektabilität erreicht werden konnte (Folprecht *et al.*, 2010). Nach R0-Resektion isolierter Lebermetastasen überleben nach 5 Jahren heutzutage ca. 40 % der Patienten (Jones *et al.*, 2016a, Kanas *et al.*, 2012). In selektierten Patienten lassen sich weiterhin in kurativer Intention auch Fernmetastasen operativ entfernen, selbst wenn diese in mehreren Organen vorhanden sind (Hwang *et al.*, 2014). Bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren kann nach kurativer Resektion abhängig von der zugrunde liegenden Tumorbiologie eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70 % erreicht werden. Auch bei rezidivierenden Lebermetastasen hängt die Prognose hier hauptsächlich von der Möglichkeit einer R0-Resektion ab und ist bei der Re-Resektion prinzipiell nicht verschlechtert (Petrowsky *et al.*, 2002). Prognostische Einflussgrößen auf die 5-Jahres-Überlebensrate resektabler kolorektaler Metastasen, die bei der Entscheidung zur Lebermetastasenresektion berücksichtigt werden sollten, beinhalten Lymphknotenmetastasen des Primärtumors, krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumor und Auftreten der Lebermetastasen < 12 Monate, Zahl der Lebertumoren > 1, Durchmesser der größten Lebermetastase > 5 cm sowie präoperativer CEA-Spiegel über 200ng/ml (Fong-Score, Tabelle 1) (S3 Leitlinie kolorektales Karzinom 2019, Fong *et al.*, 1999, Reissfelder *et al.*, 2009). Insbesondere Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen scheinen hingegen auch von einer tumorreduzierenden R2-Resektion zu profitieren. Weiterhin kann bei diesen Patienten durch die Senkung der Tumorlast in der Leber die oft belastende Flush-Symptomatik wesentlich gebessert werden.

Weitere Tumorentitäten des Gastrointestinaltraktes, wie das Pankreas- oder Magenkarzinom, scheinen weitaus weniger von einer Metastasenresektion zu profitieren. Entsprechend kann diese außerhalb von Studien nicht generell empfohlen werden. Beispielhaft kann an dieser Stelle die Renaissance/FLOT5 Studie (NCT02578 368) erwähnt werden, die eine Metastasenresektion nach vorausgegangener Chemotherapie beim limitiert metastasierten Magen- und ösophagogastralen Übergangstumor untersucht. Patienten mit isolierten Lebermetastasen

Tabelle 1 Eine präoperative Prognoseabschätzung bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ermöglicht der Clinical Score nach Fong et al. (Fong et al., 1999)

Anzahl der positiven Kriterien	2-Jahres-Überleben
0–2 Punkte	75 %
3–4 Punkte	60 %
5–7 Punkte	43 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

von Sarkomen oder des Nierenzellkarzinoms scheinen hingegen von einer Leberresektion nach aktueller Datenlage zu profitieren.

Bildgebende Diagnostik

Diagnostik von Lebermetastasen

Im Rahmen von malignen Grunderkrankungen ist bei der Diagnostik von Lebermetastasen das primäre Interesse, abzuklären, ob überhaupt hepatische Filiae vorliegen. Wenn Leberläsionen vorliegen, muss zwischen Filiae und gutartigen herdförmigen Veränderungen (z. B. Zysten, Hämangiome, Adenome, FNH etc.) differenziert werden. Im Weiteren sollte die Frage beantwortet werden, wie viele Metastasen vorhanden sind und in welcher Lokalisation diese liegen. Dies entscheidet über die Möglichkeit einer eventuellen chirurgischen Resektion oder einer interventionellen Ablation. Unter Chemotherapie im Verlauf müssen insbesondere Größenänderungen, z. B. nach RECIST-Kriterien, bestimmt und neu aufgetretene Metastasen erkannt werden.

Die am weitesten verbreitete diagnostische Methode ist die Sonographie. In den Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften wird sie bei vielen Malignomen als primäre Diagnostik empfohlen. Sie hat jedoch lediglich eine vergleichbar geringe Sensitivität von etwa 71 %. Der Einsatz von Echosignalverstärkern verspricht zwar eine Verbesserung der Methode (Sensitivität 88 %), eine Vergütung dieses Kontrastmittels ist aber bislang nicht geklärt.

So ist die Spiral-Computertomographie (SCT) mit dem Einsatz eines jodhaltigen, intravenös verabreichten Kontrastmittels die am weitesten akzeptierte Diagnostik. Mit den neuen SCT-Generationen, die mehrere Schichten in einer Röhrenrotation aufnehmen können (MSCT), sind Aufnahmen der Leber in unterschiedlichen Kontrastperfusionsphasen möglich. Eine Reduktion der Schichtdicke kann die Detektion von Leberläsionen nachhaltig verbessern, was das Potenzial der MSCT unterstreicht. Die Sensitivität, die bei einer Schichtdicke von 10 mm 70 % beträgt, steigt in Abhängigkeit der Reduktion der Schichtdicke: 75 % Sensitivität bei 8 mm Schichtdicke, 84 % bei 6 mm Schichtdicke und 89 % bei 2–4 mm Schichtdicke. Durch erhöhtes Bildrauschen beträgt die Sensitivität bei 1 mm Schichtdicke wieder nur 85 % (Kopp *et al.*, 2002). Eine sogenannte arterielle Phase wird erfasst durch die Untersuchung zum Zeitpunkt des ersten Durchgangs des Kontrastmittels via Leberarterie in das Organ. Dabei können hypervaskularisierte Metastasen (z. B. Karzinoide, GIST, Mammakarzinome, Nierenkarzinome etc.) besser detektiert werden. Zu einem etwas späteren Zeitpunkt, wenn die Hauptmenge des Kontrastmittel-Bolus zum ersten Mal via Pfortader in die Leber gelangt, wird die sogenannte portal-venöse Phase abgebildet. Da die Leber zu 75 % portal-venös durchblutet ist, die Metastasen aber ausschließlich arteriell versorgt werden, empfiehlt sich diese Kontrastmittelphase.

Die Kernspintomographie (MRT) ermöglicht im Gegensatz zur CT den Einsatz von organspezifischen Kontrastmitteln, was zurzeit die höchste Sensitivität in der Diagnostik von Leberläsionen bietet. Diese Kontrastmittel werden entweder direkt in die Hepatozyten aufgenommen (Mn-DPDP, Gd-BOPTA, Gd-EOB) oder im retikuloendothelialen System (RES) der Leber gespeichert (SPIO, USPIO). Dadurch sind lebergewebsfremde oder RES-freie Läsionen mit höchster Sensitivität zu erkennen. Daher sollte diese Diagnostik vor der geplanten chirurgischen Resektion oder interventionellen Ablation durchgeführt werden, um zusätzliche, bisher nicht erkannte Metastasen auszuschließen (Bartolozzi *et al.*, 2004, Beziat *et al.*, 2004, Sica

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

et al., 2002). Durch den Einsatz unterschiedlicher Sequenzprotokolle gelingt es zudem, in verschiedenen Wichtungen, selektiven Fettsättigungstechniken, wasserselektiven Anregungen sowie in dynamischen Kontraststudien in der Charakterisierung von Leberläsionen deutliche Vorteile gegenüber den anderen diagnostischen Verfahren zu bieten. Dabei sind moderne Hochfeld-MRT in der Lage, die Leber in einer Atemanhaltephase oder in Atemtriggerung, frei von Bewegungsartefakten, in vergleichbar dünnen Schichten (3–5 mm) und gleicher Auflösung (5122 Matrix) wie in der CT zu untersuchen.
MRT und MSCT sind heute in der Lage, neben der Segmentzuordnung von Herden angiographische Darstellungen der Lebergefäßversorgung, vergleichbar der Katheterangiographie, zu bieten. Die MRT ist zurzeit jedoch hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen die genaueste Diagnostik.

Kolorektale Lebermetastasen

Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickelt im weiteren Verlauf Lebermetastasen (Elferink *et al.*, 2015, Manfredi *et al.*, 2006, van der Geest *et al.*, 2015, van der Pool *et al.*, 2012). Sogenannte synchrone Lebermetastasen liegen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des kolorektalen Karzinoms bei etwa 20–30 % der Patienten vor. Nur etwa ein Fünftel dieser synchronen Lebermetastasen sind in kurativen Interventionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung resektabel. Das Risiko für das Auftreten von metachronen Lebermetastasen nach kolorektalem Karzinom beträgt nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom UICC-Stadium (UICC I–III) 10–30 %.
Bei Patienten mit isolierten, resektablen Lebermetastasen besteht prinzipiell die Indikation zur primären Resektion als einzig kurativer Therapieansatz. Hierbei gilt es prognostische Faktoren zu berücksichtigen, wie den eingangs erwähnten Fong-Score. Bei ungünstigen Prognosefaktoren kann im Einzelfall eine zuvor durchgeführte Chemotherapie die bessere Behandlungsoption sein (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2019). Im Im Allgemeinen kommen aber nur etwa 10–30 % aller Patienten mit Lebermetastasen für eine primäre Resektion infrage. Durch intensivierte Chemotherapie (ggf. in Kombination mit lokal abladierenden Maßnahmen sowie portal-venöse Embolisation) wird versucht, den Anteil der Patienten mit kurativ resektablen Lebermetastasen auf 30–40 %, in manchen Studien gar bis 60 %, zu steigern (Folprecht *et al.*, 2010, Grundmann *et al.*, 2008, Mentha *et al.*, 2007, Nordlinger *et al.*, 2009).
Als erste orientierende Untersuchung wird zum Nachweis von Lebermetastasen zunächst die perkutane B-Bild-Sonographie des Abdomens vorgenommen. Die Sensitivität und Spezifität der B-Bild-Sonographie für den Nachweis von Lebermetastasen liegt bei 70–80 %. Es ist anzunehmen, dass durch die Verwendung der kontrastmittelverstärkten Sonographie der sonographische Nachweis von Lebermetastasen noch weiter verbessert werden kann.
Als Standardverfahren für die Beurteilung des Ausmaßes einer Lebermetastasierung und möglicherweise Vorliegen extrahepatischer Tumormanifestationen stehen die Spiral-CT-Untersuchung (Mehrzeilenspiral-CT; Schichtdicke < 5 mm, 2-Phasen, koronare Rekonstruktion, 1,5-mm-Rekonstruktion zur Gefäßdarstellung und Volumetrie) und die Magnetresonanztomographie (1,5 Tesla, Schichtdichten

Standardverfahren für die Beurteilung des Ausmaßes einer Lebermetastasierung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

2–4 mm, 3D-GRE-Technik, 5 Phasen, Gefäßdarstellung) jeweils mit intravenöser Kontrastmittelapplikation zur Verfügung. Für die Diagnostik kleinerer Lebermetastasen hat die kontrastmittelverstärkte MRT gegenüber der konstrastmittelverstärkten Spiral-CT-Untersuchung Vorteile, während die KM-verstärkte Spiral-CT-Untersuchung für den Nachweis extrahepatischer mesenterialer Tumormetastasen besser geeignet ist (Bipat *et al.*, 2005). Bei beiden bildgebenden Verfahren ist die Erkennung kleiner peritonealer Metastasen und kleiner Lymphknotenmetastasen sowie die Beurteilung der Lebermetastasierung nach neoadjuvanter Therapie (Abgrenzung zwischen Tumorregression und vitalem Resttumor) nur bedingt möglich. Als ergänzende Untersuchungsmethode ist der Einsatz der Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) zu werten mit Tumorsensibilität bei der Bestimmung extrahepatischer Tumorherde und bei der Diagnose intrahepatischer Rezidive nach Leberresektion oder neoadjuvanter Therapie. Der Einsatz der PET/CT-Untersuchung bei Patienten mit Lebermetastasen erscheint insbesondere bei Hochrisikopatienten mit einem Fong-Score von > 2 von wesentlicher Bedeutung zu sein.

Prätherapeutische Prognosebeurteilung bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

prätherapeutische Prognosebeurteilung

Für die prätherapeutische Prognosebeurteilung wurden verschiedene Scoring-Systeme evaluiert. Die gängigste Prognoseabschätzung bei Patienten mit Lebermetastasen erfolgt mit dem Clinical Score von Fong et al. (Fong *et al.*, 1999), der verschiedene Risikofaktoren jeweils mit einem Punkt bewertet und anschließend addiert. Zu den Risikofaktoren gehören:

- Lymphknotenmetastasen des Primärtumors
- krankheitsfreies Intervall zwischen Primärtumor und dem Auftreten der Lebermetastasen < 12 Monate
- Zahl der Lebertumoren > 1
- Durchmesser der größten Lebermetastase > 5 cm
- präoperativer CEA-Spiegel über 200 ng/ml

In der genannten Studie von Fong et al. an 1 001 Patienten mit erfolgter Leberresektion wegen kolorektaler Metastasen ergab sich bei Anwendung des Scores eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % bei Patienten mit 0 Punkten und von 14 % bei Patienten mit 5 Punkten (Tabelle 1). Standardisierte Score-Systeme wie der Nordlinger-Score oder der Iwatsuki-Score ergaben in anderen Untersuchungen keine einheitlichen Ergebnisse (Reissfelder *et al.*, 2009).
Andere prognoserelevanten Klassifikationen von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen unter Berücksichtigung des lokoregionären Tumorbefundes, des bilobären Nachweises von Lebermetastasen und der Anzahl der Lebermetastasen (> oder < 5 Lebermetastasen) oder einer zusätzlichen extraabdominalen Tumorlokalisation wurden bisher nicht ausreichend validiert (Zakaria *et al.*, 2007). Weiterhin wird die synchrone im Vergleich zur metachronen Metastasierung als prognostisch ungünstig betrachtet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Indikation zur Resektion von kolorektalen Lebermetastasen

Indikationsstellung zur Resektion

Die Indikationsstellung zur Resektion von Lebermetastasen erfolgt vor dem Hintergrund einer Prognoseabhängigkeit von einer hepatischen Metastasierung (Cummings *et al.*, 2007, Kopetz *et al.*, 2009). Aufgrund dessen sollte eine Resektion von kolorektalen Lebermetastasen immer angestrebt werden.
Die Festlegung eines differenzierten Therapiekonzepts kann anhand folgender Parameter beurteilt werden:
Generelle Indikationsstellung:

- Allgemeine Operabilität des Patienten unter Berücksichtigung der Komorbidität
- Technische Operabilität, d. h. ist das Therapieziel der lokalen R0-Resektion erreichbar?
- Funktionelle Operabilität, d. h. resultiert eine ausreichende funktionelle Leberreserve (FLR) nach Leberresektion?

Differenziertes Therapiekonzept:

- Mindestens zwei benachbarte Lebersegmente können mit vollständig erhaltener vaskulärer und biliärer Versorgung erhalten werden
- Berücksichtigung von Score-Systemen zur Prognoseabschätzung
- Möglichkeit der R0-Resektion extrahepatischer Metastasen
- Erfahrenes interdisziplinäres Zentrum
- Beurteilung der zeitlichen Reihenfolge für die Resektion des Primärtumors und der Lebermetastasen (Resektion des Primärtumors vor der Resektion der Lebermetastasen oder umgekehrt?)
- Indikation bei fortgeschrittener Lebermetastasierung mit begrenztem Zeitfenster für die kurative Resektion (z. B. zentrale Lokalisation der Lebermetastasen mit noch bestehender lokaler Operabilität, fortgeschrittene bilobäre Lebermetastasierung oder T3/4, N+ Rektumkarzinom mit Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie und hepatischer Metastasierung)

Eine geeignete Möglichkeit für Onkologen und Chirurgen, Kriterien für die Entscheidungsfindung bezüglich der bestmöglichen Therapie von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zu evaluieren, ist in dem Entscheidungsmodell „Oncosurge" dargestellt (Poston *et al.*, 2005). In einer Validierungsstudie konnte eine überzeugende Übereinstimmung der nach dem Entscheidungsmodell vorgeschlagenen Therapieempfehlung für Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen im Vergleich zu einem interdisziplinären Expertengremium in über 95 % der Fälle gezeigt werden.
Patientenadaptierte individuelle Therapiekonzepte sollten immer in interdisziplinären Boards besprochen werden, da dies nachweislich zu einer Prognoseverbesserung führt (Rentsch and Schiergens, 2018, Schiergens *et al.*, 2017)

Präoperative Einschätzung des verbleibenden Lebervolumens

future liver remnant (FLR)

Die Beurteilung des Volumens des verbleibenden Restlebergewebes (future liver remnant: FLR) durch CT oder MRT ist insbesondere bei erweiterten Leberresektionen oder vorgeschädigter Leber von Bedeutung. Mindestanforderung an die Größe der Restleber (FLR) sind 20–25 % des gesunden Lebergewebes bei Patienten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

mit normaler Leber, 40 % bei Zustand nach Zytostatikatherapie, Fettleber, Fibrose und Diabetes und 50–60 % bei Patienten mit Child-A-Leberzirrhose (Furrer *et al.*, 2007). Ist die funktionelle Leberreserve (FLR) nach Erreichen der angestrebten R0-Situation auf Basis der Bestimmung der entsprechenden Lebervolumina (Gesamtlebervolumen und verbleibendes Restlebervolumen nach Resektion) voraussichtlich nicht ausreichend, besteht in der portal-venösen Embolisation (PVE) eine weitere vorbereitende Therapieoption (May and Madoff, 2012). Nach präoperativer Lebervolumetrie kann durch die portal-venöse Embolisation des vorgesehenen Resektionsareals eine Hypertrophie der verbleibenden Restleber induziert und damit die funktionelle Kapazität des verbleibenden Leberparenchyms verbessert werden (Ribero *et al.*, 2007). 4–5 Wochen nach portal-venöser Embolisation und nochmaliger bildgebender Kontrolle kann die Leberresektion oder gegebenenfalls eine zusätzliche arterielle Embolisation erfolgen. Des Weiteren kann die vorgesehene Therapie in ein zwei- oder mehrzeitiges Vorgehen umgewandelt oder mit lokal destruierenden Maßnahmen (RFA, SIRS) kombiniert werden.

Differenzierte operative Therapie kolorektaler Lebermetastasen

zeitliche Reihenfolge der Resektion des Primärtumors

Planung der zeitlichen Reihenfolge der Resektion des Primärtumors und der Lebermetastasen, Berücksichtigung lokal destruierender Therapieverfahren und extrahepatischer sekundärer Tumormanifestationen.

1. Das klassische Konzept bei resektablem Primärtumor und resektablen Lebermetastasen besteht üblicherweise in der Resektion des operablen Primärtumors und sekundär in der Entfernung der resektablen Lebermetastasen (zweizeitiges Standardvorgehen: erst Resektion des Primärtumors, dann Resektion der Lebermetastasen).
2. Bei begrenzter Lebermetastasierung und geplant begrenzten Leberresektionen (periphere atypische Resektion, < 2 Lebersegmente), Lokalisation des Primärtumors im rechten Kolon und nur geringer Begleitmorbidität kann auch eine synchrone Resektion von Primärtumor und Lebermetastasen mit nicht wesentlicher Erhöhung der perioperativen Morbidität im Einzelfall vorgenommen werden (einzeitige Resektion: Resektion des Primärtumors und der Lebermetastasen während einer Operation). Bei ausgedehnteren und erweiterten Resektionen, mit relevanter Begleitmorbidität und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon oder Rektum steigt allerdings die perioperative Letalität nach einzeitiger Resektion auf über 8 % an (Reddy *et al.*, 2007) im Vergleich zu 1–2 % bei der synchronen Resektion von Primärtumor und Lebermetastasen mit geringerem Schwierigkeitsgrad und geringer Begleitmorbidität. Deshalb wird bei Patienten mit vorhersehbar ausgedehnten und erweiterten Resektionen in der Regel ein zweizeitiges Vorgehen empfohlen und die Erholung des Patienten nach dem Ersteingriff abgewartet. Können die Lebermetastasen im Rahmen des zweiten Eingriffs z. B. bei bilobärer Metastasierung der Leber nicht sicher komplett entfernt werden oder ist das verbleibende Lebervolumen nicht ausreichend, kann auch ein mehrzeitiges Vorgehen indiziert sein, mit erneuter Resektion oder gegebenenfalls in Kombination mit lokal abladierenden Verfahren oder nach erfolgter portal-venöser Embolisation zur Hypertrophie-Induktion der Restleber.
3. Gerade bei fortgeschrittener Lebermetastasierung und/oder kritischer Lokalisation der Metastasen, bei der eine Inoperabilität droht kann auch eine „liver-first"-Herangehensweise gewählt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Bei unklarer oder nicht gegebener Resektabilität wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen, mit dem Ziel, durch die Induktion einer Metastasenregression (Downsizing) wieder das Stadium der lokalen Resektabilität zu erreichen (Capussotti and Muratore, 2006, Mentha *et al.*, 2007).
4. Lokal destruierende Verfahren (RFA, SIRT) kommen als zweitrangige Behandlungsoptionen entweder in Kombination mit operativ resezierenden Maßnahmen oder als alleinige Therapiemaßnahme mit bzw. ohne CTx bei technisch oder funktionell nicht operablen Patienten infrage. Aktuelle Daten weisen auf ein besseres onkologisches Ergebnis der offen oder laparoskopisch durchgeführten RFA hin, im Gegensatz zur perkutanen RFA. Bei kleinen Lebermetastasen < 3 cm beträgt die Rezidivrate nach lokal offen chirurgisch oder laparoskopisch durchgeführter RFA weniger als 4 %, steigt aber bei größeren Herden (Durchmesser 3–5 cm/> 5 cm: Rezidivrate: > 20 %/50 %) oder perkutaner RFA (16–60 %) deutlich an (Mulier *et al.*, 2005).
5. Eine synchrone Metastasierung von Leber und Lunge stellt als extrahepatische Manifestation keine Kontraindikation zur geplanten Metastasenresektion dar, sofern beide Tumorlokalisationen potenziell kurativ (R0) operativ behandelbar erscheinen und die funktionelle hepatische und funktionelle Operabilität gegeben ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach kurativer Resektion von Leber- und Lungenmetastasen liegen zwischen 25 % und 49 % (Miller *et al.*, 2007). Im Rahmen von Einzelfallentscheidungen kann eine Resektion von Lebermetasten auch bei nicht resektablen Lungenmetastasen vorgenommen werden, da die Lebermetastasierung als prognosebestimmend erachtet wird.
6. Die erneute Leber-Reresektion bei Rezidiv-Lebermetastasen ist bei gegebener funktioneller Organreserve und möglicher R0-Resektion mit geringer perioperativer Morbidität und Letalität durchführbar und mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 21 % und 49 % der Metastasenresektion als hepatischem Primäreingriff vergleichbar (Nishio *et al.*, 2007, Petrowsky *et al.*, 2002).
7. Für die Peritonealkarzinose bei Lebermetastasen existieren bisher nur Observationsstudien. Im Prinzip sollte jedoch auch in dieser Situation Tumorfreiheit angestrebt werden. Daher muss geklärt werden ob nach einer Induktionschemotherapie und Resektion von Metastasen bei Oligometastasierung im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie (u. a. Peritonektomie) die Voraussetzungen für eine HIPEC erreichbar sind (Randle *et al.*, 2015).

Operative Prinzipien und Techniken der Leberresektion

primäres Ziel der Resektion

Das primäre Ziel der Resektion von Lebermetastasen ist immer die anzustrebende R0-Resektion. Das Ausmaß der geplanten Leberresektion hängt von der Metastasenlokalisation (peripher versus zentral, unilobär versus bilobär) und der Beziehung zu zentralen Gefäß- und Gallenwegsstrukturen ab. Prinzipiell wird inzwischen ein histologisch gesicherter Sicherheitsabstand von > 0,5 mm als ausreichend angesehen. Neuere Studien zeigen zudem, dass Metastasen nur sehr selten zu einer Makrogefäßinfiltration führen und Metastasen mit direkter Beziehung zu den großen Gefäßen ohne erhöhtes Rezidivrisiko entfernt werden können, was de facto einer R1-Resektion entspräche (de Haas *et al.*, 2008). Das onkologische Ergebnis und die Prognose scheinen bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome nach atypischen oder anatomischen Leberresektionen nicht unterschiedlich zu sein (Sarpel *et al.*, 2009). Als klassische Resektionsverfahren kommen atypische Re-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

sektionen, anatomische Segment- oder Lappenresektionen, Hemihepatektomien und erweiterte Leberesektionen (mehr als vier Segmente) zur Anwendung.
Nach Laparotomie sollte immer eine systematische Exploration des Abdomens zur Prüfung auf extrahepatische Metastasen durchgeführt werden sowie zusätzlich, vor der geplanten Leberresektion, immer eine konventionelle (nicht kontrastmittelverstärkte) intraoperative Sonographie (IOUS) zur anatomischen räumlichen Zuordnung der Lebermetastasen zu zentralen Gefäß- und Gallenwegsstrukturen im Leberparenchym erfolgen.
Die prinzipielle, systematische Dissektion von makroskopisch unauffälligen Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale bietet keinen gesicherten Prognosevorteil für die Patienten, allerdings erlaubt sie bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall ein besseres postoperatives Staging und somit ein eventuelles Einbinden dieser Patienten in ein multimodales Studienprotokoll. Positive Hiluslymphknoten sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Trotzdem stellt der intraoperative Nachweis von befallenen Hiluslymphknoten heute keine absolute Kontraindikation mehr dar, da Patienten mit radikal resezierten Lebermetastasen und gleichzeitiger Entfernung aller befallenen Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 27 % erreichen können (Elias *et al.*, 2004). Neuere Arbeiten konnten zudem nachweisen, dass die Lokalisation der befallenen Lymphknotenareale (Region 1: Lig. hepatoduodenale und retropankreatisch bessere Prognose vs. Region 2: A. hep. com. und Tr. coeliacus) die Prognose wesentlich mitbestimmt (Adam *et al.*, 2008a).
Multiple Lebermetastasen stellen per se ebenfalls keine absolute Kontraindikation dar, sondern die OP-Indikation orientiert sich an der technischen und funktionellen Resektabilität.
Die Überlebensraten sind allerdings bei bilobärem Leberbefall, zentraler Metastasenlokalisation und zusätzlicher extrahepatischer Tumormanifestation reduziert (Kleespies *et al.*, 2009).

Besonderheiten der Leberresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie

Leberresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie

Bei Patienten nach präoperativer Chemotherapie sind mögliche zytostatikabedingte Einschränkungen der Leberfunktion zu beachten, wie z. B. die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) nach 5-FU-basierter Chemotherapie, das meistens Irinotecan-induzierte CASH-Syndrom (chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis) oder das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SDS) nach Therapie mit Oxaliplatin. In der Regel sollte nach vorhergehender Chemotherapie mindestens 5 Wochen bis zum resezierenden Lebereingriff gewartet werden, nach Gabe von Bevacizumab als Bestandteil einer Multichemotherapie mindestens 6 Wochen. (Nach Therapie mit Bevacizumab ist zudem vor einer Resektion eine CT-Kontrolle erforderlich, da therapiebedingte Pfortaderthrombosen beschrieben wurden, die eine Kontraindikation für eine Leberresektion bedeuten können.)
Nach Einleitung einer neoadjuvanten Chemotherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome sollte nach 3–4 Zyklen eine erneute bildgebende Reevaluation erfolgen, um ein gutes oder fehlendes Ansprechen des Tumors erkennen und das Therapiekonzept gegebenenfalls ändern zu können. Außerdem ist nach neoadjuvanter Chemotherapie mit vermeintlicher kompletter Tumorregression in der Bildgebung zu bedenken, dass sich in histologisch aufgearbeiteten Resektaten kolorektaler Lebermetastasen in mehr als 80 % der Präparate noch vitale Tumorzellen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

nachweisen ließen (Adam *et al.*, 2008b, Benoist *et al.*, 2006). Die Resektionsgrenzen nach neoadjuvanter Therapie kolorektaler Lebermetastasen sollten daher mit ausreichend weitem Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung der prätherapeutischen hepatischen Ausdehnung der Lebermetastasen festgelegt werden.

Prognose nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen

Überlebensraten

Nach R0-Resektion isolierter Lebermetastasen überleben nach 5 Jahren heutzutage ca. 40 % der Patienten (Jones *et al.*, 2016a, Kanas *et al.*, 2012). Bei erweiterten Indikationen mit extrahepatischem Tumorbefall, großen Lebertumoren > 10 cm, bilobärer Lokalisation der Lebermetastasen und mehr als fünf Lebermetastasen können immerhin noch 5-Jahres-Überlebensraten > 30 % erreicht werden (Adam *et al.*, 2008a, Figueras *et al.*, 2007, Hwang *et al.*, 2014). Nach neueren Untersuchungen scheint auch die R1-Resektion in Kombination mit einer aggressiven Chemotherapie zu verbesserten Überlebensraten zu führen (de Haas *et al.*, 2008, Park *et al.*, 2013). Aktuell rekrutierende Studien untersuchen weiterhin den Stellenwert eines maximalen Tumor debulkings (durchaus auch im Rahmen einer R2-Resektion) beim kolorektalen Karzinom (z. B. NCT01792934).
Nach primär resektbalen Lebermetastasen wird die Prognose vor allem determiniert durch Faktoren wie Größe, Lokalisation und Zahl der Metastasen sowie die Größe der Restleber. Auch klinische Faktoren wie der Allgemeinzustand, das erkrankungsfreie Intervall oder Risiko-Scores, wie z. B. den Fong-Score können in Betracht gezogen werden (s. o.)

Effektivität einer präoperativen Chemotherapie

präoperative Chemotherapie

Im molekularen Subgruppen des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) werden durch Einsatz moderner Chemotherapie Ansprechraten in einem Bereich von ca. 70 % beobachtet (Heinemann *et al.*, 2016). Durch weitere Intensivierung lässt sich dies sogar auf 85 % steigern (Modest *et al.* 2019, Cremolini *et al.* 2020).. Bei nicht resektablen Lebermetastasen konnte somit eine Konversion hin zu einer sekundären Resektion in bis zu 60 % der Patienten erreicht werden (Folprecht *et al.*, 2010).
Aufgrund der derzeitigen Datenlage wird in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen die Frage nach einer präoperativen Chemotherapie bei **resektablen kolorektalen Lebermetastasen** in Abhängigkeit von der Prognose der Erkrankung zu entscheiden (s. o.). Primär resektable Tumormanifestationen mit prognostisch günstigen Kriterien sollten der primären Resektion zugeführt werden, da in dieser Situation der klinische Nutzen einer neoadjuvanten/präoperativen Therapie nicht sicher belegt ist (Nordlinger *et al.*, 2008). Dies trifft insbesondere auch auf kleine Metastasen (≤ 1 cm) zu, da diese durch eine initiale Chemotherapie oftmals nicht mehr aufgefunden werden können.
Bei Patienten mit **resektabler Lebermetastasierung** und **ungünstiger Prognose** kann hingegen primär eine systemische Therapie erfolgen, wenn die Dynamik der Tumorerkrankung gerade bei synchroner Metastasierung unklar ist und eine präoperative Beobachtungsphase unter Chemotherapie hilfreich ist, um die Geschwindigkeit und das Muster der Metastasierung einzuordnen. Kann durch die systemische Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, so soll

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

die Resektion möglichst zeitnah (d. h. nach 2–3 Monaten) angestrebt werden (S3-Leitlinie).
Patienten mit einer potenziell resektablen Metastasierung sollen mit Hilfe einer möglichst effektiven Konversionstherapie einen Zustand erreichen, in dem eine Resektabilität gegeben ist. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder mit raschem Progress der Erkrankung profitieren gleichfalls von einer möglichst wirksamen chemotherapeutischen Intervention. Das für diese Behandlungsgruppe im Vordergrund stehende Therapieziel der möglichst hohen Remissionsinduktion wird am ehesten durch Kombinationstherapien erreicht. Bei gutem Ansprechen der Erkrankung auf die Systemtherapie wird empfohlen, die Resektabilität regelmäßig (z. B. alle 2–3 Monate) in einer multidisziplinären Tumorkonferenz zu überprüfen (S3-Leitlinie).
Bei primär nicht resektabler Erkrankung soll zunächst eine systemische Tumortherapie erfolgen. Entsprechend der Patientencharakteristika, den Erwartungen des Patienten sowie den molekularen Charakteristika des Tumors soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden. Ebenso sollte bei gutem Ansprechen regelmäßig (z. B. alle 2–3 Monate) eine Resektabilität überprüft werden (S3-Leitlinie).
Kann durch die systemische Therapie eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, so soll die Resektion möglichst zeitnah (d. h. nach 2–3 Monaten) angestrebt werden (S3-Leitlinie).

Adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Adjuvante Chemotherapie

Der Nutzen einer adjuvanten/additiven Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastsen ist nicht sicher belegt (S3-Leitlinie). Auch wenn retrospektive Analysen z. T. einen Einfluss auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben beschreiben, so besteht bei fehlender Randomisierung ein beträchtliches Risiko für eine Fehlbeurteilung. Die z. T. gepoolten Analysen prospektiver Untersuchungen zu dieser Fragestellung fanden keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Entsprechend sollte nach aktueller S3-Leitlinie eine adjuvante/additive Chemotherapie nach Resektion von Metastasen nicht erfolgen. Zur Klärung der Wertigkeit der adjuvanten Chemotherapie nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen sollte den Patienten die Möglichkeit gegeben werden, an aktuell rekrutierenden Studien zu diesem Thema teilzunehmen.

Lokalablative Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen

Lokalablative Therapieverfahren

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von radiologisch bildgeführten Therapieverfahren entwickelt und etabliert, die eine lokale bzw. lokoregionäre Tumordestruktion bei minimaler Invasivität ermöglichen. Im Gegensatz zu minimal-invasiven Eingriffen unter optischer Bildführung ist die Behandlung in parenchymatösen Organen wie der Leber ohne wesentliches Trauma möglich. Entsprechend offensiver kann die Indikationsstellung für einen ablativen Eingriff in einer palliativen Situation gestellt werden. Die Leitlinienkommission der **ESMO** zum metastasierenden kolorektalen Karzinom hat 2016 erstmals für die Empfehlungen zum Einsatz bildgeführter Tumorablationen den Begriff des „**Werkzeugkastens für lokal ablative Verfah-**

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

ren" aufgenommen, aus dem nach interdisziplinärem Entscheid nach den Kriterien Patientencharakteristika, technische Faktoren und der vorhandenen Expertise gewählt werden kann (Van Cutsem *et al.*, 2016). Zu unterscheiden sind potentiell kurative, in ihrer Intention auf vollständige Ablation der Metastase mit tumorfreien Ablationsrändern (A0-Ablation) zielende Tumordestruktion (z. B. RFA, MWA, HDR Brachytherapie) von lokoregionären Verfahren wie TACE oder SIRT, bei denen das beste erreichbare Ergebnis in der Regel eine partielle Remission ist [Abb. 1].

Zuletzt ist eine Gruppe von Patienten mit **oligometastasierten Tumoren** in den Fokus gerückt, die bei lokaler Behandlung durch Ablation oder Chirurgie trotz multipler Metastasierung Langzeitüberleben erreichen. Eine gezielte Selektion dieser nach Tumorentität heterogenen Patienten für lokale Therapien ist im klinischen Alltag schwierig. Wichtig scheint eine wenig aggressive Tumorbiologie mit begrenzter Anzahl an Tumoren (häufig erwähnte Grenze: ≤ 5 Herde) in wenigen Organsystemen (Weichselbaum and Hellman, 2011). Entsprechend eignen sich zur Einschätzung der biologischen Aggressivität in der Regel die Extrapolation des krankheitsfreien Intervalls, des Metastasierungsmusters und des Ansprechens auf Chemotherapie. Das tiefergehende Verständnis molekularer Mechanismen befördert derzeit die Entwicklung geeigneter Biomarker. Lokale Ablationsverfahren erlauben aufgrund ihrer minimalen Invasivität eine breite Indikationsstellung nicht nur in eher palliativen Konstellationen, sondern beispielsweise auch als Konsolidierungstherapie nach erfolgreicher Induktionschemotherapie oder für „drug holidays" bei numerisch begrenzter Metastasenzahl (Benoist *et al.*, 2006).

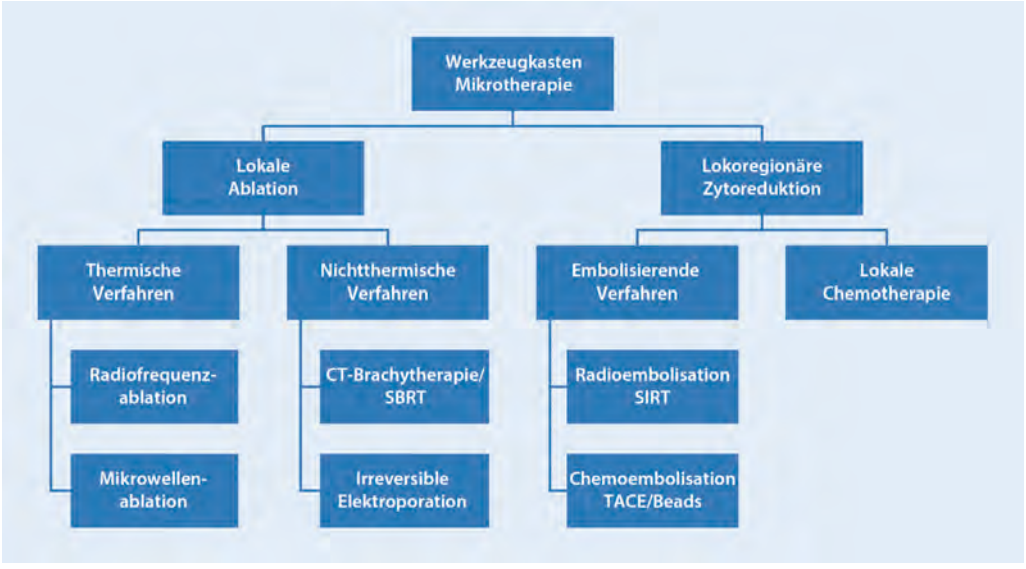


Abbildung 1 „Toolbox" bildgeführter ablativer Therapieverfahren. Das Schema wurde für das metastasierte kolorektale Karzinom von der European Society forMedical Oncology (ESMO) übernommen. Links: Verfahren mit der Intention einer vollständigen lokalen Ablation. Rechts: lokoregionäre Verfahren mit i. d. R. nur partieller Remission. SBRT „stereotactic body irradiation", SIRT selektive interne Radiotherapie, TACE transarterielle Chemoembolisation

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Bei hepatisch isolierter, auch multipler Metastasierung kolorektaler Karzinome kann durch lokale Ablation oder Resektion Langzeitüberleben > 10 Jahre erreicht werden (Van Tilborg *et al.*, 2011). Hinweisend auf die Aggressivität eines Tumors kann das Metastasierungsmuster sein. Daten chirurgischer Resektionen zeigen den Verlust eines regelhaften 5-Jahresüberlebens, wenn die lymphogene Aussaat das Lig. Hepatoduodenale überschreitet und das Retroperitoneum betrifft (Adam *et al.*, 2008a).

In einer **Metaanalyse** einer Expertenkommission wurde bei 1613 ausgewerteten Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 31 % (17–51 %) nach Thermoablation beschrieben. Allerdings sind bei fast allen Studien nur die Patienten behandelt worden, die nicht resektabel waren. Bei Patienten, die prinzipiell auch resektabel waren, zeigten die thermoablativen Verfahren ein 5-Jahres-Überleben von 50 %. Dabei hat die Durchführung einer Ablation einen großen Einfluss – das 5-Jahres-Überleben nach perkutaner, laparoskopischer und offener Anwendung wurde mit 30, 28 und 21 % bestimmt. Dass die perkutane Ablation signifikant besser bezüglich Morbidität, Hospitalisierungsdauer und Komplikationsrate abschnitt, ist naheliegend (Gillams *et al.*, 2015). In diesem Positionspapier wurde weiter beschrieben, dass v. a. Tumoren unter 3 cm besonders gut geeignet sind, da verschiedene Autoren die Rezidivrate bei Metastasen über 5 cm zwischen 27 und 45 % beschrieben haben (Hammill *et al.*, 2011, Nielsen *et al.*, 2013), wohingegen Metastasen mit einer Größe von unter 3 cm mit einer Rezidivrate von knapp 3 % behandelt werden können (Hammill *et al.*, 2011). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass bei Metastasen < 4 cm die Lokalrezidivrate nach Thermoablation mit 6 % in derselben Größenordnung lag wie die bei der chirurgischen Resektion (Tanis *et al.*, 2014). Weitere Einflussgrößen sind die Anzahl an Tumoren und das Tumorvolumen. Genereller Konsens ist, dass maximal 5 Metastasen behandelt und nur in ausgewählten Fällen überschritten werden sollte.

Ein Beispiel für eine randomisierte Studie zu lokaler Tumortherapie an der Grenze zwischen kurativer und palliativer Intention ist die **CLOCC Studie** (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 40 004), die bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom die Ergänzung von lokaler Ablation mittels RFA (häufig kombiniert mit Leberteilresektion) zu systemischer Chemotherapie getestet und nicht nur eine erhebliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS, 168 vs. 99 Monate), sondern auch einen hoch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber systemischer Chemotherapie allein demonstriert hat (OS nach 3 Jahren 569 vs. 552 % und nach 8 Jahren 359 vs. 89 %) (Ruers *et al.*, 2017). Die Einschlusskriterien mit bis zu 10 Tumoren sprengten hierbei die akzeptierten Grenzen einer Oligometastasierung, wobei die Behandlungsintention immer in vollständiger Tumorfreiheit nach dem Eingriff bestand.

Im Vergleich zur RFA ist bei der **MWA** der Leistungseintrag wesentlich höher. Daher ist es mit der MWA prinzipiell möglich, größere Ablationsareale zu erzielen bei potentiell geringerer Randrezidivrate in der Nähe kritischer Strukturen (Groeschl *et al.*, 2014). In einer randomisierten Studie, die Resektion und MWA miteinander verglich, konnte kein signifikanter Vorteil für eines der beiden Verfahren gefunden werden, vermutlich da die Studie mit 30 eingeschlossenen Patienten zu wenig „Power" hatte. Das mittlere Überleben in dieser Gruppe lag bei MWA bei etwa 27 Monaten vs. 25 Monaten bei der Resektion – wohingegen in der MWA-Gruppe das krankheitsfreie Überleben mit 11,3 vs. 13,3 Monaten geringfügig schlechter war (Shibata *et al.*, 2000).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Einschränkungen der thermischen Ablationstechniken - einschließlich großer Tumorgröße, Kühleffekte benachbarter Gefäße und Lage des Tumors in der Nähe thermosensitiver Strukturen wie zentrale Gallengänge - haben zur Entwicklung der bildgesteuerten Brachytherapie mit hoher Dosisrate (**HDRBT**) geführt (Bretschneider *et al.*, 2015, Ricke *et al.*, 2004). In einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie von Ricke et al. stellte sich heraus, dass die wiederholte Brachytherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bereits vor den Salvage-Chemotherapien der wichtigste Prognosefaktor war. Bei Patienten, die mit kombinierter lokaler Brachytherapie und systemischer Salvage-Chemotherapie behandelt wurden, war der Überlebensvorteil am größten (Ricke *et al.*, 2010).

Transarterielle lokoregionäre Therapieverfahren kolorektaler Lebermetastasen

Transarterielle lokoregionäre Therapieverfahren

Unbeantwortet ist derzeit die Frage, ob extensive lokale Tumorablation auch in palliativer Intention als „Cytoreduktion" einen Überlebensvorteil generieren kann. Dies betrifft insbesondere den Einsatz der transarteriellen Chemoembolisation (**TACE**) und transarteriellen Radioembolisation (TARE/Synonym selektive interne Radiotherapie [**SIRT**]), bei denen in aller Regel nur eine partielle Remission erreicht wird.

Bei den transarteriellen Therapien von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms spielen die Chemoembolisation mit medikamentenbeladenen Partikeln (Drug eluting beads, DEB-TACE) und v. a. die SIRT eine wesentliche Rolle. Beiden Therapieformen gemeinsam ist das zugrunde liegende Therapieprinzip. Das Lebergewebe wird im Wesentlichen über die Pfortader versorgt, während Metastasen überwiegend durch die Leberarterie versorgt werden. Daher kommt es nach selektiver Gabe von DEB bzw. Radioembilisat über die Leberarterie zu einer viel höheren Konzentration von Chemo- bzw. Radioembolisat im Tumor im Vergleich zum gesunden Lebergewebe.

Die **TACE** konventionell mit Lipiodol (cTACE) oder mit medikamentenbeladenen Partikeln (DEB-TACE) ist in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) etabliert und findet sich in den Leitlinien der Fachgesellschaften wieder (European Association For The Study Of The *et al.*, 2012, Mahnken *et al.*, 2013). Potenzieller Vorteil ist, dass das an die Partikel gebundene Chemotherapeutikum (z. B. Doxorubicin als DEBDOX) protrahiert abgegeben wird mit einer somit verlängerten Kontaktzeit zum Tumor sowie geringerem systemischen Peak mit weniger systemischen Nebenwirkungen (Lammer *et al.*, 2010).

Bei der DEB-TACE kolorektaler Metastasen wird typischerweise Irinotecan an Polyvinylalkohol (PVA) gebunden (sog. **DEBIRI**). Es existieren einzelne Studien der Phasen I/II und III, die sich mit der Verträglichkeit und Wirkung von DEBIRI befassen (Jones *et al.*, 2016b, Venturini *et al.*, 2016). In einer Phase-II-Studie wurde an 55 mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten 99 mal DEBIRI-TACE durchgeführt. Das Ein-Jahres-Überleben betrug 75 % mit einem medianen Überleben von 99 Monaten und einem progressionsfreien Überleben von 11 Monaten. Bei 7 Patienten konnte ein Downsizing zur Resektion erreicht und bei einem eine RFA der verbliebenen Metastasen durchgeführt worden (Martin *et al.*, 2011). In einer Phase-II-Studie von Bower et al. wurden ebenfalls 55 Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen eingeschlossen (Bower *et al.*, 2010). Insgesamt wurden 90 Behandlungen durchgeführt. Bei 42 % der Patienten konnte ein objektives Ansprechen ge-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

zeigt werden, und nur 4 % der Patienten hatten eine Progression der Metastasierung. Immerhin 20 % der Patienten konnten nach DEBIRI einer Resektion zugeführt werden.

In einer Phase-III-Studie von Fiorentini et al. wurden 74 Patienten randomisiert und 36 Patienten mit DEBIRI intraarteriell und 38 Patienten mit Folinsäure/5-Fluorouacil Irinotecan (FOLFIRI) systemisch behandelt (Fiorentini *et al.*, 2012). Das mediane Überleben lag bei 22 Monaten in der DEBIRI- vs. 15 Monaten in der FOLFIRI-Gruppe und auch das progressionsfreie Überleben lag mit 7 vs. 4 Monaten in der DEBIRI-Gruppe signifikant höher. Zudem war auch die Lebensqualität in der DEBIRI-Gruppe signifikant länger auf einem höheren Niveau. Offenbar können diese Effekte auch bei Patienten erzielt werden, die zuvor eine Irinotecan beinhaltende systemische Chemotherapie erhielten und unter dieser progredient waren. In einer Studie von Buthiani et al. wurden die Ergebnisse von 192 Behandlungen von Patienten mit vorheriger systemischer Chemotherapie mit 222 Behandlungen bei chemotherapienaiven Patienten verglichen (Bhutiani *et al.*, 2016). Dabei zeigte sich zwar eine Überlegenheit der chemotherapienaiven Patienten bezüglich Überleben und schwere Nebenwirkungen – allerdings konnte dennoch ein positiver Effekt der DEBIRI bewiesen werden.

Insgesamt ist die DEBIRI-TACE gut verträglich und mit einer geringen Toxizität verbunden – etwa 30 % der Patienten entwickeln Nebenwirkungen – wobei bei den meisten dieser Patienten ein Postembolisationssyndrom (Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Fieber) auftritt (Martin *et al.*, 2010).

Der **aktuelle Stellenwert der DEBIRI-TACE** liegt v. a. im Einsatz bei Patienten, bei denen die systemische Chemotherapie erfolglos ist oder – nach interdisziplinärem Konsens im Tumorboard – als primär neoadjuvante Therapie in Vorbereitung auf die Durchführung einer Resektion; beide Indikationen gelten auch für die Durchführung der Radioembolisation, die als konkurrierendes Verfahren gesehen werden kann.

Bei der **Radioembolisation (SIRT)** wurden 2 Therapieprinzipien kombiniert. Die Partikel wirken als Embolisat, welches das arterielle Gefäßsystem auf der Ebene der Arteriolen verschließt, und dienen zudem als Trägersubstanz für die eigentliche Strahlungsquelle, dem Betastrahler ^{90}Yttrium mit einer HWZ von 64,2 h.

Eine prospektive randomisierte Studie, in der 11 Patienten SIRT in Kombination mit 5-FU/Leukovorin und 10 Patienten 5-FU/Leukovorin allein erhielten, zeigte ein deutlich besseres Ansprechen der Kombinationstherapie (10 vs. 0 Patienten mit partiellem Ansprechen im Follow-up-CT) im Vergleich zur Chemotherapie allein. Signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie zeigten sich ebenfalls bzgl. der Zeit bis zur hepatischen Tumorprogression (18,6 vs. 3,6 Monate) und der Überlebensraten (29,4 vs. 12,8 Monate) (Van Hazel *et al.*, 2004).

In einer retrospektiven Multicenterstudie von Kennedy et al. aus 2015 wurden 606 Patienten von 11 US-Zentren ausgewertet (Kennedy *et al.*, 2015). Im Median hatten diese Patienten 2 unterschiedliche Chemotherapien erhalten, und bei 35 % der Patienten lagen neben der Lebermetastasierung auch eine begrenzte extrahepatische Metastasierung vor. Es kam bei 6,1 % zu Oberbauchbeschwerden, bei 5,4 % zu einer Hyperbilirubinämie, bei 3,6 % zu Aszites und bei 1,7 % zu gastrointestinalen Ulzerationen. In dieser Multicenterstudie lag das mediane Überleben – abhängig von der Anzahl der zuvor durchgeführten Chemotherapieschemata – bei 13,0, 9,0, 8,1 Monaten (2-/3-/4-Linie). Die Autoren fassen in einem Editorial (Kennedy, 2016) auf Basis prospektiver klinischer Studien (Hendlisz *et al.*, 2010,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Kennedy *et al.*, 2017, Kennedy *et al.*, 2015, Kennedy *et al.*, 2016) folgende Benefits und Empfehlungen zusammen:

- im Vergleich zur Salvagechemotherapie erreicht die Radioembolisation eine signifikant verbesserte lokale Kontrollrate, was klinisch bedeutsam ist;
- die Radioembolisation ist in der Lage, eine signifikant längere und z. T. auch bessere Lebensqualität und
- diese Effekte sowohl bei ausschließlich hepatisch metastasierten, als auch bei lokal begrenzter Metastasierung zu erzielen;
- die Radioembolisation kann dem Patienten eine (Chemo-)Therapiepause ermöglichen ohne die Gefahr einer rapiden Verschlechterung der Lebermetastasierung.

In den letzten Jahren wurden 3 randomisierte **Phase III Multicenterstudien** durchgeführt mit der Fragestellung, ob die Radioembolisation in „first line" einen Überlebensvorteil für den Patienten bringt (SIRFLOX, FOXFIRE und FOXFIRE Global). In diesen Studiendesigns wurden die Patienten mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms in zwei Studienarme randomisiert: 1. Arm Standardchemotherapie allein und 2. Arm Standardchemotherapie plus SIRT. In der SIRFLOX –Studie wurden in ersten Teilergebnissen veröffentlicht, dass es problemlos und ohne zusätzlichen Nebenwirkungen möglich ist, die SIRT in Kombination mit einer Standardchemotherapie durchzuführen. Bezüglich des gesamten progressionsfreien Überlebens gab es keine signifikanten Unterschiede – allerdings fand sich ein signifikanter Unterschied des medianen hepatischen progressionsfreien Überlebens (20,5 vs. 12,6 Monate) zugunsten der kombinierten Therapie (Ayoola and Ibraheem, 2016).
Die gepoolte Analyse aus den 3 Studien, in der über 1 000 Patienten subsumiert sind, wurde in 2017 veröffentlicht (Wasan *et al.*, 2017). Hier zeigte sich, dass die Zugabe von SIRT zur Erstlinien-FOLFOX-Chemotherapie bei Patienten mit Leber- und Leber-dominantem metastasierendem Darmkrebs das Gesamtüberleben im Vergleich zu FOLFOX allein nicht erhöhte. Daher kann die frühzeitige Anwendung von SIRT in Kombination mit einer Chemotherapie bei nicht ausgewählten Patienten nicht empfohlen werden. Um die Rolle von SIRT beim metastasierenden Dickdarmkrebs weiter zu definieren, sind eine sorgfältige Patientenauswahl und Studien zur Untersuchung der Rolle von SIRT als Konsolidierungstherapie nach einer Chemotherapie erforderlich (Wasan *et al.*, 2017). Explorative Subgruppenanalysen an den SIRFLOX- und FOXFIRE Global-Studien (n = 530 bzw. n = 209) zeigten, dass bei Patienten mit rechtsseitigem Primärtumor die mittlere Gesamtüberlebenszeit durch Zusatz von SIRT zu einer Standard-Chemotherapie signifikant verbessert wurde vs. Chemotherapie allein (22 vs. 17,1 Monate; p = 0,007), nicht jedoch für Patienten mit einem linksseitigen Primärtumor.

Chirurgische Resektion von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs

Chirurgische Resektion von Lebermetastasen nicht kolorektalen Ursprungs

Goldstandard der Behandlung isolierter Lebermetastasen ist – unabhängig vom Primärtumor – die vollständige chirurgische Resektion aller Herde mit tumorfreiem Resektionsrand (R0-Resektion) (Adam *et al.*, 2006, O'Rourke *et al.*, 2008, Weitz *et al.*, 2005). Bei ausgewählten Patienten kann ein 5-Jahres-Überleben von 30–60 % nach R0-Resektion erzielt werden (Chua *et al.*, 2011, Grassetto *et al.*, 2010, Groeschl *et al.*, 2012, Howlader *et al.*, 2011, Lermite *et al.*, 2010, Meloni *et al.*, 2009,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Pocard *et al.*, 2000, van Walsum *et al.*, 2012). Auch bei fortgeschrittenem Befall, z. B. bei Befall beider Leberlappen und/oder starker Vorschädigungen der Leber kann eine chirurgische Therapie sinnvoll sein, auch in Kombination mit lokal ablativen Verfahren (Abdalla *et al.*, 2004, Stang *et al.*, 2009, Tepel *et al.*, 2004).

Mammakarzinom

Von Autopsien wissen wir, dass mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Mammakarzinom im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen entwickelt (S3-Leitlinie Mamma). Bei der überwiegenden Zahl der betroffenen Patienten sind Lebermetastasen als Zeichen zu werten, dass die Erkrankung das Stadium der Dissemination erreicht hat. Auf die Leber beschränkt sind die Metastasen bei weniger als 5 % der Patientinnen (Meloni *et al.*, 2009). Von einer Resektion von Lebermetastasen scheinen insbesondere Frauen ohne extrahepatische Tumormanifestation zu profitieren. Entsprechend empfiehlt die derzeit gültige S3-Leitlinie bei einer begrenzten Anzahl, insbesondere isolierter Lebermetastasen eine Resektion zu evaluieren (S3-Leitlinie Mamma). Alternativ kann auch eine RFA oder stereotaktische Bestrahlung erwogen werden (Gordon *et al.*, 2014, Wang *et al.*, 2017). Faktoren, die die Entscheidung zur Resektion positiv beeinflussen sind in Tabelle 2 dargestellt. Nach lokaler Therapie sollte eine systemische Therapie angeschlossen werden. Im Einzelfall kann im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts eine Leberresektion aber auch bei mehreren oder bilateralen Lebermetastasen oder auch bei limitiertem, stabilem extrahepatischen Tumor, z. B. isolierten Knochenmetastasen, indiziert sein (S3-Leitlinie Mamma) (Adam *et al.*, 2006). Zusammengenommen kommen also nur sehr wenige Patientinnen für eine Leberteilresektion infrage. Bei diesen kann allerdings durch die Operation eine signifikante Lebensverlängerung erreicht werden (Chua *et al.*, 2011, Howlader *et al.*, 2011). Daher kommt der Auswahl der geeigneten Patienten mithilfe des präoperativen Stagings eine elementare Bedeutung zu. Die Abdomensonographie eignet sich hierbei vornehmlich als Screeningverfahren zur Detektion von Lebermetastasen. Um das genaue Ausmaß der Metastasierung zu bestimmen und eine exakte Operationsplanung durchführen zu können, sollte vor einer Leberresektion zusätzlich mindestens ein Schnittbildverfahren (Computertomographie oder Kernspinuntersuchung) und der kontrastmittelgestützte Ultraschall genutzt werden. Bei Verdacht auf extrahepatisches Tumorwachstum kann ein FDG-PET oder PET/CT helfen und die Rate an negativen Laparotomien verringern (Grassetto *et al.*, 2010).

Das chirurgisch-technische Vorgehen unterscheidet sich nicht von dem bei Metastasen anderer Primärtumoren. Es richtet sich nach der Lokalisation der Metastasen, dem Ausmaß der chemotherapeutischen Vorschädigung der Leber sowie dem verbleibenden Volumen der Restleber. Das Ziel sollte immer eine komplette Entfernung der Metastasen (R0-Resektion) sein.

Bei resektablen Metastasen ist die Operation das Vorgehen der Wahl. Lokal ablative Verfahren (wie die Radiofrequenzablation) sollten Patientinnen mit hohem Operationsrisiko vorbehalten bleiben, ebenso jenen mit zentral lokalisierten Metastasen, da deren Entfernung mit großem Parenchymverlust einhergeht. Für fraglich resektable Metastasen oder für Patienten mit geringer funktioneller Parenchymreserve stellt die Ablation eine Alternative zur Operation dar (Meloni *et al.*, 2009, O'Rourke *et al.*, 2008). In Einzelfällen kann die Kombination von chirurgischer Resektion mit interventioneller Ablation intraoperativ erwogen werden (Tepel *et al.*, 2004).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Tabelle 2 Negativ prognostische Faktoren bei Mammakarzinom mit resektablen Lebermetatasen.

Faktor	Referenz
Krankheitsfreies Intervall < 12 Monate	(Groeschl *et al.*, 2012, Lermite *et al.*, 2010, Meloni *et al.*, 2009)
Anzahl der Lebermetastasen > 1	(Pocard *et al.*, 2000)
Größe der Lebermetastasen > 2,5 cm	(Adam *et al.*, 2006, Bathe *et al.*, 1999)
Alter < 50Jahre	(Pocard *et al.*, 2000)
Negativer Hormonrezeptorstatus	(Groeschl *et al.*, 2012)
Tumorprogress während neoadjuvanter Chemotherapie	(Chua *et al.*, 2011, Meloni *et al.*, 2009)
Extrahepatisches Tumorwachstum	(Adam *et al.*, 2006, Meloni *et al.*, 2009)

Lokalablative Therapieverfahren bei lokal begrenzten Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Lokalablative Therapieverfahren bei lokal begrenzten Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Im metastasierten Stadium eines Mammakarzinoms entwickeln über den Zeitraum der Erkrankung mehr als 50 % der Patientinnen Lebermetastasen (Atalay *et al.*, 2003, Cummings *et al.*, 2014, Zinser *et al.*, 1987). Die chirurgische Therapie ist bei hepatisch metastasierten Tumorgeschehen indiziert, vorausgesetzt es handelt sich um ein isoliertes Geschehen, allerdings betrifft dies nur ein Patientengut von < 1 % (Golse and Adam, 2017). Eine weitere Voraussetzung für eine chirurgische Therapie ist das Vorliegen einer stabilen Erkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie. Zudem ist auch ein progressionsfreies Intervall von über 2 Jahren prognostisch relevant (Golse and Adam, 2017). Für Patienten, die beispielsweise zentral gelegene, chirurgisch schwer erreichbare Metastasen aufweisen, oder eine eingeschränkte Leberfunktion haben, Patienten, die sich einem größeren chirurgischem Lebereingriff nicht unterziehen wollen oder die aufgrund von Co-Morbiditäten nicht für einen operativen Eingriff geeignet sind, stehen mittlerweile als etablierte Alternative lokalablative oder lokoregionären Therapien zur Verfügung.
Für das hepatisch dominant metastasierte Mammakarzinom gibt es eine retrospektive Datenlage, die einen **Nutzen einer zusätzlichen Lokaltherapie zu der Systemtherapie** beschreibt. In der Behandlung von Lebermetastasen zeigt die Radiofrequenzablation (RFA) lokale Tumorkontrollraten (LTC) von 63 – 97 % (5–7) und einem medianen Überleben zwischen 10,9 und 60 Monaten (Gunabushanam *et al.*, 2007, Lawes *et al.*, 2006, Livraghi *et al.*, 2001). Befinden sich die Lebermetas-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

tasen zentral und unmittelbar benachbart zu Gefäßen, handelt es sich um Läsionen > 3 cm, ist die perkutane einzeitige, bild-gesteuerte Hoch Dosis Raten Brachytherapie (HDRBT) zu bevorzugen. Wieners et al. analysierte in einer Phase-II Studie die HDRBT von 41 Patienten mit 115 nicht operablen Lebermetastasen des Mammakarzinoms (LMBC) und einer lokalen Tumorkontrollrate von 93,5 – 97 % sowie ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 27 – 53 % und ein medianes Gesamtüberleben von 60 – 97 % (Wieners *et al.*, 2011).
Die aktuellen **ESMO Leitlinien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom** empfehlen bei oligometastasiertem Muster – definiert als geringes Tumorvolumen mit bis zu 5 Läsionen an unterschiedlichen Orten - eine multimodale Therapie einschließlich lokoregionärer Optionen in kurativer Intention. Für Lebermetastasenresektion oder –ablation werden ein guter Performance Status, Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie und fehlende extrahepatische Erkrankung genannt (Cardoso *et al.*, 2017). Aktuelle Phase II Daten zum Wert hepatischer Tumorkontrolle durch multiple unterschiedliche interventionelle Verfahren zeigen demgegenüber, dass bei hepatisch dominanter Oligometastasierung Knochen- oder begrenzte extrahepatische Metastasen im Gegensatz zur Kontrolle der Lebermetastasen keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben haben (Seidensticker *et al.*, 2015).

Loko-regionäre Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Loko-regionäre Therapieverfahren bei fortgeschrittenen Lebermetastasen des Mammakarzinoms

Neben der seltenen begrenzten hepatischen Metastasierung, welche oben genannte lokalen Ablationsverfahren zugänglich sind, stehen im fortgeschrittenen Stadium als lokoregionäre Verfahren die **transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Yttrium-90-Radioembolisation (Y90-RE)** zur Verfügung.
Eine Studie von Vogl et al. erreichte in der Behandlung von 208 Patienten mit Lebermetastasen mittels konventioneller TACE (Mitomycin C +/- Gemcitabine) eine partielle Remission (PR) in 13 % (27/208), eine stabile Erkrankung (SD) in 50,5 % (76/208) und eine progrediente Erkrankung von 36,5 % (27/208) (Vogl *et al.*, 2010). Die Arbeitsgruppe zeigte eine 1 und 3 Jahresüberlebensrate von 69 % und 33 %, das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,5 Monaten.
Insbesondere bei einer fortgeschrittenen Lebermetastasierung mit einer Tumorlast von bis zu ca. 70 % und einer guten Leberfunktion kann eine Yttrium-90 Radioembolisation (selektive interne Radiotherapie, kurz: SIRT) in Betracht gezogen werden. Eine Studie von Cianni et al. zeigte ein signifikant verbessertes Überleben bei Patientinnen ohne extrahepatische Tumormanifestationen (Cianni *et al.*, 2013). Diverse Studien zeigen nach Radioembolisation ein medianes Gesamtüberleben von 6,1 – 13,6 Monate (Mouli *et al.*, 2018).
Bei Patienten mit einem diffusen, miliaren Leberbefall besteht ein erhöhtes Risiko für die sogenannte REILD (Radioembolisation induced liver disease). Diese tritt in der Regel ca. 4–6 Wochen nach erfolgter SIRT auf und äußert sich durch das Vorhandensein von Aszites, ansteigenden Leberparametern und Oberbauchschmerzen. Problem hierbei ist häufig, dass die REILD nicht erkannt und als Tumorprogress gewertet wird. Daher ist die Indikationsstellung zur SIRT streng zu stellen und nach erfolgter Therapie eine regelmäßige klinische und bildgebende Verlaufskontrolle anzustreben. Zudem ist eine sequentielle Therapie mit zweizeitiger Behandlung des rechten und linken Leberlappens in einem Zeitraum von ca.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

4–6 Wochen anzustreben. Um einer REILD vorzubeugen, wird eine medikamentöse präventive Therapie mit Clexane, Trental, Ursofalk und Pantozol empfohlen (Seidensticker *et al.*, 2012)2012.

Nierenzellkarzinom

Nierenzellkarzinom

In der aktuell gültigen S3-Leitlinie wird bei metachroner Metastasierung die lokale Therapie insbesondere solitärer Befunde empfohlen (S3-LL Niere). Bei kurativer Intention und kompletter Resektabilität sollte unabhängig vom Organsystem eine Operation oder lokale Therapiemaßnahmen erwogen werden. Hierbei gilt anzumerken, dass eine isolierte Lebermetastasierung bei Patienten mit Nierenzellkarzinom selten ist, die operative Therapie sowohl des Primärtumors als auch der Lebermetastasen jedoch die einzige kurative Option darstellt (O'Rourke *et al.*, 2008). Die Resektion von Metastasen verlängert das Überleben der betroffenen Patienten (Hatzaras *et al.*, 2012, Staehler *et al.*, 2010). Der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen ist unklar (S3-LL Niere). In Analogie zum Vorgehen bei Lebermetastasen anderer Primärtumoren dient das präoperative Staging sowohl der Abschätzung der technischen Resektabilität der Metastase(n) als auch dem Ausschluss extrahepatischer Tumormanifestationen. Dazu sollte mindestens ein schnittbildgebendes Verfahren (CT oder MRT) sowie der kontrastmittelgestützte Ultraschall eingesetzt werden. Bei Verdacht auf extrahepatisches Tumorwachstum ist auch hier die Anwendung des FDG/PET gerechtfertigt.
Die vollständige Resektion der Metastase mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) ist oberstes Ziel, da – anders als etwa bei Patientinnen mit Mammakarzinom – die Tumorinfiltration des Resektionsrandes einen unabhängigen negativ prognostischen Parameter darstellt. Das chirurgisch-technische Vorgehen unterscheidet sich auch hier nicht von jenem bei Lebermetastasen anderer Primärtumoren. Eine Empfehlung zur neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie existiert derzeit nicht.

Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinom

Generell gilt das Vorliegen von Fernmetastasen beim Pankreaskarzinom als Kontraindikation gegen eine Tumorresektion, was sich auch so in den nationalen und internationalen Leitlinien abgebildet findet (Ducreux *et al.*, 2015, Tempero *et al.*, 2017), S3-LL Pankreas). Wie eingangs beschrieben, ist jedoch nicht auszuschließen, dass einzelne Subgruppen mit günstiger Prognose doch von einer palliativen Resektion hepatischer Metastasen profitieren könnten. Neben einem besonders langen Zeitintervall zwischen Diagnose und Operation des Primarius und Detektion hepatischer Metastasen könnte eine limitierte hepatische Metastasierung (engl. *minimal disease*) hierauf hinweisen. Letzteres wird überwiegend im Kontext intraoperativ festgestellter, einzelner oder einiger weniger, technisch ohne größere Leberresektion zu entfernende Metastasen bei kurativ zu resezierendem Primärtumor beschrieben. Für diese Patienten mit synchronen Lebermetastasen konnten Shrikhande et al. aus dem Heidelberger Kollektiv zeigen, dass durch Metastasen- und Primärtumorresektion bei 11 Patienten das mittlere Überleben mit 11,4 Monaten deutlich höher war als ohne Resektion (5,9 Monate) (Shrikhande

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

et al., 2007), wobei die Datenlage in Anbetracht weiterer Studien nicht als konsistent zu beschreiben ist. Zu einer gänzlich anderen Schlussfolgerung kommen hierbei Gleisner et al., die 17 Patienten aus dem Johns-Hopkins-Kollektiv mit synchronen Lebermetastasen und erfolgter Leber- und Pankreasresektion analysierten (Gleisner *et al.*, 2007). In dieser Serie war das mittlere Überleben nach Metastasenresektion mit nur 5,9 Monaten vergleichbar dem mittleren Überleben nach palliativem Bypass (5,6 Monate). Ähnlich enttäuschend waren in der Vergangenheit die Zahlen aus Hannover (Klempnauer *et al.*, 1996) und aus Tokyo (Takada *et al.*, 1997). Im Falle metachroner Lebermetastasen stellt die Resektion eine Ausnahme dar. Die Resektion kann in Einzelfällen im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts erwogen werden, in denen die Resektion des Primärtumors sehr lange zurückliegt oder bei solchen Patienten, die nach palliativer Chemotherapie mit gutem Ansprechen einen anhaltend, stabilen Krankheitsverlauf zeigen, ohne dass hierzu die gegenwärtige Datenlage Empfehlungen erlauben würde.
Zusammenfassend scheint der onkologische Nutzen einer Resektion von synchronen oder metachronen Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms noch nicht abschließend geklärt. Klar ist jedoch, dass kombinierte Resektionen zu keiner Steigerung der Krankenhausmortalität oder -morbidität führen dürfen.

Magenkarzinom

Magenkarzinom

Mehrere retrospektive Untersuchungen als auch Subgruppenanalysen klinischer Studien wurden zum Stellenwert einer operativen Therapie des metastasierten Magen- und ösophagogastralen Übergangstumors (AEG-Tumors) durchgeführt. Insbesondere für Patienten jünger als 70 Jahre (Hartgrink *et al.*, 2002), solitärer Leber- oder Lymphknotenmetastase (Lee *et al.*, 2006, Yoshida *et al.*, 2004) oder exzellentem Ansprechen auf eine systemische, präoperative Chemotherapie scheinen hierbei zu profitieren (Cheon *et al.*, 2008). Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass für dieses Vorgehen keine Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien vorliegen.
Auf Grundlage der Pilotstudie Flot3 (Al-Batran *et al.*, 2017a) zur Etablierung eines klinischen Models zur Identifikation einer Patientensubgruppe, die potentiell von einer chirurgischen Resektion nach Induktionschemotherapie profitieren, rekrutiert aktuell die randomisierte Renaissance/FLOT5 Studie (NCT02 578 368). Hierbei wird eine Metastasenresektion nach vorausgegangener Chemotherapie beim limitiert metastasierten Magen- und AEG-Tumor untersucht (Al-Batran *et al.*, 2017b).

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinom

Die Prognose des Ovarialkarzinoms wird maßgeblich durch die operative Therapie bestimmt. Hauptziel der Operation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist die komplette Entfernung allen sichtbaren Tumorgewebes, da eine R0-Resektion das Überleben um bis zu 60 Monate verlängern kann. Selbst bei minimalem Resttumor von < 1 cm verringert sich der Überlebensvorteil erheblich. Bei der Primäroperation des Ovarialkarzinoms sollten daher alle Anstrengungen unternommen werden, Tumorfreiheit zu erreichen. Dazu zählen sowohl die Resektion von Lebermetastasen als auch ausgedehnte multiviszerale Resektionen, wenn dadurch eine Komplettresektion (makroskopische Tumorfreiheit) erreicht werden kann oder

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

eine Obstruktion damit beseitigt werden kann und seitens der Patientin keine Kontraindikation besteht (S3-LL Ovarialkarzinom).
Ob Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv bzw. metachronen Metastasen ebenfalls von einem chirurgischen Vorgehen profitieren, ist weit weniger klar (S3-LL Ovarialkarzinom). Prospektive Studien liegen hierfür bislang nicht vor. In retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass vor allem Patientinnen mit platinsensitiven Rezidiven (Erkrankung spricht auf platinhaltige 1st-line Chemotherapie an und das Rezidiv tritt > 6 Monate nach Abschluss der Chemotherapie auf) und keinem oder minimalem Aszites von einer erneuten Operation profitieren (Sehouli *et al.*, 2010). Ermutigende Ergebnisse werden auch von Patientinnen mit isolierten Lebermetastasen berichtet, bei denen 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 50 % erreicht werden konnten (Roh *et al.*, 2011). Zusammenfassend gilt auch für das Ovarialkarzinom, dass zwar nur wenige Patientinnen für eine Leberresektion in Frage kommen, diese ausgewählten Frauen aber von der operativen Therapie profitieren.

Sarkome

Sarkome

Patienten mit Lebermetastasen eines Sarkoms stehen neben der chirurgischen Therapie eine Reihe weiterer Therapiemodalitäten einschließlich Chemotherapie und Radiofrequenzablation zur Verfügung. Obwohl für die Chemotherapie kein Survival-Benefit nachgewiesen werden konnte, wird diese Therapie am häufigsten gewählt. Die Leberresektion stellt sich nach und nach als effektive Therapie bei dieser Erkrankung heraus. Die bisher größte Studie dieser Art mit 56 Patienten berichtet über 5-Jahres-Überlebensraten von 30 % (DeMatteo *et al.*, 2001). Den größten Survival-Benefit hatten Patienten, deren Primärtumor vor mehr als 2 Jahren reseziert wurde. Eine deutsche Serie mit 27 resezierten Patienten berichtete kürzlich über ein medianes Survival von 44 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 49 % (Rehders *et al.*, 2009).
Zusammenfassend gilt entsprechend, dass Patienten mit einem hepatisch metastasierten Sarkom nur selten für eine chirurgische Therapie infrage kommen, da oftmals eine diffuse Metastasierung vorliegt. Für die wenigen Patienten, bei denen ein solcher Ansatz möglich ist, sollte die Chance auf ein langfristiges Überleben genutzt und eine Leberresektion durchgeführt werden.

Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren

Im Gegensatz zu den epithelialen Tumoren weisen neuroendokrine Tumoren (NET) eine wesentlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate von circa 70 % auf. Bei der Diagnosestellung sind bei etwa zwei Drittel der Patienten bereits Lebermetastasen nachweisbar (Panzuto *et al.*, 2005). Die Lebermetastasierung bedingt per se ein verschlechtertes Überleben im Vergleich zu nicht hepatisch metastasierten NET (Tomassetti *et al.*, 2005). Zudem ist die Prognose der Patienten abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. So bedingen beispielsweise hepatisch metastasierte neuroendokrine Tumore des Pankreas eine schlechtere Überlebensrate als gastrointestinale Primärtumore.
NET können entweder funktionell aktiv mit für den Patienten relevanter Symptomatik sein (z. B. Flush), oder aber funktionell inaktiv. Dieses Kriterium der Sekretion

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

von Hormonen kann neben der mechanischen Obstruktion (Subileus) im Gastrointestinaltrakt für die Operationsindikation bei Lebermetastasierung auch unter palliativen Gesichtspunkten mit berücksichtigt werden. Neben der aktuellen WHO-Klassifikation (2000) in „neuroendokriner Tumor, hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom und gering differenziertes Karzinom" ist 2006/2007 erstmalig eine TNM-Klassifikation und ein Grading-System von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) vorgeschlagen worden (Rindi *et al.*, 2006, Rindi *et al.*, 2007), welche wahrscheinlich eine bessere Gesamtprognoseabschätzung und somit Spezifizierung der Therapie erlauben. Resezierende Verfahren an der Leber erscheinen demnach bei undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen nicht sinnvoll.

Präoperative Diagnostik

Voraussetzung für eine Therapie von Leberläsionen bei NET ist die Diagnosesicherung durch Leberstanzbiopsie oder gegebenenfalls Zytologie. Es sollte ausreichend Material für die Bestimmung von mitotischem und Ki67-Index gewonnen werden. An Laborparametern sollten neben den Chromogranin-A- und Synaptophysin-Konzentrationen die 5-Hydroxyindolessigsäure und bei funktionell aktiven Tumoren Insulin, C-Peptid, Gastrin, PP, VIP, Glukagon, Kalzitonin und Somatostatin bestimmt werden.
Neben der Klärung der allgemeinen Operabilität für eine Leberresektion müssen gegebenenfalls technische Untersuchungen zum Ausschluss einer NET-assoziierten Endokardfibrose erfolgen.
Im Rahmen des Tumorstagings beim metastasierten NET werden CT-Thorax-Abdomen und eine SRS-Szintigraphie empfohlen (Steinmuller *et al.*, 2008), wobei im eigenen Zentrum gute Erfahrungen mit der Gallium-Dotatate-PET-CT bestehen. Gegebenenfalls ist zur Detektion weiterer Läsionen in der Leber eine MRT der Leber durchzuführen. Da häufig Zweittumoren im Bereich des Ileokolons bestehen, sollte präoperativ eine totale Koloskopie mit Inspektion des terminalen Ileums erfolgen (Steinmuller *et al.*, 2008).

Lebermetastasenresektion unter kurativer Absicht

Bei Vorliegen von resektablen Metastasen in der CT oder MRT ist als einzige Therapiemaßnahme mit kurativer Intention die chirurgische Resektion durchzuführen. Die Überlebensrate nach NET-Metastasenresektion über 5 Jahre ist in großen Kollektiven mit 60–80 % etwa doppelt so hoch wie nach Lebermetastasenresektion von epithelialen Tumoren (Sarmiento *et al.*, 2003, Steinmuller *et al.*, 2008). Zudem weisen nach 5 Jahren immerhin 40 % der Patienten eine Symptomfreiheit bezüglich ihres NET auf (Sarmiento *et al.*, 2003).
Voraussetzungen für eine Lebermetastasenresektion mit kurativer Intention sind neben der Resektion oder Resektabilität des Primarius:

- gut differenzierte Metastasen mit technischer Resektabilität und < 5 % erwarteter resektionsbezogener perioperativer Mortalität
- Fehlen einer relevanten Rechtsherzinsuffizienz durch Endokardfibrose (Ausschluss durch transthorakale Echokardiographie, kardiologisches Konsil)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

- Fehlen einer extrahepatischen Tumormanifestation (CT-Thorax-Abdomen)
- Fehlen einer diffusen Peritonealkarzinose

Ein Lokalrezidiv des NET stellt keine Kontraindikation zur Leberresektion dar. Es sollte, wenn möglich, die Resektion des Lokalrezidivs plus Lymphknotendissektion im gleichen Eingriff mit der Leberresektion durchgeführt werden (Steinmuller *et al.*, 2008).
Die Leberresektion ist trotz des höheren Traumas durch die Laparotomie für die Patienten im Vergleich zur RFA von Vorteil und sollte aus den folgenden Gründen bei vorhandener technischer und allgemeiner Operabilität als Therapiestandard gelten:

- Rezidive im Bereich des Resektionsrands sind mit 2 % nach chirurgischer Leberresektion versus 9 % nach RFA eine Seltenheit (Abdalla *et al.*, 2004).

Der Leberbefall sollte anhand der präoperativen CT- oder MRT-Untersuchung grundsätzlich wie folgt klassifiziert werden (Steinmuller *et al.*, 2008):

- Befall eines Leberlappens oder zweier aneinandergrenzender Segmente (circa 20 % der Patienten)
- Befall eines Lappens (Hauptherd) und kleinere Satelliten im anderen Lappen (circa 10 % der Patienten)
- diffuse Lebermetastasierung (circa 70 % der Patienten)

Das Vorgehen (Ausdehnung der Resektion) wird grundsätzlich durch die folgenden Parameter definiert:
- Allgemeinzustand des Patienten
- Anzahl und Lokalisation der Metastasen
- zu erwartende Komplexität der Resektion
- verbleibendes Leberrestgewebe (gegebenenfalls Volumetrie)

Bei nicht eingeschränkter Parenchymqualität gilt die Resektion von 65–70 % des Lebergewebes als sicher. Das Vorgehen ist weitgehend in Analogie zur Leitlinie der ENETS (Auernhammer *et al.*, 2009)
Nach Resektion des Primärtumors bzw. der Feststellung der Resektabilität des Primarius und Ausschluss eines extrahepatischen Befalls (Gallium-Dotatate-PET-CT) wird eine Einteilung in Typ A bis C vorgenommen. Bei Typ A und Typ B wird bei Operabilität (technisch und allgemein) eine Resektionsbehandlung durchgeführt. Bei gut differenzierten Läsionen ist hierbei mit einem 5-Jahres-Überleben von 60–80 % zu rechnen versus 30 % bei nicht durchgeführter Resektion (Touzios *et al.*, 2005).
Bei Typ-A-Metastasierung wird eine einzeitige Resektionsbehandlung durchgeführt. Bei Typ-B-Metastasierung (bilobärer Befall) kann es sinnvoll sein, ein zweizeitiges Vorgehen zu wählen. Hier bleibt unklar, welche der folgenden drei Strategien die optimale Therapie darstellt:

- Im Falle einer großen Raumforderung im rechten Leberlappen und mehrerer kleiner Satelliten im linken Leberlappen zunächst Resektion des Hauptherds rechts und perkutane Embolisierung des linken Pfortaderastes. Danach Abwar-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

ten der Hypertrophie des rechten Restlappens und sekundär Hemihepatektomie links.
- Alternativ kann bei Herden < 2–3 cm Durchmesser eine intraoperative oder postoperative RFA des linken Leberlappens erfolgen.
- Eine weitere Möglichkeit stellen auch repetitive Leberresektionen dar, welche gemäß der Literatur nicht mit einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet sind (Jaeck *et al.*, 2004).
- Eine Lebertransplantation kann bei auf die Leber beschränkter, anderweitig nicht resektabler Lebermetastasierung eines G1/G2 NETs erwogen werden (Shimata *et al.*, 2018).

Intraoperativer Ultraschall und Einfluss der chirurgischen Erfahrung

intraoperative Ultraschalluntersuchung (IOUS)

Die intraoperative Ultraschalluntersuchung (IOUS) der Leber gilt trotz Verbesserung der präoperativen Bildgebung mittels CT oder MRT weiterhin als Standard. So können mit IOUS in bis zu 20 % der Patienten weitere Metastasen oder eine bislang unerkannte Tumorinfiltration der Gefäße und Gallenwege detektiert werden, die dann eine Änderung des therapeutischen Vorgehens notwendig machen (D'Hondt *et al.*, 2011, Marcal *et al.*, 2013). An Zentren mit größerer Expertise kann hingegen die Detektionswahrscheinlichkeit einzelner Läsionen durch die intraoperative kontrastmittelverstärkte Ultraschalltechnik noch verstärkt werden (Loss *et al.*, 2012, Zhang *et al.*, 2014). Zusätzlich besteht intraoperativ die Möglichkeit der 3D Ultraschalldiagnostik. Gegenüber der konventionellen 2D Ultraschalldiagnostik bietet sie bei komplexen multilokulären Leberresektionen die Möglichkeit einer sicheren Festlegung der Resektionsebenen, die nicht immer uni-planar verlaufen müssen. Ferner konnte gezeigt werden, dass gerade bei der kombinierten resezierenden plus interventionelle Ablation eine höhere Präzision bei der Ablation zu erzielen ist (Neshat *et al.*, 2013).
Stellen sich nach der IOUS im Gegensatz zur präoperativen Evaluation die Lebermetastasen bei vorhandenem Primärtumor im Dünndarmbereich als nicht resektabel dar, sollte zur Verhinderung einer möglichen Okklusion der Darmpassage (Ileus) und zur Blutungs- bzw. Ischämieprophylaxe trotzdem die Resektion des Primarius erfolgen. Zusätzlich wird hier durch die Leitlinie die Cholezystektomie zur Prophylaxe einer Gallenblasennekrose unter Chemoembolisation empfohlen.
Da die Beurteilung der Resektabilität von Lebermetastasen mitunter äußerst schwierig, aber gleichzeitig von erheblicher prognostischer Bedeutung ist, sollten alle Patienten mit Lebermetastasen prätherapeutisch in einem Tumorboard unter Beteiligung eines hepatobiliären Chirurgen vorgestellt werden.

Indikation zu palliativen Resektionen und zum Debulking

palliative Leberresektionen

Bei Patienten mit schwerer medikamentös nicht ausreichend behandelbarer hormoneller Symptomatik (Flush) und langsamem Tumorwachstum sollten palliative Leberresektionen in Erwägung gezogen werden. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass insbesondere Patienten mit metastasiertem GEP-NET von einem Tumordebulking von > 90 % der hepatischen Tumorlast profitieren können. Die Symptomverbesserung durch ein Debulking dauert im Median 19,3 bis 45,5 Monate an (Lewis *et al.*, 2018, Sarmiento *et al.*, 2003). In einem größeren Pa-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

tientenkollektiv ergab sich kein Unterschied zwischen Patienten mit R1- und R2-Resektionen im Bereich der Leber (Sarmiento *et al.*, 2002).

Aggressives Vorgehen bei hepatisch oder mesenterial metastasierten NET in palliativer Situation?

Unter den Indikationen Obstruktion (Subileus), chronische Darmischämie und therapierefraktäres Karzinoidsyndrom wurde kürzlich eine Nachbeobachtung zu 66 Patienten publiziert (Chambers *et al.*, 2008), wobei hier bei 27 Patienten zum Teil ausgedehnte Leberresektionen durchgeführt wurden, aber auch RFA (n = 13), Kryobehandlung (n = 3) und TACE (n = 3). Es zeigte sich ein kumulatives Überleben von > 70 % über 5 Jahre und > 70 % über 10 Jahre. Im Vergleich zur medikamentösen Therapie fanden sich in der Kombination OP plus medikamentöse Therapie signifikant niedrigere HIES-Spiegel und eine bessere Palliation der Beschwerden.

Palliation

Hinweise auf verbessertes Überleben bei aggressiver Behandlung von metastasierten Pankreas-NET?

In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit (Steinmuller *et al.*, 2008) wurden chirurgische Ergebnisse zur aggressiven Behandlung von Pankreas-NET publiziert, welche bei vertretbaren Mortalitätsraten ein 5-Jahres-Überleben bis zu 80 % erzielen konnten. Hier scheint sich im Hinblick auf die bisherigen Ergebnisse bei pankreatischen Tumoren eine Änderung zu ergeben.

Weitere Therapiestrategien

Weitere invasive Maßnahmen zur Therapie und Palliation stellen die Embolisation bzw. Chemoembolisation, die Chemoperfusion, die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA) dar. Die RFA und andere ablative Verfahren werden in der palliativen Situation als alleinige Maßnahme oder in Kombination mit einer operativen Maßnahme bei Herden < 5 cm empfohlen (minimaler Konsensus) (Abdalla *et al.*, 2004). Die Leberresektion bleibt der Therapiestandard bei der limitierten Tumorerkrankung. Prospektive randomisierte Studien für die Effektivität der ablativen Verfahren fehlen derzeit, sodass die Entscheidungen für diese Therapiemöglichkeiten individuell zu treffen sind.
Als alternative Therapie kann mit zunehmendem Erfolg die Radiorezeptortherapie (Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie) eingesetzt werden. Diese eignet sich besonders für Patienten mit langsam wachsenden Metastasen bei schlechtem Ansprechen auf Chemotherapie oder bei fehlender Response auf eine Octreotid-Therapie. Voraussetzung für die Radiorezeptortherapie ist das Anreichern des Peptids in der SRS-Szintigraphie bzw. im Dotatate-PET-CT. Problematisch ist diese Therapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Progredienz bis zur Dialysepflichtigkeit durch Strahlenschädigung renaler Glomeruli bei renaler Elimination des Peptids) und Patienten mit Störungen der Blutbildung (insbesondere bei vorausgegangener Chemotherapie). Die Ansprechraten bei Lebermetastasen liegen bei 40 % (partieller und kompletter Response). Es handelt sich somit um ein vielversprechendes Verfahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Indikation zur Lebertransplantation

Lebertransplantation

Bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen oder mit schwerer Flushsymptomatik, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, ist die Lebertransplantation eine Option. Diese sollte bei unter 50-jährigen Patienten mit niedriger Ki67-Expression erwogen werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation war zwar in älteren Publikationen erheblich limitiert (n = 30 Patienten: 1-Jahres-Überlebensrate von 52 %) (Bechstein and Neuhaus, 1994). Bei strengerer Patientenselektion konnte allerdings auch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % erreicht werden (Lang *et al.*, 1997). Diese verbesserten Überlebensraten (1 Jahr: 80–95 %, 5 Jahre: 67–90 %) konnten in neueren Untersuchungen bestätigt werden, wobei regelhaft mit einem Rezidiv der Tumorerkrankung innerhalb von 5 Jahren zu rechnen ist (Frilling *et al.*, 2006, Olausson *et al.*, 2007, van Vilsteren *et al.*, 2006). Voraussetzung für die Lebertransplantation bleibt in jedem Fall der Ausschluss einer extrahepatischen Tumormanifestation.
Aktuell ist aufgrund der massiven Organknappheit die Lebertransplantation sicher in wenigen Einzelfällen bei sehr jungen Patienten als Therapieoption zu diskutieren, wenn alle Standardtherapien versagt haben.

Besonderheiten der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren

Karzinoidkrise

Für den Anästhesisten steht die Vermeidung der Karzinoidkrise durch die adäquate Blockade der endokrinen Sekretion im Vordergrund. Es werden hier hohe Dosierungen von Octreotid perioperativ zur Vermeidung der Karzinoidkrise empfohlen (Oberg *et al.*, 2004).

- vor der Intervention: 500–1000µg Octreotid s. c. 1–2 Stunden vor OP
- während der Intervention: 500–1000µg Octreotid i. v. alle 5 Minuten
- nach der Intervention: 50–200µg pro Stunde Octreotid i. v. für 24 Stunden

Bei Histamin produzierenden Tumoren kann die Vorbehandlung durch H1- und H2-Blocker sowie Kortison erfolgen.

Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae

Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae

Die interventionelle Radiologie spielt im Verlauf der Erkrankung dann eine Rolle, wenn Lebermetastasen refraktär gegen die Chemotherapie geworden sind, falls die Metastasen nicht mehr chirurgisch angegangen werden können oder wenn sich nach chirurgischem Vorgehen ein Metastasenrezidiv einstellt. Abhängig vom Ziel, das mit der Therapie erreicht werden soll (reine Palliation/Symptomreduktion versus Debulking, um ein operatives Vorgehen zu ermöglichen), dem Verhältnis von Tumor zu gesunder Leber, dem Vorliegen extrahepatischer Metastasen und nicht zuletzt dem Performance-Status des Patienten muss das Vorgehen individuell angepasst werden. Abhängig von diesen Faktoren kann die interventionelle Radiologie im Wesentlichen zwei unterschiedliche, aber leistungsfähige Verfahren anbieten. Dies sind zum einen transarterielle Verfahren (transarterielle (Chemo) Embolisation, Radioembolisation = selektive interne Strahlentherapie – SIRT) oder

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

lokal ablative Verfahren (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Brachytherapie, Kryotherapie).

Transarterielle Embolisation (TAE)/Chemoembolisation (TACE)

Die Hypervaskularisation der meisten Metastasen von NET sowie die Tatsache, dass die Leber über eine duale Gefäßversorgung via Pfortader und Arterie verfügt, stellt die pathoanatomische Grundlage für die transarterielle Chemo- bzw. alleinige Embolisation dar. Je nach Ausmaß der Metastasierung erfolgt die Embolisation eher zentral über die rechte oder linke A. hepatica (z. B. bei diffusem bzw. multifokalem Befall) oder selektiv bis superselektiv mit Sondierung einzelner, tumortragender peripherer A.-hepatica-Äste. Allerdings sollte eine Embolisation beider Leberlappen während einer Behandlung unterbleiben, da ansonsten ein deutlich prolongiertes Postembolisationssyndrom zu erwarten ist und schlimmstenfalls sogar ein völliges Leberversagen droht. Durch die selektive bzw. superselektive Injektion des Embolisats über die A. hepatica und deren periphere Gefäßäste werden die Tumoren dabei von ihrer Blutversorgung getrennt und somit eine Ischämie der Metastasen erreicht. Es existieren zahlreiche Studien, dass dieses Vorgehen nicht nur eine Tumormassenreduktion bewirkt, sondern auch die Hormonlevel und damit die den Patienten belastenden Symptome reduziert (Garrot and Stuart, 2007, Gupta *et al.*, 2005, Madoff *et al.*, 2006, Strosberg *et al.*, 2006).
Akzeptierte Indikationen zur Durchführung der TAE sind aufgrund der hormonellen Aktivität symptomatische Metastasen (Garrot and Stuart, 2007), Kapselschmerz aufgrund des Volumens der Metastasen (Gupta *et al.*, 2005) und schneller Progress der Lebermetastasen (Madoff *et al.*, 2006).
Auch wenn es inzwischen Studien gibt, die die Wirksamkeit sowohl der transarteriellen Embolisation (TAE), als auch der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) belegen, ist es nach wie vor unklar, ob die Chemoembolisation signifikante Vorteile gegenüber der alleinigen arteriellen Embolisation aufweist. In zwei Übersichtsarbeiten (Garrot and Stuart, 2007, Madoff *et al.*, 2006), in denen mehrere Publikationen aufgearbeitet wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es keinerlei Unterschied hinsichtlich des Überlebens des Patienten oder der Reduktion der Symptome macht, ob mit oder ohne Chemotherapeutikum embolisiert wurde. Lediglich beim Vorliegen von Metastasen des Inselzellkarzinoms konnte mit TACE ein (nicht signifikanter) Trend zu längerem Überleben und längerer TTP nachgewiesen werden (Gupta *et al.*, 2005). Auch der Zeitpunkt, zu dem die Embolisation durchgeführt werden soll, ist derzeit nicht abschließend geklärt; allerdings zeigen Studien, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens gibt, egal ob die TAE vor oder erst nach der medikamentösen Therapie zum Einsatz kam (Eriksson *et al.*, 1998, Gupta *et al.*, 2005). Allerdings ist die Verwendung von (PVA-)Partikeln zur Embolisation der Gefäße von zentraler Bedeutung, da eine Embolisation mit Lipiodol allein als nicht ausreichend angesehen wird. Als Kontraindikation wird allgemein ein Befall der Leber von deutlich über 50 % des Lebervolumens angesehen, da diese Patienten ein deutlich schlechteres Outcome haben und vor allem auch kein Erfolg hinsichtlich eines längeren Überlebens zu erwarten ist (Madoff *et al.*, 2006).
Der Erfolg (gemessen als medianes Überleben) der TAE variiert von Studie zu Studie erheblich und liegt zwischen 13 Monaten und 80 Monaten – allerdings sind die behandelten Patientenkohorten sehr heterogen (Madoff *et al.*, 2006). Das An-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

sprechen der Symptome sowie der biochemischen Marker der Patienten auf die TAE wird allerdings mit bis zu 80 % angegeben (Strosberg *et al.*, 2006).

Selektive interne Strahlentherapie –Radioembolisation

selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Im Gegensatz zur „klassischen" transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation beruht die Wirkung der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) auf einer Kombination von interstitieller Strahlentherapie und arterieller Mikroembolisation.

Bei der Therapie selbst werden kleine biokompatible Mikrosphären, die den Betastrahler 90Yttrium tragen, über einen transarteriellen Zugangsweg superselektiv in die Leberarterien injiziert. Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen in und um das Tumorgewebe. Die beim Zerfall des 90Yttrium emittierten Betastrahlen haben aufgrund ihrer geringen Energie (0,935MeV) eine Penetrationstiefe von durchschnittlich nur 2,5 mm im Gewebe und entfalten ihre lokale, strahlentherapeutische Wirkung daher unter weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Leberparenchyms.

Da die Therapie potenziell auch gesundes Lebergewebe schädigen kann, ist eine gute Leberfunktion Voraussetzung. Derzeit werden ein Bilirubin von unter 2 mg/dl sowie eine maximale Erhöhung der Transaminasen auf das 5-Fache der Norm als Grenzwert gesehen. Ausschlusskriterium für die SIRT ist eine vorangegangene perkutane Strahlentherapie der Leber wegen nicht kalkulierbarer kumulativer Effekte. Von der SIRT sollte auch abgesehen werden, wenn manifeste extrahepatische Metastasen vorliegen, da diese Patienten nicht von der Durchführung der Therapie profitieren und mit nuklearmedizinischen Verfahren sehr gute Ergebnisse zu erwarten sind. Ähnlich der TACE sind auch bei der SIRT die Pfortaderthrombose sowie eine Lebenserwartung von unter 6 Wochen als Kontraindikationen zu sehen.

Die SIRT wurde beim NET bislang nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten eingesetzt und die Ergebnisse vor allem im Rahmen von Kongressen vorgestellt (Madoff *et al.*, 2006, Murthy *et al.*, 2008). Allerdings konnte gezeigt werden, dass nach Injektion der radioaktiven Partikel Tumordosen von bis zu 1 000 Gy erreicht werden können. Eine stabile Erkrankung wurde bei bis zu 67 % der Patienten und eine signifikante Reduktion der Symptome in bis zu 80 % der Fälle gesehen bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit der Therapie im Vergleich zu anderen embolisierenden Maßnahmen.

Die selektive interne Radiotherapie ist bei therapierefraktären NET-Metastasen eine weitere palliative Behandlungsoption mit offenbar guten Ergebnissen, wenn die Indikation kritisch gestellt wird. Die Indikationsstellung zur SIRT muss fächerübergreifend nach ausführlicher Evaluation mittels klinischer Untersuchung, Laborparametern, PET-CT, MRT und 99 mTc-MAA-Injektion erfolgen. Die SIRT sollte nur in enger Kooperation von in der minimal-invasiven Tumortherapie erfahrenen interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt werden.

Lokal ablative Verfahren

Lokal ablative Verfahren

Die perkutane Alkoholinstillation sowie die Kryoablation spielen in der Behandlung der Lebermetastasen des NET keine Rolle. Die Nachteile der Kryoablation

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

sind vor allem die höhere Komplikationsrate, insbesondere Nachblutungen aufgrund der deutlich größeren Sondendurchmesser sowie wegen der fehlenden Koagulation kleiner Gefäße, wie sie bei der RFA auftritt. Die perkutane Alkoholinstillation ist letztendlich selbst bei der Behandlung des HCC durch die RFA ersetzt worden und zeigte auch bei der Behandlung von Metastasen keine befriedigenden Ergebnisse.

Letztendlich kommen daher nur Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) oder Brachytherapie für die Behandlung in Betracht. Den perkutan einsetzbaren Thermoablationsverfahren ist gemeinsam, dass Gewebe, welches über eine eingebrachte Energie auf 60–100 Grad Celsius erhitzt wird, irreversibel zerstört wird und sich eine Koagulationsnekrose ausbildet. Während der letzten Jahre hat sich die Radiofrequenzablation und neuerdings die MWA im Vergleich zu anderen thermoablativen Verfahren, wie Laser- oder Kryotherapie, durchgesetzt, was durch die Zuverlässigkeit der gängigen Systeme sowie ein gut steuerbares Ablationsvolumen bedingt ist. Die Methode basiert auf einer Wärmeinduktion durch hochfrequenten Wechselstrom, der eine Ionenbewegung im Bereich der Sonde auslöst und somit Reibungswärme verursacht. Über Konduktion breitet sich die Wärme auf umgebendes Gewebe aus, bis sich ein Gleichgewicht mit der „kühleren" Umgebung einstellt. Durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Sonden können inzwischen Nekrosedurchmesser von 5–7 cm erreicht werden.

Die chirurgische Resektion einzelner Lebermetastasen ist derzeit Goldstandard mit potenziell kurativem Ansatz. Allerdings sind bei Diagnosestellung nur maximal 10–25 % der Patienten wegen der anatomischen Lage der Tumoren oder wegen z. B. kardiopulmonaler Risikofaktoren tatsächlich operabel. Bei den übrigen Patienten kann bei etwa 25 % die RFA erfolgreich eingesetzt werden. Von den Fachgesellschaften wird die Indikation zur Durchführung einer RFA dann für gegeben angesehen, wenn weniger als fünf Tumorherde mit einem maximalen Durchmesser von 4–5 cm nachweisbar sind, eine Resektion nicht möglich ist und der Patient ein hohes Risikoprofil hinsichtlich einer Vollnarkose hat. Kontraindikationen umfassen eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung (< 6 Monate), eine aktive Infektion, eine therapierefraktäre Koagulopathie, einen ausgeprägten Aszites, eine portale Hypertension und extrahepatische Tumormanifestationen, wobei bei Letzteren ein individuelles Vorgehen zu verantworten ist. Die Radiofrequenzablation wird üblicherweise perkutan in Analgosedierung und lokaler Anästhesie durchgeführt und die Nadelpositionierung erfolgt unter sonographischer, CT-fluoroskopischer (Durchleuchtung) oder, selten, MR-Kontrolle.

Bei sehr stark hypervaskularisierten Metastasen kann es sinnvoll sein, die Embolisation mit der Thermoablation zu verbinden.

Trotz der zunehmenden Akzeptanz der RFA in der Behandlung des HCC oder von Lebermetastasen gibt es bislang nur wenige Daten zum Thema RFA bei NET. Eine der größeren Serien (Berber *et al.*, 2002) umfasst lediglich 34 Patienten, bei denen allerdings 234 Tumoren abladiert wurden. Hier wurden sechs der 34 Patienten in kurativer Intention, 28 in palliativer Intention behandelt. Eine signifikante Verbesserung der Beschwerdesymptomatik der Patienten konnte in 80 % erreicht werden und hielt über 10 Monate an. Das mittlere Überleben betrug 1,6 Jahre. Major-Komplikationen traten keine auf. Aus derselben Arbeitsgruppe stammt eine weitere Publikation mit den Ergebnissen über 10 Jahre hinweg (Mazzaglia *et al.*, 2007). In dieser Studie wurden insgesamt 63 Patienten eingeschlossen. Auch hier lag die Anzahl der Patienten mit einem signifikanten Rückgang der Symptome bei knapp 80 % und dieser Effekt hielt durchschnittlich für 11 Monate an. Das mittlere Über-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

leben nach Erstdiagnose lag bei 11 Jahren, nach Diagnose von Lebermetastasen bei 5,5 Jahren und nach der ersten RFA bei 3,9 Jahren.

Hochpräzisionsradiotherapie von Lebermetastasen

Die Leber ist ein häufiges Zielorgan der Metastasierung bei gastrointestinalen Karzinomen (v. a. Kolonkarzinom), bei Mammakarzinom, aber auch beim Nierenzellkarzinom.

Bei nicht resektabler Lebermetastasierung können verschiedene lokal ablative Verfahren, wie beispielsweise die Radiofrequenzablation oder eine Chemoembolisation, angewendet werden. Aber auch hier müssen Indikationsgrenzen beachtet werden, die wiederum zur Indikation von radiotherapeutischen Verfahren, wie der Hochpräzisionsradiotherapie, führen.

Hochpräzisionsradiotherapie

Unter dem Begriff der Hochpräzisionsradiotherapie versteht man Behandlungsmethoden und -techniken, die eine präzise Applikation einer hohen Strahlendosis (Einzeldosis 10–20 Gy) in einem definierten Zielvolumen erlauben. Durch diese umschriebene hohe Bestrahlungsdosis, ob fraktioniert oder einmalig verabreicht, kann in den meisten Fällen eine Ablation des Tumorgewebes erreicht werden. Ein steiler Dosisabfall (Dosisgradient) außerhalb des Zielvolumens führt zu einer optimalen Schonung der angrenzenden strahlensensiblen, gesunden Strukturen. Die notwendige geometrische Präzision kann zum einen durch externe Lokalisations- und Positionierungssysteme und zum anderen durch bildgeführte Verifikationssysteme erreicht werden. Die Hochpräzisionsbestrahlung kann prinzipiell in allen Körperregionen erfolgen.

Der Vorteil einer Hochpräzisionsradiotherapie, insbesondere bei der Behandlung von Lebertumoren und Metastasen, ist, dass es sich um ein nicht invasives Verfahren handelt und die Therapie unabhängig von einer Gefäßnähe oder Tumorgefäßinvasion ist.

Die einzige Einschränkung der Methode ist in der Toleranz des Leberparenchyms in Bezug auf die Bestrahlungsdosis und des zu bestrahlenden Lebervolumens zu sehen. Zudem handelt es sich bei dem zu definierenden Zielvolumen für die Strahlentherapie um ein „moving target" aufgrund der Atemverschieblichkeit der Leber. Es ist somit bei der Hochpräzisionsbestrahlung sowohl das Verhältnis vom zu behandelnden Volumen zum verbleibenden gesunden Restparenchym, als auch die Volumenbelastung, die durch die Atemverschieblichkeit ausgelöst wird, zu beachten.

Prinzipiell wäre eine Hochpräzisionsbestrahlung bei allen solitären malignen Leberläsionen möglich. In erster Linie wird aber die Indikation zu einer Hochpräzisionsbestrahlung von Leberläsionen erst dann gestellt, wenn die Resektion nicht durchführbar oder kontraindiziert ist. In der Regel handelt es sich somit um zentrale, gefäßnahe oder gefäßummauernde Tumoren bzw. Metastasen oder um Patienten, denen ein invasives Verfahren nicht zugemutet werden kann.

Bei der Indikationsstellung sind der Allgemeinzustand, die Tumorgröße, -lokalisation, -histologie, die Vortherapien sowie die Leberfunktion zu berücksichtigen (Klement *et al.*, 2017). Da im Rahmen der Behandlung eine fokale Strahlenreaktion auftritt, muss gewährleistet sein, dass nach der Therapie ausreichend normales Lebergewebe verbleibt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Das Bestrahlungsvolumen kann einen oder mehrere Tumor(en)/Metastase(n) umfassen, nach Abschluss der Radiatio sollte jedoch mindestens 30 % gesundes Leberrestgewebe vorhanden sein (Leitlinie der DEGRO) (Sterzing *et al.*, 2014).
Eine Obergrenze des Tumorvolumens gibt es bisher nicht. Hierbei ist die maximale Größe des Planungs-Zielvolumens (PTV) im Verhältnis zur zu erwartenden funktionellen Leberkapazität nach Bestrahlung zu sehen. Entscheidend ist auch hier nicht die Größe des klinischen Zielvolumens (CTV), sondern die des PTV. Allerdings sollten Tumoren mit einem PTV von mehr als 100 cm^3 nur unter besonders günstigen Bedingungen und von in der Methode erfahrenen Kliniken behandelt werden, da hier eine konformale Dosisverteilung nur sehr schwer zu erreichen ist (Wulf *et al.*, 2003).
Publikationen zur stereotaktischen bzw. Hochpräzisions-Strahlentherapie von Lebertumoren zeigten die Möglichkeiten der hohen Präzision der Patientenlagerung und Einstellung des Tumors zur Bestrahlung. Nach zwei bis vier Einzelfraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 20–45 Gy wurde nur selten ein Rezidiv der Lebertumoren beobachtet (in 5–20 % der Fälle) (Andratschke *et al.*, 2018). Typische Nebenwirkungen der Behandlung sind Fieber mit Schüttelfrost für wenige Tage, leichte Übelkeit und Appetitlosigkeit oder ein vorübergehender Singultus, eine Gastritis oder in seltenen Fällen ein Duodenalulkus (Gunven *et al.*, 2009, Wulf *et al.*, 2006, Wulf *et al.*, 2000).

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. Holch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche erhalten. Sowohl er persönlich als auch seine Institution haben Forschungsunterstützung von Merck erhalten. B. W. Renz hat Forschungsunterstützung von Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Falk Foundation e.V. erhalten. V. Heinemann war Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. J. Andrassy, M. Rentsch, M. Guba, M. Duma, H. Kramer, H. Friess, H. Algül, J. Ricke, F. Streiparth und J. Werner geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Quintessenz

- Die Resektion von Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs ist klar indiziert, wenn Resektabilität vonseiten des Befalls und des Zustands des Patienten besteht.
- Auch nicht kolorektale und nicht endokrine Lebermetastasen können von einer chirurgischen Intervention profitieren. Da hier aber oftmals eine disseminierte Metastasierung (systemische Tumorerkrankung) vorliegt, ist eine gründliche Abklärung und eine umsichtige Indikationsstellung vorzugsweise ebenfalls interdisziplinär zu treffen.
- Ziel ist die vollständige Entfernung aller Metastasen.
- Ist mit einer Resektion alleine keine R0-Situation zu erreichen, so bieten sich zusätzlich lokal ablative Verfahren an, die bereits intraoperativ simultan eingesetzt werden können.
- G1/G2 nicht aber undifferenzierte NET Lebermetastasen stellen auch eine Indikation zur Resektion dar. Aufgrund der besonderen Biologie dieser Tumore kann hier auch eine R1/2 Resektion Verbesserungen für den Patienten bringen, wenn der Hauptteil des Leberbefalls (> 90 %) damit entfernt werden kann.
- Lokale Ablationsverfahren wir RFA, MWA, HDRBT oder Stereotaxie erlauben aufgrund ihrer minimalen Invasivität eine breite Indikationsstellung.
- Weiter in Studien geprüft werden müssen extensive minimal-invasive Ablationen und locoregionär durch SIRT oder TACE, wenn eine vollständige lokale Tumorkontrolle wahrscheinlich nicht erreicht werden kann.
- Die Wahl des Behandlungsregimes bei Lebermetastasen richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der zu erwartenden funktionellen Leberreserve vor und nach resezierenden bzw. ablativen Verfahren, dem Nebenwirkungsspektrum der indizierten Therapie sowie den molekularen Charakteristika des Primärtumors.
- Allen unterschiedlichen Tumorentitäten ist gemein, dass das Therapiekonzept interdisziplinär (z. B. im Rahmen von Tumorboards) festgelegt werden sollte. Dies trägt nachweislich zur Verbesserung der Prognose bei.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Literatur

Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., Ellis, L. M., et al. (2004). Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 239, 818–25; discussion 825–7.

Adam, R., Chiche, L., Aloia, T., et al. (2006). Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg 244, 524–35.

Adam, R., de Haas, R. J., Wicherts, D. A., et al. (2008a). Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol 26, 3672–80.

Adam, R., Wicherts, D. A., de Haas, R. J., et al. (2008b). Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol 26, 1635–41.

Al-Batran, S. E., Goetze, T. O., Mueller, D. W., et al. (2017a). The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAO-GI. BMC Cancer 17, 893.

Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., et al. (2017b). Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol 3, 1237–1244.

Andratschke, N., Alheid, H., Allgauer, M., et al. (2018). The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. BMC Cancer 18, 283.

Atalay, G., Biganzoli, L., Renard, F., et al. (2003). Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. Eur J Cancer 39, 2439–49.

Auernhammer, C. J., Jauch, K. W. & Hoffmann, J. N. (2009). [Liver metastases from neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system--therapeutic strategies]. Zentralbl Chir 134, 410–7.

Ayoola, A. O. & Ibraheem, A. F. (2016). SIRFLOX: Progression-Free Survival in the Liver As a Surrogate End Point for Survival? J Clin Oncol 34, 4193.

Bartolozzi, C., Donati, F., Cioni, D., et al. (2004). Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. Eur Radiol 14, 14–20.

Bathe, O. F., Kaklamanos, I. G., Moffat, F. L., et al. (1999). Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. Surg Oncol 8, 35–42.

Bechstein, W. O. & Neuhaus, P. (1994). Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumors. Ann N Y Acad Sci 733, 507–14.

Benoist, S., Brouquet, A., Penna, C., et al. (2006). Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol 24, 3939–45.

Berber, E., Flesher, N. & Siperstein, A. E. (2002). Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. World J Surg 26, 985–90.

Beziat, C., Pilleul, F., Yzebe, D., et al. (2004). [Detection of liver metastases in colorectal cancer on chemotherapy. Comparative study between MRI with teslascan and computed tomography with intravenous contrast media]. J Radiol 85, 307–11.

Bhutiani, N., Akinwande, O. & Martin, R. C., 2nd (2016). Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. World J Surg 40, 1178–90.

Bipat, S., van Leeuwen, M. S., Comans, E. F., et al. (2005). Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. Radiology 237, 123–31.

Bower, M., Metzger, T., Robbins, K., et al. (2010). Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. HPB (Oxford) 12, 31–6.

Bretschneider, T., Mohnike, K., Hass, P., et al. (2015). Efficacy and safety of image-guided interstitial single fraction high-dose-rate brachytherapy in the management of metastatic malignant melanoma. J Contemp Brachytherapy 7, 154–60.

Capussotti, L. & Muratore, A. (2006). Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary (Br J Surg) 2006; 93; 872–878. Br J Surg 93, 1564; author reply 1564.

Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., et al. (2017). 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol 28, 16–33.

Chambers, A. J., Pasieka, J. L., Dixon, E., et al. (2008). The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. Surgery 144, 645–51; discussion 651–3.

Cheon, S. H., Rha, S. Y., Jeung, H. C., et al. (2008). Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection and liver in gastric cancer patients with liver metastases. Ann Oncol 19, 1146–53.

Chua, T. C., Saxena, A., Liauw, W., et al. (2011). Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. Eur J Cancer 47, 2282–90.

Cianni, R., Pelle, G., Notarianni, E., et al. (2013). Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. Eur Radiol 23, 182–9.

Cremolini, C., Antoniotti A., Rossini D., Lonardi S. et al. (2020). Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol (epub)

Cummings, L. C., Payes, J. D. & Cooper, G. S. (2007). Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer 109, 718–26.

Cummings, M. C., Simpson, P. T., Reid, L. E., et al. (2014). Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. J Pathol 232, 23–31.

D'Hondt, M., Vandenbroucke-Menu, F., Preville-Ratelle, S., et al. (2011). Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging? HPB (Oxford) 13, 665–9.

de Haas, R. J., Wicherts, D. A., Flores, E., et al. (2008). R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 248, 626–37.

DeMatteo, R. P., Shah, A., Fong, Y., et al. (2001). Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. Ann Surg 234, 540–7; discussion 547–8.

Ducreux, M., Cuhna, A. S., Caramella, C., et al. (2015). Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5, v56–68.

Elferink, M. A., de Jong, K. P., Klaase, J. M., et al. (2015). Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. Int J Colorectal Dis 30, 205–12.

Elias, D., Sideris, L., Pocard, M., et al. (2004). Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. Ann Surg Oncol 11, 274–80.

Eriksson, B. K., Larsson, E. G., Skogseid, B. M., et al. (1998). Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. Cancer 83, 2293–301.

European Association For The Study Of The, L., European Organisation For, R. & Treatment Of, C. (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 56, 908–43.

Figueras, J., Torras, J., Valls, C., et al. (2007). Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. Dis Colon Rectum 50, 478–88.

Fiorentini, G., Aliberti, C., Tilli, M., et al. (2012). Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 32, 1387–95.

Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W. O., et al. (2010). Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 11, 38–47.

Fong, Y., Sun, R. L., Jarnagin, W., et al. (1999). An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 229, 790–9; discussion 799–800.

Frilling, A., Malago, M., Weber, F., et al. (2006). Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. Liver Transpl 12, 1089–96.

Furrer, K., Deoliveira, M. L., Graf, R., et al. (2007). Improving outcome in patients undergoing liver surgery. Liver Int 27, 26–39.

Garrot, C. & Stuart, K. (2007). Liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin North Am 21, 545–60; ix-x.

Gillams, A., Goldberg, N., Ahmed, M., et al. (2015). Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontieres meeting 2013. Eur Radiol 25, 3438–54.

Gleisner, A. L., Assumpcao, L., Cameron, J. L., et al. (2007). Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? Cancer 110, 2484–92.

Golse, N. & Adam, R. (2017). Liver Metastases From Breast Cancer: What Role for Surgery? Indications and Results. Clin Breast Cancer 17, 256–265.

Gordon, A. C., Gradishar, W. J., Kaklamani, V. G., et al. (2014). Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. J Vasc Interv Radiol 25, 1523–32, 1532 e1–2.

Grassetto, G., Fornasiero, A., Bonciarelli, G., et al. (2010). Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. Mol Imaging Biol 12, 139–44.

Groeschl, R. T., Nachmany, I., Steel, J. L., et al. (2012). Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. J Am Coll Surg 214, 769–77.

Groeschl, R. T., Pilgrim, C. H., Hanna, E. M., et al. (2014). Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. Ann Surg 259, 1195–200.

Grundmann, R. T., Hermanek, P., Merkel, S., et al. (2008). [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]. Zentralbl Chir 133, 267–84.

Gunabushanam, G., Sharma, S., Thulkar, S., et al. (2007). Radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: results in 14 patients. J Vasc Interv Radiol 18, 67–72.

Gunven, P., Blomgren, H., Lax, I., et al. (2009). Curative stereotactic body radiotherapy for liver malignancy. Med Oncol 26, 327–34.

Gupta, S., Johnson, M. M., Murthy, R., et al. (2005). Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. Cancer 104, 1590–602.

Hamilton, S. & Aaltonen, L. (2000). World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics. Lyon: IARC Press.

Hammill, C. W., Billingsley, K. G., Cassera, M. A., et al. (2011). Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 18, 1947–54.

Hartgrink, H. H., Putter, H., Klein Kranenbarg, E., et al. (2002). Value of palliative resection in gastric cancer. Br J Surg 89, 1438–43.

Hatzaras, I., Gleisner, A. L., Pulitano, C., et al. (2012). A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. HPB (Oxford) 14, 532–8.

Heinemann, V., Rivera, F., O'Neil, B. H., et al. (2016). A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 67, 11–20.
Hendlisz, A., Van den Eynde, M., Peeters, M., et al. (2010). Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 28, 3687–94.
Holch, J. W., Demmer, M., Lamersdorf, C., et al. (2017). Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. Visc Med 33, 70–75.
Howlader, M., Heaton, N. & Rela, M. (2011). Resection of liver metastases from breast cancer: towards a management guideline. Int J Surg 9, 285–91.
Hwang, M., Jayakrishnan, T. T., Green, D. E., et al. (2014). Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. Eur J Cancer 50, 1747–57.
Ishak, K., Goodman, Z. & Stocker, J. (2001). Atlas of Tumor Pathology 3rd series Fascicle 31. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 71–9.
Jaeck, D., Oussoultzoglou, E., Rosso, E., et al. (2004). A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Ann Surg 240, 1037–49; discussion 1049–51.
Jones, R. P., Kokudo, N., Folprecht, G., et al. (2016a). Colorectal Liver Metastases: A Critical Review of State of the Art. Liver Cancer 6, 66–71.
Jones, R. P., Malik, H. Z., Fenwick, S. W., et al. (2016b). PARAGON II - A single arm multicentre phase II study of neoadjuvant therapy using irinotecan bead in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 42, 1866–1872.
Kanas, G. P., Taylor, A., Primrose, J. N., et al. (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 4, 283–301.
Kennedy, A., Cohn, M., Coldwell, D. M., et al. (2017). Updated survival outcomes and analysis of long-term survivors from the MORE study on safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. J Gastrointest Oncol 8, 614–624.
Kennedy, A. S. (2016). The role of radioembolization in colorectal cancer treatment. Expert Rev Anticancer Ther 16, 375–6.
Kennedy, A. S., Ball, D., Cohen, S. J., et al. (2015). Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. J Gastrointest Oncol 6, 134–42.
Kennedy, A. S., Ball, D. S., Cohen, S. J., et al. (2016). Safety and Efficacy of Radioembolization in Elderly (>/= 70 Years) and Younger Patients With Unresectable Liver-Dominant Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer 15, 141–151 e6.
Kleespies, A., Fuessl, K. E., Seeliger, H., et al. (2009). Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis 24, 1097–109.
Klement, R. J., Guckenberger, M., Alheid, H., et al. (2017). Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease - Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. Radiother Oncol 123, 227–233.
Klempnauer, J., Ridder, G. J., Piso, P., et al. (1996). [Is liver resection in metastases of exocrine pancreatic carcinoma justified?]. Chirurg 67, 366–70.
Kopetz, S., Chang, G. J., Overman, M. J., et al. (2009). Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 27, 3677–83.
Kopp, A. F., Heuschmid, M. & Claussen, C. D. (2002). Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. Eur Radiol 12, 745–52.
Lammer, J., Malagari, K., Vogl, T., et al. (2010). Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 33, 41–52.
Lang, H., Oldhafer, K. J., Weimann, A., et al. (1997). Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Ann Surg 225, 347–54.
Lawes, D., Chopada, A., Gillams, A., et al. (2006). Radiofrequency ablation (RFA) as a cytoreductive strategy for hepatic metastasis from breast cancer. Ann R Coll Surg Engl 88, 639–42.
Lee, J. H., Paik, Y. H., Lee, J. S., et al. (2006). Candidates for curative resection in advanced gastric cancer patients who had equivocal para-aortic lymph node metastasis on computed tomographic scan. Ann Surg Oncol 13, 1163–7.
Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, http://www.leitlinienprogramm- onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/
Lermite, E., Marzano, E., Chereau, E., et al. (2010). Surgical resection of liver metastases from breast cancer. Surg Oncol 19, e79–84.
Lewis, A., Raoof, M., Ituarte, P. H. G., et al. (2018). Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Improves Survival with or without Liver Treatment. Ann Surg.
Livraghi, T., Goldberg, S. N., Solbiati, L., et al. (2001). Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. Radiology 220, 145–9.
Loss, M., Schneider, J., Uller, W., et al. (2012). Intraoperative high resolution linear contrast enhanced ultrasound (IOUS) for detection of microvascularization of malignant liver lesions before surgery or radiofrequeny ablation. Clin Hemorheol Microcirc 50, 65–77.
Madoff, D. C., Gupta, S., Ahrar, K., et al. (2006). Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. J Vasc Interv Radiol 17, 1235–49; quiz 1250.
Mahnken, A. H., Pereira, P. L. & de Baere, T. (2013). Interventional oncologic approaches to liver metastases. Radiology 266, 407–30.
Manfredi, S., Lepage, C., Hatem, C., et al. (2006). Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 244, 254–9.
Marcal, L. P., Patnana, M., Bhosale, P., et al. (2013). Intraoperative abdominal ultrasound in oncologic imaging. World J Radiol 5, 51–60.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Martin, R. C., Howard, J., Tomalty, D., et al. (2010). Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. Cardiovasc Intervent Radiol 33, 960–6.

Martin, R. C., Joshi, J., Robbins, K., et al. (2011). Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. Ann Surg Oncol 18, 192–8.

May, B. J. & Madoff, D. C. (2012). Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. Semin Intervent Radiol 29, 81–9.

Mazzaglia, P. J., Berber, E., Milas, M., et al. (2007). Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. Surgery 142, 10–9.

Meloni, M. F., Andreano, A., Laeseke, P. F., et al. (2009). Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. Radiology 253, 861–9.

Mentha, G., Majno, P., Terraz, S., et al. (2007). Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol 33 Suppl 2, S76–83.

Miller, G., Biernacki, P., Kemeny, N. E., et al. (2007). Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg 205, 231–8.

Modest D.P., Martens, U.M., Riera-Knorrenschild J., et al. (2019). FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol (epub)

Mouli, S. K., Gupta, R., Sheth, N., et al. (2018). Locoregional Therapies for the Treatment of Hepatic Metastases from Breast and Gynecologic Cancers. Semin Intervent Radiol 35, 29–34.

Mulier, S., Ni, Y., Jamart, J., et al. (2005). Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. Ann Surg 242, 158–71.

Murthy, R., Kamat, P., Nunez, R., et al. (2008). Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. J Vasc Interv Radiol 19, 145–51.

Neshat, H., Cool, D. W., Barker, K., et al. (2013). A 3D ultrasound scanning system for image guided liver interventions. Med Phys 40, 112903.

Nielsen, K., van Tilborg, A. A., Meijerink, M. R., et al. (2013). Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. World J Surg 37, 1340–7.

Nishio, H., Hamady, Z. Z., Malik, H. Z., et al. (2007). Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 33, 729–34.

Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., et al. (2008). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 371, 1007–16.

Nordlinger, B., Van Cutsem, E., Gruenberger, T., et al. (2009). Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol 20, 985–92.

O'Rourke, T. R., Tekkis, P., Yeung, S., et al. (2008). Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. Ann Surg Oncol 15, 207–18.

Oberg, K., Kvols, L., Caplin, M., et al. (2004). Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 15, 966–73.

Olausson, M., Friman, S., Herlenius, G., et al. (2007). Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Liver Transpl 13, 327–33.

Panzuto, F., Nasoni, S., Falconi, M., et al. (2005). Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer 12, 1083–92.

Park, J. H., Kim, T. Y., Lee, K. H., et al. (2013). The beneficial effect of palliative resection in metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 108, 1425–31.

Petrowsky, H., Gonen, M., Jarnagin, W., et al. (2002). Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. Ann Surg 235, 863–71.

Pocard, M., Pouillart, P., Asselain, B., et al. (2000). Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. Eur J Surg Oncol 26, 155–9.

Poston, G. J., Adam, R., Alberts, S., et al. (2005). OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 23, 7125–34.

Randle, R. W., Doud, A. N., Levine, E. A., et al. (2015). Peritoneal surface disease with synchronous hepatic involvement treated with Cytoreductive Surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol 22, 1634–8.

Reddy, S. K., Pawlik, T. M., Zorzi, D., et al. (2007). Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 14, 3481–91.

Rehders, A., Peiper, M., Stoecklein, N. H., et al. (2009). Hepatic metastasectomy for soft-tissue sarcomas: is it justified? World J Surg 33, 111–7.

Reissfelder, C., Rahbari, N. N., Koch, M., et al. (2009). Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. Ann Surg Oncol 16, 3279–88.

Rentsch, M. & Schiergens, T. S. (2018). Treatment plan improvement by multidisciplinary case conferences for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr 7, 147–148.

Ribero, D., Abdalla, E. K., Madoff, D. C., et al. (2007). Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg 94, 1386–94.

Ricke, J., Mohnike, K., Pech, M., et al. (2010). Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78, 479–85.

Ricke, J., Wust, P., Stohlmann, A., et al. (2004). CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in com-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

bination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58, 1496–505.
Rindi, G., Kloppel, G., Alhman, H., et al. (2006). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 449, 395–401.
Rindi, G., Kloppel, G., Couvelard, A., et al. (2007). TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 451, 757–62.
Roh, H. J., Kim, D. Y., Joo, W. D., et al. (2011). Hepatic resection as part of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer involving the liver. Arch Gynecol Obstet 284, 1223–9.
Ruers, T., Van Coevorden, F., Punt, C. J., et al. (2017). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst 109.
Sarmiento, J. M., Heywood, G., Rubin, J., et al. (2003). Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 197, 29–37.
Sarmiento, J. M., Que, F. G., Grant, C. S., et al. (2002). Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. Surgery 132, 976–82; discussion 982–3.
Sarpel, U., Bonavia, A. S., Grucela, A., et al. (2009). Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? Ann Surg Oncol 16, 379–84.
Schiergens, T. S., von Einem, J., Thomas, M. N., et al. (2017). Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. Minerva Med 108, 527–546.
Sehouli, J., Richter, R., Braicu, E. I., et al. (2010). Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. J Surg Oncol 102, 656–62.
Seidensticker, M., Garlipp, B., Scholz, S., et al. (2015). Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary Cancer Microtherapy and Interventional Approaches (MAMMA MIA) study). BMC Cancer 15, 517.
Seidensticker, R., Seidensticker, M., Damm, R., et al. (2012). Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90) Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. Cardiovasc Intervent Radiol 35, 1109–18.
Shibata, T., Niinobu, T., Ogata, N., et al. (2000). Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. Cancer 89, 276–84.
Shimata, K., Sugawara, Y. & Hibi, T. (2018). Liver transplantation for unresectable pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases in an era of transplant oncology. Gland Surg 7, 42–46.
Shrikhande, S. V., Kleeff, J., Reiser, C., et al. (2007). Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 14, 118–27.
Sica, G. T., Ji, H. & Ros, P. R. (2002). Computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatic metastases. Clin Liver Dis 6, 165–79, vii.
Staehler, M. D., Kruse, J., Haseke, N., et al. (2010). Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J Urol 28, 543–7.
Stang, A., Fischbach, R., Teichmann, W., et al. (2009). A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. Eur J Cancer 45, 1748–56.
Steinmuller, T., Kianmanesh, R., Falconi, M., et al. (2008). Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 87, 47–62.
Sterzing, F., Brunner, T. B., Ernst, I., et al. (2014). Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. Strahlenther Onkol 190, 872–81.
Strosberg, J. R., Choi, J., Cantor, A. B., et al. (2006). Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. Cancer Control 13, 72–8.
Takada, T., Yasuda, H., Amano, H., et al. (1997). Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? Hepatogastroenterology 44, 567–73.
Tanis, E., Nordlinger, B., Mauer, M., et al. (2014). Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. Eur J Cancer 50, 912–9.
Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., et al. (2017). Pancreatic Adenocarcinoma, Version 22017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 15, 1028–1061.
Tepel, J., Hinz, S., Klomp, H. J., et al. (2004). Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for irresectable liver malignancies. Eur J Surg Oncol 30, 551–5.
Tomassetti, P., Campana, D., Piscitelli, L., et al. (2005). Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. Ann Oncol 16, 1806–10.
Touzios, J. G., Kiely, J. M., Pitt, S. C., et al. (2005). Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg 241, 776–83; discussion 783–5.
Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 27, 1386–422.
van der Geest, L. G., Lam-Boer, J., Koopman, M., et al. (2015). Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis 32, 457–65.
van der Pool, A. E., Damhuis, R. A., Ijzermans, J. N., et al. (2012). Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. Colorectal Dis 14, 56–61.
Van Hazel, G., Blackwell, A., Anderson, J., et al. (2004). Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol 88, 78–85.
Van Tilborg, A. A., Meijerink, M. R., Sietses, C., et al. (2011). Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol 84, 556–65.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

van Vilsteren, F. G., Baskin-Bey, E. S., Nagorney, D. M., et al. (2006). Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. Liver Transpl 12, 448–56.

van Walsum, G. A., de Ridder, J. A., Verhoef, C., et al. (2012). Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. Eur J Surg Oncol 38, 910–7.

Venturini, M., Sallemi, C., Agostini, G., et al. (2016). Chemoembolization with drug eluting beads preloaded with irinotecan (DEBIRI) vs doxorubicin (DEBDOX) as a second line treatment for liver metastases from cholangiocarcinoma: a preliminary study. Br J Radiol 89, 20160247.

Vogl, T. J., Naguib, N. N., Nour-Eldin, N. E., et al. (2010). Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. Eur Radiol 20, 173–80.

Wang, M., Zhang, J., Ji, S., et al. (2017). Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. Breast 36, 25–30.

Wasan, H. S., Gibbs, P., Sharma, N. K., et al. (2017). First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 18, 1159–1171.

Weichselbaum, R. R. & Hellman, S. (2011). Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 8, 378–82.

Weitz, J., Blumgart, L. H., Fong, Y., et al. (2005). Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. Ann Surg 241, 269–76.

Wieners, G., Mohnike, K., Peters, N., et al. (2011). Treatment of hepatic metastases of breast cancer with CT-guided interstitial brachytherapy - a phase II-study. Radiother Oncol 100, 314–9.

Wulf, J., Guckenberger, M., Haedinger, U., et al. (2006). Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta Oncol 45, 838–47.

Wulf, J., Hadinger, U., Oppitz, U., et al. (2000). Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. Radiother Oncol 57, 225–36.

Wulf, J., Hadinger, U., Oppitz, U., et al. (2003). Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Radiother Oncol 66, 141–50.

Yoshida, M., Ohtsu, A., Boku, N., et al. (2004). Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. Jpn J Clin Oncol 34, 654–9.

Zakaria, S., Donohue, J. H., Que, F. G., et al. (2007). Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? Ann Surg 246, 183–91.

Zhang, X. Y., Luo, Y., Wen, T. F., et al. (2014). Contrast-enhanced ultrasound: Improving the preoperative staging of hepatocellular carcinoma and guiding individual treatment. World J Gastroenterol 20, 12628–36.

Zinser, J. W., Hortobagyi, G. N., Buzdar, A. U., et al. (1987). Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. J Clin Oncol 5, 773–82.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.05

Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region

B.W. Renz, S. Böck, C.B. Westphalen J. Neumann, B. Konukiewitz, H. Friess, J. D'Haese, F. Roeder, H. Algül, S. Kruger, V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Mayerle, J. Werner

Schlagwörter

Hereditäre Faktoren, Vorläuferläsionen, Pathologie, Diagnostik, chirurgische Standardeingriffe, erweiterte Resektionen, Definition Resektabilität, Komplikationsmangement, neoadjuvante Therapie, Adjuvante Therapie, Additive Therapie, palliative Chemotherapie, Intensivierte Kombinationschemotherapie, Zweitlinientherapie, Radiochemotherapie

Was ist zu beachten?

- Eine genetische Disposition wird bei etwa 3 % aller Pankreaskarzinome gefunden. Das höchste Risiko stellt die hereditäre Pankreatitis dar.
- Typische Frühsymptome fehlen beim Pankreaskarzinom.
- Zum Staging werden in den meisten Zentren die multiple Detector Computertomographie (MD-CT) oder die hoch auflösende Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet.
- Die Endosonographie hat ihren Stellenwert besonders bei kleinen Tumoren oder zur Histologie-/Zytologiegewinnung (EUS-FNA) bei inoperablen Tumoren.
- Die radikale chirugische Resektion eines Karzinoms des exokrinen Pankreas oder der periampullären Region, einschließlich der lokoregionären Lymphknoten stellt nach wie vor die einzige potenziell kurative Therapie dar.
- Die lokale Infiltration der Pfortader stellt kein Kriterium der lokalen Inoperabilität dar, vielmehr gehört die Pfortaderresektion in solchen Fällen heutzutage zum operativen Standard.
- Die in der Literatur mit bis zu 80 % angegebenen R0-Resektabilitätsraten sind bei bislang uneinheitlicher Definition des R0-Status kritisch zu bewerten.
- Eine neoadjuvante Therapie sollte beim primär resektablen Pankreaskarzinom nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
- Standard ist eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin nach R0/R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms.
- Gemcitabin/Capecitabin kann als Option für ausgewählte Patienten erwogen werden
- Für ausgewählte Patienten stellt mFOLFIRINOX eine neue und höchst wirkungsvolle Option in der adjuvanten Situation dar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

- Die Radio- bzw. Radiochemotherapie hat sich in Deutschland nicht als Standardmethode postoperativ (adjuvant oder additiv) oder bei primär nicht metastasierten, lokal inoperablen Pankreaskarzinomen durchgesetzt.
- Für die palliative Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms stehen als zugelassene Substanzen derzeit Gemcitabin und der Inhibitor der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase Erlotinib zur Verfügung.
- Als effektivere, aber auch intensivere Behandlungsmöglichkeiten kommen das FOLFIRINOX-Regime sowie auch die Kombination aus Gemcitabin mit nab-Paclitaxel als palliative Erstlinientherapie in Betracht.
- Nur Patienten mit einem guten Performance-Status (ECOG 01) profitieren von einer Kombinationstherapie, während dies bei schlechterem Allgemeinzustand nicht der Fall ist.
- Nur bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 6 Monaten ist bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskopf- bzw. periampullären Karzinomen mit Ikterus und/oder einer Magenausgangsstenose die chirurgische Anlage einer biliodigestiven Anastomose der endoskopischen Therapie vorzuziehen

Epidemiologie

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 8 576 Männer und 8 551 Frauen an einem Pankreaskarzinom (ICD10 C25). Altersstandardisiert betrug die Inzidenz 9,3 Fälle je 100 000 Männer und 6,9 je 100 000 Frauen (Weltstandard, WS). Obwohl die altersstandardisierten Raten (WS) vor allem für Frauen seit Ende der 1990er Jahre nur ganz geringfügig angestiegen sind, stiegen die absoluten Fallzahlen wegen der altersdemographischen Entwicklung um etwa 35 % an. Obwohl das Pankreaskarzinom bei den Männern lediglich die zehnthäufigste und bei Frauen die sechsthäufigste Krebserkrankung darstellt, steht es in der Rangliste der Krebstodesursachen mit seiner ungünstigen Prognose weiterhin an vierter Stelle. Im internationalen Vergleich sind die Inzidenzen vergleichbar mit denen in Finnland, Österreich, Dänemark und den USA
(Krebsregisterdaten2017 n.d.).
Tabelle 1 zeigt epidemiologische Daten, die für den Einzugsbereich des Tumorregisters München (TRM) aus der epidemiologischen Kohorte der Jahre 1998–2015 berechnet wurden. Näheres zum inzwischen 4,8 Mio. Einwohner umfassenden Einzugsgebiet unter http://www.tumorregister-muenchen.de. Das Pankreaskarzinom ist mit einem medianen Erkrankungsalter von 71,2 und 76,1 Jahren bei Männern und Frauen ein Tumor des höheren Lebensalters. Inzwischen sind 55 % der Frauen und 40 % der Männer bei Erstdiagnose 75 Jahre und älter.
In den Abbildungen 1 und 2 ist einerseits die prozentuale Altersverteilung der Patienten (rechte Achse) auf 5-Jahres-Altersklassen zu entnehmen, wie sie im Versorgungsalltag wahrgenommen wird. Andererseits ist vom Liniendiagramm und der Skalierung links die altersspezifische Inzidenz abzulesen, also das Erkrankungsrisiko der jeweiligen Altersgruppe, dass ab dem 50. Lebensjahr linear ansteigt. Für die Altersgruppe der 70–74 jährigen Männer beträgt es 70/100 000 und für die ab 85-Jährigen fast 140/100 000. Bei den Frauen ist die altersspezifische Inzidenz jeweils um 15/100 000 niedriger.
Das duktale Adenokarzinom des Pankreas mit seinen Varianten macht fast 90 % aller Pankreasneoplasien aus. Inzidenz und Mortalität sind praktisch identisch.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Tabelle 1 *Epidemiologische Basiszahlen zum Pankreaskarzinom.*

	Kollektiv	Frauen	Männer
Neuerkrankungen			
BRD			
Jährliche Neuerkrankungen (ICD 10: C25) a	2014	8576	8551
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen a	2014	3,8 %	3,4 %
Rohe Inzidenz (ICD 10: C25) a	2014	20,8 je 100 000	21,5 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C25) a	2014	6,9 je 100 000	9,3 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Inzidenz ICD 10: C25) b	1998–2015	18,5 je 100 000	18,4 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C25) b	1998–2015	6,8 je 100 000	9,3 je 100 000
Alter			
Tumorregister München			
Medianes Erkrankungsalter (in Jahren) b	1998–2015	76,1	71,2
Mittleres Erkrankungsalter (in Jahren) b	1998–2015	74,8	70,3
Erkrankungsalter (in Jahren) (10 % jünger als bzw. 10 % älter als) b	1998–2015	59,1 bzw. 88,3	55,2 bzw. 84,4
Medianes Sterbealter (tumorbedingt verstorben) b	1998–2015	76,4	71,5
Überleben			
USA			
1-/2-Jahres-Überlebensrate (relativ*) c	2013/2010	35,2 %/17,0 %	35,9 %/16,4 %
Tumorregister München			
1-/2-Jahres-Überlebensrate (relativ*) b	1998–2015	35,6 %/19,2 %	37,0 %/19,1 %
1-/2-Jahres-Überlebensrate (Gesamt-) b	1998–2015	34,7 %/18,4 %	36,0 %/18,0 %
Prävalenz			
2-Jahres-Prävalenz für Deutschland a	2014	5992	6236
Sterbefälle			
BRD			
Jährliche Sterbefälle (ICD 10: C25) a	2014	8384	8231
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen (ICD 10: C25) a	2014	8,2 %	6,8 %
Rohe Mortalität (ICD 10: C25) a	2014	20,3 je 100 000	20,7 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C25) a	2014	6,0 je 100 000	8,5 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Mortalität (ICD 10: C25) b	1998–2015	16,2 je 100 000	14,9 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C25) b	1998–2015	5,2 je 100 000	7,4 je 100 000

a Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Download am 04.06.2018 unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (Dateien vom 29.11.2017)

b Tumorregister München (TRM): Epidemiologische Kohorte - Wohnsitz im Einzugsgebiet (1998–2015)

c Noone AM, Howlader N, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

* Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Es berechnet sich aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und dem erwarteten Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. ASR steht für „Age Standardised Rate"

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

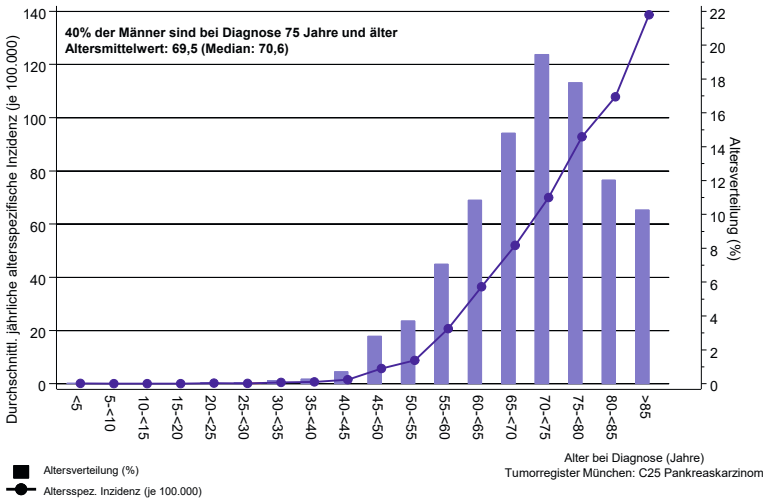


Abbildung 1 *Pankreaskarzinom: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 3 286, 2008–2015).*

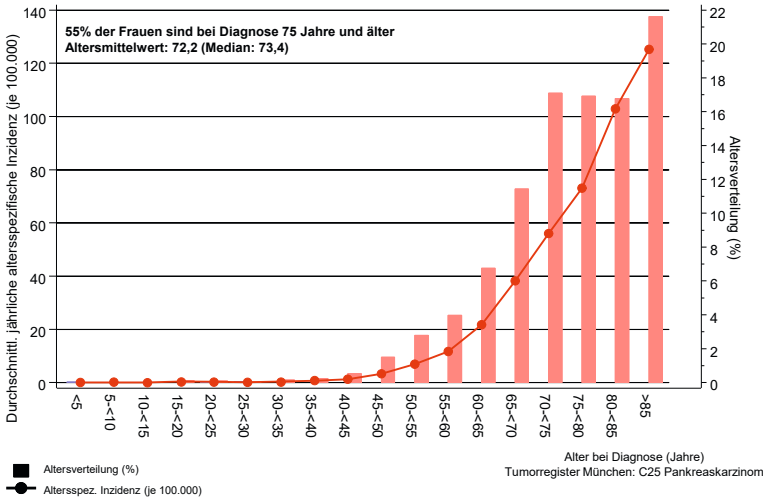


Abbildung 2 (Seufferlein et al. 2013) *Pankreaskarzinom: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Frauen (n = 3 418, 2008–2015).*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

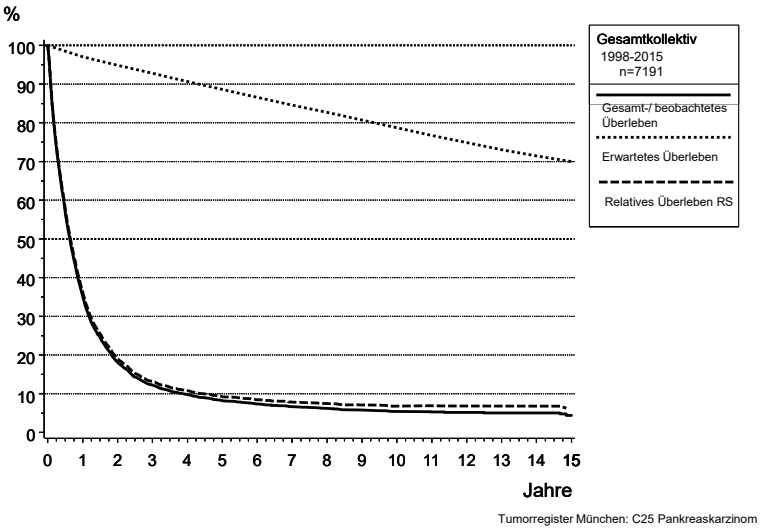


Abbildung 3 (Seufferlein et al. 2013) *Pankreaskarzinom: Gesamtüberleben (beobachtet mit allen Todesursachen), relatives Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) und erwartetes Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung (n = 7 191, Diagnose im epidemiologischen Einzugsgebiet 1998–2015).*

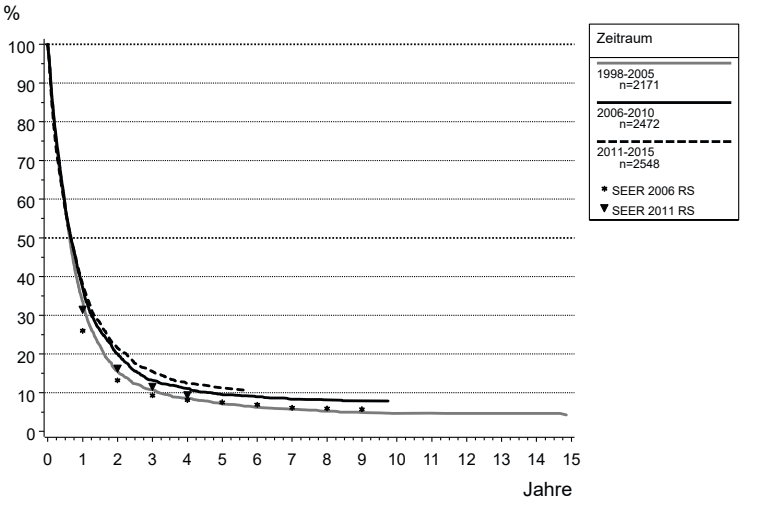


Abbildung 4 (Strobel et al. 2017; Hank et al. 2018) *Pankreaskarzinom: Relatives Überleben nach drei Zeiträumen (n = 7 191, 1998–2015), dazu im Vergleich zwei SEER Jahreskohorten.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

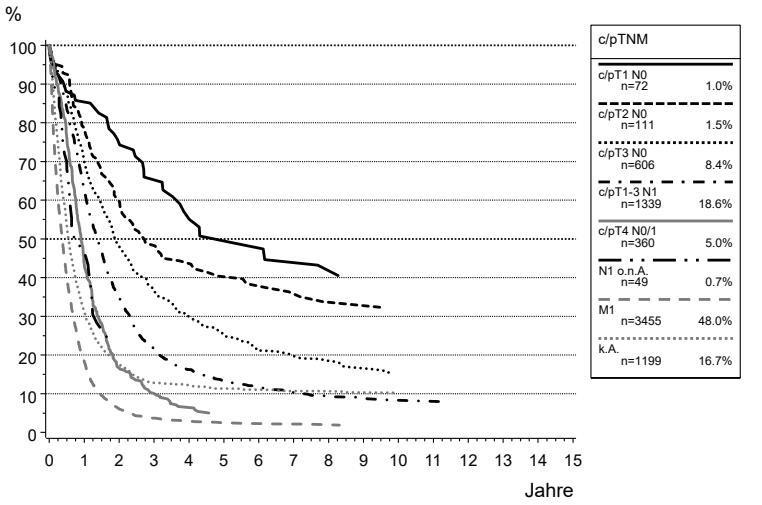


Abbildung 5 (Schwarz et al. 2018) Pankreaskarzinom: Relatives Überleben nach TNM (n = 7 191, 1998–2015).

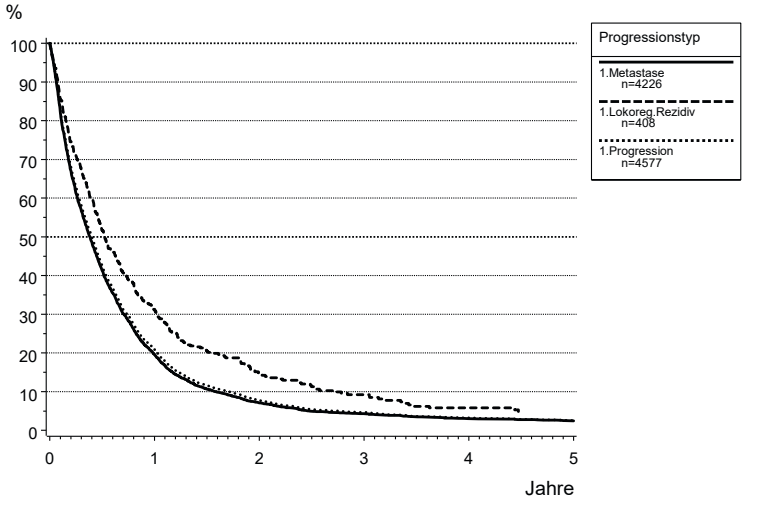


Abbildung 6 Pankreaskarzinom: Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt einer ersten Progression (n = 4 577, 1998–2015).

Prognose

Abbildung 3 beschreibt die ungünstige Prognose der Patienten. Das relative Survival, das als Quotient aus beobachtetem und erwartetem Überleben einen Schätzer für das tumorspezifische Überleben darstellt, ist fast deckungsgleich mit dem beobachteten Überleben. Das bedeutet, dass nahezu jeder Erkrankte auch am

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Pankreaskarzinom verstirbt. Selbst bei diesen wegen der hohen DCO-Rate (death certificate only – nur über die Todesbescheinigung gemeldete Fälle) von 29 % positiv selektierten Daten sind 50 % der Patienten bereits nach sieben Monaten verstorben. Deshalb ist die 2-Jahres-Prävalenz auch kleiner als die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen.

Abbildung 4 zeigt das relative Überleben über drei Zeiträume der Erstdiagnose ohne jegliche Verbesserung des medianen Überlebens. Lediglich das relative 5-Jahres-Überleben hat sich von 7,1 % 1998–2005 auf 11,2 % 2011–2015 etwas verbessert. Die amerikanischen SEER-Daten zeigen ein etwas schlechteres Überleben (Ettrich *et al.* 2018).

Überleben

In Abbildung 5 ist das Überleben in Abhängigkeit von der T- und N-Kategorie dargestellt. Für die seltenen T1-Befunde ist eine günstigere Prognose mit medianem Überleben von mehr als 4 Jahren zu sehen. Sogar T1–3 N1-Befunde weisen ein medianes Überleben von 16 Monaten auf. Primär metastasierte Patienten (M1), die fast die Hälfte aller Pankreaskarzinomfälle ausmachen, überleben im Median weniger als 5 Monate. Das Überleben vom Zeitpunkt einer Progression an (siehe Abbildung 6) ist ebenso ungünstig.

Risikofaktoren

Das Risiko

Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, steigt mit dem Alter. Neun von zehn Patienten sind zum Diagnosezeitpunkt über 55 Jahre, das Durchschnittsalter liegt bei ca. 70 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen. Eindeutige Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom sind das Rauchen und eine positive Familienanamnese. Bis zu 25 % aller Pankreaskarzinome sind durch das Rauchen mit verursacht, auch Passivraucher scheinen ein gering erhöhtes Risiko zu haben (Barreto & Windsor 2016; Isaji *et al.* 2018). Bei einem erstgradigen Verwandten mit Pankreaskarzinom beträgt das Risiko bereits das 2,5–5,3-Fache, bei zusätzlichem Nikotinabusus sogar bereits das 6-Fache. Bei zwei erstgradigen Verwandten wirdt das Risiko mit einer OR von 6,4 (kumuliertes Lebenszeitrisiko 017 %) und bei drei erstgradigen Verwandten mit einer OR von 32 % (kumuliertes Lebenszeitrisiko 122 %) angegeben.

Neben dem Rauchen und der Adipositas (OR 3) spielen andere umweltbedingte Faktoren allenfalls eine sehr geringe Rolle. So wurde z. B. für chlorhaltige Lösungsmittel in einer Metaanalyse eine 1,4-fache und für Nickel eine 1,9-fache Erhöhung des Risikos beschrieben.

Ebenfalls gut belegt ist, dass bei Diabetes mellitus, und hier vor allem bei Typ 2, das Risiko erhöht ist. Die Ätiopathogenese ist nicht klar, mögliche Ursachen könnten z. B. die Hyperinsulinämie und die gesteigerte Aktivität von Insulin-Like Growth Factor (IGF) sein. Übergewicht erhöht ebenfalls das Risiko, wobei Untersuchungen zur Rolle der körperlichen Aktivität gemischte Resultate zeigen. Relevant für Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinom ist die Erkenntnis, dass in der Gruppe der über 50-jährigen Patienten mit einem neuaufgetretenen Diabetes mellitus in etwa 1 % der Fälle innerhalb der nächsten 12 Monate eine Pankreaskarzinom diagnostiziert wird. Ob ein Screening für ein Pankreaskarzinom in dieser Kohorte aus medizinischen und sozio-ökonomischen Überlegungen sinnvoll ist werden die nächsten Jahre zeigen (Callery *et al.* 2009).

Die chronische Pankreatitis erhöht das Risiko für ein Pankreaskarzinom, wobei die meisten Patienten mit Pankreatitis nie ein Pankreaskarzinom entwickeln. Die Asso-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

ziation ist am stärksten bei Rauchern. Familiäre und mutationsbedingte Pankreatitiden haben ein hohes Risiko für ein Pankreaskarzinom (s. Unterkapitel Hereditäre Faktoren) (Bockhorn *et al.* 2014).
Für alle anderen in der Literatur diskutierten Risikofaktoren (z. B. Gallensteine, Helicobacter pylori, BMI, Ernährung, etc.) ist die Datenlage entweder schwach oder widersprüchlich. Alkohol ist kein Risikofaktor, ebenso wenig wie Kaffee. Auch die Daten zu protektiven Effekten der Ernährung (Gemüse, Obst) und bestimmter Medikamente (Statine, Folsäure) erlauben bislang keine eindeutigen Aussagen. Ausgeschlossen werden kann ein positiver Effekt einer Aspirin Therapie (Tempero *et al.* 2017).
Über ätiologische Faktoren bei periampullären Karzinomen gibt es keine gesicherten Erkenntnisse.

Hereditäre Faktoren

Vererbung

Vererbung

In den letzten Jahren zeigen sich mehr und mehr Hinweise dafür, dass genetische Faktoren bei der Entwicklung von Karzinomen des exokrinen Pankreas und der periampullären Region beteiligt sind. Eine genetische Prädisposition wird bei etwa 3–16 % aller Pankreaskarzinome gefunden. 5–10 % der Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben erstgradige Verwandte mit der gleichen Erkrankung.
Genetische Prädispositionen liegen bei folgenden Erkrankungen vor:

- Familiäres Pankreaskarzinom (FPC)
- Hereditäre Pankreatitis

Familiäre Syndrome, die mit einem gehäuften Auftreten von Pankreaskarzinomen einhergehen.

Familiäres Pankreaskarzinom (FPC)

Bei Patienten mit einer familiären Häufung von Pankreaskarzinomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe. Eine einheitliche Definition existiert nicht. Allgemein wird die Diagnose eines FPC akzeptiert, wenn mehr als zwei erstgradig Verwandte (oder mehr als drei Verwandte mit mindestens einem Verwandten vor dem 50. Lebensjahr) an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind und die Kriterien eines familiären Krebssyndroms nicht erfüllt sind (1–3 % aller Pankreaskarzinom-Patienten erfüllen die FPC-Kriterien).
Der Vererbungsmodus ist bisher nicht klar belegt, wahrscheinlich liegt ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Penetranz vor. Ist ein Familienangehöriger am Pankreaskarzinom erkrankt, verdoppelt sich das Risiko (bei Rauchern Erhöhung um den Faktor 8), bei zwei Familienangehörigen steigt das Risiko auf das 20–60-Fache. Eine prädiktive Gendiagnostik kann derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden. Die aktuellsten Empfehlungen zu diesem Thema wurden unter der Leitung von Professor Canto im Jahr 2013 erarbeitet und sind in folgender Publikation veröffentlicht (Tamburrino *et al.* 2016).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Hereditäre Pankreatitis

Die hereditäre Pankreatitis ist eine seltene, autosomal dominante Erkrankung mit hoher Penetranz und wechselnder Krankheitsaktivität. Sie ist durch rezidivierende, akute Pankreatitiden mit Beginn in den ersten beiden Lebensdekaden und dann einem Übergang in eine chronische Pankreatitis gekennzeichnet. In 70 % der Fälle werden Mutationen im kationischen Trypsinogen-Gen (PRSS1) gefunden. Das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist 50–100-fach erhöht, das kumulative Risiko eines Patienten mit hereditärer Pankreatitis bis zum Alter von 70 Jahren an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, beträgt circa 40 %. Die Patienten erkranken durchschnittlich im fünften Lebensjahrzehnt und damit 20 Jahre früher als Patienten mit einem sporadischen Pankreaskarzinom. Klare Empfehlungen für ein Überwachungsprogramm außerhalb von Studien existieren derzeit nicht.

Familiäre Krebssyndrome

Zu den familiären Syndromen, die mit Pankreaskarzinomen einhergehen, gehören das FAMMM-Syndrom, das HNPCC-Syndrom, das Brust- und Ovarial-Krebs-Syndrom mit BRCA2-Mutation, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das FAP-Syndrom und die hereditäre Ataxia teleangiectatica (Mutation ATM-Gen).

FAMMM (Familiary Atypical Multiple Mole Melanoma)-Syndrom

Autosomal dominante Erkrankung mit gehäuftem Auftreten dysplastischer Nävi und Melanome. Ein gehäuftes Auftreten von Pankreaskarzinomen liegt wahrscheinlich nur bei den Patienten mit Mutationen im CDKN2A-Gen vor. Hier liegt ein 13–22-fach erhöhtes Risiko und ein kumulatives Risiko von 17 % vor bis zum Alter von 75 Jahren an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.

HNPCC-Syndrom

HNPCC (Lynch-Syndrom) ist die häufigste Ursache des hereditären Kolonkarzinoms. Ursächlich sind Mutationen in DNA-Reparaturgenen (vor allem MSH1 und MLH1, seltener MSH6, PMS1, PMS2). Das Pankreaskarzinom stellt eine eher seltene Erkrankung bei Patienten mit hereditärem nicht-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) dar. Das kumulative Risiko von HNPCC-Patienten, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, liegt bei unter 5 %. Relevant ist die Therapieoption mit Checkpoint-Inhibitoren. Etwa 1 % aller Patienten mit einem sporadischen Pankreaskarzinom weisen eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) auf. Des Weiteren ist bei etwa 7 % aller Patienten mit einem muzinös zystischen Adenokarzinom ebenfalls eine MSI nachweisbar (Shrikhande *et al.* 2012).

Brust- und Ovarial-Krebs-Syndrom

Mutationen in den Tumor-Suppressor-Genen BRCA1 und BRCA2 verursachen hereditäre Brust- und Ovarialkarzinome. BRCA1-Mutationen erhöhen das Risiko für ein Pankreaskarzinom um das 2,3–3,6-Fache, BRCA2-Mutationen um das 3–10-Fache. Bei BRCA-mutierten Pankreaskarzinomen besteht eine Therapie-Option mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Peutz-Jeghers-Syndrom

Autosomal dominante Erkrankung, die durch Hamartome des gesamten Gastrointestinaltraktes sowie Melaninablagerungen vor allem der Mundschleimhaut und perioral gekennzeichnet ist. Das Syndrom ist durch Mutationen des Serin-Threonin-Kinase 11-(STK11-)Gens gekennzeichnet. PJS-Patienten haben ein 132-fach erhöhtes relatives Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln; das Lebenszeitrisiko beträgt 36 %.

FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis coli)-Syndrom

Autosomal dominanter Erbgang, der Defekt liegt im APC-Gen. Insgesamt ist das Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht stark erhöht. Präkanzerosen wie PanIN und IPMN (siehe unten) sowie Papillenadenome treten häufiger auf.
In einer Familie (Family X) mit Diabetes mellitus und Pankreasinsuffizienz sowie Pankreaskarzinomen über fünf Generationen konnte eine Mutation im Gen für Palladin (PALLD), einem Bestandteil des Zytoskeletts, ursächlich nachgewiesen werden.
Besteht ein familiäres Pankreaskarzinom und lässt sich eine Mutation nachweisen, können Familienmitglieder daraufhin untersucht werden. Im positiven Fall kann man ein Surveillanceprogramm initiieren (jährliche Laboruntersuchung, MRT-Pankreas, Endosonographie, eventuell ERCP mit Zytologie). Die Strategie ist jedoch nicht validiert, insbesondere ist nicht bekannt, ob sich tatsächlich Pankreaskarzinome im Frühstadium identifizieren lassen und welche Risiken die Untersuchungen nach sich ziehen. Es gibt Hinweise, dass die psychologische Belastung für die betroffenen Patienten nicht unerheblich ist.
Allen Patienten mit hereditären Risikofaktoren sollte das zusätzliche Risiko durch Rauchen verdeutlicht werden. Rauchen stellt einen der stärksten Risikofaktoren zur Entwicklung des Pankreaskarzinoms dar. Raucher aus Familien mit familiärem Pankreaskarzinom erkranken etwa 10 Jahre früher als Nichtraucher.

Präkanzerosen

Überleben

Vorläuferläsionen des duktalen Pankreaskarzinoms: pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystische Neoplasien (MCN)

Als anerkannte Vorläuferläsionen des duktalen Pankreaskarzinoms gelten die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien (PanIN), die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) und die muzinös-zystischen Neoplasien (MCN) (Hackert *et al.* 2016b). PanIN sind häufiger als IPMN und MCN und spielen somit die wichtigste Rolle als Vorläufer des duktalen Pankreaskarzinoms. PanIN sind intraduktale mikroskopische Läsionen (Durchmesser < 5 mm) mit flachem oder mikropapillärem Aufbau und werden in drei Gruppen mit jeweils steigendem Dysplasiegrad unterteilt (PanIN 1–3). Als häufige genetische Veränderungen, die auch im invasiven duktalen Pankreaskarzinom vorkommen und somit den Vorläufercharakter der PanIN untermauern, finden sich Mutationen im KRAS- (bereits in > 90 % der PanIN 1 nachweisbar), GNAS1-, p16/CDKN2A-, und BRCA2-Gen als frühe Verände-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

rungen und im TP53- und SMAD4-Gen in den späteren Phasen (PanIN 3) der Karzinogenese (Isaji *et al.* 2018).

Bei IPMN und MCN handelt es sich um makroskopisch abgrenzbare zystische Neoplasien. Die IPMN zählen zu den häufigsten zystischen Pankreastumoren und können im pankreatischen Hauptgang oder in kleinen peripheren Gängen auftreten (Jang *et al.* 2018). IPMN vom Seitengangtyp sind multizystische Raumforderungen, sie werden überwiegend bei Lokalisation im Pankreaskopf symptomatisch und können multifokal auftreten, insbesondere bei Patienten mit familiärer Pankreaskarzinombelastung (siehe Abschnitt Hereditäre Faktoren) können sie als Indikatorläsionen angesehen werden. Histologisch zeichnen sie sich durch ein charakteristisches Muzinprofil aus (Muc1/Muc1-negativ; Muc5AC-positiv), die dem foveolären Epithel des Magens ähneln (IPMN vom gastrischen Typ). Insgesamt handelt es sich um niedrigmaligne Läsionen, die jedoch in 10–20 % der Fälle mit dem hochmalignen duktalen Pankreaskarzinom assoziiert sind. IPMN vom Hauptgangtyp treten überwiegend im Pankreaskopf auf und sind zum Zeitpunkt der Diagnose oft (48–64 %) mit einem invasiven Pankreaskarzinom assoziiert. IPMN vom Hauptgangtyp sind eine heterogene Gruppe und werden nach morphologischen und immunhistochemischen Kriterien in drei Subtypen (intestinal, pankreatobiliär und onkozytär) mit prognostischer Relevanz unterteilt (Tabelle 2) (Hackert *et al.* 2016a; Michelakos *et al.* 2017). Molekulargenetisch werden IPMN je nach Subtyp durch GNAS1- und KRAS-Mutationen als frühe genetische Veränderungen und durch TP53-Mutationen als späte genetische Veränderung gekennzeichnet.

MCN kommen fast ausschließlich bei Frauen vor. Makroskopisch sind MCN multilokuläre zystische Läsionen mit einem Durchmesser von durchschnittlich 6–10 cm ohne Verbindung zum Gangsystem. MCN sind typischerweise (> 95 %) im Pankreaskorpus und -schwanz lokalisiert. Histologisch zeigen sie ein muzinproduzierendes Epithel und ein subepitheliales zellreiches Stroma mit Expression von Hormonrezeptoren und Inhibin („ovarian-like stroma"). Es handelt sich insgesamt um Tumoren mit niedrigem Malignitätspotenzial, die in ca. 15 % der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem invasiven duktalen Adenokarzinom assoziiert sind.

Tabelle 2 Immunhistochemisches Markerprofil und klinische Relevanz der IPMN-Subtypen.

Lokalisation	Histologischer Subtyp	Muc1	Muc2	Muc 5AC	Häufigkeit**	Assoziierte Karzinome**
Seitengang	gastrisch	–	–	+	49 %	6,4 %
Hauptgang	intestinal	–	+	+	36 %	34 %
Hauptgang	pankreato-biliär	+	–	+	6,7 %	58 %
Hauptgang	onkozytär	+	–*	–*	8,5 %	25 %

* positiv in Becherzellen

** am Beispiel eines japanischen multizentrischen Kollektivs mit 283 IPMN-Patienten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Vorläuferläsionen des Ampullenkarzinoms

Vorläuferläsionen im Bereich der Ampulla Vateri werden als Adenome vom intestinalen Typ und nichtinvasive papilläre Neoplasien vom pankreatobiliären Typ klassifiziert (van Tienhoven *et al.* 2018). Für die makroskopisch abgrenzbaren Läsionen, die ausschließlich in der Ampulle vorkommen, wurde kürzlich die Bezeichnung intraampulläre papillär-tubuläre Neoplasien (IAPN) vorgeschlagen (Jang *et al.* 2018). IAPN zeigen morphologische Ähnlichkeiten mit den pankreatischen IPMN und sollen von Duodenaladenomen mit intestinalem Phänotyp, die sich in die Ampulla ausbreiten und sporadisch oder im Rahmen familiärer Syndrome (FAP, Gardner-Syndrom) vorkommen können, abgegrenzt werden.
Makroskopisch handelt es sich um exophytische, tubulo-papillär wachsende Tumoren, die histologisch häufig (ca. 75 % der Fälle) eine intestinale Differenzierung mit Positivität für Muc2, CDX2 und CK20 aufweisen. Eine gastro-pankreato-biliäre (Muc1- und Muc5AC-positiv) oder eine Mischdifferenzierung werden seltener beobachtet. IAPN zeigen häufig (90 %) eine hochgradige Dysplasie und sind in > 80 % der Fälle mit einem bereits invasiven Adenokarzinom assoziiert. Eine molekulare Charakterisierung der IAPN als separate Tumorentität existiert bisher nicht. Adenome der papilla vateri sind häufig vergesellschaftet mit einer FAP und erfordern deshalb neben einer Einteilung nach der Spiegelmann Klassifikation immer eine Koloskopie zum Ausschluss weiterer Adenome. Eine chirurgische oder interventionelle Therapie ist immer indiziert, ein intraduktales Wachstum sollte ausgeschlossen werden.

Pathologie

Tumorlokalisation

Tumorlokalisation und chirurgisch-anatomische Einteilung

Chirurgisch-anatomisch wird das Pankreas in drei Regionen unterteilt, die je nach Tumorlokalisation unterschiedliche operative Ansätze erfordern (siehe Kapitel Chirurgische Therapie).
Die Tumoren des exokrinen Pankreas finden sich zu 60–70 % im Pankreaskopf-, zu 5–15 % im Korpus- und zu 10–15 % im Schwanzbereich (Hartwig *et al.* 2016). Der Pankreaskopf reicht dabei bis zum linken Rand der V. mesenterica superior, Tumoren des Processus uncinatus werden subsumiert. Tumoren des Pankreaskorpus reichen vom linken Rand der V. mesenterica superior bis zum linken Rand der Aorta und Pankreasschwanztumoren liegen links der Aorta.
Als Karzinome der Ampulla Vateri gelten Karzinome, die von der Ampullenschleimhaut (Schleimhaut oder Wand des intraampullären distalen Gallengangs und/oder Pankreasgangs und/oder der Papilla Vateri) ausgehen. Gelegentlich treten fortgeschrittene Tumoren in dieser Region auf, bei denen die Zuordnung zu einer Ausgangsstruktur nicht eindeutig ist. Eine standardisierte pathologische Aufarbeitung der Duodenopankreatektomie-Präparate erlaubt jedoch in den meisten Fällen eine korrekte Zuordnung der Adenokarzinome dieser komplexen und histologisch heterogenen anatomischen Region (Barreto *et al.* 2018). Eine Unterteilung der Ampullenkarzinome in vier makroskopische Subtypen (intraampullär – ampullär/duktal – periampullär/duodenal – NOS) ermöglicht eine exakte Korrelation zwischen klinischen und pathologischen Parametern und ist prognostisch relevant (Sanjay *et al.* 2012). Nach dieser Einteilung sind intraampulläre und periampullär/

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

duodenale Adenokarzinome exophytisch wachsende Tumoren mit assoziierter intraepithelialer, nichtinvasiver Komponente und einem deutlich besseren Verlauf im Vergleich zu den Adenokarzinomen vom ampullären/duktalen Typ. Diese wachsen infiltrativ, ohne evidente intra-epitheliale Komponente, sind oft (> 80 %) pankreatobiliär differenziert und besitzen die schlechteste Prognose der Gruppe (Hackert *et al.* 2010; Ironside *et al.* 2018).

Tumorausbreitung

Pankreaskarzinome zeigen bei Diagnosestellung häufig bereits ein fortgeschrittenes Wachstum mit Infiltration des peripankreatischen und retroperitonealen Weichgewebes und der angrenzenden Organe. Adenokarzinome des Pankreaskopfes breiten sich in der Regel in das Duodenum und die Ampulle und in die Wand des intrapankreatischen Gallengangs aus, während eine Infiltration der Milz, des Magens, des Kolons und der linken Nebenniere bei Tumoren des Korpus und Schwanzes beobachtet wird. Perineurale Ausbreitungen sind sehr häufig (> 90 %). Von besonderer Bedeutung beim Pankreaskarzinom ist die mikroskopische Feststellung von residualem Tumorgewebe (R-Status). Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationpräparate müssen durch den Pathologen alle Resektionsflächen auf Tumorfreiheit überprüft werden. Standardisierte Protokolle für die Aufarbeitung der Operationspräparate sind vorhanden (Köninger *et al.* 2008). Die Anwendung dieser Protokolle hat gezeigt, dass die zirkumferenziellen dorsalen und medialen (SMA/SMV) Ränder am häufigsten infiltriert sind, bei einer R1-Rate von > 70 % (Seufferlein *et al.* 2013). Diese hohe R1-Rate spiegelt die aggressive Biologie und das infiltrative Wachstum des duktalen Pankreaskarzinoms wieder und ist ein Qualitätsindikator einer hochstandardisierten und somit reproduzierbaren pathologischen Aufarbeitung (Esposito et al. 2008; Verbeke 2013).
Zum Zeitpunkt der Operation bestehen in über 80 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen, wobei pankreasnahe erste Stationen (peripankreatische Lymphknoten, Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior, A. hepatica communis sowie A. lienalis und im Ligamentum hepatoduodenale) und weitere Stationen (Truncus coeliacus, Leberpforte, paraaortale und parakavale Lymphknoten) unterschieden werden. Hämatogene Fernmetastasen finden sich primär in der Leber (in etwa zwei Drittel der Fälle bei primärer Metastasierung), in der Lunge, im Skelett und in der Nebenniere (Bosman et al. 2010).
Ampullenkarzinome breiten sich direkt durch den M. sphincter oddi in die Duodenalwand und in das Pankreas sowie in das periduodenale Weichgewebe aus. Lymphknotenmetastasen finden sich primär in den peripankreatischen Lymphknoten; hämatogene Fernmetastasen in der Leber, im Peritoneum und in der Lunge (Bosman et al. 2010).
Die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas und der Ampulla vateri erfolgen nach den Vorgaben der UICC analog der aktuell gültigen 8. Auflage (2017) (Tabelle 3 a und b) (Wittekind 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Tabelle 3a TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumoren des exokrinen Pankreas.

TNM: Klinische Klassifikation			
T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis*	Carcinoma in situ		
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T1a	Tumor 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung**		
T1b	Tumor mehr als 0,5 cm aber weniger als 1 cm in größter Ausdehnung**		
T1c	Tumor mehr als 1 cm aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung**		
T2	Tumor mehr als 2 cm aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung**		
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung**		
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis		
Anmerkung * Tis schließt auch Läsionen nach der „PanIN-III"-Klassifikation ein (geändert gegenüber der 6. Auflage der TNM-Klassifikation; 2002). ** Schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein.			
N – Regionäre Lymphknoten			
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		
	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von zwölf oder mehr Lymphknoten.		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3 T4	N2 jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Tabelle 3b TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumoren der Ampulla Vateri.

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1a	Tumor begrenzt auf Ampulla Vateri oder den Oddi-Sphinkter		
T1b	Tumor infiltriert jenseits des Oddi-Sphinkter (perisphinkterische Invasion) und/oder in die Submucosa des Duodenums		
T2	Tumor infiltriert in die Muscularis propria des Duodenums		
T3	Tumor infiltriert in Pankreas		
T3a	Tumor infiltriert bis zu 0,5 cm in das Pankreas		
T3b	Tumor infiltriert mehr als 0,5 cm in das Pankreas oder infiltriert das peripankreatische Weichgewebe ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der A. mes. superior		
T4	Tumor mit einer Beteiligung der Gefäßwände des Truncus coeliacus oder der A. mes. sup., oder A. hepatica communis		
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionäre Lymphknoten		
N2	Metastasen in 3 oder mehr regionären Lymphknoten		
	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3a	N0	M0
Stadium IIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T2, T3	N1	M0
Stadium IIIB	Jedes T T4	N2 jedes N	M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Histopathologische Typisierung und Differenzierung

Typisierung

Typisierung

Die malignen Tumoren des exokrinen Pankreas werden nach der derzeit gültigen Klassifikation der WHO (2010) eingeteilt [5]. Gemischte neuroendokrine-nichtneuroendokrine Neoplasien werden seit der WHO Klassifikation der endokrinen Organe von 2017 als MiNEN (mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm) bezeichnet (Scoazec *et al.* 2017). Das duktale Adenokarzinom ist mit 85–90 % der häufigste Typ. Seine Varianten mit distinkten klinisch-prognostischen Eigenschaften sind der Tabelle der WHO-Klassifikation zu entnehmen (Tabelle 4). Die dreistufige Graduierung der duktalen Adenokarzinome erfolgt nach zytologischen Kriterien und Bestimmung der Mitoseraten (Tabelle 5) und hat eine prognostische Relevanz.

Adenokarzinome der Ampulla Vateri weisen entweder eine intestinale (50–80 %) oder eine pankreatobiliäre (15–20 %) Differenzierung auf. Mischtypen und seltene Varianten (u. a. adenosquamös, klarzellig, hepatoid, muzinös, siegelringzellig, undifferenziert) sind beschrieben. Ein spezifisches Grading-System ist in der WHO-Klassifikation nicht vorgesehen (Bosman et al. 2010).

Tabelle 4 Klassifikation der Pankreastumoren (WHO 2010 und 2017).

Epitheliale Tumoren		ICD
Benigne		
Azinuszell-Zystadenom		8551/0
Seröses Zystadenom		8441/0
Prämaligne Läsionen		
Pankreatische intraepitheliale Neoplasie Grad 3		8148/2
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie mit gering- oder mittelgradiger Dysplasie		8453/0
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie		8453/2
Intraduktale tubulo-papilläre Neoplasie		8503/2
Muzinös-zystische Neoplasie mit gering- oder mittelgradiger Dysplasie		8470/0
Muzinös-zystische Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie		8470/2
Maligne		
Duktales Adenokarzinom		8500/3
	adenosquamöses Karzinom	8560/3
	kolloides Karzinom	8480/3
	hepatoides Karzinom	8576/3
	medulläres Karzinom	8510/3
	siegelringzelliges Karzinom	8490/3
	undifferenziertes Karzinom	8020/3
	undifferenziertes Karzinom mit osteoklasten-artigen Riesenzellen	8035/3
Azinuszellkarzinom		8550/3
Azinuszellzystadenokarzinom		8551/3
IPMN mit invasivem Karzinom		8453/3

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Tabelle 4 Klassifikation der Pankreastumoren (WHO 2010 und 2017).

Epitheliale Tumoren	ICD
Gemischtes azinäres-duktales Karzinom MiNEN (mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm)	8552/3
MCN mit invasivem Karzinom	8470/3
Pankreatoblastom	8971/3
Seröses Zystadenokarzinom	8441/3
Solide-pseudopapilläre Neoplasie	8452/3
Neuroendokrine Neoplasien	
Reifes Teratom	9080/0
Mesenchymale Tumoren	
Lymphome	
Sekundäre Tumoren	

Tabelle 5 Grading der Pankreaskarzinome (WHO 2010).

Differenzierungsgrad nach WHO	Kriterien
Grad I	glanduläre Differenzierung, intensive Schleimproduktion, ≤ 5 Mitosen pro 10 HPF, geringe Kernpolymorphie
Grad II	mittelgradig differenzierte gangartige Strukturen oder tubuläre Drüsen, irreguläre Schleimproduktion, 6–10 Mitosen pro 10 HPF, mittelgradige Kernpolymorphie
Grad III	gering differenzierte Drüsen, eventuell mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen, abortive Schleimproduktion, mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF, hochgradige Kernpolymorphie

Diagnostik und Staging

Klinische Symptomatik

Diagnostik

Diagnostik

Typische Frühsymptome fehlen bei Karzinomen des exokrinen Pankreas. Diese Tatsache ist unter anderem für die meist späte Diagnosestellung der Tumorerkrankung verantwortlich. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Schmerzen besonders im Oberbauch und Rücken (90 %), Ikterus (60–70 %) und Gewichtsabnahme (90 %). Eine meist milde Glukose-Intoleranz besteht bei bis zu 80 % der Patienten. Das Auftreten eines Diabetes mellitus nach dem 50. Lebensjahr kann vor allem bei normalgewichtigen Patienten hinweisend sein auf das Vorliegen eines Pankreas-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

karzinoms. Laufende Studien müssen belegen, ob eine abdominelle Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms in dieser Patientengruppe zu empfehlen ist. Eine tastbar vergrößerte, aber schmerzlose Gallenblase (Courvoisier-Zeichen), wird bei einem Drittel der Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom gefunden.
Der Ikterus stellt nur bei Pankreaskopftumoren, die sich in unmittelbarer Nähe zum intrapankreatischen Ductus choledochus befinden, ein Frühsymptom dar. Bei Tumoren im Bereich von Pankreaskorpus oder -schwanz entsteht ein Ikterus überwiegend erst bei Lymphknotenmetastasen. Durch Infiltration des Retroperitoneums oder des Plexus coeliacus kommt es zu Schmerzen im Epigastrium und im Rücken. Dies ist Ausdruck eines meist lokal fortgeschrittenen Tumorleidens. Ebenso sind Inappetenz, Verdauungsstörungen, Aszitesentwicklung und Gewichtsverlust sowie (seltener) rezidivierende Thrombosen Spätsymptome. Gelegentlich ist eine akute Pankreatitis Erstmanifestation des Pankreaskarzinoms.
Bei Karzinomen der Ampulla Vateri ist das führende Symptom (bei bis zu 90 % der Patienten) der meist schmerzlose Ikterus, bedingt durch die auch schon von kleinen Tumoren verursachte Abflussbehinderung, die die Patienten meist frühzeitig zum Arzt führen. Diese kann auch seltener biliäre Kolikschmerzen, eine Pankreatitis (15 %) bzw. Fettstühle verursachen.

Spezielle Diagnostik

Zum Fehlen typischer Frühsymptome, zumindest beim duktalen Pankreaskarzinom, kommt das Fehlen wirksamer Screening-Methoden und Surveillance-Ansätze.
Spezielle und spezifische Laboruntersuchungen werden im Rahmen der Erstdiagnose eines Karzinoms des exokrinen Pankreas oder der periampullären Region nicht durchgeführt. Im Rahmen der Labordiagnostik können Leberwerte (GOT, GPT, Bilirubin) und insbesondere Cholestaseparameter (Gamma-GT, AP) bestimmt werden. Tumormarker (Carcinoembryonic Antigen (CEA) und Carbohydrate Antigen (CA) 19–9) eignen sich nicht als Screening-Marker, sondern nur zur Verlaufskontrolle bei Therapie.
Die perkutane Sonographie ist meist die erste diagnostische Maßnahme und ergibt sowohl einen Anhalt für die lokale Ausdehnung, die Lebermetastasierung und extrahepatische Cholestase. Der negative prädiktive Wert eine abdominellen Ultraschalluntersuchung, vorrausgesetzt das Pankreas ist einsehbar liegt bei 96 %.
Zum Staging der Karzinome des exokrinen Pankreas kommen die Multidetektor-Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP) und die Endosonographie infrage. Die CT sollte als Multidetektor-CT mit einem zumindest biphasischen (besser triphasischen (+arteriell)) Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (Parenchymphase, portal-venöse Phase). Die MRT/MRCP mit 30 Tesla-Geräten sind der CT-Untersuchung wahrscheinlich gleichwertig. Die Wahl der beiden Methoden hängt von der lokalen Verfügbarkeit und Expertise der Untersucher ab.
Die Endosonographie hat ihren Stellenwert besonders bei in der Schnittbildgebung (CT, MRT) nicht abgrenzbaren kleinen Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes (Tumoren < 2 cm). Sie bietet zusätzlich die Möglichkeit einer endosonographisch gesteuerten Punktion mit Zytologie- und Histologiegewinnung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Die diagnostische endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) ist nicht Methode der ersten Wahl. Mit Ausnahme der Abklärung von Papillenprozessen sollte die ERCP primär therapeutisch und nicht diagnostisch eingesetzt werden. Der Stellenwert der Positron Emission Tomographie-Computertomographie (PET-CT) zur Diagnose von Pankreaskarzinomen ist zurzeit nicht gesichert. Insbesondere kleine Pankreaskarzinome werden mit der PET-CT übersehen. Pankreasspezifische Tracer werden aktuell in Studien evaluiert. Die Angiographie spielt beim Staging des Pankreaskarzinoms heute keine Rolle mehr. Operable Tumoren müssen nicht histologisch gesichert werden. In Abhängigkeit der Co-Morbidität des Patienten und der geringen Komplikationsrate einer endosonographisch gestützten Mikrohistologiegewinnung kann mit dem Patienten eine histologische Sicherung besprochen werden. Bei bildgebend inzidentell entdeckter Raumforderung im Pankreas wird in 6–20 % der Fälle im Verlauf die Diagnose eines duktalen Adenokarzinoms des Pankreas gestellt. Das zusätzliche Vorliegen oben beschriebener Symptome machen die endgültige Diagnose eines duktalen Karzinoms wahrscheinlicher. Das Überleben von Patienten mit einem endosonographisch präoperativ gesicherten Pankreaskarzinom ist höher (HR 084, 95 % CI 072 bis 099) als ohne Sicherung (Ngamruengphong et al. 2015). Die Rate an EUS induzierten Tumorabsiedelungen liegt bei 4 von 10 766 Fällen (Bhutani 2000). Die Rate an „Seeding" für eine CT gestützte Punktion liegt bei 22 für die ultraschallgestützte transabdominelle Sonographie bei 162 % (Jenssen et al. 2012).

Beim fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom oder vor einer neoadjuvanten Therapie ist eine histologische Sicherung dagegen zwingend notwendig. Die Fein- bzw. Hohlnadelaspiration kann unter sonographischer, endosonographischer oder CT-Kontrolle erfolgen.

Eine fokale chronische Pankreatitis oder eine auto-immune Pankreatitis (AIP) sind die zwei häufigsten benignen Prozesse, die klinisch und in der Schnittbildgebung als Pankreaskarzinom fehlinterpretiert werden können. Neben einer ausführlichen Anamnese und ggf. serologischen Tests kann hier eine Punktionshistologie hilfreich sein, schließt aber bei einem negativen Ergebnis ein Pankreaskarzinom nie aus. Auch unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden kann die Diagnose Pankreaskarzinom präoperativ häufig nicht gesichert werden. Besteht aufgrund der präoperativen Befunde der hochgradige Verdacht auf ein Pankreaskarzinom und die Möglichkeit einer Resektion, ist diese indiziert. In großen Serien von Patienten, die wegen eines Karzinoms reseziert wurden, findet sich in der endgültigen Histologie in etwa 15 % der Fälle die Diagnose einer chronischen Pankreatitis. Andererseits beträgt die Häufigkeit eines Pankreaskopfkarzinoms in Resektaten wegen chronischer Pankreatitis etwa 10 %.

Kleine Lebermetastasen sowie eine Peritonealkarzinose entziehen sich häufig dem Nachweis durch die bildgebenden Verfahren. Subklinische Peritoneal- oder Lebermetastasen finden sich bei bis zu 30 % der Patienten, die zur Resektion vorgestellt werden. Hier ist die Tendenz bei steigender Qualität der präoperative Bildgebung fallend. Bei Patienten, bei denen ein potenziell resektabler Pankreastumor vorliegt, kann deswegen eine diagnostische Laparoskopie der Laparotomie vorausgehen. Diese diagnostische Massnahmen wird heute in Zentren nur noch selten durchgeführt. Zum Ausschluss einer extraabdominellen, pulmonalen oder mediastinalen Metastasierung gehört die konventionelle Röntgen- Thorax Untersuchung, bei Unsicherheiten ergänzt durch durch eine thorakale CT (Seufferlein et al. 2013).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Operative Therapie

Hintergrund

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind aktuell nur etwa 20 % aller Patienten mit einem Pankreaskarzinom (PADC) Kandidaten für eine primäre chirurgische Resektion, ein Anteil, der sich in den letzten zwei Jahrzehnten praktisch nicht verändert hat (Werner et al. 2013). Das Ziel der chirurgischen Therapie des PDAC muss die komplette Tumorentfernung sein, da die radikale Resektion eines Karzinoms des exokrinen Pankreas oder der periampullären Region einschließlich der lokoregionären Lymphknotenstationen nach wie vor den einzigen potenziell kurativen Therapieansatz darstellt. Bei lokal begrenzten Tumoren kann dies durch die Standardresektiosverfahren (partielle Pankreatoduodenektomie, distale Pankreatektomie, totale Pankreatoduodenektomie) mit entsprechender Lymphadenektomie erfolgen. Sind die venösen mesenterico-portalen Gefäßstrukturen oder Nachbarorgane per continuitatem betroffen, ist eine kurative Resektion ebenfalls, meist mit etwas erhöhter Morbidität, aber gleichwertigem onkologischem Outcome möglich (Seufferlein et al. 2013). Eine Infiltration arterieller Gefäße (T4-Situation) und das Vorliegen von Metastasen stellen in der Regel Kontraindikationen für eine Resektion dar, da das onkologische Ergebnis keinen eindeutigen Vorteil für die Patienten bietet. In jedem Fall sollte die chirurgische Therapie beim PDAC in ein interdisziplinäres onkologisches Behandlungskonzept eingebunden sein, wobei die adjuvante Chemotherapie, insbesondere nach neuesten Daten, hier den größten Stellenwert hat (Conroy et al. 2018). Das erzielbare mediane Gesamtüberleben für das Adenokarzinom des Pankreas ist noch lange nicht zufriedenstellend, doch mit 35–54 Monaten in selektierten Patienten deutlich angestiegen (Conroy et al. 2018). In den letzten Jahren konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine hohe Fallzahl an Bauchspeicheldrüsen-Eingriffen pro Jahr mit einer deutlich erniedrigten perioperativen Sterblichkeitsrate einhergeht (Krautz et al. 2018). Diese Beobachtung und die Möglichkeit multimodaler Therapiestrategien im Rahmen von klinischen Studien unterstützen die Forderung, dass Patienten mit einem Bauchspeicheldrüsenkrebs in hierfür erfahrenen Zentren behandelt werden sollen. Die in der Literatur bis zu 80 % angegebenen R0-Resektabilitätsraten sind bei bislang uneinheitlicher Definition des R0-Status kritisch zu bewerten (Kim *et al.* 2017). Allerdings scheint unbestritten zu sein, dass der Resektionsstatus, insbesondere bei Pankreaskarzinomen des Kopfes, eine sehr wichtige prognostische Bedeutung hat (Demir et al. 2018).

Päoperative Diagnostik

Da eine radikale chirurgische Therapie eines Karzinoms des exokrinen Pankreas oder der periampullären Region einen großen Oberbaucheingriff zur Folge hat, müssen präoperativ die Komorbidität des Patienten und seine allgemeine Belastbarkeit evaluiert werden. Zu den obligat durchzuführenden präoperativen Untersuchungen zählen:

- Lungenfunktionsuntersuchung
- Belastungs-EKG und/oder Herzecho

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

- Laboruntersuchungen zur Nieren-, Leber- und Pankreasfunktion (Kreatinin, HST, Elektrolyte, CRP, Albumin, CHE, Quick, Gamma-GT, AP, Bilirubin, Quick, PTT, Lipase, Blutglukose)
- Tumormarker (CEA, CA19–9).

Einige retrospektive Datenanalysen haben sich bis heute mit dem perioperativen und dem Langzeitverlauf ausgedehnter Pankreastumorresektionen im höheren Alter befasst. Verfügbare Daten sprechen jedoch für ein radikales chirurgisches Vorgehen auch jenseits des 75. Lebensjahres (Renz et al. 2016). Allerdings kann im Gegensatz zum chronologischen Alter aufgrund eines vorbestehenden Komorbiditäts-Profils eine Kontraindikation für einen großen, viszeralchirurgischen Eingriff einschließlich einer Pankreasresektion bestehen. Wenn möglich, sollte der Patient durch Atemgymnastik und Nikotinkarenz auf die Operation vorbereitet werden, des Weiteren sollte einem schlechten Ernährungszustand durch orale Verabreichung von hochkalorischer Ernährung und Modulation des Immunsystems mit Immunonutrition entgegengewirkt werden (Seufferlein et al. 2013).

Standardeingriffe

Standardresektionen

Tumore der periampullären Region und des Pankreaskopfes

Standardresektionen

Bei Tumoren des Pankreaskopfes oder der periampullären Region stellt die partielle Pankreatoduodenektomie (PD), also die Operation nach Kausch-Whipple, den Standardeingriff dar. Bei dieser klassischen onkologischen Operation wird der gesamte Pankreaskopf inklusive des Processus uncinatus komplett entfernt und die Bauchspeicheldrüse links der V. portae/V. mesenterica superior durchtrennt. Bei der klassischen Operation nach Kausch-Whipple wird der distale Magen und die erste Jejunalschlinge, sowie die Gallenblase mit dem Ductus choledochus en bloc reseziert. Im Rahmen der Pankreatoduodenektomie erfolgt auch eine standardisierte lokoregionäre und zentrale Lymphadenektomie am Ligamentum hepatoduodenale und der peripankreatischen und periduodenalen Lymphknoten sowie der Lymphknoten rechts der Mesenterialachse entlang der rechten Zirkumferenz der A. mesenterica superior und rechtsseitig des Truncus coeliacus inklusive der Lymphknoten entlang der a. hepatica. Eine ausgedehntere Lymphadenektomie erbringt keinen onkologischen Benefit, erhöht aber die perioperative Morbidität, insbesondere hinsichtlich Lymphfisteln, postoperativen Flüssigkeitskollektionen und neurovegetativen Funktionsstörungen des Intestinaltrakts, sodass dies in einer Konsensusempfehlung der International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) nicht empfohlen wird (Tol et al. 2014). In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die pyloruserhaltende Modifikation (PPPD) durchgesetzt und wird heute anstelle der klassischen Whipple-Operation immer durchgeführt, wenn keine Kontraindikation gegen den Pyloruserhalt besteht (z. B. enger Tumorbezug, auffällige Lymphknoten oder stark durchblutungsgeminderter duodenaler Resektionsrand). Der Vorteil ist die physiologischere Magenentleerung und der vollständige Erhalt des Magens bei gleichen onkologischen Langzeitergebnissen (Diener *et al.* 2011a). Um das Problem der verzögerten Magenentleerung zu adressieren ist man in der jüngeren Vergangenheit dazu übergegangen eine weitere Modifikation, die sog.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

pylorusresezierende aber Magenerhaltende Pankreatoduodenektomie (PRPD) durchzuführen. Hierbei wird eine isolierte Resektion des Pylorus unter vollständigem Erhalt des Magens durchgeführt, wodurch möglicherweise die Häufigkeit postoperativer Magenentleerungsstörungen (DGE), die bei bis zu 45 % der Patienten postoperativ auftritt (Welsch et al. 2010), reduziert wird. Die Literatur ist hinsichtlich einer Überlegenheit eines der beiden Verfahren inkonklusiv, da grössere prospektiv randomisierte Studien noch fehlen (Kawai *et al.* 2011; Hackert *et al.* 2018).

Die Rekonstruktion der Pankreasdrainage kann durch Anschluss des Pankreasrestes an das durchtrennte Jejunum i. S. einer Pankreatojejunostomie oder eine Pankreatogastrostomie erfolgen.

Viele postoperative Komplikationen sind auf eine Undichtigkeit der Pankreasanastomose (Pankreasfistel) zurückzuführen. Aus diesem Grund werden viele Varianten einer Pankreato-/Pankreatikojejunostomie von unterschiedlichen chirurgischen Schulen und Operateuren verwendet, was zeigt, dass keine Technik für jeden Chirurgen geeignet ist. Die Techniken unterscheiden sich in Bezug auf die Anzahl der gestochenen Nähte, der Anzahl der Nahtreihen, sowie des Einbeziehens des Pankreasganges. Wir favorisieren eine doppelreihige End-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie unter Mitfassen des Pankreasgangs. Je geübter der Chirurg ist, desto eher wird eine nahtreiche Technik der Pankreatojejunostomie durchgeführt. Dennoch kann alternativ auch eine Anastomose des Pankreasrestes in den Magen erfolgen. Beide Anastomosentechniken (Pankreatojejunostomie versus Pankreatogastrostomie) erscheinen hinsichtlich perioperativer Morbidität und Mortalität akzeptabel, obwohl die Pankreatogastrostomie mehr Blutungskomplikationen aufweist und die Anastomosenregion in der Regel bereits 1 Jahr nach OP komplett mit Mukosa überwuchert ist (Keck et al. 2016).

Die Rekonstruktion des Gallengangsystems erfolgt durch Anschluss des Ductus hepaticus communis an die für die Pankreatojejeunostomie hochgezogene Jejunalschlinge oder – bei Anastomose des Pankreasrestes in den Magen – alleinig in das durch einen Mesokolon-transversum-Schlitz ausgeschaltete Jejununalschlinge.

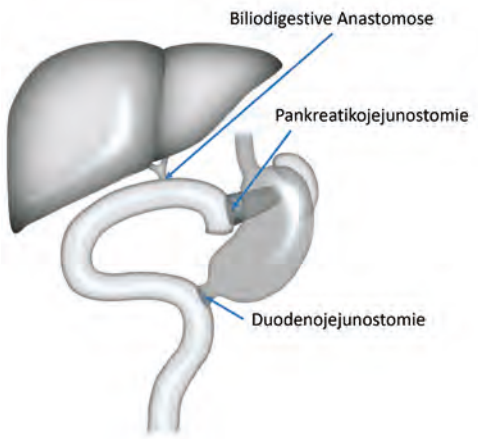


Abbildung 7 *Rekonstruktion bei der Operation nach pyloruserhaltender partieller Pankreatoduodenketomie (PPPD; Operation nach Traverso-Longmire) (Mit freundl. Genehmigung, © B. Renz. Alle Rechte vorbehalten)*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Die Rekonstruktion der Magenpassage erfolgt ante- oder retrokolisch durch eine End-zu-Seit-Gastro-oder Duodenoenterostomie mit einer nach Roux-Y ausgeschalteten oder alternativ Omega Jejunalschlinge. Am Fuß der Omegaschlinge kann eine Seit-zu-Seit Braun'sche Fußpunkt-Anastomose erfolgen.
Die Resektion der Bauchspeicheldrüse kann bei ausgedehnten Tumoren weiter zum Pankreasschwanz hin ausgedehnt werden, bis intraoperativ durch Nachweis im Schnellschnitt Tumorfreiheit des Resektionsrandes erreicht ist. Bei dieser subtotalen Pankreatoduodenektomie steigt das Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln.
Die totale Pankreatoduodenektomie ist nur selten bei den das gesamte Pankreas einnehmenden Tumoren (circa 3 %), bei Doppelkarzinomen (< 1 %) oder bei diffuser Hauptgang-IPMN und Tumornachweis bzw. Verdacht erforderlich. Aktuelle Publikationen verdeutlichen, dass die Lebensqualität dieser Operation unter heutigen Bedingungen einer modernen Insulin- und Enzymsubsitutionstherapie wesentlich gebessert werden konnte (Park et al. 2013).
Bei Tumoren der periampullären Region ist die transduodenale Papillenexzision nur für benigne (Adenom- und Epitheldysplasien) und gelegentlich auch für kleinere (< 1 cm), niedrigmaligne Tumoren (Karzinoid, NET) indiziert. Bei günstiger Patientenselektion scheinen Ergebnisse erzielbar, die der radikalen Resektion größerer Tumoren durchaus vergleichbar sind.
Die R0-Resektionsrate für Papillenkarzinome liegt bei über 90 %. Für T1- bis T3-Tumoren ist die pyloruserhaltende oder die klassische partielle Pankreatoduodenektomie die onkologisch adäquate Operation. Hinsichtlich seiner Prognose unterscheidet sich das Papillenkarzinom erheblich von der des Pankreaskopfkarzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 30 % (pN1, peripankreatische Lymphknoten) und 80 % (pN0), je nach Tumorstadium, Lymphknotenstatus, pathologischer Subklassifizierung (intestinaler oder pankreatobiliärer Typ) und Residualtumor (Schiergens et al. 2015). Die Indikation zur Resektion kann daher in erfahrenen Zentren, auch bei betagten Patienten ohne Risikofaktoren, großzügig gestellt werden.

Tumore des Pankreasschwanzes

Die onkologische Pankreaslinksresektion wird bei PDAC im Schwanz- und Korpusbereich mit lokoregionärer und zentraler Lymphadenektomie und mit Splenektomie durchgeführt. Das Pankreas wir dabei im sicheren Abstand zum makroskopisch sicht- oder tastbarem Tumor, meist im Bereich der V. portae abgesetzt. Aufgrund der späten Symptomatik von Pankreasschwanz- und corpuskarzinomen, sind die Tumore bei Diagose fortgeschritten, infiltrieren arterielle Gefäße lokal und sind nicht operabel oder können lediglich im Sinne einer multiviszeralen Resektion behandelt werden.
Auf Grund von vergleichbaren Ergebnissen aus retrospektiven Daten wird die Pankreaslinksresektion mittlerweile in vielen Zentren laparoskopisch (MIDP) auch beim Karzinom durchgeführt (Riviere et al. 2016). Die Gesamtrate an Komplikationen werden jedoch durch die Laparoskopie nicht reduziert. In einer europäischen Propensity Score Matched Studie wurden bezgl. der onkologischen Ergebnisse vergleichbare Überlebensraten nach MIDP und ODP für PDAC gesehen (van Hilst et al. 2019). Überraschenderweise zeigten sich allerdings Unterschiede in der Radikalität der Operationen, in den erzielten R0- Resektionsraten, Resektion der Ge-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

rotaschen Faszie und der Lymphknotenausbeute, was den Bedarf einer prospektiv-randomisierten Studie zu dieser Fragestellung nochmals unterstreicht.
Bei der ODP führt das Absetzen des Bauchspeicheldrüsenschwanzes zum Kopf hin entsprechend den Ergebnissen der DISPACT-Studie mit Stapler oder Handnaht zu einer Pankreasfistelrate von bis zu 30 % (Diener *et al.* 2011b), wobei die Hälfte davon keinerlei klinische Bedeutung besitzen (biochemical leaks). Im Gegensatz zur offenen Resektion, ist gerade die Versorgung des Pankreasstumpfes bei der minimal-invasiven Operation mit höheren Fistelraten einhergehend, da Stapler gerade beim dickeren Pankreas nicht sicher sind.

Definition Resektabilität und „grenzwertig mögliche Resektion"

Reskektabilität

Reskektabilität

In Analogie zu den oben erwähnten 20 % der Patienten, bei denen durch Standardresektionsverfahren primär eine radikale Tumorfreiheit erlangt werden kann, bleiben etwa 80 %, die bei der initialen Präsentation entweder lokal fortgeschrittene Befunde vorweisen oder an einer bereits metastasierten Erkrankung leiden (Werner *et al.* 2013; Strobel *et al.* 2018). Die lokale Resektabilität und damit die Notwendigkeit der Resektionsausdehnung zur Erlangung einer radikale Tumorentfernung sind bestimmt durch das Außmass der Beeinträchtigung der dem Pankreas benachbarten großen Gefäße angrenzenden Organe. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Kriterien und Klassifikationen wurden vorgeschlagen um resektable, borderline-resektable PDAC (BR-PDAC) und lokal forgeschrittene PDAC (LA-PDAC) zu definieren (Barreto & Windsor 2016; Isaji *et al.* 2018). Diese beinhalten den Konsens der "Americas Hepato- Pancreato-Biliary Association (AHPBA)/ Society of Surgical Oncology (SSO)/Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) (Callery et al. 2009) und den Konsens der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) von 2014 (Bockhorn et al. 2014), welcher hauptsächlich auf den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) basiert (Tempero et al. 2017). Diese Definitionen basieren hauptsächlich auf der Ausdehnung des Tumors und der mutmaßlichen Beteiligung von benachbarten Gefäßen in der präoperativen Schnittbildgebung. Metastasierte PDAC (Stadium IV) sind in diesen Definitionen nicht eingeschlossen, sollten aber inividuell beurteilt werden. Unter Umständen kann die Chirurgie in hoch selektierten Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie sogar bei Oligometastasierung sinnvoll sein (Renz et al. 2017). Insgesamt muss die Resektion von synchron oder metachron auftretenden Metastasen beim PDAC aber nach wie vor als Sonderindikation und Einzelfallentscheidung angesehen werden.
In Tumoren der Stadien I-III ist ein umschriebenes PDAC ohne Beeinträchtigung von vaskulären Strukturen (keine Einengung oder Infiltration der V. mesenterica superior (SMV oder V. portae (PV)) und erhaltenen Fettschichten zu den wichtigen arteriellen Strukturen (Truncus coeliacus mit seinen Abgängen und A. mesenterica superior (SMA)) als resektabel definiert und sollten primär reseziert werden (Seufferlein et al. 2013). BR-PDAC beschreibt einen Tumorbefund mit einer Einengung oder Verschluss der Pfortader oder Mesenterialvene, aber mit einer technischen Möglichkeit der Rekonstruktion am proximalen und distalen Ende nach der vaskulären Resektion.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

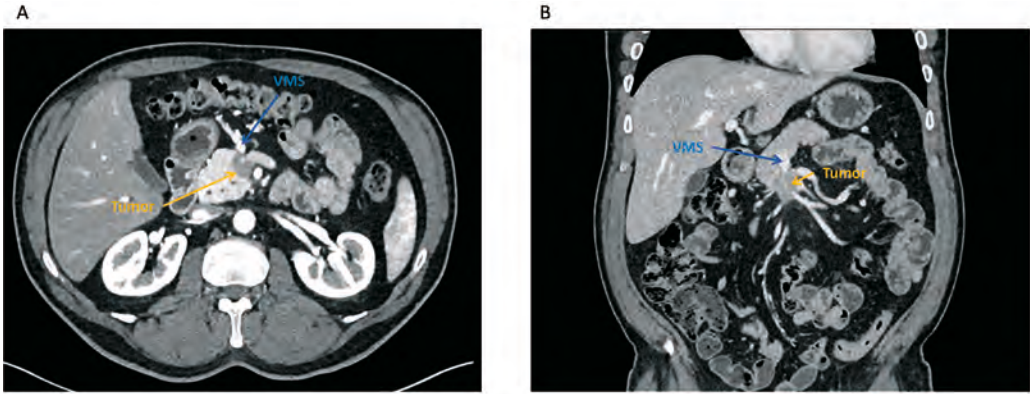


Abbildung 8 Axial (A) und koronar (B) rekonstruierte Computertomographie eines Patienten mit definitionsgemäß borderline-resektablem Pankreaskarzinom (BR-PDAC) mit ausgeprägter venöser Infiltration und Abbruch der Vena mesenterica superior (VMS). Bei rein venöser Infiltration handelt es sich um einen primär (erweitert) resektablen Befund. Es wurde entsprechend eine erweiterte partielle Pankreatoduodenektomie mit Pfortaderresektion durchgeführt. Postoperative Tumorklassifikation pT2, pN1 (1/24), L0, V0, Pn1, G2, R0 (Mit freundl. Genehmigung, © J. D'Haese. Alle Rechte vorbehalten)

Die Morbidität der Pankreasresektion wird durch eine Venenresektion nicht beeinflusst, bedarf aber eines erfahrenen Chirurgen an einem Pankreaszentrum. Die Resektion ist umso anspruchsvoller, je weiter distal die V. mes. sup. Involviert ist, da so der periphere Venenanschluss komplex sein kann. Die S3-Leitlinien empfehlen die Resektion derartiger Tumoren, wenn die Venenresektion mit anschliessender venöser Rekonstruktion ggf. unter Verwendung eines Gefäßinterponats, technisch sicher durchführbar und onkologisch sinnvoll, und wenn dadurch eine R0-Resektion erreicht wird (Seufferlein et al. 2013). Es ist klar, dass dieses Kriterium von der Erfahrung und Können des Chirurgen und des Zentrums abhängt.

Im Gegensatz dazu werden Befunde mit einer cavernösen Transformation der PV in Richtung des Leberhilus oder eine Infiltration der jejunalen Venenabgänge als technisch nicht resektabel eingestuft und erfüllen nicht die Kriterien des BR-PDAC, sind aber in die LA-PDAC Definition eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Befunde (cavernöse Transformation und Infiltration von jejunalen Abgängen) sind sehr unwahrscheinlich in eine resektable Situation zu überführen, da eine Rekanalisation von venösen Gefäßen generell nicht erwartet werden kann. Dieses kann jedoch in manchen Fällen in Kombination mit interventionellen Techniken in Zentren mit spezieller Expertise möglich sein.

In Bezug auf die arteriellen Strukturen ist eine zirkumferentielle Ummauerung der SMA von weniger als 180° oder eine Anlagerung an die A. hepatica ohne Kontakt in Richtung des Truncus coeliacus als ein BR-Befund zu interpretieren und damit resektabel.

LA-PDAC ist definiert als eine Ummauerung der SMA, des Truncus coeliacus, der Aorta oder der V. cava inferior von mehr als 180°. Wie bereits erwähnt, fallen in diese Kategorie auch Befunde, bei denen in Ermangelung eines anschlussfähigen Gefäßes der portomesenterialen Achse nach Venenresektion, die Situation als technisch nicht resektabel einzustufen ist. Es ist jedoch möglich, dass nach palliativer Chemo- und/Oder Radiochemotherapie sekundär eine Resektabilität auch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

dieser initial irresektablen Tumore entsteht. Je nach Expertise des Zentrums ist das in über 1/3 aller LA-PDAC Fälle erzielbar.

Für die Beurteilung der lokalen Resektabilität und damit der Möglichkeit einer chirurgischen Resektion ist die Ausdehnung des Tumors in Bezug auf die vaskulären Strukturen von außerordentlicher Bedeutung. Seit der 6. Edition des „International Union Against Cancer Tumor staging System" wird eine venöse Gefäßinfiltration und die Infiltration von benachbarten Organen als ein T3 Stadium beurteilt und nur die zentrale arterielle Infiltration des Truncus coeliacus oder der a. mes. sup. als T4 Situation definiert (Wittekind 2017). Die Ausdehnung des Tumors sollte durch eine kontrastverstärkte Computertomographie (CE-CT) beurteilt werden, da diese diagnostische Modalität in Bezug auf dieser Fragestellung am besten ist (Sensitivität und Spezifität von 63 % bis 82 % beziehungsweise 92 %-100 % erreicht; (Tamburrino et al. 2016). Im Falle einer Kontraindikation für eine CE-CT, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden, obwohl in der Präzision die MRT der CE-CT in Bezug auf die Beurteilung der Resektabilität unterlegen ist (Shrikhande et al. 2012).

Eine Voraussetzung für die Planung der Operation ist der präoperative Ausschluss von Fernmetastasen, was in Bezug auf die Leber durch die erwähnten Untersuchungsmodalitäten geschehen sollte. Des Weiteren sollte, wie oben beschrieben, eine pulmonale Filialisierung durch eine konventionelle Röntgen- Thorax Untersuchung und bei Unsicherheiten durch eine thorakale CT ergänzt werden (Seufferlein et al. 2013).

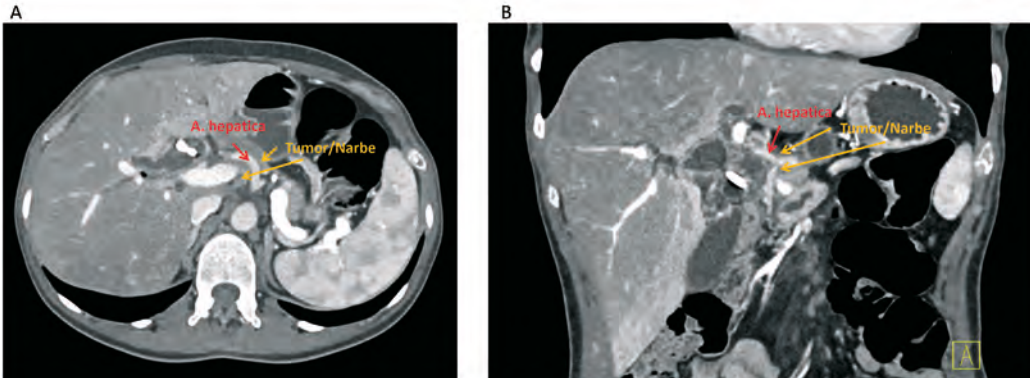


Abbildung 9 Axial (A) und koronar (B) rekonstruierte Computertomographie einer Patientin mit einem lokal fortgeschrittenen, initial nicht resektablen Pankreaskarzinom, welches sich nach neoadjuvanter Vorbehandlung (6x FOLFIRINOX) letztlich resektabel zeigte. Bei bildgebend konstantem Befund und gutem biochemischem Ansprechen (Normalisierung des Serum CA19–9) erfolgte die chirurgische Exploration. Hier zeigten sich die (ehemaligen) Tumoranteile um die Arteria hepatica im Schnellschnitt „nur" noch als Narbengewebe ohne vitale Tumorzellen, so dass eine erweiterte Whipple'sche Operation erfolgreich durchgeführt werden konnte.Postoperative Tumorklassifikation ypT1c, ypN2 (4/34), L0, V0, Pn1, R0 (Mit freundl. Genehmigung, © J. D'Haese. Alle Rechte vorbehalten)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

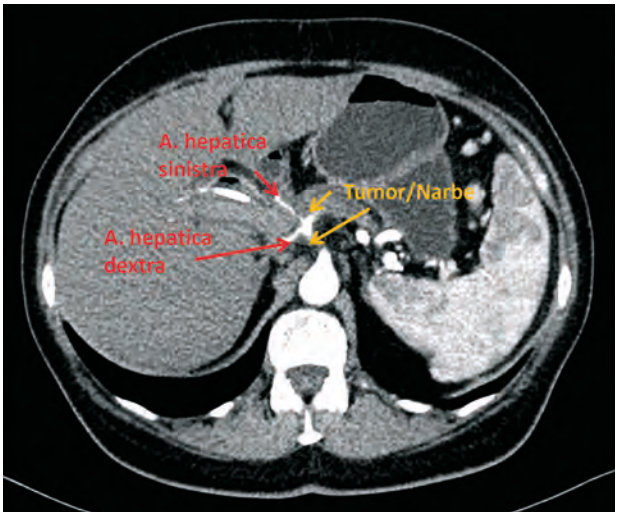


Abbildung 10 Axiale Computertomographie eines Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektablen Pankreaskarzinom bei kompletter langstreckiger Ummauerung der Arteria hepatica dextra und sinistra. (Mit freundl. Genehmigung, © J. D'Haese. Alle Rechte vorbehalten)

An dieser Stelle muss nochmal erwähnt werden, dass BR-PDAC und LA- PDAC in Bezug auf eine venöse und arterielle Infiltration unterschiedlich beurteilt werden müssen. In diesen Situationen ist das Ausmaß der Erkrankung immer noch Lokal limitiert und bietet die Optionen einer primären oder der sekundären chirurgischen Resektion (Hackert *et al.* 2016b).

In einem weiteren Schritt hat die internationale Association of Pancreatology eine Definition von BR-PDAC an Hand von drei verschiedenen Dimensionen entwickelt: anatomische Reskekatbilität (A), biologische Resektabilität (B) und die generelle Operabilität des Patienten (C). Anatomische Faktoren basieren auf den bereits erwähnten. Zu den biologischen Faktoren zählen klinische Befunde, die das Vorliegen einer bereits metastasierten Erkrankung nahe legen, aber nicht definitiv beweisen. Dies ist ein Serum Spiegel des CA19–9 von mehr als 1 000 U/ml. Zur Dimension C zählt ein schlechter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status (definiert als ≥2) (Isaji et al. 2018).

Bei Patienten mit BR-PDAC, gemäß anatomischen und biologischen Faktoren, könnte die Durchführung einer palliativen Chemotherapie oder Radiochemotherapie vor einem Resektionsversuch, dann retrospektiv als neoadjuvante Therapie definiert, vorteilhaft sein (Jang et al. 2018). Nach einer 3 bis 6-monatigen Chemotherapie kann eine Resektion sogar bei Patienten möglich sein, die radiologisch vorher als nicht resektabel eingestuft wurden, abhängig von der verfügbaren Expertise (Hackert *et al.* 2016a; Michelakos *et al.* 2017).

Die Bildgebung als Restaging nach erfolgter (neo)adjuvanter Therapie ist nur hilfreich in der Detektion von Metastasen und der Einschätzung der anatomischen Komplexizität der den Tumor umgebenden Organe und Gefässe, aber nicht in der Beurteilung der lokalen Resektabilität nach in Patienten mit vorher BR-PDAC, LA-PDAC oder lokal nicht resektablen Tumoren (Abbildung 2). Die korrekte Einschätzung der Resektablität nach bildgebenden Kriterien beträgt lediglich 49 % (Accu-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

racy) (Barreto et al. 2018). Ursache sind die stromareichen Pankreaskarzinome die selten eine Volumenreduktion, häufig aber ein biologisches Ansprechen auf die neoadjuvanten Therapieformen zeigen. Daher sollte Patienten ohne Zeichen einer Erkrankungsprogression nach Komplettierung der neoadjuvanten Therapie die chirurgische Exploration mit histologischen Probeentnahmen angeboten werden, da sie den „Gold Standard" in der Determination der Resektabilität darstellt.

Unter diesen Umständen ist es essentiell während der chirurgischen Exploration eine Situation zu vermeiden, die makroskopische Tumorrreste an einer oder mehreren Resektionsstellen zurücklässt (R2-Resektion). Die Entwicklung und Beschreibung der „artery-first approaches", welche Schnellschnittuntersuchungen um die arteriellen Gefäße beinhalten, hatte genau dies zum erklärten Ziel, nämlich die Möglichkeit einer arteriellen Infiltration frühzeitig auszuschließen und damit inkomplette Tumorresektionen zu vermeiden. Abhängig von der arteriellen Gefässinfiltration kann zu einem relativ frühen Zeitpunkt während der Exploration entschieden werden, ob eine komplette Tumorresektion letztendlich möglich ist ((Sanjay et al. 2012). In Tumoren, welche im Pankreaskopf lokalisiert sind erleichtern die „artery-first approaches" zusammen mit dem „uncinate-process-first approach" die radikale Resektion direkt von der A. und V. mesenterica superior und können somit die Rate an kompletten Resektionen erhöhen (Hackert et al. 2010; Ironside et al. 2018). Das Ziel dieser Techniken ist die Herstellung der Tumorfreiheit aller Gefäße angrenzend an den Tumor und dadurch eine Reduktion des Risikos einer R1-und R2 Situation. Von einer inkompletten Tumorresektion (R2) profitieren Patienten mit PDAC grundsätzlich nicht, da diese im Vergleich zur reinen Exploration mit einer signifikant höheren Morbidität einhergeht, ohne dass ein signifikanter Überlebensvorteil resultiert (Köninger et al. 2008). Daher sollte keine intendierte R2-Resektion durchgeführt werden, sondern in dieser Situation ein palliatives Vorgehen erfolgen, d. h. bei intraoperativ festgestellter Irresektabilität der Eingriff als Exploration oder – wenn indiziert – mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose und/oder einer Gastroenterostomie als Bypass abgeschlossen werden.

Aus den dargelegten Konsensusstatements ergeben sich folgende Handlungsempfehlungen für die jeweiligen Situation:

Patienten mit einem resektablen PDAC sollten primär einer chirurgischen Exploration und radikalen Resektion unterzogen werden (Seufferlein et al. 2013).

Patienten mit einem LA-PDAC können nicht primär operiert werden. Es erfolgt eine palliative Chemo- und/oder Radiochemotherapie. Aufgrund der Effektivität der aktuellen Behandlungsschemata, kann an Zentren bei diesen Patienten in ca. 1/3 der Fälle sekundär erfolgreich reseziert werden. Durch ein "Downstaging" nach neoadjuvanter Therapie kann ggf. sogar in Patienten mit lokal fortgeschrittenen PDAC, durch die Anwendung von hochentwickelten chirurgischen Techniken und erweiterten Resektionsstrategien ein komplette Tumorresektion erreicht werden (s. Punkt 2). In Einzelfällen kann in Zentren mit hoher Expertise in der Pankreaschirurgie eine Resektion von Arterien, zentralen Arterien inklusive des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica sup. erfolgen.

In BR-PDAC sind die Behandlungsoptionen sehr gut, aber aktuell aufgrund der fehlenden Evidenz noch nicht standardisiert. Deshalb sollten möglichst viele Patienten mit BR-PDAC in Studien eingeschlossen werden. Prinzipiell sind alle borderline-PDAC-Patienten primär resektabel. Allerdings zeigen neuere Studien, dass bei fortgeschrittenen BR-PDAC eine neoadjuvante Therapie die R0-resektionsraten deutlich erhöhen kann. Die Einschätzung, ob primär operiert werden kann

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

oder ob primär eine neoadjuvante Therapie erfolgen sollte, ist durch einen erfahrenen Chirurgen zu stellen.

Erweiterte Resektionsstrategien

Erweiterte Eingriffe

Erweiterte Eingriffe

Das Ziel einer radikalen Tumorresektion sollte auch mit erweiterten Resektionen angestrebt werden, da die Patienten hiervon im Sinne eines guten Langzeitonkologischen Outcomes profitieren. Die erweiterten Eingriffe umfassen Gefäß-, Multiviszeral- und Rezidivresektion, sowie sehr selten auch Resektionen bei oligometastatischen Erkrankungen.

Die internationale Konsensus- Definition und Klassifikation erweiterter Resektionsstrategien ermöglicht den Vergleich von Resultaten von unterschiedlichen Herangehensweisen (Hartwig et al. 2014). Durch erweiterte Resektionen können Karzinome, die Gefäße und eines oder mehr umgebende Organe infiltrieren (Magen, C. transversum, Milz, linke Nebenniere oder Niere) entfernt werden. Dies kommt insbesondere Patienten zu Gute, die sonst lediglich eine palliative Therapie erhalten würden, die aktuell trotz verbesserter Chemotherapie lediglich eine kurze Lebenserwartung und keine Chance auf Heilung haben. Die onkologischen Vorteile, welche durch erweiterte Restriktionen offeriert werden können, gehen einher mit einem etwas erhöhten postoperativen Mortalitätsriskio. So konnte in ein Arbeit, in welcher 611 Patienten mit BR-PDAC oder als nicht resektabel eingestuften PDAC einer erweiterten Pankreasresektion unterzogen wurden, eine leicht höhere postoperativen Mortalität und ein kürzeres medianes Überleben gezeigt werden. Während kein Patient unter palliativer Therapie eines lokal fortgeschrittener PDAC 5 Jahre überlebt, war das 5-Jahres Überleben nach erweiterten Resektionen 11,3 %, was ebenfalls etwas niedriger ist als nach Standradresektion (206 %) (Hartwig et al. 2016). Erweiterte Resektionen sind somit in der Lage Patienten zu heilen, was selbst bei optimaler und höchst aggressiver palliativer Therapie mit einer Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan und Oxaliplatin (FOLFIRINOX) nicht möglich ist (Conroy et al. 2011).

Lokalrezidive und (Oligo-) Metastasierung

Lokalrezidive

Lokalrezidive

A13In 80 % der Patienten mit einem intendiert kurativ resezierten PDAC kommt es zu einem Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre. In etwa 25–35 % in Form eines isolierten Lokalrezidivs ohne Fernmetastasierung (Neoptolemos et al. 2004; Van Laethem et al. 2010). Häufig liegt die Lokalisation im Bereich der großen arteriellen Gefäße, in der präoperativen Bildgebung kann die Differenzialdiagnose zwischen Rezidiv und unspezifischer postoperativer Weichgewebsreaktion im Einzelfall schwierig sein (Grenacher & Klauss 2009). Hier sind – falls vorhanden – steigende Tumormarker sowie ein positiver Befund in der PET-Untersuchung wegweisend. Hinsichtlich des chirurgischen Managements eines Lokalrezidivs liegen bislang allerdings nur limitierte Erfahrungen vor. Ergibt sich nach komplettem Staging keine weitere Tumormanifestation, sollte aber die Resektabilität evaluiert werden. Bei bis zu 70 % der Patienten mit einem Lokalrezidiv ist eine Resektion möglich und kann mit einer Vorbestrahlung und ggf. auch intraoperativen Radiatio kombiniert

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

werden (Strobel et al. 2013). Bei einem medianen Überleben von 26 Monaten nach dieser Rezidivresektion ist die Prognose in der resektablen Situation signifikant besser als bei rein palliativer Therapie, sodass diese Patienten hiervon deutlich profitieren können. Somit kann die chirurgische Resektionen lokalisierter Tumorrezidive in Einzelfällen bei Patienten mit akzeptablen Komplikationsraten am Zentrum vorgenommen werden.
Oligometastasierung

Oligometastasierung

Hepatische Metastasierung

Das Konzept der oligometastatischen onkologischen Erkrankung definiert einen intermediären Zustand zwischen einer lokal limitierten Erkrankung und dem Vorliegen einer „echten" polytop fernmetastasierten Situation (Hellman & Weichselbaum 1995). Im Allgemeinen werden weniger als 5 Metastasen innerhalb eines Organs als ein oligometastasiertes Tumorerkrankung angesehen. Bei etlichen Tumorentitäten gehört die Resektion von Metastasen im oligometastasiertem Stadium bereits zur Standardtherapie, wie beispielsweise die Resektion hepatischer oder pulmonaler Metastasen beim Kolonkarzinom, pulmonaler Metastasen bei Sarkomen oder die Resektion von Gehirnmetastasen beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (Broomfield *et al.* 2014). Für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes wird dieses Vorgehen aktuell kontrovers diskutiert. Insbesondere für Patienten mit PDAC gibt zum aktuellen Zeitpunkt nicht hinreichend Evidenz diese Frage zu beantworten (Renz et al. 2017). Aus diesem Grund wird in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien beim PDAC eine Tumorresektion im metastasierten Stadium grundsätzlich nicht empfohlen (Seufferlein et al. 2013; Tempero et al. 2014). Dies betrifft die Mehrzahl der Patienten im Stadium IV, insbesondere wenn ein diffuses Metastasierungsmuster vorliegt.
Eine differenzierte und vorsichtige Betrachtung der vorliegenden Studien lassen jedoch Hinweise erkennen, dass es beim PDAC möglicherweise Patienten im oligometastasierten Stadium gibt, die von einer Tumor- und Metastasenresektion profitierten könnten. Allen verfügbaren Arbeiten zu diesem Thema ist gemein, dass sie entweder keine oder eine nur unzureichende Kontrollgruppe aufweisen und unterschiedliche perioperative Chemotherapieregime miteinander vergleichen. Auf dem Boden dieser vorliegenden Daten ist so eine Empfehlung pro oder kontra einer Metastasenresektion aktuell nicht abschließend zu treffen. Auffallend ist jedoch, dass die Überlebensdaten der neueren Studien in den resezierten Armen ähnlich sind und zwischen 11 und 14 Monate nach Resektion liegen (Klein *et al.* 2012; Tachezy *et al.* 2016; Hackert *et al.* 2017). Damit wird also ein vergleichbares Gesamtüberleben berichtet, wie es heutzutage mit modernen Chemotherapeutika erreicht werden kann (Conroy et al. 2011). Möglicherweise wird sich das bisher gelebte Dogma fehlender operativer Möglichkeiten im metastasierten Stadium aufgrund mehrerer Hinweise auf einen Überlebensvorteil durch eine Resektion bei einer sehr sorgfältig ausgewählten Patientenpopulation aufweichen und nicht mehr so rigoros vertreten werden, wie es in der Vergangenheit getan wurde. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass diese Konzepte nur für Patienten im oligometastatischen Stadium (< 5 Me- tastasen, 1 Metastasierungsort) und in einem guten Allgemeinzustand infrage kommen. Die Kombination aus hochwirksamen und toxizitätsbelasteten chemotherapeutischen Regimen in Kombination mit multiviszeralen Pankreasresektionen sollte dagegen nicht durchgeführt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Pulmonale Metastasierung

Die Lunge ist nach der Leber der häufigste Metastasierungsort beim PDAC. Untersuchungen der vergangenen Jahre legen die Vermutung nahe, dass sich die Tumorbiologie und damit der Krankheitsverlauf beim Vorliegen pulmonaler Metastasen gegenüber der hepatischen Metastasierung deutlich unterscheiden (Kruger et al. 2016). Bei zugegebenermaßen niedrigem Evidenzniveau aufgrund fehlender prospektiver Studien, scheint es doch Hinweise zu geben, dass eine pulmonale Metastasenresektion die Prognose der Patienten positiv beeinflussen kann (Wangjam et al. 2015). Eine Untersuchung aus Baltimore zeigte ein ausschließliches pulmonales Relapsmuster in 16 % der Fälle mit einem medianen Gesamtüberleben von 28 Monaten nach Diagnosestellung (Arnaoutakis et al. 2011). In Patienten, in denen sämtliche pulmonale Metastasen reseziert wurden, konnte ein medianes Überleben von 51 Monaten erreicht werden. Auch wenn wie erwähnt, das Evidenzniveau niedrig ist und keine Leitlinienempfehlung vorliegen, kann die Resektion metachroner pulmonaler Metastasen bei ausgewählten Patienten gerechtfertigt zu sein.

Insgesamt implizieren die vorliegenden Daten in Bezug auf eine oligometastasierte Situation beim PDAC, die zwingende Notwendigkeit sich dem Thema im Rahmen prospektiver gut geplanter Studien zu nähern. Hierbei muss die operative Strategie sicherlich in ein innovatives und wirksames multimodales Therapiekonzept einbettet werden.

Komplikationsmangement

Komplikationen

Komplikationen

In der Pankreaschirurgie liegt die chirurgische Morbidität auch in Zentren bei circa 35–40 %. Erfolgreiche Pankreaschirurgie ist somit nur mit effektivem Komplikationsmanagement möglich. Wie bereits erwähnt sind viele postoperative Komplikationen auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte Undichtigkeit der Pankreasanastomose (Pankreasfistel) zurückzuführen. Um eine konsistentere Evaluation von postoperativen Ergebnissen nach Pankreasresektionen und eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Techniken zu ermöglichen, wurde die Definition und die Graduierung der Pankreasfisteln von der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) überarbeitet (Bassi *et al.* 2017). In den vergangenen Jahren konnte unabhängig davon ein deutlicher Fortschritt in der Behandlung der Pankreasfistel und intraabdomineller Flüssigkeitsansammlungen und Abszesse mittels Ableitung über eine interventionell (z. B. CT- gesteuert) platzierte Drainage erreicht werden.

Die Pankreasfistel ist für eine Vielzahl weiterer (Folge-)Komplikationen nach pankreaschirurgischen Eingriffen, sowohl nach Linksresektion als auch Pankreaskopfresektion, verantwortlich. So ist die späte postoperative intraabdominelle Blutung nach Pankreaseingriffen meistens durch eine Pankreasfistel mit nachfolgender Gefäßarrosion verursacht und ist eine der am schwierigsten zu bewältigenden konsekutiven Komplikationen. Der mitunter massiven abdominellen Hämorrhagie geht oft eine selbstlimitierende Indikatorblutung („sentinel bleeding") voran, der unbedingt Beachtung geschenkt werden muss. Die Diagnostik und Therapie der Wahl ist die frühzeitige angiografische Detektion der Blutungsquelle mit dem Versuch einer Coil- bzw. Stent-Versorgung des blutenden Gefäßes. Die chirurgische Therapie der Arrosionsblutung nach Pankreaseingriff sollte nur bei interventionell

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

nicht beherrschbarer Blutung bzw. nicht vorhandener Möglichkeit der Intervention durchgeführt werden. Eine Pankreasfistel und Flüssigkeitsansammlung kann ebenfalls suffizient mittels interventioneller Drainage therapiert werden. Bei Patienten mit Pankreasfistel kann durch interventionelle Drainagen die Reoperations- und Restpankreatektomie-Rate signifikant gesenkt werden, welche jeweils mit einer hohen Letalität verbunden sind (Büchler *et al.* 2003). Die interdisziplinäre Behandlung des Pankreaskarzinoms im Zentrum innklusive einer Abteilung für interventionelle Radiologie haben die perioperative Sterblichkeit der Pankreaschirurgie in den letzten Jahren deutlich gesenkt (Joseph *et al.* 2009).
Des Weiteren ist die Möglichkeit der endoskopischen Aufdehnung postoperativ verschwollener Magenanastomosen, die Stent-Platzierung über eine Undichtigkeit der Gallengangsanastomose und die angiografisch endovaskuläre Beherrschung postoperativer Blutungen weitere Beispiele für den Fortschritt im Komplikationsmanagement nach Pankreasresektionen. Der Unterschied zwischen Kliniken mit hoher und Kliniken mit niedriger Sterblichkeit in der Pankreaschirurgie hängt neben der tatsächlich auftretenden Komplikationen maßgeblich vom Komplikationsmanagement ab (Birkmeyer et al. 2003, Birkmeyer et al. 2007, vanderGeest et al. 2016, Krautz et al. 2018).

Zusammenhang zwischen Anzahl an behandelten Patienten und Kurz- und Langzeitergebnissen

Zentrumschirurgie

Zentrumschirurgie

In der Pankreaschirurgie liegt die chirurgische Morbidität auch in Zentren bei circa 35–40 %. Erfolgreiche Pankreaschirurgie ist somit nur mit effektivem Komplikationsmanagement möglich. Wie bereits erwähnt sind viele postoperative Komplikationen auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte Undichtigkeit der Pankreasanastomose (Pankreasfistel) zurückzuführen. Um eine konsistentere Evaluation von postoperativen Ergebnissen nach Pankreasresektionen und eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Techniken zu ermöglichen, wurde die Definition und die Graduierung der Pankreasfisteln von der International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) überarbeitet (Bassi et al. 2017). In den vergangenen Jahren konnte unabhängig davon ein deutlicher Fortschritt in der Behandlung der Pankreasfistel und intraabdomineller Flüssigkeitsansammlungen und Abszesse mittels Ableitung über eine interventionell (z. B. CT- gesteuert) platzierte Drainage erreicht werden.
Die Pankreasfistel ist für eine Vielzahl weiterer (Folge-)Komplikationen nach pankreaschirurgischen Eingriffen, sowohl nach Linksresektion als auch Pankreaskopfresektion, verantwortlich. So ist die späte postoperative intraabdominelle Blutung nach Pankreaseingriffen meistens durch eine Pankreasfistel mit nachfolgender Gefäßarrosion verursacht und ist eine der am schwierigsten zu bewältigenden konsekutiven Komplikationen. Der mitunter massiven abdominellen Hämorrhagie geht oft eine selbstlimitierende Indikatorblutung („sentinel bleeding") voran, der unbedingt Beachtung geschenkt werden muss. Die Diagnostik und Therapie der Wahl ist die frühzeitige angiografische Detektion der Blutungsquelle mit dem Versuch einer Coil- bzw. Stent-Versorgung des blutenden Gefäßes. Die chirurgische Therapie der Arrosionsblutung nach Pankreaseingriff sollte nur bei interventionell nicht beherrschbarer Blutung bzw. nicht vorhandener Möglichkeit der Intervention durchgeführt werden. Eine Pankreasfistel und Flüssigkeitsansammlung kann

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

ebenfalls suffizient mittels interventioneller Drainage therapiert werden. Bei Patienten mit Pankreasfistel kann durch interventionelle Drainagen die Reoperations- und Restpankreatektomie-Rate signifikant gesenkt werden, welche jeweils mit einer hohen Letalität verbunden sind (Büchler et al. 2003). Die interdisziplinäre Behandlung des Pankreaskarzinoms im Zentrum innklusive einer Abteilung für interventionelle Radiologie haben die perioperative Sterblichkeit der Pankreaschirurgie in den letzten Jahren deutlich gesenkt (Joseph et al. 2009).
Des Weiteren ist die Möglichkeit der endoskopischen Aufdehnung postoperativ verschwollener Magenanastomosen, die Stent-Platzierung über eine Undichtigkeit der Gallengangsanastomose und die angiografisch endovaskuläre Beherrschung postoperativer Blutungen weitere Beispiele für den Fortschritt im Komplikationsmanagement nach Pankreasresektionen. Der Unterschied zwischen Kliniken mit hoher und Kliniken mit niedriger Sterblichkeit in der Pankreaschirurgie hängt neben der tatsächlich auftretenden Komplikationen maßgeblich vom Komplikationsmanagement ab (Birkmeyer *et al.* 2003; 2007; van der Geest *et al.* 2016; Krautz *et al.* 2018)

Neoadjuvante Therapie des primär resektablen Pankreaskarzinoms

Neoadjuvanz

Neoadjuvanz

Das Ziel einer präoperativen neoadjuvanten Therapie bei Pankreaskarzinomen, die als prinzipiell resektabel eingestuft werden, ist die Verbesserung der Resektabilität durch eine Verkleinerung des Tumors, die potenzielle Vermeidung intraoperativer Tumorzellverschleppung, eine frühere Therapie der Systemerkrankung und eine möglicherweise höhere Resektionsrate als bei der postoperativen/adjuvanten Therapie (Gillen *et al.* 2010; Rahman *et al.* 2017). Einhergehend mit diesen potenziellen Vorteilen ist die damit mögliche positive Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.
Theoretisch kann davon ausgegangen werden, dass bei einer präoperativen Therapie günstigere biologische Verhältnisse (unveränderte Vaskularisation, Sauerstoffsättigung) im Tumor bestehen, die dann zu einem besseren Ansprechen, besonders auf die Strahlen-, aber auch auf die Chemotherapie, führen könnten.
Für die adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms existieren robuste Daten aus randomisiert kontrollierten Studien (Neoptolemos et al. 2004; Oettle et al. 2007), die einen klaren Vorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber keiner Therapie zeigen. Zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms existieren solche Daten aus randomisierten kontrollierten Studien nicht.
Die vorhandenen Daten aus prospektiven und retrospektiven Studien und Metaanalysen dieser Studien zeigen keinen eindeutigen Vorteil für die neoadjuvante Therapie beim primär resektablen Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer adjuvanten Therapie (Gillen *et al.* 2010; Rahman *et al.* 2017). Das geschätzte mediane Überleben nach neoadjuvanter Therapie und Resektion beträgt 23,3 Monate im Vergleich zum medianen Überleben von 20,1–23,6 Monaten nach adjuvanter Therapie (Gillen et al. 2010). Allerdings muss mit in Betracht gezogen werden, dass nach neoadjuvanter Therapie rund ein Viertel der Patienten, die initial als resektabel eingeschätzt wurden, nicht reseziert werden konnten (Gillen et al. 2010). Ob diese Patienten eine Gruppe mit aggressiverer Tumorbiologie darstellen, ist zurzeit nicht klar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Neoadjuvante und perioperative Therapiekonzepte werden aktuell in einer Vielzahl laufender Studien geprüft. So wurden erste vielversprechende Ergebnisse der PREOPANC-1 Studie auf dem ASCO Kongress 2018 präsentiert (ausführliche Darstellung der Ergebnisse im Kapitel Radio(chemo)therapie) (van Tienhoven *et al.* 2018).

Im Gegensatz zu primär resektablen Tumoren wird die neoadjuvante Therapie bei grenzwertig („borderline") resektablen Tumoren in den USA schon länger routinemäßig angewendet (Tempero et al. 2017). Die aktuelle S3 Leitlinie sieht bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, grenzwertig resektablen Tumoren ein sequentielles Behandlungskonzept aus Chemotherapie und Strahlenchemotherapie als mögliche Therapieoption (genaue Darstellung der Daten im Kapitel Radio(chemo)therapie) vor (Seufferlein et al. 2013). Im Vorfeld sollte in jedem Fall die Bewertung der Resektabilität durch ein tertiäres Referenzzentrum mit Schwerpunkt Pankreaschirurgie erfolgen. Bei primär resektablen Tumoren sollte eine neoadjuvante Therapie nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden (Seufferlein et al. 2013). Dies bedeutet, dass aktuell Patienten mit einem primär resektablen Pankreaskarzinom auch weiterhin primär reseziert werden sollten.

Adjuvante Chemotherapie

Adjuvanz

Adjuvanz

Effektivitätsdaten aus randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie (gegenüber einer rein symptomorientierten Therapie) konnte in der ESPAC-1 und CONKO-001 Studie belegt werden: Im Rahmen der ESPAC-1-Studie wurden Patienten nach R0- oder R1-Resektion mittels eines „2 × 2 factorial Designs" in einen von vier Armen randomisiert: Beobachtung, Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure (FA) für 6 Monate, alleinige Radiochemotherapie mit 2 × 20 Gy + 5-FU oder Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie (Neoptolemos et al. 2004). Es zeigte sich ein signifikant verlängertes medianes Überleben in der Chemotherapie-Gruppe von 20,1 Monaten versus 15,5 Monaten in der Nicht-Chemotherapiegruppe. Ebenso zeigte sich in dieser Studie, dass das mediane Überleben im Radiochemotherapiearm mit 15,9 Monaten kürzer war als im Nicht-Radiochemotherapiearm mit 17,9 Monaten. Diese Ergebnisse führten zu einer methodischen und statistischen Kontroverse, sodass die vorliegenden Ergebnisse bis heute nicht endgültig zur Klärung der Indikationsstellung einer postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie beitragen konnten. Im Jahre 2007 wurden dann die Ergebnisse der CONKO-001-Studie von Oettle und Koautoren publiziert, in der 368 Patienten randomisiert wurden und entweder für 6 Monate Gemcitabin erhielten oder nachbeobachtet wurden (Oettle et al. 2007). Das mediane krankheitsfreie Überleben (primärer Studienendpunkt) im Chemotherapiearm war mit 13,2 Monaten versus 6,9 Monaten im Beobachtungsarm signifikant verlängert, ebenso das mediane Gesamtüberleben (22,8 Monate versus 20,2 Monate, $p = 0{,}005$). Insgesamt zeigte sich auch ein verlängertes 5-Jahres-Überleben im Therapiearm (21 % versus 9 %).

Nachdem sowohl für Gemcitabin als auch für 5-FU/FA ein Vorteil gegenüber einer rein symptomorientierten Therapie gezeigt wurde, führte die ESPAC-3-Studie einen randomisierten Vergleich von Gemcitabin mit 5-FU/FA durch (Neoptolemos et al. 2012). In diese bisher größte Studie zur adjuvanten Therapie des exokrinen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Pankreaskarzinoms wurden 1 088 Patienten von Juli 2000 bis Januar 2007 eingeschlossen, wobei nach einer Zwischenauswertung im Juni 2003 der ursprünglich geplante dritte Arm „alleinige Observation" geschlossen wurde. In der finalen Analyse betrug das mediane Überleben in der 5-FU/FA-Gruppe 23 Monate, in der Gemcitabin-Gruppe war es mit 23,6 Monaten nahezu identisch (HR 0,94; 95 %-CI 0,81–1,08). Somit sind Gemcitabin und 5-FU/FA als klinisch gleich effektiv in der adjuvanten Therapie anzusehen; das Toxizitätsprofil einer Therapie mit 5-FU/FA ist jedoch etwas ungünstiger (höhere Rate an Diarrhö und Mukositis).

Interessante Daten berichtete die japanische JASPAC-Studiengruppe, die in der adjuvanten Situation Gemcitabin versus S-1, einem neuen oralen Fluoropyrimidin, verglich: Hier lag die 2-Jahres-Überlebensrate im Gemcitabin-Arm bei 53 %, im S-1-Arm hingegen bei 70 % (Uesaka et al. 2016) . Diese Daten sollten jedoch erst in einer kaukasischen Patentenpopulation bestätigt werden, bevor sich hieraus klare Empfehlungen ergeben können.

2017 wurden die Daten der ESPAC-4 Studie publiziert, die den Standard Gemcitabin mit einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin verglichen (Neoptolemos et al. 2017). Gemcitabin und Capecitabin führten gegenüber einer Gemcitabin Monotherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,82; Median 2,5 Monate), allerdings nicht zur Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Zu beachten ist, dass die Studie einige methodische Schwächen aufweist und der Vorteil der Kombinationstherapie in mehreren Subgruppen (weibliche Patienten, R1 Status) nicht erhalten bleibt.

Kürzlich wurden die Daten der Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 Studie publiziert, die eine Gemcitabin Monotherapie (Arm A) mit einer mFOLFIRINOX (Arm B - Oxaliplatin 85 mg/m², Irinotecan 150 mg/m², Leucovorin 400 mg/m² und 5-FU 24 g/m² Dauerinfusion) Therapie im adjuvanten Setting vergleichen (Conroy et al. 2018). Die experimentelle Therapie zeigte sich der Gemcitabin Monotherapie in allen Belangen deutlich überlegen. Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) lag bei 128 in Arm A vs. 216 Monaten in Arm B (HR = 059 (95 % CI, 047–074)). Das mediane Überleben (OS) (Arm A/B) lag bei 348 vs. 544 Monaten, (HR = 066 (95 % CI, 049–089)). Erwartungsgemäß zeigten sich in Arm B mehr Grad III/IV Toxizitäten (511 % vs. 755 %), so dass, in Analogie zur Behandlung mit FOLFIRINOX in der palliativen Situation (siehe Kapitel palliative Therapie), eine adäquate Patientenselektion, engmaschige klinische Kontrollen und eine optimierte Supporttherapie notwendig sind.

Bezüglich der adjuvanten Radiochemotherapie gibt es nach wie vor keine randomisierten Daten, die den routinemäßigen Einsatz in der Adjuvanz rechtfertigen würden (siehe hierzu auch Kapitel Radio(chemo)therapie sowie den einleitenden Abschnitt zur ESPAC-1 Studie). Auch die Ergebnisse der RTOG 97–04-Studie (zum Stellenwert der adjuvanten 5-FU-basierten Radiochemotherapie) und die „CapRI" Studie konnten bisher keinen eindeutigen Überlebensvorteil durch den Einsatz einer adjuvanten Bestrahlung zeigen (Regine et al. 2011; Schmidt et al. 2012).

Aktueller Stand ist demzufolge, dass nach R0/R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms eine adjuvante/additive Chemotherapie für 6 Monate durchgeführt werden sollte (beginnend innerhalb von 8 bis maximal 12 Wochen nach Resektion). Als Chemotherapie können Gemcitabin oder 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll) eingesetzt werden. Bei Unverträglichkeit gegenüber einem Regime sollte auf das jeweils andere gewechselt werden. Ausgewählte Patientengruppen könnten zusätzlich von einer Therapie mit Gemcitabin/Capecitabin profitieren. Basierend auf den Daten der PRODIGE4 Studie stellt mFOLFIRINOX in unseren Augen den neuen Standard für ein geeignetes Patientenkollektiv in der adjuvanten Situation dar.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Außerhalb von Studien gibt derzeit es keine Indikation zur adjuvanten/additiven Radiochemotherapie.

Additive Therapie

In älteren Studien mit alleiniger Resektion des Pankreaskarzinoms wurde gezeigt, dass bei bis zu 84% der Patienten mit einem Lokalrezidiv gerechnet werden muss. Da die Definition einer R0-Resektion häufig nur schwierig vorzunehmen ist (Verbeke & Menon 2008), kann eine R1-Resektion nicht als prognostischer Faktor klar identifiziert werden. Deshalb wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der aktuellen S3-Leitlinie nach R1-Resektion nur eine alleinige additive Chemotherapie empfohlen (Seufferlein et al. 2013). Ob die zusätzliche Gabe einer Radiochemotherapie zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, müssen zukünftige Studien zeigen.
In den USA rekrutiert derzeit die Phase-III-RTOG 0848-Studie mit einem „Zwei Randomisationen"-Design, wo eine Chemotherapie (Gemcitabin alleine oder in Kombination mit Erlotinib) gefolgt von einer Radiochemotherapie oder nur Chemotherapie verglichen werden. Eine Zwischenauswertung sah keinen Vorteil einer Hinzunahme von Erlotinib zur adjuvanten Standardtherapie mit Gemcitabin (Safran et al. 2017). Bezüglich der Hinzunahme einer additiven Radiochemotherapie nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie liegen aktuell noch keine Daten vor. Der Radiochemotherapie-Arm entspricht dem heutigen Standard nach der RTOG 9704-Studie (Regine et al. 2011).

Tabelle 6 RCTs zur adjuvanten Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.

Studie	Art der adjuvanten Therapie	Patienten	Medianes Überleben [Monate]	Signifikanz [p]
ESPAC-1 (2004)* (Neoptolemos et al. 2004) [3]	Beobachtung Chemotherapie (5-FU) Radiochemotherapie Radiochemotherapie + Chemotherapie	69 75 73 72	16,9 21,6 13,9 19,9	
CONKO-001 (Oettle et al. 2006)[4]	Beobachtung Chemotherapie (Gemcitabin)	177 179	20,2 22,8	0,005**
ESPAC-3 (Neoptolemos et al. 2012) [5]	Gemcitabin 5-FU/FA	537 551	23,6 23,0	
ESPAC-4 (Neoptolemos et al. 2017) [12]	Gemcitabin Gemcitabin + Capecitabin	366 364	25,5 28,0	0,032
PRODIGE 24 (Conroy et al. ASCO 2018) [13]	Gemcitabin mFOLFIRINOX	246 247	34,8 54,4	0,03

* Ein Vergleich der Subgruppen „Beobachtung", „Chemotherapie", „Radiochemotherapie" und „Radiochemotherapie plus Chemotherapie" war im Studiendesign der ESPAC-1-Studie nicht vorhergesehen (d. h. diese Analyse ist underpowered).

** plus Follow-up-Daten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Nachsorge

Kurativ-therapeutische Ansätze zur Behandlung eines Rezidivs beim Pankreaskarzinom oder bei periampullären Karzinomen ergeben sich nicht. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie wird daher eine strukturierte Nachsorge außerhalb von Studien nicht empfohlen (Seufferlein et al. 2013). Die Nachsorge beschränkt sich entsprechend im Wesentlichen auf die Erkennung und Behandlung sekundärer Folgen, wie Schmerzreduktion sowie Einstellung einer manifesten oder latenten exokrinen oder endokrinen Pankreasinsuffizienz (Diätberatung, Fermentsubstitution, Diabeteseinstellung).
Die Nachsorge besteht – im ersten Jahr vierteljährlich, später halbjährlich bis zum fünften Jahr – aus klinischer Untersuchung, Gewichtskontrolle, kleinem Blutbild und Anamnese (exokrine und endokrine Insuffizienz, Fettstühle). Besondere Bedeutung sollte der psychischen Betreuung zugemessen werden. Bei entsprechenden Beschwerden können mit geeigneter Bildgebung und Tumormarker-Kontrolle ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung frühzeitig erkannt bzw. ausgeschlossen werden. Palliative Maßnahmen für symptomatische Patienten ergeben sich chirurgisch, endoskopisch, radiologisch oder chemotherapeutisch. Lokal resezierbare Fernmetastasen stellen in der Regel keine Indikation zum operativen Vorgehen dar.

Palliative Chemotherapie

Chemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Palliation

Palliation

Für die Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms stehen derzeit mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Die gewählte Strategie wird dabei insbesondere durch Allgemeinzustand des Patienten und den Patientenwunsch bezüglich Therapieziel und Verträglichkeit bestimmt (Westphalen et al. 2016). Die Gemcitabin-Monotherapie stellt in der Regel die nebenwirkungsärmste Therapieoption dar. Die ebenfalls gut verträgliche Kombination von Gemcitabin mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib ist von untergeordneter klinischer Bedeutung. Sollte eine Gemcitabinunverträglichkeit vorliegen, kann, außerhalb der Zulassung, der Einsatz von Capecitabin oder S-1 erwogen werden.
Mit den Kombinationschemotherapien FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel stehen weitere therapeutische Optionen zur Verfügung. Beide Regime zeichnen sich durch größere Effektivität im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie aus, weisen allerdings auch ein breiteres Nebenwirkungsspektrum auf.

Gemcitabin-Monotherapie (Tabelle 7)

Gemcitabin wurde für die Behandlung des Pankreaskarzinoms aufgrund einer randomisierten Studie zugelassen, die eine wöchentliche Therapie mit Gemcitabin (1 000 mg/m2) mit einer 5-Fluorouracil-Bolus-Behandlung verglich (Burris et al. 1997). Dabei zeigte sich Gemcitabin bezüglich des klinischen Nutzens (23,8 % versus 4,8 %, p = 0,0025) und der auch signifikant längeren Überlebensdauer (5,65 Monate versus 4,41 Monate, p = 0,0025) gegenüber dem 5-FU Bolus überlegen. Insbesondere die Überlebensdaten wurden durch eine Vielzahl randomisier-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

ter Studien bestätigt, die unter einer Gemcitabin-Monotherapie ein medianes Überleben von 5–6,4 Monaten sowie ein 1-Jahres-Überleben von 11–25 % dokumentieren (Heinemann *et al.* 2008; Oberstein & Olive 2013).

Gemcitabin plus Erlotinib (Tabelle 8)

Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib ist derzeit die einzige molekularbiologisch gezielt wirksame Substanz, die in Kombination mit Gemcitabin zu einer signifikanten Überlebensverlängerung führte. In der PA.3-Studie erreichte die Kombination von Gemcitabin plus Erlotinib (100 mg pro Tag) (Tabelle 8) im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie eine statistisch signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,77; p = 0,004) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,82; p = 0,038). Aufgrund der eher moderaten Verbesserung des medianen Überlebens in der Intent-to-treat-Analyse (6,24 Monate versus 5,91 Monate) wird die klinische Bedeutung dieser Studie kontrovers diskutiert (Moore et al. 2007). Im Rahmen der PA.3-Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass die Entwicklung eines akneiformen Hautexanthems jene Patientenpopulation identifiziert, die einen klinisch bedeutungsvollen Überlebensvorteil durch die Kombinationsbehandlung mit Erlotinib erfährt (Hazard Ratio 0,74; p = 0,037). Von 282 Patienten, die in der PA.3-Studie untersucht wurden, entwickelten 72 % ein Hautexanthem. Patienten mit einem Hautexanthem Grad ≥ 2 hatten ein medianes Überleben von 10,5 Monaten verglichen mit 5,75 Monaten bei Grad 1 oder 5,3 Monaten bei Grad 0.
In Anbetracht der vorliegenden Behandlungsergebnisse, und der mittlerweile vorhandenen therapeutischen Alternativen im Bereich der Erst- und Zweitlinientherapie (siehe unten), kann die Kombination aus Gemcitabin plus Erlotinib als ein zugelassener Behandlungsstandard erwogen werden. Da Patienten, die kein Exanthem entwickeln überwiegend nicht von der Kombinationstherapie profitieren, sollte, bei Ausbleiben eines relevanten Exanthems, die Indikation zur Weiterbehandlung mit Erlotinib streng gestellt und ein möglicher klinischer Nutzen früh (beispielsweise nach 8 Wochen) evaluiert werden.

Tabelle 7 *Gemcitabin-Monotherapie (Burris 1997).*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Gemcitabin	1 000 mg/m^2	30-min-Infusion	wöchentliche Gabe in den Wochen 1–7, gefolgt von 2 Wochen Pause, dann Gabe an den Tagen 1, 8, 15 alle 4 Wochen

Tabelle 8 *Gemcitabin + Erlotinib (Moore et al 2007)*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Erlotinib	100 mg (absolut)	Tabletten (oral)	kontinuierliche Gabe
Gemcitabin	1 000 mg/m^2	30-min-Infusion	wöchentliche Gabe in den Wochen 1–7, gefolgt von 2 Wochen Pause, dann Gabe an den Tagen 1, 8, 15 alle 4 Wochen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Intensivierte Kombinationschemotherapie

Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (Tabelle 9)

Nab-Paclitaxel ist eine Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung der zytotoxischen Substanz Paclitaxel. Die Überlegenheit von Gemcitabin/nab-Paclitaxel im Vergleich zur GEM-Monotherapie wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie bestätigt (Tabelle 9) (Hoff et al. 2013). Dabei induzierte Gemcitabin/nab-Paclitaxel eine statistisch hochsignifikante Steigerung von Ansprechrate (23 % vs. 7 %), PFS (5,5 vs. 3,7 Monate) und OS (8,5 vs. 6,7 Monate). Die höhere Effektivität der Kombination war im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie erwartungsgemäß von höheren Nebenwirkungen begleitet, welche insbesondere die Grad-3/4-Rate an Neutropenie (38 % vs. 26 %), Neuropathie (17 % vs. 1 %) und Diarrhö (6 % vs. 1 %) betrafen (Hoff et al. 2013).

FOLFIRINOX (Tabelle 10)

Die FOLFIRINOX-Polychemotherapie wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie bei Patienten mit metastasierter Erkrankung untersucht und mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen (Conroy et al. 2011). Diese intensive Kombinationchemotherapie setzt sich aus den Substanzen 5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin zusammen (Tabelle 10). Zu beachten ist, dass im Rahmen der Studie strenge Einschlusskriterien beachtet wurden: obere Altersgrenze von 75 Jahren, guter Performance-Status (ECOG 0–1), nahezu normales Bilirubin (< 1,5 ULN) und Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung. Die von Conroy und Mitarbeitern publizierte Studie belegt unzweifelhaft die Überlegenheit von FOLFIRINOX in Hinblick auf die Ansprechrate (31,6 % vs. 9,4 %; $p < 0{,}001$), das progressionsfreie Überleben (6,4 vs. 3,3 Monate; HR 0,47; $p < 0{,}001$) und das Gesamtüberleben (11,1 vs. 6,8 Monate; HR 0,57; $p < 0{,}001$). Erwartungsgemäß ist die Behandlung mit FOLFIRINOX im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie mit einer deutlich höheren Toxizität verbunden. So wurde in der Studie eine signifikant höhere Rate an Grad-3/4-Neutropenien (45,7 % vs. 21 %; $p < 0{,}001$) und febrilen Neutropenien (5,4 % vs. 1,2 %, $p = 0{,}03$) sowie ein entsprechend häufigerer Einsatz von G-CSF (42,5 % vs. 5,3 %; $p < 0{,}001$) beobachtet. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass FOLFIRINOX eine hocheffektive Behandlungsoption darstellt, die unter sorgfältiger Beachtung der Indikationsstellung und unter Gewährleistung einer adäquaten Supportivtherapie sicher durchführbar ist. Des Weiteren liegen zunehmend auch Erfahrungen mit modifizierten FOLFIRINOX Regimen vor, die, gute Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit zu erreichen scheinen (Ghorani *et al.* 2015; Stein *et al.* 2016; Lee *et al.* 2017; Kim *et al.* 2018).

Tabelle 9 Gemcitabin + nab-Paclitaxel (von Hoff et al 2013)

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Nab-Paclitaxel	125 mg/m^2	30-min-Infusion	Tag 1, 8, 15, alle 4 Wochen
Gemcitabin	1 000 mg/m^2	30-min-Infusion	Tag 1, 8, 15, alle 4 Wochen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Tabelle 10a *FOLFIRINOX (Conroy et al 2011)*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 1
Leukovorin	400 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 1
Irinotecan	180 mg/m^2	90-min-Infusion	Tag 1
5-FU Bolus	400 mg/m^2	Bolus i. v.	Tag 1
5-FU CI	2 400 mg/m^2	46-h-Infusion	Tag 1–2
Wiederholung Tag 15			

Tabelle 10b *Modifiziertes FOLFIRINOX (Conroy et al 2018)*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 1
Leukovorin	400 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 1
Irinotecan	150 mg/m^2	90-min-Infusion	Tag 1
5-FU CI	2 400 mg/m^2	46-h-Infusion	Tag 1–2
Wiederholung Tag 15			

Tabelle 11 *OFF (Oettle et al 2014; Pelzer et al 2011)*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Oxaliplatin	85 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 8,22
Leukovorin	200 mg/m^2	2-h-Infusion	Tag 1,8,15,22
5-FU CI	2000 mg/m^2	24-h-Infusion	Tag 1,8,15,22
Wiederholung Tag 42			

Zweitlinientherapie

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie kann nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Zahlreiche klinische Studien weisen darauf hin, dass eine adäquate Zweitlinientherapie zu einer relevanten Überlebensverlängerung beitragen kann. Die CONKO 003-Studie zeigte erstmals, dass das sogenannte OFF-Regime (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin – Tabelle 11) einer allei-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

nigen Behandlung mit 5-FU plus Folinsäure hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (13 Wochen vs. 9 Wochen, p = 0,012) und des Gesamtüberlebens (26 Wochen vs. 13 Wochen, p = 0,014) deutlich überlegen war (Pelzer *et al.* 2011; Oettle *et al.* 2014).
Auf der Basis der NAPOLI-1 Studie steht mit der Kombination aus nanoliposomalen Irinotecan und 5-FU und Folinsäure in Deutschland eine zugelassene Therapieoption nach vorangegangener Gemcitabin-basierter Therapie zur Verfügung. Im Vergleich zur alleinigen 5-FU Behandlung zeigte sich das NAPOLI Regime sowohl im Bezug auf das Gesamtüberleben (6,1 Monate (95 % CI 4,8–8,9) vs. 4,2 Monate (3,3–5,3) - hazard ratio 0,67, 95 % CI 0,49–0,92; p = 0·012), als auch im Bezug auf das progressionsfreie Überleben (3,1 Monate (95 % CI 2,7–4,2) vs. 1,6 Monate (1,4–1,8) -HR 0,56, 95 % CI 0,41–0,75; p = 0,0001) überlegen (Wang-Gillam et al. 2016).
Gute Erfahrungen bestehen darüber hinaus zum Einsatz eines modifizierten FOLFOX6-Regimes. Faktoren, die für den Einsatz einer Zweitlinientherapie sprechen, sind: guter Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch und gutes Ansprechen in der Erstlinientherapie (Pelzer et al. 2009).

Radio(chemo)therapie

Bestrahlung

Primär resektables Karzinom

Bestrahlung

In der resektablen Situation gilt die primäre Resektion gefolgt von adjuvanter Chemotherapie derzeit als durch randomisierte Studien gut abgesicherter Standard (Roeder 2016b). Bezüglich einer adjuvanten RCHT ist die Datenlage widersprüchlich, zumindest die Verbesserung der lokalen Kontrolle gegenüber alleiniger CHT erscheint gegeben (Roeder 2016b). Bisher hat dies in Studien mit unselektionierten Patienten jedoch nicht zu einem nachweisbaren Überlebensvorteil geführt und kann daher allenfalls in Einzelfällen mit hohem Lokalrezidivrisiko z. B. additiv zu einer adjuvanten CHT erwogen werden. (van der Flier & Clevers 2009)

Tabelle 12 NAPOLI (Wang-Gillam et al 2015)

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Nanoliposomales Irinotecan	80 mg/m^2	90 Minuten-Infusion	Tag 1
Leukovorin	400 mg/m^2	30 Minuten-Infusion	Tag 1
5-FU CI	2 400 mg/m^2	46-h-Infusion	Tag 1
Wiederholung Tag 15			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Im Gegensatz zur adjuvanten Therapie bietet ein neoadjuvanter Ansatz zumindest theoretisch viele Vorteile. Neben einer möglichen Tumorschrumpfung mit verbesserter Resektabilität im Sinne einer erhöhten R0-Resektionsquote erlaubt eine neoadjuvante Therapie oft auch eine bessere Prognoseabschätzung durch Beurteilung des Ansprechens und zeichnet sich durch eine höhere Therapiecompliance aus (Roeder 2016a). Aus radiotherapeutischer Sicht kommen die präzisere Zielvolumendefinition, die höhere Wirksamkeit durch bessere Gewebeoxygenierung sowie die geringe Toxizität durch Verdrängung der Risikostrukturen hinzu (Roeder 2016a).
Basierend darauf wurde in den letzten 20 Jahren eine Vielzahl von Studien zur neoadjuvanten Therapie resektabler Pankreaskarzinome durchgeführt (Silvestris et al. 2016). Die überwiegende Zahl untersuchte hierbei eine Kombination aus Radiotherapie und Systemtherapie (Silvestris et al. 2016; Versteijne et al. 2018). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 35 Studien mit insgesamt 3 484 Patienten (Versteijne et al. 2018) zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvant behandelte Patienten (medianes Überleben 19 vs 15 Monate), allerdings wurden auch Studien mit grenzwertig resektablen Befunden eingeschlossen. Betrachtet wann nur die tatsächlich resezierten Patienten wurde dieser Unterschied sogar größer (median 26 Monate vs 15 Monate), außerdem konnte eine signifikant höhere R0-Resektionsrate (87 % vs 67 %) erzielt werden.
Auf dem ASCO 2018 wurden außerdem die vorläufigen Daten einer randomisierten Phase III Studien zur Neoadjuvanz vorgestellt. In der PREOPANC-1 Studie wurden 246 Patienten zwischen neoadjuvanter RCHT gefolgt von Operation und adjuvanter CHT oder einer primären OP gefolgt von adjuvanter CHT randomisiert (van Tienhoven *et al.* 2018). Beide Arme erhielten dabei für die gleiche Zeitspanne eine Systemtherapie. In der Interimsanalyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamt-Überleben für den neoadjuvanten Arm (median 17 vs 14 Monate) in der Intention-to-treat Analyse. Betrachtet man nur die tatsächlich resezierten Patienten vergrößert sich der Überlebensvorteil (median 30 vs 17 Monate), außerdem zeigt sich eine signifikant erhöhte R0-Resektionsquote (65 % vs 31 %). Auch wenn man berücksichtigt, dass diese Patienten mit weniger intensiven Chemotherapieprotokollen behandelt wurden scheint sich ein Vorteil für eine neoadjuvante Therapie unter Einschluss einer Radiotherapiekomponente auch für resektable Pankreaskarzinome abzuzeichnen.
Zusammenfassend können daher neoadjuvanten Therapiestrategien als vielversprechend angesehen und im Einzelfall diskutiert werden, stellen jedoch aktuell (noch) keinen Therapiestandard dar und sollten deshalb nur im Rahmen von Studien angeboten werden.

Borderline resektables Karzinom

Die Interpretation der Datenlage zur Therapie des lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms wird wegen unterschiedlicher Begriffsdefinitionen hinsichtlich der Resektabilität (borderline-resektabel, irresektabel) und verschiedenen Vorgehensweisen basierend auf der Einschätzung der Gesamtsituation (kurativ-palliativ) kompliziert (Roeder 2016b).
Hauptziel aller neoadjuvanten Ansätze beim borderline- oder primär nicht-resektablen lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinom bleibt die Erzielung sekundärer Resektabilität und die Erhöhung der R0-Resektionsrate durch Tumorverkleinerung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

(Roeder 2016b). Gillen et al. (Gillen et al. 2010) konnten in einer Metaanalyse unter Einschluss von > 100 Studien an insgesamt 4 400 Patienten hierzu wichtige Eckpunkte herausarbeiten. Für primär als nicht-resektabel eingestufte Patienten ergab sich eine Resektionsrate von 33 % nach neoadjuvanter (überwiegend Radiochemo-)Therapie. Dabei konnten die Autoren zeigen, dass Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie sekundär Resektabilität erzielten ein Gesamtüberleben (median 21 Monate, 2-Jahresüberleben 50 %) erreichten, das im Wesentlichem dem der primär resektablen Gruppe entsprach (median 24 Monate, 2-Jahresüberleben 47 %). Demgegenüber fand sich bei Patienten bei denen keine Resektion möglich war, ein deutlich schlechteres Überleben (10 Monate), unabhängig von ihrer initialen Einstufung (Morganti et al. 2009). Morganti et al. (Morganti et al. 2009) untersuchten in einer weiteren Metaanalyse 13 Studien mit insgesamt 510 Patienten. Sie schlossen jedoch nur initial nicht-resektable Patienten nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit mind. 45 Gy ein. Trotzdem fanden sich ähnliche Ergebnisse: eine sekundäre Resektionsrate von 27 % bei einer R0-Resektionsrate von 88 % bei diesen Patienten. Das Überleben nach sekundärer Resektion war gegenüber fortbestehender Irresektabilität ebenfalls deutlich verbessert (median 24 vs 10 Monate) (Morganti et al. 2009). Die einzigen randomisierten Daten stammen aus einer kürzlich publizierten koreanischen Phase II/III-Studie (Jang et al. 2018). Dabei verglichen Jang et al. eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom. Die Studie wurde nach Einschluss von 58 Patienten abgebrochen, da sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten des neoadjuvanten Armes im primären Endpunkt gezeigt hatte (2-Jahres-Gesamtüberleben 41 % vs 26 %, median 21 Monate v 12 Monate). Die R0-Resektionsrate war im neoadjuvanten Arm ebenfalls signifikant erhöht (52 % vs 26 %).

Ein neuerer Ansatz besteht in der Anwendung einer Induktions-CHT gefolgt von einer RCHT im neoadjuvanten Setting. Die Rationale für die Induktion-CHT bestand dabei aufgrund der geringen objektiven Responseraten zunächst in der Kontrolle einer bereits vorhandenen Mikrometastasierung durch möglichst frühzeitigen Einsatz einer systemischen Therapie. Mit den heute verfügbaren Kombinationstherapien (z. B. FOLFIRINOX, GEM/Nab-Paclitaxel) kann die Induktions-CHT nun jedoch auch maßgeblich zur Tumorschrumpfung beitragen. Dieser (auch totale neoadjuvante Therapie genannte) Ansatz wird aktuell in einer Fülle von prospektiven meist Phase II Studien untersucht. So berichten Murphy et al. (Murphy et al. 2018) von 48 Patienten mit borderline-resektablem Pankreas-Karzinom, die im Rahmen eines prospektiven Phase II Protokolls zunächst 8 Zyklen FOLFIRINOX und danach eine 5-FU basierte Radiochemotherapie erhielten. Die Resektionsquote betrug 67 %, davon waren 97 % R0-Resektionen. Das mediane und 2-Jahresüberleben lagen bei 38 Monaten bzw. 56 % für die Gesamtkohorte und bei 72 % für resezierte Patienten. Katz et al. (Katz et al. 2016) untersuchten ein ähnliches Design (4x modifiziertes FOLFIRINOX gefolgt von Capecitabine-basierter RCHT) in einer multizentrischen Phase II Studie im Hinblick auf Durchführbarkeit. Sie fanden ebenfalls eine hohe Resektionsrate von 68 % (davon 93 % R0), ein gutes histopathologisches Ansprechen (45 % der Resektate zeigten < 5 % residuelle Zellen) sowie ein vielversprechendes medianes Gesamtüberleben (22 Monate). Ein etwas abgewandeltes Konzept (SBRT statt Radiochemotherapie, siehe nächster Absatz) wird aktuell im Rahmen einer randomisierten Phase II Studie gegenüber alleiniger Systemtherapie von der gleichen Gruppe untersucht (Katz et al. 2017). Die deutsche CONKO-007 Studie (Eudra-CT 2009–014476–21) prüft den Stellenwert einer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

lokalen Therapiekomponente im neoadjuvanten Setting unter Phase III Bedingungen. Nach einer Induktionstherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabine folgt eine Randomisation zwischen Chemotherapiefortführung bzw. einer Gemcitabine-basierten Radiochemotherapie vor eventueller Resektion. Es können Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas, welche als nicht-resektabel eingestuft wurden, eingeschlossen werden. Die Studie rekrutiert derzeit noch Patienten.

Zusammenfassend wird somit klar, dass eine neoadjuvante RCHT beim primär nicht-resektablem lokal-fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu einer sekundären Resektabilität bei einem substantiellen Anteil der Patienten führt und in einer deutlichen Verbesserung der Prognose in dieser Subgruppe resultiert. Hierbei werden bereits Überlebensraten erreicht, welche denjenigen bei primärer Resektabilität einschließlich adjuvanter Therapie entsprechen. Selbst bei Nicht-Erreichen sekundärer Resektabilität kann die Radiotherapiekomponente zumindest zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch dauerhafte Verhinderung einer lokalen Problematik beitragen. Mit der Entwicklung potenter Schemata wie FOLFIRINOX oder Gemcitabine/Nab-Paclitaxel rückt die Induktions-CHT erneut in den Fokus. Kombiniert mit einer nachfolgenden RCHT stellt diese Vorgehensweise momentan die vermutlich beste Möglichkeit dar, beim lokal-fortgeschrittenen sekundäre Resektabilität zu erzielen und damit die Gesamtprognose deutlich zu verbessern.

Irresektables Karzinom

Als primär irresektable Karzinome werden üblicherweise Läsionen eingestuft, bei denen auch bei gutem Ansprechen eine sekundäre Resektabilität unwahrscheinlich ist. Die Abgrenzung zum borderline-resektablen Tumor ist somit schwierig, so dass bei der Interpretation der vorliegenden Daten Vorsicht geboten ist und das eingeschlossene Kollektiv nähere Betrachtung verdient. Grundsätzlich stehen die Systemtherapie und die Radio(chemo)therapie sowie deren Kombinationen als Therapiealternativen zur Verfügung. In den letzten Jahren haben hierbei moderne Radiotherapietechniken wie IMRT (intensity-modulated radiation therapy) oder SBRT (stereotactic body radiation therapy) an Bedeutung gewonnen (siehe unten). Die Ergebnisse im direkten Vergleich CHT vs RCHT sind uneinheitlich. Loehrer et al. (Loehrer et al. 2011) randomisierten 74 Patienten zwischen Gemcitabine-basierter RCHT und einer Monotherapie mit Gemcitabine und fanden einen signifikanten Überlebensvorteil für den RCHT Arm (median 11 vs 9 Monate), allerdings bestand kein Unterschied im progressions-freien Überleben. Vor dem Hintergrund der hohen Fernmetastasierungsrate erscheint jedoch eine frühzeitige Systemtherapie (auch zur Selektion von Patienten die maximal von einer Lokaltherapie profitieren können) geboten. Arvold et al. (Arvold et al. 2012) untersuchten daher beispielsweise ob eine zusätzlich Induktionschemotherapie mit Gemcitabine gegenüber einer alleinigen RCHT Vorteile bietet. In Ihrer Serie von 70 Patienten konnten sie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben für den Kombinationsarm zeigen (median 19 vs 12 Monate). Huguet et al. (Huguet et al. 2007) hingegen untersuchten den Stellenwert einer zusätzlichen RCHT gegenüber einer alleinigen Chemotherapie in einer retrospektiven Analyse von Phase II und III Daten und fanden ebenfalls einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (15 vs 12 Monate) wenn nach einer dreimonatigen Gemcitabine mono Therapie eine RCHT statt einer Therapiefortführung angeschlossen wurde. Die subsequent durchgeführte randomi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

sierte Phase III Studie (LAP 07) erbrachte jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Addition einer RCHT nach Induktions-CHT, wohl aber einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der lokalen Kontrolle (Hammel et al. 2016). Deren Wert sollte insbesondere unter palliativen Gesichtspunkten nicht unterschätzt werden. Wie dieser Ansatz allerdings im Rahmen potenterer Chemotherapieschemata (FOLFIRINOX, Gem/Nab-Paclitaxel) zu werten ist muss im Rahmen weiterer Studien untersucht werden. Nanda et al. (Nanda et al. 2015) beschrieben beispielsweise eine Serie von 29 Patienten, die mit FOLFIRINOX gefolgt von RCHT behandelt wurden. Sie konnten eine sekundäre Resektionsquote von 41 % und ein 1-Jahresüberleben von 66 % erreichen. Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zur FOLFIRINOX-Induktion (Suker et al. 2016) mit oder ohne anschließender Radio(chemo)therapie ergab insgesamt sehr vielversprechende Ergebnisse mit mittleren Überlebenszeiten von 10–33 Monaten (median 24). Eine Analyse der National Cancer Database an insgesamt 8 689 Patienten kam weiterhin zu dem Schluss, dass eine maximale systemische Induktionschemotherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich der sekundären Resektionsrate das aktuell bestmögliche Therapieregime darstellt (Torgeson et al. 2017).

Lokalrezidiv

In Abwesenheit randomisierter Daten werden isolierte Lokalrezidive in Anlehnung an die Primärsituation therapiert. Dabei verhalten sich isolierte Lokalrezidive lokal am ehesten wie lokal-fortgeschrittene Primärtumoren da eine direkte Lagebeziehung bzw. Infiltration von Gefäßen sehr häufig zu finden ist (Roeder et al. 2012). Im Gegensatz zu lokal-fortgeschrittenen Primärtumoren ist aber von einer günstigeren Biologie mit einer geringeren Neigung zu einer frühen Fernmetastasierung auszugehen (Roeder et al. 2012). Daher scheint eine lokale Therapiekomponente sinnvoll. Ähnlich wie beim lokal-fortgeschrittenen Primärtumor kann beispielsweise eine Radiochemotherapie oder eine SBRT zum Einsatz kommen um sekundäre Resektabilität oder zumindest lokale Kontrolle zur Verhinderung einer lokalen Problematik zu erreichen. Retrospektive Serien bestätigen die Effektivität solcher Konzepte. Roeder et al. (Roeder et al. 2012) berichten beispielsweise über 36 Patienten die mittels Radiochemotherapie, chirurgischer Exploration mit ggf. Resektion und IORT behandelt wurden. Obwohl nur die Hälfte letztlich reseziert werden konnte, lagen das mediane Gesamtüberleben bei 19 Monaten und die 3-Jahres-Gesamtüberlebsrate bei 17 %. Sogar Rebestrahlungen nach vorangegangener Radiochemotherapie sind mittels SBRT möglich. Koong et al. (Koong et al. 2017) behandelten 23 Patienten die im Rahmen der Primärtherapie eine Radiochemotherapie erhalten hatten mit einer erneuten SBRT behandelt wurden. Sie fanden ein medianes Überleben von 9 Monaten bei sehr guter Lokalkontrolle und geringer Toxizität. Patienten mit Lokalrezidiv nach initialer Resektion zeigten ein günstigeres Überleben nach Rebestahlung (median 17 Monate). Zusammenfassend stellt ein isoliertes Lokalrezidiv insbesondere nach längerem Intervall eine potentiell kurable Situation dar die in Anlehnung an lokal-fortgeschrittener Primärtumoren jedoch mit vermutlich geringerem Metastasierungsrisiko mit einer lokal-aggressiven Therapie behandelt werden sollten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Bestrahlungstechnik

Technik

Technik

RCHT

Die neoadjuvant oder definitiv eingesetzte Radiochemotherapie sollte heute mit einer modernen Bestrahlungstechnik unter Berücksichtigung der Atembeweglichkeit erfolgen. Dazu ist eine 4D-CT basierte Bestrahlungsplanung sinnvoll. Eine gibt aktuell keine allgemein akzeptierte Zielvolumendefinition, tendenziell entwickelt sich ein Trend zur Beschränkung auf den makroskopischen Tumor mit Sicherheitssaum ohne elektive Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege. Eine entsprechende Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Radioonkologie befindet sich derzeit in Vorbereitung. Typische Dosen liegen zwischen 30 und 54 Gy in 1,8–3 Gy Einzeldosen. Die Radiotherapie sollte möglichst präzise unter maximaler Schonung angrenzender Organe erfolgen, hierzu bietet einen intensitätsmodulierte Therapie in aller Regel Vorteile (Roeder 2016a). Eine regelmäßige Kontrolle während der Radiotherapie (sog. Bildführung) trägt zur weiteren Reduktion der Sicherheitssäume und damit der Toxizität bei (Roeder 2016a). Die simultane Chemotherapie wird üblicherweise entweder mit Gemcitabine oder 5-FU bzw. Capecitabine durchgeführt, wobei verschiedene Dosierungen zum Einsatz kommen können, die sich auch nach dem Fraktionierungskonzept der Radiotherapie richten. Bei neoadjuvantem Ansatz kann die Zeit zwischen Ende der Radiochemotherapie und der Operation (typischer 4–6 Wochen) durch weitere Zyklen CHT überbrückt werden. Vor Operation ist zu beachten, dass das Ansprechen auf die neaodjuvante Therapie bildmorphologisch nur äußerst eingeschränkt beurteilbar ist, so dass bei nicht-metastasierten Patienten auch bei konstantem Befund eine Exploration erwogen werden sollte (Xia et al. 2017). Typische Akut-Nebenwirkungen der Radiotherapie stellen Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen und Diarrhoen dar. Diese sind in aller Regel milde und gut beherrschbar. Spätnebenwirkungen wie Duodenalstenosen, Ulcerationen oder Nierenschäden sind ebenfalls selten. Die postoperative Komplikationsrate wird durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie ebenfalls nicht signifikant erhöht (Denbo et al. 2016).

SBRT

Anstelle der Radiochemotherapie werden zunehmend auch stereotaktische Radiotherapieverfahren in dieser Situation eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine besondere Form der Radiotherapie, bei der im Gegensatz zur konventionellen Radiochemotherapie hohe Dosen in nur wenigen Sitzungen hochpräzise jedoch ohne begleitende Chemotherapie eingestrahlt werden (Roeder 2016a). Ihre theoretischen Vorteile liegen in der kurzen Behandlungsdauer (ca. 1 Woche), welche kaum zu einer Verzögerung der systemischen Therapie führt, der guten lokalen Kontrolle durch die hohe biologische Effektivität der erhöhten Einzeldosen und der geringe Akutnebenwirkungsrate (Rosati *et al.* 2017). Aufgrund der eingestrahlten Dosen ist eine hohe Präzision notwendig, die typischerweise die Einbringung von Goldmarkern (Fiducials) erfordert. Eine 4D-CT gestützte Bestrahlungsplanung ist ebenso notwendig wie die Beschränkung des Zielvolumens auf den sichtbaren Tumor mit minimalen Sicherheitssäumen. Typische Fraktionierungsschemata verwenden Einzeldosen von 5–15 Gy über 3–5 Fraktionen. Eine SBRT kann in neoadjuvanter oder definitiver Intention mit hoher Effektivität eingesetzt werden. Beispielsweise berichten Mellon et al. (Mellon et al. 2015) über 159 Patienten mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

borderline- oder irresektablen Tumoren die nach Induktion-CHT eine SBRT in 5 Fraktionen erhielten. Bei den borderline-resektablen Patienten erreichten 51 % Resektabilität mit einer 96 % R0-Resektionsrate, einer 7 %-pCR Rate und einem medianen Überleben von 34 Monaten. In der Gruppe der irresektablen Patienten lag das mediane Überleben immerhin bei 15 Monaten. Aktuell wird der Einsatz der SBRT nach Induktion-CHT mit FOLFIRINOX beim borderlin-resektablen Pankreaskarzinom in einer randomisierten multizentrischen Phase II Studie weiter evaluiert. Diese Technik kann auch zur Kontrolle einzelner Metastasen in der oligometastasierten Situation genutzt werden (Renz et al. 2017).

Erklärung zu Interessenkonflikten

B. W. Renz hat in den vergangenen drei Jahren Forschungsunterstützung von Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Falk Foundation e.V. erhalten. S. Böck war Berater oder Beiratsmitglied von Celgene, Servier, Fresenius und Incyte und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Celgene und Servier erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. V. Heinemann war Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. C. B. Westphalen, B. Konukiewitz, H. Friess, J. D'Haese, F. Roeder, H. Algül, S. Kruger, A. Schlesinger-Raab, J. Mayerle und J. Werner geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Literatur

Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA et al (2011). Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. Springer-Verlag *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 15, 1611–1617.

Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A et al(2012). Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. John Wiley & Sons, Ltd *Cancer* 118, 3026–3035.

Barreto SG, & Windsor JA (2016). Justifying vein resection with pancreatoduodenectomy. *The lancet oncology* 17, e118–24.

Barreto SG, Loveday B, Windsor JA et al (2018). Detecting tumour response and predicting resectability after neoadjuvant therapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *ANZ J Surg*

Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C et al (2017). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 161, 584–591.

Bhutani MS (2000). Interventional endoscopic ultrasonography: state of the art at the new millenium. Georg Thieme Verlag Stuttgart ·New York *Endoscopy* 32, 62–71.

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al (2003). Surgeon volume and operative mortality in the United States. *New England Journal of Medicine* 349, 2117–2127.

Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL et al (2007). Hospital Volume and Late Survival After Cancer Surgery. *Annals of surgery* 245, 777–783.

Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M et al (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). paper presented at Surgery vol 155, pp977–988. Elsevier.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system.*

Broomfield JA, Greenspoon JN, & Swaminath A (2014). Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in the management of oligometastatic disease. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 21, 115–117.

Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. American Society of Clinical Oncology *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15, 2403–2413.

Büchler MW, Wagner M, Schmied BM et al (2003). Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. American Medical Association *Arch Surg* 138, 1310–4– discussion 1315.

Callery MP, Chang KJ, Fishman EK et al (2009). Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. paper presented at Annals of surgical oncology vol 16, pp1727–1733.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 364, 1817–1825.

Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI–PRODIGE Group (2018). FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine* 379, 2395–2406.

Demir IE, Jäger C, Schlitter AM et al (2018). R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg* 268, 1058–1068.

Denbo JW, Bruno ML, Cloyd JM et al (2016). Preoperative Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma Does Not Increase 90-Day Postoperative Morbidity or Mortality. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 20, 1975–1985.

Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G et al (2011a). Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Ed. MW Büchler. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK *Cochrane Database Syst Rev* Supplement 1, F, CD006053.

Diener MK, Seiler CM, Rossion I et al (2011b). Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 377, 1514–1522.

Esposito I, Kleeff J, Bergmann F et al 2008). Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 15, 1651–1660.

Ettrich TJ, Berger AW, Perkhofer L et al (2018). Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer - the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group. BioMed Central *BMC cancer* 18, 1298.

Ghorani E, Wong HH, Hewitt C et al (2015). Safety and Efficacy of Modified FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: A UK Single-Centre Experience. Karger Publishers *Oncology* 89, 281–287.

Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C et al (2010). Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 7, e1 000267.

Grenacher L, & Klauss M (2009). [Computed tomography of pancreatic tumors]. *Der Radiologe* 49, 107–123.

Hackert T, Niesen W, Hinz U et al (2017). Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 43, 358–363.

Hackert T, Probst P, Knebel P et al (2018). Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg* 267, 1021–1027.

Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U et al (2016a). Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60 % of the Patients. *Ann Surg* 264, 457–463.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Hackert T, Ulrich A, & Büchler MW (2016b). Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett* 375, 231–237.

Hackert T, Werner J, Weitz J et al (2010). Uncinate process first--a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 395, 1161–1164.

Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L et al LAP07 Trial Group (2016). Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. American Medical Association *JAMA* 315, 1844–1853.

Hank T, Hinz U, Tarantino I et al (2018). Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *British Journal of Surgery* 105, 1171–1181.

Hartwig W, Gluth A, Hinz U et al (2016). Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. John Wiley & Sons, Ltd *British Journal of Surgery* 103, 1683–1694.

Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A et al International Study Group on Pancreatic Surgery (2014). Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). paper presented at Surgery vol 156, pp1–14.

Heinemann V, Böck S, Hinke A et al (2008). Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BioMed Central *BMC cancer* 8, 82.

Hellman S, & Weichselbaum RR (1995). Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13, 8–10.

Hoff Von DD, Ervin T, Arena FP et al (2013). Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine* 369, 1691–1703.

Huguet F, André T, Hammel P et al (2007). Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *Journal of Clinical Oncology* 25, 326–331.

Ironside N, Barreto SG, Loveday B et al (2018). Meta-analysis of an artery-first approach versus standard pancreatoduodenectomy on perioperative outcomes and survival. John Wiley & Sons, Ltd *British Journal of Surgery* 105, 628–636.

Isaji S, Mizuno S, Windsor JA et al (2018). International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. paper presented at Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.] vol 18, pp2–11.

Jang J-Y, Han Y, Lee H et al (2018). Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*, 1–8.

Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B et al (2012). Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. Baishideng Publishing Group Inc. *World J Gastroenterol* 18, 4659–4676.

Joseph B, Morton JM, Hernandez-Boussard T et al (2009). Relationship between hospital volume, system clinical resources, and mortality in pancreatic resection. *J Am Coll Surg* 208, 520–527.

Katz MHG, Ou F-S, Herman JM et al Alliance for Clinical Trials on Oncology (2017). Alliance for clinical trials in oncology (ALLIANCE) trial A021501: preoperative extended chemotherapy vs. chemotherapy plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. BioMed Central *BMC cancer* 17, 505.

Katz MHG, Shi Q, Ahmad SA et al (2016). Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. American Medical Association *JAMA surgery* 151, e161137–e161137.

Kawai M, Tani M, Hirono S et al (2011). Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 253, 495–501.

Keck T, Wellner UF, Bahra M et al (2016). Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOnstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 263, 440–449.

Kim JH, Lee S-C, Oh SY et al (2018). Attenuated FOLFIRINOX in the salvage treatment of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study. BioMed Central *Cancer communications (London, England)* 38, 32.

Kim KS, Kwon J, Kim K et al (2017). Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Korean Cancer Association *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association* 49, 824–833.

Klein F, Puhl G, Guckelberger O et al (2012). The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology research and practice* 2012, 939350–8.

Koong AJ, Toesca DAS, Eyben von R et al (2017). Reirradiation with stereotactic body radiation therapy after prior conventional fractionation radiation for locally recurrent pancreatic adenocarcinoma. *Advances in radiation oncology* 2, 27–36.

Köninger J, Wente MN, Müller-Stich BP et al (2008). R2 resection in pancreatic cancer—does it make sense? Springer-Verlag *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 393, 929–934.

Krautz C, Nimptsch U, Weber GF et al (2018). Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg* 267, 411–417.

Krebsregisterdaten ZF, 2017 (n.d.). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. *Robert Koch-Institut*

Kruger S, Haas M, Burger PJ et al (2016). Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 16, 593–598.

Lee J-C, Kim JW, Ahn S et al (2017). Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 76, 125–133.

Loehrer PJ, Sr, Feng Y, Cardenes H et al (2011). Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. American Society of Clinical Oncology *Journal of Clinical Oncology* 29, 4105–4112.

Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM et al (2015). Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Taylor & Francis *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 54, 979–985.

Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF-D et al (2017). Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX. Annals of Surgery *Ann Surg* Publish Ahead of Print, 1.

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2007). Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology* 25, 1960–1966.

Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G et al (2009). A Systematic Review of Resectability and Survival After Concurrent Chemoradiation in Primarily Unresectable Pancreatic Cancer. Springer-Verlag *Ann Surg Oncol* 17, 194–205.

Murphy JE, Wo JY, Ryan DP et al (2018). Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*

Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK et al (2015). Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. John Wiley & Sons, Ltd *Journal of Surgical Oncology* 111, 1028–1034.

Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF et al European Study Group for Pancreatic Cancer (2012). Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 308, 147–156.

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P et al European Study Group for Pancreatic Cancer (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389, 1011–1024.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al European Study Group for Pancreatic Cancer (2004). A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 350, 1200–1210.

Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND et al (2015). Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. BMJ Publishing Group *Gut* 64, 1105–1110.

Oberstein PE, & Olive KP (2013). Pancreatic cancer: why is it so hard to treat?:. SAGE PublicationsSage UK: London, England *Therapeutic advances in gastroenterology* 6, 321–337.

Oettle H, Post S, Neuhaus P et al (2007). Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic CancerA Randomized Controlled Trial. American Medical Association *JAMA* 297, 267–277.

Oettle H, Riess H, Stieler JM et al (2014). Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. American Society of Clinical Oncology *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO.2013536995.

Park JW, Jang JY, Kim EJ et al (2013). Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *British Journal of Surgery* 100, 1064–1070.

Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al (2011). Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 47, 1676–1681.

Pelzer U, Stieler J, Roll L et al (2009). Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. Karger Publishers *Onkologie* 32, 99–102.

Rahman SH, Urquhart R, & Molinari M (2017). Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer. *World journal of gastrointestinal oncology* 9, 457–465.

Regine WF, Winter KA, Abrams R et al (2011). Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. Springer-Verlag *Ann Surg Oncol* 18, 1319–1326.

Renz BW, Böck S, Roeder F et al (2017). Oligometastatic Disease in Pancreatic Cancer - How to Proceed? *Visceral Medicine* 33, 36–41.

Renz BW, Khalil PN, Mikhailov M et al (2016). Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study. Elsevier *International journal of Surgery* 28, 118–125.

Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA et al (2016). Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. Ed. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group. John Wiley & Sons, Ltd *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD011391.

Roeder F (2016a). Neoadjuvant radiotherapeutic strategies in pancreatic cancer. Baishideng Publishing Group Inc *World journal of gastrointestinal oncology* 8, 186–197.

Roeder F (2016b). Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom. *Therapeutische Umschau* 73, 515–522.

Roeder F, Timke C, Uhl M et al (2012). Aggressive local treatment containing intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with isolated local recurrences of pancreatic cancer: a retrospective analysis. BioMed Central *BMC cancer* 12, 295.

Rosati LM, Kumar R, & Herman JM (2017). Integration of Stereotactic Body Radiation Therapy into the Multidisciplinary Management of Pancreatic Cancer. *Seminars in radiation oncology* 27, 256–267.

Safran H, Winter KA, Abrams RA et al (2017). Results of the randomized phase II portion of NRG Oncology/RTOG 0848 evaluating the addition of erlotinib to adjuvant gemcitabine for patients with resected pancreatic head adenocarci-

 © Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

noma. American Society of Clinical Oncology *Journal of Clinical Oncology* 35, 4007–4007.

Sanjay P, Takaori K, Govil S et al (2012). 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *British Journal of Surgery* 99, 1027–1035.

Schiergens TS, Reu S, Neumann J et al (2015). Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery* 158, 151–161.

Schmidt J, Abel U, Debus J et al (2012). Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 30, 4077–4083.

Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B et al (2018). Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC cancer* 18, 762.

Scoazec J-Y, Couvelard A, Réseau TENpath (2017). [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Annales de pathologie* 37, 444–456.

Seufferlein T, Porzner M, Becker T et al Guidelines Programme Oncology AWMF, German Cancer Society eV, German Cancer Aid (2013). *[S3-guideline exocrine pancreatic cancer].* © Georg Thieme Verlag KG *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51, 1395–1440.

Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M et al (2012). Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB* 14, 658–668.

Silvestris N, Longo V, Cellini F et al (2016). Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 98, 309–324.

Stein SM, James ES, Deng Y et al (2016). Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Nature Publishing Group *British journal of cancer* 114, 737–743.

Strobel O, Hank T, Hinz U et al (2017). Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. Annals of Surgery *Ann Surg* 265, 565–573.

Strobel O, Hartwig W, Hackert T et al (2013). Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. Springer-Verlag *Ann Surg Oncol* 20, 964–972.

Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D et al (2018). Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology* 68, 7.

Suker M, Beumer BR, Sadot E et al (2016). FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The lancet oncology* 17, 801–810.

Tachezy M, Gebauer F, Janot M et al (2016). Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery* 160, 136–144.

Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M et al (2016). Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Ed. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group. John Wiley & Sons, Ltd *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD011515.

Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al (2017). *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 22017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Harborside Press, LLC *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 15, 1028–1061.

Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW et al (2014). Pancreatic adenocarcinoma, version 22014: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 12, 1083–1093.

Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C et al International Study Group on Pancreatic Surgery (2014). Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). paper presented at Surgery vol 156, pp591–600.

Torgeson A, Lloyd S, Boothe D et al (2017). Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer. John Wiley & Sons, Ltd *Cancer* 123, 3816–3824.

Uesaka K, Boku N, Fukutomi A et al JASPAC 01 Study Group (2016). Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 388, 248–257.

van der Flier LG, & Clevers H (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual review of physiology* 71, 241–260.

van der Geest LGM, van Rijssen LB, Molenaar IQ et al Dutch Pancreatic Cancer Group (2016). Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB* 18, 317–324.

van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S et al European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS) (2019). Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg* 269, 10–17.

Van Laethem J-L, Hammel P, Mornex F et al (2010). Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013–22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. American Society of Clinical Oncology *Journal of Clinical Oncology* 28, 4450–4456.

van Tienhoven G, Versteijne E, & Suker M (2018). Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial.

Verbeke CS (2013). Resection margins in pancreatic cancer. *The Surgical clinics of North America* 93, 647–662.

Verbeke CS, & Menon KV (2008). Variability in reporting resection margin status in pancreatic cancer. *Annals of surgery* 247, 716–717.

Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG et al the Dutch Pancreatic Cancer Group (2018). Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with re-

sectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 105, 946–958.

Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G et al NAPOLI-1 Study Group (2016). Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387, 545–557.

Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC et al (2015). Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. Impact Journals *Oncotarget* 6, 36903–36910.

Welsch T, Borm M, Degrate L et al (2010). Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *British Journal of Surgery* 97, 1043–1050.

Werner J, Combs SE, Springfeld C et al (2013). Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. *Nature Reviews Clinical Oncology* 10, 323–333.

Westphalen CB, Kruger S, Haas M et al (2016). Safety of palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Taylor & Francis *Expert Opinion on Drug Safety* 15, 947–954.

Wittekind C (2017). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage, 126–129

Xia BT, Fu B, Wang J et al (2017). Does radiologic response correlate to pathologic response in patients undergoing neoadjuvant therapy for borderline resectable pancreatic malignancy? *Journal of Surgical Oncology* 115, 376–383.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.06

Gallenblasen- und Gallengangskarzinome

H. Algül, S. Böck, H. Friess, M. Fuchs, M. Guba, D. Hartmann, H. Helmberger, A. Kleespies, J. Mayerle, J. Neumann, J. Ricke, A. Schlesinger-Raab, A. Schlitter, R. Schmid, C.B. Westphalen

Schlagwörter

Prognose • Risikofaktoren • Präkanzerosen • Mirizzi-Syndrom • Caroli-Syndrom • Primär-sklerosierende Cholangitis • biliäre intraepitheliale Neoplasie (BilIN) • Klatskin-Tumor • Bismuth-Corlette • erweiterte Hemihepatektomie • Epidemiologie • Prognose • endoskopische/radiologische/histologische Diagnostik • Präkanzerosen • Bismuth-Corlette-Klassifikation • Peri-/hiläre Karzinome der Gallenwege • distale Gallengangskarzinome • lokale endoskopische Therapie • chirurgische Therapieoptionen • palliative Therapie • Nachsorge

Epidemiologie

Gallenblasen- und Gallengangskarzinome sind selten und machen in Deutschland bei Frauen 1,3 % und bei Männern 1 % aller bösartigen Tumorerkrankungen aus. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für 2014 auf 5 360 geschätzt, davon sind 35 % Gallenblasenkarzinome (ICD10 C23) und 65 % extrahepatische Gallengangskarzinome (ICD10 C24). Das Verhältnis Männer zu Frauen differiert deutlich nach Lokalisation: 1:2,6 für C23 und 1:0,9 für C24 (Barlett *et al.* 2005). Die altersstandardisierte Inzidenz (Weltstandard WS) von 2,2/100 000 für Frauen und 2,4/100 000 für Männer ist vergleichbar mit den weltweiten Raten, die allein für C23 angegeben werden. Höchste Inzidenzen finden sich in Korea und Japan bei Männern mit 7,8 bzw. 5,8/100 000 und in Chile und Bolivien bei Frauen mit 12,8 und 10,9/100 000 (Daines *et al.* 2004).
Die Inzidenz der seltenen C24 (perihilär und extrahepatisch) hat in Deutschland in den letzten Jahren vor allem bei den Männern etwas zugenommen, während die Inzidenz der C23 bei Frauen rückläufig war.
Für die Jahre 1998 bis 2015 finden sich für den Einzugsbereich des Tumorregisters München (TRM) zu Deutschland vergleichbare Inzidenzen von 2,1/100 000 und 2,4/100 000 für Frauen und Männer. Das mittlere bzw. mediane Erkrankungsalter beträgt für Männer 71,2 bzw. 72,3 Jahre und für Frauen 75,5 bzw. 76,9 Jahre. 60 % der Männer und 71 % der Frauen sind bei Diagnosestellung 70 Jahre und älter (Gores 2003).

schlechte Prognose

Abbildung 1 zeigt die schlechte Prognose der Gallenblasen und –gangskarzinome. Das mediane Gesamtüberleben liegt für Männer bei 1 Jahr und für Frauen bei knapp 10 Monaten. Das gesamte und das relative 1-Jahres-Überleben beträgt für Männer 50 % bzw. 52 % und für Frauen 45 % bzw. 47 %. Das beobachtete 5-Jahres-Überleben beträgt 18 % für Männer und 17 % für Frauen. Wie Abbildung 2 zeigt, weisen die Karzinome der Ampulla Vateri (ICD10 C241) mit einem relativen 5-Jah-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

res-Überleben von 37 % eine etwas bessere Prognose auf. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, während sich das relative Überleben (relative survival) als Schätzer für das tumorspezifische Überleben aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und erwartetem Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung errechnet.

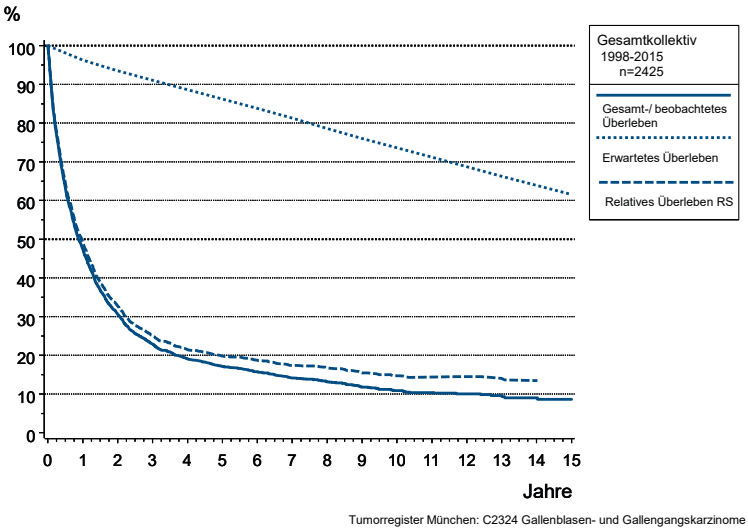


Abbildung 1 *Gesamtüberleben (beobachtet mit allen Todesursachen), relatives Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) und erwartetes Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung (n = 2 425, 1998–2015).*

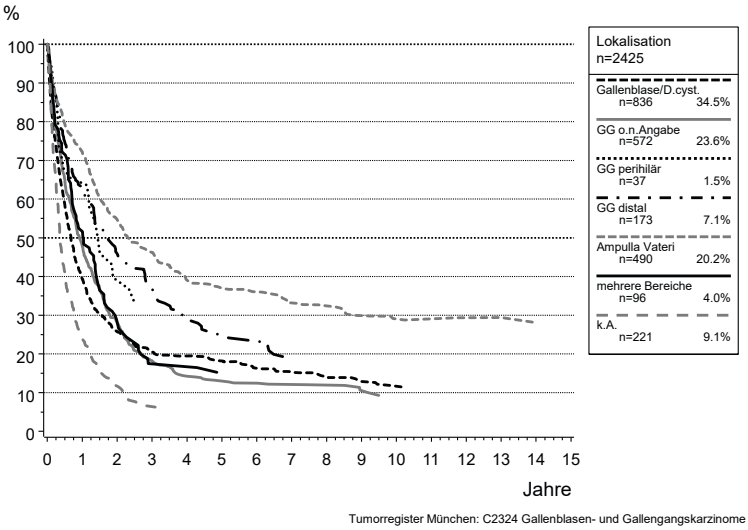


Abbildung 2 *Relatives Überleben stratifiziert nach Lokalisation (n = 2 425, 1998–2015)*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Risikofaktoren

Gallenblasenkarzinome

Risikofaktoren

Die Auslöser von Gallengangskarzinomen sind nicht eindeutig geklärt. Das Gallenblasenkarzinom ist mit dem Vorhandensein von Gallenblasensteinen assoziiert. In etwa 1 % aller operativ entfernten Gallenblasen wird ein Karzinom gefunden. Über 90 % der Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom weisen eine chronische Cholezystitis und eine Cholelithiasis auf. Bei asymptomatischen Gallensteinen, die größer als 3 cm sind, besteht ein circa zehnfach höheres Karzinomrisiko, bei Vorliegen einer sogenannten Porzellangallenblase (Wandverkalkung) besteht ein Karzinomrisiko von 20–60 %. Beim Mirizzi-Syndrom finden sich in bis zu 27 % der Fälle inzidentelle Gallenblasenkarzinome, daher wird in diesen Fällen eine Schnellschnitt-Untersuchung empfohlen. Inzidentelle Gallenblasenkarzinome werden im Rahmen von Cholezystektomien in 1–2 % der Fälle gefunden. Choledochuszysten prädisponieren zur Entwicklung von Gallengangskarzinomen, diese sollten daher chirurgisch entfernt werden. Reflux von Pankreassekret in das biliäre System durch den „common channel" stellt einen Risikofaktor für das Gallenblasenkarzinom dar und wurde in einer Studie bei 79 % der Gallengangskarzinome nachgewiesen. Gallenblasenpolypen, die größer als 1 cm im Durchmesser sind, weisen ein Entartungsrisiko auf. Daher sollten diese durch eine elektive Cholezystektomie entfernt werden. Möglicherweise besteht eine Adenom-Karzinom-Sequenz, ähnlich wie beim Kolonkarzinom. Adipositas und langjährige Östrogen-Einnahme sind mit Gallenblasenkarzinomen assoziiert, es ist jedoch unklar, ob diese Assoziation auch unabhängig von Gallensteinen besteht.

Gallengangskarzinome

Es gibt multiple Risikofaktoren für Gallengangskarzinome: genetische, kongenitale Anomalien des biliären Systems, chronische Entzündungen und bakterielle Cholangitiden. Dazu zählt das Caroli-Syndrom mit einem 100-fach erhöhten Risiko, charakterisiert durch multiple zystische Erweiterungen im biliären System. Mögliche pathogenetische Mechanismen scheinen der Reflux von Pankreassekret in das Gallengangssystem, biliäre Stase, die Steinbildung in den zystischen Erweiterungen und die chronische Infektion zu sein. Choledochuszysten weisen ein erhöhtes Risiko zur malignen Entartung auf. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) entwickeln zwei Dekaden früher cholangiozelluläre Karzinome und haben im Vergleich zur generellen Bevölkerung ein 400–1 000-fach erhöhtes Risiko, ein Gallengangskarzinom zu entwickeln. Chronische Infektionen mit Parasiten (Clonorchis/Opisthorchis), die vor allem in Südostasien vorkommen, prädisponieren für cholangiozelluläre Karzinome. Das in den 1930er Jahren verwendete Kontrastmittel Thorotrast führte nach einer Latenz von mehr als 30 Jahren zu Cholangiokarzinomen, Angiosarkomen und hepatozellulären Karzinomen. Inwieweit eine Choledocholithiasis einen Risikofaktor für ein Gallengangskarzinom darstellt, ist nicht geklärt. FAP-Keimbahnträger und HNPCC-Familien weisen ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Gallenganskarzinome auf.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Präkanzerosen

Gallenblasenkarzinome und Gallengangskarzinome

Präkanzerosen

In der Gallenblase und in den Gallengängen werden flache/mikroskopische und papilläre/makroskopische Vorläuferläsionen unterschieden. Mikroskopische Vorläuferläsionen des Epithels werden als biliäre intraepitheliale Neoplasie (BilIN) bezeichnet und nach einem dreigliedrigen Graduierungsschema in eine leichtgradige (BilIN-1), mäßiggradige (BilIN-2) und schwere intraepitheliale Neoplasie (BilIN-3) eingeteilt. Die papillären/makroskopischen Vorläuferläsionen der Gallenwege werden mittlerweile als intraduktale papilläre Neoplasien der Gallenwege (IPN oder IPNB) zusammengefasst und enthalten die früher als biliäres Papillom oder biliäre Papillomatose bezeichneten Entitäten. In der Gallenblase werden intrazystische papilläre Neoplasien (IPN) und Adenome abgegrenzt, wobei letztere nach ihrem histologischen Wachstumsmuster noch in tubuläre, papilläre und tubulopapilläre Adenome untergliedert werden können. Sehr seltene Vorläuferläsionen sind muzinöse zystische Neoplasien (MCN). Alle Vorläuferläsionen werden nach dem vorliegenden Dysplasiegrad graduiert, können auch mit assoziiertem Adenokarzinom vorliegen und folgen einer Adenom-Karzinom-Sequenz mit einer Akkumulation genetischer Veränderungen. In einzelnen Fallserien wurden auch intraduktale tubulo-papilläre Neoplasien (ITPN) in den Gallenwegen mit Analogien zu ITPN des Pankreas als seltene Vorläuferläsionen beschrieben, diese werden bisher jedoch noch nicht in der WHO Klassifikation aufgeführt.

Pathologie, TNM

Lokalisation

Lokalisation

Gallenblasenkarzinome

Etwa 80 % der Gallenblasenkarzinome sind im Fundus-/Korpusbereich lokalisiert. Hier kann es früh zu einer Infiltration per continuitatem und zur hämatogenen Metastasierung in die Leber kommen.

Gallengangskarzinome

Bei den Gallenwegstumoren ist die Hälfte im oberen Drittel des Ductus hepatocholedochus (bis zur Einmündung des Ductus cysticus) lokalisiert, Tumoren im Bereich der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumoren) scheinen ein langsameres Wachstum aufzuweisen.

Metastasierung

Gallenblasenkarzinome

Bei über 70 % der Patienten mit Gallenblasenkarzinom lassen sich bei der Primäroperation bereits positive Lymphknoten nachweisen. Lediglich im Tumorstadium T1 ist eine lymphogene Metastasierung selten (< 1 %). Man findet sie überwiegend in den regionären portalen Lymphknoten. Die weitere lymphogene Metas-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

tasierung geschieht entlang des Ductus cysticus und des Ductus choledochus zur Leberpforte und zu den pankreatiko-duodenalen Lymphknoten sowie entlang der A. hepatica und der A. mesenterica superior zu den para-aortalen Lymphknoten. Die regionären Lymphknoten sind die Lymphknoten am Ductus cysticus, die pericholedochalen, hilären, peripankreatischen (nur Kopf), periduodenalen, periportalen, zöliakalen Lymphknoten sowie jene an der A. mesenterica superior.
Eine hämatogene Metastasierung des Gallenblasenkarzinoms geschieht vornehmlich über die Gallenblasenvenen, die direkt intrahepatisch in die Pfortaderäste einmünden. Die Differenzialdiagnose gegenüber einer lokalen Infiltration ist schwierig. In etwa 20 % der Fälle liegen bereits peritoneale Metastasen vor. Die weitere hämatogene Metastasierung findet bevorzugt in Lunge und Knochen statt (Lungenmetastasen in 10–20 % der Fälle). Weiterhin können Nebenniere, Haut, Ovarien und Milz hämatogen befallen sein.

Gallengangskarzinome
Die Tumorausbreitung beim Gallengangskarzinom erfolgt per continuitatem durch intraduktales und transmurales Wachstum in Leber, Pfortader, Pankreaskopf und Duodenum. Daneben findet die lymphogene Ausbreitung entlang des Ductus choledochus und der Gefäße statt. Beim Gallengangskarzinom finden sich bei Erstoperation nur in 7 % der Fälle eine peritoneale Aussaat und in 6 % der Fälle Fernmetastasen.

Histopathologische Typisierung

Die meisten der in der WHO-Klassifizierung aufgeführten Tumortypen (Tabelle 1) kommen in allen drei Regionen vor (Gallenblase, intrahepatische und extrahepatische Gallengänge), doch gibt es deutliche Häufigkeitsunterschiede. Der häufigste Tumortyp ist das Adenokarzinom vom biliären Typ, der durch tubuläres Wachstum und Stromadesmoplasie gekennzeichnet ist und von duktalen Adenokarzinomen des Pankreas (z. B. in Metastasen bei unbekanntem Primarius) nicht zu unterscheiden ist. Undifferenzierte Karzinome entstehen vorwiegend in der Gallenblase und ähneln häufig Sarkomen (zur Abklärung Immunhistochemie). Neuroendokrine Neoplasien, maligne Melanome und Sarkome sind sehr seltene maligne Tumoren im Bereich der ableitenden Gallenwege.

Gallenblasenkarzinome und Karzinome des Ductus cysticus

Anmerkungen zur pTNM-Klassifikation

Gallenblasenkarzinome, die sich oberflächlich entlang den Aschoff-Rokitansky-Sinus durch die Muskulatur in das perimuskuläre Gewebe ausbreiten, werden in der pT-Klassifikation als Mukosa-Invasion (pT1a) gewertet.
Die regionären Lymphknoten sind der Lymphknoten am Ductus cysticus und die pericholedochalen, hilären, peripankreatischen (nur Kopf), periduodenalen, periportalen und zöliakalen Lymphknoten sowie jene an der A. mesenterica superior.
Die Kategorie pN0 wird üblicherweise unter der Voraussetzung angewendet, dass das Lymphadenektomiepräparat regulär sechs (Gallenblase und D.cysticus), 15 (perihiläre Gallengänge) bzw. 12 (distale extrahepatische Gallengänge) oder mehr Lymphknoten enthält. Wenn die Lymphknoten negativ sind, aber die üblicherwei-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Tabelle 1 *Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge (WHO 2000).*

Adenokarzinom (80 %) • Bilärer Typ • Gastraler-foveolärer Typ • Intestinaler Typ • Klarzelliger Typ • Muzinöser Typ (5 %) • Siegelringzell Typ
Intrazystische (Gallenblase) oder intraduktale (Gallengänge) papilläre Neoplasie mit assoziiertem invasivem Karzinom
Adenosquamöses Karzinom
Plattenepithelkarzinom
Neuroendokrine Tumore (NET) • NET G1 (früher als Karzinoid bezeichnet) • NET G2
Neuroendokrines Karzinom (NEC) • großzelliges NEC • kleinzelliges NEC Gemischte Adenoneuroendokrine Karzinome (MANEC)
Undifferenziertes Karzinom (10 %)

se zu untersuchende Zahl nicht erreicht wird, ist ebenfalls pN0 zu klassifizieren wobei in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden soll. Tabelle 2 zeigt die TNM-Klassifikation der Gallenblasenkarzinome und Karzinome des Ductus cysticus.

Gallengangskarzinome

Anmerkungen zur pTNM-Klassifikation

Die Infiltration der Gallenblase durch ein Gallengangskarzinom kann auf zwei Wegen erfolgen, die in der pTNM-Klassifikation nicht unterschieden werden, nämlich kontinuierlich intramural über den Ductus cysticus und direkt über das perimuskuläre Bindegewebe. Im ersten Fall ist die Kategorie pT2 gerechtfertigt, für den zweiten Fall gilt jedoch pT3.

Perineuralinvasion

Eine Perineuralinvasion bedeutet eine Prognoseverschlechterung und zwar unabhängig von anderen Einflussfaktoren.

Für die histologische Befundung beim Gallengangskarzinom ist von Bedeutung, dass als „laterale" Resektionsränder diejenigen bezeichnet werden, die von der Lichtung aus gesehen nach außen gegen die umgebenden Strukturen gerichtet sind, somit die Resektionsflächen im Bereich des perimuskulären Bindegewebes oder in den mitresezierten angrenzenden Organen. Sofern die Resektionslinien weniger als 15 mm von Tumoren entfernt sind, sollte der Abstand histologisch gemessen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Tabelle 2 TNM (8. Auflage, 2017): Klassifikation der Gallenblasenkarzinome und Karzinome des Ductus cysticus.

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor infiltriert Schleimhaut oder Muskulatur		
T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut		
T1b	Tumor infiltriert Muskulatur		
T2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber		
T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Weichgewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung in die Leber		
T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Weichgewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber		
T3	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z. B. Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge		
T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica communis oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen		
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung (Gallenblase)			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b		M0
Stadium IIA	T2a	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	N0, N1	M0
Stadium IVB	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Tabelle 3 zeigt die TNM-Klassifikation der perihilären Gallengangskarzinome. Tabelle 4 zeigt die TNM-Klassifikation der distalen extrahepatischen Gallengangskarzinome

Tabelle 3 TNM: Klassifikation der perihilären Gallengänge.

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die Muscularis propria oder die fibromuskuläre Schicht		
T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe		
T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym		
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica communis		
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica communis		
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung (Perihiläre extrahepatische Gallengänge)			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N1	M0
Stadium IVA	jedes T	N2	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Tabelle 4 TNM: Klassifikation distaler extrahepatischer Gallengangskarzinome.

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs bis 5 mm oder weniger		
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 5 mm aber nicht mehr als 12 mm		
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs mehr als 12 mm		
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus,die A. mesenterica superior und/oder A. hepatica communis		
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1 T2	N1 N1	M0 M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Stadium IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
Stadium IIIB	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Prognose

Durch die Diagnose von Gallenblasenkarzinomen in einem späten Stadium ist die 5-Jahres-Überlebensrate kleiner als 5 % mit einem mittleren Überleben von 6 Monaten. Im Stadium I beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 85 %, im Stadium II, III und IV jeweils 25 %, 10 % und 2 %.

Diagnostik und Staging

Staging

Klinik

Gallenblasenkarzinome

Das Beschwerdebild ist bei fehlender Frühsymptomatik meist uncharakteristisch. Oberbauchschmerzen treten in 40 %, Pruritus bei 20 % der Fälle auf. Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen werden weniger häufig angegeben. 10–20 % der Gallenblasenkarzinome werden „zufällig" im Rahmen einer Cholezystektomie entdeckt. Das betrifft circa 1 % aller Cholezystektomien. Gallenblasenkarzinome wachsen oft nicht nodulär, sondern szirrhös infiltrierend. Für das Gallenblasenkarzinom gibt es keine spezifischen Tumormarker.

Gallengangskarzinome

Der schmerzlose Ikterus ist das häufigste Initialsymptom der Gallenwegskarzinome. Bei hilären und extrahepatischen Cholangiokarzinomen finden sich in über 80 % der Fälle ein schmerzloser Ikterus und zusätzlich meist ein erheblicher Pruritus. Laborchemisch zeigen sich deutlich erhöhte Cholestasewerte. Eine Appetitlosigkeit mit Gewichtsabnahme kann ebenfalls vorliegen. Bei distalem Sitz kann eine vergrößerte, schmerzlose Gallenblase (Courvoisier-Zeichen) tastbar sein. Eine schwere fieberhafte Cholangitis ist nur sehr selten ein Erstsymptom.

Bildgebende Verfahren

Gallenblasenkarzinome

Sonographisch finden sich beim Gallenblasenkarziniom in mehr als 90 % zusätzlich Konkremente. Der Tumor selbst stellt sich als solide, intraluminale Raumforderung mit Infiltration in die verdickte Wand dar. Mit Hilfe der kontrastverstärkten Sonographie (CEUS) gelingt die Abgrenzung zur Cholezystitis in 88 % unter Nutzung der arteriellen und venösen Kontrastmittelperfusion. Nur 10 % der Patienten mit Gallenblasenkarzinomen weisen einen unauffälligen Sonographiebefund der Gallenblase auf. Infiltratives Wachstum in die Leber sowie suspekte Lymphknoten werden am besten mit der MSCT (Multi Slice CT) gesehen. Die MRT liefert heute der CT vergleichbare Ergebnisse in Hinblick auf Infiltration, Dicke der Gallenblasenwand, Konkrementnachweis, lokoregionale Lymphknoten und Lebermetastasen. Zudem kann mit der MRC (Magnetresonanz-Cholangiographie) eine Beurteilung der intra- und extrahepatischen Gallenwege erfolgen. Vor allem bei bestehender extrahepatischer Cholestase (z. B. durch Infiltration des Gallenblasen-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

tumors) kann so die Länge der Striktur bestimmt werden. Die MRC ist dabei in ihrer rein diagnostischen Aussagekraft der ERC vergleichbar, jedoch weniger invasiv. Zur Verbesserung der Differenzierung zur Cholezystitis sollte das Untersuchungsprotokoll diffusionsgewichtete Sequenzen umfassen.

Gallengangskarzinome

Die transabdominelle Sonographie ist das initial angewendete Verfahren bei Vorliegen einer Cholestase. Damit können die Höhe des intra- und/oder extrahepatischen Abflusshindernisses und häufig auch ihre Ursache detektiert werden. Die Ätiologie der biliären Obstruktion wird mit der MSCT in bis zu 100 % der Fälle richtig. diagnostiziert. Das Staging cholangiozellulärer Karzinome mit der MSCT liefert in über 75 % der Fälle korrekte Befunde, in über 80 % der Fälle wird die Resektabilität richtig vorhergesagt.
Hilfreich sind hierbei vor allem die Sekundärrekonstruktionen in koronarer und sagittaler Schichtführung. Der direkte Tumornachweis gelingt vor allem am dilatierten Gang als arteriell hyperperfundierte intraluminale Läsion. Die MRT mit MRC ist der MSCT als gleichwertig anzusehen. Der bessere Weichteilkontrast der MRT bietet den zusätzlichen Vorteil, entzündliche von neoplastischen Veränderungen besser differenzieren zu können. Wird primär die Resektion angestrebt, kann auf eine ERC mit Stenting verzichtet werden. Vor allem bei proximalen und distalen Cholangiokarzinomen finden sich in der ERCund der MRC nicht bewegliche intraduktale Aussparungen als pathognomonische Befunde. Bei vorbestehender PSC ist die Diagnose eines zusätzlich vorliegenden Tumors mit allen bildgebenden Verfahren häufig schwierig. Zur primären Tumordetektion sollten deshalb dynamische Sequenzen nach Kontrastmittelapplikation (s. CT) und diffusionsgewichtete Sequenzen verwendet werden. Die PET-CT wird weiterhin nicht zum Primär-Staging von Malignomen der Gallenblase und der Gallenwege eingesetzt, hat jedoch eine gewisse Bedeutung in der Rezidivdiagnostik erlangt.

Histologische Sicherung

Gallenblasenkarzinome

Beim intraoperativ gestellten Verdacht auf ein Gallenblasenkarzinom erfolgt die histologische Sicherung durch die Cholezystektomie mit intraoperativem Schnellschnitt, wobei die Schnellschnittuntersuchung bei parallel bestehender chronischer Cholezystitis mitunter schwierig sein kann. Ergibt sich erst im endgültigen histopathologischen Befund die Diagnose eines Gallenblasenkarzinoms muss eine Nachresektion der Leber erfolgen. Bei präoperativ bildmorphologischem Tumorverdacht ist eine histologische Sicherung vor der Operation nicht zwingend notwendig. Die Operation erfolgt dann gleich unter onkologischen Gesichtspunkten. Kommt eine Resektion primär nicht infrage, sollte die histologische Sicherung CT-gesteuert oder sonographisch erfolgen. Ergibt sich erst intraoperativ ein irresektabler Befund, erfolgt die histologische Sicherung chirurgisch in gleicher Sitzung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Gallengangskarzinome

Eine Cholangioskopie mit den Geräten neuer Generation und Zangenbiopsie unter Sicht führt häufiger zu einer histologischen Sicherung als früher. Im Rahmen einer ERC können sowohl Zangenbiopsien als auch Bürstenzytologien gewonnen werden. Die Sensitivität einer Bürstenzytologie liegt aber unter 50 %. Die zytologische Untersuchung aspirierter Gallen hat die geringste diagnostische Sicherheit. Kann das Gallenwegssystem transpapillär nicht erreicht werden, erfolgt eine PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage). Über die PTCD kann durch eine transhepatische Cholangioskopie eine histologische Sicherung erfolgen. Die höchste diagnostische Sensitivität besitzt derzeit die Kombination aus transpapillärer Biopsie mit Cholangioskopie und intraduktalem Ultraschall. Trotz aller Bemühungen gelingt der Karzinomnachweis nur in 20–70 % der Fälle. Zur Diagnosesicherung müssen dann die verschiedenen Schnittbildverfahren und die charakteristischen ERC- oder MRC-Befunde herangezogen werden.

Operative Therapie

Cholezystektomie

Die einzige potentiell kurative Behandlungsmöglichkeit des Gallenblasenkarzinoms ist die operative Therapie. Da die Mehrzahl der Gallenblasenkarzinome als Zufallsbefund nach laparoskopischer Cholezystektomie diagnostiziert werden, ist die pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates bei der Planung der weiteren Therapie zu berücksichtigen. Während bei T1a Gallenblasenkarzinomen, die lediglich in die Lamina infiltrieren, eine einfache Cholezystektomie als ausreichend erachtet wird, ist bei T1b oder weiter fortgeschrittenen Tumoren eine radikale Resektion anzustreben. T2- bis T4-Karzinome erfordern dementsprechend eine Gallenblasenresektion mit Lymphadenektomie gegebenenfalls bis hin zur erweiterten Hemihepatektomie rechts mit Gallengangsresektion oder Resektion benachbarter Organe. Ein fortgeschrittenes T/N-Stadium und ein schlechter histologischer Differenzierungsgrad sind negative prädiktive Faktoren. Oberste Priorität bei der Operation sollte dementsprechend einem negativen Absetzungsrand im OP-Präparat beigemessen werden.

Perihiläre Gallengangskarzinome (Klatskin-Tumoren) stellen circa 60 bis 80 % aller Gallengangskarzinome dar. Entsprechend werden Tumoren des proximalen Ductus choledochus bzw. der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumoren) nach Bismuth-Corlette klassifiziert (Abbildung 1).

Prinzipiell ist beim Gallengangskarzinom eine chirurgische Resektion anzustreben, da dies die einzige potentiell kurative Therapieoption darstellt. Das Tumorausmaß lässt sich jedoch präoperativ nicht immer mit absoluter Sicherheit abschätzen und viele Patienten werden leider erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert. Da die mikroskopische Tumorinvasion luminal weit über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinausreichen kann, ist somit eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Resektionsgrenzen empfehlenswert. Dementsprechend zeigt sich bei circa 50 % der makroskopisch kurativen Resektionen entweder im Schnellschnitt oder in der endgültigen Histologie eine R1-Situation, d. h. es sind mikroskopische Tumorresiduen vorhanden.

R1-Situation bei 50 %

Eine sichere Klärung der Operabilität (z. B. Bestimmung einer Gefäßinfiltration des Tumors oder Ausbreitung bis in die Subsegmente) ist trotz modernster Diagnostik nicht immer möglich. Im Rahmen der Therapie von Gallengangskarzinomen fin-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

det somit auch die explorative Laparoskopie oder Laparotomie ihre Berechtigung. Kontraindikationen zur Operation stellen die bilaterale bzw. multifokale Erkrankung, Fernmetastasen oder schwere Nebenerkrankungen dar. Die Resektionsrate dieser Tumoren wird in Abhängigkeit von der Lokalisation dementsprechend mit 10 bis 50 % angegeben. Bei entsprechender Erfahrung können diese Eingriffe mit vertretbarer Morbidität und minimaler Mortalität erfolgen. Die 3-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektionen liegt bei 50 %, die nach 5 Jahren bei 10 bis 20 %.
In den Stadien Bismuth I bis II ist eine Resektion der Hepatikusgabel mit intrahepatischer biliodigestiver Anastomose auf den Ductus hepaticus dexter und sinister gefolgt von einer Lymphadnektomie erforderlich. Hierbei wird zunächst der Ductus choledochus nahe am Oberrand des Duodenums durchtrennt. Der Gallengang wird dann gemeinsam mit den anhängenden Lymphknoten von der A. hepatica und der Pfortader abpräpariert. Nach Durchtrennung der Parenchymbrücke im Bereich des Ligamentum falciforme ist für gewöhnlich ein guter Zugang zur Hepatikusgabel möglich (Abbildung 3). Die Gallenblase wird daraufhin gemeinsam mit dem Gallengang mobilisiert und der linke Ductus hepaticus vom darunter liegenden Lobus caudatus freipräpariert und vor der Aufzweigung in die Subsegmente durchtrennt (Abbildung 4). In gleicher Weise wird der rechte Ductus hepaticus mobilisiert und durchtrennt. Der Gallenabfluss wird schließlich durch zwei biliodigestive Anastomosen auf den Ductus hepaticus dexter und sinister hergestellt (Abbildung 5). Bei sehr kleinen Gallengängen ist mitunter eine innere Schienung erforderlich, die über die abführende Dünndarmschlinge oder transhepatisch perkutan ausgeleitet wird und nach circa 6 bis 8 Wochen entfernt werden kann.

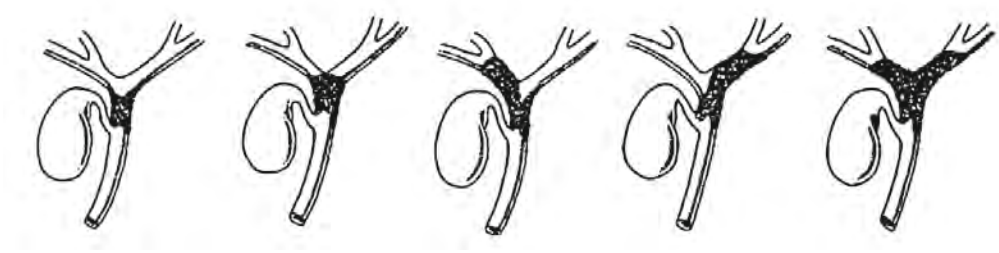


Abbildung 3
Bismuth I: Der Tumor betrifft nur den proximalen Hepatikus, nicht die Hepatikusgabel.
Bismuth II: Der Tumor betrifft auch die Hepatikusgabel, die sekundären Aufzweigungen rechts und links jedoch nicht.
Bismuth III: Der Tumor reicht auf einer Seite (rechts III a oder links III b) bis an die sekundären Zusammenflüsse.
Bismuth IV: Die sekundären Zusammenflüsse rechts und links sind betroffen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

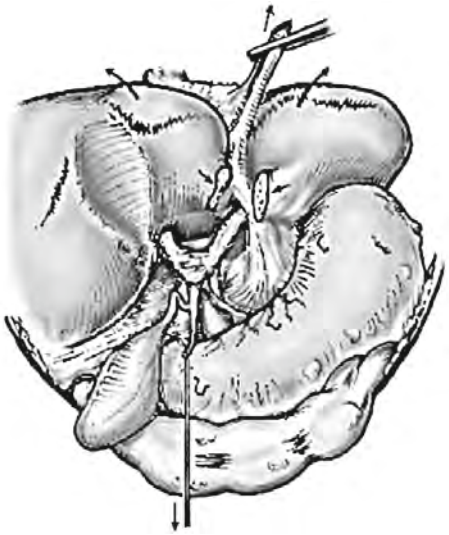


Abbildung 4 *Präparation des Ductus choledochus.*

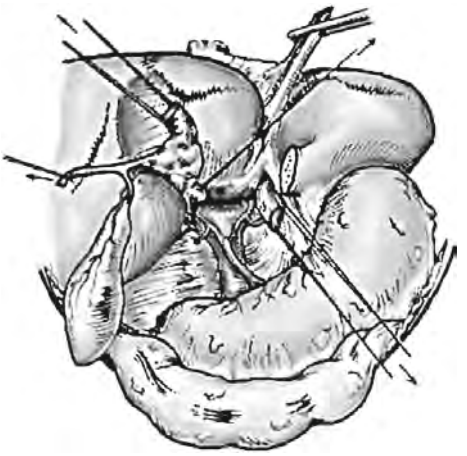


Abbildung 5 *Mobilisation der Gallenblase und des linken Ductus choledochus.*

(erweiterte) Hemihepatektomie

In den überwiegenden Fällen von Bismuth-I- bzw. Bismuth-II-Karzinomen sowie im Stadium Bismuth III ist jedoch aus onkologischen oder technischen Gründen zusätzlich eine (erweiterte) Hemihepatektomieeist mit Pfortaderteilresektion notwendig (Abbildung 6). Aufgrund des längeren extrahepatischen linken Gallengangs können rechtsseitige (Typ IIIa) aber auch linksseitige Tumore (Typ IIIb) gut über eine erweiterte Hemihepatektomie rechts mit gleichzeitiger Resektion der Pfortadergabel reseziert werden. Hierdurch kann die Präparation im Hilus und somit nahe am Tumor eingeschränkt und der Tumor en-bloc mit dem Lig. Hepatoduodenale reseziert werden. Die Linksseitige Arterie wird hierzu vorher isoliert und der Lobus caudatus sollte dabei mitreseziert werden, da seine Gallengänge direkt in den linken oder rechten Ductus hepaticus einmünden. Im Stadium Bismuth IV ist eine chirurgische Resektion unter kurativem Gesichtspunkt häufig nicht mehr möglich.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

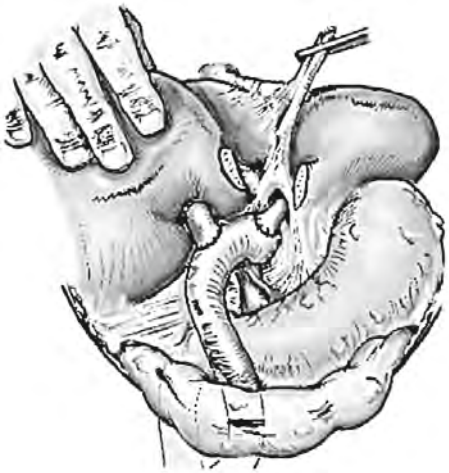


Abbildung 6 Biliodigestive Anastomose.

Bei Tumoren im Bereich des mittleren und distalen Ductus choledochus wird die Choledochusresektion mit einer partiellen Duodenopankreatektomie und Lymphadenektomie (OP nach Whipple) kombiniert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim distalen Choledochuskarzinom bei etwa 30 %.

OP nach Whipple

Bei hohem Allgemeinrisiko, Lokalisation im mittleren Drittel und kleinem Karzinom des Ductus hepatocholedochus kann in seltenen Fällen auch eine alleinige Gangresektion mit biliodigestiver Anastomose indiziert sein.

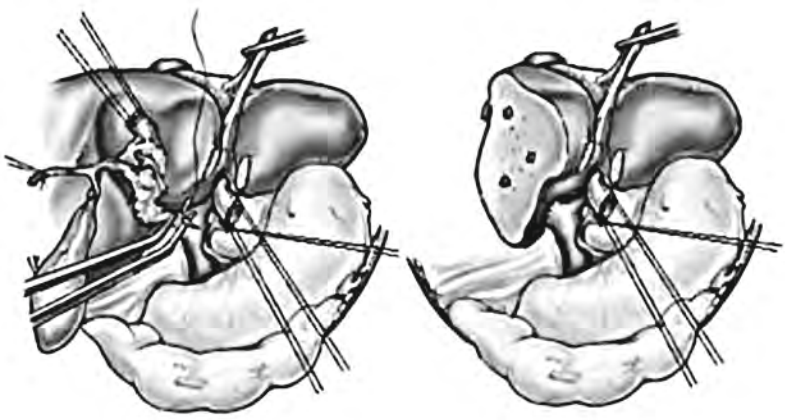


Abbildung 7 Hepatikusgabelresektion mit Hemihepatektomie rechts beim Klatskin-Tumor Stadium Bismuth IIIa.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Neoadjuvante/adjuvante/additive Therapie

Die Bedeutung von Chemo-, Radio- und kombinierter Radiochemotherapie ist im Rahmen eines perioperativen bzw. neoadjuvanten Einsatzes nicht gesichert und wird kontrovers diskutiert. Auch die größte bisher durchgeführte BILCAP Phase III Studie zeigte im primären Endpunkt keinen Unterschied. Darin wurde im Vergleich zur reinen Beobachtung der therapeutische Nutzen von 8 Zyklen Capecitabine bei Patienten mit reseziertem Gallenwegskarzinomen untersucht. Eingeschlossen wurden mit Ausnahme der Papillenkarzinome die intra- bzw. extrahepatische Gallengangs- sowie Gallenblasenkarzinome. Die Studie zeigt, dass Capecitabine im Vergleich zu reiner Beobachtung das mediane Gesamtüberleben bei reseziertem Gallenwegskarzinom in der Intention-to-Treat-Analyse von 36 auf 51 Monate verlängert. In der Gesamtpopulation (ITT) betrug die mediane Überlebenszeit unter Capecitabin 51,1 Monate (34,6 bis 59,1 Monate), bei alleiniger Beobachtung nur 36,4 Monate (29,7 bis 44,5 Monate). Mit einer Hazard-Ratio von 0,81 (0,63–1,04) war jedoch der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0{,}097$). Schliesst man jedoch all die Patienten aus den Analysen aus, die das Capecitabin nicht über die vorgesehene Zeit von 6 Monaten eingenommen hatten, so wurde der Unterschied mit $p = 0{,}028$ signifikant. In einer Auswertung der nach Protokoll behandelten (PP) 430 senkte Capecitabin das Sterberisiko um 25 %. Rezidivfrei überlebten die Patienten mit Capecitabine im Schnitt 25 Monate, ohne Capecitabine 18 Monate. Häufigste Grad-3/4-Nebenwirkung war das bei Capecitabine bekannte Hand-Fuß-Erythem, gefolgt von Fatigue und Diarrhö. Die Lebensqualität blieb im Wesentlichen unbeeinflusst. Damit kann nach Resektion eines Gallengangskarzinoms eine adjuvante Therapie mit Capecitabine über einen Zeitraum von 6 Monaten erwogen warden (Primrose JN et al. 2019)

Gallenblasenkarzinome

Die Wirksamkeit einer präoperativen Radio- bzw. Radiochemotherapie wurde nur in sehr kleinen Serien untersucht und kann daher außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.
Aufgrund der zumeist raschen, systemischen Progression dieser Erkrankung trotz vermeintlich kurativer Resektion und der hohen Rate einer bereits initial weit fortgeschrittenen lymphogenen Metastasierung bei T3- und T4-Tumoren kommt eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie nur bei klinisch relevanter, inkompletter Tumorresektion (R1- oder R2-Resektion) infrage. Bei früher Tumorprogression ist eine entsprechende Abflussbehinderung im Bereich der zentralen Gallenwege zu erwarten. In dieser Situation sind die Möglichkeiten einer späteren Versorgung der Gallengänge mit Stents gegenüber den Nebenwirkungen einer postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie sorgfältig abzuwägen, da die Toxizität einer frühen postoperativen Therapie beträchtlich sein.

Gallengangskarzinome

Der Einsatz einer präoperativen Radio- oder Radiochemotherapie wurde nur in sehr kleinen Studien untersucht und gilt als experimenteller Therapieansatz. Der Stellenwert einer postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie ist ebenfalls unklar. Eine Verbesserung des Überlebens ist von dieser postoperativen Therapie allerdings kaum zu erwarten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Palliative Therapie Palliation

Endoskopische/interventionelle Therapie

Palliation

Prospektive Studien, die endoskopisches Stenting mit chirurgischer Palliation vergleichen, konnten keinen Unterschied im Langzeitüberleben in beiden Gruppen zeigen. Die Rate der frühen Komplikationen war größer in der operierten Gruppe durch postoperative Komplikationen. In der endoskopisch behandelten Gruppe traten mehr längerfristige Komplikationen in Form von Stentverschlüssen auf. Bei einer Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten kann eine Gallengangsstenose mit einem selbst expandierbaren Metallstent überbrückt werden, andernfalls erfolgt die Drainage über einen möglichst großlumigen Plastikstent. Bei Bismuth-III-Läsionen ist bilaterales Stenting unilateralem Stenting überlegen. Plastikstents bergen die Gefahr einer Okklusion. Ein Stentwechsel sollte alle 3 Monate erfolgen oder bei ansteigenden Cholestasewerten bzw. bei entsprechender Klinik. Ist der endoskopische Zugang zu der Papille nicht möglich oder kann eine endoskopische Drainage der Gallengänge nicht erreicht werden, erfolgt eine perkutane transhepatische cholangiographische Drainage (PTCD). Beim Auftreten einer bakteriellen Cholangitis wird die Drainage schnellstmöglich angestrebt. Bis zur erfolgreichen Drainage erfolgt eine antibiotische Behandlung.

Radiologisch-interventionelle Therapieverfahren

Für Patienten mit nicht resezierbaren intrahepatischen oder peripheren cholangiozellulären Karzinomen oder intrahepatischen CCC-Metastasen existieren neben der Systemtherapie verschiedene palliative Therapieoptionen (Seidensticker *et al.* 2016). Zur Verfügung stehen einerseits lokale Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA) oder interstitielle High-dose-rate-Brachytherapie (HDR-BT), die bei Patienten mit einzelnen intrahepatischen Läsionen zum Einsatz kommen können (Kim *et al.* 2011; Schnapauff *et al.* 2012), wobei aufgrund des häufig vorliegenden ausgeprägten und auch häufig mehrfokalen Befalls der Leber in der Regel lokoregionäre Therapieverfahren zum Einsatz kommen.

RFA und MWA

Für die thermischen Verfahren (RFA und MWA) bestehen jedoch Limitationen in der Anwendung je nach Größe und Lokalisation der Tumore. So bewirken benachbarte große Blutgefäße Kühlungseffekte, die einer adäquaten Hitzeentwicklung entgegenwirken und eine vollständige Ablation des Tumors behindern können (Lencioni *et al.* 2004). Zudem sind peripher an Hohlorgane angrenzende Herde, sowie zentral lokalisierte (in der Nähe der großen Gallengänge) aufgrund assoziierter Komplikationen einer thermisch basierten Ablation nur bedingt zugänglich. Bzgl der Größenlimitiation, empfiehlt die deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR) für den Einsatz der RFA einen maximalen Tumordurchmesser von 3,5 cm bei multifokaler Metastasierung sowie von 5 cm bei einem einzelnen Herd, um eine sichere Ablation zu gewährleisten. Im Gegensatz hierzu ist die bildgeführte interstitielle Brachytherapie (HDR-BT) weitestgehend unabhängig von der Tumorlokalisation und Tumorgröße, und somit auch bei größeren Tumoren, und auch z. B. hilusnah einsetzbar.

Weitergehend stehen für Patienten mit multifokalen oder diffusen hepatischen Tumoren lokoregionäre Therapieverfahren, wie die transarterielle Chemoembolisation (konventionelle TACE (cTACE) oder TACEit Drug eluting beads (DEB-TACE)),

cTACE oder TACE

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

oder die Yttrium90-Radioembolisation zur Verfügung (Y90-RE) (Saxena *et al.* 2010; Park *et al.* 2011; Mosconi *et al.* 2017).

Insgesamt zeigen Studien zu interventionell-radiologischen Therapieverfahren beim intrahepatischen CCC ermutigende Ergebnisse bzgl des Gesamtüberlebens, so dass diese Behandlungsoptionen, auch vor dem Hintergrund der begrenzten Möglichkeiten der Systemtherapie, zunehmend an Aufmerksamkeit gewinnen. Wichtig für die Bewertung der publizierten Studiendaten ist die Tatsache, dass die Patienten in der Regel erst in einem fortgeschrittenem und chemotherapierefraktärem Krankheitsstadium für ein solches Verfahren vorstellig werden. In Anbetracht dieser Tatsache, vermögen die lokoregionären Therapien mit einer Überlebenszeit von 10–18 Monaten (nach Therapie) relativ hohe Überlebensraten zu erzielen (Tabelle). Die Effektivität der Radioembolisation sowie der transarteriellen Chemoembolisation wird zusätzlich durch hohe Response-Raten unterstrichen, die hier wahrscheinlich einen besseren Deskriptor der Wirksamkeit darstellen, da viele Patienten vor und häufig auch nach einer lokalen Behandlung weitere systemische Therapien erhalten und somit die Überlebensergebnisse Kombinationen verschiedener Therapien, bzw. unterschiedlicher Therapiezeitpunkte widerspiegeln. Interessant ist die Beobachtung in vielen Studien, dass das Vorliegen extrahepatischer Manifestationen (i. d. R. Lymphknoten, Knochen, Lunge) ohne Einfluss auf das Überleben ist, wobei ein Selektionsbias anzunehmen ist. Erfreulicherweise wird die Wirksamkeit der Radioembolisation als Kombinationstherapie mit Gemcitabine/Cisplatin in der Erstliniensituation aktuell in einer großen Multizenterstudie untersucht.

Chemotherapie

Patienten mit irresektablen Gallenblasen- und Gallenwegskarzinomen haben eine nach wie vor ungünstige Prognose. Bedingt durch die Seltenheit dieser Tumoren wurden die meisten Studien nur mit kleinen Fallzahlen durchgeführt. Als Monosubstanz sind 5-Fluorouracil – allein oder mit Folinsäure – oder Gemcitabin gut verträglich und erzielen objektive Ansprechraten von 10–30 %. Durch Kombinationstherapien, insbesondere von Gemcitabin mit Platinderivaten, konnten Ansprechraten von 20–50 % bei mittleren Überlebenszeiten zwischen 9 und 11 Monaten erreicht werden.

Eine palliative Chemotherapie kann bei gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >60) und ausreichender Leberfunktion in Betracht gezogen werden. Relevante Gallenwegsstenosen müssen – soweit möglich – vorher endoskopisch drainiert werden (siehe Abschnitt Palliative endoskopische Therapie). Im Jahre 2010 konnte erstmals die randomisierte Phase III UK-ABC02 Studie zeigen, dass die Kombination Gemcitabin/Cisplatin das Gesamtüberleben gegenüber Gemcitabin signifikant verlängert (Valle *et al.* 2010). In die Studie wurden 410 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinomen, Gallenblasenkarzinomen oder ampullären Karzinomen eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 11,7 Monate in der Gemcitabin/Cisplatin-Gruppe und 8,1 Monate im Gemcitabin Arm. Die Nebenwirkungen waren weitgehend vergleichbar, so dass mit diesem Schema ein längeres Überleben mit akzeptabler Toxizität erreicht werden kann. Die Kombination Gemcitabin/Cisplatin stellt basierend auf diesen Daten heute die Standardtherapie bei fortgeschrittenen, nicht operablen Gallengangskarzinomen dar. Bei Niereninsuffizienz kann Cisplatin ggf. durch Oxaliplatin ersetzt werden. Bei älteren Patienten kann aber durchaus weiter auch eine Monotherapie mit Gemcitabin eingesetzt werden.

Gemcitabin/Cisplatin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Ein Standard für die Zweitlinientherapie fehlte bisher. Die ABC-06 Studie hat die erste Zweitlinientherapie nach Gemcitabine/Cisplatin-Versagen bei Patienten im ECOG 0–1 definiert. Dabei wurde der Stellenwert eines modifizierten FOLFOX-Schemas (85 mg/m2 Oxaliplatin) im Vergleich zu Placebo getestet. In beiden Gruppen waren alle Maßnahmen zur Symptomkontrolle (z. B. endoskopische Drainage, Anti-Emese, Antibiotikatherapie) zugelassen. Primärer Endpunkt bei 162 eingeschlossenen Patienten war das Gesamtüberleben. Nach Analyse beider Gruppen zeigte sich mit 62 vs. 53 Monaten zugunsten der mFOLFOX-behandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil. Die Hazard-Ratio betrug 060 für die FOLFOX-behandelten Patienten. Nach 6 Monaten überlebten 506 % in der mFOLFOX-Gruppe, während 355 % im Vergleichsarm noch am Leben waren. Interessanterweise war der Effekt bei den Patienten, die auf Platin in der Erstlinie resistent waren, auch signifikant nachweisbar. Das Nebenwirkungsspektrum war natürlich in der mFOLFOX-Gruppe verstärkt erkennbar, aber sie blieben mit den gewöhnlichen Mitteln beherrschbar. Damit stellt das modifizierte mFOLFOX den neuen Standard in der Zweitlinientherapie des nichtresektablen bzw. metastasierten Gallenwegskarzinoms (Lamarca et al. 2019).
Für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommt, steht die supportive Therapie im Vordergrund (siehe Tumormanual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie).

Tabelle 5 Zusammenfassung der Resultate nach cTACE, DEB, TACE und RE in der Behandlung des intrahepatischen CCC

Summarized results after cTACE, DEB TACE and RE of unresectable ICC

	Author, year	No. of patients	Extrahepatic disease (%)	Prior chemotherapy (%)	Prior liver directed therapy (%)	Median overall survival (months) from diagnosis	from treatment	Objective response (CR+PR) (%)	Secondary resection (%)
cTACE	Burger, 2005	17	29.4	35.3	11.8	23	NA	47 (necrosis*)	11.8
	Herber, 2007	15	NA	26.7	20	NA	16.3	6.7 (RECIST)	NA
	Kiefer, 2011	62	31	29	13	20	15	11 (RECIST)	NA
	Kim, 2008**	49	51	NA	NA	12	10	20 (RECIST)	NA
	Vogl, 2012	115	NA	NA	NA	NA	13	8.7 (RECIST)	NA
	Park, 2011	72	54	NA	NA	12.2	NA	23 (RECIST)	NA
DEB-TACE	Kuhlmann, 2012	26	42.3	19	8	NA	11.7	4 (RECIST)	4
	Aliberti, 2008	11	NA	NA	NA	NA	13	NA	NA
	Schiffman, 2011	24	41.7	83.3	41.7	17.5***	***	80 (mRECIST) 25 (RECIST)	12.5
Y90-RE	Saxena, 2010	25	48	72	56	20.4	9.3	24 (RECIST)	NA
	Mosconi, 2016	23		52	83	***	17.9***	70 (mRECIST) 20 (RECIST) 60 (EASL)	NA
	Soydal, 2016	16	31	56	NA	NA	9.6	NA	NA
	Ibrahim, 2008	24	33	29	NA	NA	14.9	27 (RECIST) 77 (EASL)	8
	Mouli, 2013	46	35	35	15	NA	14.6****	25 (RECIST) 73 (EASL)	11
	Rafi, 2013	19	58	100	21	25.1	11.5	11 (RECIST)	NA
	Hoffmann,2012	33	24	79	54	30	10	36.4 (RECIST)	NA
	Camacho, 2014	21	NA	100	48	NA	16.3	77.7 (PERCIST) 0 (RECIST)	NA
	Filippi, 2014	17	76.5	88.2	23.5	NA	14.8'	82.4 (PERCIST)	NA
	Haug, 2011	23	31	65	48		11.7	74 (PET*****) 78 (EASL) 22 (RECIST)	NA

* no evaluation accordig to established criteria: a tumor necrosis of >75% after TACE was rated as response
** 26.5 % of the patients were treated by chemoinfusion only
*** not stated if estimated from first diagnosis or first treatment
**** for patients with peripheral ICC
***** an SUV decrease of 30% compared to baseline was rated as reponse
' mean overall survival

cTACE: conventional transarterial chemoembolisation; DEB TACE: drug eluting bead transarterial chemoembolisation; RE: radioembolisation; ICC: intrahepatic cholangiocellular carcinoma; RECIST: response evaluation criteria in solid tumors; mRECIST: modified response evaluation criteria in solid tumors; EASL: european association for the study of liver criteria; PERCIST: PET response criteria for solid tumors; PET: positron emission tomography; PR: partial response; CR: complete response; NA: not available

Nachsorge

Ein vollständiges Nachsorgeprogramm ist auch nach kurativer Tumorresektion nur fraglich indiziert. Die Nachsorge ist symptomorientiert und konzentriert sich auf die Überwachung des Allgemeinbefindens, des Ernährungsstatus und der Leberwerte.
Liegt ein Rezidiv vor, dann sind in der Regel zur Palliation dieselben Maßnahmen indiziert wie beim inoperablen Primärtumor.

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. Neumann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. S. Böck war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Celgene, Servier, Fresenius und Incyte und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Celgene und Servier erhalten. H. Algül, A. Schlesinger-Raab, C. B. Westphalen, A. Schlitter, J. Mayerle, J. Ricke, H. Helmberger, D. Hartmann, M. Fuchs, A. Kleespies, M. Guba, H. Friess und R. Schmid geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Was ist zu beachten?

- Gallenblasen- und Gallengangskarzinome sind selten und manifestieren sich meist in einem fortgeschrittenem Stadium.
- Einzige Möglichkeit der Heilung bietet bislang die frühzeitige radikale Operation
- In sehr frühen Stadien (Gallenblasenkarzinom T1a) reicht hierfür die einfache Cholezystektomie aus
- Bei perihilären Karzinomen und fortgeschrittenen Gallenblasenkarzinomen erfolgt i. d. R. eine (erweiterte) anatomische Leberresektion
- bei distalen Gallengangskarzinome wird eine Pankreaskopfresektion durchgeführt
- Selten gelingt eine dauerhafte Kuration
- Die Kombinationschemotherapie von Gemcitabine und Cisplatin definiert den Standard in der Erstlinientherapie.
- Die ABC-06 Studie bestimmt mFOLFOX als erste Zweitlinientherapie nach Versagen von Gem/Cis.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Literatur

Aliberti C, Benea G, Tilli M et al (2008). Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. Springer-Verlag Cardiovascular and interventional radiology 31, 883–888.

Barlett DL, Ramanathan R, Deutsch M (2005) Cancer of the liver and the biliary tree. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer – Principles and practice of oncology, 8th ed Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

Burger I, Hong K, Schulick R et al (2005). Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 16, 353–361.

Camacho JC, Kokabi N, Xing M et al (2014). Modified response evaluation criteria in solid tumors and European Association for The Study of the Liver criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following yttrium-90 radioembolization. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 25, 256–265.

Daines WP, Rajagopalan V, Grossbard ML et al (2004). Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 2. Oncology (Williston Park, N.Y.) 18, 1049–59– discussion 1060– 1065–6– 1068.

Filippi L, Pelle G, Cianni R et al (2015). Change in total lesion glycolysis and clinical outcome after (90)Y radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma. Nuclear medicine and biology 42, 59–64.

Gores GJ (2003). Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. Hepatology 37, 961–969.

Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ et al (2011). 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. Springer-Verlag European journal of nuclear medicine and molecular imaging 38, 1037–1045.

Herber S, Otto G, Schneider J et al (2007). Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. Springer-Verlag Cardiovascular and interventional radiology 30, 1156–1165.

Hoffmann R-T, Paprottka PM, Schön A et al (2011). Transarterial Hepatic Yttrium-90 Radioembolization in Patients with Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Factors Associated with Prolonged Survival. Springer-Verlag Cardiovascular and interventional radiology 35, 105–116.

Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ et al (2008). Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. John Wiley & Sons, Ltd Cancer 113, 2119–2128.

Kiefer MV, Albert M, McNally M et al (2011). Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatinum, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. Cancer 117, 1498–1505.

Kim JH, Won HJ, Shin YM et al (2011). Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. AJR. American journal of roentgenology 196, W205–9.

Kim JH, Yoon H-K, Sung K-B et al (2008). Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. John Wiley & Sons, Ltd Cancer 113, 1614–1622.

Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC et al (2012). Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. European journal of gastroenterology & hepatology 24, 437–443.

Lamarca A, Palmer H, Harpreet SW et al. (2019). A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC + mFOLFOX) for patients with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (4003–4003)

Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al (2004). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. Investigative radiology 39, 689–697.

Mosconi C, Cappelli A, Ascanio S et al (2017). Yttrium-90 microsphere radioembolization in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Future oncology (London, England) 13, 1301–1310.

Mouli S, Memon K, Baker T et al (2013). Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 24, 1227–1234.

Park S-Y, Kim JH, Yoon H-J et al (2011). Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Clinical radiology 66, 322–328.

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et al. (2019). Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 20(5):663–673.

Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B et al (2013). Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. Springer-Verlag Cardiovascular and interventional radiology 36, 440–448.

Saxena A, Bester L, Chua TC et al (2010). Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. Ann Surg Oncol 17, 484–491.

Schiffman SC, Metzger T, Dubel G et al (2011). Precision hepatic arterial irinotecan therapy in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocellular carcinoma: optimal tolerance and prolonged overall survival. Springer-Verlag Ann Surg Oncol 18, 431–438.

Schnapauff D, Denecke T, Grieser C et al (2012). Computed tomography-guided interstitial HDR brachytherapy (CT-HDRBT) of the liver in patients with irresectable intrahepa-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

tic cholangiocarcinoma. Cardiovascular and interventional radiology 35, 581–587.
Seidensticker R, Seidensticker M, Doegen K et al (2016). Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Hindawi Gastroenterology research and practice 2016, 8732521–13.
Soydal C, Kucuk ON, Bilgic S et al (2015). Radioembolization with 90Y resin microspheres for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: prognostic factors. Annals of Nuclear Medicine 30, 29–34.
Valle J, Wasan H, Palmer DH et al (2010). Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. New England Journal of Medicine 362, 1273–1281.
Vogl TJ, Naguib NNN, Nour-Eldin N-EA et al (2012). Transarterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable cholangiocarcinoma: Results and prognostic factors governing treatment success. John Wiley & Sons, Ltd International Journal of Cancer 131, 733–740.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.07

Dünndarmtumoren

A. Kleespies, V. Heinemann, B.W. Renz, HJ. Neumann, D. Wilhelm

Schlagwörter

Risikofaktoren • Histologische Formen • desmoplastische Reaktion • Lymphknotenmetastasierung • Subileus • Ileus • Endoskopie • Onkologische Resektion • Neoadjuvanz • Adjuvanz • Palliation

Epidemiologie

Adenokarzinome des Dünndarms sind selten und machen weniger als 2 % aller gastrointestinalen Tumore aus (Aparicio *et al.* 2014). Sie sind die häufigste Entität aller Dünndarmtumoren, gefolgt von neuroendokrinen Tumoren, Lymphomen und Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) (Lepage *et al.* 2006; Locher *et al.* 2018), wobei in anderen westlichen Industrienationen die Inzidenz neuroendokriner Tumore die der Adenokarzinome des Dünndarms bereits erreicht hat (Bilimoria *et al.* 2009). Die jährliche Inzidenz intestinaler Adenokarzinome liegt aktuell bei etwa 0,1–0,2/100 000 Einwohner, mit steigender Tendenz (Hatzaras *et al.* 2007; Locher *et al.* 2018). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 59 und 67 Jahren (Stang *et al.* 1999; Bilimoria *et al.* 2009). Ihre relative Häufigkeit nimmt in aboraler Richtung ab, die Größe der Tumore jedoch zu. Adenokarzinome des Duodenums treten daher mit 50 % am häufigsten auf, gefolgt von Jejunum (30 %) und Ileum (20 %) (Chow *et al.* 1 996; Hatzaras *et al.* 2007; Locher *et al.* 2018). In diesem Kapitel werden die Adenokarzinome des Dünndarms dargestellt. Zu den Neuroendokrinen Tumoren, primären Lymphomen und GIST wird auf die entsprechenden Kapitel dieses Manuals (Neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems, Gastrointestinale Lymphome, GIST) sowie auf die ausführlichen TZM Tumormanuale zu endokrinen Tumoren und Lymphomen verwiesen.

Risikofaktoren und Abklärung von Syndromen

Eine Reihe von Erkrankungen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Dünndarmkarzinomen assoziiert. Dazu gehören das FAP-Syndrom, das HNPCC-Syndrom, das Peutz-Jeghers-Syndrom, der Morbus Crohn sowie die glutensensitive Enteropathie (Zöliakie) und angeborene oder erworbene Immundefekte. Darüber hinaus gibt es Kasuistiken über das Auftreten von Karzinomen in Ileostomata, Pouchs und Meckel-Divertikeln. Letztere entwickeln sich dann nicht selten aus embryonal versprengtem Magen- oder Pankreasgewebe. (Risikoerkrankungen)

Risikoerkrankungen

Die Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms ist bei Vorliegen einer Zöliakie sehr selten (8 von 11 000 Pat. eines schwedischen Registers) (Askling *et al.* 2002). Zur Abklärung der Zöliakie bei Vorliegen eines Dünndarmkarzinoms wird während der initialen Gastroskopie die Entnahme von Duodenalbiopsien zur Bestimmung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

der anti-Transglutaminase (IgA) Antikörper-Aktivität empfohlen (Locher *et al.* 2018).
Zunehmende Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Dünndarmkarzinoms ergeben sich bei den anderen oben genannten Erkrankungen. So ist das relative Risiko für das Auftreten eines Dünndarmkarzinoms gegenüber der Normalbevölkerung bei Vorliegen eines Morbus Crohn etwa 20-fach, bei HNPCC 291-fach, bei FAP 330-fach und bei Petz-Jeghers-Syndrom etwa 520-fach erhöht
(Bernstein *et al.* 2001; Jess *et al.* 2006; Locher *et al.* 2018; Vasen *et al.* 1 996).
Bei Vorliegen eines der oben genannten Syndrome oder bei Vorliegen großer, villöser oder periampullärer Adenome sollte die Durchführung einer Enteroskopie oder Kapsel-Endoskopie empfohlen werden, wenn keine Kontraindikationen wie bekannte Stenosen oder Ileus vorliegen (Aparicio *et al.* 2014; Locher *et al.* 2018).

Pathologie und klinisches Staging

Pathologie Staging

Makroskopisch können Adenokarzinome des Dünndarms eine flache, ulzerierende, infiltrierende oder polypöse und stenosierende Wuchsform aufweisen, wobei etwa 75 % durch eine Ulzeration charakterisiert sind. Die Tumorgröße nimmt in der Regel nach aboral hin zu und kann hier bis zu 15 cm betragen, da distale Lokalisationen vergleichsweise spät zu klinischen Symptomen führen. Eine ungewöhnliche Lokalisation und Makroskopie (z. B. fehlende Ulzeration, extramurales oder multizentrisches Wachstum) sollte an eine Metastase denken lassen.
Adenokarzinome des Dünndarms zeigen ein vergleichbares histologisches Spektrum wie andere Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes. Als histologische Sonderformen werden muzinöse (> 50 % der Tumormasse besteht aus extrazellulären Schleimmassen) und Sigelring-Zell-haltige Karzinome abgegrenzt. Die Graduierung erfolgt analog der Kriterien des Kolons (siehe dort). Im Vergleich zum Dickdarm finden sich im Dünndarm jedoch häufiger gering differenzierte (G3) Karzinome. Selten finden sich adenosquamöse, medulläre und undifferenzierte Karzinome. Raritäten sind Chorionkarzinome, sarkomatoide Karzinome, hepatoide Karzinome und riesenzellige Karzinome, die allein oder in Kombination mit gewöhnlichen Adenokarzinomen auftreten können (Wittekind 2017). Analog zum Dickdarm lässt sich auch für die Karzinome des Dünndarms eine Adenom-Karzinom-Sequenz definieren. Vorläuferläsionen sind Adenome der Dünndarmschleimhaut die, je nach Wachstumsmuster, in tubuläre, villöse und tubulo-villöse Formen eingeteilt werden. Beim Dysplasiegrad wird zwischen einer leichtgradigen und schweren intraepithelialen Neoplasie (IEN) bzw. Dysplasie unterschieden. Adenom-Residuen am Rand des Karzinoms belegen eine primäre Karzinogenese im Dünndarm.
Bei den Lymphomen des Dünndarms sind v. a. das diffus-großzellige B-Zell Lymphom, das extranodale Marginalzonen Lymphom (MALT) und das Enteropathie-assoziierte intestinale T-Zell Lymphome zu nennen. Der häufigste mesenchymale Tumor des Dünndarms ist der gastrointestinal Stromatumor (GIST; siehe dort). Seltener sind submuköse Leiomyome und Lipome. Die im Dünndarm relativ häufigen neuroendokrinen Neoplasien werden in einem separaten Kapitel des vorliegenden Manuals sowie im TZM Manual Endokrine Tumore abgehandelt.
Dünndarmkarzinome breiten sich per continuitatem, lymphogen und hämatogen aus. Nach Invasion aller Darmwandschichten kann es auch zu einer direkten Infiltration benachbarter Strukturen, wie einer benachbarten Dünndarmschlinge, des

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Magens, des Kolons oder der Bauchwand, sowie zur peritonealen Aussaht kommen. Nach neuer TNM Klassifikation (8. Auflage, 2017 (Wittekind 2017) wird nun jegliche Infiltration des Mesenteriums und benachbarter Dünnarmschlingen sowie der Bauchwand oder des Retroperitoneums auf direktem Wege als T4 Stadium gewertet, unabhängig von der Tiefe der Infiltration jenseits der Darmwand. Eine weitere Veränderung gegenüber der TNM-Vorversion ergibt sich in der Klassifikation des Lymphknotenbefalls. So werden nun bereits 3 oder mehr befallene Lymphknoten als N2-Kategorie klassifiziert (Tabelle 1) (Wittekind *et al* 2017).
Die Mehrzahl der Dünndarmkarzinome ist bei Diagnosestellung bereits lokal fortgeschritten und infiltriert zumindest die Muscularis propria. Häufig sind bereits regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar (30–40 %) (Talamonti *et al.* 2002; Dabaja *et al.* 2004; Aparicio *et al.* 2014). Die Lokalisation der regionären Lymphknoten unterscheidet sich je nach Tumorlokalisation (Duodenum: duodenopankreatische, pylorische und hepatische LK; Ileum und Jejunum: mesenteriale, einschließlich obere mesenteriale LK; terminales Ileum: ileokolische und hintere zökale LK). Eine Vergleichbare Gruppe von Patienten (35–50 %) zeigt bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen (Minardi *et al.* 1 998; Ojha *et al.* 2000; Talamonti *et al.* 2002; Dabaja *et al.* 2004; Hong *et al.* 2009; Aparicio *et al.* 2014).

Tabelle 1 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der

TNM: Klinische Klassifikation	
T – Primärtumor	
T1	**Infiltration Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa**
T1a	Infiltration Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Infiltration Submukosa
T2	Infiltration Muscularis propria
T3	Infiltration Subserosa, Mesenterium oder Retroperitoneum ohne Serosadurchbruch
T4	Serosaperforation (viszerales Peritoneum) oder Infiltration anderer Organe (z. B. andere Dünndarmschlingen über die Serosa), Infiltration Pankreas (nur Duodenalkarzinom)
N-Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in **3 oder mehr** regionären Lymphnoten
M- Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastassen
M1	Fernmetastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Klinik (Symptome)

Symptome

Die klinische Vorstellung der Patienten erfolgt in der Regel mit erheblicher Verzögerung, da die anfänglichen Beschwerden häufig unspezifisch sind. Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Aufnahme krampfartige Bauchschmerzen bzw. Koliken (44–90 %), berichten über Gewichtsverlust (24–44 %), Übelkeit und Erbrechen (17–64 %). Häufig zeigen sich zudem die Zeichen einer akuten oder abgelaufenen gastrointestinalen Blutung (23–41 %), sowie ein Subileus oder kompletter Darmverschluss (22–40 %). Letzterer ist insbesondere bei Jejunal- und Ileumkarzinomen häufig. Duodenalkarzinome fallen eher durch einen schmerzlosen Ikterus auf. Selten (6–9 %) und dann eher bei Lymphomen und Sarkomen kommt es zu einer freien oder gedeckten Darmperforation mit Abszess oder Peritonitis und entsprechender Klinik (Ciresi & Scholten 1 995; Minardi *et al.* 1998; Ojha *et al.* 2000; Talamonti *et al.* 2002). Ist das Dünndarmkarzinom peritoneal metastasiert, sind Darmverschluss und Aszites häufig.
Gutartige Tumore sind meist asymptomatisch und werden zufällig diagnostiziert. Symptomatische benigne Tumore machen sich am häufigsten durch gastrointestinale Blutungen bemerkbar (Pennazio *et al.* 2008). Eine Sonderstellung nehmen die Neuroendokrinen Tumore ein, die mit einem steigenden Anteil (USA 44 %) zu den häufigsten Dünndarmtumoren zählen
(Talamonti *et al.* 2002; Bilimoria *et al.* 2009). Sie können aufgrund ihres infiltrativen Wachstums und wegen ihrer desmoplastischen Reaktion eine Verkürzung des Mesenteriums mit Verengung der Blutgefäße und Obstruktion des Darmlumens auslösen. Siehe hierzu auch Kapitel „Neuroendokrine Tumore“ des vorliegenden Manuals.

Diagnostik

Vor der Ära der Kapselendoskopie, Ballonenteroskopie und MR-Sellink vergingen durchschnittlich sechs bis acht Monate zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der operativen Resektion (Overman MJ *et al* 2019). Diese erfolgte dann meistens als explorative Laparotomie bei zunehmendem Abdominalbefund.
Bei dem klinischen Verdacht auf einen Dünndarmtumor sollte heute immer ein lokales bildgebendes Verfahren (CT-Enterographie, MR-Sellink) in Kombination mit einem endoskopischen Verfahren (Intestinoskopie/Kapsel-Endoskopie) durchgeführt werden. Zum erweiterten Staging zudem ein CT-Thorax-Abdomen-Becken, und in Analogie zum kolorektalen Karzinom die Analyse von Blutbild, Gerinnung, Elektrolyten, Leberwerten, LDH und den Tumormarkern CEA und CA-19–9. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien haben letztere prognostische Bedeutung (Aparicio *et al.* 2014). Nach gesicherter Diagnose und ggf. auch Operation sollte zudem eine Testung auf Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) und Mismatch repair Antigene (MMR) durchgeführt werden um ein Lynch-Syndrom/HNPCCC auszuschließen (Aparicio *et al.* 2014).

Sonographie

Die Sensitivität der Abdomensonographie zur Detektion von Dünndarmtumoren < 2 cm ist sehr gering. Bei schmerzlosem Ikterus oder gastroskopischem Verdacht

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

auf Duodenalkarzinom kann die Endosonographie (EUS) zusätzliche Informationen über die lokale Tumorausbreitung (z. B. Infiltration des Pankreaskopfes oder der Leber) liefern.

Endoskopische Verfahren

ÖGD/Koloskopie

Bei oben beschriebener klinischer Präsentation der Patienten wird nach primärer radiologischer Bildgebung zunächst eine Gastroskopie mit Intubation des tiefen Duodenums, und Beurteilung der Papille, sowie eine Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Ein Großteil möglicher Ursachen von gastrointestinaler Blutung, Übelkeit, Erbrechen und Subileus lassen sich hierdurch bereits diagnostizieren. Bleiben diese beiden Verfahren ergebnislos, stehen weitere endoskopische Verfahren zur Beurteilung des Dünndarms zur Verfügung.

Kapselendoskopie (KE)

Die KE ist neben der Ballon-Enteroskopie das etablierteste Verfahren zur Abklärung der obskuren Dünndarmblutung (May *et al.* 2010). Neben vielen Fallberichten haben zahlreiche kontrollierte Studien einen Stellenwert für die KE bei der Diagnose von malignen Raumforderungen im Dünndarm zeigen können (Pasha *et al.* 2008; Rondonotti *et al.* 2008). In einer großen Studie mit 5 129 Patienten konnte bei 124 Patienten (2,4 %) mittels KE ein Dünndarmtumor diagnostiziert werden (Rondonotti *et al.* 2008). Auch bei der Detektion von NET des Dünndarms kann die KE hilfreich sein und sollte in den diagnostischen Algorithmus im Einzelfall mit einbezogen werden. Für die Überwachung von prämalignen Polypen im Dünndarm bei Patienten mit hereditären Polyposis-Syndromen hat die KE ebenfalls ihren Stellenwert. Das Positionspapier der DGVS zum Einsatz der KE berücksichtigt die aktuelle Datenlage wie folgt:
Studien konnten bei Peutz-Jeghers-Syndrom-Patienten (PJS), juvenilem Polyposis-Syndrom und Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) einen Vorteil für die KE als Surveillance-Methode zeigen (Schulmann *et al.* 2005; Postgate *et al.* 2009; May *et al.* 2010). Die KE wird beim PJS und bei FAP-Patienten mit duodenaler Adenomatose empfohlen, da diese Patienten Dünndarmpolypen mit maligner Entartung entwickeln können (Koornstra *et al.* 2008). Die Überwachung von HNPCC-Patienten wird diskutiert – die Datenlage reicht für eine generelle Empfehlung derzeit noch nicht aus. Unklar ist derzeit das Zeitintervall der Kontrollkapselendoskopie im Rahmen der Überwachsungsstrategie. Wahrscheinlich ist bei unauffälliger KE eine Kontrolle nach 3 Jahren gerechtfertigt. Bei der FAP ersetzt die KE nicht die regelmäßige Durchführung einer flexiblen Endoskopie mit ÖGD einschließlich Beurteilung der Papille mit Seitblickoptik und einer Endoskopie des Pouches (May *et al.* 2010). Bei klinischem Anhalt für eine Obstruktion oder bekannten abdominellen Voroperationen sollte mit Hilfe einer sich auflösenden Patency-Kapsel oder mit Hilfe radiologischer Verfahren eine nicht passierbare Stenose ausgeschlossen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Nachteil: keine Möglichkeiten der Biopsiegewinnung oder Abtragung von Polypen, schwierige Lokalisation des Tumors, relativ zeit- und kostenaufwendiges Verfahren (Boriskin *et al.* 2009).

Intestinoskopie

Push-Enteroskopie

Mit der Vorschiebemethode (Push-Enteroskopie) kann das Duodenum und das proximale Jejunum ein bis zwei Schlingen jenseits des Treitz'schen Bandes eingesehen werden. Der Gebrauch eines Overtubes erhöht die Eindringtiefe um 10–15 cm (Swain & Fritscher-Ravens 2004). Die Methode ist heute bei der Diagnosestellung und Histologiegewinnung von Läsionen in den proximalen Abschnitten des Dünndarms etabliert, allerdings weitgehend durch die Ballonenteroskopie abgelöst.
Nachteil: Einsicht nur des proximalen Dünndarms, Sedierung für den Patienten notwendig. Mögliche Komplikationen: Mallory-Weiss-Einriss, Schleimhautverletzungen, Pankreatitis, Pharynxtrauma (Swain & Fritscher-Ravens 2004).

Enteroskopie (Push-and-Pull-Enteroskopie, Spiralenteroskopie)

Für die Ballon-Enteroskopie stehen zwei verschiedene Systeme zur Verfügung: das Single-Ballon-Enteroskop und die Doppelballon-Enteroskopie (DBE). Hierbei kann mit sehr dünnen und langen Endoskopen mithilfe eines Overtubes und druckgesteuerten Ballons der gesamte Dünndarm antero- und retrograd untersucht werden. Bei der Spiralenteroskopie wird ein spezieller Spiralovertube verwendet. Das Verfahren scheint den Ballonenteroskopien gleichwertig zu sein, ist allerdings nur von oralwärts einsetzbar (Riccioni *et al.* 2012). Hierbei können auch Biopsien, Mukosektomien oder Polypenabtragungen durchgeführt werden (Yano & Yamamoto 2009; Tennyson & Semrad 2011; Aktas & Mensink 2012). Die Ballonenteroskopie scheint bei der Detektion von Polypen und Neoplasien der KE nicht überlegen zu sein (Pasha *et al.* 2008). Auch zur Surveillance bei Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenilem Polyposis-Syndrom und HNPCC-Patienten kann die Ballon-Enteroskopie eingesetzt werden. Die Komplikationsrate ist bei der diagnostischen DBE gering und bei der therapeutischen DBE gegenüber einer konventionellen Koloskopie mit Polypektomie gering erhöht (3,4 % versus 1,1 %) (Möschler *et al.* 2011).
Nachteil: sehr zeit- und personalaufwendiges Verfahren. Mögliche Komplikationen: wie bei Intestinoskopie.

Intraoperative Intestinoskopie

Hierbei wird im Rahmen einer Laparotomie das Intestinoskop oral (oder peranal) eingeführt und der Dünndarm vom Chirurgen über das Gerät gefädelt. Alternativ kann ein sterilisiertes Endoskop durch eine Enterotomie eingeführt und der orale und aborale Anteil inspiziert werden. Das Verfahren ist durch die KE und PPE weitgehend abgelöst worden und wird heute nur noch selten zur Diagnostik bzw. Therapie von Dünndarmläsionen eingesetzt. Beispiele hierfür sind konservativ nicht behandelbare und intraoperative nicht sicher detektierbare Blutungsquellen oder intraoperativ nicht sicher lokalisierbare Tumore.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Nachteil: nur intraoperativ möglich und daher nur Zusatzverfahren im Rahmen der intraoperativen Tumorsuche

Radiologische Verfahren

Fokale Dünndarmläsionen stellen eine Herausforderung für die radiologische Bildgebung und Differentialdiagnose dar. Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit des Dünndarms für Endoskopische Verfahren kommt der hochauflösenden CT und MR-Enterographie eine besondere Bedeutung zu. Wurde die klassische Dünndarm-Doppelkontrast-Darstellung nach Sellink aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität sowie aufgrund erhöhter Strahlenbelastung heute weitgehend verlassen, so konnten große Fortschritte durch die Multidetektor-CT-Enterographie im Hinblick auf die differentialdiagnostische Beurteilung okkulter gastrointestinaler Blutung erzielt werden (Sokhandon *et al.* 2017). Adenokarzinome des Dünndarms imponieren hier vor allem als fokale irreguläre Tumore mit zirkumferenzieller Ausbreitung und bei fortgeschrittenen Befunden mit korrespondierender Darmobstruktion. Desmoplastische Reaktionen und erhöhte Kontrastmittelaufnahme, wie für neuroendokrine Tumore des Dünndarms typisch, findet man hier eher nicht.

Mehrzeilen-CT-Enterographie und-Enteroklysma (Computertomographie)

Computertomographie

Die Multidetektor-Computertomographie ist geeignet zur Erkennung von Dünndarmtumoren und von wandüberschreitenden Prozessen, sowie zur differentialdiagnostischen Abklärung okkulter gastrointestinaler Blutungen. Die CT-Enterographie, also die Darstellung des Dünndarmes nach oraler Gabe von 1,5–2 l neutralem Kontrastmittel (z. B. Mannitol) ist ein breit verfügbares und schnelles Verfahren, welches besonders bei V. a. Dünndarmtumoren zum Einsatz kommen sollte und hier eine hohe diagnostische Genauigkeit erreicht (Maglinte 2013). Aufgrund der schnelleren CT-Technik, der kürzeren Untersuchungsdauer und der breiten Verfügbarkeit ist eine Diagnosestellung mittels CT-Enterographie zeitnah gewährleistet. Da die Untersuchung jedoch mit ionisierender Strahlung assoziiert ist, soll sie nicht bei Kindern eingesetzt werden (hier ausschließlich MRT, s. u.). Zudem zeigt die CT eine vergleichsweise niedrigere Sensitivität gegenüber einem MR-Enteroklysma (Boriskin *et al.* 2009).

MR-Enterographie und MR-Enteroklysma („MRT-Sellink“) (Magnetresonanztomographie)

Magnetresonanztomographie

Die MR-Enterographie basiert ebenfalls auf der oralen Verabreichung von oralem Kontrastmittel, mit dessen Hilfe der Dünndarm möglichst vollständig distendiert werden soll. Auch hier ist eine Kontrastmittelmenge von 1,2–1,5 l erforderlich; der Patient muß also in der Lage sein, diese Menge zu trinken (Makanyanga & Taylor 2013). Besonders in einer
pädiatrischen Population ist die MR-Enterographie das Verfahren der Wahl zur Beurteilung des Dünndarmes (Hammer *et al.* 2013). Neben der MR-Enterographie wird besonders in Deutschland auf das sogenannte „MR-Enteroklysma“ nach Sel-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

link eingesetzt; vergleichbar mit der konventionellen Dünndarm-Kontrastdarstellung wird dem Patienten Kontrastmittel, meist Methylcellulose, zur Distension des Darmes über eine nasojejunale Sonde verabreicht. In Studien bei Patienten mit einer Dünndarmbeteiligung bei Morbus-Crohn-Patienten konnte für das MR-Enteroklysma eine höhere Sensitivität zur Detektion von Schleimhautpathologien als für das CT-Enteroklysma gezeigt werden (Masselli *et al.* 2009). Beide Vefahren sind Methode der Wahl zur Detektion von Dünndarmprozessen, insbesondere besteht hier die Möglichkeit der Beurteilung von wandüberschreitenden Prozessen (Infiltration, extraluminale Lage eines Tumors etc.) bei fehlender Strahlenbelastung des Patienten. Jüngste Studien bestätigen die hohe diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung von transmuralen Entzündungen und in der Detektion von Fisteln, Stenosen und begleitender Lymphadenopathie bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Sinha *et al.* 2013). Nachteil: Beide Verfahren sind nicht überall verfügbar und erfordern große Erfahrung des befundenden Radiologen.
Unklar ist, ob die moderne Diagnostik zu einer Verbesserung der Prognose geführt hat. Patienten mit malignen Dünndarmtumoren haben eine primär schlechte Prognose (s. u.), da die Tumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig schon weit fortgeschritten sind. In 50 % der Fälle sind zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen vorhanden (Minardi *et al.* 1998; Ojha *et al.* 2000; Hong *et al.* 2009; Cusack *et al.* n.d.).

Therapie

Die onkologisch radikale, chirurgische Resektion ist die einzig kurative Therapieoption (Locher *et al.* 2018). Die beobachteten Rezidivraten sind jedoch trotz vollständiger Resektion hoch (40–84 %) (Overman 2009; Elriz *et al.* 2013) und die Gesamtprognose mit einem 5-Jahres Überleben von etwa 25 % entsprechend schlecht (Dabaja *et al.* 2004; Halfdanarson *et al.* 2010). Erschwerend kommt hinzu, dass der Primäreingriff bei malignen Dünndarmtumoren häufig unter ungünstigen Bedingungen (nachts, Notfalleingriff bei gastrointestinaler Blutung oder Ileus) und bei unklarer Dignität des Befundes erfolgt, bzw. der Primäreingriff durch einen nicht onkologisch erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird. Daher sollte insbesondere bei Vorliegen einer R1/2-Situation oder nach inadäquater Lymphadenektomie und gleichzeitig fehlender systemischer Metastasierung, eine frühe Relaparotomie (möglichst < 8 Tage) mit dem Ziel der Nachresektion (R0) angestrebt werden. Intraoperativ sollten Zweitmalignome im Dünndarm palpatorisch ausgeschlossen werden.
Aufgrund der schlechten Prognose wird die Chirurgie zunehmend durch andere Therapieformen unterstützt. Vor allem die adjuvante Therapie, aber auch neoadjuvante Konzepte, zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC) und Immuntherapie werden zunehmend durchgeführt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Operative Therapie

Kurativ resektable Tumore und Metastasen (Chirurgie)

Chirurgie

Die aktuelle Datenlage lässt die Schlussfolgerung zu, dass vergleichbar zum Kolonkarzinom nur eine R0-Resektion des Primärtumors mit systematischer Lymphadenektomie potentiell kurativ ist und die komplette Resektion vereinzelter Metastasen (Lunge/Leber/Peritoneum) unter kurativem Ansatz eine realistische Therapieoption darstellt (Aparicio *et al.* 2014; Locher *et al.* 2018), Das bedeutet für Tumore des Jejunums und des Ileums eine ausreichende weite Segmentresektion des betroffenen Darmabschnittes (mindestens 10 cm luminaler Sicherheitsabstand beidseits des Tumors) unter Mitnahme des angrenzenden Mesenteriums, wobei die Dissektion radikal segmental bis zum Stamm der A. mesenterica superior durchgeführt werden muss (Dabaja *et al.* 2004). Die Anzahl resezierter Lymphknoten ist hier von besonderer Bedeutung, da nur durch eine adäquate Lymphadenektomie ein suffizientes Staging gewährleistet ist und die sog. „lymphnode ratio" (Lymphknotenqotient: Anzahl befallener/untersuchter LK) als prognostischer Parameter identifiziert werden konnte (Dabaja *et al.* 2004; Halfdanarson *et al.* 2010) Daher fordern einige Autoren eine Mindestanzahl von 8 oder sogar 11 untersuchten Lymphknoten (Chow *et al.* 1996; Stang *et al.* 1999; Askling *et al.* 2002), um das Tumorstadium sicher zu beurteilen und ein Understaging zu vermeiden. Sichtbar und tastbar vegrösserte oder tumorös veränderte Lymphknoten am Mesenterialstiel sind auch außerhalb dieses Resektionsfensters zu entfernen oder die Resektionsgrenzen ggf. zu erweitern. Auf eine entsprechend radikal ausgelegte chirurgische Vorgehensweise ist also zu achten. Aufgrund der Lymphabfluss- und Gefäßverhältnisse (entlang der A. ileocolica) ist bei Tumoren des terminalen Ileums die formale Hemikolektomie rechts in CME-Technik zu fordern
(Talamonti *et al.* 2002; Ugurlu *et al.* 2005; Bilimoria *et al.* 2009). Diese kann auch bei einer zentralen mesenterialen Lymphknotenmetastasierung (Lymphknoten bulk) eines weiter proximalen gelegenen Ileum-Karzinoms notwendig werden, um hier unter Erhalt des Jejunums entlang der Mesenterialarterie radikal zu dissezieren. In jedem Fall ist auch hier analog zum Kolonkarzinom auf die Entfernung der Lymphknoten im Bereich des Pankreasunterrandes und ggf. des Proc. uncinatus im Sinne einer CME mit zentralen Venenligatur und zentraler Lympknotendissektion zu achten, da hier und auch z. T. im Bereich des Pankreaskopfes Lymphknotenmetatsasen auftreten können.

Tumoren des Duodenums sind ebenso radikal zu resezieren, wobei hier in der Regel der Eingriff als partielle Pankreatoduodenektomie samt regionaler Lymphadenektomie erfolgt. Nur für kleine Duodenalkarzinome im Segment DIII/DIV kann der Eingriff in Einzelfällen auch als distale pankreaskopferhaltende Duodenalresektion bzw. Resektion der flexura duodenojejunalis unter Mitnahme von Anteilen des Kolonmesenteriums und einer lokalen Lymphadenektomie mesenterial und im Bereich des Pankreasunterrandes erfolgen, da Tumoren in dieser Lokalisation häufig entlang der Mesenterialachse und nicht nach primär nach zentral-portal metastasieren (Onkendi *et al.* 2012b). Sehr kleine hochsitzende Karzinome des Bulbus duodeni oder postpylorische Tumore können in Analogie ggf. auch als tiefe Billroth-II Resektion unter Erhalt der Papille mit lokaler peripankreatischer, distal gastrischer und hepatischer sowie trunkaler Lymphadenektomie erfolgen. Prinzipiell weisen Tumoren des proximalen Duodenums (DI/II) aufgrund ihrer meist frühen Diagnose und der guten Resektabilität die beste Prognose auf, während distal

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

gelegene Duodenalkarzinome und Tumoren des Ileums eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen. Aufgrund der anatomischen Nähe zur Mesenterialwurzel und der hierdurch z. T. begrenzten operativen Radikalität sind insbesondere Tumoren im distalen Duodenum prognostisch ungünstig (Stell *et al.* 2004). Ebenfalls in Analogie zum Kolonkarzinom sind auch T4-Tumoren wann immer technisch möglich, mit kurativem Anspruch zu resezieren, da die Tumorgröße per se keinen negativen Prognosefaktor darstellt. Die multiviszerale en-bloc Resektion lokal infiltrierter oder eng-benachbarter Strukturen und Organe (z. B. Pankreaslinksresektion, Kolonteilresektion, Nephrektomie, Splenektomie, Bauchwandteilresektion etc.) ist hierbei Teil der onkologisch-chirurgischen Taktik zur Erzielung einer R0-Situation und erfordert eine entsprechende chirurgische Expertise. Interessante Ergebnisse brachte die kürzlich publizierte Auswertung der ARCAND-NADEGE Kohortenstudie in Bezug auf eine mögliche Metastasenresektion (Rompteaux *et al.* 2019). So wurden bei einer Subgruppe von etwa 10 % der Patienten mit Dünndarmkarzinom (n = 34 Pat.) auch eine Metastasenresektion im Bereich des Peritoneums (29,4 %), der Leber (26,5 %), entfernter Lymphknoten (11,8 %), der Lunge (2,9 %), multipler (14,7 %) oder anderer Lokalisationen (14,7 %) durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten war mit 28,6 Monaten und das rezidivfreie Überleben mit 18,7 Monaten etwa doppelt so hoch, wie das der palliativ chemotherapierten Patienten (Rompteaux *et al.* 2019). 41 % der Patienten überlebten mehr als 36 Monate. Positive Resektionsränder des Primärtumors und schlechte Differenzierung des Tumors waren negative prognostische Parameter. Sicher ist hier ein deutlicher Selektionsbias für diese Patientengruppe anzunehmen. Die Analyse zeigt jedoch augenscheinlich, dass ein Langzeitüberleben in einigen Fällen möglich ist und daher die Metastasenresektion in der oligometastasierten Situation erwogen werden muss! Für peritoneal metastasierte Dünndarmkarzinome kann sich in Einzelfällen auch eine Zytoreduktion mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) anbieten. Auch wenn diesbezügliche Daten noch limitiert sind, konnte in einer Studie eine Verdopplung der Überlebenszeit auf durchschnittlich 22 Monate erzielt werden (Sun *et al.* 2013).

Zytoreduktion

Palliative operative Therapie

Metastasierte Dünndarmtumoren mit Obstruktion oder Blutung aber auch lokal irresektable symptomatische Tumore stellen eine Indikation zur palliativen Operation dar. Nur in Einzelfällen bei gutem Allgemeinzustand sind hier ausgedehntere Resektionen bis hin zur Whipple´schen-Operation gerechtfertigt. Häufiger werden innere Bypass-Operationen (Gastroenterostomie, Duodenojejunostomien und Dünndarmanastomosen) oder Stomata zur Behebung eines Darmverschlusses durchgeführt. Bei ausgedehnten Duodenalkarzinomen mit Infiltration des Ligamentum hepatoduodenale und fehlender interventioneller Versorgbarkeit (ERCP, PTCD) kann unter palliativen Gesichtspunkten neben der Gastroenterostomie auch eine biliodigestive Anastomose oder aber eine Cholezystojejunostomie angelegt werden.

Radiotherapie

Obwohl die Radiotherapie bei Dünndarmlymphomen ihren festen Stellenwert hat, ist ihre Rolle beim Dünndarmkarzinom umstritten, so dass diese nur selten bei

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

nicht resektablen Duodenalkarzinomen unter palliativer Zielsetzung oder in Kombination mit einer Chemotherapie zur Konversion in ein operables Stadium durchgeführt wird. Bei distaler gelegenen Tumoren kommt eine Radiotherapie wegen der hohen Strahlensensibilität des Intestinuums meistens eher nicht in Betracht.

Neoadjuvante Therapie (Neoadjuvanz)

Neoadjuvanz

Bei primär irresektablen Duodenalkarzinomen (vaskuläres Encasement, Infiltration der Mesenterialachse) kann eine neoadjuvante Chemotherapie (Konversionstherapie) zu einer Verkleinerung des Tumors und sekundärer Resektabilität führen. In einer 2012 publizierten Studie war dieser Ansatz in 9 von 10 selektierten Fällen erfolgreich. Bei zwei der Patienten zeigte sich nach Vorbehandlung sogar ein komplettes histologisches Therapieansprechen (CR: complete-response), in keinem der vorbehandelten Patienten zeigten sich Lymphknotenmetastasen. (Onkendi *et al.* 2012a). Die Vorbehandlung erfolgte meist durch eine Radiochemotherapie, wobei hier vorrangig FOLFOX zur Anwendung kam. FOLFIRINOX könnte in Anlehnung an die Vorbehandlung periampullärer Karzinome sicher auch eine vielversprechende Alternative darstellen. Eindeutige Selektionskriterien für einen neoadjuvanten Therapieansatz sind aufgrund fehlender Studienlage jedoch bisher nicht etabliert. Für Dünndarmkarzinome des Jejunums und Ileum liegen keine Erfahrungen vor, meist zwingt zudem der drohende oder vorliegende Ileus zur primären Resektion.

Adjuvante Therapie (Adjuvanz)

Adjuvanz

Das 5 Jahresüberleben von Patienten mit Dünndarmadenokarzinom nach Resektion war in einer US-amerikanischen Auswertung der dortigen Medicare Datenbank mit 349 % gegenüber Patienten mit Kolonkarzinom (515 %) signifikant erniedrigt ($p < 0{,}0001$) (Young *et al.* 2016). Etwa 40 % der Patienten entwickelten nach kurativer Resektion eines Dünndarmkarzinoms ein Lokalrezidiv oder metachrone Metastasen (Talamonti *et al.* 2002; Locher *et al.* 2018). Negative prognostische Marker neben lymphatischer Metastasierung, positiver Resektionsränder und geringer Tumordiffferenzierung ist die Lokalisation des Primärtumors im Duodenum (Koo *et al.* 2011; Ecker *et al.* 2016; Aydin *et al.* 2017; Locher *et al.* 2018). Bislang gibt es keine publizierten Ergebnisse prospektiver RCT´s zur adjuvanten Therapie. Die bislang erste multicentrische internationale Studie PRODIGE 33-BALLADE vergleicht zur Zeit eine adjuvante Therapie mit 5-Fu oder FOLFOX gegen eine reine Observation. Die Ergebnisse stehen aus (Kitahara *et al.* 2018). Aufgrund der hohen Rekurrenzrate von Dünndarmkarzinomen wurden und werden trotz uneinheitlicher Datenlagehäufig analog zum Kolonkarzinom adjuvante Therapieregieme bereits empfohlen und durchgeführt (Locher *et al.* 2018). Und das, obwohl weder in kleineren retrospektiven Analysen noch in einer großen US-amerikanischen Datenbankanalyse ein Vorteil für die Chemotherapie ersichtlich war (Koo *et al.* 2011; Aydin *et al.* 2017). Erst kürzlich konnte aber in einer großen Registerstudie der National Cancer Database (NCDB) der USA an über 1 500 Patienten mit Dünndarmkarzinom und adjuvanter Chemotherapie gezeigt werden, dass im Stadium III (Vorliegen von Lymphknotenmetastasen) ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie zu erzielen ist (medianes Gesamt-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

überleben von 42,4 vs. 26,1 Monate, p> 0,001). Die endgültigen Daten o. g. BALLADE Studie bleiben also abzuwarten (Kitahara *et al.* 2018).
Die derzeit eingesetzten adjuvanten Schemata basieren in der Regel auf einem Fluoropyrimidin in Kombination mit Oxaliplatin (z. B. FOLFOX), welche analog dem kolorektalen Karzinom durchgeführt werden. Auch Irinotecan scheint beim Dünndarmkarzinom effektiv zu sein. Platinfreie Therapien scheinen hingegen nur wenig Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben (Locher *et al.* 2018).
Für Duodenalkarzinome empfehlen einige Autoren die adjuvante Radiochemotherapie. Eine retrospektive Analyse konnte für derartige Fälle ein signifikant verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Resektion zeigen (Kelsey *et al.* 2007). Betrachtet man allerdings die Rezidivlokalisationen, so finden sich auch hier vor allem systemische Metastasen (Peritoneum, Leber) und nur in etwa 10–18 % ein echtes Lokalrezidiv (Dabaja *et al.* 2004); die Radiochemotherapie ist daher nur als Zweitlinientherapie bei Lokalrezidiv oder bei R1/2 Situation zu empfehlen

Palliative Therapie (Palliation)

Palliation

Aufgrund geringer Inzidenz und somit schlechter Datenlage gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Standard Erstlinien-Chemotherapie für nicht-resektable oder metastasierte Dünndarmkarzinome. In Anlehnung an das Kolonkarzinom finden aber vorwiegend 5-FU-Regime in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX, CAPOX), Cisplatin oder Irinotecan (FOLFIRI) Anwendung. Einer französischen retrospektiven multizentrischen Cohortenstudie zufolge (NADEGE-Cohorte, n = 335 Pat.) wurde in 80 % der Fälle FOLFOX und in 12 % der Fälle FOLFIRI verabreicht. Das mediane Gesamtüberleben wird in retrospektiven Studien mit 12–13 Monaten für 5-FU-mono und mit 14–18 Monaten für FOLOFOX angegeben (Locher *et al.* 2018). Letzeres führte zu Ansprechraten von über 50 % (Overman *et al.* 2008), XELOX sogar zu 61 % (Overman *et al.* 2009).
Auch für das Dünndarmkarzinom werden zunehmend Kombinationstherapie mit Antikörpern erprobt, was aufgrund der hohen Rate an KRAS Mutationen naheliegt. Erste Ergebnisse derartiger Kombinationstherapien (z. B. mit Cetuximab, Erlotinib, Panitunumab, Bevacizumab) liegen bereits vor, bzw. werden im Rahmen derzeit laufender Studien in kürze verfügbar sein (Santini *et al.* 2010).

Nachsorge

Häufigste Metastasierungsorte des Dünndarmkarzinoms sind Leber und Lunge. Analog zur Nachsorge bei kolorektalen Karzinomen wird daher für die ersten 2 Jahre eine 3-monatige und für weitere 3 Jahre eine halbjährliche klinische und laborchemische Kontrolle mit körperlicher Untersuchung und Bestimmung der Tumormarker (wenn präoperativ erhöht) sowie eine Abdomensonographie und ein Röntgenthorax oder alternativ eine kombinierte CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen empfohlen. Keine Daten gibt es für eine systematische bildmorphologische (MR-Enterographie) oder endoskopische Nachsorge des Intestinuums selbst. Während eine palliativen Chemotherapie finden 8–12 wöchentliche klinische Kontrollen statt (Agrawal *et al.* 2007; Locher *et al.* 2018).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Was ist zu beachten?

- Dünndarmtumoren treten im Vergleich zu anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes sehr selten auf.
- Intestinale Adenokarzinome sind hier am häufigsten. Letztere sind vor allem im Duodenum und im oberen Jejunum anzufinden.
- Betrachtet man nur die Tumore des Jejunums und Ileums sind Neuroendokrine Karzinome häufiger
- Der Erkrankungsgipfel liegt hier im 6. Lebensjahrzehnt
- Zu den Risikofaktoren zählen u. a. hereditäre Polyposissyndrome. Überwachungsuntersuchungen werden für diese Patienten daher empfohlen.
- Aufgrund der unspezifischen Symptome und der oft spät einsetzenden klinischen Symptomatik werden Dünndarmtumore meist im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert
- Heute stehen moderne endoskopische (Kapselendoskopie, Ballonenteroskopie, Spiralendoskopie) und radiologische (MR-Enterographie und -Entroklysma, Dünnschicht-CT-Enterographie und -Enteroklysma) Verfahren mit hoher Sensitivität zur Verfügung.
- Eine frühe Diagnose und rechtzeitige Therapie sind die wichtigsten prognostischen Faktoren.
- Eine Heilung ist nur durch eine radikale chirurgische R0-Resektion möglich.
- Die Resektion von synchronen und metachronen Metastasen führt in einigen Fällen zum Langzeitüberleben
- Der Vorteil adjuvanter Chemotherapien konnte kürzlich anhand einer großen Registerstudie für das Stadium III gezeigt werden.
- Adjuvante und palliative Chemotherapieregime für diffus metastasierte oder lokal inoperable Dünndarmkarzinome sollten analog zum Kolonkarzinom mit FOLFOX oder verwandten Regimen durchgeführt werden
- Multimodale Therapieansätze bei primär inoperablen Duodenalkarzinomen können zur sekundären und dann potentiell kurativen Operabilität führen (Konversionstherapie).

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Heinemann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. B. W. Renz hat Forschungsunterstützung von Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Falk Foundation e.V. erhalten. D. Wilhelm war Berater oder Beiratsmitglied von Sony und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Intuitive Surg. und Sony erhalten. A. Kleespies, und HJ. Neumann geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Literatur

Agrawal S, McCarron EC, Gibbs JF et al (2007). Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. *Ann Surg Oncol* 14, 2263–2269.

Aktas H, & Mensink PB (2012). Small bowel diagnostics: current place of small bowel endoscopy. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 26, 209–220.

Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M et al (2014). Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 46, 97–104.

Askling J, Linet M, Gridley G et al (2002). Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *YGAST* 123, 1428–1435.

Aydin D, Sendur MA, Kefeli U et al (2017). Evaluation of Prognostic Factors and Adjuvant Chemotherapy in Patients With Small Bowel Adenocarcinoma Who Underwent Curative Resection. *Clinical colorectal cancer* 16, 220–227.

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E et al (2001). Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 91, 854–862.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD et al (2009). Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg. 249(1):63–71

Boriskin HS, Devito BS, Hines JJ et al (2009). CT enterography vs. capsule endoscopy. Springer-Verlag *Abdominal Imaging* 34, 149–155.

Chow JS, Chen CC, Ahsan H et al (1996). A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973–1990. *International journal of epidemiology* 25, 722–728.

Ciresi DL, & Scholten DJ (1995). The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. *The American surgeon* 61, 698–702– discussion 702–3.

Dabaja BS, Suki D, Pro B et al (2004). Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. John Wiley & Sons, Ltd *Cancer* 101, 518–526.

Ecker BL, McMillan MT, Datta J et al (2016). Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. John Wiley & Sons, Ltd *Cancer* 122, 693–701.

Elriz K, Carrat F, Carbonnel F et al CESAME study group (2013). Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflammatory Bowel Diseases* 19, 1823–1826.

Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH et al (2010). A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 199, 797–803.

Hammer MR, Podberesky DJ, & Dillman JR (2013). Multidetector computed tomographic and magnetic resonance enterography in children: state of the art. *Radiologic clinics of North America* 51, 615–636.

Hatzaras I, Palesty JA, Abir F et al (2007). Small-Bowel Tumors: Epidemiologic and Clinical Characteristics of 1260 Cases From the Connecticut Tumor Registry. American Medical Association *Arch Surg* 142, 229–235.

Hong SH, Koh YH, Rho SY et al (2009). Primary adenocarcinoma of the small intestine: presentation, prognostic factors and clinical outcome. *Japanese journal of clinical oncology* 39, 54–61.

Jess T, Loftus EV, Velayos FS et al (2006). Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 130, 1039–1046.

Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG et al (2007). Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 69, 1436–1441.

Kitahara H, Honma Y, Ueno M et al; Colorectal Cancer Study Group and Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (2018). Randomized phase III trial of post-operative chemotherapy for patients with stage I/II/III small bowel adenocarcinoma (JCOG1502C, J-BALLAD). *Japanese journal of clinical oncology* 49, 287–290.

Koo DH, Yun S-C, Hong YS et al (2011). Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. Karger Publishers *Oncology* 80, 208–213.

Koornstra JJ, Kleibeuker JH, & Vasen HFA (2008). Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *The lancet oncology* 9, 901–905.

Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S et al (2006). Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *The American journal of gastroenterology* 101, 2826–2832.

Locher C, Batumona B, Afchain P et al Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (2018). *Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 50, 15–19.

Maglinte DDT (2013). Fluoroscopic and CT enteroclysis: evidence-based clinical update. *Radiologic clinics of North America* 51, 149–176.

Makanyanga JC, & Taylor SA (2013). Current and future role of MR enterography in the management of Crohn disease. American Roentgen Ray Society *AJR. American journal of roentgenology* 201, 56–64.

Masselli G, Polettini E, Casciani E et al (2009). Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 251, 743–750.

May A, Albert J, Keuchel M et al (2010). [Capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel diseases. An updated statement by the endoscopy section of DGVS]. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York *Zeitschrift für Gastroenterologie* 48, 1384–1404.

Minardi AJ, Zibari GB, Aultman DF et al (1998). Small-bowel tumors. *J Am Coll Surg* 186, 664–668.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Möschler O, May A, Müller MK et al German DBE Study Group (2011). Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York *Endoscopy* 43, 484–489.

Ojha A, Zacherl J, Scheuba C et al (2000). Primary small bowel malignancies: single-center results of three decades. *Journal of clinical gastroenterology* 30, 289–293.

Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG et al (2012a). Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: a rescue strategy. Springer-Verlag *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16, 320–324.

Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG et al (2012b). 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. Springer-Verlag *Journal of gastrointestinal surger : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16, 682–691.

Overman MJ (2009). Recent advances in the management of adenocarcinoma of the small intestine. International Society of Gastrointestinal Oncology *Gastrointestinal cancer research: GCR* 3, 90–96.

Overman MJ, Kopetz S, Wen S et al (2008). Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 113, 2038–2045.

Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S et al (2009). Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *Journal of Clinical Oncology* 27, 2598–2603.

Overman MJ & Kunitake H (2019). Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-types-of-small-bowel-neoplasms; letzter Zugriff 27.Juli 2019

Pasha SF, Leighton JA, Das A et al (2008). Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6, 671–676.

Pennazio M, Rondonotti E, & de Franchis R (2008). Capsule endoscopy in neoplastic diseases. Baishideng Publishing Group Inc. *World J Gastroenterol* 14, 5245–5253.

Postgate AJ, Will OC, Fraser CH et al (2009). Capsule endoscopy for the small bowel in juvenile polyposis syndrome: a case series. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York *Endoscopy* 41, 1001–1004.

Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, et al (2012). Current status of device-assisted enteroscopy: Technical matters, indication, limits and complications. Baishideng Publishing Group Inc *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 4, 453–461.

Rompteaux P, Gagnière J, Gornet J-M et al (2019). Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol* 45, 331–335.

Rondonotti E, Pennazio M, Toth E et al European Capsule Endoscopy Group, Italian Club for Capsule Endoscopy (CICE), Iberian Group for Capsule Endoscopy (2008). Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York *Endoscopy* 40, 488–495.

Santini D, Fratto ME, Spoto C et al (2010). Cetuximab in small bowel adenocarcinoma: a new friend? *British journal of cancer* 103, 1305–author reply 1306.

Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K et al (2005). Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *The American journal of gastroenterology* 100, 27–37.

Sinha R, Murphy P, Sanders S et al (2013). Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease: comparison with surgical and pathological specimen. *Clinical radiology* 68, 917–927.

Sokhandon F, Al-Katib S, Bahoura L et al (2017). Multidetector CT enterography of focal small bowel lesions: a radiological-pathological correlation. Springer US *Abdominal radiology (New York)* 42, 1319–1341.

Stang A, Stegmaier C, Eisinger B et al (1999). Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *British journal of cancer* 80, 1440–1444.

Stell D, Mayer D, Mirza D et al (2004). Delayed diagnosis and lower resection rate of adenocarcinoma of the distal duodenum. Karger Publishers *Dig Surg* 21, 434–8– discussion 438–9.

Sun Y, Shen P, Stewart JH et al (2013). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *The American surgeon* 79, 644–648.

Swain P, & Fritscher-Ravens A (2004). Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut* 53, 1866–1875.

Talamonti MS, Goetz LH, Rao S et al (2002). Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. American Medical Association *Arch Surg* 137, 564–70– discussion 570–1.

Tennyson CA, & Semrad CE (2011). Advances in small bowel imaging. Current Science Inc. *Current gastroenterology reports* 13, 408–417.

Ugurlu MM, Asoglu O, Potter DD et al (2005). Adenocarcinomas of the jejunum and ileum: a 25-year experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 9, 1182–1188.

Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH et al (1996). Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology. 110(4):1020–7

Wittekind C (2017). TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage, 90–92

Yano T, & Yamamoto H (2009). Vascular, polypoid, and other lesions of the small bowel. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 23, 61–74.

Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N et al (2016). Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 59, 306–315.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.08

Kolonkarzinom

V. Heinemann, A. Schlesinger-Raab, J. Engel, J. Neumann, S. Stintzing, J. Mayerle, M. Sackmann, M. Gross, D. Modest, A. Khandoga, D. Wilhelm, J. Holch, G. Michl, T.S. Schiergens, M. Rentsch

Epidemiologie (Schlesinger-Raab, Engel)

Um die Vergleichbarkeit mit nationalen und internationalen Statistiken zu gewährleisten, sind Teile der hier präsentierten Angaben auf das kolorektale Karzinom (KRK, ICD10 C18–20) bezogen. Bei Altersverteilung und Überlebenskurven finden sich auch nach Kolon ICD10 C18) und Rektum ICD10 C19/C20) getrennte Darstellungen.

Das kolorektale Karzinom zählt mit etwa 59 000 jährlichen Neuerkrankungen und 25 000 Todesfällen weiterhin zu den häufigsten krebsbedingten Erkrankungen und Todesursachen in Deutschland. Es ist mit einem Anteil von 13 % an allen Malignomen bei Männern der dritthäufigste, bei Frauen mit 11 % der zweithäufigste Tumor. An der **Mortalität** hat es bei Männern und Frauen einen Anteil von 11 % und steht damit an dritter Stelle aller bösartigen Erkrankungen. Seit etwa 2003 ist die altersstandardisierte **Inzidenz** gesunken, die absoluten Fallzahlen sind seit 2009 rückläufig (Robert Koch-Institut, 1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen (Robert Koch-Institut, 2).

Neben dem sporadischen KRK, das die Mehrzahl aller Fälle ausmacht, treten schätzungsweise 20–30 % der Fälle familiär gehäuft auf, das bedeutet eine **familiäre Häufung** ohne die Identifikation konkreter genetischer Ursachen. Das mittlere Risiko, ein KRK zu entwickeln, ist bei Verwandten ersten Grades 2–3-fach erhöht. Ist das KRK des Indexpatienten vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten, oder sind mehrere Verwandte ersten Grades betroffen, kann das Risiko auf das 4-fache steigen, wobei sich hierunter bisher unentdeckte hereditäre KRK (wie z. B. **HNPCC/Lynch-Syndrom**) befinden können, die weniger als 5 % aller KRK ausmachen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

In Tabelle 1 sind wichtige epidemiologische Kenngrößen zum kolorektalen Karzinom aus verschiedenen Quellen nach Geschlecht stratifiziert dargestellt. Die Daten des Tumorregisters München (TRM) wurden anhand der epidemiologischen Kohorte des Einzugsgebietes aus den Diagnosejahren 1998 bis 2015 berechnet, Informationen zum TRM und seinem Einzugsgebiet finden sich unter (Tumorregister München).

Die 5-Jahres-Prävalenz beschreibt mit der Anzahl von knapp 210 000 lebenden Patienten, die in den letzten fünf Jahren diagnostiziert wurden, die Größe der Nachsorgekohorte in Deutschland.

Den Abbildungen 1 für Männer und Abbildung 2 für Frauen ist die prozentuale Verteilung der Patienten mit Kolonkarzinom auf die 5- Jahres-Altersklassen zu entnehmen (Säulen und Skalierung rechte Achse), wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Das mediane Erkrankungsalter und die Altersmittelwerte sind ebenfalls dargestellt. Die Linien und Skalierung der linken Achse zeigen mit der altersspezifischen Inzidenz das Erkrankungsrisiko in der jeweiligen Altersklasse (pro 100 000). Der hohe Anteil an Patienten, die 70 Jahre und älter sind (60 % der Männer und 68 % der Frauen), unterstreicht die Wichtigkeit der Berücksichtigung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

der Älteren bei der Erstellung von Leitlinien. Das Rektumkarzinom, das im Mittel drei Jahre früher diagnostiziert wird, ist im entsprechenden Kapitel im Detail dargestellt.

Abbildung 3 zeigt das Gesamt-, relative und erwartete Überleben separat für Kolon- und Rektumkarzinompatienten aus dem TRM, die zwischen 1998 und 2015 erstdiagnostiziert wurden. Das jüngere Alter der Rektumkarzinom-Kohorte ist an einem höheren erwarteten Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbaren Kohorte der Gesamtbevölkerung ersichtlich. Auch das Gesamtüberleben dieser Kohorte liegt etwas höher als das der Kolonkarzinompatienten, das relative Überleben zeigt sich jedoch ab dem 4. Jahr nach Erstdiagnose etwas schlechter, das bedeutet, dass mehr Patienten mit Rektumkarzinom als solche mit Kolonkarzinom am Tumor versterben.

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen Gesamt- und relatives Überleben aller kolorektalen Karzinomfälle stratifiziert nach Alter, woraus ersichtlich wird, dass das **tumorspezifische Überleben** erst im Alter ab 70 Jahren schlechter wird. Für alle Patienten unter 70 Jahren ist die Prognose im Wesentlichen unabhängig vom Alter.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die prognostische Relevanz der UICC-Stadien bei Diagnosestellung, ebenfalls stratifiziert nach Lokalisation in Kolon oder Rektum. In den Stadien I und II ist das tumorspezifische Überleben annähernd gleich, in den Stadien III und IV haben Patienten mit Rektumkarzinom ein etwas besseres tumorspezifisches Überleben, was an der besseren Möglichkeit zu adjuvanten und neoadjuvanten Begleittherapien in jüngeren Jahren liegen mag.

Tabelle 1 Epidemiologische Basiszahlen zum kolorektalen Karzinom.

	Kollektiv	Frauen	Männer
Neuerkrankungen			
BRD			
Jährliche Neuerkrankungen (ICD 10: C18–20) a	2014	26 638	32 413
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen a	2014	11,7 %	13,0 %
Rohe Inzidenz (ICD 10: C18–20) a	2014	64,5 je 100 000	81,7 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C18–20) a	2014	22,6 je 100 000	35,1 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Inzidenz (ICD 10: C18–20) b	1998–2015	63,0 je 100 000	78,8 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C18–20) b	1998–2015	25,1 je 100 000	40,4 je 100 000
Alter			
Tumorregister München			
Medianes Erkrankungsalter (in Jahren) b	1998–2015	74,7	70,3
Mittleres Erkrankungsalter (in Jahren) b	1998–2015	72,8	69,5
Erkrankungsalter (in Jahren) (10 % jünger als bzw. 10 % älter als) b	1998–2015	54,4 bzw. 88,5	54,5 bzw. 83,7
Medianes Sterbealter (tumorbedingt verstorben) b	1998–2015	79,2	74,1
Überleben			

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 1 *Epidemiologische Basiszahlen zum kolorektalen Karzinom.*

	Kollektiv	Frauen	Männer
USA			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relativ*) c	2010/2005	66,2 %/61,5 %	66,1 %/59,1 %
Tumorregister München			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relativ*) b	1998–2015	65,2 %/57,3 %	66,0 %/57,6 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (Gesamt-) b	1998–2015	55,1 %/41,2 %	55,7 %/40,6 %
Prävalenz			
5-Jahres-Prävalenz für Deutschland d	2010–2014	95 000	112 500
Sterbefälle			
BRD			
Jährliche Sterbefälle (ICD 10: C18–20) a	2014	11 621	13 404
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen a	2014	11,4 %	11,0 %
Rohe Mortalität (ICD 10: C18–20) a	2014	28,1 je 100 000	33,8 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C18–20) a	2014	7,7 je 100 000	13,0 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Mortalität (ICD 10: C18–20) b	1998–2015	28,4 je 100 000	35,6 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C18–20) b	1998–2015	9,4 je 100 000	16,7 je 100 000

a Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Download am 30.05.2018 unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (Daten vom 29112017)

b https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php C18-C20 Datenstand 1.2.2018

c Noone AM, Howlader N, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.

* Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Es berechnet sich aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und dem erwarteten Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. ASR steht für „Age Standardised Rate"

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

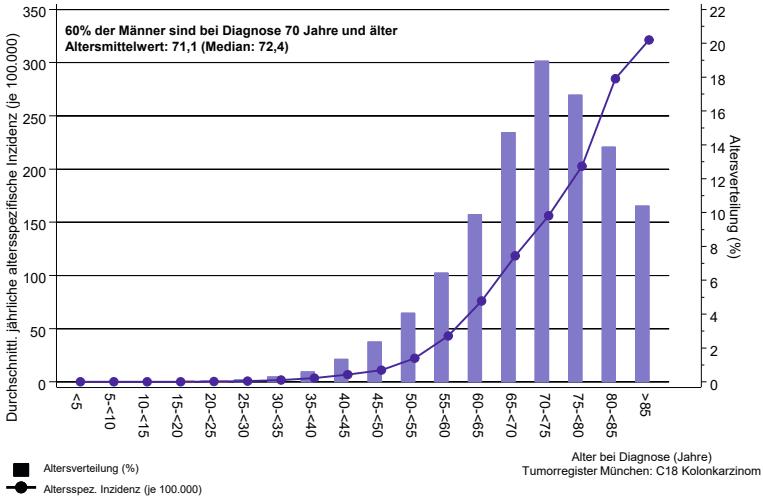


Abbildung 1 *Kolonkarzinom: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 7 524) 2008–2015*

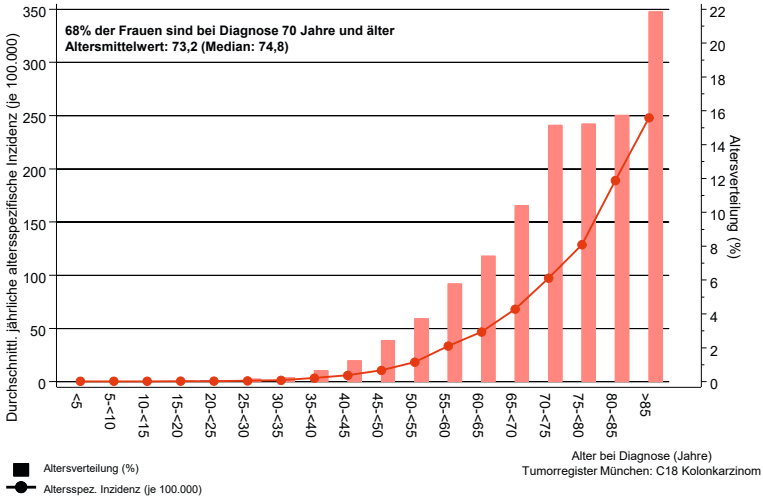


Abbildung 2 *Kolonkarzinom: Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Frauen (n = 6 697) 2008–2015*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

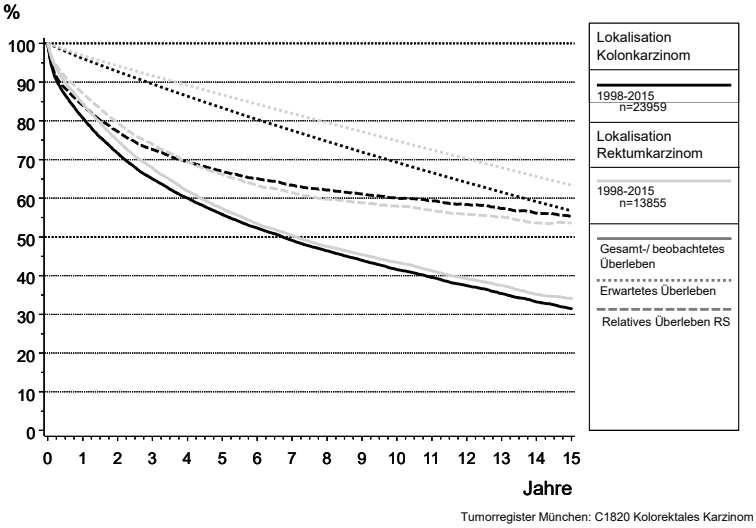


Abbildung 3 *Kolon- und Rektumkarzinom: Gesamtüberleben (beobachtet mit allen Todesursachen), relatives Überleben (Schätzung für das tumorspezifische Überleben an Hand einer bezüglich Alter und Geschlecht identischen Kohorte der Normalbevölkerung) und erwartetes Überleben*

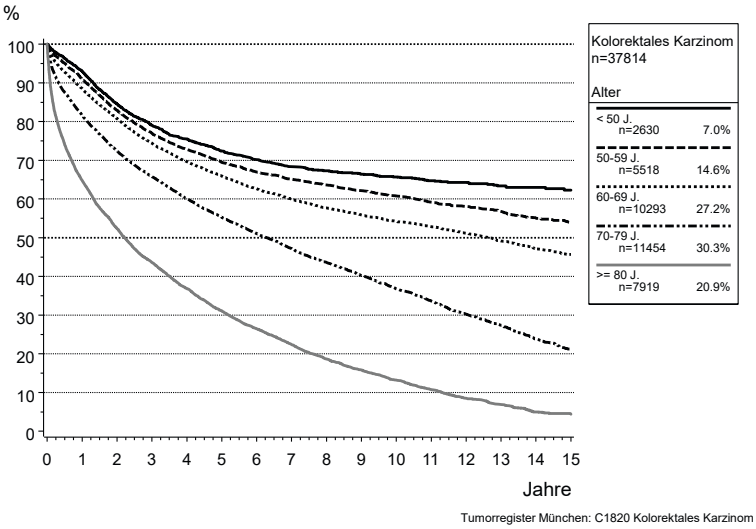


Abbildung 4 *Kolorektales Karzinom: Gesamtüberleben nach Alter (n = 37 814) 1998–2015*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

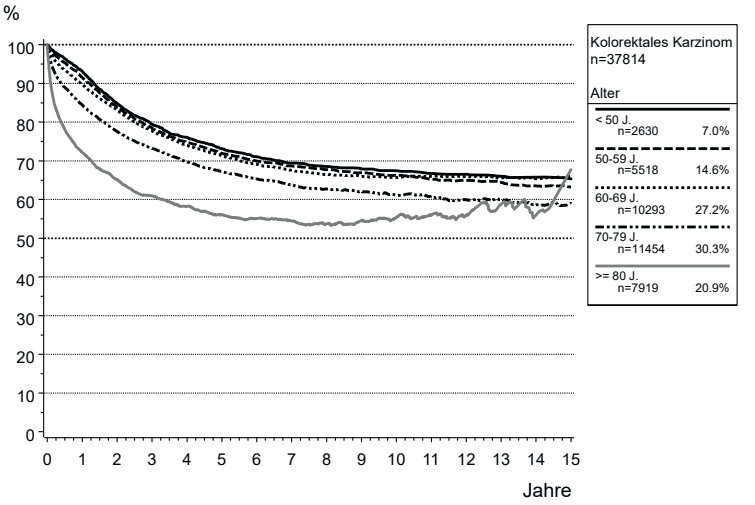


Abbildung 5 *Kolorektales Karzinom: Relatives Überleben (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) nach Alter (n = 37 814) 1998–2015*

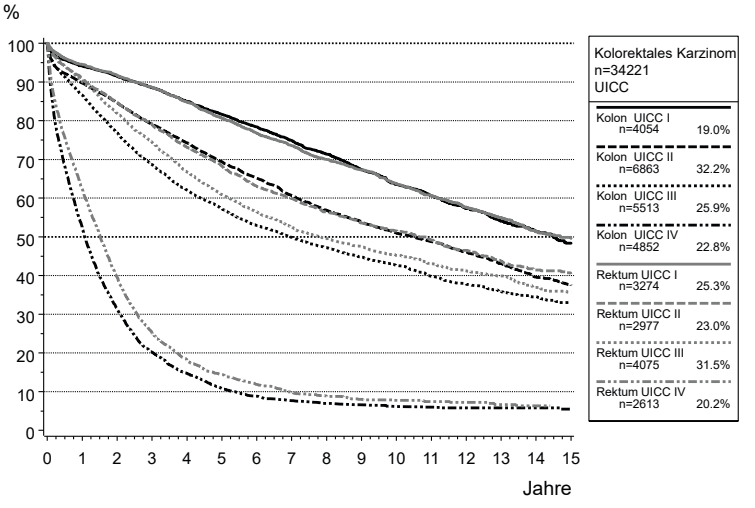
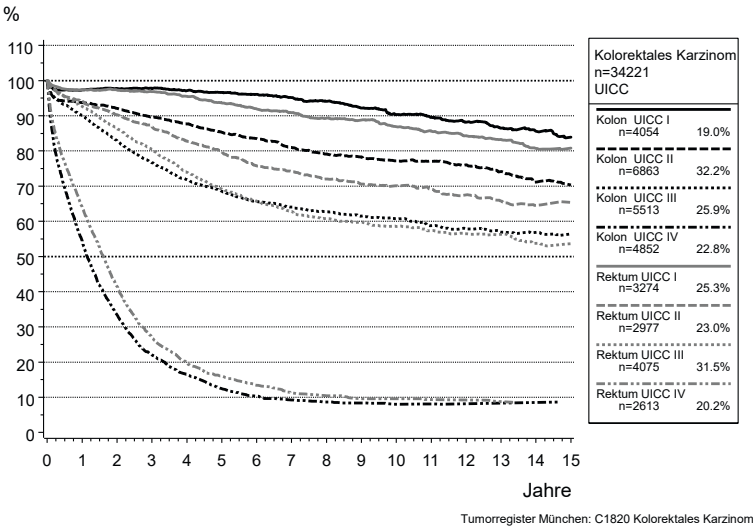


Abbildung 6 *Kolon- und Rektumkarzinom: Gesamtüberleben stratifiziert nach Lokalisation und UICC Stadien. Für das Rektumkarzinom wurde UICC aus pTNM und cTNM bei neoadjuvant behandelten Patienten generiert (n = 34 221) 1998–2015*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09



Tumorregister München: C1820 Kolorektales Karzinom

Abbildung 7 Kolon- und Rektumkarzinom: Relatives Überleben stratifiziert nach Lokalisation und UICC Stadien. Für das Rektumkarzinom wurde UICC aus pTNM und cTNM bei neoadjuvant behandelten Patienten generiert (n = 34 221) 1998–2015

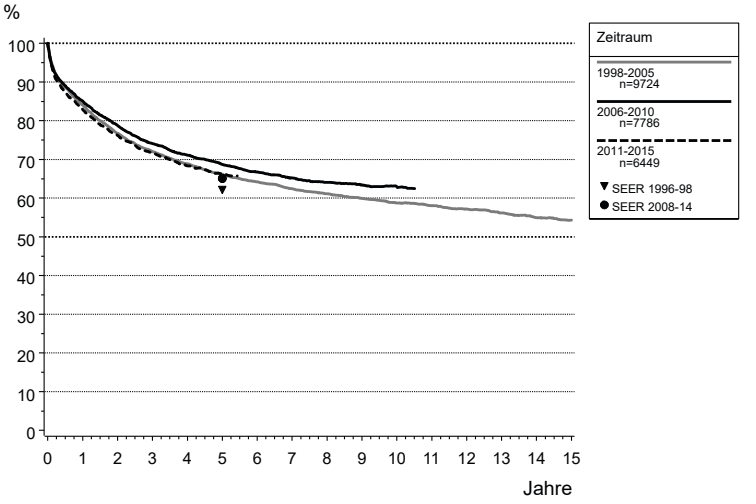


Abbildung 8 Kolonkarzinom: Relatives Überleben stratifiziert nach Zeiträumen (n = 23 959,1998–2015), zum Vergleich das relative 5-Jahres-Überleben zweier SEER-Kohorten.

Molekulare Karzinogenese (Neumann)

Im Jahre 1975 wurde von *Morson* und Mitarbeitern der Begriff der „Adenom-Karzinom-Sequenz" eingeführt. Er beschreibt die sowohl bei sporadischen als auch hereditären kolorektalen Karzinomen regelhaft beobachtete Entwicklung des invasi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

ven Karzinoms über adenomatöse Vorstadien in einem Zeitraum von 10–15 Jahren. 1990 ordneten *Fearon* und *Vogelstein* erstmals Mutationen verschiedener Gene einzelnen histologischen Entwicklungsstufen der kolorektalen Karzinogenese zu. Als „Modellerkrankungen" hat die Erforschung der beiden hereditären Kolonkarzinom-Syndrome FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) und HNPCC (hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom) entscheidend zum Verständnis des sporadischen kolorektalen Karzinoms beigetragen. In der Genese des sporadischen kolorektalen Karzinoms spielen drei Mechanismen eine wesentliche Rolle: Die chromosomale Instabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und die verstärkte Methylierung von Cytosin-phosphatidyl-Guanin(CpG)-Inseln der DNA (CpG-Insel-Methylator-Phänotyp, CIMP).

In chromosomal instabilen Tumoren findet sich wie bei der FAP meist eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatous polyposis coli). Ein Verlust beider Allele des APC durch Heterozygotieverlust (LOH) und Punktmutation oder Deletion führt zur Stabilisierung des Proto-Onkogens beta-Catenin, welches nach Übertritt in den Nukleus mit Transkriptionsfaktoren der Tcf/LEF-Familie interagiert und die Expression von Genen wie c-Myc und Cyclin D1 reguliert. Weitere Schritte in der Karzinogenese dieser Tumoren sind dann häufig die Mutation des Onkogens K-Ras, LOH von Chromosom 18q21 (Kandidatengene: DCC, Smad4, ITF-2) und die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 durch LOH und Mutation.

MSI-Tumoren sind mit nur 10–15 % aller sporadischen kolorektalen Karzinome seltener als CIN-Tumoren, die etwa 60 % ausmachen. Ihnen liegt, wie den erblichen HNPCC-Tumoren, ein DNA-Reparaturdefekt zugrunde. Mittlerweile sind neun humane Mismatch-Reparaturgene beschrieben: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH5, hMSH3, hMSH4, hMLH3. Während den HNPCC-Tumoren eine angeborene Mutation eines DNA-Reparaturgens zugrunde liegt, findet sich in sporadischen Mikrosatelliten-instabilen Tumoren meist eine Hypermethylierung des Promoters des hMLH1-Gens. Die Hypermethylierung der DNA führt zum „Silencing" der Transkription des betroffenen Gens. Im Falle von hMLH1 resultiert dies in einer defizienten Mismatch-Reparatur und der Akkumulation von Mutationen in multiplen Genen.

DNA-Hypermethylierung wird als weiterer wichtiger Mechanismus der kolorektalen Karzinogenese angesehen. CIMP ist darüber hinaus neben LOH, MSI und Einzelmutationen als weiterer Klassifikator des kolorektalen Karzinoms vorgeschlagen worden. CIMP ist dabei eng mit dem Vorhandensein der B-Raf-Mutation V600E und Mikrosatelliteninstabilität verknüpft. Basierend auf diesen Klassifikatoren ist eine Einteilung des kolorektalen Karzinoms in fünf und mehr molekulare Subentitäten vorgeschlagen worden (Jass, 2007). Der Genese von Karzinomen über serratierte Adenome liegen so vor allem CIMP, MSI und B-Raf-Mutationen zugrunde. Bei der Karzinogenese über villöse Adenome finden sich häufig Mutationen von APC und K-Ras sowie CIMP. Der „klassische" Weg der chromosomalen Instabilität mit Inaktivierung von APC und p53 geht dagegen regelhaft über tubuläre Adenome [7]. Die molekulare Klassifikation hat einen zunehmenden prognostischen und prädiktiven Stellenwert. So haben etwa MSI-Tumoren eine bessere Prognose als Mikrosatelliten-stabile Tumoren und Tumoren mit LOH von Chromosom 18q21 eine schlechtere Prognose als solche mit erhaltenen zwei Allelen des langen Arms von Chromosom 18. Der K-Ras-Mutationsstatus ist der erste etablierte prädiktive Marker für das kolorektale Karzinom. Es wird empfohlen, dass vor Einsatz der gegen den Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR gerichteten Antikörper Cetuximab und Panitumumab eine Sequenzierung von Kodon 12 und 13 des K-Ras-Gens erfolgt, da mutierte Tumoren nicht auf diese Medikamente ansprechen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Prävention und Screening (Mayerle)

Prävention

Weltweit finden sich bis zu 10-fache Unterschiede in der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms. Die höchsten Inzidenzraten werden in Europa und Nordamerika, die niedrigsten in wenig entwickelten afrikanischen und asiatischen Ländern beschrieben. Darüber hinaus weist die erste Generation von Nachfahren von Einwanderern aus einem Niedrig-inzidenzgebiet in ein Hochinzidenzgebiet bereits das gleiche Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms auf wie die Bevölkerung des Einwanderungslandes. Diese Beobachtungen werden als Hinweis für das Vorliegen von lebensstil- und ernährungsbedingten Risikofaktoren gewertet.
Auch wenn die Studienlage zum Teil kontrovers ist, werden zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms regelmäßige Bewegung, eine Gewichtsreduktion bei einem BMI > 25 kg/m^2 und eine an Ballaststoffen sowie eine an Obst und Gemüse reiche Ernährung empfohlen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Rotes Fleisch, Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen erhöhen dagegen das Risiko. Keine Empfehlungen werden aktuell zu Fischkonsum, Fettgehalt der Nahrung und Supplementation mit Vitaminen und Nahrungsergänzungsstoffen gemacht.
In zahlreichen Studien ist gezeigt worden, dass Acetylsalicylsäure (ASS), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Cyclooxygenase (COX)-2-Inhibitoren die Inzidenz von Kolonadenomen senken können (Dube *et al.*, 2007, Rostom *et al.*, 2007). Qualität und Design der Studien ist aber heterogen, zudem konnte bisher für keines der Medikamente in randomisiert kontrollierten Studien eine Senkung der Inzidenz auch des kolorektalen Karzinoms gezeigt werden. Darüber hinaus gilt es zu bedenken, dass es unter Dauertherapie mit ASS und NSAR zu gehäuften gastrointestinalen Blutungen und bei Therapie mit COX2-Inhibitoren zu einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse kommt. Aus diesem Grund kann eine Chemoprävention des sporadischen kolorektalen Karzinoms gegenwärtig nicht empfohlen werden. In einer kürzlich publizierten randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden 65 jährigen eine Chemoprävention mit Aspirin nicht nur zu einer höheren Sterblichkeit führt sondern auch zu einer erhöhten Inzidenz von Tumoren des Gastrointestinaltraktes inklusive colorektaler Tumore. Eine Chemoprävention kann also auch weiterhin nicht empfohlen werden (McNeil *et al.*, 2018a, McNeil *et al.*, 2018b, McNeil *et al.*, 2018c). Bei FAP und HNPCC hingegen kann in manchen Situationen eine Prävention erwogen werden (siehe Kapitel Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes).

Risikogruppen

Um das individuelle Risiko für ein kolorektales Karzinom abschätzen zu können, müssen sowohl die Familien- als auch die Eigenanamnese berücksichtigt werden. Es können drei Risikogruppen unterschieden werden: sporadisches, familiär gehäuftes und hereditäres kolorektales Karzinom. Etwa 70 % aller Fälle sind als sporadische Erkrankungen anzusehen, die Betroffenen sind in der Regel älter als 50 Jahre. Bis zu 25 % aller kolorektalen Karzinompatienten weisen eine familiäre Belastung ohne klaren Vererbungsmodus auf. Ist ein erstgradig Verwandter an einem kolorektalen Karzinom erkrankt, ist das Risiko etwa 2–3-fach erhöht im Ver-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

gleich zur Normalbevölkerung. Das Risiko steigt weiter mit der Zahl betroffener erstgradig Verwandter und einem jüngeren Erkrankungsalter der Verwandten. Das bei weitem höchste Risiko haben Patienten mit hereditären Syndromen, allerdings machen die hereditären kolorektalen Karzinome weniger als 5 % aller Fälle aus. Für die familiären Polyposis-Syndrome, das HNPCC-Syndrom, die hamartösen Polyposissyndrome und die hyperplastische Polyposis wird auf das Kapitel Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes verwiesen.

Das Risiko, nach kurativer Resektion eines sporadischen kolorektalen Karzinoms an einem metachronen kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei 1,5–3 %. Bei Entfernung eines großen (> 1 cm), insbesondere tubulovillösen oder villösen Adenoms ist das Risiko, im Laufe des Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, sogar 3,5–6,5-fach erhöht. Bei tubulären Adenomen unter 1 cm Größe scheint das Risiko dagegen nicht erhöht zu sein. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko assoziiert. Da die Colitis-assoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollten angepasst an eine Risikostratifizierung Überwachungskoloskopien erfolgen. (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens). Die Effektivität der Überwachungskoloskopie-Programme ist bis heute nicht in randomisiert kontrollierten Studien untersucht worden. Es gibt aber eine große Anzahl von Untersuchungen als Fallkontrollstudien und auch als Fallserien, die für eine Effektivität der Vorsorgekoloskopie bei der Colitis ulcerosa sprechen. In einer Metaanalyse fand sich kein signifikanter Effekt auf die Mortalität der CU-Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (Eaden *et al.*, 2001). Es konnte aber gezeigt werden, dass die kolorektalen Karzinome bei den Patienten, die im Rahmen eines Überwachungsprogramms gefunden wurden, in einem früheren Stadium erkannt wurden. Zur Festlegung der Überwachungsstrategie sollte bei allen CU-Patienten unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Kontrollkoloskopie mit Entnahme von zumindest zwei Biopsien aus jedem Kolonsegment, zusätzlich zu gezielten Biopsien zur Erfassung des Befallmusters, 6 bis 8 Jahre nach Beginn der Symptomatik/Diagnosestellung erfolgen (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens). Eine holländische Studie konnte zeigen, dass 22 % der CU-Patienten, die ein Karzinom entwickelten, dies schon vor dem Beginn der regulären Überwachungskoloskopien zeigten (Soderlund *et al.*, 2009). In der aktuellen Leitlinie der DGVS zur Colitis ulcerosa wird ein detailliertes Überwachungsprotokoll in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vorgeschlagen. Hier wird auch erläutert, dass Biopsien im Rahmen einer Chromoendoskopie sinnvoller sind als die bisher durchgeführten Stufenbiopsien (S3-Guideline Colitis ulcerosa). Nach 40-jähriger Krankheitsdauer einer Pancolitis ist mit einer Wahrscheinlichkeit der Karzinomentwicklung von 30 % auszugehen. Durch die Koinzidenz einer Colitis ulcerosa mit einer primär sklerosierenden Cholangitis wird das Risiko noch weiter gesteigert. Die Datenlage zum Morbus Crohn ist wesentlich schwächer, es muss aber, bezogen auf Ausdehnung und Erkrankungsdauer, von einem ähnlichen relativen Risiko ausgegangen werden.

Risikogruppen

Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Komplette Coloskopie. Eine komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

die KRK-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden. Bei Personen, die an der Koloskopie-Vorsorge/-Früherkennung entsprechend dieser Richtlinie teilnehmen, erübrigt sich das FOBT-Vorsorge/Früherkennungsverfahren. Eine obere Altersgrenze für die Vorsorge wird nicht gezogen, vielmehr wird darauf verwiesen, dass die individuelle Situation und Begleiterkrankungen hier berücksichtigt werden müssen. Durch eine kolokopische Polypektomie im Rahmen einer Vorsorgecoloskopie kann die Mortalität um 53 % gesenkt werden. Bei adäquater Nachkontrolle wird eine Reduktion des Risikos für ein colorektales Karzinom um 76–90 % gesenkt. Trotzdem nehmen nur 25 % der Versicherten das Angebot einer Vorsorgecoloskopie wahr (Daten kassenärztlichhe Vereinigung). Dabei liegt Bayern mit Hinblick auf die Akzeptanz des Angebots im bundesdeutschen Vergleich im unteren Drittel. Eine qualitätsgesicherte Sigmoidoskopie sollte Personen, die die Koloskopie als Vorsorge-/Früherkennungsmaßnahme ablehnen, angeboten werden. Zur möglichen Detektion proximaler Karzinome sollte zusätzlich zur Sigmoidoskopie eine jährliche FOBT-Durchführung erfolgen. Der Haemoccult-Test kann bei regelmäßiger ein- bis zweijährlicher Anwendung die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um 15–33 % senken. Seine Sensitivität für kolorektale Karzinome liegt aber nur bei etwa 30–35 % und für Adenome sogar nur bei 10–15 %. Bei Anwendung des Haemoccult-Tests zur Früherkennung wird eine jährliche Anwendung empfohlen, da diese der zweijährlichen Anwendung überlegen ist. Ein positiver Haemoccult-Test sollte nicht kontrolliert werden, sondern erfordert immer eine vollständige Koloskopie. Alternativ zum klassischen, Guiac-basierten Haemoccult-Test kann ein immunologischer Stuhlbluttest (fäkal-immunologischer Test, FIT) eingesetzt werden. Hier sollten aber die Leistungskriterien des Tests beachtet werden. Zu fordern ist eine mindestens 90 %ige Spezifität bei möglichst deutlich besserer Sensitivität im Vergleich zum konventionellen Haemoccult-Test (Hundt *et al.*, 2009). Andere Tests wie zum Beispiel der Nachweis von DNA-Veränderungen im Stuhl oder im Blut und andere enzymatische Stuhltests können nicht für die Vorsorge und Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen werden. Da die klassischen Tumormarker (CEA, CA19–9) meist erst bei fortgeschrittenen Karzinomen im Serum nachweisbar sind, sind sie als Screeningverfahren nicht geeignet. Die klassische Kolonkontrastdarstellung ist obsolet. Bei unvollständiger Koloskopie sollte eine CT-Kolonographie (CTK) oder MR-Kolonographie (MRK) erfolgen. In Studien ist klar demonstriert worden, dass die CTK für Polyen ab 1 cm Größe ähnliche Sensitivitäten erreichen kann wie die Koloskopie. Bei intermediären Polypen zwischen 6 mm und 9 mm ist sie der Koloskopie leicht, bei Befunden unter einem halben Zentimeter dagegen deutlich unterlegen. Die CT-Kolonographie und die MR-Kolonographie sollten nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden. Bei inkompletter Koloskopie (z. B. Adhäsionen) und fortbestehendem Wunsch des Patienten auf komplette Kolonbeurteilung sollte eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen. Die Kapsel-Koloskopie sollte nicht für die Darmkrebs-Vorsorge/-Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden.

Risiko-adaptierte Vorsorge

Während für die asymptomatische Bevölkerung ohne auffällige Familienanamnese der Start der Vorsorge ab dem 50. Lebensjahr empfohlen wird, sollte bei Ver-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

wandten ersten Grades von Personen mit einem kolorektalen Karzinom die erste Koloskopie bereits 10 Jahre vor der kolorektalen Karzinomdiagnose des erstgradig Verwandten, spätestens jedoch im Alter von 40–45 Jahren durchgeführt werden. Auch sollte bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit einem Adenom bereits eine Koloskopie 10 Jahre vor der Adenomdiagnose des Verwandten erfolgen. Entsprechend empfiehlt es sich, spätestens ab dem 35. Lebensjahr gezielte Familienanamnesen durchzuführen, die das individuelle Risiko des Patienten erfassen. Nur auf diese Weise ist ein individuelles, risikoadaptiertes Screening möglich.
Unabhängig von der Aktivität einer Colitis ulcerosa, sollte bei Patienten mit ausgedehntem Befall 8 Jahre und bei Patienten mit nur linksseitigem oder distalem Befall 15 Jahre nach Erstdiagnose alle 1–2 Jahre eine Koloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien erfolgen. Finden sich einzelne niedriggradige Dysplasien (intraepitheliale Neoplasien), wird die Koloskopie alle 2–6 Monate wiederholt. Eine prophylaktische Kolektomie ist indiziert bei Nachweis von multiplen niedriggradigen Dysplasien, einzelnen hochgradigen Dysplasien und makroskopischen Läsionen mit niedriggradiger Dysplasie. Trotz erhöhtem Risiko bei Morbus Crohn werden aufgrund fehlender Studien über die Screeningempfehlungen für die Normalbevölkerung hinaus generell keine häufigeren Untersuchungen empfohlen. Gesonderte Empfehlungen gelten für die hereditären Tumorerkrankungen, siehe hierzu das entsprechende Spezialkapitel.

Nachsorge nach Polypektomie

Wird bei einer Koloskopie ein Polyp gefunden und abgetragen, ist in jedem Fall eine histologische Aufarbeitung erforderlich. Am häufigsten finden sich Adenome. Das Risiko des Adenomträgers und somit die Empfehlung für weitere Kontrollen sind abhängig von der Anzahl, der Größe und der Histologie der gefundenen Adenome (Tabelle 2). Von einem niedrigen Risiko ist auszugehen, wenn lediglich 1–2 Adenome gefunden werden, die < 1 cm sind und die eine niedriggradige intestinale Neoplasie aufweisen. In diesem Fall wird ein Kontrollintervall von 5 Jahren empfohlen. Als Adenomträger mit mittlerem Risiko sind folgende Personen einzugruppieren: 3–10 Adenome < 1 cm, mindestens ein Adenom ≥ 1 cm, ein Adenom mit villöser oder tubulo-villöser Histologie oder ein Adenom mit hochgradiger intestinaler Neoplasie. Findet sich ein solcher Befund, ist eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren indiziert. Wurde ein Polyp nicht vollständig abgetragen, so wird eine frühzeitige Kontrolle nach 2–6 Monaten empfohlen. Finden sich mehr als 10 Adenome, sollte ein Kontrollintervall unter 3 Jahren empfohlen werden. Bei serratierten Adenomen wird wie bei den Hochrisiko-Adenomen ein Kontrollintervall von 3 Jahren empfohlen. Findet sich bei der Kontrollkoloskopie dann ein unauffälliger Befund, ist hier in jedem Fall ein Kontrollintervall von 5 Jahren zu empfehlen. Sporadische nichtneoplastische Polypen unter 1 cm Größe müssen nicht nachkontrolliert werden. Hier empfiehlt sich die nächste Koloskopie nach 10 Jahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 2 *Empfehlungen zur Überwachungskoloskopie nach Polypektomie.*

Situation	Risiko	Koloskopie-intervall
Singuläre hyperplastische Polypen	normal	10 Jahre
1–2 tubuläre Adenome < 1 cm, keine höhergradige intraepitheliale Neoplasie	niedrig	5 Jahre*
3–10 Adenome < 1 cm	mittel	3 Jahre*
1 Adenom ≥ 1 cm	mittel	3 Jahre*
Adenom jeder Größe mit villöser Histologie oder/und hochgradiger intraepithelialer Neoplasie	mittel	3 Jahre*
Traditionell serratiertes Adenom, sessiles serratiertes Adenom oder gemischter Polyp jeder Größe	mittel	3 Jahre*
> 10 Adenome jeder Größe	hoch	< 3 Jahre*
Abtragung in mehreren Stücken (Piecemeal-Technik) oder histologisch nicht dokumentierte komplette Abtragung	Kontrolle der Abtragungsstelle nach 2–6 Monaten, weitere Kontrollintervalle siehe oben	

* Nach unauffälliger Kontrollkoloskopie weitere Kontrollen in 5-jährigem Abstand

Pathologie und Tumorausbreitung (Neumann)

Lokalisation

Kolorektale Karzinome treten im Dickdarm überwiegend im Rektosigmoid (mindestens 55 %) auf. Anatomisch haben Rektum und Colon sigmoideum keine exakte Grenze. Man definiert die Rektumlänge gemessen ab der Linea dentata mit 12 cm, ab der Anokutanlinie mit 16 cm.
An zweiter Stelle sind proximale bzw. rechtsseitige Kolonkarzinome zu nennen mit 13 % im Bereich des Zökums und 9 % im Colon ascendens. Selten beobachtet man die Tumoren im Colon transversum (11 %) und im Colon descendens (6 %). Mehrfachkarzinome liegen nur in 2–3 % der Fälle vor.
In den letzten Jahrzehnten ist eine stetige Umverteilung der Adenome und Kolonkarzinome über den gesamten Dickdarm aufgefallen. Altersabhängig (> 70 Jahre) und geschlechtsbezogen (bevorzugt Frauen) findet sich eine Inzidenzzunahme rechtsseitiger Kolonkarzinome bei gleichzeitiger Inzidenzabnahme rektosigmoidaler Neoplasien.

Histopathologische Klassifikation (WHO 2010)

Mehr als 90 % der Karzinome im Dickdarm sind Adenokarzinome. Von den konventionellen Adenokarzinomen (NOS) mit tubulärem oder kribriformem Wachstumsmuster sind verschiedene histopathologische Varianten abzugrenzen (Tabel-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

le 3) (Bosmann *et al.,* 2010). Vor allem die muzinösen, siegelringzelligen, medullären, serratierten, kribriform-komedoartigen oder solid-undifferenzierten Subtypen zeigen eine Assoziation mit spezifischen molekularen Veränderungen und besitzen abhängig von ihrem Mikrosatelliten-Status (MSI) eine eigene prognostische Relevanz (Kirchner and Reu, 2008, Neumann *et al.*, 2012).

Seltene Tumoren sind:

- Karzinoide (siehe Kapitel Neuroendokrine Neoplasien des GastroEnteroPankreatischen Systems)
- Lymphome (siehe Kapitel Gastrointestinale Lymphome)
- Maligne und benigne Bindegewebstumoren

Grading

Konventionelle Adenokarzinome (NOS) werden anhand der strukturellen Atypien in drei Differenzierungsgrade (G1–G3) eingeteilt. Dabei können G1- und G2-Tumoren als low-grade und G3-Tumoren und undifferenzierte Karzinome als high-grade zusammengefasst werden. Gut differenzierte Karzinome (G1) lassen in > 95 % der Tumorformationen ein glanduläres Baumuster erkennen. Mäßig differenzierte Karzinome (G2) zeigen in 50–95 % der Tumorformationen eine Drüsenstruktur, gering differenzierte Karzinome (G3) in nur noch 0–49 % der Tumorformationen. Die Kategorie undifferenziertes Karzinom (G4) ist für Karzinome ohne Drüsenformationen, Schleimproduktion und Ausschluss einer neuroendokrinen, plattenepithelialen oder sarkomatoiden Differenzierung reserviert (Bosmann *et al.,* 2010).
Die Beobachtung, dass Dickdarmkarzinome mit Mismatch-Reparaturdefekt und MSI eine signifikant günstigere Prognose und ein geringes Fernmetastasierungsrisiko haben, wird auch in der aktuellen WHO-Klassifikation der maligen Tumoren

Tabelle 3 Histopathologische Klassifikation der Kolonkarzinome.

	%	ICD-O
Adenokarzinome NOS	85–90	8140/3
Muzinöse Adenokarzinome	5–10	8480/3
Siegelringzellkarzinome	1	8490/3
Medulläre Karzinome		8510/3
Mikropapilläre Karzinome		8265/3
Adenokarzinome vom kribriform-komedoartigen Typ		8201/3
Serratierte Adenokarzinome		8213/3
Adenosquamöse Karzinome		8560/3
Plattenepithelkarzinome		8070/3
Undifferenzierte Karzinome		8020/3
Spindelzell-Karzinom		8032/3

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

des Gastrointestinaltraktes von 2010 berücksichtigt (Bosmann *et al.,* 2010, Neumann *et al.*, 2012). Speziell wird in der neuen Fassung eine molekulare Graduierung für die muzinösen, siegelringzelligen, medullären, serratierten, kribriformkomedoartigen oder solid-undifferenzierten Subtypen des Dickdarmkarzinoms vorgeschlagen. Bisher wurden diese Subtypen nach der Morphologie per Definition als G3- oder G4-Karzinome eingestuft. Jetzt sollen diese Tumoren bei einem Anhalt für MSI als low-grade Karzinome und bei einem Anhalt für MSS als high-grade Karzinome graduiert werden. Anstelle der MSI-Diagnostik kann für die molekulare Graduierung sporadischer Karzinome die technisch einfachere und kostengünstigere Immunhistochemie für hMLH1 und hMSH2 eingesetzt werden, da Expressionsverluste von hMLH1 oder hMSH2 signifikant mit MSI korrelieren (Bertagnolli *et al.*, 2009). Bei negativer Immunhistochemie für hMLH1 oder hMSH2 werden die muzinösen, siegelringzelligen, medullären, serratierten, kribriform-komedoartigen oder solid-undifferenzierten Karzinome als low-grade und bei positiver Immunhistochemie als high-grade bewertet.

Pathologische Klassifikation nach dem TNM-System (UICC 2009, 7. Auflage)

Entscheidender Prädiktor für die Prognose des primären kolorektalen Karzinoms ist nach wie vor das pathologische, postoperative Tumorstadium (pT). Gültig ist die Einteilung nach dem TNM-System der UICC (Tabelle 4). Die lokale Tiefeninfiltration der Kolonkarzinome ist das entscheidende Kriterium für die Bestimmung des Tumorstadiums. In 75 % der Fälle beobachtet man dabei eine expansiv-kohäsive Invasionsfront, in 25 % der Fälle liegt ein infiltrativ-dissoziiertes Wachstumsmuster vor (sog. Tumorbudding). Das Ausmaß des Tumorbuddings kann als zusätzlicher Parameter für die Risikobewertung von pT1-Karzinomen herangezogen werden. Tumor-Budding wird definiert als histologischer Nachweis von Tumorzell-Clustern (fünf oder weniger Zellen) entdifferenzierter oder isolierter Tumorzellen an der Invasionsfront. Dabei soll die Invasionsfront mit 200-facher Vergrößerung mikroskopiert werden und die Grade 1 mit 0–4; 2 mit 5–9 und 3 mit > 9 Buddings oder Tumorzell-Cluster bestimmt werden. Ein Tumor-Budding Grad 2 oder 3, d. h. > 4 Buddings oder Cluster an der Invasionsfront waren in mehreren Studien ein zusätzlicher Parameter für ein erhöhtes Risiko von Lymphknotenmetastasen (Tabelle 5)
Aufgrund der unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit einer regionalen lymphogenen Metastasierung teilt man pT1-Karzinome zusätzlich in low-risk und high-risk Fälle ein (Tabelle 5). Hoch bis mittelhoch differenzierte Adenokarzinome (G1/G2) ohne Lymphgefäßeinbrüche (L0) und Submukosainvasion ≤ 1 000 µm sind – nach vollständiger Tumorentfernung – Fälle mit geringem Risiko einer lymphogenen Metastasierung (weniger als 2 %).
Ein hohes Risiko (20 %) besteht dagegen bei schlecht differenzierten und undifferenzierten Karzinomen (G3/G4), bei Karzinomen mit Lymphgefäßinvasion (L1), Submukosainvasion > 1 000 µm und bei Karzinomen, die nicht sicher vollständig entfernt wurden (R1/R2) (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 4 *TNM-System der UICC für Kolon- und Rektumkarzinome.*

Primärtumor	
pTis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria[1]
pT1	Tumor infiltriert Submukosa
pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria
pT3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
pT4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen[2,3] und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
pT4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
pT4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

[1]Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.
[2]Direkte Ausbreitung in der Kategorie T4b schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z. B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom und für Tumoren in retroperitonealer Lokalisation die direkte Invasion anderer Organe oder Strukturen auf dem Wege der Ausbreitung jenseits der Muscularis propria.
[3]Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als T4 klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgewebe nachweisbar, soll der Tumor in Abhängigkeit von der Tiefe der Wandinfiltration als pT1–3 klassifiziert werden

Tabelle 5 *Risikostratifizierung für pT1-Kolonkarzinome.*

Risiko	**Tumor-grad**	**Gefäßeinbrüche**	**Sm-Klassifikation**	**Infiltrations-tiefe**	**R-Status**	**Budding**
Low-risk	G1/G2	L0, V0	Sm1, Sm2	≤ 1 000 µm	R0	Grad 1
High-risk	G3/G4	L1 und/oder V1	Sm3	> 1 000 µm	R1, R2	Grad 2 oder 3

Weitere morphologische Kriterien mit prognostischer Relevanz

Prognostisch ungünstig ist z. B. eine Invasion lymphatischer (L) und venöser (V) Gefäße, eine perineurale Tumorinfiltration (Pn) sowie eine Dedifferenzierung des Tumors an der Invasionsfront (sog. „budding").
Prognostisch günstig ist eine lymphoide Infiltration des Tumors bzw. des peritumorösen Gewebes mit Ausbildung von sogenannten Crohn's-like lesions. Nach den Leitlinien sind folgende prognostisch bedeutsame histopathologische Charakteristika zu nennen:

- Tumortyp nach WHO-Klassifikation
- Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation)
- Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Mindestanzahl der zu untersuchenden Lymphknoten: 12
- Grading

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

- Abstand von den Resektionsränder
- R-Klassifikation

Lymphogene Metastasierung

Kolonkarzinome metastasieren meist lymphogen. Die Lymphabflusswege des Kolons verlaufen entlang der großen Arterien: A. ileocolica, A. colica dextra, den beiden Ästen der A. colica media und dem kurzen Stamm der A. mesenterica inferior mit der A. colica sinistra und den Aa. sigmoideae (Tabelle 6).
Die Inzidenz einer lymphatischen Tumorinvasion schwankt zwischen 8 % und 73 % und steigt stetig mit dem Tumorstadium und dem Tumorgrad an. Entsprechend dem Lymphabfluss finden sich erst Lymphknotenmetastasen, wenn der Tumor die Muscularis mucosae durchbrochen hat. Üblicherweise wird bei der operativen Tumorentfernung eine regionäre Lymphadenektomie vorgenommen. Eine Ausnahme bildet das in einem gestielten Adenom entstandene, nicht gering differenzierte Adenokarzinom ohne Lymphgefäßeinbruch (L0) mit Infiltration des Adenomstiels. Hier genügt wegen der äußerst geringen, praktisch zu vernachlässigenden lymphogenen Metastasierungswahrscheinlichkeit die vollständige lokale Abtragung mit ausreichendem Sicherheitsabstand.
Die regionären Lymphknoten sind den verschiedenen anatomischen Bezirken und Unterbezirken zuzuordnen (Tabelle 6). Bei Tumorbefall der LK liegt ein N1(a–c)- bzw. N2(a, b)-Stadium (Tabelle 7) vor. Als Regel gilt, dass 12 oder mehr Lymphknoten aus dem perikolischen bzw. perirektalen Fettbindegewebe zu untersuchen sind.
„Tumor deposits" (Satelliten) sind makroskopische oder mikroskopische Nester oder Knötchen (mit Krebszellen) im Lymphabflussgebietes eines primären Karzinoms, die diskontinuierlich vom Primärtumor auftreten ohne histologischen Nachweis von Residuen regionärer Lymphknoten oder einer identifizierbaren Gefäßstruktur oder Perineuralscheideninvasion. Wenn eine Gefäßwand in der HE, einer Elastica oder anderen Färbungen identifizierbar ist, sollte dies als Veneninvasion (V1/2) oder Lymphgefäßinvasion (L1) klassifiziert werden. Wenn Nervenstrukturen identifizierbar sind sollte dies als Pn1 klassifiziert werden. Das Vorhandensein von Tumorknötchen ändert nicht die T/pT-Kategorie des Primärtumors. Geändert wird die N/pN-Kategorie in N1c/pN1c, sofern keine regionären Lymphknotenmetastasen vorliegen (Tabelle 7).
Tumorbefall oder Tumorfreiheit der Grenzlymphknoten am Gefäßabsetzungsrand sind zu registrieren. Extraregionale Lymphknotenmetastasen, z. B. paraaortal, gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen (M1a (LYM)).
definitionsgemäß als Fernmetastasen (M1a (LYM)).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 6 Lokalisation der regionären Lymphknoten des Kolonkarzinoms.

Primärtumor	Lokalisation der LK
Zökum	ileokolische und rechte kolische LK
Colon ascendens	ileokolische, rechte und mittlere kolische LK
Flexura coli dextra	rechte und mittlere kolische LK
Colon transversum	rechte, mittlere und linke kolische LK und LK an der A. mesenterica inferior
Flexura coli sinistra	mittlere und linke kolische LK und LK an der A. mesenteria inferior
Colon descendens	linke kolische LK und LK an der A. mesenterica inferior
Colon sigmoideum	linke kolische und Sigma-LK, LK an der A. rectalis superior und an der A. mesenterica inferior sowie rektosigmoidale LK
Rektum	LK an den Aa. rectalis superior, media und inferior, A. mesenterica inferior, A. iliaca interna, mesorektale (pararektale), laterale sakrale und präsakrale LK sowie sakrale LK am Promontorium (Gerota)

Tabelle 7 Klassifikation der regionären Lymphknoten.

pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten N1a Metastasen in 1 regionären LK N1b Metastasen in 2 bis 3 regionären LK N1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre LK-Metastasen
pN2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten N2a Metastasen in 4 bis 6 regionären LK N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären LK

Fernmetastasen

Beim kolorektalen Karzinom finden sich häufig Lebermetastasen (70–80 %; M1a (HEP)) entsprechend dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge (10–35 %; M1a (PUL)), gefolgt von Skelettmetastasen (M1a (OSS)), Befall der Nebennieren (M1a (ADR)) und des Gehirns (M1a (BRA)). In 17–32 % der Fälle beobachtet man eine peritoneale Aussaat (M1b (PER)) (Tabelle 8).

Die Wahrscheinlichkeit einer syn- bzw. metachronen Metastasierung wird durch verschiedene Faktoren des Primärtumors beeinflusst. Die Inzidenz steigt dabei mit zunehmender T- und N-Kategorie und abnehmender Tumorzelldifferenzierung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Die Kategorie pM1 (Fernmetastasen) kann wie folgt spezifiziert werden:
Lunge (PUL), Knochen (OSS), Leber (HEP), Hirn (BRA), Lymphknoten (LYM), Knochenmark (MAR), Pleura (PLE), Peritoneum (PER), Nebenniere (ADR), Haut (SKI), andere Organe (OTH).

Resektionsränder

Das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben (Tabelle 9).
Aufgrund der prognostischen Bedeutung der R-Klassifikation ist diese zwar nicht obligater, jedoch unerlässlicher Bestandteil der Dokumentationssysteme (ADT/Deutsche Krebsgesellschaft) und essentiell bei der Tumorklassifikation neben der Erfassung der anatomischen Tumorausbreitung durch die TNM-Kategorien. Im Hinblick auf die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation sollte stets die Fernmetastasierung mit eingeschlossen werden.

Tumorklassifikation, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Die Therapie, aber auch die Prognose des Kolonkarzinoms hängen entscheidend davon ab, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist. Deshalb sind exakte Systeme für die Stadieneinteilung entwickelt worden. Früher war die Einteilung nach *Dukes* verbreitet. Diese Einteilung ist zugunsten des differenzierteren Systems der TNM-Klassifikation (UICC 2009) aufgegeben worden (Tabellen 4 bis 10).

Tabelle 8 Klassifikation der Fernmetastasen.

pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
	M1a Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre LK), ohne Peritonealmetastasen
	M1b Metastasen in mehr als einem Organ
	M1c Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen

Tabelle 9 Pathologische R-Klassifikation.

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor am Resektionsrand
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Die klinische Klassifikation beruht auf den vor der Therapie erhobenen Befunden, insbesondere Endoskopie, Ultraschall, CT (cTNM). Die pathologische Klassifikation pTNM erfolgt nach Resektion und histologischer Aufarbeitung. Ein nach neoadjuvanter Therapie erhobenes Tumorstadium wird durch das Präfix y gekennzeichnet (yTNM). Die Differenzierung eines Tumors wird als „histopathologisches Grading" bezeichnet und mit G1 (gut differenziert) bis G4 (undifferenziert) eingeteilt (Tabelle 11). Die Frage, ob nach einer Resektion noch ein mikroskopischer oder makroskopischer Tumorrest verblieben ist, wird durch die R-Klassifikation beschrieben. Weitere histologische Charakteristika sind die Frage der Lymphgefäßinvasion (L0: keine Lymphgefäßinvasion, L1: Lymphgefäßinvasion nachweisbar), die Infiltration venöser Gefäße (V0: keine Veneninvasion, V1: mikroskopische Veneninvasion und V2: makroskopische Veneninvasion) sowie eine Perineuralscheideninfiltration (Pn0: keine perineurale Invasion, Pn1: perineurale Invasion); siehe Kapitel Pathologie und Tumorausbreitung.

Tabelle 10 Stadiengruppierung Kolon- und Rektumkarzinome (UICC 2017).

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1 ,T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1c

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 11 Fakultative Deskriptoren in der TNM-Klassifikation (UICC 2009).

G – Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
R – Klassifikation, Residualtumor	
Das Vorhandensein eines Residualtumors wird durch die R-Klassifikation beschrieben.	
RX	Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
L – Lymphgefäßinvasion	
LX	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion
V – Veneninvasion	
V0	Keine Veneninvasion
V1	Mikroskopische Veneninvasion
V2	Makroskopische Veneninvasion
Pn – Perineuralscheiden Infiltration	
PnX	Perineuralscheideninfiltration kann nicht beurteilt werden
Pn0	Keine Perineuralscheideninfiltration
Pn1	Perineuralscheideninfiltration

Stadienabhängige Prognose

Es sind eine Reihe von klinischen, histologischen und molekulargenetischen Prognosefaktoren beschrieben worden und auch der Chirurg selbst bzw. die chirurgische Klinik sind als Prognosefaktoren identifiziert worden. Der mit Abstand wichtigste Prognosefaktor ist jedoch das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Therapie (Abbildung 8). Im Stadium UICC I beträgt das relative Überleben (bereinigt um nicht tumorbedingte Todesfälle) nach 5 Jahren 96 %, im Stadium II 85 %, Stadium III 61 %, Stadium IV nur 9 % (Abbildung 9). Allerdings gibt es vereinzelt auch im Stadium IV Langzeitverläufe: Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Stadium bei knapp 5 %.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Der Lymphknotenquotient, d. h. das Verhältnis tumorbefallener Lymphknoten zur Gesamtzahl resezierter Lymphknoten stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und erlaubt eine exaktere Prognosestratifizierung als der pN-Status (Rosenberg *et al.*, 2010). Das Lebensalter hat nur einen geringfügigen Einfluss auf das relative Überleben: Lediglich Patienten in einem Alter von über 80 Jahren haben nach 5 Jahren eine etwa 10 % schlechtere Überlebensrate (Abbildung 7).

Zytologische, histologische und molekular-genetische Prognosefaktoren

Für das Kolon- und Rektumkarzinom sind eine Reihe von zytologischen, histologischen und molekulargenetischen Prognosefaktoren beschrieben worden. Der Nachweis Zytokeratin-positiver Zellen im Knochenmark (disseminierte Tumorzellen) verschlechtert die Prognose ebenso wie ein Einbruch der Tumorzellen in Lymphgefäße oder Venen. Mit zunehmendem Verständnis der molekulargenetischen Abläufe der Tumorentstehung sind molekulargenetische Ereignisse beschrieben worden, die mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert sind. Hierzu gehören Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen sowie chromosomale Deletionen (siehe Abschnitt Molekulare Karzinogenese). Diese Faktoren haben jedoch weniger Einfluss auf die Prognose als das Tumorstadium.

Langzeitprognose

Für die Langzeitprognose von Patienten nach Kolonkarzinom ist das Risiko für Zweitneoplasien entscheidend. Dieses Risiko ist bei Patienten mit hereditärer Tumordisposition erheblich gesteigert, weshalb es wichtig ist, die entsprechenden Patienten zu identifizieren und ihnen eine gezielte Nachsorge bzw. Vorsorgestrategie zur Früherkennung von Zweitneoplasien anzubieten (siehe Kapitel Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes).
Die häufigste Form des erblichen Darmkrebses ist das HNPCC (hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom). Wenn die Amsterdam-II-Kriterien (Tabelle 12) erfüllt sind, was selten der Fall ist, muss von einem erblichen Darmkrebs (HNPCC) ausgegangen werden. Viel häufiger sind die weiter gefassten anamnestischen, klinischen oder pathologischen Bethesda-Kriterien (Tabelle 13) erfüllt, die einen Hinweis auf das Vorliegen dieser Erkrankung geben können.
Wenn eines der Bethesda-Kriterien erfüllt ist, muss an das Vorliegen einer erblichen Tumordisposition für das Kolonkarzinom gedacht werden und es sollte eine entsprechende weitere Diagnostik eingeleitet werden, wie sie in dem erwähnten Kapitel detailliert dargestellt ist. Dabei steht eine fundierte Familienanamnese im Vordergrund. Erhärtet werden kann der Verdacht durch die Untersuchung des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität bzw. auf einen Ausfall der Mismatch-Reparaturgen-Produkte. Patienten mit HNPCC weisen im Vergleich zu Patienten mit einem sporadischen Kolonkarzinom zwar bei gleichem Tumorstadium eine bessere 5-Jahres-Prognose auf, sind jedoch durch die metachronen Tumoren erheblich gefährdet und sollten sich deshalb einer intensivierten Nachsorge bzw. Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Sekundär-Neoplasien unterziehen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 12 *Amsterdam-II-Kriterien für erblichen Darmkrebs.*

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:
• mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolon, Rektum, hepatobiliär)
• einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
• Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
• mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

Tabelle 13 *Revidierte Bethesda-Kriterien für erblichen Darmkrebs.*

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:
• Patient mit kolorektalem Karzinom (KRK) vor dem 50. Lebensjahr.
• Patient mit syn- oder metachronem KRK oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v. a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm) unabhängig vom Alter bei Diagnose.
• Patient mit KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's like lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom).
• Patient mit KRK, der einen Verwandten 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
• Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2.Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Klinik und Diagnostik (Gross)

Klinik

Kolonkarzinome zeigen erst im fortgeschrittenen Tumorstadium klinische Symptome. Da die Prognose abhängig vom Tumorstadium ist, kann durch Früherkennungsmaßnahmen und insbesondere durch die Vorsorgekoloskopie die Prognose der Patienten erheblich verbessert werden. Die Vorsorgekoloskopie kann sogar das Auftreten der Karzinome durch Entfernung der noch benignen Vorstufen (Adenome) verhindern (Prävention statt nur Früherkennung).
Änderung der Stuhlgewohnheiten, insbesondere Obstipation oder Obstipation im Wechsel mit Diarrhö, eine Anämie oder rektale Blutungen können auf ein Kolonkarzinom hinweisen. Ein Subileus oder lokale Schmerzen sind Spätsymptome bei ausgedehntem Primärtumor.
Unverzichtbar ist die Forderung, dass nach analem Blutabgang oder bei einem positiven Testergebnis auf okkultes fäkales Blut eine komplette Koloskopie erfol-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

gen muss. Die gelegentlich zu beobachtende Praxis, einen positiven Stuhltest mit der Hoffnung auf ein negatives Ergebnis zu wiederholen, ist falsch, da Tumoren nur intermittierend bluten können. Ebensowenig ist die Kontrolle durch einen anderen Stuhltest weiterführend.

Diagnostik bei Karzinomverdacht

Bei Karzinomverdacht aber auch bei Abklärung eines positiven Stuhltests ist eine komplette Koloskopie unverzichtbar. Kolonkarzinome können zwar auch mit anderen Verfahren wie der Sonographie oder der Computertomographie des Abdomens mit guter Sensitivität nachgewiesen werden, ein sicherer Tumorausschluss ist jedoch ausschließlich mit der Koloskopie möglich. Die virtuelle Koloskopie mittels CT-Kolonographie oder MR-Kolonographie kann weiterhin nicht an die Sensitivität der Koloskopie bei kleinen oder flachen Adenomen heranreichen. Weitere Probleme sind die Strahlenexposition bei der Computertomographie und die Kosten der MR-Untersuchung.
Präoperativ ist durch Entnahme einer großen Zahl von Biopsien aus dem endoskopischen Befund (tumoröse Struktur, Polyp, Läsion) eine histologische Sicherung anzustreben. Falls endoskopisch ein Karzinomverdacht besteht, die Biopsien jedoch nur adenomatöses Gewebe mit Low-grade- oder High-grade-Dysplasie zeigen, ist dennoch die Resektion des Tumors nach onkologischen Kriterien erforderlich, falls endoskopisch eine Abtragung im Gesunden nicht möglich oder erfolgversprechend erscheint. Die weitere präoperative Diagnostik dient dazu, eine lokale Infiltration des Tumors in Umgebungsstrukturen oder die Metastasierung zu überprüfen (präoperative Ausbreitungsdiagnostik).
Für die Unterscheidung zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen gilt der aborale Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop, die Messung mit dem flexiblen Endoskop ist zu unverlässig. Beträgt dieser Abstand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie, so handelt es sich per definitionem nach dem internationalen Dokumentationssystem um ein Rektumkarzinom (Soreide *et al.,* 1997).
In der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom" aus dem Jahr 2017 (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom) werden Empfehlungen für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei Kolonkarzinomen formuliert. Folgende Untersuchungen wurden dabei als obligater Bestandteil der präoperativen Diagnostik angesehen:

- digitale-rektale Untersuchung und komplette Koloskopie mit Biopsie
- CEA
- die Sonographie des Abdomens
- die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen

Beim Rektumkarzinom werden folgende zusätzliche Untersuchungen gefordert:
- starre Rektoskopie
- MR (CT)-Becken mit Angabe Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie
- rektale Endosonographie bei rektal begrenztem Tumor

Falls aufgrund eines stenosierenden Tumors eine Endoskopie des gesamten Kolons nicht möglich ist, kann präoperativ zusätzlich eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen. Postoperativ sollte nach 3–6 Monaten eine komplette Koloskopie erfolgen. Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

sollte nach der aktuellen Leitlinie präoperativ eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen.
Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass die Sonographie des Abdomens nicht bei allen Patienten eine ausreichend gute Darstellung der Leber ermöglicht. Deshalb empfiehlt die Leitlinie bei Patienten mit unzureichender sonographischer Beurteilbarkeit der Leber eine Computertomographie des Abdomens. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie der Leber wird als gleichwertig zum CT bei der Fragestellung nach Lebermestastasen angesehen, setzt aber adäquate Qualitätsstandards bzgl. Geräteausstattung und Erfahrung des Untersuchers voraus. Die Computertomographie des Thorax wird lediglich bei Verdacht auf Lungenmetastasen vorgeschlagen. Das PET/PET-CT hat laut Leitlinie keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms.
Neben dieser präoperativen Ausbreitungsdiagnostik können je nach Begleiterkrankung im Rahmen der Überprüfung der Operationsfähigkeit weitere Untersuchungen erforderlich sein, die jedoch nicht routinemäßig eingesetzt werden sollten.

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Entsprechend den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie sollen Patienten mit kolorektalem Karzinom in folgenden Konstellationen prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden:

- jedes Rektumkarzinom
- jedes Kolonkarzinom im Stadium IV
- metachrone Fernmetastasen
- Lokalrezidive
- vor jeder lokal ablativen Maßnahme (z. B. RFA/SIRT)

Zudem sollen alle Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Abschluss der Primärtherapie (z. B. Operation, Chemotherapie) in einer Tumorkonferenz besprochen werden.

Therapie

Endoskopische Therapie (Mayerle)

Die endoskopische Therapie von großen prämalignen Läsionen und auch von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt hat in den letzten Jahren durch neuere Techniken der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) und insbesondere der endoskopischen Submukosadissektion (ESD) ganz erheblich an Bedeutung gewonnen. Der grundsätzliche Unterschied zum oberen Gastrointestinaltrakt ist im Kolon, dass Frühkarzinome (T1) erst ab Submukosainfiltration definiert sind, Mukosakarzinome gibt es im Kolorektum also nicht (Tabelle 14).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 14 Revidierte Wien-Klassifikation (2003).

Keine Neoplasie	
Unklar, ob Neoplasie (indefinite for neoplasia)	
LIN	(low grade intraepitheliale Neoplasie, Dysplasie)
HIN	(high grade intraepitheliale Neoplasie, Dysplasie) Carcinoma in situ Intramukosales Karzinom, T1 m
Submukosale Invasion, T1sm	

Um eine repräsentative histologische Aussage zu erhalten und zur definitiven Therapie, sollen Polypen > 5 mm vollständig durch Schlingenektomie entfernt werden. Grundsätzlich sollen diagnostische Koloskopien nur dann durchgeführt werden, wenn in gleicher Sitzung die Möglichkeit zur Schlingenektomie besteht. Im Kolon ist die Situation meist die, dass ein Karzinom „zufällig" in einem resezierten Polypen bei der mikroskopischen Aufarbeitung entdeckt wird und dann die Frage entsteht, ob chirurgisch nachreseziert werden muss oder nicht. Daneben geht man wie in Magen und Speiseröhre auch im Kolon zunehmend dazu über, Frühkarzinome endoskopisch zu resezieren. Technisch geschieht dies in Form der Mukosektomie (endoskopische mukosale Resektion, EMR) oder der endoskopischen submukosalen Dissektion (ESD). Besonders mit der ESD können auch sehr große Läsionen abgetragen werden. Dabei werden größere Mukosaareale einschließlich der darunter liegenden Submukosa abgetragen, die Muscularis propria bleibt erhalten. Das Perforationsrisiko dieser Verfahren liegt insgesamt unter 5 %. Kleine Perforationen können dabei oft auch endoskopisch beherrscht werden. Grundsätzlich steigt bei der Polypektomie das Blutungs- und Perforationsrisiko mit der Polypengröße und ist im rechten Kolon höher als im linken. Als weitere Methode hat sich die endoskopische Vollwandresektion (Full-Thickness-Resection) eatbliert (Aepli *et al.*, 2018). Hierbei wird das abzutragende Areal in einen Hohlzylinder, welcher auf die Endoskopspitze aufgesetzt wird, mittels eines Greifers eingezogen und im Prinzip simultan eine Schlingenabtragung und ein Verschluss des Kolonwand-defektes durch einen großen Clip durchgeführt. Mögliche Indikationsgebiete sind: Restadenomgewebe, Adenomrezidive, submuköse nicht-neo-plastische Polypen bzw Polypen mit negativem Lifting sign. Ein weiteres Anwendungsgebiet können Low-risk-Frühkarzinome entweder in primärer Intention oder (nach Erhalt der EMR-Histologie) in sekundärer Intention zur Gewährleistung einer R0-Resektion sein. Die Limitationen sind: Größe ≥ 3 cm, fehlende Mobilisierbarkeit in den Zylinder, keine adäquate endoskopische Erreichbarkeit mit dem Equipment, Fehlbedienungen der Technik. Die vorliegenden Daten reichen zu einer abschließenden Bewertung derzeit nicht aus. Auch über die Komplikationsraten ist wenig bekannt. Die Behandlungsmethode ist deshalb für klinische Einzelfälle in Zentren möglich.

Entscheidend ist, bei endoskopisch resezierten Karzinomen das Risiko einer lymphogenen Aussaat gegenüber dem Risiko einer onkologischen chirurgischen Resektion abzuwägen. Die Abwägung erfolgt auf dem Boden der pathologisch determinierten Eindringtiefe der Karzinomzellen, da die negative Bildgebung (CT,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

MRI, EUS) keine ausreichende Sicherheit zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen bietet.
Die Daten zeigen, dass kolorektale Frühkarzinome bzw. maligne Polypen mit akzeptabler Sicherheit (Risiko der lymphogenen Aussaat deutlich kleiner als das Risiko eines onkologisch-chirurgischen Eingriffs) endoskopisch als kurativ reseziert gelten können, wenn folgende Kriterien (T1-Karzinom mit Low-risk-Situation) erfüllt sind:

- geringe oder höchstens (Grenzfall) mäßige Submukosa-Infiltration (sm1 und 2 bzw. Eindringtiefe < 1 000 µm)
- komplette Exzision mit freien Resektionsrändern (R0)
- G1/G2-Grading
- keine lymphatische/vaskuläre Infiltration (L0).
  Bei inkompletter Abtragung muss die komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung bis zum Erreichen einer R0-Situation erfolgen. Ist diese nicht erreichbar oder bestehen Zweifel an einer pT1-Situation, ist eine onkologisch-chirurgische Resektion erforderlich. Bei kompletter Abtragung (R0) wird die lokale endoskopische Nachsorge nach ½ Jahr und 2 Jahren empfohlen.

Eine Nachresektion nach onkologischen Prinzipien sollte dann erfolgen, wenn ein endoskopisch abgetragener Polyp sich in der Histologie als Karzinom herausstellt und es sich nicht um eine Low-risk-Situation handelt.
Die endoskopische lokale Nachsorge soll nach kompletter Entfernung (R0) von Low risk (pT1, low grade (G1, G2, L0)) Karzinomen nach einem halben Jahr erfolgen. Eine komplette Koloskopie soll nach 3 Jahren erfolgen.

Palliative endoskopische Therapie beim Kolonkarzinom

Insgesamt ist der Stellenwert der Endoskopie zur Palliation des Kolonkarzinoms gering. Sämtliche Verfahren, die im oberen GI-Trakt, besonders der Speiseröhre, Anwendung finden, können eingesetzt werden (z. B. Stents, Laser, Argonbeamer). Laser und Beamer können beim Rektumkarzinom bei Stenosen eingesetzt werden, erfordern aber wiederholte Sitzungen. Mehrere Fallserien berichten auch gute initiale Erfolge von Stentimplantationen bei Stenosen, allerdings kommt es häufig bis sehr häufig (bis zu 40 %) zu Stentverschlüssen, Migrationen oder Druckulzerationen. Somit ist die endoskopische Palliation zwar oft möglich, aber nicht immer befriedigend. Bei Cholestase bedingt durch Lmyphknoten oder Lebermetastasen ist eine Stenttherapie möglich und empfehlenswert um eine Cholangitis zu verhindern und die Therapiefähigkeit aufrecht zu erhalten. Studien zur spezifischen Therapie des colorektalen Karzinoms liegen nicht vor.

Chirurgische Therapie (Schiergens, Rentsch)

Kurative Resektion

Ziel der kurativen Operation des Kolonkarzinoms ist die En-bloc-Entfernung des tumortragenden Darmabschnittes mit radikulärer, zentraler Gefäßligatur der zu- und abführenden Blutgefäße. Hierdurch wird eine Mitentfernung des regionalen,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

v. a. zentralen Lymphabflussgebietes erreicht. Dies hat in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors im jeweiligen Kolonabschnitt aufgrund der Anatomie der großen arteriellen mesokolischen Gefäße und deren Versorgungsbereich die Durchführung von Standardeingriffen zur Folge. Durch „Fast-track"-Konzepte und „Enhanced-Recovery"-Protokolle, die die verbesserte Operationsvorbereitung und Konditionierung, die perioperative Antibiotika- und Thromboembolieprophylaxe, Frühmobilisation, Frühenteralisierung und peridurale Schmerztherapie sowie schonende Anästhesieverfahren beinhalten, werden heute die frühzeitige Entlassfähigkeit des Patienten sowie Operationsletalitäten unter 1 % und niedrige Komplikationsraten erzielt. Die orthograde Darmspülung vor Operation ist aufgrund evidenzbasierter Daten nicht indiziert. Milde abführende Maßnahmen sind zumindest unter operationstechnischen Gesichtspunkten sicherlich hilfreich.

Operationstechnisch gilt die „No-touch-technique" nach *Turnbull* als Standard, obwohl sie nicht evidenzbasiert ist. Bevor Manipulationen am tumortragenden Darm stattfinden, erfolgt die stammnahe präliminäre Ligatur der zu- und abführenden Gefäße, um eine Tumorzellaussaat zu verhindern. Sodann wird der Darm auf Höhe der späteren Resektionsgrenzen oral und aboral angeschlungen bzw. mittels Klammernahtgerät durchtrennt. Unter dem Gesichtspunkt des intramuralen Tumorwachstums wäre ein Sicherheitsabstand von 2 cm zum Tumor theoretisch ausreichend. Die lymphogene Metastasierung erfolgt jedoch zunächst entlang der perikolischen Randarkade bis zu etwa 10 cm vom makroskopischen Tumor entfernt und erst sekundär zentripetal entlang der radiären Arkaden, so dass die Resektionsabstände zum Tumor entsprechend weiter gewählt werden müssen. Hinzu kommt die Beachtung des oben beschriebenen Versorgungsbereichs der zentral unterbundenen Gefäße. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren aller Lokalisationen kann die Mitentfernung benachbarter Organe zur Erzielung einer R0-Resektion erforderlich werden. Multiviszerale Resektionen erfolgen hier z. B. mit Dünndarmteilresektion, Kolonsegmentresektion, Magenwandexzision, Splenektomie, Nephrektomie, Adrenalektomie, Pankreasschwanzresektion, Leberteilresektion, Harnblasenteilresektion, Adnexektomie, Bauchwandresektion u.s.w.

In Analogie zur onkologischen Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) unter Einhaltung embryonaler mesenterialer Schichten rückt in der Kolonchirurgie in den letzten Jahren zunehmend die Technik der kompletten mesokolischen Exzision (CME) in den Vordergrund, die im Vergleich zur konventionellen Technik in der Regel mit einer besseren Präparatequalität (intakte mesokolische Faszie, Abstand zur Gefäßabsetzung) vor allem aber mit einer höheren Lymphknotenausbeute einhergeht. Es konnten bessere Ergebnisse im krankheits-freien Überleben (insbesondere in den Stadien I und II) bei vergleichbarem Gesamtüberleben beobachtet werden. Damit mehren sich die Hinweise auf einen onkologischen Vorteil durch diese radikalere, standardisierte chirurgische Methode. In gepoolten Analysen zeigte sich hingegen kein klarer Vorteil für die CME. Da bei dieser Technik radikaler an Organen und Strukturen präpariert wird, welche bei der konventionellen Technik nicht in diesem Ausmaß tangiert werden (Pankreas, zentrale Gefäßstrukturen), stellt sich jedoch die Frage einer möglicherweise erhöhten chirurgischen Morbidität. Tatsächlich können in Arbeiten erhöhte Risiken für Milzverletzungen, Verletzungen der V. mesenterica superior und nicht-tumortragender Darmabschnitte beobachtet werden, ohne jedoch die postoperative Mortalität signifikant zu erhöhen. Weitere Studien zur onkologischen und chirurgischen Implikation dieser Technik sind erforderlich.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Die Operation des Primärtumors kann heutzutage sowohl auf klassischem Wege (offenes Verfahren mit Laparotomie) als auch laparoskopisch durchgeführt werden. Verschiedene randomisierte Studien haben in den letzten Jahren zeigen können, dass die onkologischen Ergebnisse nach laparoskopischer Operation denen nach offener Operation gleichwertig sind und die S3 Leitlinie hält hierzu fest, dass bei geeigneter Selektion und Expertise die Verfahren aus onkologischen Gesichtspunkten als gleichwertig einzustufen sind (s. u.). Zu beachten ist aber, dass nach Konversion einer laparoskopischen Operation die onkologischen Ergebnisse deutlich schlechter sein können. Laparoskopisch operierte Patienten besitzen in den ersten Wochen nach Operation aufgrund der Studienlage einen Vorteil in Bezug auf Krankenhausliegedauer und Schmerzmittelbedarf. Im Rahmen der zunehmenden Verbreitung der offenen „Fast-track"-Chirurgie werden diese Ergebnisse aber zum Teil relativiert. Langfristig existiert, abgesehen von ästhetischen Erwägungen, kein Vorteil für laparoskopisch operierte Patienten. Die laparoskopische Kolonkarzinomchirurgie sollte nur von laparoskopisch erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.
Bei der Operation erfolgt zunächst das intraoperative Staging mit Klärung der lokalen Resektabilität und Operabilität. Zunächst wird hierzu das gesamte Abdomen zum Ausschluss einer Metastasierung oder einer peritonealen Aussaat inspiziert. Die bimanuelle Palpation beider Leberlappen ist obligat. Bei nicht eindeutigem Befund sollte zudem eine intraoperative Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.

Zökum- und Aszendenskarzinom

Bei Tumorlokalisation im Zökum oder Colon ascendens erfolgt eine Hemikolektomie rechts unter Einschluss der rechten Flexur mit primärer radikulärer Durchrennung der A. colica dextra und der A. ileocolica. Die nach rechts ziehenden Äste der A. colica media werden stammnah durchtrennt. Die A. und V. colica media werden erhalten, wenn in dieser Region keine verdächtigen Lymphknoten vorliegen. Das große Netz sollte im Tumorbereich großzügig mitreseziert werden. Die Rekonstruktion der Darmpassage erfolgt durch eine Ileotransversostomie.

Karzinom der rechten Kolonflexur und des proximalen Colon transversum

Standardeingriff ist die erweiterte Hemikolektomie rechts mit Mobilisation der linken Flexur. Neben der A. ileocolica und der A. colica dextra werden hier auch die A. und V. colica media am Ursprung aus der A. und V. mesenterica superior zentral abgesetzt. Die aborale Resektionsgrenze liegt nahe der linken Flexur. Zusammen mit dem Darmpräparat wird das gesamte große Netz en-bloc mit dem Ligamentum gastrocolicum und den gastroepiploischen Gefäßarkarden magenwandnah reseziert. Bei Karzinomen der rechten Flexur müssen zudem die Lymphknoten ventral des Pankreaskopfes mit entfernt werden. Die Rekonstruktion erfolgt als Ileodescendostomie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Karzinom des distalen Transversumdrittels und der linken Kolonflexur

Standardeingriff ist die erweiterte Hemikolektomie links mit Mobilisation der rechten Flexur. Die A. und V. colica media, sowie die A. und V. mesenterica inferior werden stammnah abgesetzt. Onkologisch gleichwertig ist die abgangsnahe Ligatur der A. colica sinistra. Hierdurch kann die A. rectalis superior erhalten werden. Die Resektionsgrenze liegt dann je nach Durchblutung im distalen Sigma bzw. oberen Rektum. Die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica superior sollten aber aus diagnostischen Gründen bis zur Aorta disseziert werden. Ebenfalls sollten bei Karzinomen der linken Flexur die Lymphknoten im Bereich des Pankreasunterrandes entfernt werden. Die Resektion des großen Netzes erfolgt analog zur erweiterten Hemikolektomie rechts und die Darmkontinuität wird mittels Aszendorektostomie wiederhergestellt.

Karzinom des mittleren Colon transversum

Bei Karzinomen des mittleren Colon transversum erfolgt die Transversumresektion mit zentraler Ligatur der A. und V. colica media sowie die Mobilisation beider Flexuren. In Abhängigkeit der Primärtumorgröße und der Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen kann die Resektion über beide Flexuren erweitert werden. Die Aa. colica dextra und sinistra können hierbei häufig, die Aa. ileocolica und rectalis superior im Regelfall erhalten werden. Nur selten ist bei zentral sitzenden Tumoren eine subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie erforderlich. Die Resektion des Netzes erfolgt analog zur erweiterten Hemikolektomie.

Karzinom des Colon descendens

Standardeingriff ist die Hemikolektomie links unter Einschluss der linken Flexur mit radikulärer Absetzung der A. mesenterica inferior. Die aborale Resektionsgrenze am Darm liegt im oberen Rektumdrittel. Die Resektion des großen Netzes erfolgt je nach Lage des Tumors. Aus technischen Gründen kann es nötig sein, die A. colica media zu durchtrennen, um eine spannungsfreie Anastomose (Transversorektostomie) sicherzustellen. Die V. mesenterica inferior wird immer am Pankreasunterrand durchtrennt.

Sigmakarzinom

Beim Sigmakarzinom erfolgt die onkologische Sigmaresektion. Die A. mesenterica inferior wird primär zentral oder distal des Abgangs der A. colica sinistra unterbunden. Ein onkologischer Vorteil der „hohen" stammnahen Ligatur der A. mesenterica inferior ist nicht erwiesen. Die Resektionsebenen am Darm sind das Colon descendens sowie das obere Rektumdrittel. Nach Herauslösen der linken Flexur erfolgt die spannungsfreie Descendorektostomie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Notfallsituation

Obstruierendes Karzinom

Bei stenosierendem Karzinom mit Ileus sollte zunächst versucht werden, die akute Ileussymptomatik zu verbessern. Hierzu werden neben einer Nulldiät und einer großlumigen Magensonde zur proximalen Dekompression des Gastrointestinaltrakts gegebenenfalls auch die vorsichtige Spülung des Darms und die endoskopische Absaugung angewendet. Durch Infusionen wird der Wasser-Elektrolyt-Haushalt ausgeglichen. Eine frühzeitige Operation wird angestrebt. Intraoperativ kann der Darm über eine Kolotomie im Bereich der geplanten Resektion vollständig abgesaugt oder aber gegebenenfalls durch eine intraoperative Darmspülung mittels Ballonkatheter sauber gespült werden.
Bei gefährdeten Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kann man sich zunächst für die alleinige Anlage eines doppelläufigen Transversostomas zur bestmöglichen Dekompression des gesamten Kolonrahmens oder alternativ für die Anlage einer Zökalfistel entscheiden. Die Diskontinuitätsresektion nach *Hartmann* sollte nur bei gleichzeitiger Tumorresektion erfolgen, da sonst die Gefahr einer Hartmannstumpf-Insuffizienz bei fortbestehender Stenoseproblematik besteht. Bei entsprechender Erfahrung sollte jedoch, wann immer möglich, eine primäre Tumorresektion mit Anastomosierung, gegebenenfalls unter Vorschaltung eines Schutzileostomas erfolgen.
Bei tiefsitzendem stenosierenden Kolonkarzinom kann in Abhängigkeit von der lokalen Verfügbarkeit und der endoskopischen Expertise auch eine endoskopische Dekompression mittels Stent und somit ein „bridging" bis zur definitiven Operation erfolgen.

Karzinom mit Perforation

Beim perforierten Karzinom, auch beim intraoperativ perforierten Tumor, besteht ein hohes Rezidivrisiko mit schlechter Prognose. Definitionsgemäß liegt hier eine T4- und gegebenenfalls eine R2-Situation vor. Angestrebt wird die radikale Resektion mit primärer Anastomose. Besteht eine rechtsseitige Kolonperforation bei obstruierendem linksseitigen Karzinom, wird eine subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie zum Verfahren der Wahl, falls es sich nicht um eine palliative Situation handelt. Liegt bereits eine fibrinöse oder gar kotige Peritonitis vor, so bestimmt die Einschätzung der lokalen Situation und des Allgemeinzustandes des Patienten die Wahl zwischen einer Diskontinuitätsresektion oder einer primären Anastomose, gegebenenfalls mit protektivem Stoma und weiterer Peritonitisbehandlung.

Karzinom mit Blutung

Bei der selten vorkommenden kreislaufwirksamen Blutung sollte nach endoskopischer Lokalisation zunächst der Versuch einer vorübergehenden lokalen Blutstillung mit gleichzeitiger Bluttransfusion und Kreislaufstabilisierung erfolgen und eine frühzeitige Operation angestrebt werden. Nur bei nicht stillbarer fulminanter Blutung ist eine sofortige Notfallkolektomie erforderlich.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Laparoskopische Kolonresektion

Während bei den Resektionen für Karzinome im Sigma und Rektum die laparoskopische Chirurgie seit geraumer Zeit als State-of-the-Art angesehen werden kann (vgl. Kapitel Rektumkarzinom; Bonjer *et al.,* 2015), ist diese Technik bei höher gelegenen Kolonabschnitten noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die zentrale Frage hierbei ist, ob nicht nur die Hospitalisierungszeit und Rekonvaleszenz durch die minimal-invasive chirurgische Technik beeinflusst wird, sondern analog zum Rektumkarzinom auch ein onkologischer Vorteil erzielt werden kann. Die sichere und komplikationsarmen laparoskopischen Resektion wurde bereits für alle Darmabschitte demonstriert (Athanasiou *et al.,* 2016), vielerorts hat sich auch die minimal-invasive Technik für die Hemikolektomie rechts und linksseitige Resektion etabliert. Auch die Transversumresektion ist laparoskopisch mit hohem Sicherheitsstandard auch unter onkologischen Gesichtspunkten durchführbar (Wang *et al.,* 2017).

Die Datenlage und Aussagekraft hinsichtlich des onkologischen Langzeitbenefits bei laparoskopischer ist durch das Fehlen kontrollierter randomisierter Studien beeinträchtigt. Shin et al. konnten in einer „propensity score"-gematchten Studie mit 1 366 Patienten für die Hemikolektomie einen Langzeit-Vorteil hinsichtlich des 5-Jahres Überlebens bei Laparoskopischer gegenüber offener Resektion zeigen (Shin *et al.,* 2018). So lag das tumorfreie Überleben über alle Stadien bei 88,7 % in der Laparoskopie Gruppe gegenüber 82,7 % nach offener OP ($p < 0{,}009$). Dieser Vorteil war in den UICC Stadien I-III in gleicher Weise feststellbar (Shin *et al.,* 2018). Eine weitere Arbeitsgruppe ebenfalls aus Südkorea konnte im gleichen Ansatz bei 265 Patienten zwar eine verbessertes overall-survival nachweisen, allerdings war das tumorfreie 5-Jahres Überleben nicht signifikant verbessert (83,3 vs 71,8 %, lap. vs. offen, $p = 0{,}578$)(Bae *et al.,* 2014).

Für die Weiterentwicklungen der laparoskopischen Technik, wie die robotergeführte minimalinvasive Chirurgie sind onkologisch und auch anderweitig gleiche Ergbenisse publiziert, wenngleich die Expertise in diesem Bereich noch sehr punktuell ist und abzuwarten bleibt, wie groß der Vorteil des enormen technischen Aufwand letztendlich ist.

Palliative Situation

Aufgrund signifikanter Verbesserungen im Bereich der Onkologie, aber auch Etablierung der zytoreduktiven Chirurgie und Fortschritte im perioperativen Management, können Patienten, die früher als palliativ eingestuft wurden zunehmend einem multimodalen Konzept und einer Resektion zugeführt werden (Huang *et al.,* 2017). In den verbleibenden Fällen, sollte die Indikation zur Operation sehr zurückhaltend gestellt werden und beschränkt sich auf Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen (Blutung, Ileus, Tumorzerfall bzw. Perforation). Entsprechend sollten lokale Verfahren mit minimaler Belastung des Patienten und rascher Rekonvaleszenz bevorzugt werden. Im Einzelfall muss das chirurgische Vorgehen aber individuell angepasst werden, und so kann eine tubuläre Resektion mit Rekonstruktion oder ein interner Bypass bevorzugt werden, wenn dem Patienten hierdurch ein Stoma erspart werden kann. Ansonsten stellt die Anlage eines Enterostomas die häufigste Therapieform in der palliativen Situation dar. Hierbei sollten bekannte Aspekte (möglichst

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

distale Lage, gute Versorgbarkeit, Eversion, Einbindung in eine sektorenübergreifende Versorgung, etc.) berücksichtigt werden, um nicht eine zusätzliche Belastung für den Patienten zu begründen (Cakir *et al.,* 2018). Alternativ zur palliativen Resektion und Stomaanlage haben selbstentfaltende Stents eine zunehmende Bedeutung erlangt, auch wenn die Komplikations- und Versagerrate relativ hoch ist (Young *et al.,* 2015, Arezzo *et al.,* 2017). Aber auch andere endoskopische Maßnahmen, wie etwa die Anlage einer PEG Ableitung, können bei tumorbedingter Obstruktion sinnvoll eingesetzt werden (Vashi *et al.,* 2011).

Radiotherapie

Die Radiotherapie hat in der Primärtherapie des Kolonkarzinoms praktisch keine Bedeutung. Nur sehr selten ergibt sich bei T4-Tumoren die Indikation zu einer Bestrahlung. In späten fortgeschrittenen, metastasierten Krankheitsstadien hat die Radiatio aber insbesondere bei Metastasen des Skeletts oder des Gehirns einen festen Stellenwert.

Metastasenchirurgie beim Kolonkarzinom

Karzinom ohne synchrone Fernmetastasen

Ein kurativer Therapieansatz besteht prinzipiell in der onkologisch-radikalen Resektion des Primärtumors en-bloc mit dem dazu gehörenden Lymphabflussgebiet. Lokale Therapieverfahren mit eingeschränkter Radikalität, wie endoskopische Polypektomie, Mukosektomie, Vollwandresektion oder Segmentresektion, können nur in Ausnahmefällen bei Low-risk-Karzinomen erfolgen (pT1, G1–2, L0, R0), da hierbei keine oder nur einzelne Lymphknoten entfernt werden können. Ziel ist immer eine R0-Resektion des Tumors. Je nach Stadium ist anschließend über eine adjuvante Chemotherapie zu entscheiden.

Karzinom mit Fernmetastasen

Jedes metastasierte Kolonkarzinom sollte vor Beginn einer spezifischen Therapie in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden. Metastasierte Kolonkarzinome beinhalten verschiedene Subgruppen, die einer unterschiedlichen Therapie zuzuführen sind. Zu differenzieren sind:

1. Patienten mit primär kurativ resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
2. Patienten mit potenziell kurativ resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen nach Ansprechen auf eine Konversions-Chemotherapie
3. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für eine kurative Resektion nach Metastasenrückbildung oder Patienten mit schwerer Komorbidität.

Beim primär metastasierten Kolonkarzinom ist die Resektion des Primärtumors anzustreben, in Subgruppe 3 insbesondere wenn lokale Komplikationen, wie Stenosen, Blutungen oder Tumoreinbruch in die Nachbarorgane, vorliegen. In den Subgruppen 1 und 2 mit potenziell kurativem Ansatz sollte dies prinzipiell nach

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

onkologischen Radikalitätsprinzipien erfolgen. Ist die Resektion des Primärtumors jedoch nicht möglich, kann bei Stenosierung eine Umleitungsoperation, eine Stomaanlage oder eine Stentversorgung und bei Blutung eine endoskopische Unterspritzung, Elektro- oder Laserkoagulation erfolgen.
Patienten mit auf die Leber oder Lunge beschränkten, potenziell kurativ resektablen Metastasen (lokale R0-Resektion) sollten neben der Primärtumorresektion einer synchronen oder metachronen Metastasenresektion zugeführt werden. Dies kann in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie in unterschiedlichen Sequenzen erfolgen. Auch die primäre Metastasenchirurgie und Chemotherapie vor radikaler Resektion des Primärtumors wird aktuell diskutiert. Die Ergebnisse von prospektiven Studien bleiben jedoch abzuwarten.
Bezüglich der Resektion von Lebermetastasen müssen Resektabilität und Operabilität unterschieden werden (siehe Kapitel Primäre und sekundäre Lebertumoren). Resektable Lebermetastasen können vorliegen, wenn weniger als 70 % des Parenchyms befallen sind, weniger als drei Lebervenen und weniger als sieben Segmente betroffen sind. Operabilität setzt eine ausreichende Leberfunktion (keine Leberinsuffizienz, keine Zirrhose) und eine geringe Komorbidität voraus. Zudem muss eine nicht resektable, extrahepatische Tumormanifestation zuvor ausgeschlossen sein. Resektabilität und Operabilität sollten durch einen in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen beurteilt werden. Auf die Bedeutung der Operation, aber auch radiologisch interventioneller Verfahren wird im Kapitel über primäre und sekundäre Lebertumoren genauer eingegangen.
Einzelne, aber auch mehrere metachron aufgetretene Lungenmetastasen werden operativ reseziert. Der Lymphadenektomie kommt hierbei eine prädiktive Bedeutung zu. Die Prognose ist für die so behandelten Patienten mit 5-Jahres-Überlebensraten um 30 % verhältnismäßig günstig.
Bei multiplen synchronen Lungenmetastasen steht die primäre Chemotherapie im Vordergrund. Bei gutem Ansprechen (Konversion) gelingt es heute aber, zum Teil kleine Restmetastasen zu resezieren und somit sekundär eine R0-Situation zu erzielen.
Bei Skelett- oder Hirnmetastasen kann eine palliative Radiotherapie indiziert sein.

Adjuvante Chemotherapie (NN)

Nach potenziell kurativer Operation (R0) erleidet ein substanzieller Anteil der Kolonkarzinom-Patienten ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Das Ziel der adjuvanten postoperativen Chemotherapie besteht in der Minderung dieses Rezidivrisikos. Patienten im Stadium II haben ein deutlich niedrigeres Rezidivrisiko und einen geringeren Nutzen von einer adjuvanten Therapie als Patienten im Stadium III. Die große Mehrzahl der Rezidive (80 %) tritt innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primäroperation auf. Nach 5 Jahren liegt die jährliche Rezidivrate bei < 1,5 %, nach 8 Jahren bei < 0,5 %, sodass man nach 8 Jahren einer rezidivfreien Nachsorge im Grunde von einer Heilung ausgehen kann (Sargent *et al.*, 2009). Ein signifikanter Nutzen der adjuvanten Therapie wird insbesondere innerhalb der ersten 2 Jahre deutlich, später gleichen sich die Rezidivraten zwischen behandelten und unbehandelten Patienten an (Sargent *et al.*, 2009).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Nodal negative Patienten (UICC-Stadium I und II)

Zur Festlegung von pN0 sollen 12 oder mehr regionäre Lymphknoten im pathologischen Präparat untersucht worden sein. T1/T2-Tumoren haben bei negativen Lymphknoten und Fehlen von Fernmetastasen (UICC-Stadium I) eine ausgezeichnete Prognose, weshalb im Stadium I eine adjuvante Nachbehandlung nicht indiziert ist.
Bei Patienten im Stadium II (T3/T4, N0 M0) wird mit einem 5-Jahres-Überleben von etwa 80 % gerechnet. Ohne Vorliegen von Risikofaktoren ist der absolute Nutzen einer adjuvanten Therapie im Stadium II möglicherweise sehr gering (Quasar Collaborative *et al.*, 2007). Die geringere Effektivität der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II, verglichen mit dem Stadium III, ist möglicherweise auch durch molekularbiologische Charakteristika, wie z. B. eine höhere Rate an Mikrosatelliteninstabilität (MSI), begründet. Diese sollte nach aktueller Empfehlung (im Gegensatz zu anderen Markern) vor Therapieeinleitung bekannt sein (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom), da ein Überlebensvorteil für MSI-Patienten im Stadium II durch die adjuvante Therapie nicht angenommen werden kann (Ribic *et al.*, 2003, Sargent *et al.*, 2010).
Aufgrund des geringen, aber nicht ausschließbaren Nutzens für die übrigen UICC-II Patienten durch eine adjuvanten Therapie formuliert die aktuelle S3-Leitlinie vorsichtig: „Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden" (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Nachdem der Nutzen von Oxaliplatin im Stadium II bisher nicht sicher belegt werden kann, sollte im Stadium II entsprechend der QUASAR-Studie a.e. eine Fluoropyrimidin-basierte Therapie in Betracht gezogen werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). (Tabelle 15).

Tabelle 15 Effekt der adjuvanten Therapie im Stadium II auf die 5–6-Jahres-Überlebensraten.

Studie	n	Δ DFS	Δ OS
IMPACT B2	1 016	3 % (76 % vs. 73 %)	2 % (82 % vs. 80 %)
SEER 1991–1996	3 725	n. a.	2 % (74 % vs. 72 %)
MOSAIC	899	4 % (84 % vs. 80 %)	0,1 % (86,9 % vs. 86,8 %)
QUASAR	2 146	3 % (81,9 % vs. 84,7 %)	2 % (81,5 % vs. 83,9 %)

Δ = absoluter Nutzen; in Klammern der Vergleich Fluoropyrimidin vs. Kontrolle
DFS: krankheitsfreies Überleben
OS: Gesamtüberleben

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

Retrospektive Analysen zeigen für ausgewählte Risikosituationen im Stadium II ein ähnlich hohes Rezidivrisiko wie im Stadium III. Die Analyse der MOSAIC-Studie (Andre *et al.*, 2004, Andre *et al.*, 2009) zeigte, dass Patienten mit Risikofaktoren einen vergleichbar großen Nutzen (7,2 %ige Verbesserung des 5-Jahres-DFS) hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens hatten wie Patienten im Stadium III (HR 0,74; CI 0,52–1,06). Das Signifikanzniveau wurde angesichts der kleinen Fallzahl allerdings nicht erreicht. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollte bei Patienten im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren eine adjuvante Chemotherapie, a.e. mit einer Fluoropyrimidin- Monotherapie, erörtert werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

Risikofaktoren:

- T4-Tumor
- Tumorperforation/Tumoreinriss
- Operation unter Notfallbedingungen
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten < 12 (Expertenmeinung)

Kontraindikationen gegen eine adjuvante Chemotherapie

Kontraindikationen gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Kolonkarzinomen sind ein schlechter Allgemeinzustand (< 2 WHO), unkontrollierte Infektionen, Child-Pugh-B- oder -C-Leberzirrhosen, eine schwere koronare Herzkrankheit (Herzinsuffizienz NYHA III/IV), eine präterminale oder terminale Niereninsuffizienz, eine eingeschränkte Knochenmarkreserve, ein DPD-Mangel, eine fehlende Bereitschaft des Patienten zur Mitarbeit und/oder das Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

UICC-Stadium III

Eine adjuvante Therapie mit einem Fluoropyrimidin-Oxaliplatin Regime ist bei Patienten mit Lymphknotenbefall, also in den Stadien T1–T4, N1–3 und natürlich M0, und fehlenden Kontraindikationen grundsätzlich indiziert.

Beginn der adjuvanten Therapie

Eine adjuvante Behandlung sollte bald nach Abschluss der postoperativen Versorgung begonnen werden. Unnötige Verzögerungen sind zu vermeiden, sodass die Einleitung der Chemotherapie nach Möglichkeit innerhalb von sechs Wochen nach der Operation erfolgen sollte. Eine von *Biagi* et al. (Biagi *et al.*, 2011) durchgeführte Metaanalyse weist darauf hin, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns mit einer schlechteren Prognose korreliert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Dauer der adjuvanten Therapie

Grundsätzlich wurde bis 2017 empfohlen, die adjuvante Chemotherapie stets über einen Zeitraum von sechs Monaten (12 Zyklen FOLFOX oder 8 Zyklen XELOX oder 6 Monate Fluoropyrimidin (auch für UICC II gültig) bei Kontraindikation gegen Oxaliplatin) durchzuführen.
Auf Basis der groß angelegten IDEA-Studie kann eine Reduktion der Therapiedauer für die Oxaliplatin-basierten Regime im UICC III Stadium auf 3 Monaten bei Patienten mit pT1–3 und pN1 Status unterstützt werden.
Insbesondere bei T4 Tumoren (und möglicherweise auch bei N2-Status) sollte die 6-monatige Therapie angestrebt werden und ggf. sorgsam gegen die akkumulierende Toxizität abgewogen werden. Sollte man sich für ein 3-Monatsregime entscheiden, erscheinen die Daten für Capecitabin-basierte Regime (CAPOX/XELOX) stabiler und sollten daher bevorzugt werden (Grothey *et al.*, 2018).

Postoperatives Tumorstadium	Präferierte adjuvante Therapie
pT1–3 und pN1	3 Monate (a.e. CAPOX/XELOX)
pT4 (und möglicherweise pN2)	6 Monate (FOLFOX oder XELOX)

Bedeutung des Alters

Die Empfehlung zu einer adjuvanten Chemotherapie ist zunächst einmal unabhängig vom Alter der Patienten, vorausgesetzt der Allgemeinzustand ist gut und schwerwiegende internistische Komorbiditäten liegen nicht vor. Jüngere Patienten (≤ 70 Jahre) und ältere (> 70 Jahre) profitierten gleichermaßen von einer adjuvanten Fluoropyrimidin-basierten Therapie (Sargent *et al.*, 2001). Allerdings muss der Einsatz von Oxaliplatin bei Patienten im Alter ≥ 70 Jahre kritisch betrachtet werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Eine publizierte Analyse der ACCENT-Datenbasis zeigte, dass durch die Zugabe von Oxaliplatin bei älteren Patienten keine Verbesserung des Outcomes angenommen werden kann (McCleary *et al.*, 2013). Ältere Patienten (≥ 70 Jahre) im Stadium III sollten daher präferenziell mit einer adjuvanten Fluoropyrimidin-Therapie behandelt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Optionen der adjuvanten Chemotherapie

Fluoropyrimidin-Protokolle

Die infusionale Gabe von 5-Fluorouracil wird meist über ein Pumpensystem, das üblicherweise die Anlage eines zentralvenösen Ports erfordert, gewährleistet. Möglich ist die Applikation des infusionalen 5-FU-Regimes als zweiwöchiges (LV5FU2) oder als einwöchiges Schema (AIO).
Eine gut erprobte und möglicherweise vorzuziehende Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin über 6 Monate (keine Portanlage notwendig). In einer randomisierten Studie mit 1 987 Patienten (X-ACT-Studie) war Capecitabin im Vergleich zu dem 5-FU/FA-Bolus-Regime (Mayo-Klinik-Protokoll) wesentlich besser

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

verträglich; toxische Ereignisse, wie Alopezie, Diarrhö, Nausea, Neutropenie und Stomatitis, traten signifikant seltener auf. Ein Hand-Fuß-Syndrom ist unter Capecitabin allerdings eine signifikant häufigere Nebenwirkung und kann zur Reduktion der Capecitabin-Dosis zwingen (Twelves *et al.*, 2005).
Das krankheitsfreie Überleben nach 3,8 Jahren war im Capecitabin-Arm tendenziell besser als im Bolus-Standardarm (HR 0,87; 95 % CI 0,75–1,00; p = 0,05). Auch im Gesamtüberleben nach 3 Jahren erwies sich die orale Therapie als vergleichbar effektiv wie die Folinsäure/5-Fluorouracil-Bolustherapie (HR 0,84; 95 % CI, 0,69–1,01; p = 0,07). Aufgrund der entsprechend niedrigeren Hospitalisierung und der mindestens gleichwertigen Wirksamkeit wird der oralen adjuvanten Therapie mit Capecitabin auch von Patienten häufig der Vorzug gegeben (Twelves *et al.*, 2005).

Oxaliplatin-basierte Regime (Tabelle 16)

Nach Publikation der *MOSAIC-Studie* gilt die Kombinationstherapie mit dem FOLFOX4-Protokoll (5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin) als therapeutischer Standard bei Patienten in gutem Allgemeinzustand. In dieser Studie mit insgesamt 2 246 Patienten wurden zwölf Zyklen einer adjuvanten FOLFOX4-Therapie mit einem infusionalen Fluoropyrimidin-Regime (LV5FU2) verglichen. Für Patienten im Stadium III zeigte sich der Vorteil der FOLFOX4-Behandlung in einem signifikant verbesserten 5-Jahres-DFS (HR 0,78; 95 % CI, 0,65–0,93; p = 0,005) sowie einem gleichfalls signifikant verlängerten 6-Jahres-Überleben (HR 0,80; 95 % CI, 0,65–0,97; p = 0,023) (Andre *et al.*, 2004, Andre *et al.*, 2009). Die höhere Effektivität des FOLFOX4-Regimes ging erwartungsgemäß mit einer erhöhten Toxizität einher.
Die *NSABP C-07 Studie* verglich das FLOX-Regime (Bolus 5-FU plus Oxaliplatin) mit einem wöchentlichen Bolus 5-FU/FA-Regime bei 2 407 Patienten im Stadium II oder III (Kuebler *et al.*, 2007). FLOX war dem 5-FU/FA-Regime hinsichtlich des DFS deutlich überlegen (HR 0,80; 95 % CI 0,69–0,93; p = 0,0034). Die Daten zum 5-Jahres-Überleben sind noch nicht publiziert. Eine Grad-3-Neuropathie wurde bei 8,2 % der Patienten im FLOX-Arm beobachtet. Die Rate der Patienten mit Grad-3/4-Diarrhö betrug im FLOX-Arm 38,0 % verglichen mit 32,2 % unter der 5-FU-Bolus-Therapie. Die NSABP C-07 Studie weist darauf hin, dass eine adjuvante Oxaliplatin-basierte Therapie nicht nur in Kombination mit infusionalem 5-FU, sondern auch zusammen mit einem Bolus-5-FU Regime effektiv ist. Allerdings war die Häufigkeit der Grad-3/4-Diarrhöen unter FLOX deutlich häufiger als unter FOLFOX4.
Die *XELOXA-Studie* verglich bei 1 886 Patienten im Stadium III eine adjuvante Therapie mit XELOX versus Bolus 5-FU/LV. Bei vergleichbaren „adverse event"-Raten fiel das krankheitsfreie Überleben deutlich zugunsten des XELOX-Regimes aus (HR 0,80; 95 % CI, 0,69–0,93; p = 0,0045). Das 5-Jahres-Überleben lag bei 66,1 % im XELOX-Arm verglichen mit 59,8 % im 5-FU-Bolus-Arm (Haller *et al.*, 2011, Schmoll *et al.*, 2007). Die Daten der XELOXA-Studie zeigen, dass das XELOX-Regime in der adjuvanten Therapie eine dem FOLFOX-Regime vergleichbare Effektivität entfaltet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 16 Effektivität der Oxaliplatin-basierten adjuvanten Chemotherapie im Stadium II und III.

Studie	n	Stadium	Regime	DFS	OS
MOSAIC-Studie (Andre *et al.*, 2009)	2246	II und III	FOLFOX4 LV5FU2	5-Jahres-DFS 73,3 %* 67,4 %	6-Jahres-OS 78,5 %* 76,0 %
NSABP C-07-Studie (Kuebler *et al.*, 2007)	2407	II und III	FLOX Bolus FU/FA	4-J.-DFS 73,2 %* 67,0 %	 kA kA
XELOXA-Studie (Haller *et al.*, 2011)	1886	III	XELOX Bolus 5-FU/FA	3-J.-DFS 71 %* 66 %	 kA kA

DFS: krankheitsfreies Überleben kA: keine Angabe
OS: Gesamtüberleben *signifikanter Unterschied

Keine Indikation für den adjuvanten Einsatz von Irinotecan, Bevacizumab oder Cetuximab

Irinotecan, Bveacizumab und EGFR-Antikörper haben derzeit keinen Stellenwert in der adjuvanten Therapie und sollten außerhalb von Studien daher nicht zum Einsatz kommen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Die Wahl der adjuvanten Chemotherapie im Stadium III (Tabelle 17)

Die Wahl des adjuvanten Regimes im Stadium III richtet sich nach der Motivation und dem Allgemeinzustand der Patienten. Bei gutem Allgemeinzustand und bei Fehlen von schweren Komorbiditäten sowie bei einem Alter < 70 Jahre wird an erster Stelle eine adjuvante Therapie mit einem Oxaliplatin-basierten Regime (FOLFOX4 oder mFOLFOX6 oder CAPOX/XELOX) empfohlen. Die Dauer der Therapie sollte nach o. g. Kriterien bemessen werden- unter Berücksichtigung der stabileren Ergebnisse von CAPOX/XELOX bei einer nur 3-monatigen adjuvanten Therapie im UICC III Stadium (Grothey *et al.*, 2018).
Für Patienten, die nicht für eine Kombinationstherapie mit Oxaliplatin qualifizieren, bietet sich eine adjuvante Therapie mit Fluoropyrimidinen an, wobei orale Fluoropyrimidine (Capecitabin) den infusionalen Regimen vorgezogen werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 17 Protokolle zur adjuvanten Chemotherapie.

Substanz	Dosis	Applikations-form	Therapietage
Capecitabin-Monotherapie (Wiederholung alle 3 Wochen) [7]			
Capecitabin	2 500 mg/m²/d verteilt auf zwei Dosen	oral	1–14
Dauer: 8 Zyklen à 3 Wochen (6 Monate)			
FOLFOX4: MOSAIC-Studie: (Wiederholung alle 2 Wochen) [9]			
Oxaliplatin	85 mg/m²	2-h-Infusion	1
Folinsäure	200 mg/m²	2-h-Infusion	1, 2
5-FU	400 mg/m²	i. v. Bolus	1, 2
5-FU	600 mg/m²	22-h-Infusion	1, 2
Dauer: 12 Zyklen à 2 Wochen (6 Monate)			
mFOLFOX6: NSABP C-08-Studie: (Wiederholung alle 2 Wochen) [12]			
Oxaliplatin	85 mg/m²	2-h-Infusion	1
Folinsäure	400 mg/m²	2-h-Infusion	1
5-FU	400 mg/m²	i. v. Bolus	1
5-FU	2 400 mg/m²	46-h-Infusion	1–2
Dauer: 12 Zyklen à 2 Wochen (6 Monate)			
XELOX: Wiederholung Tag 22 [11]			
Oxaliplatin	130 mg/m²	2-h-Infusion	1
Capecitabin	2 000 mg/m²/d verteilt auf zwei Dosen	oral	1–14
Dauer: 8 Zyklen à 3 Wochen (6 Monate)			

Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms (Heinemann, Holch, Michl)

Die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, die sich insbesondere auch in einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens niederschlagen. Historisch wurden unter bester supportiver Behandlung mediane Überlebenszeiten von etwa 6 Monaten berichtet, welche durch Therapie mit 5Fluorouracil (5-FU) in der Kombination mit Folinsäure (FA, Leucovorin) auf 12 Monate (Petrelli *et al.,* 1 989) gesteigert werden konnten. In Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan konnte das Gesamtüberleben weiter auf bis zu 20 Monate gesteigert werden (Tournigand *et al.,* 2004). Aktuelle Studien, in denen zusätzlich Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und/oder den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezep-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

tor (EGFR) eingesetzt wurden, weisen auf ein Gesamtüberleben von über 30 Monaten in molekularen Subgruppen des metastasierten kolorektalen Karzinoms hin (Stintzing *et al.,* 2016, Heinemann *et al.,* 2016, Schwartzberg *et al.,* 2014).

Beginn der palliativen Chemotherapie

Entsprechend den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie ist bei Nachweis einer metastasierten Erkrankung und bei Ausschluss einer operativen Resektabilität eine medikamentöse Tumortherapie grundsätzlich indiziert und der alleinigen „*best supportive care*" überlegen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Die palliative Chemotherapie soll nach Diagnose der Metastasierung und unabhängig von krankheitsbezogenen Symptomen begonnen werden.

Bedeutung des Patientenalters

Der Altersmedian des kolorektalen Karzinoms liegt in Deutschland je nach Geschlecht bei 72–75 Jahren (Krebs in Deutschland). Entsprechend ist die Mehrzahl der Patienten älter als 65 Jahre. In Hinblick auf die Therapieplanung stellt das kalendarische Alter der Patienten an sich kein ausgewiesenes Kriterium in der Therapieplanung dar. Wichtiger ist das biologische Alter in Anbetracht der Komorbidität mit Nachweis einer adäquaten Organfunktion (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Synchrone Metastasierung

Bei 20–25 % der Patienten liegt bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms eine Fernmetastasierung vor (Manfredi *et al.,* 2006 van der Pool *et al.,* 2012, van der Geest *et al.,* 2015, Elferink *et al.,* 2015). Die synchrone Metastasierung weist in den meisten Untersuchungen auf eine ungünstige Biologie der Erkrankung mit einem aggressiveren Verlaufstyp hin und scheint mit einer schlechteren Prognose verbunden als die metachrone (Ghiringhelli *et al.,* 2014). Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie kann der Primärtumor bei Indikation einer primär systemischen Therapie zunächst belassen werden. Ausnahmen sind tumorbedingte Stenosen und Hb-wirksame Blutungen, die dann eine primäre chirurgische Resektion erfordern (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Therapieentscheidungen beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Therapieentscheidungen, die in der Erstlinientherapie getroffen werden, sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens von der größten Bedeutung. Nimmt man an, dass in der Erstlinientherapie 100 % der Patienten einer Behandlung zugeführt werden können, so ist dies in klinischen Studien in der Zweitlinientherapie nur noch bei etwa 50–70 % der Patienten der Fall, in der Drittlinientherapie nur noch bei 30–50 % (Modest *et al.,* 2015).
Therapieentscheidungen, die in der Erstlinientherapie versäumt wurden, können daher in späteren Linien häufig nicht mehr nachgeholt werden. Im Rahmen der Erstlinientherapie können Remissionsraten von 50–70 % erreicht werden, in der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Zweitllinientherapie liegen diese nur noch bei 10–30 %, in der Drittlinientherapie meist unter 10 %.
Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollen sich Therapieentscheidungen in der Erstlinientherapie vorrangig an den folgenden Faktoren orientieren:

1. Allgemeinzustand (Tolerabilität einer intensiveren Therapie)
2. Krankheitsausdehnung inklusive Lokalisation (Therapeutische Optionen beinhalten Resektion sowie lokale und lokoregionäre Intervention)
3. Molekularbiologie des Tumors (insbesondere zur Definition der optimalen gezielten Therapie)
4. Lokalisation des Primärtumors (insbesondere zur Definition der optimalen gezielten Therapie bei RAS Wildtyp)

(1) Zu Beginn der Entscheidungsfindung muss über die Feststellung des Allgemeinzustandes, des biologischen Alters sowie etwaiger Komorbiditäten entschieden werden, ob der Patient auch einer intensiveren Therapien zugeführt werden kann. Hierzu gehören neben operativen Eingriffen, lokalen und lokoregionären Interventionen auch intensivere Kombinationschemotherapien.
(2) Die zweite Entscheidungsebene betrifft die Frage der Krankheitsausdehnung. Hieraus ergibt sich die Beurteilung der Therapiestrategie:

- zumeist kurative Behandlung bei resektabler Erkrankung
- potenziell kurative Behandlung bei Oligometastasierung
- palliative Therapie bei wahrscheinlich nicht resektabler Erkrankung
- lokaler, lokoregionärer oder primär systemsicher Therapieansatz

(3) Die Molekularpathologie (RAS/BRAF-Mutationsstatus) des Tumors definiert die Art und Zusammensetzung der optimalen systemischen Therapie insbesondere im Hinblick auf den Einsatz biologisch gezielt wirksamer Substanzen.
(4) Die Tumorlokalisation ist prognostisch relevant und determiniert bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps die Auswahl der optimalen molekularbiologisch gezielten Therapie.

Therapieführung in Abhängigkeit von Prognose und Resektabilität

Primär resektable Metastasierung

Beurteilung der Prognose

Das Vorgehen bei primär resektabler Metastasierung sollte sich an erster Stelle an der Prognose der Erkrankung orientieren. Nach Metastasenresektion wird die Prognose vor allem determiniert durch Faktoren wie Größe, Lokalisation und Zahl der Metastasen sowie die Größe der Restleber. Auch klinische Faktoren wie der Allgemeinzustand, das erkrankungsfreies Intervall oder Risiko-Scores, wie z. B. den Fong-Score können in Betracht gezogen werden (Fong *et al.,* 1 999).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Günstige Prognose
- R0-Resektion wahrscheinlich
- ausreichend große Restleber
- metachrone Metastasierung
- langes krankheitsfreies Intervall
- günstiger Risiko-Score (z. B. Fong Score)

Vorstellung in einem Multidisziplinären Tumorboard

Patienten mit resektabler oder potenziell resektabler Metastasierung sollen in jedem Fall in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Wichtig ist dabei die Teilnahme eines in der Metastasenchirurgie erfahrenen Chirurgen. Insbesondere soll entschieden werden, ob eine primäre chirurgische Resektion oder andere lokoregionäre Verfahren wie Radiofrequenzablation oder Bestrahlung zum Einsatz kommen sollen.

Therapieentscheidung in Abhängigkeit von der Prognose

Bei primärer Resektabilität und günstiger Prognose wird ein primär chirurgisches Vorgehen befürwortet. Bei primär resektabler Erkrankung und ungünstiger Prognose (z. B. kurzes krankheitsfreies Intervall oder synchrone Metastasierung) kann primär eine systemische Therapie erfolgen. Dabei soll die Resektabilität möglichst zeitnah, d. h. nach 2–3 Monaten der systemischen Therapie, angestrebt werden.

Potenziell resektable Metastasierung

Patienten mit einer potenziell resektablen Metastasierung sollen mit Hilfe einer möglichst effektiven Konversionstherapie einen Zustand erreichen, in dem eine Resektabilität gegeben ist. Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder mit raschem Progress der Erkrankung profitieren gleichfalls von einer möglichst wirksamen chemotherapeutischen Intervention. Das für diese Behandlungsgruppe im Vordergrund stehende Therapieziel der möglichst hohen Remissionsinduktion wird am ehesten durch Kombinationstherapien erreicht.

Oligometastasierung

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie ist die Oligometastasierung primär durch eine limitierte Ausbreitung gekennzeichnet und wird entsprechend als potentiell resektable oder lokal interventionell angehbare Metastasierung definiert (z. B. 1–5 Metastasen und Beschränkung auf 1–3 Organe). Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose werden Metastasen in Lymphknoten, Gehirn oder Knochen in diese Zuordnung nicht miteinbezogen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Bei lokal behandelbarer Metastasierung soll, wenn möglich und vertretbar, primär die chirurgische Resektion angestrebt werden. Zusätzlich können sekundär lokal ablative Verfahren in Betracht gezogen werden, wie Thermoablation (Radiofrequenzablation, RFA; Mikrowellenablation, MWA), Strahlentherapie (z. B. stereotactic boday radiotherapy, SBRT; Brachytherapie) oder Elektroporation.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Primär nicht resektable Metastasierung

Bei primärer Irresektabilität soll zunächst eine systemische Tumortherapie erfolgen. Entsprechend der Patientencharakteristika, den Erwartungen des Patienten sowie den molekularen Charakteristika des Tumors soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Bei gutem Ansprechen der Erkrankung auf die Systemtherapie wird empfohlen, die Resektabilität regelmäßig (z. B. alle 2–3 Monate) in einer multidisziplinären Tumorkonferenz zu überprüfen.

Pharmakogenetische Charakterisierung

Vor Beginn einer systemischen Chemotherapie sollte eine pharmakogenetische Untersuchung der Patienten in Betracht gezogen werden, um die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten. Im Vordergrund stehen hier der Ausschluss eines DPD-Mangels sowie die Option einer UGT1A1-Analyse bei V. a. Morbus Meulengracht.

DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn einer Fluoropyrimidin-haltigen Therapie eine verminderte Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) auszuschließen. Insbesondere ältere und komorbide Patienten sind bei einem DPD-Mangel durch FP-basierte Therapien gefährdet.
Die DPD ist ein Schlüsselenzym im 5-FU Metabolismus und ist für die Inaktivierung von etwa 80–90 % des verabreichten 5-FU verantwortlich. Etwa 3–5 % der Kaukasier weisen einen partiellen und 02 % einen kompletten DPD-Mangel auf (Deenen *et al.,* 2016). Hierzulande ist der DPYD*2A Polymorphismus mit einer Häufigkeit von 1–2 % die wichtigste Variante. Bei heterozygoten Trägern wird eine Dosisreduktion von 5-FU empfohlen, bei den sehr viel selteneren homozygoten Trägern ist die Gabe von 5-FU aufgrund von potentiell lebensbedrohlicher Toxizität (Neutropenie) kontraindiziert (Meulendijks *et al.,* 2015).
In der Populationsanalyse (n = 2 038) von Deenen et al. (Deenen *et al.,* 2016) erwies sich die Testung des DPYD*2A Polymorphismus als kostensparend. Fokussiert man die Testung allerdings allein auf DPYD*2A, dann werden nur 25 % aller DPD-defizienten Patienten identifiziert. Es verbleibt also ein signifikantes Restrisiko. Letztlich muss auch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in das deutsche Gesundheitswesen in Betracht gezogen werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Eine irreversible Hemmung der DPD wird darüber hinaus durch Virostatika wie Brivudin (ZostEx®) induziert, die unter einer Behandlung mit Fluoropyrimidinen streng kontraindiziert sind und mindestens 4 Wochen vor einer solchen Chemotherapie nicht mehr gegeben werden dürfen.

Option der Gabe von Raltitrexed bei DPD-Mangel

Raltitrexed wird nicht über die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) metabolisiert. Bei DPD-Mangel kann also eine Behandlung mit Raltitrexed (Tomudex®) in Betracht gezogen werden. Gleichermaßen stellt Raltitrexed auch bei Fluoropyrimidin-induzierter Kardiotoxizität, vorrangig Koronarvasospasmen, eine Behandlungsalternative dar. In kleineren Studien ist die Verträglichkeit und Wirksamkeit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

der Kombination von Raltitrexed mit Oxaliplatin belegt (Gravalos *et al.,* 2012). Raltitrexed ist in Deutschland nicht zugelassen, aber erhältlich.

UGT1A1-Analyse

Die UDP Glucuronosyltransferase ist für die Glucuronidierung von SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan, zu dem inaktiven Metaboliten SN-38G verantwortlich. Eine regelhafte Bestimmung von UGT1A1 vor Beginn einer palliativen Chemotherapie mit Irinotecan wird durch die aktuelle S3-Leitlinie nicht empfohlen. Sie kann aber durchgeführt werden, V. a. bei Morbus Meulengracht oder anderen Bilirubin-Konjugationsstörungen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Diese Empfehlung beruht darauf, dass die gegenwärtig verfügbaren Daten für die grundsätzliche Empfehlung einer prätherapeutischen UGT1A1-Genotypisierung nicht ausreichen (Liu *et al.,* 2014, Cecchin *et al.,* 2009).
Bei spontan erhöhtem Serum-Bilirubin (insbesondere bei niedrigem konjugiertem Bilirubin) kann jedoch ein M. Meulengracht vorliegen und damit ein gesteigertes Risiko Irinotecan-assoziierter Nebenwirkungen bestehen. Laut Fachinformation für Irinotecan sollten Patienten mit bekannter Homozygotie für UGT1A1*28 die normalerweise (unter Berücksichtigung des Bilirubinwertes) indizierte Anfangsdosis erhalten, sie sind jedoch auf hämatologische Toxizitäten zu überwachen. Bei Patienten mit unter der vorherigen Therapie aufgetretener hämatologischer Toxizität ist eine herabgesetzte Irinotecan-Anfangsdosis in Betracht zu ziehen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Molekularpathologische Charakterisierung

Das vorrangige Ziel besteht zunächst in der molekularpathologischen Charakterisierung der Erkrankung (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Im Vordergrund stehen hier die Analyse des Mutationszustands der RAS-Gene KRAS und NRAS (hotspot-Regionen der Exone 2, 3 und 4), des BRAF-Gens (hotspot region in Exon 15) sowie des Status der Mikrosatelliten-instabilität (MSS, Mikrosatelliten-stabil; MSI-H, hochgradig Mikrosatelliten-instabil).

Testung der RAS-Mutation

Zahlreiche Analysen bestätigen die hohe Relevanz der aktivierenden RAS-Mutation als negativen Prädiktor der Wirksamkeit einer anti-EGFR Therapie. Entsprechend ist vor Beginn einer anti-EGFR Therapie der Ausschluss einer RAS Mutation unbedingt erforderlich. Etwa 50 % der metastasierten kolorektalen Karzinome (mKRK) zeigen eine KRAS- oder NRAS Mutation (Sorich *et al.,* 2013, van Cutsem *et al.,* 2015, Douillard *et al.,* 2015, Stintzing *et al.,* 2016). Bis zu 90 % der aktivierenden Mutationen im KRAS Gen werden in den Codons 12 und 13 festgestellt. Etwa 70 % der KRAS Exon 2 Mutationen zeigen sich im Codon 12, weitere 30 % im Codon 13 (Frattini *et al.,* 2007). Die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus kann aufgrund hoher Konkordanz entweder aus dem Primärtumor oder aus Metastasengewebe erfolgen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Testung der BRAF V600E-Mutation

Eine BRAF-Mutation wird bei 8–12 % der Patienten mit mKRK erwartet. In Hinblick auf die negative prognostische Relevanz steht die BRAF V600E Mutation im Fokus. Bei Nachweis einer BRAF V600E Mutation sollten Patienten vorrangig in klinischen Studien behandelt werden.

Testung der Mikrosatelliteninstabilität

Die Analyse der Mikrosatelliteninstabilität ist für die strategische Ausrichtung der Behandlungsführung relevant. Sie sollte insbesondere bei familiären Risikokonstellationen (positive Bethesda-Kiterien), bei rechtsseitigen Primärtumoren oder muzinösen und medullären Karzinomen in die Primäranalytik miteinbezogen werden. Beim mKRK liegt die Häufigkeit der Mismatch-Reparatur-Defizienz (MMRd) bzw. Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei 3-5 %. Bei Nachweis einer MMRd kann der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in Betracht gezogen werden (aktuell noch keine Zulassung beim mKRK).

Testung der HER2 Überexpression oder Amplifikation

Die HER2-Diagnostik gehört bisher nicht zum Standard der molekularpathologischen Aufarbeitung vor Beginn der Erstlinientherapie. Sie kann aber insbesondere bei vorbehandelten Patienten mit linksseitigen Tumoren von Nutzen sein und sollte dann ggf. mit einer Biopsie aus progredientem Tumorgewebe verbunden werden. Therapeutisch kann die HER2 Amplifikation/Überexpression allerdings nur bei RAS-Wildtyp eingesetzt werden.

Wahl der optimalen systemischen Therapie

In der systemischen Therapie des mKRK kommt der Selektion einer optimalen Erstlinientherapie die größte Bedeutung zu. Diese wird in erster Linie durch folgende Faktoren determiniert:

- Patientenabhängige Faktoren
  - Allgemeinzustand des Patienten
  - Komorbidität
  - Motivation und Erwartungen des Patienten
- Tumorspezifische Faktoren
  - Lokalisation des Primärtumors (rechts versus links)
  - Molekularpathologie des Tumors (Primärtumor oder Metastase)
- Therapiespezifische Faktoren
  - Toxizitätsprofil
  - Durchführung der Therapie (ambulant/stationär etc)

Palliative Erstlinientherapie bei gutem Allgemeinzustand

In der Erstlinienchemotherapie sollen bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation in erster Linie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationsregime mit infusionaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI oder mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin (vorwiegend mit Oxaliplatin,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

CAPOX) eingesetzt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Die Kombination der Chemotherapie mit anti-VEGF- oder anti-EGFR Substanzen richtet sich nach den molekularpathologischen Charakteristika des Tumors (siehe unten).

Intensivierte Chemotherapie mit FOLFOXIRI

Bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand kommt eine intensivierte Behandlung mit einer Chemotherapie-Triplette in Betracht. In der TRIBE-Studie zeigte FOLFOXIRI plus Bevacizumab im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab eine signifikante Überlegenheit in Hinblick auf Ansprechrate (OR 1,59, p = 0,013), PFS (123 vs 97 Monate; HR 077, p = 0006) und OS (298 vs 258 Monate; HR 080, p = 003) (Cremolini *et al.,* 2015). Die höhere Effektivität wurde dabei aber auch durch eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate in Hinblick auf Neutropenie, Diarrhoe und periphere Neuropathie erkauft (Loupakis *et al.,* 2014).
Eine retrospektive Analyse der TRIBE-Studie weist darauf hin, dass die höhere Effektivität von FOLFOXIRI/Bevacizumab nur bei rechtsseitigen Primärtumoren (OS: HR 0,56) zum Tragen kam, während sie bei linksseitigen Primärtumoren (OS: HR 0,99) nicht beobachtet wurde. Dieser Effekt wurde sowohl bei unselektierten, als auch bei Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren beschrieben (Cremolini *et al.,* 2018). Phase II Daten weisen auf die hohe Effektivität der FOLFOXIRI-Triplette in Kombination mit anti-EGFR Substanzen hin (Geissler *et al.,* 2017).

Palliative Erstlinientherapie bei schlechtem Allgemeinzustand

Bei herabgesetztem Allgemeinzustand sollte vorrangig eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin), gewöhnlich in Kombination mit Bevacizumab, eingesetzt werden. Als gutes Beispiel dient hier die AVEX Studie, die bei älteren Patienten (≥70 Jahre) durchgeführt wurde und die Kombination aus Capecitabin plus Bevacizumab (Cape/Bev) im Vergleich zu einer Capecitabin Monotherapie untersuchte (Cunningham *et al.,* 2013). Diese Studie schloss überwiegend Patienten mit einem Performance Status ECOG 0 (46 %) und ECOG 1 (45 %) ein. Unter der Behandlung mit Capecitabin plus Bevacizumab wurde eine signifikante Verlängerung des als primärer Endpunkt untersuchten PFS (9,1 vs 5,1 Monate; HR 0,53, p < 0,0001) sowie eine Steigerung Gesamtüberleben von 16,8 Monate im Kontrollarm auf 20,7 Monate im Cape/Bev-Arm erreicht (HR 0,79, p = 0,18). Die Behandlung wurde grundsätzlich als gut verträglich eingestuft.

Kombination mit anti-VEGF Substanzen

Anti-VEGF Substanzen können bei unselektierten Patienten, d. h. ungeachtet des RAS- oder BRAF-Mutationsstatus sowie auch ungeachtet der Lokalisation des Primärtumors gegeben werden. Für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist derzeit nur Bevacizumab zugelassen. In der meta-analytischen Aufarbeitung der verfügbaren Studiendaten führt die Zugabe von Bevacizumab zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf PFS (HR 0,79, p < 0,0001), aber nicht auf OS (HR 0,92, p = 0,18).
Dagegen führt die Zugabe von Bevacizumab zu einer Fluoropyrimidin-Monochemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0,71, p < 0,00001) und OS (HR 0,85, p = 0,0008) (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Anti-EGFR Therapie in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus

Vorgehen bei RAS-Wildtyp

Voraussetzung für den Einsatz von anti-EGFR Substanzen ist die Durchführung einer erweiterten RAS-Analytik (KRAS und NRAS, Exone 2–4). In der Erstlinientherapie des mKRK soll bei Nachweis eines RAS-Wildtyps (RAS-wt) und linksseitiger Lokalisation des Primärtumors präferentiell eine Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie eingesetzt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Die Effektivität dieses Vorgehens wird grundsätzlich durch eine Meta-Analyse bestätigt, welche die Ergebnisse von drei randomisierten Studien bei Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren unabhängig der Primärtumorlokalisation untersuchte und eine primäre antiangiogene Therapie mit einer anti-EGFR Behandlung verglich. Dabei konnte eine deutliche Überlegenheit der anti-EGFR Therapie in Bezug auf die Ansprechrate (odds ratio 1,46, p = 0,004) und Gesamtüberleben (HR 077, p = 0 016) gezeigt werden. Das PFS (HR 0,92, p = 0,5) war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Heinemann *et al.,* 2016). Die Relevanz der Primärtumorlokalisation in diesem Zusammenhang wird weiter unten aufgeführt.

Vorgehen bei RAS-Mutation

Für die effektive systemische Behandlung von Patienten mit RAS-Mutation stehen durch Wegfall der anti-EGFR Antikörper deutlich weniger Medikamente zur Verfügung. Nebst ungünstigerer Krankheitsbiologie scheint dies vorrangig für eine schlechtere Prognose verantwortlich zu sein.
Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollte bei Vorliegen einer RAS Mutation primär eine Chemotherapie-Doublette zum Einsatz kommen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Retrospektive Analysen aus mehreren Studien belegen mit hoher Übereinstimmung, dass anti-EGFR Substanzen wie Cetuximab oder Panitumumab bei RAS-Mutation nicht effektiv sind oder im Kontext einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie bei diesen Patienten sogar sich nachteilig auf das Überleben auswirken könnten (Douillard *et al.,* 2013, van Cutsem *et al.,* 2015, Bokemeyer *et al.,* 2015). Entsprechend der aktuellen Zulassung sollen diese daher nicht eingesetzt werden.
Prospektive Untersuchungen, welche die Effektivität von anti-VEGF Substanzen in der Erstlinientherapie von Tumoren mit RAS-Mutation untersuchen, liegen nicht vor.
Ob bei Vorliegen einer RAS-Mutation FOLFOXIRI effektiver ist als eine Chemotherapie-Doublette, ist durch prospektive Studien ebenfalls nicht belegt. In einer Subgruppenanalyse der TRIBE-Studie wurde mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab sowohl im Gesamtüberleben (HR 0,88; 95 % CI 0,65–1,18), als auch im PFS (HR 0,78; 95 % CI, 0,60–1,02) oder der Responserate (OR 1,55; 95 % CI, 0,91–2,62) eine etwas höhere Effektivität berichtet. In keinem der Effektivitätsparameter wurde jedoch das Signifikanzniveau erreicht (Cremolini *et al.,* 2015).

Vorgehen bei BRAF-Mutation

Aktivierende Mutationen im BRAF-Gen werden bei etwa 8–12 % der Patienten mit mKRK beschrieben (Tran *et al.,* 2011, Tveit *et al.,* 2012). Gleichzeitige Mutationen in

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

BRAF- und RAS-Genen sind äußerst selten. Überwiegend handelt es sich um BRAF V600E Mutationen, die mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert sind (Tran *et al.,* 2011). Die sehr viel selteneren Mutationen in den Kodons 594 und 596 sind mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert.

Erstlinientherapie bei BRAF V600E Mutation

Basierend auf den Resultaten vor allem der TRIBE-Studie (FOLFOX/Bevacizumab versus FOLFOXIRI/Bevacizumab) wurde initial (basierend auf sehr kleinen Fallzahlen aus einer Subgruppenanalyse) bei Vorliegen einer BRAF-Mutation eine intensivierte Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab empfohlen (Cremolini *et al.,* 2015). Diese Empfehlung kann angesichts der Ergebnisse der TRIBE2 Studie, die allerdings im Kontrollarm eine andere Doublette verwendete (FOLFIRI/Bevacizumab versus FOLFOXIRI/Bevacizumab), nicht aufrechterhalten werden (Cremolini *et al.,* 2020a). Gleichfalls kann auch eine nachfolgende Meta-Analyse den Vorteil von FOLFOXIRI/Bevacizumab im Vergleich zum Einsatz einer Doublette plus Bevacizumab nicht belegen (Cremolini *et al.,* 2020b). Entsprechend wird bei Vorliegen einer BRAF-Mutation aktuell eine Erstlinientherapie mit FOLFOX plus Bevacizumab als präferierte Behandlungsoption betrachtet (Cremolini *et al.,* 2020b). Ob anti-EGFR Substanzen bei Vorliegen einer BRAF-Mutation effektiv sind, ist Gegenstand einer kontroversen Debatte. Zwei Meta-Analysen kommen hier zu unterschiedlichen Bewertungen (Pietrantonio *et al.,* 2015, Rowland *et al.,* 2015).

BEACON-Regime bei vorbehandelten Patienten mit BRAF V600E Mutation

Bei vorbehandelten mCRC Patienten mit Nachweis einer BRAF V600E-Mutation sollten molekular zielgerichtete Substanzen zum Einsatz kommen (Kopetz *et al.* 2015). Die BEACON-Studie (665 Patienten) verglich im Rahmen einer dreiarmigen Phase III Studie (1:1:1 Randomisation) eine Triplette (Binimetinib, Encorafenib plus Cetuximab) mit einer Doublette (Encorafenib plus Cetuximab) oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Irinotecan plus Cetuximab oder FOLFIRI plus Cetuximab) (Kopetz *et al.* 2019). Das mediane Überleben war unter der Doublette signifikant länger als im Kontrollarm (8,4 vs 5,4 Monate; 0,60; 95% CI, 0,45 – 0,79; $p < 0{,}001$). Vergleichbare Überlebensdaten wurden auch unter der Triplette erreicht (9,0 vs 5.4 Monate; HR, 0.52; 95% CI, 0,39 – 0,70; $p < 0{,}001$). Angesichts der vorliegenden Daten zur Effektivität und Verträglichkeit des BEACON-Regimes besteht bei vorbehandelten mCRC Patienten mit einer BRAF V600E Mutation eine europäische Zulassung für die Behandlung mit der Doublette (Encorafenib plus Cetuximab).

Relevanz der Lokalisation des Primärtumors für die Therapieentscheidung

Die systematische Unterscheidung von mKRK in rechtsseitige versus linksseitige Primärtumoren hat insbesondere in der RAS-Wildtyp Situation konkrete klinische Relevanz erlangt. Als rechtsseitige Primärtumoren werden aus embryologischer Sicht solche bezeichnet, die im Coecum, Colon ascendens, hepatischer Flexur und proximalen 2/3 des Colon transversums lokalisiert sind. Dagegen werden Primärtumoren als linksseitig definiert, wenn sie im distalen Drittel des Colon transversums, in der splenischen Flexur, dem Colon descendens, Sigma oder Rektum liegen. In den insbesondere retrospektiven Analysen zu diesem Thema wurde jedoch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

der Einfachheit halber überwiegend die splenische Flexur als Grenzmarkierung zwischen rechts- und linksseitigem mKRK gewählt.
Rechtsseitige Tumoren sind bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose assoziiert, werden häufiger bei weiblichen oder älteren Patienten gefunden und zeigen häufiger hypermutierte Tumoren und entsprechend häufiger RAS und BRAF-Mutationen.
Retrospektive Analysen mehrerer Studien zeigen übereinstimmend, dass linksseitige Tumoren in hohem Maße von einer Behandlung mit anti-EGFR Substanzen profitieren. In der Erstlinientherapie wurden insbesondere Chemotherapie-Doubletten untersucht, die in Kombination mit anti-EGFR Substanzen bei linksseitigen Tumoren hinsichtlich ORR, PFS und OS deutlich effektiver waren als vergleichbare Kombinationen mit Bevacizumab oder ohne monoklonalen Antikörper (Holch *et al.,* 2017).
Rechtsseitige Tumoren sind dagegen durch eine ungünstigere Prognose mit schlechterem Ansprechen auf Standardtherapien und anti-EGFR-Antikörper charakterisiert. In zwei Studien (FIRE-3, CALGB 80 405) war die Kombination einer Chemotherapie-Doublette mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab weniger effektiv als die Kombination der gleichen Chemotherapie mit Bevacizumab (Holch *et al.,* 2017, Tejpar *et al.,* 2016). Aufgrund der geringeren Fallzahl rechtsseitiger Primärtumoren wurde das Signifikanzniveau in der Subgruppenanalyse nicht erreicht. Entsprechend wird bei rechtsseitigen Primärtumoren in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung eine Chemotherapie-Doublette oder Triplette (jeweils + Bev) empfohlen.

Vorgehen bei Mikrosatelliteninstabilität

Beim mKRK liegt die Häufigkeit der Mismatch-Reparatur-Defizienz (MMRd) bzw. Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bei 3–5 % (Koopman *et al.,* 2009). Bei Nachweis einer MMRd oder MSI zeigen mKRK typischerweise eine hohe Mutationslast (TMB-high) und sprechen gut auf Checkpoint-Inhibitoren an. Dies konnte zunächst insbesondere für Patienten mit vorbehandeltem mCRC gezeigt werden (Le *et al.,* 2015; Overman *et al.,* 2018; Le *et al.* 2020). Erste Daten weisen darauf hin, dass die Effektivität der Checkpoint-Inhibitoren unabhängig ist von der PD-L1 Expression, einer BRAF-Mutation oder dem Vorliegen eines Lynch-Syndroms (Overman *et al.,* 2017).
KEYNOTE-177 ist die erste Phase-III Studie, welche die Effektivität eines Checkpoint-Inhibitors in der Erstlinientherapie des MMR-defizienten mKRK untersuchte (Thierry *et al.* 2020). Im primären Endpunkt PFS wurde eine deutliche Überlegenheit der Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zur Chemotherapie beobachtet (HR 0,60, p = 0,0002). Im Pembrolizumab-Arm war die ORR deutlich höher (44 % vs 33 %) und die Responsedauer erheblich länger. Überlebensdaten stehen derzeit noch aus, allerdings zeigten 36 % der Patienten im Chemotherapiearm einen Cross-over.

Vorgehen bei HER2 Amplifikation/Überexpression

In der HERACLES-Studie wurde eine HER2 Amplifikation/Überexpression bei 5 % der Patienten mit KRAS Exon 2 Wildtyp nachgewiesen (Sartore-Bianchi *et al.,* 2016). Diese Patienten waren allesamt mit einem anti-EGFR Antikörper vorbehandelt. Die Tumore wurden dann als HER2-positiv klassifiziert, wenn entweder ein

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Immunhistochemie- (ICH)-Score 3+ oder IHC-Score 2+ mit positiver Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) vorlag. Ein positiver HER2 Status wird deutlich häufiger bei Rektumkarzinomen als bei linksseitigen oder rechtsseitigen Tumoren beobachtet (Seo *et al.,* 2014).
Bei Nachweis einer HER-2 Amplifikation wird derzeit zunächst eine Behandlung gemäß des RAS- und BRAF-Mutationsstatus empfohlen. Bei behandlungsrefraktären Tumoren kann dann eine molekularbiologisch auf den HER-2 Status gezielte Behandlung in Betracht gezogen werden. In der HERACLES-Studie wurde bei therapierefraktärer Erkrankung (KRAS Wildtyp) die Effektivität einer Kombination aus **Trastuzumab und Lapatinib** nachgewiesen. In der Phase-II Basket-Studie *MyPathway* wurde weiterhin in dieser Situation die Effektivität einer Kombination aus **Pertuzumab und Trastuzumab** dargestellt (Hainsworth *et al.,* 2018). Beide Kombinationen sind für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms bisher nicht zugelassen.

Dauer der Erstlinienchemotherapie

Die Dauer der Erstlinienchemotherapie richtet sich in erster Linie nach dem Ansprechen der Tumorerkrankung und der Verträglichkeit. Eine Oxaliplatin-basierte Induktionstherapie (FOLFOX, CAPOX, FOLFOXIRI) sollte nach Möglichkeit über einen Zeitraum von 4–6 Monaten durchgeführt werden, bevor auf eine Oxaliplatin-freie Behandlung deeskaliert wird. Limitierend für den Einsatz von Oxaliplatin sind nicht nur allergische Reaktionen, die auch erst im Verlauf auftreten können, sondern auch die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, deren Inzidenz und Schwere mit der kumulativen Dosis von Oxaliplatin zunimmt. Da kumulative Toxizitäten unter einer Irinotecan-basierten Therapie eine geringere Rolle spielen, ist die optimale Dauer einer Induktionstherapie mit FOLFIRI nicht definiert.
Es gibt gegenwärtig keine ausreichende Evidenz, die ein Absetzen einer einmal begonnenen medikamentösen Therapie bis zur erneuten Progression rechtfertigen würde. Die OPTIMOX1-Studie verglich eine Behandlung mit FOLFOX4 bis zur Progression mit einer Deeskalation von FOLFOX7 zu einer FU/FA-Erhaltungstherapie und Reinduktion von Oxaliplatin bei Nachweis der Progression (Tournigand *et al.,* 2006). Die Deeskalationsstrategie hatte keinen negativen Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben, war aber mit einer geringeren Neurotoxizität verbunden.

Maintenance-Therapie und Therapiepause

Nach einer Induktionschemotherapie kann die Behandlung entsprechend der aktuell gültigen S3-Leitlinie entweder pausiert oder in eine deeskalierte Maintenance-Therapie überführt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Die Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin plus Bevacizumab führte im Vergleich zur Therapiepause zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Zeit, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Hegewisch-Becker *et al.,* 2015, Simkens *et al.,* 2015). Dagegen hatte die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein im Vergleich zu keiner Therapie weder einen Einfluss auf PFS noch OS (Aparicio *et al.,* 2018). Auf das signifikant kürzere progressionsfreie Überleben unter gänzlicher Therapieunterbrechung sollte jedoch hingewiesen werden.
Weiterhin exisiteren Daten der italienischen GISCAD-Arbeitsgruppe, die das Konzept einer „programmierten" Therapiepause illustrieren (2 Monate Therapie mit

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

FOLFIRI alternierend mit 2 Monaten gänzlicher Therapiepause). Das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben unterschieden sich bei den 336 Patienten nicht signifikant (Labianca *et al.,* 2011).

Therapiepause

Im Gegensatz zu den in das Behandlungskonzept integrierten Therapiepausen können Therapiepausen, die durch das Allgemeinbefinden oder den Wunsch des Patienten bedingt sind, insbesondere dann unterstützt werden, wenn eine stabile Erkrankung vorliegt.
Entscheidet man sich zu einer Therapiepause, so sollte diese als „kontrollierte Pause" durchgeführt werden und nach entsprechender Staging-Diagnostik zu einem geplanten Wiedervorstellungstermin führen.

Zweitlinientherapie

Grundsätzlich sollten alle Patienten Zugang zu dem vollen Spektrum der verfügbaren Medikamente erhalten (engl. Continuum of Care). Tatsächlich können aber nur 50–70 % der Patienten einer Zweitlinientherapie zugeführt werden. Darüber hinaus ist die Zweitlinientherapie deutlich weniger effektiv als die Erstlinienbehandlung. Beide Faktoren belegen den geringeren Stellenwert der Zweitlinien- im Vergleich zur Erstlinientherapie.
Im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Medikamente richtet sich die Wahl der Zweitlinientherapie vor allem nach der vorangegangenen Behandlung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit anti-VEGF(R) Substanzen wie Bevacizumab, Aflibercept oder Ramucirumab ist durch mehrere Studien belegt (Giantonio *et al.,* 2007, van Cutsem *et al.,* 2012, Tabernero *et al.,* 2015). Bei RAS-Wildtyp Tumoren können anti-EGFR Substanzen wie Panitumumab oder Cetuximab eingesetzt werden. Nach Oxaliplatin-Vortherapie wurden diese in Studien zusammen mit Irinotecan-basierten Regimen (FOLFIRI) eingesetzt (Peeters *et al.,* 2008, Sobrero *et al.,* 2010).

Fortführung der anti-VEGF Therapie in der Zweitlinientherapie

Nach Progression unter einer Bevacizumab-basierten Erstlinientherapie ist die Fortführung von Bevacizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie eine effektive Behandlungsstrategie. Dies wird durch die TML-Studie belegt. Bei Fortführung von Bevacizumab wurde im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie eine geringe, aber statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens (HR 0,81, p = 00 062) erreicht (Bennouna *et al.,* 2013). Dieses Ergebnis stellte sich vom KRAS-Mutationsstatus unabhängig dar (Kupicka *et al.,* 2013).

Aktive Substanzen in späteren Therapielinien

Placebo-kontrollierte Studien belegen die therapeutische Aktivität von Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib bei Patienten, die alle Standardtherapien durchlaufen haben (Mayer *et al.,* 2015). In der randomisierten *RECOURSE-Studie* führte die Gabe von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu best supportive care zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,4 Monate (HR 068, p< 0 001). Ein vergleichbarer Effekt wurde auch in der CORRECT-Studie für Regorafenib be-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

schrieben (HR, 0,77; p = 0·0 052) (Grothey *et al.,* 2013). Regorafenib wurde aufgrund der behandlungsassoziierten Toxizität kritisch bewertet. Ein Zusatznutzen durch den gemeinsamen Bundesausschuss wurde als zuletzt nicht belegt angesehen.

Therapieprotokolle für die palliative Therapie

Für die palliative Therapie sind in Tabelle 18 die zur Verfügung stehenden Chemotherapie-Protokolle und in Tabelle 19 die Antikörpertherapie-Protokolle zusammengefasst.

Tabelle 18 Auswahl häufig gegebener oraler Therapieprotokolle in der palliativen Therapie.

Substanz	Dosis	Applikations-form	Therapietage
Capecitabin Monotherapie (Wiederholung Tag 22) [59]			
Capecitabin*	2 500 mg/m^2/d verteilt auf zwei Dosen	oral	1–14
* Dosisanpassung bei Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom (> Grad 1)!			
Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie (Wiederholung Tag 28) [57]			
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m2, 2 x täglich	oral	Tage 1–5 und 8–12, alle 28 Tage
Regorafenib (Wiederholung Tag 28) [58]			
Regorafenib	160 mg pro Tag	oral	Tag 1–21, q 4 Wochen

Tabelle 19 Auswahl häufig gegebener Chemotherapieprotokolle in der palliativen Therapie.

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
De-Gramont-Schema (infusionales Regime, Gabe alle 2 Wochen) [60]			
Folinsäure	200 mg/m^2	2-h-Infusion	1, 2
5-FU	400 mg/m^2	i. v. Bolus	1, 2
5-FU	600 mg/m^2	22-h-Infusion	1, 2
Irinotecan Monotherapie (wöchentlich × 3, Wiederholung Tag 22) [61]			
Irinotecan	100–125 mg/m^2	60–90-min-Infusion	1, 8, 15
FOLFIRI (Wiederholung alle 14 Tage) [2]			
Irinotecan	180 mg/m^2	60–90-min-Infusion	1
Folinsäure	400 mg/m^2	2-h-Infusion	1
5-FU	400 mg/m^2	i. v. Bolus	1
5-FU	2 400 mg/m^2	46-h-Infusion	1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Tabelle 19 *Fortsetzung.*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
CapIri (AIO) (Wiederholung Tag 22) [62]			
Capecitabin	1600 mg/m²/d verteilt auf zwei Dosen	oral	1–14
Irinotecan	200 mg/m²	30–90-min-Infusion	1
FOLFOX6: Wiederholung Tag 15 [2]			
Oxaliplatin	100 mg/m²	2-h-Infusion	1
Folinsäure	400 mg/m²	2-h-Infusion	1
5-FU	400 mg/m²	i. v. Bolus	1
5-FU	2400 mg/m²	46-h-Infusion	1
XELOX nach Cassidy: Wiederholung Tag 22 [63]			
Oxaliplatin	130 mg/m²	2-h-Infusion	1
Capecitabin	2000 mg/m²/d verteilt auf zwei Dosen	oral	1–14
FOLFOXIRI: Wiederholung Tag 15 [64]			
Irinotecan	165 mg/m²	1-h-Infusion	1
Oxaliplatin	85 mg/m²	2-h-Infusion	1
Folinsäure	200 mg/m²	2-h-Infusion	1
5-FU	3200 mg/m²	48-h-Infusion	1

Tabelle 20 *Auswahl häufig gegebener Protokolle in der molekularbiologisch gezielten Therapie*

Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage
Bevacizumab	5 mg/kg KG	90–30-min-Infusion[a]	Tag 1, q 2 Wochen
	7,5 mg/kg KG	90–30-min-Infusion[a]	Tag 1, q 3 Wochen
Ramucirumab	8 mg/kg KG	60-min-Infusion	Tag 1, q 2 Wochen
Aflibercept	4 mg/kg KG	60-min-Infusion	Tag 1, q 2 Wochen
Cetuximab[b]	Erstdosis 400 mg/m² [b]	90–30-min-Infusion	Tag 1
	Erhaltungsdosis 250 mg/m² [b]	90–30-min-Infusion	1 × pro Woche
Panitumumab	6 mg/kg KG	60-min-Infusion[c]	Tag 1, q 2 Wochen

a Erstinfusion 90 Minuten, bei guter Verträglichkeit Zweitinfusion als 60-Minuten-Infusion; folgende Infusionen bei guter Verträglichkeit über 30 Minuten

b Vor der ersten Infusion müssen die Patienten mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.

c Bei Dosierungen über 1000 mg muss die Infusionsdauer etwa 90 Minuten betragen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Nachsorge (JH)

Zu den Zielen einer standardisierten Nachsorge nach kurativ entferntem kolorektalen Karzinom gehört die möglichst frühzeitige Diagnose eines Rezidivs, gegebenenfalls noch zum Zeitpunkt der asymptomatischen Erkrankung. Nach kurativer Therapie besteht hierbei für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3–24 %), Fernmetastasen (25 %) oder einen metachronen Zweittumor (1,5–10 %) (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Sargent *et al.*, 2005). Die Nachsorge wird insbesondere dadurch begründet, dass beim kolorektalen Karzinom ein operativer Zweiteingriff auch im metastasierten Stadium durchgeführt und bei einer Subgruppe der R0-resezierten Patienten zu Langzeitüberleben führen kann. Der Überlebensvorteil einer Nachsorge im Gesamtkollektiv aller nachgesorgten Patienten scheint jedoch eher gering zu sein und erstreckt sich insbesondere auf Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (Jeffery *et al.*, 2016, Kievit, 2000, 2002, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Zusätzlich zu den Aspekten der Früherkennung und der Qualitätskontrolle sollte die Nachsorge in ein übergreifendes onkologisch-somatisches und psychosoziales Konzept eingebunden sein (siehe auch Kapitel Rehabilitation und psychosoziale Betreuung). Neben Folgen der Tumorerkrankung gilt es hier auch Folgen der antineoplastischen Therapie zu berücksichtigen, wie z. B. funktionelle Beeinträchtigungen nach Tumorresektion. Entsprechend ist nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms eine ärztliche Anbindung unabhängig vom Tumorstadium sinnvoll mit standardisierten Untersuchungen je nach Rezidivrisiko (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Leider wird den Leitlinienempfehlungen jedoch nicht immer gefolgt. So zeigte sich insbesondere bei älteren Patienten, dass die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen nur in 50 bis 75 % der Fälle durchgeführt wurden (Cooper *et al.*, 2008). In kontrollierten Studien zur Nachsorge beim kolorektalen Karzinom wurden Patienten bis 87 Jahre eingeschlossen, sodass keine Altersbegrenzung hieraus abgeleitet werden kann. Sinnvollerweise sollten jedoch Operabilität, biologisches Alter, Begleiterkrankungen und der Wille, sich gegebenenfalls erneut operieren zu lassen, die Art und Dauer der Nachsorge bestimmen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

UICC-Stadium I

Patienten, deren Primärtumoren auf Mukosa, Submukosa und Muscularis propria beschränkt waren (UICC I), haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 % eine derart günstige Prognose, die kaum durch irgendeine Intervention zu verbessern ist. Entsprechend empfiehlt die aktuell gültige S3Leitlinie in Anbetracht der niedrigen Rezidivrate bei Patienten im Stadium UICC I von notwendigen Untersuchungen her eine rein koloskopische Nachsorge (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Fast alle Studien zur Evaluation der Effektivität einer programmierten Nachsorge schlossen jedoch auch Patienten im Stadium I ein, sodass auf Grundlage der verfügbaren Evidenz nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Subgruppe dieser Patienten von einer programmierten Nachsorge profitieren könnte (Steele *et al.*, 2015). Aufgrund des deutlich erhöhten Rezidivrisikos von Patienten mit kolorektalem pT2-Tumor (Befall der Muscularis; UICC IB) mit einem Rezidivrisiko von bis zu 13 % gegenüber 4 % bei pT1-Tumoren (Wichmann *et al.*, 2002), empfehlen einige Autoren bei pT2-Tumor eine standardisierte Nachsorge angelehnt an die Stadien II

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

und III. Folgend sind weitere Risikofaktoren aufgeführt, die ebenfalls zu einem erhöhten Rezidivrisiko beitragen und bei der Diskussion für und wider einer strukturierten Nachsorge im Stadium I berücksichtigt werden sollten: Lokale Exzisionen, Invasion perikolischer Venen, angiolymphatische Invasion, G3/4-Tumoren, präoperativ erhöhtes CEA (Steele *et al.*, 2015).

UICC-Stadium II und III

Nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen im Stadium II und III ist aufgrund des deutlich höheren Rezidivrisikos im Vergleich zu Stadium I eine regelmäßige Nachsorge indiziert (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Die Standardempfehlung der aktuell gültigen S3-Leitlinie weist hierbei Untersuchungen in 6 monatigen Abständen für die ersten beiden Jahre, danach in jährlichen Abständen aus (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Amerikanische Leitlinien empfehlen hingegen in den ersten beiden Jahren 3- bis 6-monatige Intervalle (Benson *et al.*, 2015, Benson *et al.*, 2014, Steele *et al.*, 2015). Der Beginn der Nachsorge errechnet sich ab dem Zeitpunkt der Operation. Empfohlene Bestandteile der Nachsorgeuntersuchungen sind die erkrankungsbezogene Anamnese und die körperliche Untersuchung (Körpergewicht, Verdauungsbeschwerden, Kreuzschmerzen, Nierenlager, Störungen infolge der Primärtherapie), die Oberbauchsonographie sowie die Bestimmung des CEA-Wertes (Tabelle 21).

Tabelle 21 Programmierte Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge beim kolorektalen Karzinom UICC II und III.

Untersuchung	**Monate**										
	3	**6**	**9**	**12**	**15**	**18**	**21**	**24**	**36**	**48**	**60**
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	xa	×	xa	×	xa	×	xa	×	×	×	×
Koloskopie		xb		×c							×c
Sigmoidoskopie (Rektoskopie)		x d		x d		x d		x d			
Abdomensonographie[e]		×		×		×		×	×	×	×
Spiralcomputertomographie	xf										
Röntgen Thorax				xg				xg	xg	xg	xg

a Die Autoren schließen sich den amerikanischen Leitlinienempfehlungen an.
b Wenn präoperativ keine vollständige Koloskopie erfolgt ist
c Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren
d Nur beim Rektumkarzinom ohne (neo-) adjuvante Radiochemotherapie
e Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission des S3-Leitliniengremiums, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.
f Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.
g Nur beim Rektumkarzinom kann jährlich eine Röntgen Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

UICC Stadium IV nach kurativer Resektion

Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sowie der etwaigen Möglichkeit einer erneuten Resektion in kurativer Intention bei frühzeitiger Detektion eines Rezidivs sollten Patienten nach kurativer Metastektomie ebenfalls strukturiert nachgesorgt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Aufgrund fehlender Evidenz empfehlen einige Autoren diese Nachsorge an den Untersuchungen und Zeitintervallen für das Stadium II und III auszurichten (Steele *et al.*, 2015). An anderer Stelle wird, soweit die Möglichkeit einer erneuten Operation in kurativer Intention prinzipiell besteht, ein deutlich intensiveres Vorgehen mit engmaschigerer Schnittbildgebung mittels Computertomographie empfohlen (Benson *et al.*, 2015, Benson *et al.*, 2014). Ein weiterer Ansatz versucht das individuelle Rezidivrisiko unter Berücksichtigung des Fong-Scores in die Nachsorgestrategie zu integrieren (Fong *et al.*, 1999) (Tabelle 22).

Anamnese, körperliche Untersuchung

Zum Zeitpunkt eines Rezidivs entwickeln 16 bis 66 % der Patienten klinische Symptome, wobei weniger als 7 % dieser Patienten eine resektable Erkrankung aufweisen (Goldberg *et al.*, 1998, Graham *et al.*, 1998, Kjeldsen *et al.*, 1997, Makela *et al.*, 1995). Dementsprechend scheinen Anamnese und körperliche Untersuchung wenig zur frühzeitigen Entdeckung eines Rezidivs bei kolorektalem Karzinom beitragen zu können (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Insbesondere im Rahmen eines übergreifenden onkologisch-somatischen und psychosozialen Konzepts sind Anamnese und körperliche Untersuchung jedoch unverzichtbare Bestandteile der Nachsorge (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Weiterhin sollte dezidiert im Rahmen einer Familienanamnese überprüft werden, ob bisher die Möglichkeit einer vererbbaren Tumorerkrankung in Betracht gezogen wurde. Dies kann Einfluss auf die weitere Nachsorge haben sowie weitere notwendige Vorsorgeuntersuchungen für den Patienten und seine Angehörigen zur Folge haben (siehe Sonderfälle).

CEA-Bestimmung

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Bestimmung von CEA alle 6 Monate über mindestens 2 Jahre (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Ein erhöhter CEA-Wert sollte zunächst kontrolliert werden und soll nach Bestätigung eine bildgebende Diagnostik nach sich ziehen. Erst nach Diagnose des Rezidivs durch die Bildgebung kann eine tumorspezifische Therapie eingeleitet werden. Die routinemäßge Bestimmung weiterer laborchemischer Parameter ist jedoch nicht zweckmäßig (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Der S3-Leitlinie stehen amerikanische Leitlinien gegenüber, welche postoperative CEA-Messungen im Stadium II und III alle 3–6 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren und dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahren empfehlen (Benson *et al.*, 2015, Benson *et al.*, 2014, Locker *et al.*, 2006, Steele *et al.*, 2015). Voraussetzung ist auch hier, dass die Patienten im Falle des Rezidivs einer Operation oder einer Chemotherapie zugeführt werden können.
30 % aller kolorektalen Karzinome setzen CEA nicht frei (CEA-negativ) (Moertel *et al.*, 1993, Safi and Beyer, 1993). Bei 44 % der Patienten mit CEA-negativem Tumor kam es im Rahmen eines Rezidivs jedoch zu einem Anstieg des Tumormarkers (Zeng *et al.*, 1993). Nach Ansicht der Autoren kann CA19–9 ggf. als Ersatzmarker bestimmt und als Verlaufsparameter verwendet werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Eine sinnvolle Evaluation einzelner CEA-Werte sowie ihrer Kinetik ist nur unter Beibehaltung des Tests während der gesamten Verlaufsbeobachtung zulässig. Muss der Test dennoch gewechselt werden, dann sollte, um die Beurteilbarkeit zu wahren, über ein bis zwei Untersuchungsintervalle mit beiden Methoden parallel gemessen werden. Bei erhöhten Werten sollten mögliche Einflussgrößen berücksichtigt werden (Leber- und Nierenfunktion unverändert zu den Vorbefunden? Hat der/die Patient(in) angefangen zu rauchen? Wurde vor der Blutentnahme z. B. eine Koloskopie durchgeführt?).

Bildgebung

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie ist der routinemäßige Einsatz der Sonographie in der Nachsorge durch die Datenlage nicht gesichert (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Die Sonographie wird aber als einfachstes und kostengünstigstes Verfahren zur Diagnostik von Lebermetastasen bewertet (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Entsprechend wird die Ultraschalluntersuchung der Leber in den ersten 3 Jahren halbjährlich und in den folgenden 2 Jahren jährlich empfohlen.
Prinzipiell ist die Computertomographie zur Erkennung von Lebermetastasen, von Lokalrezidiven im kleinen Becken sowie von Lungenmetastasen geeignet. Die aktuelle Datenlage spricht gemäß aktuell gültiger S3-Leitlinie jedoch gegen den routinemäßige Einsatz im Rahmen der Nachsorge von Patienten im Stadium UICC II und III (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Lediglich als Ausgangsbefund wird hier 3 Monate nach Abschluss der antineoplastischen Therapie beim Rektumkarzinom eine CT-Bildgebung empfohlen. In amerikanischen Leitlinien wird eine CT-Bildgebung im Stadium hingegen in 6- bis 12-monatigem Intervall für 5 Jahre empfohlen, mit stärkerem Evidenzgrad für 12-monatige Intervalle (Benson *et al.*, 2015, Benson *et al.*, 2014, Steele *et al.*, 2015). Die aktuelle europäische Leitlinie zum Rektumkarzinom empfiehlt hierbei ein Minimum von zwei CT-Untersuchungen in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Therapie (Glynne-Jones *et al.*, 2017).

Tabelle 22 Vorschlag zur programmierten Nachsorge beim kurativ behandelten kolorektalen Karzinom im Stadium UICC IV

Untersuchung	**Monate**														
	3	**6**	**9**	**12**	**15**	**18**	**21**	**24**	**27**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**	**60**
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Koloskopie		xa		x[b]											x[b]
Sigmoidoskopie (Rektoskopie)		xc		xc		xc		xc							
Abdomensonographie	xd		xd		xd		xd		xd						
Spiralcomputertomographie	xd	x	xd	x	xd	x	xd	x	xd	x	x	x	x	x	x
Röntgen Thorax	xd		xd		xd		xd		xd						

a Wenn präoperativ keine vollständige Koloskopie erfolgt ist

b Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren

c Nur beim Rektumkarzinom ohne (neo-) adjuvante Radiochemotherapie

d Bei Niedrigrisikopatienten (maximal zwei Parameter des Fong-Scores: nodal positiver Primärtumor, krankheitsfreies Intervall von weniger als 12 Monaten, Metastasengröße von mehr als 5 cm, Vorliegen von mehr als einer Lebermetastase, präoperatives CEA > 200 ng/dl): zu den angegebenen Zeitpunkten ggf. Abdomensonographie und Röntgen Thorax anstatt Computertomographie.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Weitere Schnittbildgebung wie PET-CT und MRT werden laut gültiger S3-Leitlinie zur Nachsorge in asymptomatischen Patienten im Stadium UICC II und III ebenfalls nicht empfohlen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)
Im Stadium IV besteht nach kurativer Entfernung von metastastischen Absiedelungen ein erhöhtes Rezdivirisiko, weshalb einige Autoren eine Intensivierung der Schnittbildgebung mittels Computertomographie empfehlen. Eine abschließende Beurteilung erscheint aufgrund limitierter Evidenz diesbezüglich jedoch nicht möglich (Benson *et al.*, 2015, Benson *et al.*, 2014, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Der Einsatz der Projektionsradiographie der Lunge (Röntgen-Thorax) weist einen Nutzen zur Identifikation von Lungenmetastasen in der Nachsorge aufzuweisen, wobei dieser bei Patienten mit Rektumkarzinom höher zu sein scheint (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Entsprechend wird bei diesen Patienten in der aktuellen S3Leitlinie eine jährliche Röntgen-Thorax-Untersuchung als „Kann-Empfehlung" aufgeführt.

Koloskopie in der Nachsorge

Der Einsatz endoskopischer Verfahren in der Nachsorge wird generell empfohlen. Da Rezidive nach Kolonkarzinomen nur in Ausnahmefällen im Bereich der Anastomose entstehen, liegt die wesentliche Bedeutung der Koloskopie im Nachweis von Polypen oder metachronen Karzinomen.
Die notwendige und sinnvolle Frequenz der endoskopischen Nachsorge wurde in mehreren Studien adressiert. Bei einer intensiveren Nachsorge wurden seltener fortgeschrittene Rezidive nachgewiesen (8,1 %) als bei einer weniger intensiven Überwachung (11,4 %) (Rulyak *et al.*, 2007). Dies hatte zwar keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen, die Prognose der erneut operierten Patienten war jedoch besser. Weiterhin kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine erste Koloskopie 12 Monate nach der Operation gemacht werden sollte, um möglicherweise bei der Indexuntersuchung übersehene metachrone Karzinome rechtzeitig zu entdecken. Aufgrund dieser Daten erfolgt jetzt die Empfehlung die erste Nachsorgekoloskopie 12 Monate nach dem Zeitpunkt der Operation durchzuführen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom). Bei unauffälligem sollte die Koloskopie schließlich alle 5 Jahre erfolgen. Wenn präoperativ keine vollständige Untersuchung durchgeführt werden konnte, soll die Koloskopie im Zeitraum von 6 Monaten nach der Operation erfolgen.
Zusätzliche Sigmoidoskopien sind nur bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium UICC II durchzuführen, wenn keine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie erfolgte. Eine starre Rektoskopie kann in dieser Situation als alternatives Verfahren gewählt werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).
Die Endosonografie (EUS) ist zur Erkennung von Lokalrezidiven beim Rektumkarzinom insbesondere in Kombination mit der EUS-gesteuerten Biopsie geeignet. Zum routinemäßigen primären Einsatz in der Nachsorge kann derzeit jedoch keine Empfehlung ausgesprochen werden (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom).

Sonderfälle

Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-risk-Karzinoms sollten lokale endoskopische Befundkontrollen nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Patienten mit genetisch determinierten Tumorerkrankungen sind mit erhöhten Rezidivrisiken behaftet. Es wird deshalb empfohlen, nach Hemikolektomie wegen eines HNPCC koloskopische Untersuchungen und nach subtotaler Kolektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichen Intervallen durchzuführen.
Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bei familiärer Adenomatosis coli (FAP) sollte nach Kolektomie und Anlage eines Ileum-Pouches jährlich eine Pouchoskopie erfolgen, nach Ileorektostomie eine Rektoskopie in 4- bis 6-monatigen Abständen. (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom)

Erklärung zu Interessenkonflikten

V. Heinemann war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. S. Stintzing war Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Amgen, Bayer, Lilly, Merck, MSD, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Servier, Taiho und Takeda erhalten. M. Sackmann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Falk, Roche und AbbVie erhalten. D. Wilhelm war Berater oder Beiratsmitglied von Sony und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Intuitive Surg. und Sony erhalten. J. Holch war Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche erhalten. Sowohl er persönlich als auch seine Institution haben Forschungsunterstützung von Merck erhalten. A. Schlesinger-Raab, J. Engel, J. Mayerle, M. Gross, D. Modest, A. Khandoga, G. Michl, T. S. Schiergens und M. Rentsch geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Quintessenz

- Gemäß aktueller Evidenz führt eine strukturierte Nachsorge zu einer geringeren Mortalität bei Patientem mit erhöhtem Rezidivrisiko eines kurativ behandelten kolorektalen Karzinoms.
- Neben Früherkennung eines etwaigen Rezidivs sind weitere wichtige Ziele der Nachsorge die Qualitätskontrolle sowie die Erfassung und Behandlung von Nebenwirkung durch die antineoplastische Therapie. Die Nachsorge sollte in ein onkologisch-somatisches und psychosoziales Konzept eingebettet sein.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Literaturverzeichnis

Aepli, P., Criblez, D., Baumeler, S., Borovicka, J. & Frei, R. (2018). Endoscopic full thickness resection (EFTR) of colorectal neoplasms with the Full Thickness Resection Device (FTRD): Clinical experience from two tertiary referral centers in Switzerland. United European Gastroenterol J 6, 463–470.

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343–2351.

Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109–3116.

Andre, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., Zaninelli, M., Clingan, P., Bridgewater, J., Tabah-Fisch, I., de Gramont, A. & Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer, I. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 350, 2343–51.

Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. J Clin Oncol 38: (suppl; abstr LBA4), 2020

Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). J Clin Oncol. 36: 674–681, 2018

Arezzo A, Balague C, Targarona E, Borghi F, Giraudo G, Ghezzo L, Arroyo A, Sola-Vera J, De Paolis P, Bossotti M et al: Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). Surgical endoscopy 2017, 31(8):3297–3305.

Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A, Jia X, Gonsalves S, Miskovic D.Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis. 2016 Jul;18(7):O224–35.

Bae SU, Saklani AP, Lim DR, Kim DW, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer.Ann Surg Oncol. 2014 Jul;21(7):2288–94.

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after fi rst progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 14: 29–37, 2013

Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Bekaii-Saab, T., Chan, E., Chen, Y. J., Cooper, H. S., Engstrom, P. F., Enzinger, P. C., Fenton, M. J., Fuchs, C. S., Grem, J. L., Hunt, S., Kamel, A., Leong, L. A., Lin, E., Messersmith, W., Mulcahy, M. F., Murphy, J. D., Nurkin, S., Rohren, E., Ryan, D. P., Saltz, L., Sharma, S., Shibata, D., Skibber, J. M., Sofocleous, C. T., Stoffel, E. M., Stotsky-Himelfarb, E., Willett, C. G., Gregory, K. M. & Freedman-Cass, D. A. (2014). Colon cancer, version 32014. J Natl Compr Canc Netw. 12, 1028–59.

Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Bekaii-Saab, T., Chan, E., Chen, Y. J., Cooper, H. S., Engstrom, P. F., Enzinger, P. C., Fenton, M. J., Fuchs, C. S., Grem, J. L., Grothey, A., Hochster, H. S., Hunt, S., Kamel, A., Kirilcuk, N., Leong, L. A., Lin, E., Messersmith, W. A., Mulcahy, M. F., Murphy, J. D., Nurkin, S., Rohren, E., Ryan, D. P., Saltz, L., Sharma, S., Shibata, D., Skibber, J. M., Sofocleous, C. T., Stoffel, E. M., Stotsky-Himelfarb, E., Willett, C. G., Gregory, K. M. & Freedman-Cass, D. (2015). Rectal Cancer, Version 22015. J Natl Compr Canc Netw. 13, 719–28; quiz 728.

Bertagnolli, M. M., Niedzwiecki, D., Compton, C. C., Hahn, H. P., Hall, M., Damas, B., Jewell, S. D., Mayer, R. J., Goldberg, R. M., Saltz, L. B., Warren, R. S. & Redston, M. (2009). Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. J Clin Oncol 27, 1814–21.

Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2335–2342.

Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer 51:1243–52, 2015

Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E, COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):194.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) (2010) WHO-Classification of Tumours of the Digestive System

Cakir SK, Ozbayir T: The effect of preoperative stoma site marking on quality of life. Pakistan journal of medical sciences 2018, 34(1):149–153.

Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colo-rectal cancer. J Clin Oncol 26: 2006–2012, 2008

Cecchin F, Innocenti M, D'Andrea G et al: Buonadonna and G. Toffoli, Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. J Clin Oncol 27: 2457– 2465, 2009

Cooper, G. S., Kou, T. D. & Reynolds, H. L., Jr. (2008). Receipt of guideline-recommended follow-up in older colorectal cancer survivors : a population-based analysis. Cancer. 113, 2029–37. doi: 101002/cncr.23823.

Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 29:1528–1534, 2018

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al: Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): A multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 21:497–507, 2020

Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 38(28): 3314–3324, 2020

Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 16: 1306–1315, 2015

Cunningham, D., Lang, I., Marcuello, E. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 14: 1077–1085, 2013

De Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 15: 808–815, 1997

Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol 34: 227–34, 2016

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med, 369: 1023–1034, 2013

Dube, C., Rostom, A., Lewin, G., Tsertsvadze, A., Barrowman, N., Code, C., Sampson, M., Moher, D. & Force, U. S. P. S. T. (2007). The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 146, 365–75.

Eaden, J. A., Abrams, K. R. & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 48, 526–35.

Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH: Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Neth- erlands. Int J Colorectal Dis 30: 205–212, 2015

Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 25: 1670–1676, 2007

Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230: 309–318; discussion 318–321, 1999

Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer 97: 1139–1145, 2007

Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM: Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metasta- ses: a French population-based study. Dig Liver Dis 46: 854–858, 2014

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 25: 1539–1544, 2007

Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rodel, C., Cervantes, A. & Arnold, D. (2017). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 28, iv22-iv40. doi: 101093/annonc/mdx224.

Goldberg, R. M., Fleming, T. R., Tangen, C. M., Moertel, C. G., Macdonald, J. S., Haller, D. G. & Laurie, J. A. (1998). Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. Ann Intern Med. 129, 27–35.

Graham, R. A., Wang, S., Catalano, P. J. & Haller, D. G. (1998). Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. Ann Surg. 228, 59–63.

Gravalos C, Salut A, García-Girón C, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. Clin Transl Oncol. 14: 606–12, 2012

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1177–1188.

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381: 303–312, 2013

Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. J Clin Oncol. 36: 536–542, 2018

Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1465–1471.

Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 16: 1355–1369, 2015

Heinemann, V., et al., A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 67: 11–20, 2016

Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer70: 87–98, 2017

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Howlader N, Noone AM, Krapcho Met al (eds) (2012) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site

Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, Yonemura Y, Li Y: Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. Oncotarget 2017, 8(33):55657–55683.

Hundt, S., Haug, U. & Brenner, H. (2009). Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 150, 162–9.

Issa JP (2008) Colon cancer: it's CIN or CIMP. Clin Cancer Res 14: 5939–5940

Jass JR (2007) Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology 50: 113–130

Jeffery, M., Hickey, B. E., Hider, P. N. & See, A. M. (2016). Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 11:CD002200., 101002/14651858.CD002200.pub3.

Kievit, J. (2000). Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. Eur J Surg Oncol. 26, 322–8. doi: 101053/ejso.19990893.

Kievit, J. (2002). Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat. Eur J Cancer. 38, 986–99.

Kirchner, T. & Reu, S. (2008). [Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer]. Pathologe 29 Suppl 2, 264–9.

Kjeldsen, B. J., Kronborg, O., Fenger, C. & Jorgensen, O. D. (1997). A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 84, 666–9.

Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 100: 266–73, 2009

Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. J Clin Oncol 33: 4032–4038, 2015

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 381:1632–1643, 2019

Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2017

Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. Ann Oncol. 24: 2342, 2013

Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198–2204.

Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol 22: 1236–1242, 2011

Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 372: 2509–2520, 2015

Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic ColorectalCancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 38: 11–19, 2020

Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. Pharmacogenomics J 14: 120–129, 2014

Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., Somerfield, M. R., Hayes, D. F. & Bast, R. C., Jr. (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 24, 5313–27. doi: 101200/JCO.2006082644. Epub 2006 Oct 23.

Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 371:1609–1618, 2014

Makela, J. T., Laitinen, S. O. & Kairaluoma, M. I. (1995). Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. Arch Surg. 130, 1062–7.

Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM: Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 244: 254–259, 2006

Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372: 1909–1919, 2015

McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 2013; 31: 2600–2606.

McCleary, N. J., Meyerhardt, J. A., Green, E., Yothers, G., de Gramont, A., Van Cutsem, E., O'Connell, M., Twelves, C. J., Saltz, L. B., Haller, D. G. & Sargent, D. J. (2013). Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 31, 2600–6.

McNeil, J. J., Nelson, M. R., Woods, R. L., Lockery, J. E., Wolfe, R., Reid, C. M., Kirpach, B., Shah, R. C., Ives, D. G., Storey, E., Ryan, J., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Donnan, G. A., Gibbs, P., Johnston, C. I., Radziszewska, B., Grimm, R., Murray, A. M. & Group, A. I. (2018a). Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med 379, 1519–1528.

McNeil, J. J., Wolfe, R., Woods, R. L., Tonkin, A. M., Donnan, G. A., Nelson, M. R., Reid, C. M., Lockery, J. E., Kirpach, B., Storey, E., Shah, R. C., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Johnston, C. I., Ryan, J., Radziszewska, B., Jelinek, M., Malik, M., Eaton, C. B., Brauer, D., Cloud, G., Wood, E. M., Mahady, S. E., Satterfield, S., Grimm, R., Murray, A. M. & Group, A. I. (2018b). Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 379, 1509–1518.

McNeil, J. J., Woods, R. L., Nelson, M. R., Reid, C. M., Kirpach, B., Wolfe, R., Storey, E., Shah, R. C., Lockery, J. E., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Donnan, G. A., Gibbs, P., Johnston, C. I., Ryan, J., Radziszewska, B., Grimm, R., Murray, A. M.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

& Group, A. I. (2018c). Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. N Engl J Med 379, 1499–1508.

Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 16:1639–50, 2015

Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol 37: 3401–3411, 2019

Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 33: 3718–2726, 2015

Moertel, C. G., Fleming, T. R., Macdonald, J. S., Haller, D. G., Laurie, J. A. & Tangen, C. (1993). An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. JAMA. 270, 943–7.

National Cancer Institute: Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®). http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional

Neumann, J., Reu, S. & Kirchner, T. (2012). [Prognostic marker profiles for risk of distant metastases in colorectal cancer]. Pathologe 33, 39–44.

Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (Check Mate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 18: 1182-1191, 2017

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 36: 773–779, 2018

Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 28: 4706–13, 2010

Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol 7: 1419–1426, 1989

Pietrantonio, F., et al., Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 51: 587–594, 2015

Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020–2029.

Quasar Collaborative, G., Gray, R., Barnwell, J., McConkey, C., Hills, R. K., Williams, N. S. & Kerr, D. J. (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370, 2020–9.

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349: 247–257.

Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe, Berlin 2017.

Rosenberg, R., Engel, J., Bruns, C., Heitland, W., Hermes, N., Jauch, K. W., Kopp, R., Putterich, E., Ruppert, R., Schuster, T., Friess, H. & Holzel, D. (2010). The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. Ann Surg 251, 1070–8.

Rostom, A., Dube, C., Lewin, G., Tsertsvadze, A., Barrowman, N., Code, C., Sampson, M., Moher, D. & Force, U. S. P. S. T. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 146, 376–89.

Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF et al. A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colo-rectal carcinoma. Cancer 85: 786–795, 1999

Rowland, A., et al., Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 112:1888–1894, 2015

Rulyak, S. J., Lieberman, D. A., Wagner, E. H. & Mandelson, M. T. (2007). Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 5, 470–6; quiz 407. doi: 101016/j.cgh.200611027. Epub 2007 Jan 31.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, Januar 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom

Safi, F. & Beyer, H. G. (1993). The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. Cancer Detect Prev 17, 417–24.

Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001; 345: 1091–1097.

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 3219–3226.

Sargent, D. J., Marsoni, S., Monges, G., Thibodeau, S. N., Labianca, R., Hamilton, S. R., French, A. J., Kabat, B., Foster, N. R., Torri, V., Ribic, C., Grothey, A., Moore, M., Zaniboni, A., Seitz, J. F., Sinicrope, F. & Gallinger, S. (2010). Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28, 3219–26.

Sargent, D. J., Wieand, H. S., Haller, D. G., Gray, R., Benedetti, J. K., Buyse, M., Labianca, R., Seitz, J. F., O'Callaghan, C. J., Francini, G., Grothey, A., O'Connell, M., Catalano, P. J., Blanke, C. D., Kerr, D., Green, E., Wolmark, N., Andre, T., Goldberg, R. M. & De Gramont, A. (2005). Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

18 randomized trials. J Clin Oncol. 23, 8664–70. doi: 101200/JCO.2005016071. Epub 2005 Oct 31.

Sargent, D., Sobrero, A., Grothey, A., O'Connell, M. J., Buyse, M., Andre, T., Zheng, Y., Green, E., Labianca, R., O'Callaghan, C., Seitz, J. F., Francini, G., Haller, D., Yothers, G., Goldberg, R. & de Gramont, A. (2009). Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 27, 872–7.

Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 17: 738–746, 2016

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. Ann Oncol 24(6): 1580–1587, 2013

Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007; 25: 102–109.

Schwartzberg, L.S., et al., PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 32: 2240–7, 2014.

Seo AN, Kwak Y, Kim DW, et al. HER2 status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. PLoS One. 9(5):e98528, 2014

Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, Park YA, Chun HK. Laparoscopic modified mesocolic excision with central vascular ligation in right-sided colon cancer shows better short- and long-term outcomes compared with the open approach in propensity score analysis. Surg Endosc. 2018 Jun;32(6):2721–2731.

Simkens LH, van Tinteren H, Punt CJ, et al. Maintenance treatment in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 16: e582–3, 2015

Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 2311–2319, 2008

Soderlund, S., Brandt, L., Lapidus, A., Karlen, P., Brostrom, O., Lofberg, R., Ekbom, A. & Askling, J. (2009). Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 136, 1561–7; quiz 1818–9.

Soreide, O., et al., International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer., in Rectal cancer surgery. Optimisation – standardization – documentation., O. Soreide and J. Norstein, Editors. 1997, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 405–45.

Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta- analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 26: 13–21, 2015

Steele, S. R., Chang, G. J., Hendren, S., Weiser, M., Irani, J., Buie, W. D. & Rafferty, J. F. (2015). Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 58, 713–25. doi: 101097/DCR.0000000000000410.

Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 17: 1426–1434, 2016

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 16: 499–508, 2015

Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol 3: 194–201, 2017

Thierry A, Kai-Keen S, Tae Won K, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. J Clin Oncol 38 (suppl): abstr LBA4, 2020

Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22: 229–237,2004

Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 24: 394–400, 2006

Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 117: 4623–4632, 2011

Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 30: 1755–1762, 2012

Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696–2704.

Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol, 33, 692–700, 2015

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomý R, et al. Addition of aflibercept to fl uorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol; 30: 3499–506, 2012

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 19: 4097–4106, 2001

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MA, de Wilt JH: Nationwide trends in inci- dence, treatment and survival of colorectal cancer pa- tients with synchronous metastases. Clin Exp Metastasis 32: 457–465, 2015

van der Pool AE, Damhuis RA, Ijzermans JN, de Wilt JH, Eggermont AM, Kranse R, Verhoef C: Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. Colorectal Dis 14: 56–61, 2012

Vashi PG, Dahlk S, Vashi RP, Gupta D: Percutaneous endoscopic gastrostomy tube occlusion in malignant peritoneal carcinomatosis-induced bowel obstruction. European journal of gastroenterology & hepatology 2011, 23(11):1069–1073.

Wang Y, Zhang C, Feng YF, Fu Z, Sun YM. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic-assisted and open complete mesocolic excision (CME) for the treatment of transverse colon cancer. Chin Clin Oncol. 2017 Feb;6(1):6.

Wichmann, M. W., Muller, C., Hornung, H. M., Lau-Werner, U. & Schildberg, F. W. (2002). Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. World J Surg. 26, 732–6. doi: 101007/s00268–002–6221-z. Epub 2002 Mar 26.

Young CJ, De-Loyde KJ, Young JM, Solomon MJ, Chew EH, Byrne CM, Salkeld G, Faragher IG: Improving Quality of Life for People with Incurable Large-Bowel Obstruction: Randomized Control Trial of Colonic Stent Insertion. Diseases of the colon and rectum 2015, 58(9):838–849.

Zeng, Z., Cohen, A. M. & Urmacher, C. (1993). Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. Dis Colon Rectum. 36, 1063–8.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.09

Rektumkarzinome

D. Wilhelm, J. Neumann, M. Gross, G. Michl, A. Khandoga, T. Schiergens, W. Thasler, F. Roeder, S. Combs, J. Ricke, S. Böck, V. Heinemann, M. Rentsch

Schlagwörter

Rektumkarzinom • Histopathologische Typisierung nach WHO (2010) • Vorgehen bei der Vorsorge • Diagnostik bei Karzinomverdacht • Therapiekonzept • „zylindrische" Resektion nach Holms • anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation • kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie • Sequenz der Resektion • des Primarius und der Metastasen • hypertherme intraabdominelle Chemotherapie • kurative onkologische Operation • „zylindrische" Resektion unter Mitresektion des Levator ani • Gleichwertigkeit des laparoskopischen und des offenen Vorgehens • neoadjuvante und adjuvante konkomitante Radiochemotherapie

Einleitung (M. Rentsch)

häufigste maligne Tumormanifestation im Gastrointestinaltrakt

Das Rektumkarzinom stellt mit dem Kolonkarzinom trotz abnehmender Inzidenz und Mortalität (cancer facts and figures, https: www.cancer.org, 2018; Krebs in Deutschland für 2013/2014, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage node.html, 2019; https://www.tumorregister-muenchen.de, 2019) nach wie vor die häufigste maligne Tumormanifestation im Gastrointestinaltrakt dar. Mittlerweile können multimodale und individualisierte Therapiekonzepte, deren Festlegung mit einer präzisierten Diagnostik beginnt, als therapeutischer Standard aufgefasst werden. Die interdisziplinäre Therapieplanung erlangt hierbei ein immer größere, prognostisch relevante Bedeutung (Rentsch & Schiergens, 2018; Rentsch, Schiergens, Khandoga, & Werner, 2016; Schiergens et al., 2017; Wanis et al., 2017). Ferner scheinen sich neue chirurgische Techniken durchzusetzen, die durch Reduktion der chirurgischen Traumas und Erhöhung der operativen Präzision eine Optimierung des tumorfreien Überlebens gewährleisten können.

Epidemiologie und Ätiologie (G. Michl)

Das kolorektale Karzinom ist bei den Frauen die zweithäufigste und bei den Männern die dritthäufigste Krebserkrankung (Hofheinz et al., www.onkopedia.de, 2019). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren. Personen mit genetischer Prädisposition können deutlich früher erkranken. 2010 erkrankten in Deutschland 73 000 Personen neu an einem Kolorektalen Karzinom (RKI). Dabei erkrankten etwa 30–40 % davon an einem Rektumkarzinom, d. h. 22 000 bis 30 000 Personen. Die Kolorektalen Karzinome machen etwa 16 % an allen Krebserkrankungen aus. Die Erkrankungs- und Sterberaten sinken seit etwa 10 – 15 Jahren im

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

deutschsprachigen Raum ab. Betroffene sterben etwa 13 Jahre vor ihrer statistisch errechneten Lebenserwartung. (ABB 1 und ABB 2)

Risikofaktoren

Die **Risikofaktoren** sind für das Kolon- und Rektumkarzinom weitgehend identisch. Als Risikofaktoren gelten: genetische Prädispositionen (s. Kapitel Kolonkarzinome und Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts), anamnestisch genetische Belastung (bei mindestens einem Verwandten 1. Grades Erkrankung vor dem 50. Lj.), kolorektale Adenome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, toxische Schädigung durch Alkohol und Nikotin, Ernährung

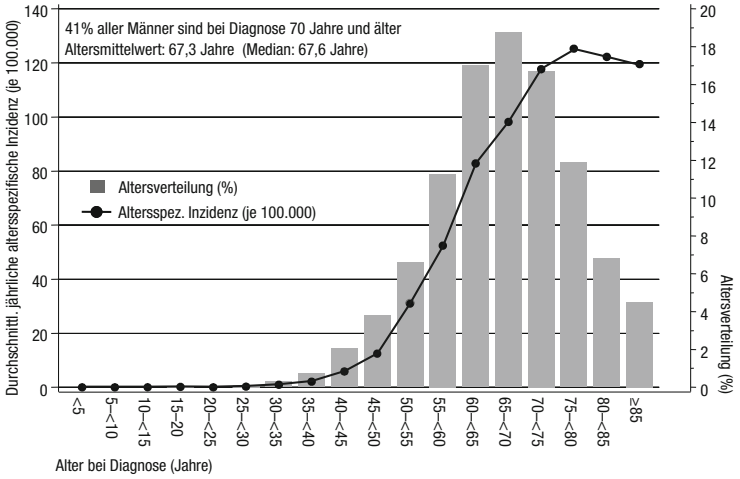


Abbildung 1 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 7 496) 1998–2011.

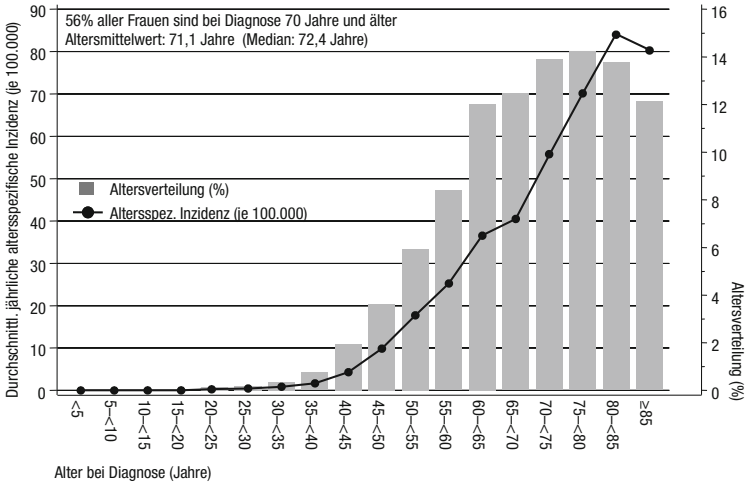


Abbildung 2 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Frauen (n = 5 225) 1998–2011.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

(ballaststoffarm, fettreich, große Mengen an rotem Fleisch und verarbeiteter Wurst, wenig Gemüse) und Lebensstil (Bewegungsmangel und Adipositas).
Zur **Vorbeugung** eines kolorektalen Karzinoms sollen die möglichen Risikofaktoren minimiert werden. Bei regelmäßiger Einnahme von ASS > 75 mg/d kann die Inzidenz des Kolorektalen Karzinoms um etwa 50 % im Vergleich zur Plazebogruppe gesenkt werden. Bei HNPCC-Genträgern kann durch die tägliche Einnahme von 300–600 mg ASS/d das Karzinomrisiko um 37 % gesenkt werden. Die Daten dieser Untersuchungen sind jedoch nicht ausreichend validiert und reichen für eine generelle positive Empfehlung zur Prävention nicht aus.

Pathologie, Tumorausbreitung (J. Neumann)

Lokalisation

Mehrfachkarzinome circa 2–3 %

Circa 35 % aller kolorektalen Karzinome finden sich im Rektum, Mehrfachkarzinome machen circa 2–3 % aus. Das Rektum umfasst etwa 16 cm gemessen ab der Anokutanlinie (ab ano). Ein Karzinom wird auch dann noch als Rektumkarzinom bezeichnet, wenn die Tumorhauptmasse zwar im Sigma lokalisiert ist, der Unterrand aber in das Rektum hineinreicht. Das Rektum wird in drei Abschnitte unterteilt: unteres Rektumdrittel 0–6 cm ab ano, mittleres Drittel 6–12 cm ab ano, oberes Drittel 12–16 cm ab ano. Diese Einteilung wurde in Studien regelmäßig verwendet und hat deshalb therapeutische Konsequenzen. Für die Definition Rektumkarzinom ist der mit dem starren Rektoskop ab ano gemessene untere Tumorrand entscheidend, da die Tumorhöhe mit dem flexiblen Koloskop im Vergleich zum starren Instrument sehr häufig überschätzt wird.

Histopathologische Typisierung nach WHO (2010)

Die verschiedenen histopathologischen Typen sind im Kolon und Rektum weitgehend identisch (siehe Kapitel Kolonkarzinom).

Tumorausbreitung

Die Ausbreitung eines Rektumkarzinoms geschieht per continuitatem sowie über lymphogene und hämatogene Metastasierung. Die Tumor-Stroma-Grenze zeigt dabei entweder ein expansiv-kohäsives oder diffus-infiltratives Wachstumsmuster (sog. Tumor-Budding) teilweise mit Ausbildung von kleinen Tumorzellnestern oder Tumorknötchen im perikolorektalen Fettbindegewebe (siehe auch TNM-Klassifikation, N1c-Stadium). Per continuitatem kann sich im T4-Tumorstadium eine Perforation des viszeralen Peritoneums (pT4a) oder eine direkte Infiltration von anderen Organen oder Strukturen (pT4b) (z. B. Levatormuskulatur, Os sacrum, Harnblase, Harnröhre, Prostata/Samenbläschen, Vagina, Uterus/Adnexe) ausbilden.

Lymphabfluss

Der Lymphabfluss verläuft im mittleren und oberen Rektumdrittel entlang der A. rectalis superior zur A. mesenterica inferior hin und im unteren Rektum-drittel entlang der Aa. rectales inferiores zu den Aa. iliacae internae an der seitlichen Beckenwand. Nur bei sehr tiefem Tumorsitz und Infiltration in die Levatorebene oder bei nach proximal blockiertem Lymphabfluss erfolgt die Metastasierung nach dis-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

tal und inguinal wie beim Analkarzinom. Als regionäre Lymphknoten gelten die Lymphknoten entlang der Aa. rectalis superior, media und inferior, der A. mesenterica inferior, A. iliaca interna sowie mesorektale/paraproktale, lateral sakrale und präsakrale Lymphknoten. Bei Tumorbefall liegt ein N1(a–c)- bzw. N2(a,b)-Stadium (Tabelle 1) vor. Üblicherweise sollen zwölf oder mehr regionäre Lymphknoten untersucht werden. Darüber hinaus reichende, extraregionale Lymphknoten, z. B. paraaortal, gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen (M1 (LYM)).
Für die hämatogene Metastasierung stellt die Leber (M1 (HEP)) aufgrund des venösen Abflusses über das Pfortadersystem das erste Metastasierungsorgan dar, gefolgt von der Lunge (M1 (PUL)). Im Vergleich zum Kolonkarzinom treten Lungenmetastasen beim Rektumkarzinom häufiger auf (Lymphabstrom über Aa. rectales inferiores). In abnehmender Häufigkeit liegen Skelettmetastasen (M1 (OSS)), Nebennierenmetastasen (M1 (ADR)) und Gehirnmetastasen (M1 (BRA)) vor. Fortgeschrittene Rektumkarzinome können auch zu einer Peritonealkarzinose (M1 (PER)) führen.

Tumorklassifikation, Stazinose (M1 (PER))

Die Einteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (8. Auflage von 2017) der UICC (Tabelle 1) (Brierley, 2017).

Tumorklassifikation nach dem TNM-System

Die Prognose des Rektumkarzinoms hängt entscheidend vom primären Stadium und der Radikalität der Operation ab. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Rektumkarzinom aus dem Einzugsbereich des Tumorzentrums München sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Einfluss des zirkumferenziellen Resektionsrandes auf die Prognose

circumferential resection margin (CRM)

Der zirkumferenzielle Resektionsrand (circumferential resection margin; CRM) stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar (Nagtegaal & Quirke, 2008). Dies erklärt, warum die adäquate Chirurgie einen maßgeblichen Einfluss auf den R-Status und damit auf die Prognose des Patienten hat. Eine Beteiligung des zirkumferenziellen Resektionsrandes mit Abstand bis ≤ 1 mm geht mit einer erhöhten Metastasierungsrate und/oder einem fortgeschrittenen Tumorstadium einher, sodass auch bei fehlendem Nachweis von Lymphknotenmetastasen adjuvante Maßnahmen zu erwägen sind. Bei jeder pathologischen Beurteilung ist nicht nur die Tumoreindringtiefe, sondern auch der Abstand des Tumors zum zirkumferenziellen, lateralen Resektionsabstand sowie zum oralen und aboralen Präparaterand anzugeben. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach der CRM-Klassifikation. Als CRM-positiv (CRM+) werden dabei Tumoren klassifiziert, bei denen der Tumor kontinuierlich oder diskontinuierlich (auch in Form von Lymphknotenmetastasen, sog. tumordeposits oder Gefäß- oder Nervenscheiden-Infiltration) ≤ 1 mm an den zirkumferenziellen Resektionsrand heranreicht. Bei einem Abstand des Tumors > 1 mm wird der Tumor als CRM-negativ (CRM–) klassifiziert. Zusätzlich ist eine Beurteilung der Qualität des Mesorektums nach totaler bzw. partieller Mesorektum-Exzision maßgeblich. Beurteilt wird nach Ausmaß der Mesorektum-Exzision bezüglich der

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation

Oberflächenbeschaffenheit und dem „Coning" (horizontale versus konusartige Absetzung des distalen Resektionsrandes). Die Einteilung erfolgt mittels der M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation: unverletztes, komplettes Mesorektum (Grad 1), Mesorektum mit oberflächlichen Einrissen oder Defekten (Grad 2), Exzision mit Defekten oder Einrissen bis auf die Darmwand (Grad 3).

Bestimmung des Regressionsgrades nach neoadjuvanter Radiochemotherapie rektaler Karzinome

Die Bestimmung des histopathologischen Regressionsgrades besitzt hohe prognostische Bedeutung, sodass die therapieinduzierten Veränderungen des Tumors bei der Klassifikation des Rektumkarzinoms berücksichtigt werden müssen. Vor Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ist lediglich eine klinische präoperative Stadieneinteilung des Tumors (cTNM) möglich. Bekanntermaßen ist jedoch die klinisch erfasste Tumorgröße u. a. wegen der häufigen begleitenden entzündlichen Reaktionen, aber z. B. auch aufgrund der neoadjuvanten Therapie nicht identisch mit der postoperativ histopathologisch bestimmten Tumorausdehnung. Bei der präoperativen Abschätzung des Tumorausmaßes kommt es in circa 20 % der Fälle zu einem Overstaging (Sauer et al., 2012). Außerdem ist eine klinische Beurteilung des Lymphknotenstatus mittels bildgebender Verfahren nicht mit hinreichender Sicherheit möglich.

Erfolgt die Stadieneinteilung während oder nach initialer multimodaler Therapie (neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie), werden die TNM- oder pTNM-Kategorien durch das Präfix „y" gekennzeichnet. Bei der ypTNM-Klassifikation werden nur vitale Tumorareale berücksichtigt. Regressive Gewebeveränderungen, wie z. B. Narbengewebe, Fibrosezonen, Granulationsgewebe oder Schleimseen werden hinsichtlich der Tumorausdehnung ignoriert. Angaben über den Tumordifferenzierungsgrad erfolgen aufgrund der therapieinduzierten Zellveränderungen nicht.

Nicht selten finden sich unter oberflächlich intakt erscheinender Kolonschleimhaut diskontinuierlich wachsende Tumorzellen. Aus diesem Grund ist weiterhin die onkologische Tumorresektion auch nach vollständiger klinischer Response nach neoadjuvanter Radiochemotherapie zu empfehlen. In 10–15 % der Fälle kann auch bei ausgedehnter histologischer Aufarbeitung kein residueller Tumor mehr nachgewiesen werden (komplette Regression, ypT0).

morphologische Regressionsveränderungen

Nach neoadjuvanter Therapie sind morphologische Regressionsveränderungen im Tumor und in den Lymphknoten (z. B. Fibrose, Nekrose, Granulationsgewebe, Schleimseen) anzugeben. Eine internationale Vereinbarung zum histologischen Regressionsgrading liegt nicht vor. Es gibt verschiedene Verfahren, die Regression einzuteilen. Dabei ist eine prozentuale Abschätzung der regressiven Tumorveränderungen wünschenswert. Als relativ gut reproduzierbar erweist sich eine 5-stufige Skalierung nach Wittekind (Wittekind, 2003) bzw. nach Dworak (Dworak, 1997).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Tabelle 1 TNM/pTNM-Klassifikationektumkarzinome und Stadiengruppierung

T – Primärtumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria[1]
T1		Tumor infiltriert Submukosa
T2		Tumor infiltriert Muscularis propria
T3		Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4		Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen[2, 3] und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
	T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
	T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

1 Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

2 Direkte Ausbreitung in der Kategorie T4b schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z. B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom und für Tumoren in retroperitonealer Lokalisation die direkte Invasion anderer Organe oder Strukturen auf dem Wege der Ausbreitung jenseits der Muscularis propria.

3 Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als T4 klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgewebe nachweisbar, soll der Tumor in Abhängigkeit von der Tiefe der Wandinfiltration als pT1–3 klassifiziert werden.

N – Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
	N1a	Metastasen in 1 regionären LK
	N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären LK
	N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre LK-Metastasen
N2		Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
	N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären LK
	N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären LK
pN0		Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

Anmerkung:
„Tumor deposits" (Satelliten) sind makroskopische oder mikroskopische Nester oder Knötchen (mit Krebszellen) im Lymphabflussgebietes eines primären Karzinoms, die diskontinuierlich vom Primärtumor auftreten ohne histologischen Nachweis von Residuen regionärer Lymphknoten oder einer identifizierbaren Gefäßstruktur oder Perineuralscheideninvasion. Wenn eine Gefäßwand in der HE, einer Elastica oder anderen Färbungen identifizierbar ist, sollte dies als Veneninvasion (V1/2) oder Lymphgefäßinvasion (L1) klassifiziert werden. Wenn Nervenstrukturen identifizierbar sind sollte dies als Pn1 klassifiziert werden. Das Vorhandensein von Tumorknötchen ändert nicht die T/pT-Kategorie des Primärtumors. Geändert wird die N/pN-Kategorie in N1c/pN1c, sofern keine regionären Lymphknotenmetastasen vorliegen.

M – Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Tabelle 1 *Fortsetzung.*

M1		Fernmetastasen	
	M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre LK), ohne Peritonealmetastasen	
	M1b	Metastasen in mehr als einem Organ	
	M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen	
L0/1		Tumor ohne (L0) oder mit (L1) Lymphgefäßinvasion	
V0/1		Tumor ohne (V0) oder mit (V1) Veneninvasion	
Pn0/1		Tumor ohne (Pn0) oder mit (Pn1) perineuraler Invasion	
R0/1/2		Kein Residualtumor (R0)/mikroskopischer (R1) oder makroskopischer Residualtumor (R2)	
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1 ,T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b
Stadium IVC	jedes T	Jedes N	M1c

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Regressionsgraduierung nach Wittekind:

- Keine regressive Veränderung
- Regression ≤ 25 % der Tumormasse
- Regression > 25–50 % der Tumormasse
- Regression > 50 % der Tumormasse
- komplette Regression.

Regressionsgraduierung nach Dworak:

Regressionsgraduierung nach Dworak

- Grad 0: keine Regression
- Grad 1: Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
- Grad 2: Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar
- Grad 3: Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
- Grad 4: Absenz von Tumorzellen.

Die Lymphknoten werden wie üblich disseziert und histologisch untersucht. Um eine suffiziente pN-Kategorisierung vornehmen zu können, sollten mindestens 12 Lymphknoten vorliegen. Da die Lymphknotengröße nach Radiochemotherapie meist nur gering ist, erfordert deren Präparation besonders großen präparatorischen Aufwand. Eine Lymphknotenzahl von weniger als 12 Lymphknoten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eines Rektumkarzinoms geht bei optimierter Chirurgie und guter histopathologischen Aufarbeitung nicht mit einer schlechteren Prognose einher.

Klinik und Diagnostik (M. Gross, J. Ricke)

Klinik

Rektumkarzinome können relativ lange ohne klinische Symptome bleiben. Blutbeimengungen im Stuhl oder ein positiver Stuhltest auf okkultes Blut stellen eine Indikation für die koloskopische Abklärung des gesamten Dickdarms dar, auch bei bekannten Hämorrhoiden. Bei den Spätsymptomen stehen Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Obstipation, zum Teil abwechselnd mit Durchfall, Tenesmen und Gewichtsverlust sowie Anämie, Schmerzen oder Ileus im Vordergrund.

Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung

Die gesetzlich vorgeschriebenen Leistungen aller Krankenkassen in Deutschland beinhalten für Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren jährliche rektale Tastuntersuchungen und Stuhltests auf okkultes Blut. Ab 55 Jahren wird eine Vorsorgekoloskopie mit Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund vergütet. Die Durchführung einer rektal-digitalen Untersuchung ist obligater Bestandteil der Vorsorgekoloskopie. Alternativ wird alle 2 Jahre eine Stuhlunter-

rektale Tastuntersuchungen und Stuhltests auf okkultes Blut

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

suchung auf okkultes Blut vergütet. Für Personen, die eine Vorsorgecoloskopie durchführen lassen, erübrigen sich die Stuhltests.
Im Falle des Nachweises von Adenomen bei der ersten Koloskopie sind kürzere Untersuchungsintervalle empfohlen, abhängig von der Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome (Schmiegel, 2017). Bei Patienten mit einem oder zwei im Gesunden abgetragenen Adenomen bis 1 cm ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie wird eine Wiederholung der Koloskopie nach 5–10 Jahren angeraten. Bei Patienten mit mehr als zwei kleinen Adenomen oder einem Adenom ≥1 cm oder einem Adenom mit überwiegend villöser Histologie oder hoch-

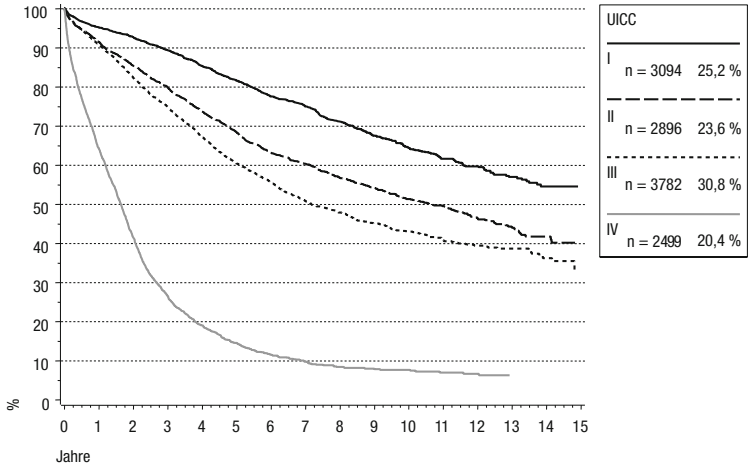


Abbildung 3 Gesamtüberleben nach UICC-Stadien.

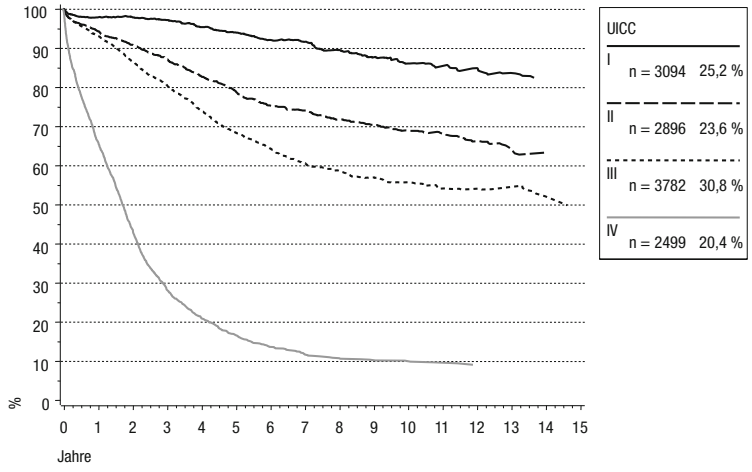


Abbildung 4 Relatives Überleben (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) nach UICC-Stadien 1998–2011 (n = 12 171).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

gradiger intraepithelialer Neoplasie (HGIEN) wird die Kontrollkoloskopie bereits bereits nach 3 Jahren empfohlen.
Die Leitlinie der DGVS (Schmiegel, 2017) führt als Alternative für Personen, die eine Koloskopie ablehnen, die Durchführung einer Sigmoidoskopie und jährliche Stuhltest auf, was jedoch nicht zum gesetzlich vorgeschriebenen Leistungsspektrum der Krankenkassen gehört. Lehnt eine Person auch die Sigmoidoskopie ab werden jährliche Stuhltests auf okkultes Blut und jährliche rektal-digitale Untersuchungen empfohlen. Bei Nachweis von okkultem Blut und bei Patienten mit Nachweis eines Adenoms im Rahmen einer Sigmoidoskopie sollte stets eine totale Koloskopie erfolgen.

Vorsorgekoloskopie

Für Risikogruppen gilt ein gesondertes Vorgehen bei der Vorsorge, d. h. es müssen sowohl der Zeitpunkt der ersten Vorsorgekoloskopie als auch die Intervalle der Koloskopien angepasst werden. Für Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom wird eine erste Vorsorgekoloskopie in einem Alter empfohlen, das 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des Indexpatienten liegt, spätestens aber im Alter von 40–45 Jahren.
Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der Koloskopie in der Diagnostik von Polypen und Tumoren sowie der gleichzeitigen Möglichkeit einer Intervention (Polypenabtragung) wird die Coloskopie eindeutig als primäres Untersuchungsverfahren empfohlen.
Radiologische Verfahren wie die CT-Kolonographie und die MR-Kolonographie werden nicht für Vorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Personen mit durchschnittlichem Risiko empfohlen. Nach einer inkompletten Koloskopie (z. B. bei Adhäsionen) und Patientenwunsch auf eine komplette Kolonbeurteilung empfiehlt die DGVS-Leitlinie eine CT- oder MR-Kolonographie.

Diagnostik bei Karzinomverdacht

Bei geringstem Tumorverdacht muss eine komplette Abklärung von Rektum und Kolon durch eine rektal-digitale Untersuchung, Proktoskopie und Koloskopie erfolgen. Nach Diagnose eines Rektumkarzinoms ist auf jeden Fall eine komplette Koloskopie angezeigt, um einen Zweittumor im Kolon auszuschließen.
Ist mittels Koloskopie eine komplette Abklärung z. B. wegen einer Stenose nicht möglich, so kann eine virtuelle Koloskopie durchgeführt werden. Ein Kontrasteinlauf ist heute vor dem Hintergrund der hochauflösenden Schnittbildverfahren nicht mehr zeitgemäß. Bei dieser Fragestellung ist eine CT- oder MR-Kolonographie sinnvoll. Bei Patienten, die präoperativ keine vollständige Abklärung des Kolons hatten, muss diese im Rahmen der Nachsorge innerhalb des ersten halben Jahres nachgeholt werden (Schmiegel,2017).

Staginguntersuchungen

Digitale Untersuchung, Rektoskopie, Koloskopie, Biopsie

Die DGVS-Leitlinie gibt für das Rektumkarzinom folgende Staging-Untersuchungen vor: starre Rektoskopie, komplette Koloskopie, Abdomen-Sonographie, Rönt-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

gen-Thorax in 2 Ebenen, MR (CT)-Becken und rektale Endosonographie bei lokal begrenzten Tumoren.
Mit der digitalen Untersuchung ist eine orientierende Aussage zur Höhe, zum lokalen Tumorstadium und zur Frage der Infiltration des M. sphincter ani externus gut möglich. Die Sphinkterfunktion kann der Erfahrene mit dem Finger gut abschätzen, sodass die Sphinktermanometrie vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen und der spezifischen Diagnostik von Inkontinenzbeschwerden vorbehalten ist.
Da bei bis zu 5 % der kolorektalen Karzinome synchrone Kolontumoren zu erwarten sind, ist eine komplette Koloskopie erforderlich. Im Falle einer nicht passierbaren Stenose kann präoperativ eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen. 3–6 Monate postoperativ sollte aber auch nach dieser Diagnostik eine komplette Koloskopie erfolgen. Bei inkompletter Koloskopie infolge anderer Ursachen (z. B. Adhäsionen) sollte eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen (Schmiegel, 2017).
Die starre Rektoskopie ist für die Abschätzung der Tumorhöhe im Rektum unabdingbar. Idealerweise wird der Abstand zwischen Tumorunterrand und Linea dentata (ab ano) gemessen. Da nach einer neoadjuvanten Therapie der Tumor oft nur noch schwer rektoskopisch zu sehen ist, ist es sinnvoll, dass der später operierende Chirurg die Rektoskopie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie durchführt.

große Adenome mit fokalem Karzinombefall

Zu beachten ist, dass es große Adenome mit fokalem Karzinombefall gibt, welche dem Nachweis auch bei multiplen Biopsien entgehen.
Präoperativ sollte der CEA-Wert bestimmt werden.

Endosonographie

Die Endosonographie hat im Vergleich zu CT und MR die beste Aussagekraft bei der Differenzierung von T1- und T2-Stadium. Damit kommt dieser Methode ein entscheidender Stellenwert in der Indikationsstellung zur lokalen Exzision von low-riks T1-Karzinomen zu. Bei der Differenzierung zwischen Stadium T2 und T3 weist die Endosonographie ebenfalls eine höhere Sensitivität als CT oder MR auf. In der Verhersage des Lymphknotenbefalls ist die Endosonographie den anderen bildgebenden Verfahren hingegen nicht überlegen (Marone, 2015). Die endosonographischen Befunde werden mit dem Präfix „u" gekennzeichnet (z. B. uT1/uN0).

Computertomographie/Magnetresonanztomographie

Die Computertomographie des Beckens mit Dreifach-Kontrast (oral, intravenös und rektal) ist zur Komplettierung des Stagings hinsichtlich der lokalen Tumorausdehnung erforderlich. Insbesondere für die Abgrenzung zwischen T3- und T4-Tumoren sind diese Untersuchungen hilfreich, da diese Differenzierung mittels Endosonographie öfters schwierig ist. Die MRT erlaubt die Beurteilung der zirkumferenziellen Tumorausdehnung ins Mesorektum zur Fascia endopelvina genauer als die Computertomographie und wird derzeit in Studien als Schnittbildverfahren der Wahl evaluiert. Diese Information hat heute auf der Basis neuerer Untersuchungen für die chirurgische Therapie und Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie gerade hinsichtlich des Tumorabstands zum zirkumferenziellen Resektionsrand (CRM) in Bezug auf die mesorektale Faszie von großer Bedeutung, sodass in vielen Kliniken die präoperative MRT-Diagnostik des Beckens Standard ist (Nagtegaal & Quirke, 2008). Nach der aktuellen deutschen Leitlinie sollte zum loka-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

len Staging vorzugsweise eine MRT, im Falle eines mutmaßlichen T1-Karzinoms eine Endosonographie, durchgeführt werden (Schmiegel, 2017).

Ergänzende Untersuchungen

Bei fortgeschrittenen Tumoren und entsprechendem Verdacht einer Organinfiltration (Vagina, Uterus, Prostata, Blase) in der CT können urologische Untersuchungen, z. B. Zystoskopie sowie die gynäkologische Untersuchung, notwendig werden. Zum Ausschluss einer Fernmetastasierung ist die Computertomographie des Abdomens und des Thorax aufgrund ihrer geringeren Untersucherabhängigkeit vorteilhaft, wenngleich eine Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung in 2 Ebenen gemäß Leitlinien ebenfalls als adäquat anzusehen sind. Im Falle eines unklaren Befundes bei diesen Untersuchungen oder des Verdachts auf Fernmetastasen soll eine CT des Abdomens bzw. bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine CT des Thorax durchgeführt werden (Schmiegel, 2017).
Die PET-/PET-CT-Untersuchung hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms. Allerdings kann das PET-CT bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparatomie durchgeführt werden. Vor der Therapie sollte eine CEA-Bestimmung erfolgen. Im Einzelfall können eine Sphinktermanometrie, eine gynäkologische Untersuchung oder eine Zystoskopie hilfreich sein (Schmiegel, 2017).

Therapie

Das Therapiekonzept richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors im Rektum sowie dem Tumorstadium (Abbildung 5).

Karzinom ohne Fernmetastasen (W. Thasler)

„Low-risk"-Karzinom < 3 cm

Eine lokale Vollwand-Exzision eines Rektumkarzinoms ist vertretbar, wenn endosono-graphisch ein sog. „Low-risk"-Karzinom < 3 cm vorliegt. Dies ist definiert als T1-Karzinom mit hohem Differenzierungsgrad (G1 oder G2), der fehlende Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa (L0) und eines Veneneinbruchs (V0). Technisch kann die lokale Exzision mittels Parks-Spreizer oder dem Instrumentarium für die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) durchgeführt werden. Gefordert wird eine sichere R0-Resektion. Diesem Vorgehen liegt die Rationale zu Grunde, dass in der Gruppe aller T1-Rektumkarzinome eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 0–20 % vorliegt. Das Lymphknotenmetastasierungsrisiko in der Low-risk-Situation liegt etwa bei 1 % oder darunter (Beaton, 2013; Bosch, 2014; Choi, 2015; Di Gregorio 2014; Fischer, 2017; Hassan, 2005; Kikuchi, 1995). Schlussfolgernd gilt, dass das Risiko für ein Lokalrezidiv durch verbliebene LK-Metastasen in einer vergleichbaren Größenordnung wie das Risiko bezüglich Letalität und schwerer Morbidität nach einer radikalen Operation liegt, sodass eine radikale Operation nicht gerechtfertigt ist. Auch nach endoskopischer Polypektomie eines Adenoms mit Anteilen eines low-risk T1-Karzinoms, das endoskopisch in toto entfernt wurde, ist keine Nachresektion, sondern lediglich eine lokale endoskopische Nachsorge nach 6 und 24 Monaten erforderlich (Seitz, 2004).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

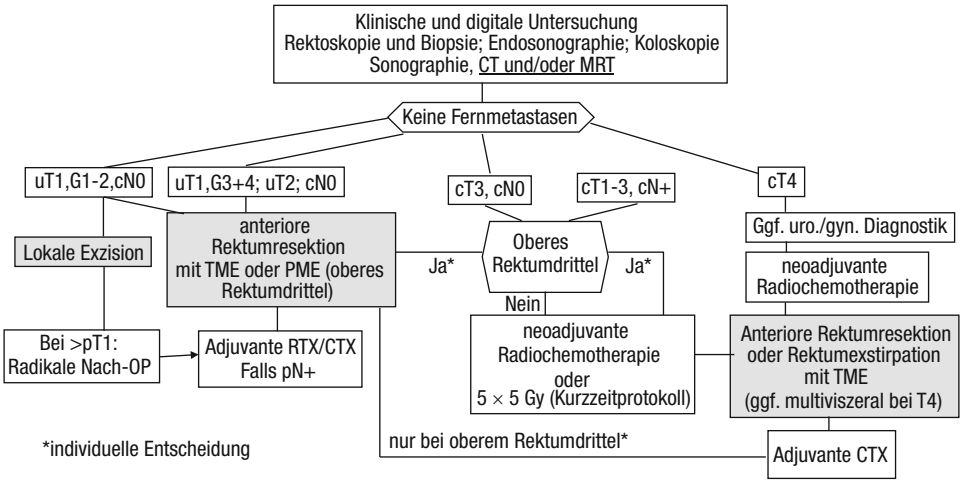


Abbildung 5 Vereinfachter therapeutischer Algorithmus beim Rektumkarzinom, wenn kein Hinweis für Fernmetastasen vorliegt.

Wurde präoperativ das T-Stadium (uT) unterschätzt und liegt nach der lokalen Exzision kein Low-risk-Karzinom vor, ist eine tiefe anteriore Rektumresektion mit TME indiziert. Wird diese Nachresektion 4 Wochen nach der lokalen Exzision durchgeführt, ist nicht mit einer Verschlechterung der Prognose im Vergleich zum primär radikalen Vorgehen zu rechnen (Bach, 2009; Hahnloser, 2005).

Lymphangiosis carcinomatosa

Patienten mit T1-Tumoren mit schlechterem Differenzierungsgrad (G3) oder einer Lymphangiosis carcinomatosa (L1) und T2-Tumoren ohne Verdacht auf Lymphknotenbefall (uN0) werden in der Regel primär, das heißt ohne neoadjuvante Radiochemotherapie, im Sinne einer totalen mesorektalen Exzision (TME) unter Mitnahme des Lymphabstromgebietes operiert. Sollte der M. sphincter ani externus infiltriert sein oder der Tumorunterrand distal der Linea dentata liegen, ist eine abdomino-perineale Rektumexstirpation unumgänglich. Zu beachten ist, dass nach Rektum-Exstirpation die Rate an Resektaten mit unzureichenden seitlichen Sicherheitsabständen erhöht ist und die onkologischen Ergebnisse im Vergleich mit sphinkter-erhaltenden Eingriffen bei vergleichbaren Tumorstadien schlechter sind. Obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, ist die extralevatorische „zylindrische" Resektion nach Holms mit besseren Sicherheits-abständen das überlegenerer Verfahren im Vergleich mit der klassischen Rektum-Exstirpation (Tekkis, 2005; West, 2010; Nagtegaal, 2005).

Alle T3- und T4-Tumoren oder N+-Tumoren in den unteren zwei Rektumdritteln sollten nach derzeitigem Standard einem neoadjuvanten Therapiekonzept zugeführt werden. Bei cT1- oder cT2-Tumoren mit fraglichem Lymphknotenbefall kann ebenfalls eine primäre Operation durchgeführt werden (Schmiegel, 2017). Neuere Untersuchungen berichten, dass bei Abstand eines T3-Tumors von der Faszia endopelvina von > 1 mm im MRT sehr hohe R0-Resektionraten primär möglich sind (Nagtegaal, 2008). Die Ergebnisse der Lokalrezidivraten aus diesen Studien sind denen nach neoadjuvanter Therapie vergleichbar, sodass anzunehmen ist, dass zukünftig die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie vermehrt auf Basis der Tumorgröße und Lagebeziehung zu Strukturen im Becken gestellt wer-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

den wird, anstelle ausschließlich auf Basis des Tumorstadiums. Es ist allerdings bei derartigen Konzepten von großer Bedeutung, dass die präoperative Diagnostik und Operation sicherstellt, dass der postoperative zirkumferenzielle Resektionsrand ≥ 1 mm wirklich frei wird, da die britische CR07-Studie (Sebag-Montefiore, 2009) zeigte, dass ein selektiver Einsatz einer postoperativen Radiochemotherapie nur bei Patienten mit einem Tumorabstand von ≤ 1 mm zum histopathologisch untersuchten zirkumferenziellen Absetzungsrand (CRM) ohne neoadjuvante Therapie mit einer erhöhten Rezidivhäufigkeit einhergeht (**Tabelle 2**). Aufgrund von Heilungschancen unter Einsatz einer Exenteration mit Entfernung von Blase/Prostata sollte bei T4-Tumoren die multiviszerale Resektion erwogen werden.

postoperativer zirkumferenzieller Resektionsrand ≥ 1 mm

Tabelle 2 Kurzfassung der empfohlenen Therapieoptionen beim Rektumkarzinom

TNM-Kategorie	Therapie	Abschnitt
uT1, uN0, M0, G1/2, L0 Tumor < 3 cm	lokale Verfahren möglich	Kurative Behandlung, Endoskopisch-operative Therapie, TEM
uT1 oder uT2, uN0, M0	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation	Kurative Behandlung
uT3, cN0, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation	Kurative Behandlung, Neoadjuvante Radiochemotherapie
uT4, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME, mit Resektion befallener Nachbarorgane	Kurative Behandlung, Neoadjuvante Radiochemotherapie
Jedes T, uN1, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation	Kurative Behandlung, Neoadjuvante Radiochemotherapie
M1(HEP), resektable Lebermetastasen oder M1(pul), resektable Lungenmetastasen	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME, kombiniert mit einzeitiger oder zweizeitiger Leberresektion; je nach Lokalbefund Kurzzeit-Radiotherapie (5 × 5 Gy) oder Radiochemotherapie, ggf. intensiviert mit Oxaliplatin	Kurative Behandlung, Metastasenresektion, ggf. Neoadjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie
M1(HEP), multiple oder nicht resektable Lebermetastasen	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation, danach systemische Chemotherapie	Kurative Behandlung, Systemische, palliative Chemotherapie
Patienten, die für eine Laparotomie nicht geeignet sind	palliative lokale Verfahren (peranale Tumorexzision, Kryotherapie, Laserablation, perkutane Radiotherapie, Kontaktbestrahlung, Brachytherapie), laparoskopische Ileo- oder Kolostomie	Palliative Situation, Endoskopisch-operative Therapie, Alleinige, definitive Strahlentherapie des Rektumkarzinoms, Palliative Strahlentherapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Karzinom mit Fernmetastasen (M. Rentsch)

Beim primär (synchron) metastasierten Karzinom existieren in der S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom bisher lediglich expertenkonsensbasierte Empfehlungen (EK). Hierbei werden folgende grundsätzliche Überlegungen formuliert: erstens ist prinzipiell eine Resektion oder ablative Behandlung der Metastasen anzustreben. Die simultane Resektion von Metastasen birgt gegenüber einem sequentiellen Vorgehen mutmasslich keinen Vorteil, kann aber die perioperative Morbidität steigern. Aufgrunddessen sollte prätherapeutisch geklärt werden, ob die anatomischen, funktionellen und allgemeinen Bedingungen eine Primarius- und Metastasenresektion und dann in welcher Sequenz zulassen. Vermutlich ist auch eine primär nicht kurative Resektion mit einem Überlebensvorteil behaftet, was nicht nur für Lebermetastasen, sondern bei entspechenden Voraussetzungen entsprechend Ergebnissen kleinerer Serien auch für peritoneale und pulmonale Metastasen Gültigkeit besitzt.

Prinzipiell sollte jedoch zunächst zwischen einer noch erreichbaren kurativen bzw. palliativen Situation unterschieden werden.

Bezüglich der Sequenz der Resektion sind anhand der vitalen Bedrohung durch die Tumorlast des Primarius und der Metastasen und in Abwägung der potentiellen Gefährdung durch den Eingriff, bzw. die Verzögerung multimodaler Thrapieschritte im Falle potentieller Komplikationen folgende Szenarien denkbar: (a) Primariusresektion, dann sequentiell (nach 4–8 Wochen) Metastasenresektion, (b) simultane Resektion von Primarius und Metastasen, (c) primäre Metastasenresektion (z. B. „liver first"), dann Primarius. Im Falle einer Leberresektion kann bei mehrzeitigem Vorgehen ein Resektionsschritt wiederum sehr gut mit einer Primariusresektion kombiniert werden, hierdurch wird möglicherweise ein chirurgischer Therapieschritt vermieden. Bei insgesamt zu hoch eingeschätztem Risiko eines mehrstufigen Konzepts können auch ablative Therapien mit der Resektion von Primarius und/oder Metastasen kombiniert werden.

„liver first"

Unabhängig von den genannten Sequenzen ist speziell beim Rektumkarzinom im mittleren und unteren Drittel eine neoadjuvante Radiochemotherapie zur besseren lokalen Tumorkontrolle im Becken anzustreben.

Liegen nicht resektable Lebermetastasen vor, so ist meist primär die Indikation zur systemischen Chemotherapie gegeben. Eine regionale Chemotherapie der Leber kann durchgeführt werden, ist jedoch einer systemischen nicht überlegen (siehe auch Kapitel Sekundäre Lebermalignome). Eine Ausnahme stellt die peritoneale Metastasierung dar, hierbei kann bei einem PCI von < 20 eine hypertherme intraabdominelle Chemotherapie (z. B. HIPEC o. ä.) additiv zur Chemotherapie nach erfolgreicher cytoreduktiver Chirurgie (keine makroskopischen Tumorreste) vorgenommen werden. Standard für die Behandlung von Hirnmetastasen sowie von symptomatischen bzw. frakturgefährdeten Skelettmetastasen ist nach wie vor die Radiotherapie. In Einzelfällen können zur Therapie von Metastasen auch alternative Lokaltherapien, wie die Thermoablation, Laserkoagulation oder die stereotaktische Strahlentherapie, eingesetzt werden. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Anwendung einer interventionellen Chemoembolisation und der SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) mit ^{90}Yttrium (Townsend, 2016). Diese sollten derzeit nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Bei multiplen Metastasenlokalisationen besteht in der Regel die Indikation zur systemischen Chemotherapie.

Die operative Entfernung des Primärtumors sollte auch bei ausgedehnter Metastasierung in palliativer Intention angestrebt werden, wenn nicht das allgemeine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Operationsrisiko über dem potenziellen Nutzen der Vermeidung tumorbedingter Komplikationen steht (Beham, 2006; Kleespies, 2009). In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten kann selbst beim metastasierten Rektumkarzinom die lokale Exzision, anteriore Resektion oder abdomino-perineale Rektumexstirpation trotz der höheren operativen Morbidität und Inkaufnahme eines Stomas ein sinnvolles Vorgehen darstellen, da im Gegensatz zum Kolonkarzinom ein fortschreitendes Rektumkarzinom häufig zu erheblichen lokalen Problemen in der Palliativsituation führt (Schmerzen durch Einwachsen in das Os sacrum, Verlegung der Harnableitung etc.), bevor der Patient durch fortschreitende Metastasierung verstirbt. Bei Inoperabilität kann auch die lokale Radiotherapie des Primarius in palliativer Intention beispielsweise zur Verhinderung einer Ileussymptomatik oder bei pelvinen Schmerzen durchgeführt werden.

Operative Therapie des Primärtumors (T. Schiergens)

Die kurative onkologische Operation des Rektumkarzinoms zielt je nach Tumorlokalisation prinzipiell auf die totale bzw. subtotale Entfernung des den Tumor tragenden Rektums samt Mesorektum, das heißt samt zugehörigem Lymphabflussgebiet ab.

pT1 Tumor, „Low Risk"

simultane Resektion von Primarius und Metastasen

TAMIS: transanal minimal invasive surgery

Eine Ausnahme von der Erforderlichkeit der onkologischen Resektion stellen Low-risk T1-Karzinome dar, die komplett endoskopisch oder transanal chirurgisch (TEM: transanale endoskopische Mikrochirurgie; TAMIS: transanal minimal invasive surgery) exzidiert werden können (Schmiegel, 2017). Hintergrund ist, dass sich pT1-Karzinome des Rektums je nach weiterer Klassifikation erheblich in ihrer Prognose unterscheiden, was im Wesentlichen auf das Risiko der Lymphknotenmetastasierung zurückzuführen ist. Entscheidende Faktoren für die Stratifikation in „High-risk" (onkologische Resektion empfohlen) und „Low-risk" sind das Grading, die Invasion in Lymph- (L-Klassifikation; größte statistische Bedeutung für N+) oder Blutgefäße (V-Klassifikation), das sog. Tumorzellbudding (Tumorzellen an der Invasionsfront des Tumors) und der Grad der Invasion des Tumors in die Submukosa. Gemäß aktueller S3-Leitlinie kann es nach endoskopscher Abtragung oder chirurgischer Exzision im Stadium pT1, pL0, G1-G2 (low grade), Tumorgröße < 3 cm und nach sicher beurteilter R0-Resektion (obligate Voraussetzung) bei der lokalen Therapie belassen werden, bei darüber hinaus gehenden Stadien sowie bei Rx-basalen, R1-basalen oder unklaren vertikalen Resektionsrändern ist eine onkologische Resektion (s. u.) zu empfehlen (Schmiegel, 2017). Zu bedenken ist, dass für kolorektale Tumore allgemein in retrospektiven Arbeiten auch für Low-Risk T1-Karzinome nach endoskopischer Abtragung eine Rezidiv- oder Fernmetastasenrate von immerhin 3 % beschrieben wurde, so dass das individuelle Vorgehen mit dem Patienten stets im Einzelfall besprochen werden muss (Cooper, 2012; Meining, 2011). Die Relevanz der sog. „sm-Klassifikation" (Eindringtiefe in die Submukosa) wird indes kontrovers dikutiert und diesbezüglich konnte in der aktuellen S3-Leitlinie kein Konsens gefunden werden (Schmiegel, 2017), manche Autoren sehen tiefere submukosale Infilktrationen (sm3, gemäß manchen Serien auch sm2) als „high-risk" Kriterium an (2017).

onkologische Resektion

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Vorbereitung

Stomaversorgung

In vielen Zentren ist es üblich, den Darm mit 3–4 Liter Spüllösung im Sinne einer Darmlavage vorzubereiten. Allerdings konnte in randomisierten Untersuchungen gezeigt werden, dass sich hieraus kein Vorteil für die Patienten ergibt und diese Maßnahme somit nicht evidenzbasiert ist (Guenaga, 2009). Präoperativ ist es wichtig, durch einen Stomatherapeuten oder den Operateur die vorgesehene Stomastelle zu markieren, da eine korrekte Anlage und Positionierung entscheidend für eine spätere problemlose Stomaversorgung sind. Dies muss beim liegenden, sitzenden und stehenden Patienten erfolgen. Die Stelle ist so zu wählen, dass das Stoma nicht mit dem Tragen eines Gürtels in Konflikt kommt und der Patient das Stoma zur Versorgung sehen kann (Cave: Adipositas). Das Stoma darf auch nicht in Hautfalten zu liegen kommen oder zu nahe an knöchernen Strukturen, wie Rippenbogen oder Spina iliaca anterior superior, da hierdurch eine Versorgung mit den entsprechenden Basisplatten erschwert wird. Es ist zu empfehlen, das Stoma transrektal (durch den M. rectus abdominis) anzulegen (Abbildung 6), da hierdurch Prolaps und parastomale Hernie wahrscheinlich seltener auftreten. Beim definitiven Dickdarmstoma sollte im Rahmen der Stomaanlage eine Netzverstärkung erwogen werden, da diese Stomata im Verlauf mit einer hohen Stomaprolapsrate assoziiert sind. Der Patient sollte präoperativ über die Möglichkeit eines temporären oder permanenten Stomas informiert und mit den verschiedenen Möglichkeiten der Stomaversorgung bekannt gemacht werden. Idealerweise erfolgt dies präoperativ durch einen Stomatherapeuten. Darüber hinaus sollte der Patient nicht nur über die klassischen OP-Risiken, sondern auch über das Risiko einer Blasenentleerungsstörung, Stuhlinkontinenz und Störung der Sexualfunktion aufgeklärt werden.

Abbildung 6

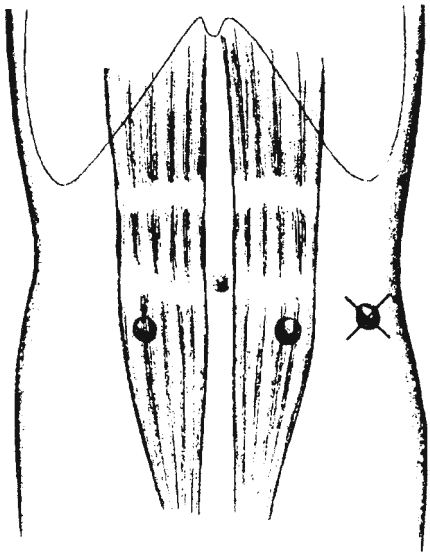


Abbildung 6 Schematische Zeichnung für die korrekte Stomaanlage.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Operation

Rektumkarzinome können bei einer anterioren Rektumresektion dann sphinktererhaltend operiert werden, wenn vom Rektumtumor nach distal zur Linea dentata ein Sicherheitsabstand von 1–2 cm eingehalten werden kann (gemessen in der Längsachse des Darms am nicht aufgespannten, nicht fixierten Präparat). Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann gemäß Leitlinie auch ein aboraler Abstand von 0,5 cm akzeptiert werden (intraoperative Schnellschnittuntersuchung empfohlen) (Schmiegel, 2017). Ein Sphinktererhalt ist jedoch nicht mehr möglich, wenn der Tumor die Linea dentata erreicht oder den Sphinkter infiltriert. Bei tiefen Tumoren des unteren Rektumdrittels ohne Infiltration der Puborektalisschlinge kann als Alternative zu der ansonsten erforderlichen Exstirpation eine intersphinktere Rektumresektion erwogen werden. Aufgrund der funktionellen Einschränkungen, die nach einer Operation hinsichtlich der Stuhlkontinenz zu erwarten sind, sollte bei präoperativ eingeschränkter Kontinenz- bzw. Sphinkterfunktion eine abdomino-perineale Rektumexstirpation bzw. tiefe Hartmann-Situation erwogen werden. Die Sphinkterfunktion kann von einem erfahrenen Untersucher bei der rektal-digitalen Untersuchung gut abgeschätzt werden, in Zweifelsfällen ist eine Sphinktermanometrie hilfreich.

aboraler Abstand von 0,5 cm

Der typische offen-chirurgische Zugang besteht in der medianen Laparotomie. Die Operationsschritte sind für das offene wie auch laparoskopische Vorgehen weitgehend identisch (Vergleich von offenem und laparoskopischem Vorgehen siehe Kapitel unten). Bei Beginn der Operation erfolgt zunächst die Exploration des Abdomens, insbesondere der Leber. Gegebenenfalls kann eine intraoperative Ultraschall- oder Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden. Nach Eröffnen des Mesokolons auf Höhe der A. mesenterica inferior von medial erfolgt eine hohe Ligatur der Arterie etwa 1–2 cm distal des Abgangs aus der Aorta (Schonung des Plexus hypogastricus superior nach dorsal) sowie eine Ligatur der V. mesenterica inferior am Pankreasunterrand. Anschließend erfolgt die Präparation den Mesorektums in das Becken nach aboral, wobei sowohl auf die Intaktheit der Nervenplexus (Nn. hypogastrici, Plexus hypogastricus inferior, Nn. splanchnici pelvici, neurovaskuläres Bündel) nach dorso-lateral, als auch auf die Intaktheit der mesorektalen Hüllfaszie (Facia pelvis visceralis; onkologisches Gütekriterium, MERCURY-Klassifikation) geachtet werden muss. Je nach Resektionsausmaß nach aboral erfolgt diese Präparation mit enthaltendem Rektumabschnitt als partielle mesorektale Exzision (PME; anteriore Resektion bei Tumoren des oberen Rektumdrittels, Durchtrennung des Rektums 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands) oder totale mesorektale Exzision (TME; tiefe anteriore Resektion bei Tumoren des mittleren und unteren Drittels, Präparation bis auf den Beckenboden) (Schmiegel, 2017). Die konsequente Durchführung der TME in der Chirurgie des Rektumkarzinoms (Abbildung 7) führt zu einer niedrigen Lokalrezidivrate. Dieses Vorgehen erfolgt als scharfe Präparation in kleinen Schritten zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis, der sogenannten Grenzlamelle des Rektums (Abbildung 7 und 8) aus der 9. Auflage. Die Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten im kleinen Becken (Abbildung 9), vor allem die Schonung der vegetativen Nerven, führte zu einem deutlichen Rückgang der Morbidität hinsichtlich Blasenentleerungs- und Sexualfunktionsstörungen. Diesbezüglich befindet sind derzeit das intraoperative Neuromonitoring der autonomen Nerven unter Evaluation (Kauff, 2017).

MERCURY-Klassifikation

totale mesorektale Exzision

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

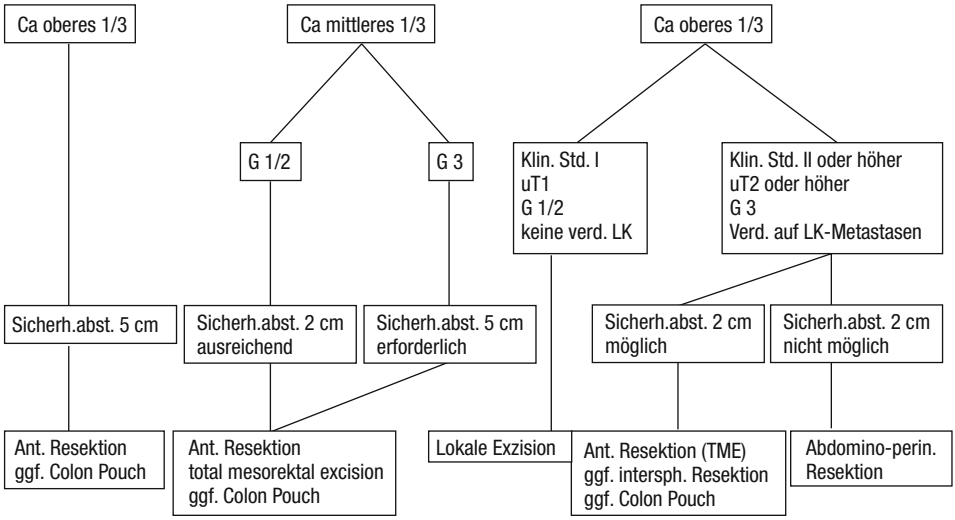


Abbildung 7 Resektionsausmaß bei der tiefen anterioren Rektumresektion mit totaler Mesorektumexzision; nach Heald (1994).

tiefe Resektion

Bei tiefer Resektion (TAR) mit TME wird die Anlage eines temporären protektiven Deviationsstomas empfohlen, wobei Kolostoma und Ileostoma prinzipiell als gleichwertig gelten (Schmiegel, 2017). Hierdurch wird die Morbidität von Anastomoseninsuffizienzen signifikant reduziert und die langfristige Stomaprävalenz (sekundäres, oft permanentes Stoma) reduziert. Bei anterioren Resektionen (AR) mit PME im oberen Rektumdrittel bleibt die Stomaanlage speziellen Risikokonstellationen vorbehalten.

Anastomosierung (A. Khandoga)

In der Anastomosentechnik ist die Maschinennaht weit verbreitet. Bei der sogenannten „double-stapling"-Technik wird distal des Tumors abgestapelt (z. B. Endo GIA, TA 45, Contour Stapler) und dann nach Abtrennen des Präparats die Anastomosierung mit einem Rundklammernahtgerät durchgeführt, welches von transanal vorgeschoben wird. Der Dorn dieses Gerätes wird durch den entstandenen Rektumstumpf beim Herausdrehen durchgespießt und dann die in das Colon descendens eingeknotete Gegendruckplatte aufgesetzt und die Anastomose erstellt. Bei sehr tiefen Anastomosen am Rektum sowie den coloanalen Anastomosen kann die Naht von anal her mit Einzelknopfnähten durchgeführt werden **(Abbildung 10)**. Aktuell stehen diverse Möglichkeiten der Rekonstruktion nach total mesorektaler Exzision zur Verfügung wie z. B. i) die gerade coloanale Anastomose, ii) der Colon-J-Pouch, iii) die transverse Coloplastie sowie iv) die Seit-zu-End-Anastomose. Abhängig von der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens ist potenziell mit erheblichen funktionellen Störungen zu rechnen. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom" (Schmiegel, 2017) sollte bei der Rekonstruktion nach tiefer anteriorer Resektion wegen der besseren funktionellen Ergebnisse in der Regel keine gerade coloanale Anastomose angelegt werden (Empfehlungs-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

grad A). Die Nachteile dieser Anastomosentechnik sind hinreichend belegt und wirken sich vor allem während der ersten beiden postoperativen Jahre in erhöhter Stuhlfrequenz sowie schlechterer Kontinenz und Lebensqualität aus (Brown, 2008). Insbesondere bei tiefen Anastomosen (unter 4 cm ab ano) konnte gezeigt werden, dass die funktionellen Ergebnisse in den ersten 1–2 Jahren besser sind, wenn oberhalb der Anastomose ein Pouch vorhanden ist. Gebräuchliche Verfahren sind der J-Pouch und der Coloplasty-Pouch (Erweiterung des Reservoirs durch Inzision längs und quere Naht). Trotz der anatomischen Schwierigkeiten bei engem Becken und Adipositas des Patienten ist bei 74 % der Patienten die Anlage eines J-Pouch technisch machbar (Fazio, 2007). Bei Anlage eines J-Pouches sollte zur Vermeidung von Entleerungsproblemen die Schenkellänge nicht über 6 cm liegen (Hida, 2007). Die Seit-zu-End-Anastomose ist in funktioneller Beziehung dem J-Pouch ebenbürtig (Siddiqui, 2010). Verglichen mit einer transversen Coloplastie scheint der J-Pouch hinsichtlich Stuhlfrequenz und Inkontinenzscore jedoch besser zu sein (Fazio, 2007). Eine spätere Metaanalyse relativierte zwar die Aussage zur Stuhlfrequenz, berücksichtigte aber weder die Langzeitergebnisse der Fazio-Studie, noch die Daten zur Inkontinenz (Liao, 2010). Bei Anastomosen im unteren Rektumdrittel ist die Anlage einer protektiven Ileostomie (alternativ Transversostomie) sinnvoll (Ulrich, 2009). Ein protektives Ileostoma geht nachweislich mit weniger Reoperationen bei Anastomoseninsuffizienz einher. Das chirurgisch-technische Vorgehen ist in **Abbildung 11** zusammengefasst.

transverse Coloplastie

Zylindrische abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Holm

Bei tiefliegenden Tumoren mit Infiltration des Analkanals/der Sphinkteren, die nicht sphinktererhaltend operiert werden können, sollte die abdomino-perineale Exstirpation im Sinne einer „zylindrischen" Resektion unter Mitresektion des Levator ani erfolgen (Schmiegel, 2017). Die chirurgische Präparation wird von abdominell auf Höhe der Umschlagsfalte beendet, der Patient auf den Bauch gelagert und dann von sakral her unter Mitnahme des Os coccygeum eine zylindrische Resektion des unteren Rektums durchgeführt. Diese von Holm et al beschriebene Modifikation der Operation führt zu besseren Sicherheitsabständen und wird in der Literatur auch ohne Beweis durch randomisierte Studien als das überlegene Verfahren angesehen (West , 2008). Bei der klassischen abdomino-perinealen Rektumexstirpation nach Miles folgt dagegen die Präparationsebene mit dem zum Beckenboden hin konisch auslaufenden Mesorektum, sodass auf Sphinkterhöhe kaum noch Abstand zur Darmwand vorhanden ist. Dies erhöht die Rate an Präparaten mit unzureichenden lateralen Sicherheitsabständen (Tekkis, 2005) und verschlechtert somit die onkologischen Ergebnisse gegenüber sphinkter-erhaltenden Eingriffen bei vergleichbaren Tumorstadien (Nagtegaal, 2005).

Der Verschluss des Beckenbodens erfolgt dann mit einem myokutanen Lappen bzw. durch eine Glutaeus-Schwenklappenplastik. Durch primäre plastische Deckung können insbesondere nach neoadjuvanter Radio-(Chemo-)-Therapie häufige perineale Wundheilungsstörungen reduziert werden. Die Anwendung verschiedenen plastischen Rekonstruktionsverfahren bleibt jedoch eine Einzelfallentscheidung, und hängt u. a. von anatomischen Besonderheiten, operativem Aufwand und der verfügbaren chirurgische Expertise ab (Nisar, 2009).

Glutaeus-Schwenklappenplastik

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

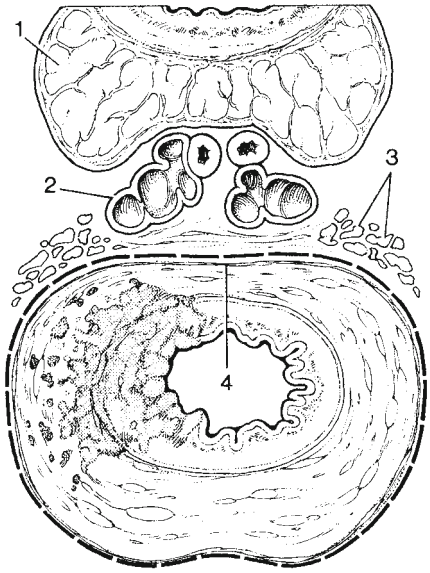


Abbildung 8 Darstellung der Präparationsebene in Höhe der Samenblasen unter Berücksichtigung des perirektalen Tumorzelldepots. 1: Prostata; 2: Samenblase; 3: Walsh'sches neurovaskuläres Bündel mit Nn. erigentes; 4: Denonvillier'sche Faszie.

Laparoskopisches versus offenes chirurgisches Verfahren (D. Wilhelm)

Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie

Die Diskussion bezüglich der Gleichwertigkeit des laparoskopischen und des offenen Vorgehens in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms wird intensiv geführt und dauert auch Jahrzehnte nach Einführung laparoskopischer Techniken an. Während die bekannten Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie, wie kürzere Hopitalisationszeiten, geringere postoperative Schmerzen und frühere Aufnahme der täglichen Routinen unwidersprochen und auch auf die Rektumchirurgie übertragbar sind (Abraham, 2004; Hewett, 2008; Martinez-Perez, 2017b; Schwenk, 2005), wird insbesondere die onkologische Gleichwertigkeit bis zuletzt angezweifelt. Grund hierfür dürfte nicht zuletzt die initialen Ergebnisse des MRC CLASICC Trial sein, einer englischen multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie zum Vergleich des offenen versus laparoskopischen Verfahren beim kolorektalen Karzinom (794 eingeschlossene Patienten) (Franks, 2006). In der Subgruppe der mittels anteriorer Rektumresektion behandelten Patienten (193 Patienten; 2:1 Randomisierung lap. versus offen) hatte sich in der Initialpublikation eine deutlich höhere Rate an CRM+ Resektaten (CRM: circumferential resection margin) nach laparoskopischer Chirurgie gezeigt (12 % versus 6 %). Die Positivität des zirkumferentiellen Resektatrandes wird hierbei als Indikator für eine schlechtere Chirurgie gesehen und korreliert in anderen Publikationen mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis (Kitz, 2018; Nagtegaal, 2008; Quirke, 2009). Das schlechtere Abschneiden findet sich hierbei nur in der Subgruppe des Rektumkarzinoms und nicht beim Kolonkarzinom, für welches zahlreiche Studien eine onkologische Gleichwertigkeit belegen konnten (Bagshaw, 2012; Green, 2013; Hewett, 2008; Lacy , 2008). Zwei weitere randomisiert-kontrollierte Studien, die australische ALaCaRT (475 Patienten, 1:1 Randomisierung) (Stevenson, 2015) und die ACOSOG-Z6051 (486 Patienten, 1:1 Randomisierung) (Fleshman, 2015) bestätigen diese Ergebnisse, mit tendenziell schlechteren Resektatqualitäten nach minimal-invasiver Chirurgie, jeweils gemessen an der Vollständigkeit des Mesorektums und der zir-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

kumferentiellen Positivität (CRM+). Auch wenn die Unterschiede geringer als im CLASICC Trial ausfallen (jeweils 2–4 % Unterschied) scheitern beide Studien darin die Nicht-Unterlegenheit der Laparoskopie zu bestätigen und zeigen, dass die Laparoskopie allenfalls bei frühen und kleinen Tumoren empfohlen werden kann (bis T2, < 3 cm). Dies verwundert insofern, da man davon ausgehen würde, dass die vermeintlich bessere Visualisierung im kleinen Becken bei Verwendung einer laparokopischen Optik eine bessere Kontrolle der Resektion ermöglich müsste. Protagonisten des minimal-invasiven Vorgehens argumentieren daher, dass die schlechtere Resektatqualität (in den aufgeführten Studien vor allem oberflächliche Lazerationen des Mesorektums) möglichweise aus der Manipulation mit scharfen laparoskopischen Instrumenten resultiert (sekundäre Verletzung) und keine Auswirkung auf das onkologische Ergebnis hat. Diese Annahme wird unterstützt durch die 10 Jahres Langzeitergebnisse des CLASICC Trial, welche in der 2013 publizierten Arbeit (medianes follow-up 629 Monate) keine Unterschiede im disease-free und recurrence-free survival zwischen den Subgruppen zeigen konnte (Green, 2013).

CLASICC Trial

Weitere Arbeiten, die diese Annahme unterstützen, das heißt eine Gleichwertigkeit des laparoskopischen und offenen Verfahrens belegen, sind die multizentrische COLOR II Studie, die 1 044 Patienten bei einer 2:1 Randomisation (lap. versus offen) einschloss (Bonjer, 2015) und der COREAN Trial mit 340 Patienten (1:1 Randomisation) (Jeong, 2014). In beiden Studien zeigte sich gleiche Raten für das krankheitsfreie und rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren. Im COREAN Trial sind die Ergebnisse sogar tendenziell besser im Arm der laparoskopischen Chirurgie, sowohl was das Lokalrezidiv anbetrifft (2,6 % versus 4,9 %), als auch betreffend das krankheitsfreie Überleben (79,2 % versus 72,5 %, jeweils nach 3 Jahren). Während sich in der Gesamtkohorte in der COLOR II Studie keine wesentlichen Tendenzen aufzeigen, findet sich in den Subgruppe für der einzelnen Rektumdrittel ein besseres Abschneiden des offenen Verfahrens im mittleren Drittel (CRM+ 3 % zu 10 %, Lokalrezidiv 2,4 % zu 6,5 %) und ein Vorteil für die Laparoskopie im distalen Anteil (CRM+ 9 % zu 22 %, Lokalrezidiv 4,4 % zu 11,7 %). Da die Lokalrezidivraten im offenen Arm beim distalen Rektum auch im Vergleich zu älteren Arbeiten vergleichsweise hoch ausfallen, sind diese Ergebnisse aber nicht unwidersprochen (Muller-Stich, 2016).

multizentrische COLOR II Studie

Fasst man die Ergebnisse der verfügbaren randomisiert-kontrollierten Studien und aktuellen Metaanalysen zusammen, so kann man hieraus mit ausreichender Evidenz die onkologische Gleichwertigkeit des laparoskopischen und offenen Verfahrens in der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms ableiten (Arezzo, 2015; Chen, 2017; Liang, 2008; Martel, 2012; Vennix , 2014). Diese ist begleitet von einer kürzeren postoperativen Erholungsphase, was unter anderem der zeitgerechten Fortführung der perioperativen onkologischen Therapie zu gute kommen dürfte und einer vergleichbaren Langzeitkomplikationen (Petersson, 2018). Was die alleinige Resektatqualität hingegen anbetrifft, so scheint diese nach offenem Vorgehen besser auszufallen, wie zwei aktuelle Meta-Analyse (zumindest für einzelne Parameter) zeigen (Creavin, 2017; Martinez-Perez, 2017a).

Es muss darauf hingewiesen werden, dass alle aufgeführten Studien cT4 Karzinome (bei COLOR II CRM< 2 mm) per Protokoll aus der Randomisierung ausschlossen. Insofern wird aktuell bei T4 Karzinomen und Infiltration des Mesorektums das offene Vorgehen weiterhin empfohlen. Das laparoskopische Vorgehen sollte zudem nur bei entsprechender Expertise und nach sorgfältiger Patientenselektion erfolgen (van der Pas, 2017), insbesondere da eine Konversion mit einem schlechteren

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

postoperativen und onkologischen Ergebnis korreliert ist (Green, 2013; Jayne, 2017).
Neben dem klassischen minimal-invasiven Verfahren konnten sich in den vergangenen Jahren zwei weitere Methoden etablieren, die bei der Betrachtung berücksichtigt werden müssen, nämlich die transanale TME (TA TME) und die robotische TME (rTME). Für beide Verfahren liegen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch keine validen Langzeitergebnisse vor, die eine abschließende Bewertung zulassen (die COLOR III Studie evaluiert die TA TME im Vergleich zur Laparoskopie, wurde aber noch nicht initiiert). Bislang verfügbare Fallserien und Meta-Analysen scheinen aber zumindest eine Gleichwertigkeit zum laparoskopischen Vorgehen vermuten zu lassen (Baukloh, 2018; Jayne, 2017; Perdawood, 2016; Prete, 2018).

Notfallsituationen (M. Rentsch)

Subileus oder Ileus

Bei stenosierendem Karzinom mit Subileus oder Ileus kann zunächst versucht werden, die Ileussymptomatik und die präoperative Ausgangssituation zu bessern. Je nach dem Zustand des Patienten ergeben sich folgende chirurgische Möglichkeiten: primäre Resektion und Anastomosierung, Stomaanlage zur Dekompression als Notfalleingriff, gefolgt von zweizeitiger Resektion und die Diskontinuitätsresektion (OP nach Hartmann) mit proximaler Darmausleitung und distalem Blindverschluss. Bei einem Ileus durch ein Rektumkarzinom ist zu bedenken, dass das Stoma möglichst distal, im Bereich des Sigmas oder Kolon descendens, doppelläufig angelegt wird, um eine suffiziente Dekompression zu gewährleisten. Letztere ist bei einem Ileostoma nicht gegeben.

Palliative chirurgische Maßnahmen (M. Rentsch)

Zielsetzung einer palliativen chirurgischen Resektion des Primärtumors ist es, Tumorkomplikationen, wie Blutung, Tumorzerfall, Perforation oder Schmerzen durch Einwachsen ins Os sacrum oder Ileus, vorzubeugen. Als Standardverfahren kommen hierbei die TAR – mit oder ohne Wiederherstellung der Darmkontinuität- oder die abdominoperineale Rektumexstirpation - mit oder ohne Sakrumteilresektion - in Betracht.
Dabei kann eine Resektion knapp im Gesunden ausreichend sein. Auch eine Vollwandexzision mit palliativer Zielsetzung ist in dieser Situation möglich, die mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie kombiniert werden kann. Nur wenn der Allgemeinzustand eine größere Operation nicht zulässt oder die lokale Tumorausdehnung als nicht resektabel einzustufen ist, bleibt als letzte Möglichkeit die Anlage eines vorgeschalteten Anus praeter oder als Ausnahmeverfahren die Anlage einer intestinalen Bypassanastomose. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass auch in der palliativen Situation die Resektion des Primarius trotz R2 Situation mit einem besseren Gesamtüberleben vergesellschaftet ist (Beham, 2006; Kleespies, 2009).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Endoskopische Therapie (M. Gross)

Kurativer Therapieansatz

Findet sich in einem endoskopisch abgetragenen Polypen ein T1-low-risk-Karzinom (Definition siehe oben), das R0 abgetragen wurde, so ist eine onkologische Nachresektion nicht indiziert. Bei inkompletter Abtragung eines T1-low-risk-Karzinoms ist die komplette endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung anzustreben. Wenn keine R0-Situation erreicht werden kann soll die onkologisch-chirurgische Resektion durchgeführt werden (Schmiegel, 2017).
Findet sich in einem endoskopisch im Gesunden abgetragenen Polypen ein fortgeschrittenes Karzinom (mehr als T1-low risk) ist aufgrund des Risikos eines Lymphknotenbefalls ebenfalls die onkologisch-chirurgische Resektion anzustreben.

Palliative Maßnahmen

Laser oder Argon-Plasmakoagulation

In palliativer Intention können Karzinomstenosen durch Laser oder Argon-Plasmakoagulation erweitert werden. In der Regel sind mehrere Sitzungen notwendig, um eine Stuhlpassage wieder herzustellen, und die Therapie muss im Verlauf meist wiederholt werden.
Der Einsatz von selbstexpandierenden Metallstents im Rektum kann ebenfalls sinnvoll sein. Das Verfahren hat jedoch eine relevante Komplikationsrate einschließlich Dislokation. Prospektive Studien zum Vergleich der verschiedenen endoluminalen Verfahren fehlen weitgehend. Die Auswahl der Methode hängt deshalb auch von der lokalen Expertise ab.

(Neo)adjuvante Therapie bei optimierter Chirurgie (S. Combs)

adjuvante konkomitante Radiochemotherapie

präoperative Kurzzeit-Strahlentherapie

Vor Einführung der TME zeigten randomisierte Studien, dass eine adjuvante alleinige Strahlentherapie das Risiko für ein Lokalrezidiv signifikant senkt, ohne jedoch das Überleben zu beeinflussen. Für die adjuvante konkomitante Radiochemotherapie (Gesamtdosen von 45–55,8 Gy in Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy über 5–6 Wochen, Kombination mit 5-FU) konnte zusätzlich ein Überlebensvorteil gefunden werden. Eine große randomisierte schwedische Studie zeigte zudem für eine präoperative Kurzzeit-Strahlentherapie mit hohen Einzeldosen (5 × 5 Gy appliziert in einer Woche, Operation in der darauf folgenden Woche) sowohl eine deutliche Reduktion des Lokalrezidivrisikos nach 5 Jahren gegenüber der alleinigen Chirurgie (11 % versus 27 %) als auch ein signifikant besseres Gesamtüberleben (58 % versus 48 %, Swedish Rectal Cancer Trial) (Cedermark, 1997). Die Studie wurde wegen der hohen Lokalrezidivrate im Arm mit alleiniger Operation und der nicht erfolgten TME, die im Studienzeitraum in Schweden allerdings noch kein Standard war, kritisiert. Nachfolgend wurden mehrere Studien konzipiert, die entweder eine neoadjuvante Kurzzeitstrahlentherapie nach dem Schwedischen Schema oder eine konkomitante Radiochemotherapie in Kombination mit einer TME untersuchten.
In einer großen holländischen Studie wurde bei 1 861 Patienten eine neoadjuvante Radiotherapie mit 5 × 5 Gy innerhalb von 5–7 Tagen mit alleiniger TME ohne adjuvante Behandlung verglichen. Der Therapiearm mit alleiniger TME wies eine lo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

kale Rezidivrate nach 5 Jahren von 10,9 % auf. Durch die präoperative Radiotherapie konnte eine höhere Rate an R0-Resektionen und eine weitere Verbesserung der Lokalrezidivrate auf 5,6 % ($p < 0{,}001$) erzielt werden (Peeters, 2007). Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Armen nicht voneinander (64,2 % versus 63,5 %). Eine nennenswerte Remission des Tumors durch die Radiotherapie war aufgrund der zeitnah folgenden Resektion erwartungsgemäß nicht zu beobachten. Die Vorteile der in der holländischen Studie verwendeten Kurzzeit-Radiotherapie liegen in der geringen Akuttoxizität und der schnellen und damit auch Ressourcen sparenden Therapieform. Die Nachteile liegen in der fehlenden Möglichkeit zur Kombination mit einer Chemotherapie und des nicht stattfindenden Downstagings bzw. Downsizings. Darüber hinaus könnte die Verwendung hoher Einzeldosen von 5 Gy zu einem erhöhten Behandlungsrisiko führen. Strahlenbiologische und klinische Arbeiten haben gezeigt, dass das Risiko hinsichtlich der Spättoxizität am Normalgewebe proportional mit der applizierten Dosis pro täglicher Fraktion steigt. Dies könnte sich erst in einigen Jahren zeigen, da Spättoxizitäten nach Radiotherapie sich auch noch nach 10 und mehr Jahren entwickeln können. Eine Subgruppe der holländischen Patienten wurde im Median 5 Jahre nach Therapie hinsichtlich ihrer intestinalen Funktion befragt (Peeters, 2005). Nach präoperativer Kurzzeitbestrahlung plus OP gaben die Patienten mehr fäkale Inkontinenz an (alle Grade, auch intermittierende Inkontinenz < 1 × pro Woche) als nach alleiniger Operation (62 % versus 38 %). In unserem eigenen Kollektiv lag die Rate an täglicher fäkaler Inkontinenz 5 Jahre nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (45–50,4 Gy plus 5-FU) und TME bei 1 % für festen Stuhl, 3 % für flüssigen Stuhl und 7 % für Gase.

Spättoxizitäten nach Radiotherapie

Im Jahr 2009 wurde im Lancet die international sehr beachtete, randomisierte britische CR07-Studie mit insgesamt 1 350 Patienten publiziert (Sebag-Montefiore, 2009). Patienten erhielten entweder eine präoperative Radiotherapie (5 × 5 Gy), gefolgt von Operation (meist TME) innerhalb von 7 Tagen oder eine primäre Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie (45 Gy à 1,8 Gy plus 5-FU) selektiv nur bei den Patienten mit zirkumferenziellem Resektionsrand CRM ≤ 1 mm. Nach 5 Jahren Follow-up waren sowohl die Lokalrezidivraten (4,7 % versus 11,5 %) als auch das krankheitsfreie Überleben (73,6 % versus 76,7 %) signifikant besser nach präoperativer Radiotherapie. Das heißt, Patienten, die grundsätzlich (neo)adjuvant behandelt wurden, schnitten besser ab. Im Gesamtüberleben nach 5 Jahren zeigte sich bis jetzt (noch) kein signifikanter Effekt. Die besten Ergebnisse wurden durch optimale Chirurgie plus Strahlentherapie erreicht, Patienten mit kompletter TME und präoperativer Radiotherapie hatten eine Lokalrezidivrate von 1 %. Der Effekt der Strahlentherapie war in allen Rektumdritteln nachweisbar und signifikant. In der multivariaten Analyse war der Effekt der Strahlentherapie sogar größer als derjenige der TME.

Neoadjuvante versus adjuvante Radiochemotherapie

Ziele der neoadjuvanten und der adjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie sind die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des krankheitsspezifischen Überlebens durch eine Abtötung nicht nachweisbarer disseminierter Tumorzellen bzw. Mikrometastasen. Durch eine adjuvante Radiochemotherapie konnten im Vergleich zur alleinigen „konventionellen" OP die 5-Jahres-Überlebensraten bisher um 10–15 % verbessert werden. Darüber hinaus wurden die Lo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

kalrezidivraten in etwa halbiert (Ergebnisse der GITSG und NCCTG). Theoretische Vorteile der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie sind:

- eine bessere Sauerstoffversorgung des noch nicht operierten und vernarbten Tumorgebiets und damit eine bessere Wirksamkeit der Strahlentherapie (Sauerstoffverstärkungseffekt) und möglicherweise auch der Chemotherapie (bessere Perfusion)
- weniger Darmanteile im bestrahlten Volumen
- eine zuverlässigere Applikation der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Behandlung (Wundheilungsstörungen, niedrigere Patientencompliance)
- die Möglichkeit des Downstagings bzw. des Downsizings mit nachfolgend höherer Rate an kurativen Resektionen, pathologischen Komplettremissionen und möglicherweise eine Erhöhung der Rate an sphinktererhaltenden Operationen

neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie

Zwei publizierte Phase-III-Studien untersuchten im randomisierten Vergleich die neoadjuvante und die adjuvante Radiochemotherapie (Sauer, 2012; Sebag-Montefiore, 2009), wobei nur die deutsche Studie das Rekrutierungsziel erreichte. In der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde eine kombinierte Radiochemotherapie mit 50,4 Gy à 1,8 Gy (+ 5,4 Gy Boost bei adjuvanter Behandlung) mit parallel zwei Zyklen 5-FU in einem neoadjuvanten (420 Patienten) versus einem adjuvanten Setting (402 Patienten) verglichen. Alle Patienten erhielten eine TME. In beiden Behandlungsarmen wurden nach Radiochemotherapie bzw. nach OP vier weitere Zyklen 5-FU verabreicht. Mehr Patienten im neoadjuvanten Arm (99 %) erhielten eine Radiochemotherapie als im adjuvanten Arm (72 %). Unter anderem wurden 18 % der Patienten im postoperativen Arm nicht adjuvant behandelt, da ein pathologisches Stadium I vorlag. Sowohl die akute als auch die chronische Toxizität waren im neoadjuvanten Arm signifikant geringer. Nach einem medianen Follow-up von 46 Monaten traten im neoadjuvanten Arm signifikant weniger Lokalrezidive auf (5 Jahre: 6 % versus 13 %), während die Rate an Metastasen (36 % versus 38 %), das krankheitsfreie Überleben (68 % versus 65 %) und das Gesamtüberleben (76 % versus 74 %) nicht unterschiedlich waren. Wenngleich von den Autoren postuliert wurde, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur präoperativen Einschätzung einen häufigeren Sphinktererhalt ermöglichte, konnte eine Absenkung der Rate an abdomino-perinealen Rektumexstirpationen als harter Parameter für einen häufigeren Sphinktererhalt im neoadjuvanten Therapiearm in dieser Studie – wie auch in praktisch allen anderen internationalen großen Studien – nicht dokumentiert werden.

Absenkung der Rate an abdomino-perinealen Rektumexstirpationen

Die amerikanische NSABP R-03-Studie randomisierte Patienten mit operablen Tumoren in einen neoadjuvanten und einen postoperativen Radiochemotherapiearm (Roh et al., 2009). Die Studie musste wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig nach Einschluss von 267 der geplanten 900 Patienten geschlossen werden. Die Radiochemotherapie war in beiden Armen identisch und umfasste sieben Zyklen 5-FU/Leukovorin und eine Beckenbestrahlung mit 45 Gy plus einem Boost von 5,4 Gy. Nach einem medianen Follow-up von 8,4 Jahren zeigte sich kein Unterschied in der 5-Jahres-Lokalrezidivrate (11 % in beiden Armen). Patienten im neoadjuvanten Arm hatten allerdings eine signifikant geringere Gesamtrezidivrate (24 % versus 28 %), ein besseres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben (65 % versus

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

53 %) und einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben (75 % versus 66 %, p = 0,065).

Systemische Therapie – optimales Regime in Kombination mit der Strahlentherapie (V. Heinemann)

Entsprechend den Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie (Schmiegel et al. 2019) soll die neoadjuvante Radiochemotherapie orales Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil beinhalten.
Die Zugabe von Oxaliplatin zu einer neoadjuvanten mit 5-Fluorouracil- oder Capecitabin-basierten Radiochemotherapie hat in mehreren Studien keinen gesicherten Vorteil gezeigt. So beschrieb eine Metaanalyse von vier Studien nur einen grenzwertig signifikanten Effekt von Oxaliplatin auf das krankheitsfreie Überleben (HR 0,89; 95 % CI, 0,78–1,00; p = 0,05) (Yang 2016). Darüber hinaus konnte in fünf der sieben Einzelstudien keine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Inklusion von Oxaliplatin gezeigt werden (Schmiegel 2019).

Intensivierung der Chemotherapie im Rahmen der neoadjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie (V. Heinemann)

Die Intensivierung der präoperativen Behandlung ist Gegenstand mehrerer randomisierter Studien (RAPIDO, PRODIGE-24 und OPRA), die auf dem ASCO-Kongress 2020 publiziert wurden (Hospers 2020; Conroy 2020; Garcia-Aguilar 2020). Als TNT (Total Neoadjuvant Therapy) wird dabei eine Chemotherapie bezeichnet, die als Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie vor bzw. nach der Standard (C)RT im Rahmen der präoperativen Behandlung gegeben wird.
Die RAPIDO-Studie führte im experimentellen Arm eine neoadjuvante Therapie (TNT) durch, in der nach einer Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) eine Chemotherapie (FOLFOX/CAPOX) über 4,5 Monate gegeben wurde, bevor sich die TME anschloss (Hospers 2020). Im Kontrollarm wurde die konventionelle Sequenz aus Capecitabin-basierter CRT gefolgt von TME und optionaler adjuvanter Therapie mit CAPOX oder FOLFOX über 6 Monate gegeben. Diese Studie schloss Patienten mit MRT-

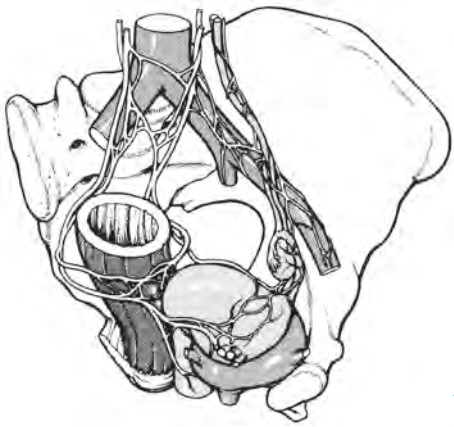


Abbildung 9 Vegetatives Nervensystem der Beckenorgane.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

definierter „high-risk" Situation ein. Als primärer Endpunkt wurde „Disease-related treatment failure" (DrTF) evaluiert. Der experimentelle Arm war gegenüber dem Standardarm deutlich überlegen in Hinblick auf den primären Endpunkt (DrTF nach 3 Jahren 23,7 % vs 30,4 %; HR 0,75; p = 0,019) sowie auch in Hinblick auf die ypCR Rate (28 % vs 14 %; p < 0,001).
In der PRODIGE-23 Studie erfolgte im experimentellen Arm eine Therapieintensivierung, indem eine Sequenz aus 6 Zyklen mFOLFIRINOX vor der Capecitabin-basierten CRT gegeben wurde. Die anschließende TME war dann gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin oder FOLFOX über drei Monate (Conroy 2020). Im Kontrollarm verwendete auch diese Studie die konventionelle Sequenz aus Capecitabin-basierter CRT gefolgt von TME und optionaler adjuvanter Therapie mit CAPOX oder FOLFOX über 6 Monate. Eingeschlossen wurden Patienten mit cT3- („at risk of local recurrence") oder cT4-Tumoren innerhalb von 15 cm ab ano basierend auf der MRT-Befundung. Als primärer Endpunkt wurde das 3-J-DFS untersucht, welches im experimentellen Arm signifikant verbessert war (75,7 % vs 68,5 %; HR 0,69 , p = 0,034). Auch die ypCR Rate war signifikant verbessert (28 % vs 13 %, p < 0,001).
Die OPRA-Studie wurde als randomisierte Phase-II Studie durchgeführt und untersuchte die optimale Sequenz von „long-course CRT (50,4 G) und Chemotherapie (FOLFOX/CAPOX, 4 Monate) im präoperativen Setting. Dabei wurde die Chemotherapie (TNT) entweder als „Induktionstherapie" oder als „Konsolidierungstherapie" eingesetzt. Die Verbesserung des 3-J-DFS wurde im Vergleich zu einer historischen Kontrolle untersucht, sodass ein formaler Vergleich der beiden Studienarme nicht angestrebt wurde. 3-J-DFS (77 % vs 78 %) und pCR Rate (10 % vs 8 %) waren nahezu identisch. Die OPRA-Studie konnte aber im Rahmen eines sekundären Endpunktes zeigen, dass durch die TNT bei respondierenden Patienten (etwa die Hälfte der Studienpatienten) auf eine Operation verzichtet und somit das Rektum als Organ erhalten werden konnte (Garcia-Aguilar 2020).
Die optimale Sequenz, d.h. ob die Chemotherapie eher vor oder nach der (C)RT verabreicht werden soll, ist letztlich nicht geklärt. In der OPRA Studie war das TME-freie Überleben in dem Arm günstiger, in dem die Sequenz LC-CRT gefolgt von Konsolidierungstherapie gegeben wurde. Auch die randomisierte Phase-II-Studie der Deutschen Rektumkarzinom-Studiengruppe zeigte, dass die Sequenz CRT gefolgt von konsolidierender Chemotherapie hinsichtlich der pCR-Rate überlegen war (Fokas 2019).
Die Zugabe einer präoperativen Chemotherapie (TNT) zu der konventionellen (C)RT kann eine Verbesserung des Downstagings sowie des krankheitsfreien Überlebens induzieren (Petrelli 2020). Basierend auf den verfügbaren Studiendaten steht die TNT als präferierte neue Therapieoption bei Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem Rektumkarzinom zur Verfügung (AIO Statement Juli 2020). Einschränkend wird aber darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Empfehlung mature Daten zum Gesamtüberleben weder für die RAPIDO-Studie noch für die PRODIGE-Studie verfügbar waren.

Biologisch zielgerichtete Substanzen („targeted therapy") und Radiochemotherapie

Cetuximab und Bevacizumab

Die beim Kolonkarzinom aktiven Substanzen Cetuximab und Bevacizumab wurden in Phase-I/II-Studien in Kombination mit der präoperativen Radiochemothe-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

rapie des Rektumkarzinoms untersucht (Zhong, 2018). Die Kombination der Radiochemotherapie mit Cetuximab führte insgesamt zu einer enttäuschend niedrigen Rate an pathologisch kompletten Remissionen. Da die pathologisch komplette Remission nur einen Surrogatparameter darstellt, muss letztendlich der Langzeitverlauf abgewartet werden, um die Effektivität von Cetuximab in Kombination mit der präoperativen Radiochemotherapie abschließend beurteilen zu können. In einigen der Studien zur Kombination von Bevacizumab mit der Radiochemotherapie zeigten sich eine erhöhte Toxizität (radiogene Enteritis, Perforation) und vermehrte Operationskomplikationen (Wundheilungsstörungen, Fisteln, Blutungen), sodass hier weitere Studien zur Beurteilung der Sicherheit dieser Kombinationsbehandlung abgewartet werden müssen. Insgesamt kann die Addition von biologisch zielgerichteten Substanzen zur Strahlentherapie oder konkomitanten Radiochemotherapie derzeit nicht als Standard angesehen werden.

Neoadjuvante Therapie bei primär inoperablen Tumoren (F. Roeder)

Radiochemotherapie zum Downsizing

Bei Patienten mit primär als inoperabel eingestuften Tumoren des Rektums sollte zunächst eine Radiochemotherapie zum Downsizing erfolgen, um ggf. sekundäre Resektabilität zu erreichen. Da keine einheitliche Definition für den Begriff „inoperabel" vorliegt muss die Datenlage zur Aussicht auf Erfolg dieser Strategie vorsichtig interpretiert werden. In einer skandinavischen Studie wurden 207 Patienten mit als inoperabel eingestuften lokal-fortgeschrittenen T4 Tumoren oder lokalen Rezidiven zwischen einer Radiochemotherapie mi 5-FU/Leukovorin und einer alleinigen fraktionierten Radiotherapie randomisiert (Braendengen, 2008). Es fand sich ein besseres Ansprechen sowie signifikant verbesserte Raten an lokaler Kontrolle und krankheitsspezifischem Überleben im Radiochemotherapiearm. Etwa 90 % der initial als inoperabel eingestuften Patienten konnten nach Radiochemotherapie erfolgreich reseziert werden.

Grundsätzlich kann bei ausgedehnten Befunden mit hohem Remissiondruck im Einzelfall auch eine Eskalation der neoadjuvanten Therapie erwogen werden. Hierbei sind verschiedene Wege denkbar: Dosiseskalation der Radiotherapie (Burbach, 2014), simultane Gabe von Oxaliplatin (Rödel, 2015) oder die zusätzliche Gabe einer reinen Chemotherapie nach Radiochemotherapie (Garcia-Aguilar, 2015) bei nicht ausreichendem Ansprechen. Wichtig ist zudem die Einhaltung eines ausreichenden zeitlichen Intervalls zwischen Radiochemotherapie und eventueller OP. Dieses kann im Einzelfall bei vorhandenem aber nicht ausreichendem Ansprechen auf > 8 Wochen verlängert werden (Probst, 2015), gerade in diesem Fall könnte eine Überbrückung mittels weiterer Chemotherapie sinnvoll sein. Insbesondere für die letzte Strategie (RCHT gefolgt von CHT) konnte (allerdings bei primär resektablen Tumoren) eine deutliche Verbesserung des Ansprechens gezeigt werden (Garcia-Aguilar, 2015). Da im Falle sekundärer Resektabilität mit knappen Absetzungsrändern zu rechnen ist, kann eine intraoperative Dosisaufättigung (IORT) erwogen werden wenn die technischen Voraussetzungen hierfür gegeben sind (Holman, 2016).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Neue Bestrahlungstechniken

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie kann der Hochdosisbereich genauer an das zu bestrahlende Volumen (sog. Zielvolumen) angepasst werden als mit herkömmlicher 3D-konformaler Radiotherapie. Dies ist insbesondere bei komplex geformten Zielvolumen von Vorteil und resultiert in einer geringeren Dosisbelastung angrenzender Organe. Außerdem ist eine Bestrahlung verschiedener Bereiche (z. B. makroskopischer Tumor vs. Areale subklinischen Befalls) mit unterschiedlichen Dosen in der der gleichen Sitzung möglich (sog. simultan-integrierter Boost), was eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit trotz evtl. Dosiseskalation ermöglicht. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 6 Studien konnte zeigen, dass der Einsatz einer IMRT beim Rektumkarzinom zu einer signifikanten Reduktion höhergradiger gastrointestinaler und urogenitaler Toxizitäten führt (Wee, 2018). Sie stellt daher in Kombination mit Bildführung (siehe nächster Absatz) das bevorzugte Bestrahlungsverfahren für Rektumkarzinome dar.

Bildgeführte Radiotherapie

Unter bildgeführter Radiotherapie (image –guided radiotherapy=IGRT) im engeren Sinne versteht man die regelmäßige Anfertigung dreidimensionaler Bilddatensätze (z. B. mittels cone-beam CT) des Patienten in Bestrahlungsposition zur Verifikation der korrekten Patienten- (und Zielvolumen)- position. Dadurch können die notwendigen Sicherheitssäume reduziert werden wodurch eine weitere Verminderung der Dosisbelastung angrenzender Organe und damit eine verringerte Toxizität der Behandlung resultiert. Außerdem erlaubt eine regelmäßige Bildgebung die Anpassung des Bestrahlungsplanes im Falle eines ausgeprägten Therapieansprechens (sog. adaptive Radiotherapie) und beugt einer mangelnden Zielvolumenabdeckung durch beispielsweise starke Veränderungen von Hohlorganfüllungszuständen vor. Wenn nicht nur systematische sondern auch zufällige Fehler minimiert werden sollen muss die Bildgebung täglich vor Bestrahlung erfolgen.

Stereotaktische Radiotherapie

Unter einer stereotaktischen Radiotherapie versteht man die hochpräzise Einstrahlung hoher (sog. ablativer) Dosen in nur einer bis wenigen Fraktionen. Dieses Verfahren eignet sich zur Behandlung einer überschaubaren Anzahl metastatischer Läsionen geringer Ausdehnung. Es wird bevorzugt zur Behandlung von Lungen-, Leber-, Hirn- und Knochenmetasen in der oligometastasierten Situation eingesetzt und zeichnet sich durch eine sehr hohe Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei geringer Toxizität aus (Gerum et al., 2018). Durch die geringe Gesamtbehandlungszeit werden systemische Therapien kaum behindert. Je nach Lokalisation, Größe und Beziehung zu Nachbarorganen werden üblicherweise 1–4 Herde in 1–5 Fraktionen mit Einzeldosen von 5–20 Gy behandelt.

Adjuvante Chemotherapie (G.Michl)

Die adjuvante Therapie teilt man in zwei Gruppen ein:

1. Bei primärer Operation ohne Vorbehandlung und
2. Nach präoperativer Radiotherapie oder simultaner Radio-Chemotherapie (Schmiegel et al., 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Zu 1.:
Im **UICC-Stadium I** soll keine adjuvante Therapie erfolgen. Bei histopathologisch bestätigten Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv, d. h. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, positivem zirkumferentiellen Resektionsabstand, unzureichender TME (= totale mesorektale Exzision)-Qualität, sollte eine adjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden.
Im **Stadium II und III** soll eine adjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden, insbesondere bei pT4-Tumoren, pT3c/d (5 bis > 15 mm)-Tumoren, pN2 (Metastasen in > 4 regionären Lymphknoten), extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Drittel. Als Chemotherapeutikum soll Capecitabin gewählt werden. Wird eine simultane Radio-Chemotherapie nicht durchgeführt, so soll eine adjuvante Chemotherapie analog zum Kolonkarzinom durchgeführt werden.

adjuvante Chemotherapie

Zu 2.:
Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter simultaner Radio-Chemotherapie kann aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht gegeben werden. In den vorliegenden Studien (meist 5-FU-Bolus-Schema) konnte kein signifikantes Krankheitsfreies Überleben oder Gesamtüberleben gezeigt werden. Die bisher empfohlene adjuvante Chemotherapie über 4 Monate wird nach einer simultanen Radio-Chemotherapie oder nach einer Kurzzeit-Radiatio und TME-Chirurgie kontrovers beurteilt und wird in den S3-Leitlinien nicht mehr empfohlen.
Falls in Einzelfällen eine adjuvante Chemotherapie für notwendig erachtet wird, soll Capecitabin eingesetzt werden. Es gibt keine Empfehlung für den generellen Einsatz von Oxaliplatin. Junge Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (yp-Stadium III) sollen jedoch über die Möglichkeit einer Oxalipaltin-haltigen adjuvanten Therapie beraten werden. Im Falle einer adjuvanten Chemotherapie sollen 5–6 Zyklen Capecitabin oder 8 Zyklen FOLFOX verabreicht werden. Patienten mit Rektumkarzinom im oberen Drittel sollen im Stadium III analog dem Kolonkarzinom behandelt werden.

Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen Karzinom des oberen Rektumdrittels (M. Rentsch)

Die aktualisierte Leitlinie formuliert nun eine Empfehlung für der Behandlung des Rektumkarzinoms im oberen Drittel im UICC-Stadium II oder III (cT3/4 oder N+-Situation) (Schmiegel, 2017).
In Anlehnungen an Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft kolorektaler Chirurgen empfiehlt entweder eine präoperative neoadjuvante Radio- oder Radiochemo-Therapie bei besagter Risikokonstellation analog zur Behandlung des Rektumkarzinoms in tiefer oder mittlerer Lokalisation.
Ungeklärt ist jedoch nach wie vor inwieweit eine neoadjuvanten Chemotherapie als äquivalent zur präoperative Radio(chemo)therapie einzuschätzen ist, daher sollte eine alleinige Chemotherapie nur innerhalb von Studien durchgeführt werden. Die entsprechenden Studien bewegen sich derzeit jedoch nur im Phase II Stadium, die Phase III Studie (PROSPECT: neoadjuvante Chemotherapie (6 Zyklen FOLFOX) versus der Standard-Radiochemotherapie mit 5-FU/Capecitabin (Schrag, 2014; Weiser, 2015)) ist noch im Rekrutierungsstadium.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

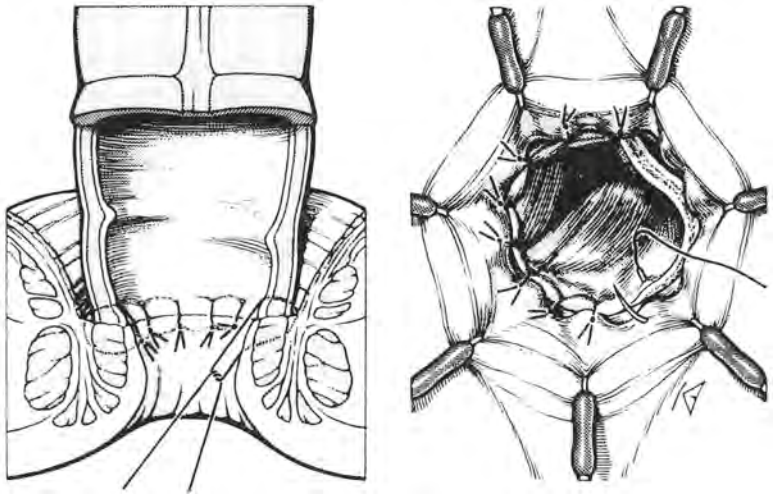


Abbildung 10 Koloanale Anastomose.

Argumente, Tumoren im oberen Drittel wie Kolonkarzinome zu behandeln, sind, dass sich die Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien nur auf Rektumkarzinome bis 12 cm ab ano bezogen haben und somit das obere Drittel ausgeschlossen war. Weiterhin konnte die holländische TME-Studie keine Verbesserung der Lokalrezidivrate im oberen Drittel durch die präoperative Radiotherapie nachweisen. Ferner ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei proximalen Rektumkarzinomen potentiell mit eine Erhöhung lokaler strahleninduzierter Komplikationen an benachbarten Strukturen assoziiert. Argumente, das obere Drittel wie ein Rektumkarzinom zu behandeln, sind, dass Subgruppenanalysen der deutschen und britischen Studien nach präoperativer Radiochemotherapie eine Reduktion des Lokalrezidivrisikos zeigten. Grundsätzlich zu beachten ist, dass Subgruppenanalysen nicht für klinische Schlussfolgerungen verwendet werden dürfen(Sauer, 2012; Sebag-Montefiore , 2009).
Zu betonen ist an dieser Stelle, das bei niedrigeren Tumorstadien die Konsensbasierte Empfehlung zur primären Resektion besteht. Darüber hinaus ist bei erfolgter primärer Resektion und nachträglich festgestellter Risikokonstellation (R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzu-reichender TME-Qualität, pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Rektumdrittel) die Indikation zur adjuvanten Therapie, vorzugsweise Radiochemotherapie, zu sehen (Schmiegel, 2017).

Intraoperative Radiotherapie (F. Roeder)

Intraoperative Radiotherapie (IORT) ist ein Verfahren bei dem während eines operativen Eingriffs einmalig eine hohe Dosis auf das Tumorbett bzw. verbliebenen Resttumor appliziert wird um die lokale Kontrolle zu erhöhen (Krempien et al., 2006). Der wesentliche Vorteil gegenüber einer perkutanen Dosisaufsättigung besteht in der Möglichkeit, strahlensensible Organe operativ aus dem Bestrahlungsfeld zu verlagern (Roeder et al., 2012). Das Verfahren wird insbesondere als Boost nach stattgehabter neoadjuvanter Radiochemotherapie eingesetzt. Es bietet basierend auf großen retrospektiven Serien sowohl in der lokal-fortgeschrittenen Primärsituation (z. B. bei knapper Resektion eines T4 Tumors nach Radiochemo-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

therapie) als auch beim lokal-rezidivierten Rektumkarzinom (z. B. nach dosisreduzierter Rebestrahlung) eine zusätzliche Möglichkeit zur Verhinderung eines Lokalrezidivs (Holman et al., 2017, 2016).

Alleinige, definitive Strahlentherapie des Rektumkarzinoms

Bis vor kurzer Zeit kam eine alleinige Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom nur in seltenen Ausnahmefällen bei multimorbiden, aus funktionellen Gründen nicht operablen Patienten in Frage. Aktuell hat jedoch das Konzept der Organerhaltung bzw. nicht-operativen Managements (NOM) beim Rektumkarzinom neuen Auftrieb erhalten. Hintergrund ist die Überlegung, dass mittels Radiochemotherapie etwa 15–20 % der Patienten in eine pathologisch komplette Resektion (pCR) gebracht werden, womit der Wert einer anschließenden Resektion bei diesen Patienten zumindest in Frage zu stellen ist. Allerdings ist das Erreichen einer pathologisch kompletten Resektion mit den vorhandenen Bildgebungsmodalitäten nur bedingt vorhersagbar. In Analogie zum Analkarzinom werden deshalb aktuell Strategien untersucht, inwieweit bei einer klinisch kompletten Resektion (cCR) auf eine anschließende Operation zugunsten einer watch-and wait Strategie mit eventueller Salvage-Operation verzichtet werden kann. Auf Basis der bisher vorliegenden Serien kann zumindest angenommen werden, dass Patienten mit cCR innerhalb einer watch-and wait Strategie keinem höheren Fernmetastasierungsrisiko ausgesetzt werden und die auftretenden Lokalrezidive in aller Regel gut chirurgisch beherrschbar sind (Habr-Gama, 2014; Renehan, 2016). Vergleichende Arbeiten legen nahe, dass mit dieser Strategie höhere Raten an Organ- und Sphinktererhalt bei vergleichbarem onkologischem Outcome und günstigerem funktionellen Ergebnis erreichbar sind (Maas, 2011; Renehan, 2016). Allerdings sind die in der Literatur beschriebenen Selektionskriterien und Nachsorgeschemata für diesen Ansatz durchaus unterschiedlich. Habr-Gama et al. (Habr-Gama, 2014) unterzogen 183 Patienten 8 Wochen nach RCHT einer eher klinisch orientierten Responseevaluation mittels digital-rektaler Untersuchung (DRE), Endoskopie und CT. Bei cCR wurde die Patienten alle 1–2 Monate einer DRE und Endoskopie sowie alle 6 Monate einem CT unterzogen und nur im Falle eines Rezidives operiert. Von den 183 Patienten wiesen 49 % nach 8 Wochen eine cCR auf. Davon entwickelten 31 % ein Rezidiv, diese konnten zu 93 % erfolgreich operiert werden. Hiervon entwickelten wiederum 4 Patienten ein Rezidiv so dass sich insgesamt ein kombiniertes 5-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben von 94 % ergab. In der watch- and wait Gruppe war jedoch bei 86 % ein Sphinktererhalt und bei 76 % letztlich ein Organerhalt möglich. Das 5-Jahres-krankheitsfreie und krankheitsspezifische Überleben lagen bei 68 % und 91 % und sind somit mit operierten Kohorten vergleichbar. Maas et al.(Maas, 2011) hingegen verwendeten in Ihrer prospektiven Studie eine sehr viel striktere Selektion. Sie unterzogen 192 Patienten vor und 6–8 Wochen nach RCHT einem standardisierten MRT-Protokoll einschließlich einer DWI-Sequenz. Bei kompletter Remission im MRT wurden die Patienten endoskopiert und biopsiert. Nur 21 Patienten mit negativer Endoskopie und Biopsie gelangten in den watch-and wait Arm, als Vergleich dienten 20 Patienten die im Operationspräparat eine pathologisch komplette Remission aufwiesen. Mit einem medianen Follow-up von 25 Monaten wurde nur 1 Lokalrezidiv im watch and wait-Arm beobachtet, dieses konnte erfolgreich operativ entfernt werden. Das 2-Jahres-krankheitsfreie und -Gesamtüberleben unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen, allerdings wurde im watch-and wait Arm bei 10 Pa-

höhere Raten an Organ- und Sphinktererhalt

RCHT einem standardisierten MRT-Protokoll

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

tienten (48 %) eine abdomino-perineale Resektion verhindert. Auch hinsichtlich höhergradiger Komplikationen und funktioneller Ergebnisse (z. B. Wexner-Inkontinentscore) war der Beobachtungsarm klar überlegen.
Die Aussicht auf höhere Remissionsrate mit konsekutiv erhöhten Raten an möglichem Organerhalt hat außerdem zu einer Reevaluation von Eskalationsstrategien bezüglich der neoadjuvanten Therapie geführt. Hierbei sind verschiedene Ansätze untersucht worden: Erhöhung der Radiotherapiedosis, Intensivierung der konkomittanten Chemotherapiekomponente sowie die Addition einer Induktionschemotherapie vor oder nach der neoadjuvanten RCHT. Für die Intensivierung der konkomittanten Chemotherapie beispielsweise mit Oxaliplatin, Cetuximab oder Bevacizumab liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, falls überhaupt scheint der mögliche Vorteil hinsichtlich der Ansprechraten nicht sehr ausgeprägt zu sein, wird aber mit teils erheblicher Toxizitätzunahme erkauft (Marquardt, 2009; O'Connell, 2014; Rödel, 2015). Die vielversprechendsten Ergebnisse liegen daher für den ersten und letzten Ansatz vor. Appelt et al. (Appelt, 2015) unterzogen 55 Patienten einer dosisintensivierten Radiochemotherapie bis 60 Gy. Sie brachten damit 78 % Ihrer 55 Patienten in eine cCR, welche anschließend beobachtet wurden. Von diesen entwickelten 9 Patienten ein Lokalrezidiv, alle konnten erfolgreich salvageoperiert werden. Somit war es möglich insgesamt 58 % aller Patienten ohne Chirurgie und bei akzeptabler Toxizität zu behandeln. Garcia-Aguilar et al. (Garcia-Aguilar, 2015) berichten von einer Phase II Studie in der insgesamt 292 Patienten in 4 Armen behandelt wurden. Alle erhielten eine präoperative RCHT. Die erste Gruppe wurde anschließen operiert, während die anderen 3 Gruppen vor OP zunächst 2, 4 oder 6 Zyklen FOLFOX erhielten. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der pCR Rate mit zunehmender Anzahl von CHT-Zyklen von 18 % im Direkt-OP Arm bis auf 38 % im 6 Zyklen FOLFOX Arm. Dieser Ansatz könnte der umgekehrten zeitlichen Abfolge vor allem daher überlegen sein, da die zusätzliche Gabe der CHT das Intervall zwischen RCHT und OP verlängert und damit die volle RT Wirkung hinsichtlich Remission ausnutzt.
In Abwesenheit randomisierter Vergleiche und bestehender Unklarheiten hinsichtlich der optimalen Induktionstherapie, Patienten-Selektionskriterien, Nachsorgestrategie und der langfristigen Vergleichbarkeit der onkologischen Ergebnisse sollten diese Ansätze jedoch nur in kontrollierten Studien oder sehr gut begründeten Einzelfällen angewandt werden.

Palliative Strahlentherapie

Patienten mit nicht operablen Lokalrezidiven können mit einer palliativen Radiotherapie oder Radiochemotherapie zu einer länger anhaltenden Symptomfreiheit und Tumorremission gebracht werden. Auch Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens bzw. Fernmetastasen sind einer perkutanen Radiotherapie (z. B. im stereotaktischen Einsatz) sehr gut zugänglich.

Lokoregionäres Rezidiv (M. Rentsch)

Ohne chirurgische Intervention beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit lokoregionärem Rezidiv unter 4 %, die mediane Überlebensdauer liegt bei 7 Monaten und die Lebensqualität ist massiv eingeschränkt. Etwa 40 % aller Rezidive tre-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

ten im ersten Jahr, 80 % in den ersten beiden Jahren nach der primären Behandlung auf (Boyle, 2005; Dresen, 2009; Ketcham 1985; van der Meij, 2016).
Etwa die Hälfte der Patienten hat ein Lokalrezidiv, das technisch resektabel ist, ohne Fernmetastasen. Entscheidend für die Prognose ist die frühzeitige Erkennung mit histologischer Sicherung. Neben potenziell erhöhten Tumormarkern stellen die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie sowie die Rektoskopie und die Endosonographie wichtige diagnostische Verfahren dar. Einen entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik des Lokalrezidivs hat in den letzten Jahren die FDG-Positronenemissionstomographie gebracht. Zum einen hilft diese Untersuchung, die Diagnose des Lokalrezidivs zu sichern, zum anderen können bei der gleichen Untersuchung auch Metastasen der Tumorerkrankung diagnostiziert werden.
Sofern möglich, sollten alle Patienten mit einem lokoregionärem Rezidiv vor einer kurativ intendierten Operation einer konkomitanten Radiochemotherapie unterzogen werden. Anzustreben ist immer die En-bloc-Resektion mit tumorfreien Resektaträndern (R0). Bei Patienten, die vorher mit einer anterioren Rektumresektion und Anastomose versorgt waren, ist in aller Regel eine abdomino-perineale Rektumexstirpation erforderlich. Ist der Tumor in benachbarte Strukturen im Becken eingewachsen, ist eine R0-Resektion dennoch möglich. Hierfür können multiviszerale Resektionen angeboten werden, z. B. unter Mitnahme des Os sacrum, der Harnblase, Prostata, Samenblasen, bzw. des Uterus oder der Vagina. Diese können heute mit geringer Mortalität durchgeführt werden. Limitierend stellt sich mitunter die mögliche Infiltration großer Nerven (N. Ischiadicus) dar.

Fernmetastasen (T. Schiergens)

Metastasenresektion

Siehe Kapitel Kolonkarzinome.

Systemische, palliative Chemotherapie

Siehe Kapitel Kolonkarzinome.

Nachsorge (T. Schiergens, M. Rentsch)

Von allen gastrointestinalen Tumoren sind beim kolorektalen Karzinom durch konsequente Nachsorge Erkennung und Behandlung von Metastasen, Lokalrezidiven und Zweittumoren am besten realisierbar. Da operative Maßnahmen die einzige realistische Möglichkeit darstellen, Tumorrezidive mit kurativer Intention zu behandeln, sollten nur solche Patienten nachuntersucht werden, deren Allgemeinzustand und Lebenserwartung einen erneuten operativen Eingriff oder eine systemische Therapie zulassen. Eine Altersbeschränkung für die Nachsorge ist in der aktuellen Leitlinie von 2017 nicht gegeben (Schmiegel, 2017). Darüber hinaus sind Nachuntersuchungen natürlich nur indiziert, wenn der erste operative Eingriff unter kurativen Gesichtspunkten erfolgte. Wenngleich es primäres Ziel der Nachsorge ist, ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen und dadurch eine Prognoseverbesserung zu erzielen, sollten im Rahmen der Nachsorge auch Störungen mitbehandelt werden, die sich

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

als Folge der Therapie ergeben haben (z. B. Störungen der Kontinenz, Blasenentleerung, Sexualfunktion, Versorgungsprobleme bei Stomaträgern etc.).
Aufgrund der in Studien belegten geringen Effektivität der Nachsorge sind in den aktuellen Leitlinien zur Nachsorge des kolorektalen Karzinoms deutlich weniger Untersuchungen vorgesehen als noch in älteren Empfehlungen (Schmiegel, 2017). Die nachfolgenden Empfehlungen sind mit der aktuellen deutschen Leitlinie weitgehend kongruent. Die Empfehlungen zum zeitlichen Ablauf beziehen sich auf den Zeitpunkt der Operation.

UICC-Stadium I

Nach R0-Resektion ist in Anbetracht der sehr günstigen Prognose und geringen Rezidivrate keine regelmäßige Nachsorge zu empfehlen (2017). Abweichend davon kann im Einzelfall bei bei Annahme eines hohen lokalen Rezidivrisikos, lokaler Exzision, Invasion perikolischer Venen, angiolymphatischer Invasion, präoperativ erhöhtem CEA, Differenzierungsgrad G 3–4 oder pT2-Tumoren eine engmaschigere Nachsorge angezeigt sein. Einige Autoren dieses Kapitels empfehlen zumindest beim Rektumkarzinom im Stadium pT2 pN0 M0 eine jährliche apparative Nachsorge (postoperatives CT, CEA, Sono, Röntgen-Thorax, Rektoskopie, Koloskopie alle 3–5 Jahre), da die Progressionsinzidenz beim Rektumkarzinom UICC I (14 %) versus Kolonkarzinom UICC I (4,5 %) signifikant erhöht ist.

UICC-Stadium II, III und IV (nach kurativer Resektion)

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie (Schmiegel, 2017) ist eine regelmäßige Nachsorge im UICC-Stadium II und III sowie im Stadium IV nach kurativer Metastasentherapie indiziert (Tabelle 3), sofern bei einem möglichen Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Nur ein Teil der Studien zur Nachsorge konnte allerdings einen positiven Nutzen bezüglich des 5-Jahres-Überleben darlegen. Die symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundsätzliche Bestandteile der Nachsorge. Die Bestimmung von CEA wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium. Die Sonographie des Abdomens ist ein einfaches und kostengünstiges Verfahren und wird daher von der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik auf Lebermetastasen vorgeschlagen. Zwar ist die Endosonografie (EUS) zur Erkennung von Lokalrezidiven in Kombination mit der EUS-gesteuerten Biopsie geeignet, jedoch wird die routinemäßige EUS in der Nachsorge zur primären Diagnostik wegen der mit der Biopsie verbundenen Invasivität nicht empfohlen. Ein Röntgen-Thorax kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III bis zum fünften Jahr jährlich durchgeführt werden . Eine Koloskopie sollte nach einem Jahr und bei unauffälligem Befund alle 5 Jahre erfolgen, um metachrone Karzinome und Polypen zu erkennen. Wurde die komplette Koloskopie erst postoperativ in den ersten 6 Monaten durchgeführt, sollte die nächste Koloskopie nach 5 Jahren erfolgen. Bei Patienten mit Rektumkarzinom Stadium II und III sind zusätzliche Sigmoidoskopien sinnvoll, wenn die Patienten keine Radiochemotherapie erhielten, alternativ kommt die starre Rektoskopie in Betracht (Schmiegel, 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Tabelle 3 Nachsorgeempfehlungen Rektumkarzinom UICC II–IV nach aktueller S3-Leitlinie (nach kurativer Resektion sowie für neoadjuvant vorbehandelte Patienten; Tumorstadium mit Präfix „y“) (Schmiegel, 2017).

Untersuchung	**Monate**										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA[a]	a	X	a	X	a	X	a	X	X	X	X
Koloskopie		X*		X**							
Abdomensonographie		X		X		X		X	X	X	X
Rekto-/Sigmoidoskopie[b]		X		X		X		X			
Spiralcomputertomographie[x]	X										
Röntgen-Thorax				X[#]				X[#]	X[#]	X[#]	X[#]

a Die ASCO empfiehlt im Unterschied zur deutschen Leitlinie, diese Untersuchungen in den ersten Jahren alle 3 Monate durchzuführen.
b Die aktuelle deutsche Leitlinie 2017 empfiehlt die Sigmoidoskopie/Rektoskopie nur bei Patienten im Stadium II und III ohne neoadjuvante/adjuvante Radiochemotherapie. Die Autoren halten es für sinnvoll, diese Untersuchungen bei allen Patienten mit Rektumkarzinom ab Stadium UICC II durchzuführen.
* Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ oder intraoperativ erfolgt ist, bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Lokalrezidiv) weitere Koloskopien alle 5 Jahre
** Falls präoperativ eine komplette Koloskopie durchgeführt worden war. Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) weitere Koloskopien alle 5 Jahre.
x Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund.
„kann“Empfehlung der deutschen Leitlinie 2017

Nach lokaler Abtragung eines pT1-Low-risk-Karzinoms sollten lokale Befundkontrollen (Sigmoidoskopie oder Rektoskopie) nach 6, 24 und 60 Monaten erfolgen (Schmiegel, 2017).
Nach Abschluss der regulären Nachsorge sollte lebenslang alle 3–5 Jahre eine Koloskopie empfohlen werden, um Zweitmalignome im Kolon frühzeitig zu erkennen (Ausnahme siehe Kapitel Risikogruppen).
Zur Rolle des CEA in der Nachsorge siehe Kapitel Kolonkarzinome.

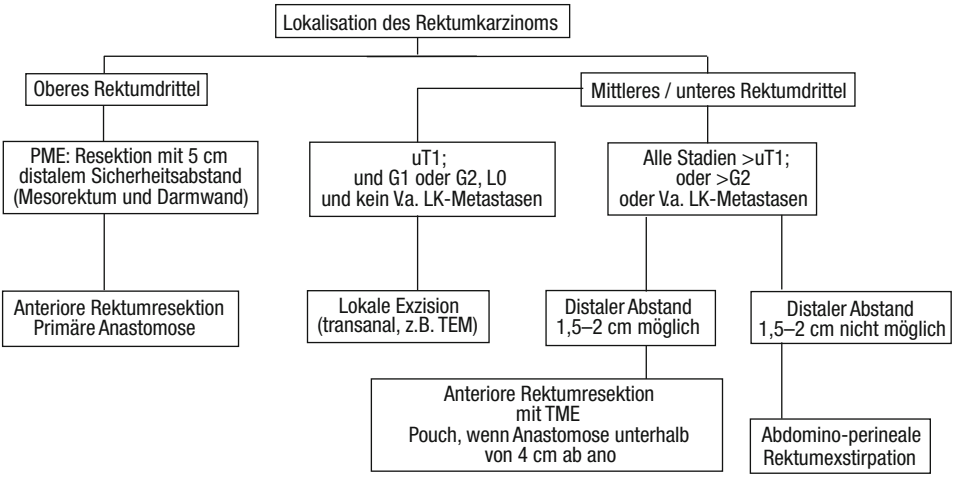


Abbildung 11 Technische Aspekte des chirurgischen Vorgehens.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Quintessenz

- Bei der Therapie des Rektumkarzinoms konnten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte hinsichtlich tumorfreiem Überleben, Senkung der Lokalrezidivrate und Lebensqualität erzielt werden.
- Hierzu trugen sicherlich Verbesserungen der chirurgischen Technik, aber vor allem die multimodale Therapie wesentlich bei.
- Die aktuelle Entwicklung ist dadurch gekennzeichnet, den Einsatz der verschiedenen Therapiemodi für die unterschiedlichen Therapiesituationen zu optimieren und durch verbesserte
- Strukturen sicherzustellen, dass die multimodale Therapie bei allen Patienten, bei denen sie indiziert ist, auch durchgeführt wird.
- Zukünftig wird des Weiteren zu klären sein, ob und wie moderne „targeted therapies" zusätzlich zu etablierten Chemotherapieprotokollen in multimodale Therapiekonzepte sinnvoll integriert werden können.

Erklärung zu Interessenkonflikten

D. Wilhelm war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Sony und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Intuitive Surg. und Sony erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. S. Böck war Berater oder Beiratsmitglied von Celgene, Servier, Fresenius und Incyte und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Celgene und Servier erhalten. V. Heinemann war Berater oder Beiratsmitglied von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, BMS, MSD, Novartis, Boehringer Ingelheim, Servier, Pierre Fabre und Celgene. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Sirtex und Bayer erhalten. Er hat Honorare oder Kostenerstattungen von Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Sirtex, Servier und Pfizer sowie andere Zuwendungen oder Leistungen von Merck, Roche, Amgen, Sirtex, Bayer und Servier erhalten. M. Gross, G. Michl, A. Khandoga, T. Schiergens, W. Thasler, F. Roeder, S. Combs, J. Ricke und M. Rentsch geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Literatur

Abraham, N. S., Young, J. M., & Solomon, M. J. (2004). Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg*, *91*(9), 1111–24. doi:101002/bjs.4640

Appelt, A. L., Pløen, J., Harling, et al. (2015). High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: A prospective observational study. *The Lancet. Oncology*, *16*(8), 919–27. doi:101016/S1470–2045(15)00120–5

Arezzo, A., Passera, R., Salvai, A., et al. (2015). Laparoscopy for rectal cancer is oncologically adequate: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Surg Endosc*, *29*(2), 334–48. doi:101007/s00464–014–3686–4

Aschele, C., Cionini, L., Lonardi, S., et al. (2011). Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(20), 2773–80. doi:101200/JCO.2010344911

Bach, S. P., Hill, J., Monson, J. R., Simson, et al. - Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. (2009). A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *The British Journal of Surgery*, *96*(3), 280–90. doi:101002/bjs.6456

Bagshaw, P. F., Allardyce, R. A., Frampton, C. M., et al. (2012). Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: The australasian laparoscopic colon cancer study trial. *Annals of Surgery*, *256*(6), 915–9. doi:101097/SLA.0b013e3182765ff8

Baukloh, J. K., Perez, D., Reeh, M., et al. (2018). Lower gastrointestinal surgery: Robotic surgery versus laparoscopic procedures. *Visc Med*, *34*(1), 16–22. doi:101159/000486008

Beaton, C., Twine, C. P., Williams, G. L., et al. (2013). Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *15*(7), 788–97. doi:101111/codi.12129

Beham, A., Rentsch, M., Püllmann, K., et al. (2006). Survival benefit in patients after palliative resection vs non-resection colon cancer surgery. *World J Gastroenterol*, *12*(41), 6634–8. Retrieved from PubMed.

Bonjer, H. J., Deijen, C. L., Abis, G. A., et al. (2015). A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*, *372*(14), 1324–32. doi:101056/NEJMoa1414882

Bosch, S. L., & Nagtegaal, I. D. (2014). Predicting lymph node metastases in pt1 rectal cancer. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, *203*, 15–21. doi:101007/978–3-319–08060–4_2

Bosset, J. F., Collette, L., Calais, G., et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. (2006). Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, *355*(11), 1114–23. doi:101056/NEJMoa060829

Boyle, K. M., Sagar, P. M., Chalmers, A. G., et al. (2005). Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, *48*(5), 929–37. doi:101007/s10350–004–0909–0

Braendengen, M., Tveit, K. M., Berglund, A., et al. (2008). Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(22), 3687–94. doi:101200/JCO.2007153858

Brierley, J., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours.* Retrieved from Amazon.

Brown, C. J., Fenech, D. S., & McLeod, R. S. (2008). Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD006040. doi:101002/14651858.CD006040.pub2

Burbach, J. P., den Harder, A. M., Intven, M., et al. (2014). Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, *113*(1), 1–9. doi:101016/j.radonc.201408035

Cancer Facts and Firgures 2018. (n.d.). Cancer facts and firgures 2018. [Web page]. Retrieved from https://www.cancer.org/.../cancer-facts...cancer-facts.../cancer-facts-figures-2018.html

Cedermark, B., Dahlberg, M., Glimelius, B., et al. (1997). Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, *336*(14), 980–7. doi:101056/NEJM199704033361402

Chen, K., Cao, G., Chen, B., Wang, et al. (2017). Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies in the last 5 years. *Int J Surg*, *39*, 1–10. doi:101016/j.ijsu.201612123

Choi, J. Y., Jung, S. A., Shim, K. N., et al. Korean ESD Study Group. (2015). Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci*, *30*(4), 398–406. doi:103346/jkms.2015304.398

Conroy T., Lamfichekh N., Etienne P.-L., et al. (2020). Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. J Clin Oncol 38 (suppl): abstr 4007

Cooper, G. S., Xu, F., Barnholtz Sloan, J. S., et al. (2012). Management of malignant colonic polyps: A population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer*, *118*(3), 651–9. doi:101002/cncr.26340

Creavin, B., Kelly, M. E., Ryan, E., & Winter, D. C. (2017). Meta-analysis of the impact of surgical approach on the grade of mesorectal excision in rectal cancer. *Br J Surg*, *104*(12), 1609–1619. doi:101002/bjs.10664

Di Gregorio, C., Bonetti, L. R., de Gaetani, C., et al. (2014). Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: Results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med*, *9*(2), 151–60. doi:101007/s11739–012–0772–2

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Dresen, R. C., Peters, E. E., Rutten, H. J., et al. (2009). Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, *35*(10), 1071–7. doi:101016/j.ejso.200903007

Dworak, O., Keilholz, L., & Hoffmann, A. (1997). Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International Journal of Colorectal Disease*, *12*(1), 19–23.

Fazio, V. W., Zutshi, M., Remzi, F. H., et al. (2007). A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Annals of Surgery*, *246*(3), 481–8; discussion 488–90. doi:101097/SLA.0b013e3181485617

Fischer, J., Dobbs, B., Dixon, L., et al. & New Zealand Malignant Polyp Study (NZ MAPS) group. (2017). Management of malignant colorectal polyps in new zealand. *ANZ J Surg*, *87*(5), 350–355. doi:101111/ans.13502

Fleshman, J., Branda, M., Sargent, D. J., et al. (2015). Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA*, *314*(13), 1346–55. doi:101001/jama.201510529

Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. (2019). Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol 37: 3212–3222

Franks, P. J., Bosanquet, N., Thorpe, H., et al. (2006). Short-term costs of conventional vs laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial). *Br J Cancer*, *95*(1), 6–12. doi:101038/sj.bjc.6603203

Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. (2020). Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. J Clin Oncol 38 (suppl): abstr 4008

Garcia-Aguilar, J., Chow, O. S., Smith, D. D., et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. (2015). Effect of adding mfolfox6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, *16*(8), 957–66. doi:101016/S1470–2045(15)00004–2

Gerum, S., Heinz, C., Belka, C., et al. (2018). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease. *Radiation Oncology (London, England)*, *13*(1), 100. doi:101186/s13014–018–1048–4

Gérard, J. P., Conroy, T., Bonnetain, F., et al. (2006). Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(28), 4620–5. doi:101200/JCO.2006067629

Green, B. L., Marshall, H. C., Collinson, F., et al. (2013). Long-term follow-up of the medical research council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*, *100*(1), 75–82. doi:101002/bjs.8945

Guenaga, K. K., Matos, D., & Wille-Jørgensen, P. (2009). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001544. doi:101002/14651858.CD001544.pub3

Habr-Gama, A., Gama-Rodrigues, J., São Julião, G. P., et al. (2014). Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *88*(4), 822–8. doi:101016/j.ijrobp.201312012

Hahnloser, D., Wolff, B. G., Larson, D. W., et al. (2005). Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: An oncologic compromise? *Diseases of the Colon and Rectum*, *48*(3), 429–37. doi:101007/s10350–004–0900–9

Hassan, C., Zullo, A., Risio, M., et al. (2005). Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: A pooled-data analysis. *Diseases of the Colon and Rectum*, *48*(8), 1588–96. doi:101007/s10350–005–0063–3

Hewett, P. J., Allardyce, R. A., Bagshaw, P. F., et al. (2008). Short-term outcomes of the australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: The alccas trial. *Annals of Surgery*, *248*(5), 728–38. doi:101097/SLA.0b013e31818b7595

Hida, J., Yoshifuji, T., Matsuzaki, T., et al. (2007). Long-term functional changes after low anterior resection for rectal cancer compared between a colonic j-pouch and a straight anastomosis. *Hepato-gastroenterology*, *54*(74), 407–13.

Hofheinz, H. R., Borner, M., Arnold, A. D., et al. Kolonarzinom ICD10 C18.-. *Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom* [Web page]. Retrieved from https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html.

Hofheinz, R. D., Wenz, F., Post, S., et al. (2012). Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *13*(6), 579–88. doi:101016/S1470–2045(12)70116-X

Holman, F. A., Bosman, S. J., Haddock, M. G., et al. (2017). Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, *43*(1), 107–117. doi:101016/j.ejso.201608015

Holman, F. A., Haddock, M. G., Gunderson, et al. (2016). Results of intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment for locally unresectable T4 rectal cancer: A pooled analysis of the mayo clinic rochester and catharina hospital eindhoven. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *7*(6), 903–916. doi:1021037/jgo.20160701

Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. (2020). Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. J Clin Oncol 38 (suppl): abstr 4006

Jayne, D., Pigazzi, A., Marshall, H., et al. (2017). Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: The rolarr randomized clinical trial. *JAMA*, *318*(16), 1569–1580. doi:101001/jama.20177219

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Jeong, S. Y., Park, J. W., Nam, B. H., et al. (2014). Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, *15*(7), 767–74. doi:101016/s1470–2045(14)70205–0

Kauff, D. W., Lang, H., & Kneist, W. (2017). Risk factor analysis for newly developed urogenital dysfunction after total mesorectal excision and impact of pelvic intraoperative neuromonitoring-a prospective 2-year follow-up study. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *21*(6), 1038–1047. doi:101007/s11605–017–3409-y

Ketcham, A. S. (1985). The management of recurrent rectal carcinoma. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien De Chirurgie*, *28*(5), 422–4.

Kikuchi, R., Takano, M., Takagi, K., Fujimoto, N., Nozaki, R., Fujiyoshi, T., & Uchida, Y. (1995). Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Diseases of the Colon and Rectum*, *38*(12), 1286–95.

Kitz, J., Fokas, E., Beissbarth, T., Strobel, P., Wittekind, C., Hartmann, A., . . . Hohenberger, W. (2018). Association of plane of total mesorectal excision with prognosis of rectal cancer: Secondary analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Surg*, e181607. doi:101001/jamasurg.20181607

Kleespies, A., Füessl, K. E., Seeliger, H., Eichhorn, M. E., Müller, M. H., Rentsch, M., . . . Jauch, K. W. (2009). Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, *24*(9), 1097–109. doi:101007/s00384–009–0734-y

Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. (2019). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. [Web page]. Retrieved from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

Krempien, R., Roeder, F., Oertel, S., et al. (2006). Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *66*(4), 1143–51. doi:101016/j.ijrobp.200606008

Lacy, A. M., Delgado, S., Castells, A., et al. (2008). The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Annals of Surgery*, *248*(1), 1–7. doi:101097/SLA.0b013e31816a9d65

Lee, J. H., Lee, J. H., Ahn, J. H., et al. (2002). Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *20*(7), 1751–8. doi:101200/JCO.200207037

Liang, Y., Li, G., Chen, P., et al. (2008). Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: A meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol*, *34*(11), 1217–24. doi:101016/j.ejso.200711004

Liao, C., Gao, F., Cao, Y., et al. (2010). Meta-analysis of the colon j-pouch vs transverse coloplasty pouch after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *12*(7), 624–31. doi:101111/j.1463–1318200901964.x

Maas, M., Beets-Tan, R. G., Lambregts, D. M., et al. (2011). Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *29*(35), 4633–40. doi:101200/JCO.2011377176

Marone, P., de Bellis, M., D'Angelo, V., et al. (2015). Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, *7*(7), 688–701. doi:104253/wjge.v7.i7688

Marquardt, F., Rödel, F., Capalbo, et al. (2009). Molecular targeted treatment and radiation therapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, *185*(6), 371–8. doi:101007/s00066–009–1936–5

Martel, G., Crawford, A., Barkun, J. S., et al. (2012). Expert opinion on laparoscopic surgery for colorectal cancer parallels evidence from a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, *7*(4), e35292. doi:101371/journal.pone.0035292

Martinez-Perez, A., Carra, M. C., Brunetti, F., & de'Angelis, N. (2017a). Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*, *152*(4), e165665. doi:101001/jamasurg.20165665

Martinez-Perez, A., Carra, M. C., Brunetti, F., & de'Angelis, N. (2017b). Short-term clinical outcomes of laparoscopic vs open rectal excision for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, *23*(44), 7906–7916. doi:103748/wjg.v23.i447906

Meining, A., von Delius, S., Eames, T. M., et al. (2011). Risk factors for unfavorable outcomes after endoscopic removal of submucosal invasive colorectal tumors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *9*(7), 590–4. doi:101016/j.cgh.201102002

Muller-Stich, B. P., Linke, G. R., Wagner, M., & Steinemann, D. C. (2016). [Laparoscopic versus open rectal cancer resection: Oncologically equal?]. *Der Chirurg; Zeitschrift Für Alle Gebiete Der Operativen Medizen*, *87*(7), 552–9. doi:101007/s00104–016–0222–1

Nagtegaal, I. D., & Quirke, P. (2008). What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(2), 303–12. doi:101200/JCO.2007127027

Nagtegaal, I. D., van de Velde, C. J., Marijnen, C. A., et al., & Pathology Review Committee. (2005). Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(36), 9257–64. doi:101200/JCO.2005029231

Nisar, P. J., & Scott, H. J. (2009). Myocutaneous flap reconstruction of the pelvis after abdominoperineal excision. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *11*(8), 806–16. doi:101111/j.1463–1318200801743.x

O'Connell, M. J., Colangelo, L. H., Beart, R. W., et al. (2014). Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: Surgical end points from

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(18), 1927–34. doi:101200/JCO.2013537753

O'Connell, M. J., Martenson, J. A., Wieand, et al. (1994). Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*, *331*(8), 502–7. doi:101056/NEJM199408253310803

Peeters, K. C., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., et al., & Dutch Colorectal Cancer Group. (2007). The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Annals of Surgery*, *246*(5), 693–701. doi:101097/01.sla.000025735856863.ce

Peeters, K. C., van de Velde, C. J., Leer, J. W., et al. (2005). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(25), 6199–206. doi:101200/JCO.200514779

Perdawood, S. K., & Al Khefagie, G. A. (2016). Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: Initial experience from denmark. *Colorectal Dis*, *18*(1), 51–8. doi:101111/codi.13225

Petersson, J., Koedam, T. W., Bonjer, H. J., et al. (2018). Bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic versus open surgery for rectal cancer in A randomized trial (COLOR II). *Annals of Surgery*. doi:101097/sla.0000000000002790

Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. (2020). Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. Ann Surg 271: 440–448

Prete, F. P., Pezzolla, A., Prete, F., et al. (2018). Robotic versus laparoscopic minimally invasive surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery*, *267*(6), 1034–1046. doi:101097/sla.0000000000002523

Probst, C. P., Becerra, A. Z., Aquina, et al. Consortium for Optimizing the Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh). (2015). Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: The key to improved tumor response and potential organ preservation. *Journal of the American College of Surgeons*, *221*(2), 430–40. doi:101016/j.jamcollsurg.201504010

Quirke, P., Steele, R., Monson, J., et al. (2009). Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*, *373*(9666), 821–8. doi:101016/s0140–6736(09)60485–2

Renehan, A. G., Malcomson, L., Emsley, R., et al. (2016). Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the oncore project): A propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet. Oncology*, *17*(2), 174–183. doi:101016/S1470–2045(15)00467–2

Rentsch, M., & Schiergens, T. S. (2018). Treatment plan improvement by multidisciplinary case conferences for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, *7*(2), 147–148. doi:1021037/hbsn.20180305

Rentsch, M., Schiergens, T., Khandoga, A., & Werner, J. (2016). Surgery for colorectal cancer - trends, developments, and future perspectives. *Visceral Medicine*, *32*(3), 184–91. doi:101159/000446490

Roeder, F., Goetz, J. M., Habl, G., et al. (2012). Intraoperative electron radiation therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer*, *12*, 592. doi:101186/1471–2407–12–592

Roh, M. S., Colangelo, L. H., O'Connell, et al. (2009). Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *27*(31), 5124–30. doi:101200/JCO.2009220467

Rödel, C., Graeven, U., Fietkau, R., et al. & German Rectal Cancer Study Group. (2015). Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the german CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *16*(8), 979–89. doi:101016/S1470–2045(15)00159-X

Rullier, A., Gourgou-Bourgade, S., Jarlier, M., et al. (2013). Predictive factors of positive circumferential resection margin after radiochemotherapy for rectal cancer: The french randomised trial ACCORD12/0405 PRODIGE 2. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *49*(1), 82–9. doi:101016/j.ejca.201206028

Sauer, R., Liersch, T., Merkel, S., et al. (2012). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(16), 1926–33. doi:101200/JCO.2011401836

Schiergens, T. S., von Einem, J., Thomas, M. N., et al. (2017). Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases. *Minerva Medica*, *108*(6), 527–546. doi:1023736/S0026–48061705371-X

Schmiegel, W., Buchberger, B., Follmann, M., et al. (2017). S3-Leitlinie – kolorektales Karzinom. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, *55*(12), 1344–1498. doi:101055/s-0043–121106

Schmiegel W, et al. (2019). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1, Januar 2019

Schmoll, H. J., Van Cutsem, E., Stein, A., et al. (2012). ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *23*(10), 2479–516. doi:101093/annonc/mds236

Schrag, D., Weiser, M. R., Goodman, K. A., et al. (2014). Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: A pilot trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(6), 513–8. doi:101200/JCO.2013517904

Schwenk, W., Haase, O., Neudecker, J., & Muller, J. M. (2005). Short term benefits for laparoscopic colorectal resection.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Cochrane Database Syst Rev, (3), Cd003145. doi:101002/14651858.CD003145.pub2

Sebag-Montefiore, D., Stephens, R. J., Steele, R., et al. (2009). Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A multicentre, randomised trial. *Lancet (London, England)*, *373*(9666), 811–20. doi:101016/S0140–6736(09)60484–0

Seitz, U., Bohnacker, S., Seewald, S., et al. (2004). Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Diseases of the Colon and Rectum*, *47*(11), 1789–96; discussion 1796–7.

Siddiqui, M. R., Sajid, M. S., Woods, W. G., et al. (2010). A meta-analysis comparing side to end with colonic j-pouch formation after anterior resection for rectal cancer. *Techniques in Coloproctology*, *14*(2), 113–23. doi:101007/s10151–010–0576–1

Stevenson, A. R., Solomon, M. J., Lumley, J. W., et al. (2015). Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: The alacart randomized clinical trial. *JAMA*, *314*(13), 1356–63. doi:101001/jama.201512009

Tekkis, P. P., Heriot, A. G., Smith, J., et al., & Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. (2005). Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer. *Colorectal Dis*, *7*(4), 369–74. doi:101111/j.1463–1318200500767.x

Townsend, A. R., Chong, L. C., Karapetis, C., & Price, T. J. (2016). Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews*, *50*, 148–154. doi:101016/j.ctrv.201609007

Tumorregister München. (2018). Tumorregister münchen. [Web page]. Retrieved from https://www.tumorregister-muenchen.de/

Ulrich, A. B., Seiler, C., Rahbari, N., et al. (2009). Diverting stoma after low anterior resection: More arguments in favor. *Diseases of the Colon and Rectum*, *52*(3), 412–8. doi:101007/DCR.0b013e318197e1b1

van der Meij, W., Rombouts, A. J., Rütten, H., et al. (2016). Treatment of locally recurrent rectal carcinoma in previously (chemo)irradiated patients: A review. *Diseases of the Colon and Rectum*, *59*(2), 148–56. doi:101097/DCR.0000000000000547

van der Pas, M., Deijen, C. L., Abis, G. S. A., et al. (2017). Conversions in laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc*, *31*(5), 2263–2270. doi:101007/s00464–016–5228–8

Vennix, S., Pelzers, L., Bouvy, N., Beets, et al. (2014). Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *4*(4), CD005200. doi:101002/14651858.CD005200.pub3

Wanis, K. N., Pineda-Solis, K., Tun-Abraham, et al. (2017). Management of colorectal cancer with synchronous liver metastases: Impact of multidisciplinary case conference review. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, *6*(3), 162–169. doi:1021037/hbsn.20170101

Wee, C. W., Kang, H. C., Wu, H. G., et al. (2018). Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation: A meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity. *Jpn J Clin Oncol*, *48*(5), 458–466. doi:101093/jjco/hyy029

Weiser, M. R., Fichera, A., Schrag, D., et al. (2015). Progress in the PROSPECT trial: Precision treatment for rectal cancer? *Bull Am Coll Surg*, *100*(4), 51–2.

West, N. P., Anderin, C., Smith, K. J., et al., & European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. (2010). Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *The British Journal of Surgery*, *97*(4), 588–99. doi:101002/bjs.6916

West, N. P., Finan, P. J., Anderin, C., et al. (2008). Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(21), 3517–22. doi:101200/JCO.2007145961

Wittekind, C., & Tannapfel, A. (2003). [Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy. An inventory]. *Der Pathologe*, *24*(1), 61–5. doi:101007/s00292–002–0602–9

Yang, Y.J., et al. (2016). Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. Oncotarget 7: 45513–45524.

Zhong, X., Wu, Z., Gao, P., et al. (2018). The efficacy of adding targeted agents to neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Medicine*, *7*(3), 565–582. doi:101002/cam41298

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.10

Betreuung von Stomapatienten

E.-M. Kalusche-Bontemps, P. Zimmermann

Schlagwörter

präoperative Markierung • Stomakomplikationsrate • Stomaversorgungsprobleme • Irrigation • Stomafördermengen • stuhleindickenden Maßnahmen • Hautpflege • Beckenbodengymnastik

Tumorleiden sind die häufigste Ursache für einen künstlichen Darmausgang. Die Betroffenen sehen sich neben den Belastungen durch ihre Grunderkrankung noch zusätzlich mit einer Behinderung konfrontiert, durch die sie in ihrem täglichen Leben und in ihren sozialen Belangen erheblich beeinträchtigt werden. Eine Befragung der ICLO 2003 beschreibt die Belastungen der Pat. genauer (Englert G. 2003). Eine umfassende Betreuung von Stomaträgern mit dem Ziel einer möglichst weitgehenden Rehabilitation und Re-Integration muss diese Doppelbelastung berücksichtigen.
Für die Akzeptanz eines Anus praeter ist die frühzeitige (d. h. möglichst noch vor dem operativen Eingriff beginnende), umfassende Information über die bevorstehende Operation, aber auch über die heute zur Verfügung stehenden Versorgungsmöglichkeiten notwendig und sinnvoll und vereinfacht die postoperative Versorgung (Chaudhri S. 2005). Schon in dieser Phase sind Kontakte mit anderen Stomaträgern außerordentlich hilfreich, da ein positives Beispiel der Bewältigung durch Betroffene in besonderem Maße angstabbauend und ermutigend wirkt und durch die Zuwendung von Gesunden nicht ersetzt werden kann.

ILCO: Deutsche Ileostomie-Colostomie-Urostomie-Vereinigung e. V.
Bundesgeschäftsstelle
Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn
Tel.: 0228 338894–50
(Sprechzeiten Mo–Do 9:00 Uhr bis 15:00 Uhr)
Fax.: 0228 338894–75
http://www.ilco.de
E-mail: info@ilco.de
Forum: www.ilco.de/forum
Facebook: www. facebook.com/DeutscheILCO.de

Landesverband Bayern
Kerstin Kirchhofer
Perschen 6
92507 Nabburg
Telefon: 09433-202 790
Mobil: 0179-691 9200
E-mail: bayern@ilco-kontakt.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

Die Stomaanlage – auch eine eventuelle – muss vor der Operation geplant werden. Für eine optimale Lage ist es essenziell, die voraussichtliche Stomastelle im Liegen, Sitzen und Stehen bei normaler Bekleidung präoperativ anzuzeichnen und zu überprüfen, dass die gewählte Stomastelle vom Patienten selbst eingesehen und zukünftig versorgt werden kann (AWMF S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2017). Die präoperative Markierung sollte durch den Operateur selbst oder durch speziell ausgebildete Stomatherapeuten durchgeführt werden. Auf diese Weise kann die Stomakomplikationsrate gesenkt werden (Bass Em, 1997; Millan M, 2010) und Stomaversorgungsprobleme durch eine schlechte Position des Stomas vermieden werden, da diese unweigerlich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führen würden.

Unter der Anleitung von Stomatherapeuten oder qualifizierten Pflegekräften soll ein unmittelbar nach der Operation eingeleitetes Training den Patienten zur selbstständigen Versorgung befähigen und ihn von Fremdhilfe unabhängig machen, wobei hier gegebenenfalls auch frühzeitig Familienangehörige mit einbezogen werden sollten. Bei der Wahl des optimalen Beutelsystems müssen Besonderheiten der Stomaanlage ebenso berücksichtigt werden wie individuelle Faktoren (Alter, manuelle Geschicklichkeit, Sehvermögen, Hautbeschaffenheit etc.).

Unter den vielfältigen angebotenen Beutelsystemen lässt sich für jeden Patienten eine akzeptable Lösung finden. Je nach Art des Stomas sollte ein ein- oder zweiteiliges System gewählt werden. Basisplatten sind in verschiedenen Größen und Krümmungsgraden erhältlich. Zusätzlich können spezielle Pflaster oder Pasten zur besseren Anmodellierung des Versorgungssystems verwendet werden.

Kolostomaträger

Für Kolostomaträger bietet sich durch die regelmäßige Irrigation die Möglichkeit, den Dickdarm gezielt z. B. morgens zu entleeren, was für die Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Hierzu werden durch gezielte Einläufe mit circa 1000 ml Leitungswasser (handwarm, ohne Zusätze) harte Stuhlanteile aufgelöst und über einen Dehnungsreiz aktive Dickdarmkontraktionen ausgelöst. Mit der in ein- bis zweitägigem Abstand durchgeführten Irrigation (ein spezielles Irrigationsset, bestehend aus Spülstutzen, Überleitsystem, Wasservorratsbehälter und Ablaufbeutel, wird von den Krankenkassen übernommen) steht ein ungefährliches und simples Verfahren zur Verfügung, welches den Stomaträgern Unabhängigkeit von Klebebeuteln und einen erheblichen Zuwachs an Sicherheit gewährleistet. Beutelablösungen, unkontrollierte Darmgeräusche oder lästige Gasbildungen werden vermieden oder doch erheblich reduziert. Voraussetzungen für die Irrigation, welche nur bei Kolostomaträgern möglich ist, sind selbstverständlich eine abgeschlossene Wundheilung und das Beherrschen der konventionellen Versorgung mit Klebebeuteln, um beim Auftreten von Diarrhöen jederzeit darauf zurückgreifen zu können.

Als Kontraindikationen zur Durchführung der Irrigation gelten Komplikationen am Stoma, wie para-stomale Hernien, ein deutlicher Prolaps, entzündliche Darmkrankheiten oder Enteritiden nach Radio- oder Chemotherapie. Vorsicht ist geboten bei Herz- oder Niereninsuffizienz. Den größten Gewinn haben Patienten mit einem endständigen Sigma-Anus: Je kürzer der verbliebene Dickdarmrest, desto unsicherer ist der Erfolg.

Ileostoma-Träger

Besonders bei Ileostoma-Trägern sind die Stühle meist dünnflüssig. Bei hohem Flüssigkeitsverlust drohen Exsikkose, Elektrolytentgleisung sowie ein prärenales Nierenversagen. Daher sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution geachtet werden. Manchmal führt eine hohe orale Flüssigkeitszufuhr zu einem schnelleren Transit, ohne dass die Urinmenge pro 24 Std. wirklich ansteigt. Bei Sto-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

mafördermengen deutlich über einem Liter pro Tag sollte gegebenenfalls mit stuhleindickenden Maßnahmen entgegengewirkt werden. Auch eine pektinreiche Kost (z. B. Blaubeeren, Bananen, geriebener Apfel, Preiselbeeren, schwarze Johannisbeeren, Quitten, Karotten, Reis) kann zu einer Besserung der Stuhlkonsistenz beitragen. Zur Stuhlregulierung können auch pflanzliche Quellmittel, wie indische Flohsamenschalen (Mucofalk® Orange), eingesetzt werden. Wenn diese Maßnahmen keine Wirkung zeigen, können stuhlregulierende Medikamente eingesetzt werden. Zunächst sollte Loperamid (z. B. Imodium®) versucht werden, hier ist die sublinguale Applikation zu bevorzugen, um eine Resorption zu garantieren. Bleibt ein zufriedenstellender Effekt aus, kann Tinctura opii eingesetzt werden. Letztere sollte eingeschlichen werden, um eine Überdosierung und damit unter Umständen das Auftreten eines Ileus zu vermeiden.

Zur medikamentösen Behandlung bei Durchfällen, Flatulenz und unangenehmen Stuhlgerüchen können hochdisperse Siliziumdioxidpräparate (z. B. Entero-Teknosal®) zum Einsatz kommen.

Beim Auftreten einer Obstipation haben sich neben einer verstärkten Flüssigkeitszufuhr insbesondere salinische Abführmittel (Magnesiumsulfat, Karlsbader Salz) bewährt. Bei Verdauungsstörungen mit Diarrhöen, lästiger Gasbildung oder starker Geruchsbelästigung empfiehlt sich ein Ernährungsprotokoll, um so unverträgliche Nahrungsmittel erkennen und vermeiden zu können: Zwiebeln, Kohl, Hülsenfrüchte, Fisch, frisches Brot, Bier oder kohlensäurehaltige Getränke werden häufig als problematisch genannt.

Stomaversorgung

Eine dichte Stomaversorgung zusammen mit entsprechender Hautpflege ist essenziell, um die Haut gegenüber den aggressiven Stuhlgängen, insbesondere bei Dünndarmstomata, zu schützen. Sollte es dennoch zu Hautirritationen oder gar Mazerationen kommen, empfiehlt es sich, frühzeitig Kontakt mit einem/r Stomatherapeuten/in aufzunehmen, um die Versorgung zu optimieren.

Stomakomplikationen

Stomakomplikationen treten relativ häufig auf und haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, weshalb sie konsequent abgeklärt und anschließend behandelt werden müssen. Ein Großteil der Probleme lässt sich in Zusammenarbeit mit Stomatherapeuten durch eine Optimierung der Stomaversorgung und lokale Therapien behandeln. Höhergradige Stenosen, Hernien, Retraktionen, Prolapsbildung oder dystope Stomaanlagen, welche eine befriedigende Versorgung nicht zulassen, machen chirurgische Korrekturen erforderlich.

Der sozialen Absicherung dienen Informationen über gesetzlich verankerte Hilfen für Stomaträger (Versorgungssysteme), Leistungen nach dem SGB IX (Teilhabe behinderter Menschen am Arbeitsleben, wie z. B. Umschulungsmöglichkeiten) oder pflegerische Unterstützung bei der häuslichen Betreuung pflegebedürftiger Patienten.

psychosexueller Bereich

Mannigfaltige Belastungen im psychosexuellen Bereich erfordern verstärkte Beachtung:

Nach Rektumamputation tritt bei 30–95 % der Männer eine erektile Dysfunktion auf. Bei Frauen kann es durch Verlagerung der Beckenorgane zu Schmerzen und Kohabitationsbeschwerden kommen. Körperliche Schwäche, Trauer über den „Verlust der Männlichkeit" und der zumindest am Anfang als abstoßend und angsteinflößend empfundene Beutel beeinträchtigen die Akzeptanz der Situation, Minderwertigkeitsgefühle und Lebensüberdruss können bis hin zu suizidalen Situationen führen.

Die Betreuung von Stomaträgern muss deshalb notwendigerweise stets auch den Lebenspartner mit einbeziehen. Eingehende Informationen über das Krankheits-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

bild und die vorliegenden Störungen bauen Ängste ab, wecken Verständnis und schaffen so die Grundlage für eine neue Qualität der Partnerbeziehung.

Neben optimierter Stomaversorgung, körperlichem Aufbautraining und Behandlung von Begleiterkrankungen ist die Behandlung von Störungen im psychosexuellen Bereich für die Steigerung des Selbstwertgefühls und damit auch der Lebensfreude von großer Bedeutung. Psychologische Betreuung, Paartherapie, Informationen über Hilfsmittel bei erektiler Dysfunktion, wie Schwellkörper-Autoinjektions-Therapie (SKAT), Erektionshilfe-Systeme (EHS, z. B. Erec-Aid®) oder Möglichkeiten der medikamentösen Therapie (Viagra®, Cialis®, MUSE®) sollten deshalb ebenfalls zum therapeutischen Rüstzeug zählen.

Rückverlagerung

Wenn ein protektives Stoma angelegt wurde und eine Rückverlagerung geplant ist, so sollte der Patient Beckenbodengymnastik (ILCO.Landesverband NRW) erlernen und tgl. mehrfach durchführen, damit der Schließmuskel anschließend wieder gut seine Funktion wiederaufnehmen kann und keine Stuhlinkontinenz auftritt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

Quintessenz

- **Bereits vor der Operation beginnend ist wichtig:**
  - frühzeitige umfassende Information über Anus praeter, auch über Versorgungsmöglichkeiten
  - gegebenenfalls Kontakt zu Betroffenen/Selbsthilfegruppen
  - Stomaposition (auch bei nur eventueller Anlage) bereits präoperativ anzeichnen im Sitzen, Liegen und Stehen
- Direkt nach der OP beginnend:
  - Training zur selbstständigen Versorgung durch qualifiziertes Personal
  - Findung des optimalen Platten-Beutelsystems
- Gegebenenfalls Erlernen der Irrigation bei Kolostoma:
  - nach abgeschlossener Wundheilung, wenn keine Kontraindikationen bestehen (Hernien, Prolaps, Enteritiden)
  - Vorsicht auch bei Herz- oder Niereninsuffizienz
- Stomakomplikationen:
  - Verbesserung der Versorgungstechnik
  - chirurgische Korrektur erforderlich bei höhergradigen Stenosen, Hernien, Retraktionen, Prolapsbildung, dystopen Stomaanlagen ohne gut sitzende Beutelversorgung
- Ileostoma:
  - häufig dünne Stühle, daher hohe Flüssigkeitszufuhr nötig
  - sehr gute Hautpflege wegen der aggressiven Dünndarmstühle nötig
- Verdauungsstörungen:
  - Ernährungsprotokoll
  - pektinreiche Kost bei Diarrhö
  - Medikamente zur Stuhlregulierung
- Beratung über soziale Absicherung (Hilfen für Stomaträger, Leistungen nach SGB IX, pflegerische Unterstützung)
- Behandlung psychosexueller Belastungen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

Literatur

1 AWMF: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Langversion 2.0 –(2017) AWMF-Registernummer 021/007OL

2 Bass EM[1], Del Pino A, Tan A et al. (1997) Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? Dis Colon Rectum 40(4): 440–2

3 Chaudhri S, Brown L, Hassan I et al. (2005) Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum 48(3): 504–9.

4 Englert G (2003) Belastungen und Unterstützungsbedarf von Stomaträgern. Ergebnisse einer Fragebogenuntersuchung Hrsg.: Deutsche ILCO e. V.

6 ILCO-Landesverband NRW e. V.: Schließmuskeltraining/ Beckenbodentraining. Was ich selbst zu einer erfolgreichen Stomarückverlagerung beitragen kann. http://docplayer.org/56902819-Schliessmuskeltraining-beckenbodentraining.html (letzter Zugriff 27.05.18)

7 Millan M, Tegido M, Biondo S et al. (2010) Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. Colorectal Dis 12(7 Online): e88–92.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.11

Analkarzinom

H. Dapper, M. Jesinghaus, D. Wilhelm, M. Rentsch, R. C. Miksch, J. Neumann, S. Böck, A. Schlesinger-Raab, S. E. Combs

Schlagwörter

HPV-Infektionen • Morbus Bowen • Mitomycin C • kolostomiefreies Überleben • Analrandkarzinoms • perianalen Karzinom • abdomino-perinealen Rektumresektion

Epidemiologie

Das Analkarzinom (ICD10 C21) ist ein seltener Tumor mit weniger als 2000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Bei einem Verhältnis Männer zu Frauen von 1:1,8 entspricht das einer altersstandardisierten Inzidenz (Weltstandard) von 0,9/100000 für Männer und 1,4/100000 für Frauen. Das Robert Koch-Institut stellt Daten ab 1999 zur Verfügung, die für die Frauen einen eindeutigen Anstieg der Inzidenz belegen (von 0,9 auf 1,4/100000) (Robert Koch-Institut 2017). Ähnliche Verhältnisse sind für die USA belegt: die altersstandardisierte Inzidenz (US-Standard) betrug 2000–2011 für Frauen 1,8/100000 und für Männer 1,4/100000. Sie ist seit Ende der 70er-Jahre bei beiden Geschlechtern kontinuierlich angestiegen, wobei der Anstieg allein für Plattenepithelkarzinome (auch in situ) belegt ist (Shiels et al. 2015).
Tabelle 1 zeigt epidemiologische Basisdaten für Deutschland und den Einzugsbereich des Tumorregisters München (TRM). In einer Kohorte von 1998-2015 betrug die Rate Männer zu Frauen 1:2. 40 % der Frauen und 33 % der Männer waren bei Erstdiagnose 70 Jahre und älter, sodass Frauen im Median zwei Jahre älter waren als Männer.

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen zum Analkarzinom.

	Kollektiv	Frauen	Männer
Neuerkrankungen			
BRD			
Jährliche Neuerkrankungen (ICD 10: C21) [a]	2014	1255	711
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen [a]	2014	0,6 %	0,3 %
Rohe Inzidenz (ICD 10: C21) [a]	2014	3,0 je 100 000	1,8 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD 10: C21) [a]	2014	1,4 je 100 000	0,9 je 100 000

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Tabelle 1. Fortsetzung

	Kollektiv	Frauen	Männer
Tumorregister München			
Rohe Inzidenz [b]	1998–2015	2,7 je 100 000	1,3 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR, ICD10: C21) [b]	1998–2015	1,4 je 100 000	0,8 je 100 000
Alter			
Tumorregister München			
Medianes Erkrankungsalter (in Jahren) [b]	1998–2015	66,6	64,2
Erkrankungsalter (10 % jünger als bzw. 10 % älter als)		47,5 bzw. 85,6	46,3 bzw. 80,7
Sterbefälle			
BRD			
Jährliche Sterbefälle (ICD 10: C21) [a]	2014	311	176
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen [a]	2014	0,3 %	0,1 %
Rohe Mortalität (ICD 10: C21) [a]	2014	0,8 je 100 000	0,4 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD 10: C21) [a]	2014	0,3 je 100 000	0,2 je 100 000
Tumorregister München			
Rohe Mortalität[b]	1998–2015	1,0 je 100 000	0,6 je 100 000
Mortalität Weltstandard (ASR, ICD10: C21) [b]	1998–2015	0,4 je 100 000	0,3 je 100 000

[a] Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Download am 30.05.2018 unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html (Dateien vom 29.11.2017)

[b] https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php C21 Datenstand 1.2.2018

ASR steht für „Age Standardised Rate"

In 40 % der Fälle fanden sich T3/T4-Tumoren und in 33 % Lymphknotenmetastasen. Auch zeigte sich ein leichter Zusammenhang zwischen höherem Erkrankungsalter und fortgeschrittenerem UICC-Stadium. Der Anteil an Tumoren im Stadium III lag bei Frauen mit 36 % etwas höher als bei Männern mit 30 %, die dafür etwas höhere Anteile an Stadium-I/II-Tumoren aufwiesen.

Abbildung 1 zeigt das Gesamt-, relative und erwartete Überleben aller Patienten aus dem Einzugsgebiet des TRM mit Erstdiagnose von 1998–2015 getrennt nach Geschlecht. Dabei werden im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) alle Sterbefälle berücksichtigt, während das relative Überleben (relative survival) als Schätzer für das tumorspezifische Überleben gilt. Es berechnet sich aus dem Quotienten von Gesamtüberleben und erwartetem Überleben einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Das Analkarzinom weist bei den Frauen trotz des späteren Erkrankungsalters eine bessere Prognose auf als bei den Männern. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt für Frauen 64,2 %, für Männer 59,6 %. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt für Frauen 71,3 % und für Männer 66,4 %. Das relative 10-Jahres-Überleben beträgt für Männer 49,8 % und für Frauen 66,3 %.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

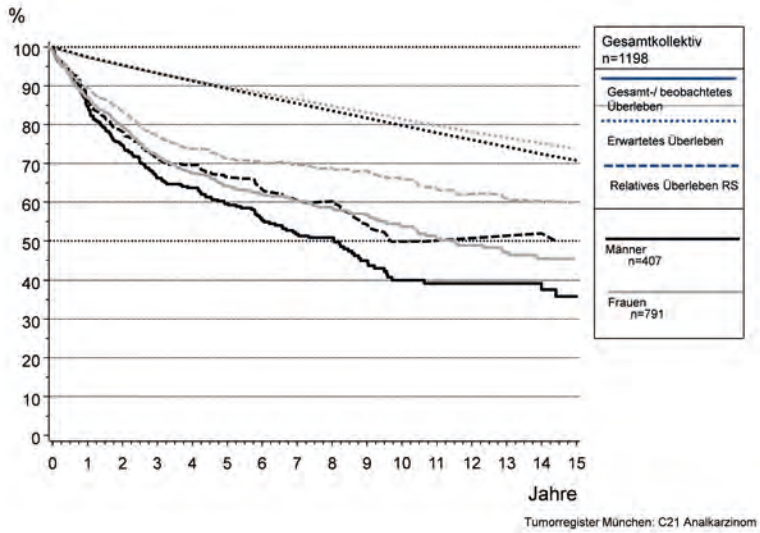


Abbildung 1. *Gesamtes (beobachtetes Überleben mit allen Todesursachen), relatives (Schätzung für das tumorspezifische Überleben) und erwartetes Überleben getrennt nach Männern und Frauen (n=1198, Diagnose 1998–-2015).*

Die Abbildungen 2 a und b zeigen die prognostische Relevanz des UICC-Stadiums für das Gesamtüberleben (2a) und das relative Überleben (2b). Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Stadium I bei 92,3 %, in Stadium III bei 63,5 % und in Stadium IV bei etwa 22 %.

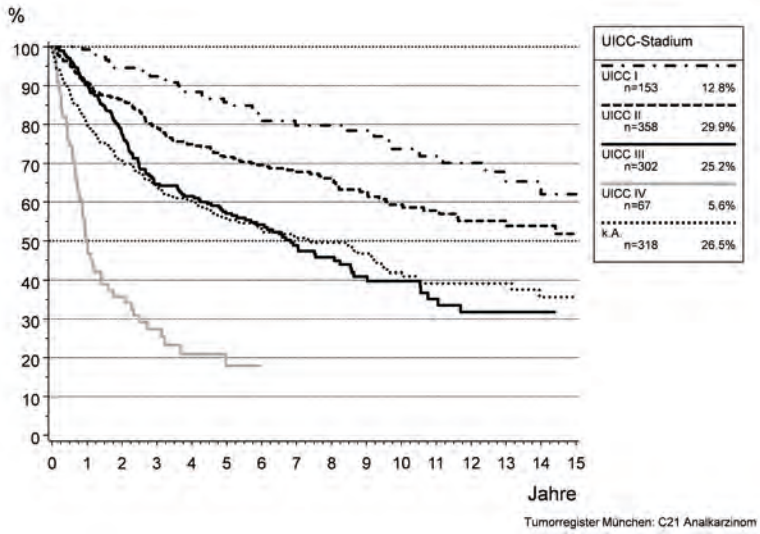


Abbildung 2a. *Gesamtüberleben stratifiziert nach UICC Stadien. UICC ist generiert aus pTNM und cTNM bei primär nicht operativ behandelten Patienten (n=1198, Diagnose 1998–2015).*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Abbildung 2b. *Relatives Überleben stratifiziert nach UICC Stadien. UICC ist generiert aus pTNM und cTNM bei primär nicht operativ behandelten Patienten (n=1198, Diagnose 1998-2015).*

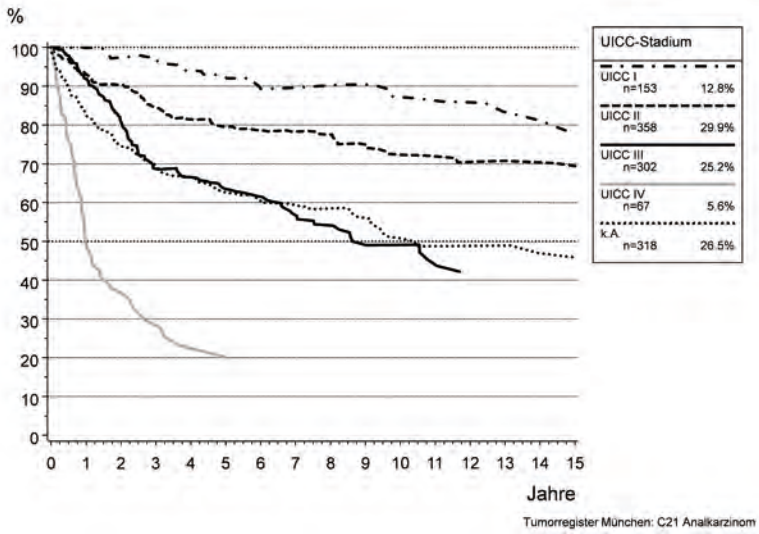


Abbildung 3. *Algorithmus zur Therapie des Analkarzinoms.*

Risikofaktoren

Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren des Analkarzinoms zählen: HPV-Infektionen, HIV-Infektionen, Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinome sowie Geschlechtskrankheiten in der Anamnese, Immunsuppression nach Transplantation, Rauchen, viele verschiedene Geschlechtspartner und rezeptiver Analverkehr. Männer, die Sex mit Männern haben, weisen in den USA eine Inzidenz an Plattenepithel-Analkarzinomen von 35 bzw. 70/100 000 auf (HIV-negativ bzw. -positiv). Das humane Papilloma-Virus (HPV) ist assoziiert mit der Entstehung von genitalen Warzen (Condylomata acuminata), welche sich auch nach langer Latenzzeit in ein Plattenepithelkarzinom entwickeln können. HPV-DNS wird bei mehr als 70 % der untersuchten Analkarzinome gefunden, insbesondere der High-risk-HPV Typ 16 ist gehäuft assoziiert mit der Erkrankung (seltener der Typ 18). Hochgradige anale (squamöse) intraepitheliale Neoplasien (A(S)IN), entsprechend dem Carcinoma in situ des TNM-Systems, können in ein invasives Karzinom transformieren (Risikoabschätzung circa 10–15 %). Chronisch-entzündliche Erkrankungen sowie das Vorliegen von Hämorrhoiden scheinen nicht mit einem Analkarzinom assoziiert zu sein.

Prävention/Früherkennung

Bei allen Patientinnen mit Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinom in der Anamnese sollte aufgrund des deutlich erhöhten Risikos für das Auftreten eines Analkarzi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

noms eine engmaschige Vorsorgeuntersuchung erfolgen. Das Gleiche gilt für chronisch immunsupprimierte Patienten, Träger von Genitalwarzen und homosexuelle Männer. Als Vorsorge bzw. Früherkennungsmaßnahmen können neben der rektal-digitalen Untersuchung und der Ano- bzw. Rektoskopie auch zytologische Untersuchungen der Analschleimhaut zur Feststellung intraepithelialer Neoplasien durchgeführt werden. Bei 602 Männern mit Sexualkontakt mit anderen Männern hat die Vakzinierung mit einem quadrivalenten Impfstoff die Rate an intraepithelialen Neoplasien deutlich gesenkt (Palefsky et al. 2011). Auf diese Weise könnte wohl auch die Häufigkeit von invasiven Analkarzinomen reduziert werden. Aktuell wird die Sinnhaftigkeit von HPV-Impfungen bestimmter Risikogruppen diskutiert.

Anatomie

Anatomisch unterteilt man die Analregion in den Analkanal und den Analrand. Der Analkanal reicht vom oberen zum unteren Rand des M. sphincter ani internus, d. h. der Analkanal liegt zwischen Linea anorectalis (Levatorring, Anorektalring, Hiatus analis) und Linea anocutanea (Übergang zu behaarter Haut) und misst circa 3–5 cm. Mit der Linea anocutanea beginnen der Analrand und die Perianalregion. Analrandkarzinome dürfen definitionsgemäß nicht weiter als 5 cm von der Linea anocutanea entfernt sein. Histologisch kann der Analkanal in drei Abschnitte unterteilt werden: kranial die kolorektale Zone mit Rektumschleimhaut, zentral die Transitionalzone mit Übergangsschleimhaut und kaudal die Plattenepithelzone mit dem Anoderm (unverhorntes Plattenepithel ohne Haare und Anhangdrüsen). Die Linea dentata am distalen Ende der Transitionalzone entspricht den Analpapillen und -krypten einschließlich der Analklappen. Sie liegt im Mittel 2 cm proximal der Linea anocutanea. Die regionären Lymphknoten (LK) des Analkanals sind die perirektalen LK, die LK an den Aa. iliacae internae und die inguinalen LK. Das primäre Lymphabflussgebiet des Analrands ist die Leistenregion.

Histologisch

Pathologie

In den allermeisten Fällen handelt es sich bei den Karzinomen, welche ihren Ursprung in der analen Mukosa haben, um Plattenepithelkarzinome (>99 %). Diese sind in hohem Maße HPV-induziert (High Risk Typen; insb. 16, 18, 56, 58) und somit immunhistochemisch P16-positiv. Den deutlich selteneren, nicht HPV-assoziierten (P16 negativen analen) Plattenepithelkarzinomen wird eine deutlich schlechtere Prognose zugeschrieben (Meulendijks et al. 2015). Primäre Adenokarzinome der Analregion, welche beispielsweise von den Analdrüsen oder aus dem auskleidenden Epithel anorektaler Fisteln ausgehen können, sind eine Rarität (Mitchell et al. 2008). Vergleichsweise häufig können allerdings tief sitzende kolorektale Adenokarzinome (oder seltener bspw. auch ein azinäres Prostatakarzinom) in den Analkanal einwachsen. Diese sekundär einwachsenden Adenokarzinome machen bis zu 20 % aller analen Malignome aus und müssen differenzialdiagnostisch vom Pathologen bedacht werden. Sehr selten können sich im Analkanal auch nicht plattenepithelial/drüsig differenzierte Tumoren wie neuroendokrine Neoplasien (z.B. neuroendokriner Tumor), Sarkome (z.B. Leiomyosarkom) oder Lymphome manifestieren. Perianal bzw. am Analrand können zudem prinzipiell die gleichen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Neoplasien der Haut/Hautanhangsgebilde wie in der übrigen Haut des Körpers auftreten (z.B. Basalzellkarzinom, malignes Melanom), welche vom Pathologen in der Regel sehr gut abgegrenzt werden können (Remmele et al. 2013).
Das anale Plattenepithelkarzinom entsteht auf dem Boden prämaligner, im wesentlichen HPV-induzierter Vorläuferläsionen des analen Plattenepithels, welche als Anale Intraepitheliale Neoplasien bezeichnet werden und je nach Grad der Dysplasie als geringgradig („low Grade") bzw. hochgradig („high Grade") klassifiziert werden. Diese Läsionen können auch multizentrisch („Feldkanzerisierung") innerhalb des Analkanals auftreten. Bei intraanaler Lage der präkanzerösen Läsion spricht man von analer squamöser intraanaler Neoplasie (ASIN), während man bei einem Befall der perianalen Haut von einer perianalenintraepithelialen Neoplasie (PSIN) spricht, welche dem Morbus Bowen der Haut entspricht und seltener HPV-assoziiert ist (Remmele et al. 2013).
Histologisch lassen sich beim invasiven Plattenepithelkarzinom verschiedene Subtypen unterscheiden, welche ebenso bei den Plattenepithelkarzinomen anderer anatomischer Lokalisationen beobachtet werden und gemäß der WHO-Kriterien (Verhornung, Kernpleomorphie, Mitosen) graduiert (G1–G3) werden. Die prognostische Relevanz dieses Graduierungssystems ist allerdings umstritten. Neben klassischen verhornenden Plattenepithelkarzinomen, welche aus atypischen, hornbildenden Plattenepithelien aufgebaut sind und eher im distalen Analkanal zu finden sind, zeigen sich proximal bzw. im Bereich der ano-rektalen Transitionszone gelegen gehäuft nicht verhornende Plattenepithelkarzinome, welche zum Teil auch eine transitionalzellige Differenzierung aufweisen können. Basaloide Plattenepithelkarzinome, welche früher als kloakogene Plattenepithelkarzinome bezeichnet wurden, finden sich hier ebenso gehäuft. Oftmals liegen allerdings Mischbilder zwischen den verschiedenen morphologischen Subtypen vor. In der Routine-Biopsiediagnostik wird deswegen häufig auf eine weitere Subtypisierung der Plattenepithelkarzinome verzichtet. Als klinisch meist indolente Sonderform analer Plattenepithelkarzinome ist das sogenannte verruköse Karzinom zu nennen (Synonym malignes Kondylom oder Buschke-Löwenstein-Tumor), welches in erster Linie auf eine Infektion mit HPV Low Risk Typen zurückgeführt wird (Remmele et al. 2013) und in der Regel mit einer exzellenten Prognose assoziiert ist.

TNM-Klassifikation (Tabelle 2)

Die Klassifikation der anatomischen Tumorausbreitung des Analkarzinoms erfolgt nach den TNM-Kriterien (Brierley et al. 2017). Bei der Erstdiagnose liegen gehäuft T2- oder T3-Karzinome mit initial weniger als 25 % positiven Lymphknoten vor. Aufgrund aktueller Therapiestandards ist eine primäre chirurgische Behandlung mit anschließender pathologischer Tumorresektatbeurteilung (pTNM-Klassifikation) selten. Nach neoadjuvanter Therapie wird die anatomische Tumorausbreitung nach Therapiebeginn dokumentiert (ypTNM-Klassifikation). Dabei beurteilt man nur den vitalen Tumor, regressive Tumorveränderungen, wie Narbe, Fibrose, Granulationsgewebe, werden nicht berücksichtigt. Ein international etabliertes histologisches Regressions-Grading existiert bislang nicht. Stanzbiopsien können nach neoadjuvanter Therapie nach *Klimpfinger* et al. (1994) in drei Kategorien eingeteilt werden: totale Regression (kein vitaler Tumor nachweisbar), ausgeprägte Regression (in 5 Stanzbiopsien nicht mehr als drei Tumorherde nachweisbar, diese ≤ 1 mm), keine oder keine wesentliche Regression (alle anderen Situationen). Bei Tumorresektaten

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

nach neoadjuvanter Therapie kann das histologische Regressions-Grading für gastrointestinale Tumoren (siehe Kapitel Rektumkarzinom) angewendet werden.

Prognostische Faktoren

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind die Tumorgröße, die Tumorlokalisation, der Lymphknotenbefall und das Geschlecht. Mit zunehmender Tumorgröße steigt das Risiko für Lymphknotenmetastasen an. Das 5-Jahres-Überleben nimmt mit zunehmendem T-Stadium ab (Wade et al. 1989). Die krebsbezogene 5-Jahres-Überlebensrate ohne klinisch erkennbare Lymphknoten- oder Fernmetastasen beträgt bei T1-Karzinomen circa 86 %, bei T2-Karzinomen circa 86 %, bei T3-Karzinomen circa 60 % und bei T4-Karzinomen circa 45 %. Bei nodal negativen Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei circa 76 % und bei nodal positiven Tumoren bei circa 54 %. Die Resultate bei G1- und G2-Tumoren waren in der retrospektiven Studie des Klinikums rechts der Isar der TUM (Fakhrian et al. 2012) günstiger als bei G3- und G4-Tumoren. Der Einfluss des Gradings ist bis jetzt selten dokumentiert worden. Tumoren des Analrandes haben eine bessere Prognose als solche des Analkanals (krebsbezogene 5-Jahres-Überlebensrate 70–89 % versus 52–81 %). Die Prognose ist für Frauen in den meisten Studien besser als für Männer. Bei HIV-positiven Patienten unter hochaktiver antiviraler Therapie (HAART) scheint die Prognose nicht schlechter zu sein als für HIV-negative Patienten. Eine kürzlich publizierte Studie demonstrierte Prognosefaktoren für das Kolostomie-freie Überleben bei lokal-fortgeschrittenen Analkarzinomen anhand der beiden prospektiven Studien KANAL 2 und ACCORD 03. Hier zeigten sich ein zirkumferentieller Tumorbefall von kleiner als zwei Drittel, ein Patientenalter von >55 Jahren sowie eine Dosiseskalation im Boost zwischen 60 und 65 Gy als günstige prognostische Faktoren (Faivre et al. 2018).

Klinik und Staging

Das häufigste Symptom des Analkarzinoms sind hellrote perianale Blutungen, weniger häufig kommen Pruritus, Schmerz, Schleimabgang und veränderte Stuhlgewohnheiten vor. Patienten mit Morbus Bowen berichten häufig über einen lang andauernden perianalen Juckreiz. Bei fortgeschrittenen, die Sphinktermuskulatur bereits infiltrierenden Tumoren können Defäkationsschmerzen, Ausfluss, partielle oder vollständige Inkontinenz oder rektovaginale Fisteln vorkommen. Karzinome des distalen Analkanals können häufig exophytisch über den Analrand in die perianale Haut einwachsen. Bei thereapierefraktären perianalen Fisteln sollte immer auch an ein Malignom gedacht und dieses bioptisch ausgeschlossen werden.
Zur klinischen Untersuchung gehören die sorgfältige Inspektion, die rektal-digitale Untersuchung sowie die Palpation des Lymphabflussgebietes der Leisten. Zu den weiteren Untersuchungen gehört die Rektoproktoskopie mit Biopsie des Tumors (allerdings ist gerade bei Patienten über 50 Jahren eine vollständige Koloskopie anzuraten), die CT des Abdomens und Beckens sowie eine bildgebende Darstellung des Thorax (Röntgen-Thorax, gegebenenfalls CT-Thorax). Statt einer CT des Beckens kann eine MR hilfreich sein, da hier die Weichteilstrukturen deutlich besser abgegrenzt werden können. Die Magnetresonanztomographie und die Endosonographie erlauben die Beurteilung der Ausdehnung im Analkanal sowie der Tiefeninfiltration des Tumors.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Tabelle 2. *TNM-Klassifikation der Analkanalkarzinome und perianaler Karzinome (ICD-O-3 C21, ICD-O-3 C44.5) (UICC 2018).*

T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II–III)		
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung		
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase		
Anmerkung: Direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.			
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten		
N1a	Metastasen in inguinalen, mesorektalen und / oder internen iliakalen Lymphknoten		
N1b	Metastasen in externen iliakalen Lymphknoten		
N1c	Metastasen in den externen Iliakalen Lymphknoten und in den inguinalen, mesorektalen und / oder internen Iliakalen Lymphknoten		
pN0	Regionäre perirektal-pelvine Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten und/oder inguinale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium III A	T1, T2	N1	M0
Stadium III B	T4	N0	M0
Stadium III C	T3, T4	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Die PET oder PET-CT wird derzeit noch nicht überall routinemäßig zum Staging von Analkarzinomen eingesetzt, allerdings scheint diese Untersuchung im direkten Vergleich zur CT oder Kernspintomographie eine bessere Sensitivität für die Vorhersage pathologisch betroffener Lymphknoten (99 % versus 60 %) und von Fernmetastasen zu haben (Jones et al. 2015). Die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen daher, gerade für loko-regional fortgeschrittene Tumore, die PET-Untersuchung für das Staging des Analkarzinoms und deshalb auch zur Radiotherapieplanung zu erwägen. Zudem sollte bei klinisch suspekten inguinalen Lymphknoten eine Feinnadelbiopsie erfolgen (Benson et al. 2018).
Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. bei Hinweisen auf eine Vaginal-/Vulvainfiltration oder auf eine Blaseninfiltration sollte eine gynäkologische bzw. eine urologische Untersuchung (Zystoskopie) erfolgen.

Allgemeine Therapiestrategien

Der Standard zur Behandlung von Tumoren des Analkanals, sofern es sich nicht um Adenokazinome handelt, ist die Radiochemotherapie. Eine abdominoperineale Rektumexstirpation ist nicht die Primärtherapie der Wahl, sondern wird im Allgemeinen für persistierende Tumoren nach Radiochemotherapie oder im Fall eines lokoregionären Rezidivs eingesetzt. Zudem findet sie bei schweren Komplikationen nach Radio- bzw. Radiochemotherapie (Ulzerationen, Nekrosen, Inkontinenz) oder bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Infiltration des Sphinkters bzw. der Nachbarorgane mit hierdurch verursachter Inkontinenz Anwendung. Nur in Ausnahmefällen, bei gut differenzierten und kleinen Tumoren der Perianalregion, scheint die alleinige lokale Tumorexzision, wenn sie mikroskopisch in sano mit ausreichendem Sicherheitssaum durchgeführt wird, gerechtfertigt (s. u.).

Radiochemotherapie

Radiochemotherapie

Der derzeitige Standard der Radiochemotherapie von Karzinomen des Analkanals ist eine Kombination von externer perkutaner Strahlentherapie mit Tumordosen zwischen 50 Gy und 60 Gy und eine parallel applizierte Chemotherapie mit Mitomycin C (10 mg/m^2 an Tag 1 und 29, maximale Dosis 20 mg absolut) und 5-FU (1000 mg/m^2 kontinuierlich Tag 1–4 und Tag 29–32). Modifikationen dieses Behandlungsschemas kommen selten vor (z. B. Mitomycin C mit 10–15 mg/m^2 lediglich an Tag 1). Diese Behandlungskombination geht auf die Erfahrungen der Wayne State University zurück, die in einem als neoadjuvante Radiochemotherapie vor Operationen gedachten Schema mit nur 30 Gy in Kombination mit 5-FU und Mitomycin C bei 24 von 28 so behandelten Patienten eine komplette pathologische Remission fanden (Nigro et al. 1983).
In zahlreichen folgenden prospektiven und retrospektiven Studien, z. B. von der TUM, aus Norwegen und aus Australien (Fakhrian et al. 2012, Bentzen et al. 2012, Tomaszewski et al. 2012), konnte gezeigt werden, dass mit diesem Schema und Strahlentherapiedosen von 50–60 Gy lokale Kontrollraten von 63–86 %, 5-Jahres-Überlebensraten von 72–89 % und 5-Jahres-kolostomiefreie Überlebensraten von 70–86 % erreicht werden können. Die Überlebens- und die Lokalrezidivraten liegen mindestens im Bereich historischer Chirurgie-Serien, wobei die kombinierte

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Radiochemotherapie den Vorteil hat, bei vielen Patienten den Sphinkter langfristig erhalten zu können.

Radiochemotherapie versus alleinige Strahlentherapie

Zwei randomisierte Studien konnten zeigen, dass die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie bei der Behandlung des Analkarzinoms überlegen ist. Die Anal Cancer Trial Working Party des United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research (UKCCCR) randomisierte 585 Patienten mit analen Plattenepithelkarzinomen in eine Behandlung mit alleiniger Strahlentherapie (45 Gy perkutane Strahlentherapie plus Boost) oder in einen Arm mit identischer Strahlentherapie plus paralleler Chemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m^2 pro Tag kontinuierlich oder 750 mg/m^2 pro Tag kontinuierlich für 5 Tage während der ersten und letzten Strahlentherapiewoche) und Mitomycin C (12 mg/m^2 an Tag 1) (UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party 1996). Die Radiochemotherapie war mit einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate (39 % versus 61 %) und einer Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens (39 % versus 28 %) assoziiert. Das Gesamtüberleben war nach 3 Jahren nicht verbessert. Die akute Toxizität im Radiochemotherapie-Arm war höher, hier traten sechs therapieassoziierte Todesfälle auf. Die Spättoxizität unterschied sich nicht in beiden Behandlungsarmen. Allerdings zeigten inzwischen veröffentlichte Follow-up-Daten nach 13 Jahren ein signifikant verbessertes tumorspezifisches Überleben sowie Gesamtüberleben bei Radiochemotherapie. Das mediane Überleben war 7,6 Jahre im Radiochemotherapie-Arm gegenüber 5,4 Jahren im alleinigen Strahlentherapie-Arm (Northover et al. 2010).
In einer zweiten Studie der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden 110 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3–T4 oder N1–N3) in zwei Behandlungsarme randomisiert: Der erste Arm erhielt eine alleinige Strahlentherapie (45 Gy plus Boost), der zweite Arm erhielt zusätzlich parallel eine Chemotherapie mit 5-FU (750 mg/m^2 pro Tag, Tag 1–5 und Tag 29–32) und Mitomycin C (15 mg/m^2 Tag 1) (Bartelink et al. 1997). Die Radiochemotherapie führte zu einer signifikant höheren bioptisch nachgewiesenen pathologischen kompletten Remissionsrate (80 % versus 54 %), zu einer 18 % höheren lokoregionären 5-Jahres-Kontrollrate, zu einer 32 % höheren kolostomiefreien 5-Jahres-Überlebensrate sowie zu einem höheren progressionsfreien Überleben. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht zwischen den beiden Armen, ebenso fand sich kein Unterschied in der Rate der Akut- und Spätnebenwirkungen.

Mitomycin nötig?

Die Rolle des Mitomycin C in der Behandlung des Analkarzinoms wurde immer wieder infrage gestellt, da es sich nicht um eine ausgesprochen strahlensensibilisierende Substanz handelt, die allerdings wohl besonders effektiv gegen hypoxische Tumorzellen ist. Mitomycin ist mit renaler, pulmonaler und nicht geringer Knochenmarktoxizität assoziiert. Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 87-04) und die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 1289) führten eine gemeinsame Studie durch, bei der 310 Patienten mit Analkarzinomen (alle T- und N-Stadien) in einen Behandlungsarm mit Strahlentherapie (45 Gy ± 5,4 Gy Boost)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

plus parallel 5-FU (1000 mg/m^2 pro Tag kontinuierlich Tag 1–4 und Tag 28–31) und Mitomycin C (10 mg/m^2 Tag 1 und Tag 28) oder in einen Behandlungsarm mit identischer Strahlentherapie und 5-FU ohne Mitomycin C randomisiert wurden (Flam et al. 1996). Die Patienten im Mitomycin-C-Arm hatten ein signifikant besseres 4-Jahres-kolostomiefreies Überleben (71 % versus 59 %) und ein besseres krankheitsfreies Überleben (73 % versus 51 %). Die pathologische komplette Remissionsrate und das Gesamtüberleben waren in beiden Armen vergleichbar. Grad-4-Akuttoxizitäten (23 % versus 7 %) und Grad 5 neutropenische Sepsis (4 Patienten versus 1 Patient) traten signifikant häufiger im Mitomycin-C-Arm auf.

Ersatz von Mitomycin C durch Cisplatin?

Nachdem einige unkontrollierte Studien vielversprechende Ergebnisse für die Kombination von Strahlentherapie mit 5-FU und Cisplatin in der Behandlung des Analkarzinoms gezeigt hatten, entschied sich die RTOG, federführend eine Studie durchzuführen, welche zweiarmig die Radiochemotherapie mit den Standardsubstanzen 5-FU und Mitomycin C mit der Kombination von 5-FU und Cisplatin verglich (RTOG 98-11) (Ajani et al. 2008). In dieser Studie wurde allerdings noch eine zweite Fragestellung getestet, und zwar, ob eine Induktionschemotherapie (zwei Zyklen 5-FU/Cisplatin) vor der Radiochemotherapie zu einer Verbesserung der Behandlung führt. Somit unterschieden sich die beiden Arme nicht nur in den parallel zur Strahlentherapie gegebenen Chemotherapeutika, sondern zusätzlich noch in dem Einsatz einer Induktionschemotherapie im Cisplatin-Arm. 682 Patienten mit T2–T4-Tumoren des Analkanals jeglicher N-Kategorie wurden randomisiert und 649 Patienten konnten ausgewertet werden. Im Langzeit-Follow-up der Studie von 2012 zeigte sich eine signifikant höhere 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate im Mitomycin-C-Arm (67,8 % versus 57,8 %), p = 0,006. Auch die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in der Mitomycin-C-Gruppe erhöht (78,3 % versus 70,7 %; p = 0,026). In der Mitomycin-C-Gruppe zeigte sich ein Trend für ein längeres lokoregionär rezidivfreies Intervall (p = 0,087) und ein knapp signifikant besseres kolostomiefreies Überleben nach 5 Jahren (p = 0,05) (Gunderson et al. 2012). Die Rate an nichthämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten unterschied sich nicht zwischen beiden Therapiearmen, während Grad-3/4-hämatologische Nebenwirkungen signifikant häufiger im Mitomycin-Arm vorkamen (61,8 % versus 42 %). Die Rate an schwerwiegenden Spätnebenwirkungen war in beiden Armen vergleichbar.

Leider kann mit der RTOG 98-11-Studie der Stellenwert von Cisplatin in der Behandlung des Analkarzinoms nicht endgültig geklärt werden, da im Cisplatin-Arm zusätzlich eine Induktionschemotherapie verabreicht wurde.

In der britischen ACT-II-Studie (n = 940) wurde randomisiert zwischen 5-FU/Mitomycin- und 5-FU/Cisplatin-Radiochemotherapie, in einem zweiten Randomisierungsschritt zwischen 2 Zyklen Erhaltungschemotherapie versus Nicht-Erhaltungschemotherapie. Cisplatin verbesserte weder das overall survival (HR 0,96; p = 0,86) noch das progressionsfreie Überleben (HR 0,85; p = 0,43). Allerdings zeigte sich hier im Gegensatz zu den Ergebnissen von RTOG 98-11 kein schlechteres kolostomiefreies Überleben (James et al. 2013). Die Kombination von Cisplatin mit 5-FU kann daher bei Kontraindikationen für den Einsatz von Mitomycin als Alternative Therapieoption bedacht werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Induktionschemotherapie

Bereits bei anderen Tumorentitäten, insbesondere beim dem Analkarzinom ätiologisch verwandten HPV-assoziierten Zervixkarzinom, sowie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region haben Untersuchungen gezeigt, dass eine Induktionschemotherapie vor definitiver Radiochemotherapie die Ergebnisse nicht verbessert und in einigen Fällen sogar verschlechtert. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass bei der Therapie des Analkarzinoms die Gesamtbehandlungszeit eine Rolle spielt, sodass hier – wie auch bei Tumoren in der Kopf-Hals-Region – von einer akzelerierten Repopulierung klonogener Tumorzellen im Verlauf der Behandlung auszugehen ist. In der prospektiven Studie ACCORD 03 konnte kein Vorteil der Induktionschemotherapie (2x Zyklen Cisplatin/5-FU vor Radiochemotherapie) gegenüber der alleinigen Radiochemotherapie gezeigt werden (Peiffert et al. 2012). Allerdings ergab eine aktuelle retrospektive Auswertung, dass der Einsatz von einer neoadjuvanten Chemotherapie bei T4-Tumoren sinnvoll sein könnte (Moureau-Zabotto et al. 2011). Die gepoolte Analyse (Ben-Josef et al. 2010) von zahlreichen Daten zum Analkarzinom hat die Annahme erbracht, dass eine Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit die Gesamtüberlebensrate negativ beeinflusst. Das Phänomen der Repopulierung ist nicht nur für die Strahlentherapie, sondern auch für die Chemotherapie nachgewiesen worden (Davis et al. 2000).

Weitere Substanzen in der kombinierten Radiochemotherapie

Capecitabin ist ein Prodrug von 5-Fluoruracil und kann im Gegensatz zu 5-FU oral eingenommen werden. Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 31 Patienten zeigen, dass eine Radiochemotherapie mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen zusammen mit Mitomycin C (12 mg/m^2 Tag 1) und Capecitabin (825 mg/m^2 zweimal täglich während des gesamten Behandlungszeitraumes) relativ gut verträglich ist (Glynne-Jones et al. 2008). Nach einem medianen Follow-up von 14 Monaten traten drei lokoregionäre Rezidive auf. Inzwischen haben weitere Studien die Gleichwertigkeit von Capecitabin bestätigt. In einer retrospektiven Studie wurden 58 Patienten, welche Capecitabin erhalten haben, gegen 47 Patienten verglichen, die mit eine üblichen 5-FU-Infusion behandelt wurden. Nach drei Jahren ergaben sich weder Unterschiede in der klinischen Ansprechrate noch in den lokoregionären Kontrollraten, im Gesamtüberleben oder im kolostomiefreien Überleben (Meulendijks et al. 2014). Eine weitere retrospektive Studie zeigte in der Capecitabin-Gruppe (27 Patienten) gegenüber der 5-FU-Gruppe (52 Patienten) signifikant weniger Grad 3 und 4 hämatologische Toxizitätsraten (Goodman et al. 2014). Auch eine Phase-II-Studie konnte nach 6 Monaten Kontrollraten von 86 % und eine gute Verträglichkeit bei einer Radiochemotherapie mit Capecitabin demonstrieren (Garg et al. 2012).

Da Analkarzinome häufig eine Überexpression von EGFR aufweisen, wurde versucht, den EGFR-Antikörper Cetuximab in die Radiochemotherapie einzufügen. In der ECOG-Studie 3205 (bei immunkompetenten Patienten) und der AMC-Studie 045 (bei HIV-Patienten) wurden nach einer Loading-Dosis von 400 mg/m^2 über 6–8 Wochen 250 mg/m^2/Woche Cetuximab i.v. zur Radiochemotherapie mit 45–54 Gy und 5-FU und Cisplatin appliziert. Ein Teil der ECOG-Patienten hatte anfangs 2 Zyklen neoadjuvante 5-FU/Cisplatin-Therapie erhalten. Nach 2 Jahren wurden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

bei akzeptabler Toxizität gute Ergebnisse im progressionsfreien Überleben demonstriert (92 % und 80 %) (Garg et al. 2012). Langzeitdaten wurden 2017 veröffentlicht. Mit 32 % zeigten sich nun inakzeptabel hohe Grad 4 Toxizitätsraten und drei Therapie-bedingte Todesfälle (5 %) nach drei Jahren (Garg et al. 2017). Auch die Studie ACCORD 16 (5-FU + Cisplatin + Cetuximab) wurde wegen hoher Toxizitätsrate nach Einschleusung von 16 Patienten abgebrochen (Deusch et al. 2011).
Etwa 80–90 % der Analkarzinome sind HPV-positiv. Diese zeigen zumeist eine stärkere Immunogenität und sprechen oft besser auf Radiochemotherapie und auch PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren an. Weiterhin wurde eine PD-L1 Expression in 33 %–62 % der Analkarzinompatienten beobachtet, weshalb eine Kombination der Radiochemotherapie mit einer Immuntherapie äußerst vielversprechend erscheint. Die deutsche multizentrische prospektive Phase-II-Studie RaDiAnCe wird daher in Kürze eine Radiochemotherapie in Kombination mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab testen.

Bestrahlungstechnik, Zielvolumina, Fraktionierung, Gesamtdosis

Der empfohlene Standard bei der Bestrahlung des Analkarzinoms ist heutzutage die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Glynne-Jones et al. 2014). In einer Phase-II-Studie der RTOG wurde der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) bei der Behandlung des Analkarzinoms untersucht (RTOG 0529). Bei dieser Technik werden die einzelnen Strahlenfelder in kleinere Subfelder oder Teilstrahlen aufgeteilt, über die mit verschiedenen Dosen behandelt werden kann. Auf diese Weise ist es möglich, den Hochdosisbereich besser als mit der herkömmlichen 3D-konformalen Strahlentherapie an das Zielvolumen anzupassen.
Nachdem schon in früheren Studien mit einem IMRT-Boost nach 45 Gy 3D-Bestrahlung eine Reduktion der dermatologischen und gastrointestinalen Grad-3-Nebenwirkungen gezeigt werden konnte, fanden *Kachnik* et al. mit der Dose-painting-IMRT-Technik des gesamten Planungszielvolumens (Dosen bis 54 Gy) eine ≥ Grad-3-Toxizität dermatologisch in 10 % und gastrointestinal in 7 % und damit deutlich niedrigere Werte als in der RTOG 98-11-Studie, bei der keine IMRT-Technik angewandt wurde (Kachnic et al. 2012). Die allgemeine und die krankheitsfreie 2-Jahres-Überlebensrate war in der RTOG 0529-Studie etwa gleich hoch wie in der RTOG 98-11-Studie (Kachnic et al. 2011). Weitere IMRT-Studien konnten die Gleichwertigkeit der IMRT in Bezug auf die klinischen Endpunkte sowie ein besseres Nebenwirkungsprofil gegenüber der 3D-Bestrahlung bestätigen.
In der vor der Bestrahlung durchgeführten Qualitätskontrolle fanden sich in 69 % der Fälle größere Protokollverstöße, die eine Rekonturierung der Zielvolumina bzw. Risikoorgane notwendig machten. Diese Tatsache hat dazu geführt, dass die RTOG Guidelines zur Konturierung bei IMRT des Analkarzinoms veröffentlicht hat (Myerson et al. 2005). Das Zielvolumen sollte neben dem Primärtumor den gesamten Analkanal und die perianale Region sowie die perirektalen Lymphbahnen (d. h. das gesamte Mesorektum bis zum rektosigmoidalen Übergang), die präsakralen Lymphknoten sowie die iliakalen internen und externen und die inguinalen Lymphknoten beidseits umfassen. Das Planungsvolumen erstreckt sich im Allgemeinen kranial vom sakralen Promotorium (Bifurkation der beiden A. iliaca communis) bis 1,5–2 cm unterhalb des Anus, bzw. bei Befall der perianalen Haut 1,5–2 cm kaudal des distalen Tumorausläufers. Bis heute existieren keine einheitlichen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Empfehlungen für die genaue Definition des elektiven Zielvolumens der Inguinalregion. Nur bei sehr frühen Tumoren (T1N0) kann unter Umständen auf die Behandlung der inguinalen Lymphbahnen sowie der iliakalen Lymphbahnen verzichtet werden. *Tomaszewski* et al. (2012) sahen im Stadium I bei Nichtbestrahlung der inguinalen LK eine Rezidivrate von nur 1,9 % in dieser Region (Tomaszewski et al. 2012).

Je nach Tumorstadium und Risiko für den Lymphknotenbefall in verschiedenen Subregionen des Beckens und der inguinalen Lymphabflusswege unterscheiden sich die Dosierungen der einzelnen Planungsvolumina. Der elektive inguinale Lymphabflussweg sollte mit einer Gesamtdosis von 30–36 Gy, die elektiven Lymphabflusswege im Becken mit 45–50,4 Gy bei einer Einzeldosis von jeweils 1,8–2,0 Gy behandelt werden. In Abhängigkeit von der Tumorgröße wird eine Gesamtdosis im Bereich des makroskopischen Befalls von kumulativ 50–60 Gy verabreicht. Somit entstehen zumeist 3 Planungsvolumina: 1. Inguinal + pelvin (inkl. makroskopischen Tumor), 2. Pelvin (inkl. makroskopischen Tumor) und 3. Makroskopischer Tumor. Die jeweilige Dosisapplikation kann in einem sequentiellen oder in einem simultan integrierten „Boost" erfolgen.

Eine „Split course"-Therapie, bei der eine geplante Pause von 1–2 Wochen eingefügt wird, entspricht nicht mehr dem derzeitigen Therapiestandard.

Die Boostdosiserhöhung von 15 Gy (Standard) auf 20–25 Gy in der randomisierten ACCORD 03-Studie (James et al. 2013) bei Tumoren > 40 mm oder N1- bis N3-Tumoren < 40 mm hat eine statistisch nicht signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Rate des kolostomiefreien Überlebens von 74 % auf 78 % (p = 0,067) erbracht bei Erhöhung der Overall-survival-Rate von 71 % auf 74 % (p = 0,43). Die Dosiseskalation erscheint deshalb bei 3D-konformaler Radiotherapie nicht unbedingt indiziert, auch wenn der geplante Gap in dieser Studie die Ergebnisse relativiert. Zudem sollte im Kontext möglicher Dosiseskalationen immer berücksichtigt werden, dass therapieassoziierte Therapiepausen mit einem schlechteren onkologischen Outcome vergesellschaftet sind.

Die optimalen risikoadaptierten Dosierungen sind aufgrund der komplexen anatomischen Gegebenheiten mit komplexen Tumorausbreitungsmustern, sowie der relevanten stadienabhängigen prognostischen Unterschiede, noch nicht abschließend geklärt. Derzeit werden in Großbritannien in den multizentrischen prospektiven Studien ACT3-5 verschiedene Dosiskonzepte (als simultan integrierter Boost) bei verschiedenen Risikogruppen getestet.

Brachytherapie

Derzeit liegen keine beweisenden Daten vor, die für Vorteile eines Brachytherapie-Boosts gegenüber einem perkutanen Boost sprechen. In der relativ kleinen retrospektiven französischen CORS-03-Studie wurde mit einem 18 Gy-LDR-Brachytherapieboost im Vergleich zu einem perkutanen Boost mit formal der gleichen Dosishöhe eine höhere (p = 0,042) lokale Kontrollrate bei N + – Patienten, aber keine erhöhte Gesamtüberlebensrate gefunden – allerdings im heute nicht sehr aktuellen Split-course-Verfahren (Moureau-Zabotto et al. 2013). Randomisierte Studien fehlen. In einigen Brachytherapie-Serien wird über eine relativ hohe Rate an stärkeren Spätnebenwirkungen (Proktitis, Ulzerationen, Nekrosen etc.) berichtet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Adjuvante Chemotherapie nach Abschluss der Radiochemotherapie

Die Daten zur Effektivität der randomisiert vorgenommenen adjuvanten Chemoerhaltungstherapie (5-FU und Cisplatin) in der ACT-II-Studie wurden 2013 publiziert. Sowohl das 3-Jahres-PFS als auch die Kolostomieraten und das Gesamtüberleben waren in beiden Gruppen ähnlich. Allerdings kam es in vielen Fällen aufgrund der Toxizität nach erfolgter Radiochemotherapie zu Dosisreduktionen oder es wurde auf eine Chemoerhaltungstherapie verzichtet (James et al. 2013).

Nebenwirkungen der Therapie

Akute Toxizität

Eine Strahlentherapie im Beckenbereich kann zu akuten Nebenwirkungen im Darmbereich (Risikoorgane: Rektum und Analkanal, Teile des Colon sigmoideum, Teile des Dünndarms), des urogenitalen Systems (Risikoorgane: Blase, Harnröhre, Genitalien) und der Haut führen. Intestinale Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Stuhl-Urge, Blut- und Schleimauflagerungen auf dem Stuhl, Defäkationsschmerz, Blähungen und Darmkrämpfe sowie Stuhlinkontinenz. Nebenwirkungen am urogenitalen System umfassen Pollakisurie, Nykturie, Algurie, Hämaturie, Harn-Urge, obstruktive Symptome sowie leichtgradige Harninkontinenz. Falls die oben angegebenen Symptome auftreten, sind sie meist geringgradig ausgeprägt (Grad 1 oder 2) und temporär mit einer Regression in den Wochen nach Ende der Radiochemotherapie. Insbesondere in Verbindung mit der Chemotherapie kommt es allerdings in einer relativ hohen Anzahl der Fälle (Daten noch aus der 2D-Ära) zu Grad-3/4-Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis sowie Diarrhö. Besonders ältere Patienten sind daher engmaschig zu überwachen, um einer lebensbedrohlichen Dehydrierung, Hypokaliämie und Azidose vorzubeugen. Supportive Maßnahmen, wie Antidiarrhoika und ausreichende Zufuhr von Flüssigkeiten, Elektrolyten und Kalorien, sind frühzeitig einzuleiten und unter Umständen stationär durchzuführen. Eine Grad-3/4-Dermatitis tritt ebenfalls häufig auf (30–50 % der Fälle), insbesondere bei Verwendung einfacher Techniken wie ventro-dorsaler Gegenfelder. Hier sind lokale Therapiemaßnahmen wie Sitzbäder, lokal adstringierende Cremebehandlung und Analgetika hilfreich.

Anwendung von Mitomycin C

Besonders bei Anwendung von Mitomycin C kommt es relativ häufig (bis 60 %) zu Grad-3/4-Hämatotoxizitäten. Therapieassoziierte Todesfälle durch febrile Neutropenien werden in einigen Studien beobachtet. Beim Auftreten stärkerer Hämatotoxozitäten wird eine Dosisreduktion bei der zweiten Mitomycin-C-Gabe empfohlen.

Chronische Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen können Stuhlinkontinenz, rektale Blutungen als Zeichen einer Proktitis, Ulzerationen, chronische Schmerzen und Analstenosen auf der Basis erheblicher Fibrosen, chronische Diarrhö, Vaginalstenosen, sexuelle Dysfunktion sowie Nekrosen umfassen. Diese strahlentherapiebedingten Spätnebenwirkungen sind dosisabhängig und steigen nach einer Gesamtdosis von über 60 Gy deutlich an. Es liegen kaum Daten zur Inzidenz dieser Spätnebenwirkungen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

nach konformaler Strahlentherapie vor, die meisten Zahlen beziehen sich auf die 2D-Ära. Ein Teil der oben genannten Nebenwirkungen kann zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. Von einigen Autoren wird im Falle des Auftretens schwerer strahlentherapiebedingter Spätnebenwirkungen die hyperbare Sauerstoffbehandlung empfohlen. Allerdings ist die – zumindest temporäre – Anlage eines Stomas in einigen Fällen nicht zu umgehen. Zur Prophylaxe von Vaginalstenosen eignet sich der Einsatz eines Vaginal-Dilatators nach Ende der Therapie.
Bei weiblichen Patienten liegen die Ovarien im Hochdosisbereich des ersten Planungszielvolumens, sodass es zu einer Infertilität und, mit hoher Wahrscheinlichkeit, auch zu einem klinisch relevanten Absinken der Hormonproduktion kommt. Bei jüngeren Frauen ist eine laparoskopische Verlegung der Ovarien jenseits der Grenzen der Strahlenvolumina zu diskutieren, ebenso wie eine Kryokonservierung von Eizellen. Bei Männern liegen die Testes meist außerhalb des Strahlenvolumens, dennoch kann es aufgrund von Streustrahlung zu Infertilität kommen, da die Spermatogenese sehr empfindlich auf eine fraktionierte Bestrahlung reagiert (Toleranzdosis circa 1,5 Gy bei fraktionierter Bestrahlung). Ob in diesem Fall die Verwendung einer Hodenkapsel von Nutzen ist, ist unklar, sie sollte jüngeren Patienten aber angeboten werden.

Behandlung früher Analkarzinome

Einige retrospektive Studien legen nahe, dass bei sehr frühen Tumoren (< 1 cm Größe oder In-situ-Karzinome) eine alleinige Strahlentherapie ohne Kombination mit einer Chemotherapie unter Umständen ausreichend ist (eventuell sogar mit niedrigerer Dosis) und zu guten lokalen Kontrollraten führen kann (Ortholan et al. 2005, Hatfield et al. 2008). Zu bedenken ist allerdings, dass in einer retrospektiven Studie von LK-negativen T1- und T2-Tumoren auch die Patienten mit T1-Tumoren mit Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie eine niedrigere Lokalrezidivrate und eine höhere tumorspezifische Überlebensrate hatten, wenn auch nur mit einem Trend zur Signifikanz (Zilli et al. 2012). Randomisierte Studien folgen. Der Standard bleibt zunächst auch für T1N0-Tumore eine kombinierte Radiochemotherapie.

Therapie bei HIV-positiven Patienten

Im Allgemeinen scheint die Radiochemotherapie auch bei HIV-positiven Patienten unter oder nach HAART-Therapie gut durchführbar zu sein. Die Behandlungsergebnisse sind in den vorliegenden, meist relativ kleinen Kollektiven vergleichbar mit denen bei HIV-negativen Patienten. Auch die Spätnebenwirkungen scheinen nicht gehäuft zu sein (Fraunholz et al. 2012). In einigen Fallsammlungen gibt es Berichte über eine erhöhte Rate an hämatologischen, gastroenterologischen und dermatologischen Akutnebenwirkungen, insbesondere (allerdings nur in manchen Studien) bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 200 Zellen pro Mikroliter. Enge Kooperation mit Infektiologen bzw. HIV-Ärzten und adäquate supportive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Patienten mit aktiven HIV/Aids-assoziierten Komplikationen oder mit solchen Komplikationen in der Anamnese (z. B. opportunistische Infektionen, andere Malignome) müssen trotz Bedenken bzgl. der Thera-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

pieergebnisse eventuell Dosiskompromisse bzw. Kompromisse in der Mitomycin-C-Dosis gemacht werden. Die HAART-Therapie selbst führt wohl zu keinen Interaktionen mit der Radiochemotherapie.

Perianale Karzinome (Analrandkarzinome)

Aktuell findet ein Wandel von der bisher geläufigen Bezeichnung des „Analrandkarzinoms" hin zum „perianalen Karzinom" statt. Die Therapie des perianalen Karzinoms unterscheidet sich im Allgemeinen nicht von der des Analkanalkarzinoms. Allerdings kann bei kleinen (T1) und gut differenzierten (G1) Karzinomen, sofern sie mit ausreichendem Sicherheitssaum exzidiert werden können, auch eine alleinige Resektion erfolgen (James et al. 2013). Erfolgt die Resektion lokal nicht im Gesunden, so sollte über eine Nachresektion oder über eine postoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie oder auch über die Kombination der Verfahren nachgedacht werden, ansonsten erfolgt die engmaschige Kontrolle.

Adenokarzinome des Analkanals

Adenokarzinome des Analkanals sollten wie tief liegende Rektumkarzinome behandelt werden, d. h. mit einer abdomino-perinealen Rektumresektion. Bei den meisten Tumoren im Stadium II und III (d. h. T3c oder T4 bzw. nodal positive Tumoren in der TNM-Klassifikation für Rektumkarzinome) sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor der Resektion erfolgen.

Therapie der Präkanzerose/Anale intra-epitheliale Neoplasie (AIN)

Im klinischen und histopathologischen Verständnis haben sich in den letzten Jahren neue Definitionen und Klassifikationen der analen Präkanzerosen ergeben. Frühere Begriffe wie der M. Bowen, die bowenoide Papulose, die anale Leukoplakie oder das Carcinoma in situ werden mittlerweie als A(S)IN bezeichnet. Analog zu den Präkanzerosen der Zervix (CIN), der Vulva (VIN), des Penis (PIN) ist im Wesentlichen die histologische Einschätzung anhand der American Cancer Society UCSF (Abbasakoor et al. 2005) führend in der Unterscheidung leichte Dysplasie der unteren Epidermis (Grad I), mittelgradige Dysplasie der unteren und mittleren Epidermis (Grad II), hochgradige Dysplasie der gesamten Epidermis = Carcinoma in situ (Grad III). Die Diagnose einer AIN wird histopathologisch gestellt und ist bei einem auffälligen makroskopischen Befund in aller Regel ein Zufallsbefund. Relevantes diagnostisches Vorgehen ist eine gezielte Probeentnahme, um eine Festlegung der Ausdehnung zu haben.
An therapeutischen Möglichkeiten steht heute bei einem Carcinoma in situ (AIN Grad III) eine lokale Exzision mit Schnittrandkontrolle im Vordergrund. Alternativen können eine Kryotherapie, Lasertherapie (Argon), Infrarotkoagulation sowie bei AIN I–II (III?) eine photodynamische Therapie sowie eine lokale medikamentöse Therapie mit Imiquimod (Aldara®) oder eine lokale Chemotherapie mit 5-FU sein.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Leider existieren aber keine größeren randomisierten Studien zu den Resultaten der verschiedenen Therapien. Aufgrund der generell nicht seltenen Rezidive, die bei HIV-positiven Patienten besonders häufig sind, ist eine sorgfältige Nachsorge unabdingbar.

Rezidivtherapie

Bei Auftreten eines lokoregionären Rezidivs kommt im Allgemeinen die abdomino-perineale Rektumexstirpation zum Einsatz. Aufgrund neuester Daten beim Rektumkarzinom scheint in diesem Zusammenhang die extralevatorische bzw. zylindrische abdominoperineale Exstirpation der „klassischen" Form überlegen zu sein (Welsch et al. 2013, West et al. 2010). Bei entsprechender Expertise sollte hier der laparoskopischen Technik der Vorzug gegenüber offenen Verfahren gegeben werden.
Sollten bei ausgedehnten Rezidiven Nachbarorgane wie Vagina/Uterus bzw. Prostata beim Mann oder Harnblase mit Uretra mitinfiltriert sein, stellt die multiviszerale Beckenexenteration (interdisziplinär) das Vorgehen der Wahl dar. Hierdurch wird eine sozial in höchstem Maße kompromittierende Situation für die Patienten vermieden. Zugleich schafft das Vorgehen vielfach erst infektiologisch vertretbare Voraussetzungen, um eine Radio-/Radiochemotherapie vornehmen zu können.
Es ist davon auszugehen, dass nach Salvage-Exstirpation etwa die Hälfte der kurativ operierten Patienten langfristig tumorfrei bleibt. Bei irresektablem Lokalrezidiv kann bei symptomatischen Patienten eine Entlastungs-Kolostomie indiziert sein. Bei Fehlen von sinnvollen Alternativen kann auch an eine intraarterielle Chemotherapie gedacht werden.

Nachsorge

Nach Ende der Radiochemotherapie werden engmaschige klinische Untersuchungen der Primärtumorregion empfohlen. Der Regress des Primärtumors nach Radiochemotherapie kann unter Umständen erst verzögert oder sehr langsam eintreten. Eine erneute Biopsie des Tumors, um zu beurteilen, ob es zu einer kompletten Remission gekommen ist, wird nicht vor 8–12 Wochen nach Ende der Therapie empfohlen. Falls klinisch weiter eine Rückbildung des Tumors vorliegt, sind auch nach dieser Zeit Biopsien zunächst nicht indiziert. Eine Biopsie sollte erst erfolgen, wenn der Tumor sich nicht vollständig zurückbildet oder an Größe wieder zunimmt (Abbildung 3). Eine Re-Biopsie sollte möglichst nicht als Exzisionsbiopsie, sondern als Stanzbiopsie durchgeführt werden, um das Risiko von Fisteln, Ulzera oder Nekrosen zu minimieren.
In der ACT-II-Studie erreichten sogar 29 % der Patienten, die 11 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie noch nicht in kompletter Remission waren, eine solche erst nach 26 Wochen (James et al. 2013).
Inwieweit eine unzureichende Rückbildung einer prätherapeutischen Anreicherung im PET/CT die Indikation zu einem relativ frühzeitigen chirurgischen Salvage-Management darstellen könnte, müssen weitere Beobachtungen klären.
Die weitere Nachsorge sollte in den ersten 2 Jahren in 3-monatigen und danach in halbjährlichen Intervallen durchgeführt werden. Sie umfasst neben der Anamnese und der körperlichen – insbesondere digital-rektalen – Untersuchung die Rekto-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

skopie zur Beurteilung der Analregion. Im Zweifel sollten sich Endosonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie und eine Stanzbiopsie anschließen. Eine Sonographie des Abdomens sollte alle 6 Monate, eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane alle 12 Monate erfolgen. Bei Symptomen, insbesondere Schmerzen im Beckenbereich, sollte, falls die Endoskopie keine Erklärung der Ursache erbringt, eine Schnittbilduntersuchung des Abdomens und Beckens erfolgen.

Metastasierte Erkrankung

Das Analkarzinom breitet sich primär lokoregionär aus, synchrone Metastasen sind eher selten und kommen am häufigsten in der Leber vor. Nach primärer Radiochemotherapie treten Fernmetastasen in circa 10–17 % der Fälle auf. Das am weitesten verbreitete Chemotherapieregime zur Behandlung des metastasierten Analkarzinoms ist eine Behandlung mit Cisplatin und 5-FU (Sclafani et al. 2018). In einer aktuellen multizentrischen Phase II Studie wurden zwei verschiedene DCF-Schemata (Docetaxel, Cisplatin und 5-FU) beim rezidivierten oder metastasierten Analkarzinom untersucht, wobei das modifizierte (dosisreduzierte) mDCF-Protokoll– ähnlich wie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom – eine gute Verträglichkeit verbunden mit einer vielversprechenden Aktivität (47 % der Patienten hatten eine komplette Remission, bei insgesamt 83 % fand sich ein objektives Therapieansprechen) zeigte (Kim et al. 2018). Die Autoren schlussfolgerten, dass das mDCF-Schema damit als eine neue Therapieoption beim fortgeschrittenen Analkarzinom anzusehen sei. Die ersten präliminären Daten zu Checkpointinhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab beschränken sich beim Analkarzinom bisher auf kleine Studien in der 2nd-line Therapie, hier wurden jedoch durchaus ermutigende Remissionsraten von rund 20 % berichtet (Morris et al. 2017, Ott et al. 2017).

Oligometastasen

Unter Umständen können bei Auftreten von Oligometastasen in der Leber lokalablative Verfahren, wie die chirurgische Resektion oder die hoch dosierte hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie, zum Einsatz kommen. Ein ähnliches Vorgehen kann auch bei isolierten Oligometastasen der Lunge diskutiert werden. Diese Einzelfallentscheidungen sollten aber interdisziplinären Tumorboards vorbehalten bleiben.

Erklärung zu Interessenkonflikten

D. Wilhelm war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied von Sony und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Intuitive Surg. und Sony erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. S. Böck war Berater oder Beiratsmitglied von Celgene, Servier, Fresenius und Incyte und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Celgene und Servier erhalten. H. Dapper, M. Jesinghaus, M. Rentsch, R. C. Miksch, A. Schlesinger-Raab und S. E. Combs geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Quintessenz

- Das Analkarzinom unterscheidet sich von anderen intestinalen Tumoren, da es sehr sensibel auf die Radiochemotherapie reagiert und durch diese in einem hohen Prozentsatz geheilt werden kann. Diese Therapie hat gegenüber chirurgischen Verfahren den Vorteil, den Sphinkter erhalten zu können.
- Die derzeitige Standardtherapie besteht aus einer Kombination von lokoregionärer Bestrahlung mit paralleler Gabe von Mitomycin C und 5-FU. Diese Therapie ist mit einer relativ hohen hämatologischen und intestinalen Akuttoxizität assoziiert. Durch den Einsatz neuer Bestrahlungstechniken ist es zu einem deutlichen Rückgang der Akuttoxizität gekommen.
- Ein Regress des Tumors nach definitiver Radiochemotherapie kann unter Umständen sehr langsam eintreten. Solange der Tumor regredient ist, sollten keine Biopsien erfolgen, auch wenn mehr als 12 Wochen nach Therapie noch Residuen tastbar sind.
- Als Salvage-Behandlung wird, wenn möglich, die abdomino-perineale Rektumresektion durchgeführt, mit der circa 50 % der Tumoren langfristig kontrolliert werden können.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Literatur

Abbasakoor F, Boulos PB (2005) Anal intraepithelial neoplasma. Brit J Surg 92: 277–290

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al (2008) Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 299: 1914–21

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F et al (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 15: 2040–2049

Ben-Josef E, Moughan J, Ajani AJ et al (2010) Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. J Clin Oncol 28: 5061–5066

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al (2018) Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 16: 852–71

Bentzen AG, Guren MG, Wanderas EM et al (2012) Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83: e173–e180

Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al (2017) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Bleckwell, Hoboken

Davis AJ, Tannock JF (2000) Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor. Lancet Oncol 1: 86–93

Deusch E, Lemanski C, Paris E et al (2011) Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD 16. J Clin Oncol 29 (suppl): 4098

Fakhrian K, Sauer T, Klemm S et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of anal cancer: 20-year experience from a single institute. Strahlentherapie Onkologie 189: 18-25

Faivre JC, Peiffert D, Vendrely V et al (2018) Prognostic factors of colostomy free survival in patients presenting with locally advanced anal canal carcinoma: A pooled analysis of two prospective trials (KANAL 2 and ACCORD 03). Radiother Oncol. doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.008

Flam M, John M, Pajak TF et al (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definite nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14: 2527–2539

Fraunholz I (2012) Simultane Radiochemotherapie des Analkarzinoms bei Patienten mit HIV-Infektion. Onkologe 18: 684–691

Garg M, Kachnic LA, Catalano PJ et al (2012) Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and radiation (RT) in immuno-competent (ECOG 3205) and HIV-positive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): safety and preliminary efficacy results. J Clin Oncol 30 (suppl): 4030

Garg MK, Zhao F, Sparano JA et al (2017) Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). JClin Oncol 35: 718-726

Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al (2014) Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eur J Surg Oncol 40: 1165–76

Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al (2008) EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a five day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin-C in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72: 119–126

Goodman K, Rothenstein D, Lajhem C et al (2014) Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90: S32– S33

Gunderson LL, Winter KA, Ajani KA (2012) Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol 30: 4344–4351

Hatfield P, Cooper R, Sebag-Montefiore D (2008) Involved-field, low-dose radiochemotherapy for early-stage anal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70: 419–424

James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al (2013) Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. Lancet Oncol. 14(6): 516-24

Jones M, Hruby G, Solomon M et al (2015) The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg Oncol 22: 3574–81

Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ et al (2012) Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82: 153–158

Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ et al (2011) Two-year outcomes of RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 29 (suppl): 368

Kim S, François E, André T et al (2018) Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 19: 1094-1106

Meulendijks D, Tomasoa NB, Dewit L et al (2015) HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. British Journal of Cancer 112: 1358–1366

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Meulendijks D, Dewit L, Tomasoa NB et al (2014) Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. Br J Cancer. 111(9):1726-33

Mitchell KA, Owens SR (2008) Anal carcinoma and differential diagnosis. Diagn Histopathol 14(2): 61-7

Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al (2017) Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18: 446-453

Moureau-Zabotto L, Viret F, Giovaninni M et al (2011) Is neoadjuvant chemotherapy prior to radio-chemotherapy beneficial in T4 anal carcinoma? J Surg Oncol 104: 66-71

Moureau-Zabotto L, Ortholan C, Mannoun-Levi JM et al (2013) Role of brachytherapy in the boost management of anal carcinoma with node involvement (CORS-03 Study). Int J Radiat Oncol Biol Phys 85: e135–e142

Myerson RJ, Garofalo MC, El N et al (2005) Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 824–830

Nigro ND, Seydel HG, Considine B (1983) Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 51: 1826–1829

Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D et al (2010) Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). BrJ Cancer 102: 1123-1128

Ortholan C, Ramaioli A, Peiffert D et al (2005) Anal canal carcinoma: early-stage tumors ≤ 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 479–485

Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al (2017) Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. Ann Oncol 28: 1036-1041

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al (2011) HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasms. N Engl J Med 365: 1576–1585

Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP et al (2012) Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol 30: 1941–1948

Remmele W, Klöppel G, Kreipe HH (2013) Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum. Springer-Verlag, Heidelberg

Robert Koch-Institut (30.05.2018) Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html

Sclafani F, Rao S (2018) Systemic therapies for advanced squamous cell anal cancer. Curr Oncol Rep 20: 53

Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE et al (2015) Anal Cancer Incidence in the US, 1977-2011: distinct patterns by histology and behaviour. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 24(10):1548-56

Tomaszewski JM, Link E, Leong T et al (2012) Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83: 552–558

UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 348: 1049–1054

Wade DS, Herrera L, Castillo NB et al (1989) Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. Surg Gynecol Obstet 169: 238-242

Welsch T, Malagakis V, Contin P (2013) Results of extralevator abdominoperineal resection for low rectal cancer including quality of life and long-term wound complications. Int J Colorectal Dis 28: 503–510

West NP, Anderin C, Smith KJE et al (2010) Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. Brit J Surg 97: 588–599

Zilli T, Schick U, Ozsahin M et al (2012) Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? Radiother Oncol 102: 62–67

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.12

Neuroendokrine Neoplasien des GastroEnteroPankreatischen Systems

C.J. Auernhammer, M.K. Angele, G. Schubert-Fritschle, T. Knösel, C. Spitzweg, Y. Mehraein, D. A. Clevert, F. Bösch, J. Schirra, H. Kramer, H. Ilhan, H. Vogelsang, A. Kleespies, M. Guba, A. Novotny, P.M. Paprottka, S. Gerum, L. Schaaf

Schlagwörter

neuroendokrine Neoplasie • neuroendokriner Tumor • neuroendokrines Karzinom • karzinoid • Insulinom • Gastrinom • MANEC • MiNEN • Multiple Endokrine Neoplasie

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen Systems sind immer potenziell maligne. NEN werden nach der WHO-Klassifikation 2019 für gastrointestinale Tumoren (WHO Classification of Tumours 2019) und der WHO-Klassifikation 2017 für endokrine Tumoren inkl. endokrine Tumoren des Pankreas (Lloyd RV 2017) jeweils in neuroendokrine Tumoren (NET), neuroendokrine Karzinome (NEC) und die seltenen Mixed-Adeno-Neuroendocrine Carcinoma (MANEC) bzw. Mixed Neuroendocrine Non-neuroendocrine Neoplasias (MiNEN) unterteilt (Bosman 2010; de Mestier et al. 2017; Lloyd RV 2017; Perren et al. 2017). Klassifikation und Grading erfolgen entsprechend den WHO-Klassifikationen 2019 und 2017 ((WHO Classification of Tumours 2019; Lloyd RV 2017; Perren et al. 2017); TNM- und Stadieneinteilung nach der UICC 8. Auflage 2017 (Perren et al. 2017; Wittekind 2017). Nach der Primariuslokalisation werden NEN des Magens, Duodenum, Papillenregion, Pankreas, Jejunum/Ileum, Appendix, Colon und Rektum unterschieden (Bosman 2010; Lloyd RV 2017; Perren et al. 2017; Wittekind 2017). Die klinische Einteilung in funktionelle und nicht funktionelle neuroendokrine Tumoren bemisst die Fähigkeit der Tumoren zur Induktion eines klinisch messbaren hormonellen Syndroms (z. B. Karzinoid-Syndrom bei Serotonin-produzierenden NET mit häufigster Primariuslokalisation im Ileum, Zollinger-Ellison-Syndrom bei Gastrinom, Hypoglykämiesyndrom bei Insulinom, Verner-Morrisson-Syndrom bei VIPom; Erythema necrolytica migrans bei Glucagonom) (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Jin et al. 2018; Kaltsas et al. 2017; Oberg et al. 2017); der größte Anteil neuroendokriner Tumoren ist jedoch funktionell nicht aktiv und dennoch von hoher onkologischer Relevanz für die Patienten.

Die Diagnostik und Therapie von NEN erfolgt jeweils in Abhängigkeit von Primariuslokalisation, Klassifikation, Grading und Staging der Neoplasie sowie in Abhängigkeit von Funktionalität und von Genetik. In der Diagnostik spielen Pathologie (Deutsche Gesellschaft fur Gastroenterologie et al. 2018; Perren et al. 2017), Biomarker und Hormondiagnostik (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Jin et al. 2018; Kaltsas et al. 2017; Oberg et al. 2017), Endoskopie inkl. Endoso-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.13

nographie (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018), funktionelle Bildgebung mittels SSR-basierter PET/CT wie zum Beispiel 68Ga-DOTA-TOC-PET/CT (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Sundin et al. 2017), konventionelle Schnittbildgebungsverfahren inkl. MRT der Leber mit hepatozytenspzifischem Kontrastmittel (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Sundin et al. 2017) und ggfs. humangenetische Beratung und Gendiagnostik (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Thakker et al. 2012) eine wichtige Rolle. Kurative Therapieansätze sind neben der endoskopischen Therapie bei frühen NET von Magen, Duodenum, Papilla vateri und Rektum (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018) einzig die Chirurgie (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Howe et al. 2017; Partelli et al. 2017). Für die Therapie von inoperablen Lebermetastasen stehen lokal-ablative und loko-regionäre Verfahren zur Verfügung (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018). Die Lebertransplantation kann in ausgewählten Situationen bei NET erwogen werden und gilt als Standard Exception (Bundesärztekammer 2017; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018); die Überlegenheit der Lebertransplantation gegenüber multimodalen Therapiekonzepten bei NET ist jedoch bisher nicht gesichert (Bundesärztekammer 2017; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018). Etablierte systemisch palliative Therapieansätze umfassen die Biotherapie mit Somatostatinanaloga bei niedrigproliferativen NET (Auernhammer et al. 2018; Deutsche Gesellschaft ür Gastroenterologie et al. 2018; Pavel et al. 2017), Chemotherapie bei pankreatischen NET und bei NEC (Auernhammer et al. 2018; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Garcia-Carbonero et al. 2017), molekular zielgerichtete Therapie bei NET (Auernhammer et al. 2018; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Pavel et al. 2017) und die Peptid Receptor Radionuklid Therapie (PRRT) bzw. Peptid Receptor Chemotherapy Radionuklid Therapie (PRCRT) bei NET (Auernhammer et al. 2018; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Hicks et al. 2017). Die supportive Therapie umfasst spezifische Therapieansätze zur Kontrolle der jeweiligen klinischen Syndrome bei funktionell aktiven Tumoren (Auernhammer et al. 2018; Deutsche Gesellschaft fur Gastroenterologie et al. 2018; Jin et al. 2018) inkl. der prä- und perioperativen Symptomkontrolle (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018; Jin et al. 2018; Kaltsas et al. 2017). Publizierte Empfehlungen zum Follow-up und zur Tumornachsorge liegen vor (Knigge et al. 2017).

Aktuelle Leitlinien zu NEN jeweils differenziert nach den einzelnen Primariuslokalisationen sind von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS; www.enets.org) 2016 und 2017 (Delle Fave et al. 2016; Falconi et al. 2016; Garcia-Carbonero et al. 2017; Garcia-Carbonero et al. 2016; Hicks et al. 2017; Howe et al. 2017; Kaltsas et al. 2017; Knigge et al. 2017; Niederle et al. 2016; Oberg et al. 2017; Pape et al. 2016; Partelli et al. 2017; Pavel et al. 2016; Pavel et al. 2017; Perren et al. 2017; Ramage et al. 2016; Sundin et al. 2017), der North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS; www.nanets.net) 2017 (Howe et al. 2017; Strosberg et al. 2017) und 2020 (Howe JR et al. 2020, Halfdanarson TR et al. 2020, Bergsland EK et al. 2020), dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN; www.nccn.org) 2020 und der European Society of Medical Oncology (ESMO) publiziert worden. Eine Leitlinie der Endocrine Society zu Genetik, Diagnostik und Tumorscreening bei der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 aus dem Jahre 2012 (Thakker et al. 2012) ist immer noch gültig. Aktuelle Konsensuspapiere der ENETS zu „Standards of Care" bezüglich Biomarker (Oberg et al. 2017), Bildgebung (Sundin et al. 2017), prä- und perioperative Therapie (Kaltsas et al. 2017), Chirurgie (Partelli et al. 2017),

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.13

Biotherapie (Pavel et al. 2017), molekular zielgerichtete Therapie (Pavel et al. 2017), Chemotherapie (Garcia-Carbonero et al. 2017), Peptid Receptor Radionuklid Therapie (PRRT) (Hicks et al. 2017) und Follow-up & Tumornachsorge (Knigge et al. 2017) liegen jeweils vor. Die erste deutschsprachige S2k Leitlinie Neuroendokrine Tumore AWMF Register Nr. 021–26 wurde 2017 fertiggestellt https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/04/Leitlinie-NET-incl_-Report.pdf (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie et al. 2018).

Auf die nationalen Aktivitäten der Arbeitsgemeinschaft Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (https://www.endokrinologie.net/ag-neuroendokrine-tumore.php), der Arbeitsgruppe Neuroendokrine Tumoren/Karzinoide in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) (https://www.aio-portal.de/index.php/174.html), der Steuergruppe NET der Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie (AGIO) in der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- & Stoffwechselkrankheiten (https://www.dgvs.de/dgvs-im-blick/die-dgvs/unsere-arbeitsgemeinschaften/), des Deutschen Registers Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore/NET-Register (www.net-register.org/) und der Patientenselbsthilfe-Organisation Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. (http://www.glandula-net-online.de/cms/front_content.php) sei an dieser Stelle verwiesen.

Die Neuroendokrinen Neoplasien des Gastroenteropankreatischen Systems werden in der 2017 erschienenen 4. Auflage des Tumormanual Endokrine Tumoren des Tumorzentrums München ausführlich besprochen. Der im Tumormanual Endokrine Tumoren 2017 erschienene Beitrag ist über die Homepage der Tumorzentrums München (http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/endokrine-tumoren.html) abrufbar. Auf über 120 Seiten werden dort von interdisziplinären Autorenteams *(Autoren kursiv aufgeführt)* folgende Inhalte unter Berücksichtigung der aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien dargestellt: Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren *(G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel),* Pathologie: Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems *(T. Knösel, B. Konukiewitz, A.M. Schitter, G. Assmann, T. Kirchner, G. Klöppel)* und in seltenen Lokalisationen *(T. Knösel, G. Assmann, H. Vogelsang)*, Diagnostik: Endokrine Diagnostik und Tumormarker (*C. Spitzweg, C. J. Auernhammer, B. Neu, S. Nölting, A. von Werder)*, Diagnostik: Humangenetik von NEN des Pankreas und des Dünndarms *(Y. Mehraein, L. Schaaf)*, Diagnostik: Sonographie *(A. Clevert, J. Rübenthaler)*, Diagnostik und Therapie von NEN des Magen, Duodenum, Rektum und Pankreas: Endoskopie und Endosonographie *(J. Schirra, C. Schulz, B. Neu)*, Diagnostik: Radiologische Schnittbildgebung *(H. Kramer, C. Schmid-Tannwald)*, Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung *(H. Ilhan, A. Todica, P. Bartenstein, K. Scheidhauer, M. Mustafa),* Endoskopische und operative Therapie: NET des Ösophagus und NET des Magens *(H. Vogelsang, F. Bösch, C. Schulz, S. von Delius, B. Neu, H.D. Allescher),* Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille *(M. K. Angele, A. Kleespies, A. Novotny, S. von Delius, R. Ladurner),* Operative Therapie: NET des Pankreas *(A. Kleespies, M. K. Angele, A. Novotny, R. Ladurner, J Werner),* Operative Therapie: NET von Jejunum/Ileum, Appendix und Kolon *(F. Bösch, K. Hofmann, H. Vogelsang, D. Krenz, R. Ladurner, M. K. Angele),* Operative Therapie: NET des Rektums *(R. Ladurner, H. Vogelsang, D. Krenz, F. Bösch, K. Hofmann, M. K. Angele),* Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebertransplantation bei nicht-resektablen Metastasen eines GEP-NET *(M. Guba, M. K. Angele),* Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebermetastasenchirurgie und Peritonealkarzinose *(A. Novotny, M. Albertsmeier, M. Martignoni, M. Guba, M. K.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.13

Angele), Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Interventionelle Radiologie – lokal ablative und lokoregionäre Verfahren hepatischer Filiae bei NET *(P. M. Paprottka, C. G. Trumm, K. Scheidhauer, A. R. Haug, M. Dobritz, T. K. Helmberger),* Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems: Biotherapie *(C. Spitzweg, R. Arnold, C. J. Auernhammer,A. von Werder, S. Nölting),* Systemische Chemotherapie *(C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder),* Antiproliferative molekular zielgerichtete Therapie *(C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder),* Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET *(C. Spitzweg, R. Arnold, R. Schmidmaier, C. J. Auernhammer, A. von Werder),* Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasen *(C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, A. von Werder)*, Leitlinienorientierte individuelle Therapieplanung *(C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, A. von Werder, R. Schmidmaier),* Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren *(H. Ilhan, K. Scheidhauer, A. Todica, P. Bartenstein),* Strahlentherapie: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) von Lebermetastasen *(S. Gerum, J. Rauch, C. Belka),* NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, NET und syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen (*C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang),* Tumornachsorge und Re-Staging bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) *(C. J. Auernhammer, H. Vogelsang, C. Spitzweg, J. Werner, A. von Werder),* Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2 *(L. Schaaf, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, R. Ladurner, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, T. Negele).*

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. J. Auernhammer hat in den vergangenen drei Jahren persönlich Forschungsunterstützung von Novartis sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Novartis und Ipsen erhalten. C. Spitzweg hat Honorare oder Kostenerstattungen von Ipsen, Bayer, Lilly, Blueprint Medicine, Eisai und Sanofi Genzyme erhalten. Y. Mehraein hat Honorare oder Kostenerstattungen von Ipsen erhalten. H. Vogelsang war Schatzmeister bei Münchener Endokrines Symposium e.V. und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Shire erhalten. M. K. Angele, G. Schubert-Fritschle, T. Knösel, D. A. Clevert, F. Bösch, J. Schirra, H. Kramer, H. Ilhan, A. Kleespies, M. Guba, A. Novotny, P. M. Paprottka, S. Gerum und L. Schaaf geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK et al (2018) Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. Lancet Diabetes Endocrinol 6:404-415

Bergsland EK, Halperin DM, Dillon JS, et al (2020) North American Neuroendocrine Tumor Society Guide for Neuroendocrine Tumor Patient Health Care Providers During COVID-19. Pancreas; 49(6): 723–728. doi: 10.1097/MPA.0000000000001561.PMID: 32433264)

Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, R.H., et al 2010 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition: Lyon: IARC Press.

Bundesärztekammer (2017) 14. Richtlinien zur Organtransplantation gemäss § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation – in Kraft seit 20.06.2017. Deutsches Ärzteblatt

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.13

de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al (2017) Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 105:412-425

Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, T et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 103:119-124

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e V, Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e V, Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie e.V uAIOdD-KeV, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e V et al (2018) [Practice guideline neuroendocrine tumors – AWMF-Reg. 021-27]. Z Gastroenterol 56:583-681

Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 103:153-171

Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. Neuroendocrinology 105:281-294

Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology 103:186-194

Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al (2020) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Pancreas 49(7): 863–881. doi: 10.1097/MPA.0000000000001597.PMID: 32675783.

Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology 105:295-309

Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al (2017) The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. Pancreas 46:715-731

Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al (2020) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Pancreas; 49(1): 1–33. doi: 10.1097/MPA.0000000000001454.PMID: 31856076.

Jin XF, Spampatti MP, Spitzweg C et al (2018) Supportive therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Often forgotten but important. Rev Endocr Metab Disord 19:145-158

Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 105:245-254

Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al (2017) ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. Neuroendocrinology 105:310-319

Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, Bergsland E, Berlin JD et al (2015) Neuroendocrine tumors, version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw 13:78-108

Lamarca A, Nonaka D, Lopez Escola C, H et al (2016) Appendiceal Goblet Cell Carcinoids: Management Considerations from a Reference Peritoneal Tumour Service Centre and ENETS Centre of Excellence. Neuroendocrinology 103:500-517

Lloyd RV OR, Klöppel G, Rosai J 2017 WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th Edition: Lyon IARC Press.

Niederle B, Pape UF, Costa F, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 103:125-138

Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Neuroendocrinology 105:201-211

Pape UF, Niederle B, Costa F, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 103:144-152

Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology 105:255-265

Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 103:172-185

Pavel M, Öberg K, Falconi M et al (2020) ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 31(7): 844–860. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208

Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology 105:266-280

Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. Neuroendocrinology 105:196-200

Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 103:139-143

Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al (2017) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas 46:707-714

Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology 105:212-244

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al (2012) Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97:2990-3011

Wittekind C 2017 UICC International Union Against Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed: Wiley-VCH

WHO Classification of Tumours 2019, 5th Edition, Volume 1. Digestive System Tumours 2019 Lyon: IARC press

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.13

Gastrointestinale Lymphome

T. Weiglein, E. Hiller, S. Ihrler

Schlagwörter

Non-Hodgkin-Lymphome • extranodaler Befall • MALT-Lymphome • Eradikationsbehandlung • GELA Kriterien • R-CHOP • Bendamustin • Rituximab-Erhaltungstherapie

Allgemeines

Maligne Lymphome werden in die Gruppe der Hodgkin-Lymphome und der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) unterteilt. Unter Letzteren sind ca. 60 % nodalen Ursprungs, primär extranodalen Ursprungs sind in Mitteleuropa etwa 40 % aller Lymphome. Sie werden anatomisch definiert als Lymphome, deren Ursprung bzw. Haupttumormasse einem extranodalen Areal zuzuordnen ist, und beinhalten dabei unterschiedlichste Typen von B- und T-Zell-Lymphomen. Diese Abgrenzung von klassischen, primär in Lymphknoten entstandenen „nodalen" Lymphomen ist zumindest in frühen Stadien prognostisch und therapeutisch von Bedeutung, da sich die Behandlung häufig gezielt gegen dieses extranodale Areal richtet (Adam et al. 2007, Fischbach 2013).

Es ergeben sich jedoch vielfältige Überschneidungen und Unschärfen in der Abgrenzung extranodaler versus nodaler Lymphome, einerseits durch eine sekundäre Generalisation primär extranodaler Lymphome, andererseits durch eine primäre Manifestation klassischer nodaler Lymphomentitäten in extranodalen Lokalisationen und schließlich durch eine häufige sekundäre Mitbeteiligung z. B. des Gastrointestinaltrakts durch primär nodale Lymphome (in bis zu 25 % der Fälle). Mit etwa 50 % ist der häufigste Sitz primär extranodaler Lymphome – neben zahlreichen anderen Lokalisationen in vielen Organsystemen – der Gastrointestinaltrakt, speziell der Magen.

Die sogenannten MALT (Marginalzonen)-Lymphome, in der Regel entstanden aus Mukosa-assoziiertem, lymphatischem Gewebe (MALT) des Gastrointestinaltrakts, gelten als klassischer Typ eines extranodalen Lymphoms. Das in verschiedenen Organen teils physiologisch vorhandene (Dünndarm etc.), teils durch chronische, häufig autoimmune Entzündungen erworbene (Magen, Speicheldrüse etc.) MALT bildet eine immunologische Funktionseinheit im Bereich der Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts und assoziierter Drüsen. Davon ausgehende extranodale MALT-Lymphome umfassen etwa 8 % aller B-Zell-Lymphome, ca. 40–50 % dieser manifestieren sich im Magen und zu jeweils etwa 10–15 % in Speicheldrüsen, Orbita und Lunge sowie daneben in weiteren seltenen extranodalen Lokalisationen (z. B. Schilddrüse, Haut, Darm, Mamma) (Fischbach 2013, Koch et al. 2006).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Mit Bezug auf die neue WHO-Nomenklatur werden nicht blastäre und blastäre Lymphome des Magens getrennt besprochen. T-Zell-Lymphome treten im Dünndarm meist als Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome (EATZL) in Erscheinung (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Primäre gastrointestinale Non-Hodgkin-Lymphome modifiziert nach WHO (Fischbach 2013).*

B-Zell-Lymphome
Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (niedrigmaligne)
Immunproliferative Dünndarmerkrankung – IPSID – (niedrigmaligne)
Großzelliges B-Zell-Lymphom
Mantelzell-Lymphom (lymphomatösePolyposis)
Burkitt- und Burkitt-artiges Lymphom
Andere Typen, welche äquivalenten nodalen Lymphomen entsprechen
T-Zell-Lymphome
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATZL)
Andere Lymphomtypen ohne Assoziation mit Enteropathie
Seltene Typen (einschließlich Konditionen, die Lymphome vortäuschen können)

Klassifizierung und Morphologie

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MALT-Typ) des Magens (früher: niedrigmalignes MALT-Lymphom)

Die früher als niedrigmaligne MALT-Lymphome bezeichneten Tumoren werden aufgrund der inzwischen nachgewiesenen formalpathogenetischen Ableitung von B-Lymphozyten der Marginalzone in der WHO-Klassifikation als extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (vom MALT-Typ) klassifiziert, im Folgenden bezeichnet als MZL. Der klinisch weiterhin populäre Begriff „MALT-Lymphom" soll demnach für reifzellige Lymphome reserviert bleiben.
Ein infolge einer chronischen Infektion mit Helicobacterpylori (H.p.) erworbenes MALT ist als besondere Situation im Magen über die proliferationsstimulierende Wirkung des H.p. die entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung eines gastralen MZL (Adam et al. 2007). Dementsprechend entwickeln sich MZL bevorzugt im Magenantrum. Makroskopisch bzw. endoskopisch imponieren sie meist als flach erhabene, teils auch große polypöse bzw. ulzerierte, teils multifokale Schleimhautveränderungen. Die überwiegende Mehrzahl manifestiert sich in frühen Stadien. In der Altersverteilung dominiert das 5. bis 7. Lebensjahrzehnt ohne wesentliche Geschlechtsprädisposition (Koch et al. 2001, Radaszkiewicz et al. 1992).
Mikroskopisch imitiert das MZL den ausgeprägten Befund eines akquirierten MALT mit reaktiven Keimzentren. Morphologisch entscheidend für die Lymphomdiagnose ist der Nachweis eines monomorphen Infiltrats reifzelligermonozytoider bzw. Zentrozyten-ähnlicher B-Lymphozyten innerhalb von interfollikulär konfluie-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

renden Marginalzonenarealen. Zusatzkriterien sind die sogenannten lymphoepithelialen Läsionen des Kryptenepithels, eine Kolonisierung präexistenter reaktiver Keimzentren und eine Infiltration tieferer Wandschichten, welche in der Magenbiopsie jedoch häufig nicht erfassbar ist (Fischbach 2013, Koch et al. 2001).
Es wurde in der Literatur über einen Inzidenzanstieg dieser Magenlymphome berichtet. Diese Angaben sind mit Zurückhaltung zu werten, da ein Anstieg zumindest zum Teil auf geänderte diagnostische Kriterien zurückzuführen sein dürfte und ein Teil wegen der genannten diagnostischen Schwierigkeiten vor einigen Jahren noch als sogenannte Pseudolymphome klassifiziert wurde.

Immunphänotyp und Pathologie der MALT-Lymphome

SIg^+ (M > G oder A), IgD^-, $CD5^-$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD79a^+$, $CD23^-$, $CD43^+$, Cyclin $D1^-$
Immunhistologische Zusatzuntersuchungen dienen in Ermangelung spezifischer Marker eher der Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten als der Abgrenzung von der H.p.-Gastritis. Molekularbiologische Klonalitätsuntersuchungen bezüglich einer Genumlagerung der Immunglobulin-Schwerketten und/oder ein immunhistologisch geführter Nachweis einer Leichtkettenrestriktion können in problematischen Fällen zusätzliche Hinweise geben.
Differenzialdiagnostisch ist das MZL des Magens einerseits von anderen Lymphomtypen (wegen eines follikulären Wachstumsmusters insbesondere von Mantelzell-Lymphomen und follikulären Lymphomen) und andererseits von der reaktiven lymphoiden Hyperplasie bei H.p.-Gastritis abzugrenzen (Parsonnet et al. 1994). Probleme in der Biopsiediagnostik resultieren häufig aus zu wenigen, zu kleinen oder zu stark artefiziell veränderten Biopsaten. Es sollten aus den auffälligen Bereichen sowie aus der übrigen Schleimhaut (H.p.-Status, Gastritis?) mindestens zehn ausreichend große Biopsate gewonnen werden (Fischbach et al. 2009). Zusätzliche Informationen zum endoskopischen Befund, zum Lymphknotenstatus und gegebenenfalls zu Verlauf und Vortherapie erleichtern die exakte histomorphologische Klassifikation.

genetische Veränderung

Im Gegensatz zu anderen Lymphomen sind MZL-Lymphome in der Regel nicht durch eine pathognomonische genetische Veränderung charakterisiert. Eine typische Veränderung ist jedoch die Translokation t(11;18)(q21;q21), welche nur beim extranodalen MZL-Lymphom und nicht beim splenischen und nodalen MZL gefunden wird (Isaacson 2004). Diese Translokation findet sich bei eMZL-Lymphomen des Magens in bis zu 26 %, bei pulmonalen eMZL in bis zu 53 % und intestinalen eMZL in bis 56 % und bildet meist die einzige genetische Veränderung in diesen Entitäten. Mit der Translokation t(11;18)(q21;q21) wurde eine Assoziation von weiter fortgeschrittenem Stadien und schlechterem Ansprechen auf Helicobacter pylori (HP) – Eradikation bei gastrischen MALT-Lymphomen beschrieben. Eine routinemäßige zytogenetische Untersuchung mangels therapeutischer Konsequenz wird derzeit aber nicht empfohlen (Zucca et al. 2013, Ruskone-Fourmestraux et al. 2011).
Zytogenetische Untersuchungen lassen zwei prognostische Subtypen unterscheiden: Eine Gruppe mit Trisomie 3 scheint auf eine H.p.-Eradikationstherapie gut anzusprechen. Patienten mit Nachweis einer Translokation t(11;18) sollen auf eine Eradikationstherapie eher nicht ansprechen und eine gesteigerte Tendenz zur Transformation in ein sekundär blastäres Lymphom aufweisen (Liu et al. 2001, Ott et al. 1997).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens (früher: hochmalignes MALT-Lymphom)

Einerseits besteht aufgrund der klinischen Erfahrung und des Nachweises identischer Immunglobulin-Umlagerungen kein Zweifel, dass ein Teil blastärer Magenlymphome sekundär aus einem vorbestehenden H.p.-assoziierten MZL entsteht. Andererseits wurden unterschiedliche Chromosomenanomalien in primär reifzelligen und primär blastären gastralen Lymphomen nachgewiesen als Hinweis auf eine zum Teil auch unabhängige Entstehung (Parsonnet 1994).
Wegen mangelnder MALT-typischer histomorphologischer Charakteristika, der damit schwierigen Abgrenzbarkeit von einer nur sekundären Mageninfiltration durch ein primär nodales Lymphom und wegen erheblicher Unterschiede in Prognose und Therapie im Vergleich zu MZL wird in der neuen WHO-Klassifikation empfohlen, blastäre extranodale B-Zell-Lymphome nomenklatorisch generell der Gruppe der diffus großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) zuzuordnen (Koch et al. 2001, Koch et al. 2006). Soweit wie möglich sollte dennoch in allen Fällen eines blastären Lymphoms eine formalpathogenetische Zuordnung zu einem primär nodalen oder primär extranodalen Lymphom versucht werden (z. B. diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Magens mit Komponente eines extranodalen MZL vom MALT-Typ).

diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Makroskopisch-endoskopisch liegen bei blastären Lymphomen des Magens häufiger als bei MZL große polypöse und ulzerierte Tumoren vor. In diesen Fällen findet man vermehrt eine Lymphknotenbeteiligung bzw. fortgeschrittene Stadien III und IV mit entsprechend schlechterer Prognose. Die histologischen und immunhistologischen Befunde entsprechen denjenigen von DLBCL anderer Lokalisationen. MALT-typische Charakteristika sind bioptisch in der Regel nur über den eher seltenen zusätzlichen Nachweis eines MZL oder indirekt über den Nachweis einer H.p.-Gastritis in der übrigen Schleimhaut zu belegen.

Sonstige gastrointestinale Lymphomtypen

Neben MZL-Lymphomen vom MALT-Typ werden mit geringerer Häufigkeit eine Vielzahl verschiedener B- und T-Zell-Lymphome mit primär extranodaler Entstehung oder sekundärer Mitbeteiligung im Gastrointestinaltrakt manifest. Wegen vielfältiger Überschneidungen mit anderen Kapiteln (siehe Tumormanual Maligne Lymphome von 2019) sind im Folgenden nur die wichtigsten Formen aufgeführt, eine kurze Übersicht über die therapeutischen Möglichkeiten findet sich im nächsten Abschnitt.
Darmlymphome kommen wesentlich seltener als Magenlymphome vor. 20 bis 30 % der primär gastrointestinalen Lymphome finden sich im Dünndarm. Dickdarmlymphome stellen mit 2 % eine Rarität dar. In etwa 6 % aller Fälle besteht ein multilokulärer Befall innerhalb des Gastrointestinaltrakts. Leitsymptome sind abdominelle Schmerzzustände, Erbrechen, Durchfälle und Gewichtsverlust, in 7–15 % der Fälle Darmverschluss und noch seltener spontane Perforationen. Die Behandlungsrichtlinien entsprechen im Wesentlichen denen der Magenlymphome, wobei zur Diagnosestellung die Laparotomie mit operativer Resektion meist unumgänglich ist. Relativ häufig findet man im Bauchraum weit fortgeschrittene Krankheitsmanifestationen, wodurch einerseits der operative Eingriff selten kurativ ist und andererseits die Aussichten einer Kuration durch nachfolgende Chemo-

Darmlymphome

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

und Strahlentherapie ungünstiger sind als beim Magenlymphom. Über die Wirksamkeit der Chemotherapie oder die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie gibt es derzeit wenige verwertbare Zahlenangaben (Schmatz et al. 2011, Reinartz et al. 2006).

Bis zu 40 % aller Mantelzell-Lymphome entwickeln sich primär extranodal, vorzugsweise im Magen, Ileozökalbereich und Waldeyer'schen Rachenring. Die überwiegende Zahl der Fälle einer sogenannten „lymphomatoiden Papulose" des Dünn- und Dickdarms entspricht einer multifokal-polypösenextra-nodalen Manifestation eines Mantelzell-Lymphoms. Speziell die sporadische und die Immundefizienz-assoziierte Variante des Burkitt-Lymphoms entwickeln sich häufig extranodal im Ileozökalbereich, oft als „bulky disease" mit intestinaler Obstruktion. Dieses hochproliferative Lymphom gilt als aggressiv, jedoch sehr sensitiv gegenüber Chemotherapie. Das relativ seltene Enteropathie-assoziierte intestinale T-Zell-Lymphom (EATZL) entwickelt sich auf dem Boden einer langjährigen Zöliakie mit aggressivem klinischen Verlauf einschließlich häufiger Ulzerationen und Darmwandperforationen.

Lymphome des Magens

Diagnostik und Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung wird meist die Ann-Arbor-Klassifikation in ihrer Modifikation nach Musshoff benutzt (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Differenzierung des Stadiums I kann auch eine weitere Einteilung nach Radaszkiewicz erfolgen. Alternativ bietet sich das „Paris Staging System" an, das auf der etablierten Basis der TNM-Klassifikation beruht und zugleich die Spezifika der gastrointestinalen Lymphome berücksichtigt (Ruskone-Fourmestraux et al. 2003). Allein zur Klärung der lokoregionären Ausdehnung ist eine Gastrektomie im Sinne eines diagnostischen Verfahrens im Gegensatz zu früheren Jahren nicht mehr indiziert.

Neben der Gastroskopie mit der Möglichkeit der Gewinnung einer Histologie und Durchführung einer H.p.-Diagnostik kommt der endosonographischen Untersuchung des Magens zunehmende Bedeutung zu, da sie am besten geeignet ist, eine Differenzierung des Stadiums I in I1 und I2 sowie eine Erfassung perigastraler Lymphome (Stadium II1) zu ermöglichen.

Gastric Mapping

Ein sorgfältiges Biopsieprotokoll im Rahmen der Gastroskopie („Gastric Mapping") ist essenzieller Bestandteil des Stagings. Es verfolgt das Ziel der Erfassung etwaiger simultaner indolenter und aggressiver Lymphomtypen. Zudem trägt es der Erkenntnis Rechnung, dass auch eine makroskopisch normal erscheinende Schleimhaut lymphominfiltriert sein kann. In aller Regel wird daher nach der Verdachtsdiagnose eines Magenlymphoms eine Zweitgastroskopie erforderlich sein.

Bei ausgedehntem Lymphom erlauben neben der Sonographie auch die CT-Abdomen- und CT-Thorax-Untersuchung mit Kontrastmittel die Bestimmung der Tumorausdehnung. Wie bei den nodalen Lymphomen ist auch die Knochenmarkdiagnostik (Knochenmarkaspiration und -biopsie) obligater Bestandteil des Stagings.

Abweichend vom Staging der nodalen Lymphome wird bei Magenlymphomen zusätzlich eine HNO-ärztliche Untersuchung und eine Koloskopie, gegebenenfalls auch eine Enteroskopie bei Verdacht auf Dünndarmmanifestation gefordert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Tabelle 2. *Stadieneinteilung der Magenlymphome; modifizierte Klassifikation nach Musshoff.*

Stadium	
E I1	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, ohne Lymphknotenbeteiligung
E I2	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Infiltration der M. propria, Subserosa oder Infiltration per continuitatem in ein benachbartes Organ, ohne Lymphknotenbefall
E II1	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom, einschließlich der regionalen Lymphknoten
E II2	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Lymphknotenbefall über die regionalen Lymphknoten hinaus unter Einschluss eines weiteren Organbefalls per continuitatem oder eines anderen lokalisierten Organbefalls unterhalb des Zwerchfells
E III	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschließlich eines weiteren lokalisierten Organbefalls, der auch oberhalb des Zwerchfells liegen kann
E IV	Uni- oder multilokuläres Magenlymphom mit oder ohne Befall benachbarter Lymphknoten und diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extragastraler Organe

Behandlungsstrategie

Im Gegensatz zu nodalen Lymphomen verhalten sich primäre Magenlymphome eher wie unifokale Tumoren. Wie alle Lymphome sprechen sie grundsätzlich gut auf Strahlen- und/oder Chemotherapie an. Bei Durchsicht der Literatur kommt jedoch zum Ausdruck, dass bis etwa 1995 die Mehrzahl der Autoren bei gastrointestinalen Lymphomen vor der Chemotherapie die operative Resektion der Haupttumormasse befürwortet, selbst wenn Tumorreste an den Resektionsrändern oder in regionalen Lymphknoten belassen werden müssen (Verreet et al. 1990). Durch die operative Resektion sollten Komplikationen, wie Blutungen und Perforation, für die zum Teil hohe Raten angegeben werden, reduziert werden. Dagegen sollten ausgedehnte Operationen nach Möglichkeit vermieden werden, da sie die postoperative Morbidität erhöhen und dadurch die nachfolgende Chemotherapie verzögern und erschweren.

Allerdings wurde in den vergangenen Jahren der Stellenwert der primären Operation kontrovers und kritisch diskutiert. Publizierte chirurgische Studien waren retrospektiv. Sie unterschieden sich durch die Operationsverfahren. Es wurden darüber hinaus alle Subtypen der Magenlymphome zusammengefasst und häufig kam noch eine zusätzliche adjuvante oder therapeutische Chemotherapie und/oder Strahlentherapie hinzu. Aus diesem Grunde können aus den publizierten chirurgischen Studien weder der Stellenwert der Gastrektomie noch der einer zusätzlichen Chemotherapie und/oder Strahlentherapie abgeleitet werden. Nachdem schon in früherer Zeit verschiedene Autoren, bei allerdings kleinen Fallzahlen, für eine primäre Chemo- und/oder Strahlentherapie plädierten (Verreet et al. 1990),

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

ergab die Auswertung der deutschen multizentrischen Studie GIT NHL 01/92, dass es bei 185 Patienten mit einem gastrointestinalen Lymphom im Stadium I und II keinen Unterschied in dem Endpunkt Überleben gab, gleichgültig, ob sie primär chirurgisch (n = 79) oder ausschließlich konservativ (n = 106) behandelt wurden (Koch et al. 2006, Liersch, Koch 2007, Verreet et al. 1990). Unter diesem Aspekt wie auch unter Berücksichtigung anderer Studien sollte heute die konservative organerhaltende Therapie dem operativen Vorgehen vorgezogen werden.

organerhaltende Therapie MALT-IPI

Thieblemont et al. stellten 2017 erstmals einen MALT-IPI vor Risikostratifizierung auf der Grundlage von über 1000 Patienten mit Marginalzonenlymphomen vor. Der vom Follikulären Lymphom her bekannte FLIPI ist aufgrund der Charakteristik der MALT Lymphome selten gut anwendbar. Von zehn untersuchten klinischen Parametern stellten sich drei, das Alter (>70), eine erhöhte LDH und ein Stadium III oder IV als prognostisch ungünstig heraus. Hierbei können die Patienten in drei Gruppen unterteilt werden mit 0 Punkten (niedrig), 1 Punkt (intermediär) oder 2 oder mehr Punkten (hoch). Die Gruppen unterschieden sich signifikant nicht nur im EFS, sondern auch in OS. Der Prognosescore (Tabelle 3) ist unabhängig von der Lokalisation (gastrisch vs. extragastrisch) und der verabreichten Therapie gültig (Rituximab, Chemotherapie, Immunochemotherapie) (Thieblemont et al 2017).

Tabelle 3. *Internationaler Prognostischer Index für Lymphome des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-IPI) (Thieblemont et al 2017)*

Risikogruppe	Ungünstige Faktoren	Patienten-anteil	5J-EFS 5J-PFS 5J-OS
Niedrig	0	42 %	70 % 76 % 99 %
Intermediär	1	41 %	56 % 63 % 93 %
Hoch	ab 2	17 %	29 % 33 % 64 %

EFS: Ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren
PFS: Progressionsfreies Überlaben nach 5 Jahren
OA: Gesamtüberleben nach 5 Jahren

Therapie

Marginalzonenlymphome des Magens Stadium I und II

Lokoregionär begrenzte Stadien (I und II): Bei der Therapie der niedrigmalignen gastrointestinalen Lymphome nehmen die H.p.-positiven Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MZL) im Stadium I eine Sonderstellung ein. MZL des Magens bilden ca. 50 % aller gastrischen Lymphome und sind eng assoziiert mit einer Helicobacter-pylori-induzierten Gastritis, folglich auch meist im Antrum lokalisiert. Im Gegensatz zu nodalen Lymphomen verhalten sich primäre Magenlymphome eher wie unifokale Tumoren und neigen seltener zu einer Generalisation. Dieses Homing-Verhalten erklärt auch die im Allgemeinen günstigere Prognose der MALT-Lymphome im Gegensatz zu anderen primär nodalen NHL. Aufgrund dessen liegt

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

der Behandlungsschwerpunkt auf der lokoregionalen Therapie. Wie alle Lymphome sprechen die MZL grundsätzlich gut auf Strahlen- und Chemotherapie an.

Da über 90 % der gastrischen MZL H.p.-assoziiert sind und sich akquiriertes MALT nach Eradikation des H.p. vollständig zurückbilden kann, lag es nahe, auch bei manifestem MZL den Stellenwert der Eradikation von H.p. zu prüfen. In einer Reihe von Fällen, wie unter anderem bereits 1995 von der deutschen MALT-Lymphom-Studiengruppe publiziert (Bayerdörffer et al. 1995), zeigte sich tatsächlich, dass die Eradikation von H.p. bei einem Teil der Patienten zur Rückbildung des MZL führte.

Eradikation

Nach heutigem Kenntnisstand können alle gastralen MALT-Lymphome, auch unabhängig von Stadium, Grading und Helicobacter-pylori-Infektion, zunächst einer Eradikationsbehandlung zugeführt werden. Nach einer aktuellen Metaanalyse führt diese in den H.p.-assoziierten Stadien I und II in 78 % zu einer kompletten Lymphomregression. 90 % dieser Patienten bleiben rezidivfrei und sind geheilt. Dies konnte zwischenzeitlich durch Langzeitbeobachtungen bestätigt werden (Fischbach et a. 2004). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Dauer bis zu einer Remission nach Eradikation viele Monate brauchen kann und eine Eskalation der Therapie nicht zu frühzeitig erfolgen sollte.

Auch H.p.-negative MALT-Lymphome können paradoxerweise einer Eradikationstherapie zugeführt werden. Kleinere Fallserien haben gezeigt, dass in Einzelfällen ebenfalls eine Lymphomregression eintreten kann (Chung et al. 2009, Raderer et al. 2006). Der aktuelle europäische Konsensusreport weist auf diese Therapieoption hin. Nicht bekannte bzw. nicht diagnostizierte Mikroorganismen, welche ebenfalls eradiziert werden, könnten hierbei einen ähnlichen proliferativen Stimulus wie Helicobacterpylori ausüben. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann die in Tabelle 4 beschriebene Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

Tabelle 4. *Therapieempfehlung für niedrigmaligne, H.p.-positive MALT-Lymphome im Stadium I.*

Französische Tripeltherapie	**Italienische Tripeltherapie**
Omeprazol 2 × 40 mg p. o. präprandial, Tag 1–7	Omeprazol 2 × 40 mg p. o. präprandial, Tag 1–7
Clarithromycin	Clarithromycin 2 × 250 mg p. o. postprandial, Tag 1–7
Amoxicillin 2 × 1000 mg p. o. postprandial, Tag 1–7	Metronidazol 2 × 400 mg p. o. postprandial, Tag 1–7

Bei Therapieversagen sollte eine Umstellung vom französischen auf das italienische Schema, in dem Amoxicillin durch Metronidazol 2 × 400 mg p. o. Tag 1–7 ersetzt wird, erfolgen (Fischbach et al. 2009). Als Therapieversager gelten solche Patienten, die nach einem Jahr fortbestehende makroskopische Lymphomläsionen im Magen haben oder nach Eradikation eine Lymphomprogression aufweisen. Bei minimalen histologischen Residuen nach erfolgreicher H.p.-Eradikation und Normalisierung des endoskopischen Befundes wird heute nicht mehr prinzipiell ein Therapieversagen angenommen. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten

Therapieversager

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

zeigt auch langfristig einen günstigen natürlichen Krankheitsverlauf (Fischbach et al. 2007), sodass in dieser Situation eine Watch-and-wait-Strategie mit regelmäßigen endoskopisch-bioptischen Kontrollen empfohlen werden kann. Das Ansprechen auf HP-Eradikation sollte anhand der GELA-Kriterien GELA Kriterien beurteilt werden.

GELA-Kriterien

Lymphome mit einer Translokation t(11;18) (etwa ein Drittel der Marginalzonenlymphome des Magens) sind nicht Helicobacter-pylori-abhängig und sprechen schlechter auf eine Eradikationstherapie an (Liersch, Koch 2007, Liu et al. 2001). Entscheidend ist eine konsequente Nachbeobachtung der Patienten mit Endoskopie, Endosonographie, Histologiegewinnung und H.p.-Diagnostik, um frühzeitig eine Reinfektion oder ein Rezidiv zu diagnostizieren. Diese erfolgen im 1. Jahr alle 3 Monate, im 2. Jahr alle 4 Monate, danach halbjährlich und nach 5 Jahren jährlich. Die jährliche endoskopische Beobachtung ist auch deshalb wichtig, weil Patienten mit der Vorgeschichte eines Magenlymphoms ein ca. fünffach erhöhtes Risiko haben, im weiteren Verlauf ein Adenokarzinom des Magens zu entwickeln!

Ist es nach einer adäquaten Nachbeobachtung zu keiner Rückbildung des niedrigmalignen, initial H.p.-positiven MZL gekommen wie in den GELA-Kriterien vorgegeben, sollte eine Behandlung analog der Strategie für indolente, H.p.-negative Lymphome des Stadiums I und II erfolgen.

Nach den Ergebnissen der multizentrischen Studie GIT NHL 01/92 und auch anderen Publikationen zufolge scheint das primär operative Vorgehen gegenüber einem alleinigen konservativen Vorgehen für indolente und hochmaligne gastrointestinale Lymphome im Stadium I und II hinsichtlich des Überlebens keine Vorteile zu bringen (Koch et al. 2001, Koch et al. 2006). Eine aktuelle retrospektive Analyse von Teckie et al. konnte zeigen, dass bei Magenlymphomen im Stadium IE und IIE lang anhaltende Remissionen und Heilungen bei kompletten chirurgischen Resektion oft erreicht werden. Nach 5 Jahren lagen das OS bei 89 % und die 5 Jahres Rezidivrate bei nur 33 %. Eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie sollte aus diesem Grunde bei kompletter Resektion nicht erfolgen.

Aufgrund der vorliegenden Daten sollte daher und auch unter dem Aspekt der Organerhaltung in diesem Patientenkollektiv primär eine nichtchirurgische Therapiemodalität angestrebt werden. Für die indolenten Magenlymphome im Stadium I und II wird die alleinige perkutane Radiotherapie empfohlen, die im Vergleich zur Magenresektion zu identischen lokalen Tumorkontrollraten und vergleichbarem Gesamtüberleben führt. Die Strahlendosis beträgt je nach Strahlenfeld und Stadium 30–40 Gy (Liersch, Koch 2007, Reinartz et al. 2006). Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben liegt bei über 85 %, niedrigmaligne Lymphome im Stadium I sind mit großer Wahrscheinlichkeit kurativ behandelbar (Koch et al. 2001, Radaszkiewicz et al. 1992).

Radiotherapie

Eine Ganzabdomenbestrahlung wird aufgrund der ausgeprägten Toxizität in Zeiten der IMRT nicht mehr empfohlen. Tabelle 4 fasst die derzeitigen Behandlungsstrategien für niedrig- und hochmaligne Magenlymphome aller Stadien schematisch zusammen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Tabelle 5. Schematische Darstellung der Behandlungsstrategien bei primären H.p.-negativen Magenlymphomen bzw. bei H.p.-positiven Magenlymphomen nach Versagen der Eradikation.

Stadium	niedrigmaligne	hochmaligne
I	Radiatio	Chemotherapie + IF-Bestrahlung
II	Radiatio	Chemotherapie + IF-Bestrahlung
III	Chemotherapie	Chemotherapie
IV	Chemotherapie	Chemotherapie

Die chirurgische Resektion niedrig- und hochmaligner Magenlymphome sollte möglichen Komplikationen, wie der konservativ nicht beherrschbaren Blutung oder der Perforation, vorbehalten bleiben oder bietet sich als Alternative zur Strahlentherapie der niedrigmalignen Magenlymphome im Stadium I und gegebenenfalls auch Stadium II bei entsprechendem Patientenwunsch an.
In Einzelfällen kann auch aufgrund des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils bzw. der unterschiedlichen Toxizität einzelner Therapiemodalitäten ein von den oben genannten Behandlungsstrategien abweichendes Vorgehen indiziert sein.
Als Folge der perkutanen Radiotherapie können in seltenen Fällen eine Niereninsuffizienz und im weiteren Verlauf Sekundärmalignome auftreten. Auch eine chronisch-atrophische Gastritis mit entsprechenden Symptomen ist dauerhaft möglich. Bei Patienten, die aus anatomischen (Lageanomalien des Magens oder Nieren) oder sonstigen Gründen für eine primäre Radiotherapie nicht infrage kommen, sollte eine Monotherapie mit Rituximab in Betracht gezogen werden. Wenn lokale Komplikationen vorliegen, die zu Inappetenz, Schmerzen, Blutung oder Stenose führen, sollte die Möglichkeit einer Palliativoperation geprüft werden.

Fortgeschrittene Stadien III und IV

Patienten mit fortgeschrittenen indolenten Magen- oder anderen indolenten Lymphomen aus dem GI Trakt stammend, werden bisher meist in Analogie zu dem Follikulären Lymphom als „Modellerkrankung" des niedrigmalignen Lymphoms mit systemischer (Poly-) Chemotherapie bei Therapieindikation behandelt. Wie bereits erwähnt, sollten auch Patienten mit fortgeschrittenen Stadien und Nachweis von Helicobacterpylori einer Eradikationstherapie zugeführt werden (Fischbach 2013). Es wurde trotz guter klinischer Ergebnisse und retrospektiver Analysen bisher nur angenommen, aufgrund Ermangelung an randomisierter Studien, dass die zusätzliche Gabe von Rituximab nur vorteilhaft ist. Einige Patienten werden aufgrund des Alters, Präferenzen oder Komorbiditäten zunächst auch nur mit einer Rituximab-Monotherapie behandelt, obwohl dies streng genommen außerhalb der Zulassung ist.

Rituximab

Zucca et al. konnten nun erstmals in Patienten mit Marginalzonenlymphom zwei wichtige Fragen bei der Systemtherapie beantworten: Sie randomisierten 454 Patienten in einen Arm mit Rituximab-Monotherapie (375 mg/m^2 über 8 Gaben, Woche 1,2,3,4,9,13,17,21), einen Arm mit Chlorambucil-Monotherapie (6 mg/m^2 p.o. tgl. Woche 1-6, 9, 10,13, 14,17,21,22) sowie einen Arm mit Rituximab-Chlorambucil

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

in Kombination. Die Patienten waren systemisch bisher nicht vortherapiert, hatten zu 44 % ein höheres Stadium und zu 43 % ein gastrisches Lymphom. Der primäre Endpunkt, das EFS, war nach 89 Monaten Beobachtungszeit unter der Kombination von Rituximab und Chlorambucil signifikant besser als für die jeweiligen Monotherapien (EFS nach 5 Jahren 68 % vs. 51 % und 50 %). Auch die ORR (95 % vs. 85 % und 79 %) und die Rate an CR (79 % vs. 63 % und 56 %) waren signifikant besser. Hierdurch ist nicht nur erstmals ein hoher Evidenzgrad für die Gabe von Rituximab bei Marginalzonen-lymphom gegeben worden, sondern auch die Frage beantwortet, dass eine Rituximab Monotherapie weniger effektiv als eine kombinierte Immuno-Chemotherapie zu sein scheint (Zucca et al. 2017). Wichtig ist, vor einer geplanten Therapie mit Rituximab eine Hepatitis- und HIV-Serologie zu bestimmen.

Als Reaktion auf diese Veröffentlichung aktualisierten Salar et al. eine prospektive Phase II Studie mit Bendamustin-Rituximab an 57 Patienten mit MALT-Lymphom in der Erstlinie, wovon 33 % ein gastrisches Lymphom und 34 % ein höheres Stadium hatten. Nach drei Therapiezyklen erfolgte ein Interims-CT. Patienten mit einer CR (75 %) erhielten einen vierten und letzten Zyklus R-B, Patienten ohne CR erhielten insgesamt 6 Zyklen R-B. Eine Erhaltungstherapie wurde nicht durchgeführt. Nach 7 Jahren Nachbeobachtung lagen die ORR bei 100 % (98 % CR), das PFS bei 93 % und das OS bei 97 %. Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten, die nach 4 Zyklen eine CR aufweisen, zunächst keine weitere CTX benötigen und R-Bendamustin den aktuellen Standard in der Erstlinientherapie bei Marginalzonenlymphom stellen sollte (Salar et al. 2017).

R-CHOP vs. R-Bendamustin

Die deutsche Studiengruppe indolente Lymphome (STIL) prüfte R-CHOP vs. R-Bendamustin in einer randomisierten prospektiven Studie an 514 Patienten mit follikulären Mantelzelllymphomen sowie an einer Subgruppe von 66 Patienten mit Marginalzonenlymphom in der Erstlinie. Der Primäre Endpunkt, das PFS, unterschied sich nicht signifikant für MZOL-Patienten, bei insgesamt weniger toxischen Effekten unter R-B. Die Ergebnisse mit R-CHOP sind im Vergleich zu anderen Studien jedoch deutlich schlechter ausgefallen, was an ungünstigeren Prognosefaktoren der Studienpopulation im CHOP-Arm liegen könnte. Somit weist Bendamustin in Kombination mit Rituximab eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zu R-CHOP auf (Tabelle 6, 7) (Rummel et al. 2013). Unter Rituximab/Bendamustin sollte in Abhängigkeit von den CD4-T-Zellzahl bis zu 2 Jahren nach Therapieeine eine PJP- (Pneumocystis jirovecii Pneumonie)-Prophylaxe durchgeführt werden.

Obinutuzumab (GA-101) als neuer Anti-CD20-Antikörper, der im Follikulären Lymphom eine Verbesserung der Therapieergebnisse beim PFS im Vergleich zu Rituximab erzielen konnte, scheint bisher noch keinen Stellenwert in der Behandlung des Marginalzonenlymphoms zu stellen. Im direkten Vergleich konnte in der zulassungsrelevanten GALLIUM-Studie kein signifikanter Unterschied im PFS gezeigt werden bei einer höheren Rate an Toxizität in diesem Kollektiv (Herold et al. 2017).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass R-CHOP anstelle einer primären Behandlung mit R-B als toxischere Therapie vor allem noch für jüngere Patienten mit einer aggressiveren Erkrankung, hohen MALT-IPI, guten AZ und fehlenden Komorbiditäten infrage kommt. Hierfür sprechen unter anderem das immer wieder diskutierte Stammzell-toxische Potenzial von Bendamustin. Für die meist älteren Patienten mit indolenten Krankheitsverläufen ist R-Bendamustin eine exzellente Therapieoption in der Erstlinie über 4-6 Zyklen. Die sehr alten und/oder komorbi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

den Patienten können alternativ mit R-Chlorambucil oder einer Rituximab-Monotherapie aufgrund der vorliegenden Datenlage behandelt wurden.

Erhaltungstherapie

Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist formal bisher noch nicht zugelassen, sollte aber immer erwogen werden, wenn ein Ansprechen auf die Induktion dokumentiert wurde: In der NHL7-2008-Studie wurde analog zu den follikulären Lymphomen eine 2-jährige Rituximab-Erhaltung nach Ansprechen auf eine R-Bendamustin Induktion durchgeführt. Nach einer medianen Nahbeobachtung von 76 Monaten zeigte sich bei vergleichbarer Toxizität in den beiden Armen ein signifikanter PFS Vorteil für die Erhaltungstherapie mit einer relativen Risikoreduktion von etwa zwei Drittel. Das OS nach sechs Jahren ist bisher erwartungsgemäß statistisch nicht signifikant unterschiedlich (92 % im Erhaltungs- und 86 % im Kontrollarm). Angesichts des deutlich verlängerten PFS kann daher die Rituximab-Erhaltungstherapie beim Marginalzonen-Lymphom diskutiert werden (Rummel et al. 2018).

Rezidivtherapie

Im Rezidiv ist neben der Dauer des initialen Ansprechens, die Komorbiditäten und die Verträglichkeit der bisherigen Therapie entscheidend für die Wahl einer Zweitlinientherapie. Wenn die Ansprechdauer länger als zwei Jahre betrug, wird eine erneute Rituximab/Chemotherapie empfohlen. Bei Frührezidiven ist bei geeigneten Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Therapieoption. Die Rezidivtherapie wird in der Regel analog den Empfehlungen für follikuläre Lymphome durchgeführt.

Neuere Substanzen und Kombinationen zeigen auch im rezidivierten Marginalzonenlymphom vielversprechende Ansätze. Ibrutinib wurde in den USA als bisher einzige dieser Substanzen für vorbehandelte Patienten mit Marginalzonenlymphom zugelassen. Noy et al. prüften diese Substanz bei 60 im median zweifach vorbehandelten, rezidivierten oder refraktären Patienten. Nach 19 Monaten Beobachtungszeit lag die ORR bei 48 % (3 %CR) und das mediane PFS bei 14 Monaten (OS 18 Monate). Ähnliche Ansprechraten werden für Lenalidomid (43 %), Idelalisib (47 %) und Rituximab-Monotherapie (43 %) erreicht. In diesem Setting ist die Ansprechrate einer konventionellen Immuno-Chemotherapie, je nach Patientenkollektiv und Vorbehandlung, dennoch zum Teil durchaus besser (bis 85 %) (Noy et al. 2017). Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich die in anderen Lymphomtypen schon zugelassenen neue Substanzen wie Ibrutinib, Idelalisib oder IMIDs in dem zukünftigen Therapiealgorithmus von MZL etablieren werden. Insbesondere die beim FL hochaktive, chemotherapiefreie Kombination von Rituximab und Lenalidomid scheint auch beim MZL gut wirksam zu sein.

Rituximab und Lenalidomid

In einer Phase-II-Studie sprachen von 30 bisher unbehandelten Patienten 89 % mit einer Komplettremission an, kein einziger Patient zeigte sich progredient unter der Erstlinientherapie bei exzellenter Verträglichkeit [57].

In einer weiteren Studie von 46 Patienten mit überwiegend vorbehandeltem MALT-Lymphom (32 extragastral, 14 gastral) wurde nach 27 Monaten Nachbeobachtung eine ORR von 80 % (54 % CR) berichtet. Interessanterweise gab es in dieser Untersuchung keine Unterschiede in der ORR zwischen vorbehandelten und Therapie-naiven Patienten (Fowler et al. 2012).

Auf der anderen Seite zeigte sich in der bisher größten Studie mit insgesamt 63 Patienten mit refraktären oder rezidivierten MZL, die randomisiert entweder Lenalidomid und Rituximab oder Rituximab und Placebo erhielten, in der Subgruppenanalyse keine signifikante Verbesserung des PFS (Konfidenzintervall 0,47–2,13). Die kleine Fallzahl, das heterogene Patienten-Kollektiv (30 extranodale MZL, 18 nodale MZL, 16 splenische MZL) und eine große Schwankungsbreite der Progno-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

segruppen machen eine endgültige Einschätzung der Lenalidomid-Rituximab Kombination im MZL daher schwierig (Leonard et al. 2019).
Weitere Daten bleiben abzuwarten, in Deutschland sind bisher keine „neuen Substanzen" zugelassen worden. Für weitere Inhalte bezüglich der Systemtherapie von disseminierten Stadien verweisen wir auf das TZM Manual für Lymphome.

Tabelle 6. (R)-CHOP-Schema.

R-CHOP			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	Tag 0
Cyclophosphamid	750 mg/m^2	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m^2 (2 mg i.v.)[a]	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg/m^2	p. o.	Tag 1–5
Wiederholung nach 21 Tagen oder 14 Tagen (dann mit G-CSF)			

[a] (maximal 2 mg; 1 mg bei Alter > 65 Jahre) Rituximab 375 mg/m^2 jeweils mit CHOP

Tabelle 7. *(R)-Bendamustin-Schema.*

R-Bendamustin			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	Tag 0
Bendamustin	90 mg/m^2	i.v.	Tag 1–2
Wiederholung nach 28 Tagen			

Hochmaligne Lymphome des Magens

Primäre aggressive Lymphome des Magens sind histologisch überwiegend de novo entstandene, diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) oder sekundäre DLBCL: Hier kennzeichnen blastäre Zellen und Immunoblasten den Übergang eines vorbestehenden indolenten MALT-Lymphoms in ein aggressives Lymphom. Die aktuelle WHO-Klassifikation empfiehlt für diese Fälle die Diagnose eines DLBCL mit MALT-Komponente (Fischbach 2013).
Lokoregionär begrenzte Stadien (Stadium I und II): Die primäre Immunochemotherapie (CHOP mit Rituximab) ist die unbestrittene Therapie der Wahl. Bisher waren sechs Zyklen R-CHOP die Standard-Therapie. Die FLYER Studie konnte bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren im frühen Stadium ohne Risikofaktoren (aaIPI=0, kein Bulk) zeigen, dass die Behandlung mit vier Chemotherapiezyklen plus sechs Rituximab-Gaben vergleichbar gute Ergebnisse erzielte wie der Standard mit sechs Zyklen, ging aber mit weniger Toxizität einher und stellt somit den neuen Therapiestandard für diese Patienten dar (Poeschel et al. 2018)
Nach der Chemotherapie kann eine Involved-Field-Bestrahlung diskutiert werden, wenngleich die alleinige Immunochemotherapie beim DLBCL Therapiestandard ist und bei den meisten Patienten einen kurativen Anspruch erheben darf. Die Ra-

R-CHOP

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

diotherapie bietet sich hier bei residualem (indolenten) Lymphom nach der Chemotherapie eines DLBCL an und sollte auch bei Lymphombulk erwogen werden. Hier empfiehlt sich ein Abschluss PET-CT: wenn ein PET-negativer, ehemaliger Bulk posttherapeutisch besteht, dann kann auf eine Radiatio auch verzichtet werden. Wenn noch FDG-avide Tumoranteile bestehen, kann bestrahlt werden. Wichtig ist jedoch, dass bei einem Teil der Patienten kleinzellige „indolente" Anteile vorliegen und dass aufgrund dieser besonderen Histologie die Strahlentherapie eine zusätzliche kurative Komponente ist. Sie dient dann nicht einfach nur zur Konsolidierung.

PET-CT

In besonderen Fällen (bei hohem Alter und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten) kann die Chemotherapie im Stadium I entfallen und durch eine alleinige perkutane Radiotherapie ersetzt werden (Fischbach 2013).

Interessanterweise zeigte eine retrospektive Studie hohe Raten an Remissionen nach erfolgreicher H.p.-Eradikation bei frühen DLBCL im Stadium I des Magens. Komplettremissionen wurden bei 32 von 34 Patienten mit einem DLBCL mit MALT-Komponenten (94 %) und bei 11 von 16 Patienten mit einem De-novo-DLBCL (69 %) beobachtet (Kuo et al. 2012). Aufgrund der kleinen Fallzahlen und des asiatischen Patientenguts sind diese Daten sicherlich kritisch zu sehen und nicht auf europäische Patienten vollends übertragbar, jedoch sicherlich wegbereitend für weitere zukünftige Untersuchungen und Konzepte. Auch hier gilt, wenn H.p.-Positivität vorliegt, sollte eine Eradikation erfolgen, unabhängig vom Stadium.

Fortgeschrittene Krankheitsstadien (Stadium III und IV): Hochmaligne Lymphome des Stadiums III oder IV bedürfen nach Diagnosestellung einer sofortigen intensiven Chemotherapie mit einem Anthrazyklin-haltigen Polychemotherapie-Schema in Kombination mit Rituximab. Standard ist eine Immunchemotherapie mit 6 Zyklen Rituximab plus CHOP (R-CHOP) in 14-tägigem (mit GCSF) oder 21-tägigem Abstand. Bei jungen Hochrisikopatienten mit aaIPI 2-3 kann eine Intensivierung der Therapie z. B. durch Hinzunahme von Etoposid erfolgen, eine Vorstellung an einem Zentrum ist in jedem Fall zu empfehlen. Wegen der Gefahr einer Tumorblutung oder Perforation ist eine stationäre Überwachung im ersten Zyklus zunächst erforderlich. Sehr aggressive (lymphoblastische) Lymphome: Bei diesen Lymphomen, einschließlich der Burkitt-Lymphome, sollten die Protokolle zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie zur Anwendung kommen.

Mantelzell-Lymphome (lymphomatösePolyposis)

Mantelzell-Lymphome zählen zu den hochaggressiven Lymphomen und sind unter den primären gastrointestinalen Lymphomen selten, befallen jedoch sehr häufig den GI-Trakt als Sekundärmanifestation. Sie präsentieren sich endoskopisch üblicherweise in Form multipler kleiner Polypen, was zu dem Synonym „lymphomatöse Polyposis" geführt hat. Sie bedürfen praktisch immer einer Rituximab-haltigen Polychemotherapie, die Chirurgie hat hier nur diagnostischen Stellenwert. Die Prognose der Mantelzelllymphome ist verglichen mit allen anderen B-NHL am schlechtesten. Zwar lassen sich durch eine Chemotherapie häufig Remissionen erzielen, diese sind jedoch meist kurz. Das mediane Überleben vor Rituximab lag bei 3–4 Jahren. Eine Verbesserung der Prognose kann durch Hinzunahme von Cytarabin in die Induktionschemotherapie gefolgt von einem Hochdosisprotokoll mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation bei jungen Patienten erreicht werden. Bei älteren oder komorbiden Patienten sind 6 Zyklen

autologe Stammzelltransplantation

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

R-CHOP-21 gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bis Progression Standard oder eine Therapie mit Rituximab-Bendamustin. Auch hier sollten die Patienten an einem Zentrum vorgestellt und möglichst in Studien behandelt werden.
Symptomlose Patienten mit isolieren Darmbefall, guten AZ, einem niedrigen Proliferationsindex, normaler LDH und geringer Tumormasse können auch zunächst vor einer Therapieeinleitung nur beobachtet werden. Eine retrospektive Analyse zeigte in diesem gut definierten Patientenkollektiv ein medianes Gesamtüberleben von über 10 Jahren mit 20 % an Patienten, die zu keinem Zeitpunkt eine Therapie erhalten mussten. Eine Verzögerung der Therapie vs. sofortiger Beginn führte meist sogar zu einer Verbesserung des Überlebens (Abrisqueta et al. 2017).

Follikuläre Lymphome

Follikuläre Lymphome (FL) des GI-Trakts sind eine seltene Erkrankung. Am häufigsten treten sie im Duodenum auf, gefolgt von Ileum und Kolon. Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer. Meist liegt ein lokalisiertes Stadium vor mit lokaler Lymphadenopathie und obstruktiver Symptomatik. Entscheidend für die Prognose und die Behandlungsstrategie scheint hier insbesondere das histologische Grading zu sein: In einer aktuellen retrospektiven Studie mit einem medianen Beobachtungszeitraum von über 6 Jahren kam es nur bei 2 von 63 Patienten mit einem Grad I/II FL zu einer Progression. Von 24 Patienten hatten 7 eine spontane komplette Remission, die restlichen 17 zeigten eine stabile Erkrankung (Schmatz et al. 2012). Demzufolge können solche Patienten ohne lokale Problematik einer reinen Watch-and-wait-Strategie zugeführt werden. Für die sehr seltenen follikulären Lymphome Grad III kann ein solches Procedere aber nicht generell empfohlen werden.
Ein Anthrazyklin-haltiges Chemotherapieschema (z. B. R-CHOP) oder Bendamustin-Rituximab als besser verträgliches Protokoll kann in den fortgeschrittenen Stadien verabreicht werden. Bei lokalisierten Stadien I und II kann eine abdominelle Radiatio mit 25–30 Gy durchgeführt werden, gegebenenfalls mit Boost auf die Tumorregion.

Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome des Dünn- und Dickdarms

Das relativ seltene Enteropathie-assoziierte intestinale T-Zell-Lymphom (EATZL) entwickelt sich auf dem Boden einer langjährigen Zöliakie mit aggressivem klinischen Verlauf und sehr schlechter Prognose. Eine Standardtherapie ist nicht etabliert, die Ergebnisse mit konventioneller Chemotherapie bisher unbefriedigend. Die 2-Jahres-Überlebensrate nach CHOP plus/minus Radiatio liegt bei ca. 30 %, die ORR bei 50 % und das mediane Gesamtüberleben bei 7–10 Monaten (Tse et al. 2012). Aufgrund des meist schlechten AZ bei häufig vorliegender Malnutrition und intestinalen Komplikationen bei Diagnosestellung werden auch nur ca. die Hälfte aller Patienten systemisch therapiert. Erfahrungen mit Antikörpern oder einer Hochdosistherapie mit nachfolgender hämatopoetischer Stammzelltransplantation sind begrenzt. Die größte prospektive Studie aus Schottland mit Untersuchung einer intensiven Chemotherapie (wechselndes intermediate-dose Methotrexat mit Ifosfamid, Etoposid, Epirubicin, Vincristin) als Induktion mit anschließender Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan und TBI) und autologer Stammzell-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

transplantation konnte eine signifikante Verbesserung des PFS und OS nach 5 Jahren im Vergleich zu einem historischen Patientenkollektiv zeigen, welches ein Anthrazyklin-basiertes Protokoll erhielt (meist CHOP) (PFS: 52 % vs. 22 %, OS: 60 % vs. 22 %) (Sieniawski et al. 2010). Eine gute Alternative für die Induktion ist das bei T-Zell-Lymphomen bekannte CHOEP Protokoll. Hochdosisfähige Patienten sollten somit wenn möglich einer aggressiven Therapie zugeführt werden.

Brentuximab-Vedotin

Therapieergebnisse, basierend auf Fallberichten mit dem bereits bei refraktären/rezidivierten kutanen T-Zell-Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen zugelassenen Anti-CD30-Antikörperkonjugat Brentuximab-Vedotin (BV), sind ermutigend, aber noch außerhalb der Zulassung. BV kann auch mit CH(O)P als Ersatz für Vincristin kombiniert werden, erste Daten bei peripheren T-Zell Lymphomen und anaplastischen T-Zell Lymphomen sind hier sehr vielversprechend. Etwa 80 % aller EATZL exprimieren CD30 und der Antikörper ist zudem relativ gut verträglich, was besonders für komorbide und vortherapierte Patienten von Nutzen wäre. Patienten mit einem EATZL sollten in jedem Fall einem Zentrum vorgestellt werden.

Immunoproliferative Dünndarmkrankheit (IPSID)

Die selten vorkommende immunproliferative Dünndarmkrankheit (IPSID), auch als „mediterranes Lymphom" bzw. Alphaketten-Krankheit benannt, wird als Subtyp der MALT-Lymphome klassifiziert. Die meisten IPSID-Fälle treten in Nordafrika, Mittelmeeranrainern und Ländern des Mittleren Ostens sowie Indien auf. Klinische Symptome sind eine schwere Diarrhö, Gewichtsverlust, Myalgien und Zeichen einer Malabsorption. Wie bei anderen MALT-Lymphomen scheint auch bei der IPSID eine chronische intestinale Infektion die Ursache der klonalen Zellexpansion zu sein. In neueren Untersuchungen wurden Helicobacter Pylori und insbesondere Campylobacter jejuni als pathogene Keime gefunden. Bei der Diagnosestellung kann nebst der obligaten Histologiegewinnung (meist laparaskopisch) der immunelektrophoretische Nachweis freier Alpha-Ketten im Serum helfen. Ein Campylobacter-Nachweis im Gewebe mittels IHC oder PCR ist wegen der therapeutischen Konsequenzen empfehlenswert. Prospektive Studien zur Behandlung fehlen, es wird aber in frühen Krankheitsstadien eine antibiotische Langzeittherapie mit einem Tetrazyklin und/oder Metronidazol empfohlen. Wenn nach einigen Monaten antibiotischer Therapie keine entscheidende Besserung oder in 12 Monaten keine Remission erreicht wird, sollte eine CHOP-like Chemotherapie erfolgen. Für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit wird eine Chemotherapie mit gleichzeitiger Gabe von Antibiotika empfohlen (Mesnard et al. 2012).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Quintessenz

- Durch verschiedene prospektive Studien ist es in der Behandlung der gastrointestinalen Lymphome zu erheblichen Fortschritten gekommen, obwohl viele Aspekte der Biologie und Therapie weiterhin zur Klärung anstehen.
- Die früheren niedrigmalignen „MALT-Lymphome" werden heute nach der WHO als extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (vom MALT-Typ, MZL) klassifiziert. Die früheren „hochmalignen MALT-Lymphome" werden heute, ebenfalls nach der WHO-Klassifizierung, als diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBZL) bezeichnet. Sie können primär oder durch Transformation aus einem MZL entstehen und pathohistologisch Anteile von beiden Entitäten enthalten.
- Die operative Resektion ist nicht mehr Therapie der Wahl und sollte nur noch in Notfallsituationen durchgeführt werden.
- Die perkutane Strahlentherapie ist wegen der Erhaltung des Magens der operativen Resektion vorzuziehen.
- Da DLBCL aus MZL hervorgehen können, wird bei bestehenden „niedrigmalignen" Anteilen nach Chemotherapie eine zusätzliche Strahlentherapie empfohlen.
- Die Therapie der Wahl aller H.p.-positiven gastrischen MZL ist zunächst die Eradikation von Helicobacter Pylori (H.p.). Bei H.p.-Negativität und im Stadium III / IV kann trotzdem eine Eradikation unternommen werden. Das Ansprechen solle anhand der GELA Kriterien erfolgen.
- Neuere Studien belegen nun eine Verbesserung der Prognose für Patienten mit MZL durch die Hinzunahme von Rituximab zu den etablierten Chemotherapie-Protokollen.
- Bei indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien und bestehender Therapieindikation sowie bei allen DLBCL sollte die Chemotherapie zum Einsatz kommen. Die meisten Erfahrungen liegen mit dem CHOP-Schema oder Bendamustin vor, welche durch den CD20-Antikörper Rituximab ergänzt werden sollte.
- Nach Ansprechen auf eine Immunochemotherapie in der Erstlinie sollte immer eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab erwogen werden (cave: noch off-label Indikation).
- Es bleibt abzuwarten, inwiefern sich die gezielten neuen Substanzen wie Ibrutinib, Idelalisib oder Lenalidomid mit oder ohne Rituximab-Kombination im zukünftigen Therapiealgorithmus von Gastrointestinalen Lymphomen zum Einsatz kommen.

Erste Studien zur Immuntherapie mit PD-L1 Antikörpern in Kombination mit anderen Substanzen rekrutieren aktuell, erste Daten hierzu bleiben abzuwarten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Literatur

1 Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl, C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. (2017) Observation as initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol 28:2489-95E

2 Adam P, Haralambieva E, Ott G (2007) Extra-nodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ: eine heterogene Tumorentität, die durch organotypische Vorerkrankungen und distinkte genetische Aberrationen gekennzeichnet ist. Pathologe 28: 6–14

3 Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B et al. (1995) Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. Lancet 345: 511

4 Chung SJ, Kim JS, Kim H et al. (2009) Long-term clinical outcome of helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of H. pylori-positive lymphoma. J ClinGastroenterol 43: 312–317

5 Fischbach W (2013) Primäre Lymphome im Gastrointestinaltrakt. Gastroenterologe 2: 147–156

6 Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC et al. (2009) S3-Leitlinie „Helicobacterpylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit" der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie – AWMF-Register-Nr. 021/001. Z Gastroenterol 47: 68–102

7 Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A et al. (2007) Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of Helicobacter pylori can be safely managed by a watch-and-wait strategy. Experience from a large international series. Gut 56: 1685–1687

8 Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B et al. (2004) Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication: experience from a large prospective series. Gut 53: 34–37

Fowler NH, Neelapu S, Hagemeister S et al. (2012) Lenalidomide and rituximab for untreated indolent lymphoma: final results of a phase II study, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 120: Abstract 901

10 Herold M, Hoster E, Janssens A, McCarthy A, Tedeschi A, Pocock C, Rosta A, Schmidt P, Trněný M, Burciu A, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Zeuner H, Hiddemann W (2017) Immunochemtherapy with obinutuzumab or rituximab in a subset of patients in the randomized gallium trial with previously untreated marginal zone lymphoma. https://doi.org/10.1002/hon.2437_136

11 Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. NatRev Cancer. 2004;4(8):644-53

12 Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, Egle A, Neumeister P, Voskova D et al. 2017 A phase 2 study of rituximab plus lenalidomode for mucosa-associated lympoid tissue lymphom.a Blood 129:33-5

13 Koch P, Willich N, Berdel BE (2006) Primäregastrointestinale Non-Hodgkin-Lymphome. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg) Kompendium Internistische Onkologie. Springer, pp: 3066–3085

14 Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. German Multicenter Study Group (2001) Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma – results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J ClinOncol 19: 3874–3883

15 Kuo SH, Yeh KH, Wu MS et al (2012) Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H. pylori-positive diffuse large B-cell lymphomas. Blood 119: 4838–4844

16 Leonard et al. (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma Journal of Clinical Oncology 37, no. 1188-1199.

17 Liersch R, Koch P (2007) Pathogenese und Therapie gastrointestinaler Lymphome. Krebsmedizin 2: 84–88

18 Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A et al. (2001) Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. Lancet 357: 39–40

19 Mesnard B, De Vroey B, Maunoury V et al. (2012) Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. DigLiver Dis 44(9): 799–780

20 Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F et al. (2017) Targeting bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 129:2224-32

21 Ott G, Katzenberger T, Greiner A et al. (1997) The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-)type. Cancer Res 57: 3944–3948

22 Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L et al. (1994) Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330: 1267–1271

23 Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Excellent outcome of younger patients (18 – 60 years) with favorable-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with 4 cycles CHOP plus 6 applications of rituximab: results of the 592 patients of the FLYER trial of the DSHNHL/GLA. Blood 2018; 132(suppl), abstract 781.

24 Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P (1992) Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue. Factors relevant to prognosis. Gastroenterology 102: 1628–1638

25 Raderer M, Streubel B, Wöhrer S et al. (2006) Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. Gut 55: 616–618

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

26 Reinartz G, Koch P, Berdel WE et al. (2006) Strahlentherapie primärer gastrointestinaler Non-Hodgkin-Lymphome. DtschÄrztebl 44: 2860–2466
27 Ruskone-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A et al. (2003) Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. Gut 52: 912–916
28 Rummel MJ, Koenigsmann M, Chow KC, et al.: Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). J ClinOncol 36, 2018 (suppl; abstr 7515).
29 Rummel et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381(9873): 1203-1210
30 Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM et al. EGILS consensusreport. Gastric extranodal marginal zone B-celllymphomaof MALT. Gut. 2011;60(6):747-58
31 Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolas C, Bargay J, Muntanola A et al. (2017)
Long term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma Blood 120:1772-4
32 Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E et al. (2011) Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. J ClinOncol 29(11): 1445–1451
33 Sieniawski M et al. (2010) Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 115(18): 3664–3670
34 Teckie S, Qi S, Chelius M, Lovie S, Hsu M, Noy A et al. (2017) Long term outcome of 487 patients with early stage extranodal marginal zone lymphoma. Ann Oncol. 28;1064-9
35 Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G et al. (2017) A malt lymphoma prognostic index. Blood 120:1409-17
36 Tse E, Gill H, Loong F et al. (2012) Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Am J Hematol 87: 663–668
37 Verreet PR, Borchord F, Stölking H et al. (1990) Stellenwert der Gastrektomie im multimodalen Therapiekonzept des primären Non-Hodgkin-Lymphom des Magens. Langenbecks Arch Chir 375: 1512–1515
38 Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U et al. (2017) Final Results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free survival with rituximab plus chlorambucilverus either chlorambucil or rituximab monotherapy. J ClinOncol. 35:1905-12 39 Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U et al. Gastric marginal zonelymphomaof MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines fordiagnosis, treatmentand follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi144-8

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.14

Gastrointestinale Stromatumoren

P.J. Jost, S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, R.C. Miksch, T. Kirchner, M.K. Angele, L.H. Lindner

Schlagwörter

Cajal Zellen • Exon 11 • („lesion in lesion" Phänomen) • R0-Resektion • Debulking-Operation • Imatinib-Therapie

Epidemiologie

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind mit circa 3 % aller gastrointestinalen Neoplasien seltene Tumoren, stellen aber die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar. Es wird eine jährliche Inzidenz von 1–2/100 000 Einwohner angenommen (Goettsch et al 2005, Nilsson et al 2005, Rubin et al 2001). Für die Bundesrepublik Deutschland bedeutet dies, dass jedes Jahr circa 1 200 Patienten neu an einem GIST erkranken. GIST kommen typischerweise bei Patienten vor, die älter als 40 Jahre sind. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre, die Geschlechterverteilung ist nahezu ausgeglichen. Eine Erkrankung bei Kindern unter 10 Jahren ist extrem selten.

Pathologie

Histopathologische Formen

Als Ursprungszellen von GIST werden Schrittmacherzellen des Magendarmtraktes beschrieben (sogenannte interstielle ; ICC: interstitial cells of Cajal), welche die Motilität des Gastrointestinaltraktes regulieren. Histopathologisch werden GIST überwiegend als spindelzellige Tumoren beschrieben, wobei auch epitheloide und gemischte Formen auftreten. Immunhistochemisch führt der Nachweis von KIT und DOG-1, welche in der überwiegenden Mehrzahl von GIST nachweisbar sind.

KIT-Mutation

1998 beschrieb Hirota erstmalig den Zusammenhang von GIST mit einer Mutation des cKIT-Onkogens, das für KIT kodiert (Hirota et al 1998). Die Mutationen befinden sich meist in der transmembranären Domäne (Exon 11; 70 %) und zu geringeren Anteilen in der extrazellulären Domäne (Exon 9; 10–15 %) von cKIT. Dies hat zur Folge, dass der normale Stammzellfaktor-vermittelte Wachstumsstimulus unabhängig von einem extrazellulären Signal erfolgt. GIST-Zellen können so unkontrol-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

liert proliferieren. Alternative Mutationen finden sich in cKIT Exon 13 oder Exon 17 (Rubin et al 2001) und eine Subgruppe der GIST weist keine Mutationen in KIT auf. Patienten mit Mutationen in den Exonen außerhalb von Exon 11 haben häufiger Rezidive als Patienten mit Exon-11-Mutation und eine höhere Mortalität als Patienten ohne Mutationen (Taniguchi et al 1999). Patienten mit GIST, die keine Mutationen aufweisen, haben die schlechteste Prognose (Heinrich et al 2003). Mutationen im Platelet-derived growth factor receptor-alpha (PDGFRA) können ebenfalls zum klinischen Bild des GIST führen. PDGFRA ist in 35 % der KIT-negativen GIST mutiert und die Mutationen führen ebenfalls zur konstitutiv aktiven Signaltransduktion mit dem Ergebnis einer aberrant gesteigerten Proliferationsrate der mutierten Zellen (Heinrich et al 2003).

Chromosomale Veränderungen

GIST zeigen weniger komplexe Karyotypveränderungen als andere Weichteilsarkome mit vergleichbarem histologischen Grading. Typisch für GIST ist, dass nicht alle Zellen eines Tumors chromosomale Veränderungen aufweisen. Verlust des Chromosoms 14 (Monosomie 14) oder des Chromosoms 22 (Monosomie 22) oder Monosomie 22 und Deletion 1p werden häufig bei GIST gefunden. Inwieweit aus chromosomalen Veränderungen Rückschlüsse auf die Prognose gezogen werden können, ist noch nicht geklärt. Unbekannt ist bisher auch der Zusammenhang von KIT-Mutation und zytogenetischer Aberration (Andersson et al 2002, Heinrich et al 2002).

Risikoeinteilung

Die Einteilung des Rezidivrisikos für Patienten mit vollständig reseziertem GIST ist von hoher klinischer Relevanz und sollte bei jedem Patienten beachtet werden. Die genauen Kriterien, die eine prognostische Aussage erlauben, sind aber weiterhin noch nicht vollständig definiert, sodass bisher lediglich die Parameter Tumorgröße, Mitoserate und Ursprungsort prädiktiv für den Verlauf der Erkrankung gelten (De Matteo et al 2009). Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit GIST des Magens signifikant länger leben als Patienten mit GIST des Dünndarms (Emory et al 1999). Zusätzlich definiert auch der Mutationsstatus als prognostischer Hinweis das krankheitsfreie Überleben (Singer et al 2002). Es müssen alle GIST als maligne angesehen werden, da auch Läsionen < 1 cm, die z. B. bei endoskopischen Routineuntersuchungen entdeckt werden, metastasieren können. Es wird eine Einteilung von sehr niedrigem bis hohem Risiko in der klinischen Praxis angewendet (Tabelle 1), die durch eine Klassifikation von Miettinen ergänzt wird, bei der die Primärlokalisation in die Risikostratifizierung mit eingeht (Miettinen et al 2006).

Risikostratifizierung

Intraoperative Tumorruptur unabhängig ob prä- oder intraoperativ ist mit einem sehr hohen peritonealen Rezidivrisiko verknüpft (Hohenberger et al 2010). Dieses Ereignis kann daher als eigener, unabhängiger Risikofaktor angesehen werden (Joensuu et al 2008). Eine Ausweitung der adjuvanten Therapie bei Patienten mit nachgewiesener Kapselruptur über 36 Monate ist bei guter Verträglichkeit zu erwägen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Tabelle 1. *Risikoeinteilung nach Miettinen (Miettinen et al 2006).*

Risikostratifizierung bei GIST					
Tumorparameter		**Risiko einer Krankheitsprogression (%)**			
Mitose-index	**Größe**	**Magen**	**Duodenum**	**Jejunum/Ileum**	**Rektum**
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2 cm	keines (0 %)	keines (0 %)	keine (0 %)	keines (0 %)
≤ 5 per 50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	sehr niedrig (1,9 %)	niedrig (4,3 %)	niedrig (8,3 %)	niedrig (8,5 %)
≤ 5 per 50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	niedrig (3,6 %)	moderat (24 %)	insuffiziente Daten	insuffiziente Daten
≤ 5 per 50 hpf	> 10 cm	moderat (10 %)	hoch (52 %)	hoch (34 %)	hoch (57 %)
> 5 per 50 hpf	≥ 2 cm	keines (Fallzahl ¯)	hoch (Fallzahl ¯)	insuffiziente Daten	hoch (54 %)
> 5 per 50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16 %)	hoch (73 %)	hoch (50 %)	hoch (52 %)
> 5 per 50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	hoch (55 %)	hoch (85 %)	insuffiziente Daten	insuffiziente Daten
> 5 per 50 hpf	> 10 cm	hoch 86 %	hoch 90 %	hoch 86 %	hoch 71 %

hpf: high powered field

Lokalisation und Klinik

GIST können vom Rachen bis zum Rektum vorkommen. Die häufigste Lokalisation ist der Magen (50 %), gefolgt von Dünndarm (30 %) und Kolon (10 %). Extraluminale GIST (Omentum, Mesenterium) oder extraabdominelle GIST sind selten (< 5 %) (Tabelle 2). Da rund ein Drittel aller Patienten mit GIST bei Erstdiagnose asymptomatisch ist, werden kleine Tumoren meist zufällig bei endoskopischen Routineuntersuchungen gefunden. Abdominelles Druck- oder Völlegefühl können erste klinische Zeichen sein. Begleitend imponiert bei großen Tumoren häufig eine Anämie. Gastrointestinale Blutungen sind bei circa 20 % der Patienten das erste Symptom und können lebensbedrohlich sein. GIST metastasieren in die Leber und in das Peritoneum. Dagegen sind Lungen-, Knochen- und Lymphknotenmetastasen selten (Miettinen et al 2003, Roberts et al 2002).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Tabelle 2. *Lokalisation von GIST (de Pas et al 2003, Joensuu et al 2001).*

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Magen	50–60
Dünndarm	20–30
Kolon/Rektum	10
Ösophagus	< 5
Extraintestinal	< 5

Diagnostik

Histologiegewinnung

Mittels Gastroskopie und Sonographie des Abdomens können Tumoren ab ca. 1 cm Durchmesser detektiert werden. Die Computertomographie des Abdomens ist die Standardmethode zur Diagnose und Nachuntersuchung und kann durch die typische Heterogenität von GIST, die durch zahlreiche nekrotische Areale gekennzeichnet ist, die Verdachtsdiagnose nahelegen (Lasota et al 2008). Zur Diagnostik eines GIST ist aber eine Histologiegewinnung unumgänglich. Da GIST sehr stark vaskularisiert sind, kann eine Biopsie ein Blutungsrisiko für den Patienten bedeuten. In Abhängigkeit von Blutungsrisiko und Lage des Tumors sollte die Strategie zur Histologiegewinnung festgelegt werden. Hier kann eine Endosonographie wichtige Hinweise liefern. Eine elektive Laparatomie ist einer Stanzbiopsie dann vorzuziehen, wenn eine Gefährdung des Patienten dadurch vermieden werden kann. Ohne den immunhistochemischen Nachweis von CD117, DOG-1 bzw. der Überexpression von PDGFRA in KIT-negativen Tumoren in Zusammenhang mit der Histologie eines Stromatumors kann die Diagnose eines GIST nicht gestellt werden. Das Mutationsprofil muss bei Erstdiagnose bestimmt werden. Ein Staging mit Kontrastmittel-CT des Thorax/Abdomen erscheint sinnvoll, um eine Fernmetastasierung auch seltener Lokalisationen initial auszuschließen. Bei jungen Patienten (Strahlenbelastung) oder bei Lokalisation des GIST im Rektum ist die Kernspintomographie der CT überlegen. Bei Unsicherheit über eine mögliche Multilokalität kann eine Positronenemissionstomographie (PET(-CT)) hilfreich sein. Die PET ist auch ein valides Instrument, um im frühen Verlauf der Behandlung ein Ansprechen zu kontrollieren (Van den Abbeele et al 2002). Es stellt aber keine Standardmethode zur Beurteilung von GIST dar, weil auch PET-negative GIST vorkommen können. Mit oben genannten Verfahren kann die Tumorausbreitung festgelegt und eine Operabilität geklärt werden.

Zur Verlaufsbeurteilung von Patienten unter Therapie mittels CT sind die RECIST-Kriterien nicht ausreichend, um den Erfolg der Therapie zu definieren. Ansprechen einer GIST Läsion kann sich in der CT als Abnahme der Dichte (Hounsfield Einheiten) darstellen, ohne dass eine Änderung der Größe der Läsion oder der Anzahl aller Läsionen nachweisbar wäre (Choi et al 2007, Choi et al 2008). Des Weiteren können resistente Klone als Läsion in einer sonst zystisch umgebauten Metastase nachweisbar sein . Diese Veränderung muss für GIST Patienten als Progress gewertet werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Therapie

Chirurgische Therapie

Im Behandlungskonzept der gastrointestinalen Stromatumoren kommt der chirurgischen Therapie nach wie vor eine zentrale Rolle zu. Die ist bislang nach unterschiedlichen biometrischen Analysen immer noch das härteste positive prognostische Kriterium. Operable Tumoren sollten daher immer chirurgisch entfernt werden, wenn eine komplette Entfernung aufgrund der Befunde der Staging-Untersuchungen möglich ist (Pierie et al 2001). Da GIST nicht über eine Kapsel verfügen, ist eine Enukleation kein adäquates Vorgehen. GIST sollten mit einem Sicherheitsabstand reseziert werden, bei Befall von mehreren Organen ist eine En-bloc-Resektion anzustreben.

Der hohe Radikalitätsanspruch ist dabei vergesellschaftet mit einer hohen Therapieverantwortung, die bezüglich der organbezogenen Radikalität für die einzelnen topographischen Regionen folgende Überlegung zulässt:

Die eher selten auftretenden gastrointestinalen Stromatumoren im Ösophagus werden je nach Größe der Tumoren durch subtotale bzw. totale Ösophagektomie mit Organersatz durch Magenhochzug behandelt. Da auf die systematische Lymphadenektomie, die prognostisch nicht von Bedeutung ist, verzichtet werden kann, empfiehlt sich eine transhiatale Ösophagektomie. Bei Tumorlokalisation im Bereich des gastro-ösophagealen Übergangs ist die ösophageal erweiterte Gastrektomie ungünstiger als die isolierte Kardiaresektion mit oralem und aboralem Sicherheitsabstand von 2–3 cm und Ersatz durch isoperistaltische Jejunum-Interposition nach Merendino, welche sich als eine genügend radikale und auch funktionell akzeptable Maßnahme erwiesen hat.

Je nach Größe der GIST am Magen erfolgt die chirurgische Entfernung im Sinne einer Magenteilresektion, Gastrektomie oder sogar erweiterten Gastrektomie, wobei auch hierbei eine systemische Lymphadenektomie für die Prognose der Patienten nicht entscheidend ist. Auch bei Magen-GIST ist als kritischer Parameter auf die R0-Resektion zu achten.

Bei organüberschreitendem Wachstum sind multiviszerale Resektionen gerechtfertigt, wenn dadurch eine R0-Situation erreicht werden kann. Ein lokaler Sicherheitsabstand von 2–3 cm wird sowohl für die ausgedehnten Resektionen wie auch für Magen-Wedge-Resektionen, die bei kleinen Stromatumoren des Magens vorgenommen werden können, empfohlen (Singer et al 2002, Verreet et al 2000).

laparoskopisch-endoskopische Rendezvous-Verfahren

Zunehmende Bedeutung gewinnen laparoskopisch-endoskopische Rendezvous-Verfahren, die insbesondere bei Magen-GIST bei einem Tumordurchmesser von 1–7 cm im Sinne einer laparoskopisch unterstützten endoskopischen Abtragung oder einer endoskopisch assistierten laparoskopischen Wedge-Resektion als resezierende Verfahren mit ausreichender Radikalität durchgeführt werden können (Hüttl et al 2002).

Befinden sich gastrointestinale Stromatumoren im Duodenum, so bedingt die Nähe zum bilio-pankreatischen System unter der Zielsetzung einer R0-Resektion zumeist die Durchführung einer partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple oder in seltenen Fällen eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire.

Dünndarm-GIST werden ebenfalls mit einem 2–3 cm oralen und aboralen luminalen Sicherheitsabstand als Dünndarmteilresektion mit lokaler Lymphadenektomie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

behandelt. Eine systematische Lymphadenektomie hat auch bei dieser topographischen Lage der Tumoren keine prognostische Aussagekraft.
Bei GIST im Dickdarm ist die Prognose grundsätzlich schlechter als bei Lokalisation im Magen oder Dünndarm, unabhängig davon, ob der Tumor durch lokale Vollwandresektion oder Darmresektion entsprechend den Vorgaben der Tumorchirurgie mit oralem und aboralem luminalen Sicherheitsabstand von 2–3 cm reseziert wurde.
In Analogie zur Adenom- und Karzinomchirurgie des tiefen Rektums ist es aus onkologischer Sicht vertretbar, kleine Tumoren (< 2 cm) im Sinne einer Vollwandexzision zu entfernen. Für lokal ausgedehnte Prozesse wird jedoch die onkologische Resektion mit luminalem Sicherheitsabstand von 2–3 cm und bei tief sitzenden Tumoren die abdomino-perineale Rektumexstirpation unumgänglich sein. Bei Stromatumoren, die vom Mesenterium oder Retroperitoneum ausgehen, sind multiviszerale Resektionen zum Erreichen der R0-Situation zumeist unvermeidbar.
In einer von Lehnert vorgenommenen Metaanalyse der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Indikation zur systematischen Lymphadenektomie bei der chirurgisch-onkologischen Behandlung der GIST nicht gegeben ist, da gastrointestinale Stromatumoren in Abwesenheit von Fernmetastasen oder lokaler Infiltration äußerst selten Lymphknotenmetastasen aufweisen (Lehnert 1998). Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist die radikale Metastasenentfernung in das Konzept der Entfernung des Primärtumors einzubeziehen, bei Tumorinfiltration per continuitatem gegebenenfalls auch eine multiviszerale Eingriffsausdehnung, sofern sich durch diese erweiterte Radikalität eine R0-Situation erreichen lässt. In diesen beiden Ausnahmefällen ist dann auch eine systematische Lymphadenektomie anzustreben, um dem kurativen Anspruch der Operation gerecht zu werden.
Metastasektomie als Therapieoption sollte nur erwogen werden, wenn eine vollständige Resektion aller Metastasen und des Primärtumors möglich erscheint und zusätzlich ein Therapieansprechen unter systemisch-medikamentöser Therapie vorliegt. Sobald ein Progress der Erkrankung unter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Therapie nachweisbar ist, verschlechtert sich die Prognose der Patienten. Ausgedehnte Operationen sind dann nur noch in Einzelfällen sinnvoll. Auch nach vollständiger Resektion von Metastasen ist eine lebenslange Therapie mit TKI notwendig, um das Rezidivrisiko zu senken.
Eine Tumorresektion ohne Möglichkeit einer R0-Resektion ist bei GIST nur sinnvoll, wenn große, zentral nekrotische abdominelle Tumoren aufgrund des Blutungsrisikos oder Kompression eine Gefährdung für den Patienten darstellen. Gelingt nur eine marginale Resektion (R1) und kann diese durch eine Re-Laparatomie nicht behoben werden, sollten eine systemische Therapie und engmaschige Kontrollen erfolgen. Im Einzelfall diskutiert werden kann eine Resektion einzelner progredienter Metastasen (lesion in lesion) unter TKI-Therapie im Sinne einer Debulking Operation TKI-insensitiver Bereiche. Dies muss aber immer kritisch in Zusammenschau der Metastasierung, des Mutationsprofils, der Vorbehandlung und dem Allgemeinzustand des Patienten gesehen werden.
Durch zunehmend erfolgreichen Einsatz molekularer Therapiestrategien ist die chirurgische Resektion mehr und mehr als ein Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes für den individuellen Patienten zu verstehen. So werden beispielsweise heutzutage biologisch aktive Rezidiv-Lebermetastasen nach initial erfolgreicher reseziert, soweit dies chirurgisch machbar ist, während biologisch inaktive Restbefunde in der Leber belassen werden können und die Imatinib-Therapie fortgeführt wird.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Strahlentherapie

Inoperable oder R1/R2-resezierte Tumoren sprechen auf eine Strahlentherapie unzureichend an. Daher ist eine Strahlentherapie bei GIST nicht etabliert. Es liegen jedoch Einzelfallberichte vor, dass unter einer systemischen Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor eine palliative Strahlentherapie effektiv sein kann.

Medikamentöse Therapie

Chemotherapeutische Behandlung von metastasierten GIST ist aufgrund der niedrigen Ansprechraten nicht indiziert (de Pas et al 2003). Die Aktivität von Doxorubicin oder Ifosfamid betrug weniger als 5 % und das mittlere Überleben dieser Patienten bei systemischer Erkrankung betrug ca. 53 Wochen. Die Zulassung der Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib (Glivec), Sunitinib und Regorafenib für Patienten mit GIST haben sowohl im (neo-)adjuvanten als auch im palliativen Setting deutlich verbesserte Ansprechraten erbracht.

Tyrosinkinase-inhibitoren

Adjuvante Behandlung

Zur Zulassung von Imatinib (Glivec) im adjuvanten Setting hat eine einarmigen Phase-II-Studie beigetragen. Hierbei wurden Patienten mit einer adjuvanten Imatinib-Therapie nach kompletter Resektion von GIST > 3 cm eingeschlossen. Im Placebo-Vergleich zeigte Imatinib 400 mg pro Tag im rezidivfreien Überleben nach einer Beobachtungszeit von 14 Monaten einen signifikanten Vorteil (De Matteo et al 2009). Studiendaten der skandinavischen Sarkomgruppe haben in einem zweiten Schritt die Dauer einer adjuvanten Therapie von GIST mit signifikantem Risiko (mittleres und hohes Risiko) untersucht und hierbei 12 Monate versus 36 Monate Imatinib 400 mg pro Tag getestet. Die Studie zeigte sowohl einen Vorteil im progressionsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben für die verlängerte adjuvante Therapie (36 Monate) von Patienten mit einem hohen Risiko und einer adjuvanten Behandlung (Joensuu et al 2012). Standard ist daher heute die 3-jährige adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Risiko in Zusammenschau mit der Mutationsanalyse.
In der Glivec-Zulassungsstudie sprachen Patienten mit nicht operablem oder metastasiertem Tumor in 53,7 % der Fälle an (Demetri et al 2002). Remissionen traten nach CT-morphologischen Kriterien oft sehr spät auf (bis zu 24 Wochen nach Therapiebeginn), sodass im klinischen Alltag die TKI-Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen werden sollte.
Retrospektive Analysen einer internationalen Studie (TRIAL 62005) an 946 GIST-Patienten zeigte, dass bei Nachweis einer Exon-9-Mutation eine Dosis von 800 mg Imatinib pro Tag (400 mg-0–400 mg) das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert (Debiec-Rychter 2006).
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zum aktuellen Zeitpunkt eine Zulassung für Imatinib besteht für die

- adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

- Resektion eines GIST (hohes Risiko nach Miettinen).
  Dauer: 36 Monate
  Dosis: Imatinib 400 mg 1–0-0 tgl.,
- Imatinib 400 mg 1–0-1 bei Nachweis einer Exon-9-Mutation Ruptur oder Blutung des Tumors stellen einen eigenen, unabhängigen Risikofaktor dar und sind mit einem sehr hohen Risiko eines peritonealen Rezidives verknüpft. Bei Patienten mit Kapselruptur sollte eine Verlängerung der Dauer der adjuvanten Therapie evaluiert werden.
- Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumore (GIST) bei Erwachsenen.
- Dauer: bei guter Verträglichkeit bis zum Progress
  Dosis: Imatinib 400 mg tgl., eine Erhöhung der Dosis auf 800 mg bei Exon-9-Mutation oder Progress nach Imatinib 400 mg tgl. Zwar besteht die Empfehlung, dass entsprechende Patienten Imatinib hoch dosiert bis zum Progress einnehmen sollten, dies ist aufgrund mangelnder Verträglichkeit jedoch in der Praxis häufig nicht möglich.

Neoadjuvante Behandlung

Im Einzelfall kann eine neoadjuvante Imatinib-Gabe in Erwägung gezogen werden, falls die intraoperative Morbidität oder Mortalität hierdurch verringert werden kann. Eine Mutationsanalyse – v. a. zum Ausschluss eines c-KIT-Wildtyps oder einer PDGFRA-D842V-Mutation – vor Einleitung der Therapie ist notwendig, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens beurteilen zu können. Der operative Eingriff wird nach maximalem Ansprechen des Tumors durchgeführt, in der Regel nach 6–12 Monaten.

Additive Behandlung

Die Notwendigkeit einer andauernden Therapie mit Imatinib bis zum Progress ist auch nach Resektion von Metastasen gegeben. Auch wenn eine R0-Resektion nach Metastasektomie erreicht wird, sollte aufgrund der hohen Rate an Rezidiven oder Tumorprogression keine Unterbrechung der Kinaseinhibition erfolgen.

Behandlung beim Vorliegen seltener Mutationen

Bei Nachweis einer PDGFRA-D842V-Mutation (3–5 % aller Patienten) ist weder die Gabe von Imatinib noch Sunitinib aufgrund fehlender Effektivität indiziert. Für Dasatinib wurde eine gewisse Wirksamkeit in einer kleinen Patientenkohorte (n=50) nachgewiesen (Trent et al 2011). Der primäre Endpunkt, definiert als progressionsfreies Überleben von 30 % nach 6 Monaten, wurde jedoch nicht erreicht.

Rezidivbehandlung

Ca. 4 % der Patienten tolerieren eine Therapie mit Imatinib nicht, 10–15 % der GIST-Patienten sind primär resistent gegenüber Imatinib und 50 % entwickeln eine sekundäre Resistenz gegenüber Imatinib innerhalb der ersten 2 Jahre (Van Glabbeke et al 2005). Primäre Resistenzen treten in Patienten mit einer c-KIT-Mutation in Exon 11 seltener auf als in Patienten mit einer Exon-9-Mutation oder Wildtyp-KIT (Poveda et al 2014). Sekundäre Resistenz ist das Auftreten eines Krankheitspro-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

gresses nach 6 Monaten, was in Patienten mit primärer cKIT-Exon-11-Mutation häufiger auftritt als in Patienten mit Exon-9-Mutation (Heinrich et al 2008).
Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zeigte, dass Sunitinib in rezidivierten Patienten die mittlere Zeit bis zur Progression signifikant verlängern konnte (Demtri et al 2013).
Im Falle eines Rezidives bzw. Krankheitsprogresses unter Imatinib wird daher empfohlen:

- Lokalisiertes Rezidiv bei stabilem Befund der anderen Tumormanifestationen: Resektion erwägen und Imatinib-Behandlung fortführen.
- Generalisierter Progress:
  Umstellung auf Sunitinib (Sutent) 50 mg pro Tag für 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause. Sunitinib 37,5 mg 1x/d als kontinuierliche Einnahme ist ein alternatives, häufig besser toleriertes Dosierungsschema.

Da Imatinib und Sunitinib ein unterschiedliches Wirkprofil in Abhängigkeit vom Mutationsstatus zeigen, muss eine gezielte Auswahl des TKI bei Vorliegen einer Mutationsanalyse erfolgen. Eine retrospektive Analyse mit 123 Patienten mit nachgewiesener cKIT-Exon-11-Mutation und Progress unter Imatinib 400 mg zeigte einen Vorteil von Sunitinib im Vergleich zu dosiseskaliertem Imatinib bezüglich der Zeit zum Progress. Unterschiede im Gesamtüberleben zeigten sich nicht. Während Sunitinib bei Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne (cKIT Exon 13/14) wirksam ist, zeigt Imatinib hier meist keine Wirksamkeit. Bei Sekundärmutationen in der Kinaseaktivierungsdomäne (Exon 17/18) zeigt Sunitinib jedoch in der Regel keine Wirksamkeit (Vincenzi et al 2015).
Im Rahmen der Zulassung kann der Multikinaseinhibitor Regorafenib (Stivarga ®) nach Progress unter Sunitinib eingesetzt werden. In einer prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten Studie konnte für eine Dosis von 160 mg täglich über drei Wochen (qd28) eine signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (Demetri et al 2013). Nachdem der Vertrieb in Deutschland 2016 eingestellt wurde, sollte vorab ein Antrag auf Kostenübernahme für den Re-Import dieses zugelassenen Medikamentes bei der Krankenkasse gestellt werden. Das Medikament kann bei Vorliegen der Erstattungsbestätigung (kein MDK-Gutachten notwendig) in jeder Apotheke bezogen werden. Aufgrund eines oft ausgeprägten Nebenwirkungsprofils (v. a. im Sinne eines Hand-Fuß-Syndroms, Leberwerterhöhung) sollten bereits zum Start der Therapie supportive Maßnahmen (Uridin-haltige Cremes, Tragen weiten Schuhwerkes, Vermeidung übermäßiger Belastung etc.) sowie regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden. Das Eintitrieren der Dosis (Startdosis 40 mg 0–0-2, Zieldosis 40 mg 0–0-4) über 2–3 Wochen wird empfohlen. Im Einzelfall kann eine individuelle Modifikation des empfohlenen Dosisschemas (Regorafenib 40 mg 0–0-4 über 3 Wochen, dann 1 Woche Pause) in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil im Sinne kürzerer Behandlungsintervalle sinnvoll sein.
Bei Progress nach Imatinib, Sunitinib und Regorafenib (DCC-2618) steht seit 2020 Ripretinib als wirksame Viertlinientherapie zur Verfügung (Dosis 150 mg täglich). Als sogenannter Switch-Control Tyrosinkinaseinhibitor verlängerte Ripretinib im Rahmen einer Phase-III-Studie (INVICTUS) signifikant das mediane Progressionsfreie Überleben (mPFS) gegenüber Placebo (6,3 Monate vs. 1 Monat) (Blay et al. 2020). Das Nebenwirkungsprofil ist dabei günstig mit überwiegend Grad 1–2.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Für GIST mit PDGFRA D842V-Mutation zeigte Avapritinib (BLU-285) im Rahmen einer Phase-I-Studie (NAVIGATOR) sehr hohe Ansprechraten. So erreichten von 56 Patienten 49 eine vollständige oder partielle Remission (8,9 % und 78,6 %). Das Ansprechen war von langer Dauer mit einem mPFS von 29,5 Monaten (Heinrich et al. 2020). Die Zulassung in Europa erfolgt im Oktober 2020. Die Nebenwirkungen von Avapritinib sind in der Regel gut beherrschbar. Als Besonderheit sind kognitive Beeinträchtigungen zu beachten.
Zudem besteht die Möglichkeit der Studienteilnahme an spezialisierten Zentren (Medizinische Klinik III, Klinikum rechts der Isar, TUM; Medizinische Klinik III, Klinikum Grosshadern, LMU; Innere Klinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen).
Patienten/Innen mit metastasiertem GIST und Progress nach allen etablierten Therapielinien können einer molekularen Analytik im Sinne einer breiten Mutationsanalyse des GIST in molekularen Tumorboards an entsprechenden Zentren zugeführt werden (z. B. Klinikum rechts der Isar, TUM; Klinikum Grosshadern, LMU).

Nachsorge

Die Empfehlungen zu Nachsorgemethode und -frequenz stützen sich nicht auf einen breiten, Evidenz-basierten Datensatz, sondern spiegeln eher die klinische Erfahrung wider, zusammengefasst als Konsensuspapiere der ESMO (Casali et al 2018) und des NCCN.
Somit ergeben sich folgende, im Einzelfall anzupassende Nachsorgeschemata:

- Patienten mit R0-Resektion der Mittel- und Hochrisikogruppe:
  Jahr 1–3 (unter TKI): 3-monatlich
- Jahr 4 und 5 (TKI-Therapie gestoppt nach Jahr 3): 3-monatlich
- Jahr 6–8: 6-monatlich
- Jahr 9–13: jährlich
- Alternativ (NCCN): alle 3–6 Monate für 3–5 Jahre, dann jährlich
- Patienten mit R0-Resektion der Niedrigrisikogruppe
  Empfehlung: 6-monatlich für insgesamt 5 Jahre
- Patienten mit R0-Resktion und sehr niedrigem Risiko
  Empfehlung: Trotz eines minimal bestehenden Restrisikos entfällt eine regelmäßige Nachsorge.

Die Standardbildgebung ist die CT. Bei jungen Patienten oder rektalem GIST sollte die Kernspintomographie in Erwägung gezogen werden. Die Kombination von CT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird für spezielle Fragestellungen – z. B. vor Operation – als wertvolles diagnostisches Verfahren eingesetzt, ist aber keine Routineuntersuchung zur Verlaufskontrolle. Responseevalutation erfolgt nach den CHOI-Kriterien (nicht nach RECIST).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Quintessenz

- Bei Verdacht auf GIST erlaubt die die Immunhistochemie eine Abgrenzung zu Leiomyosarkomen bei Positivität für CD117 (KIT-Rezeptor) und DOG-1.
- Vor Therapieentscheidung sollte ein systemisches Staging durchgeführt werden, um interdisziplinär die beste Therapie für den Patienten festzulegen.
- Operable Tumoren sollten chirurgisch radikal entfernt und entsprechend der Leitlinien nachgesorgt werden
- Bei Inoperabilität oder Metastasierung ist eine systemische Therapie entsprechend der Mutationsanalyse durchzuführen.
- Die Mutationsanalyse am Resektat oder einer Biopsie sollte mindestens für KIT und PDGFR bei Erstdiagnose durchgeführt werden.
- Nach radikaler Resektion eines GIST sollte anhand der Größe, Lokalisation, Mitoserate und chirurgischen Parametern (z. B. Kapselruptur) ein Rezidivrisiko ermittelt werden.
- Bei hohem Rezidivrisiko und Vorliegen einer sensitiven Mutation sollte eine adjuvante Therapie mit Imatinib (400 mg/Tag bei Exon-11-Mutation und 800 mg/Tag bei Exon-9-Mutation) für 36 Monate durchgeführt werden.
- Patienten mit PDGFRA D842V-Mutation (wohl aber anderen PDGFR-Mutationen) profitieren nicht von einer adjuvanten Therapie mit Imatinib.
- Im metastasierten Setting kann die Therapie nach Mutationsanalyse angepasst werden.
- Im metastasierten Setting und Vorliegen einer KIT-Exon-11-Mutation ist eine orale Therapie mit Imatinib 400 mg pro Tag bis zum Progress der Standard.
- Im metastasierten Setting und Vorliegen einer Exon-9-Mutation sollten mit Imatinib 800 mg pro Tag behandelt werden, falls dies vom Nebenwirkungsprofil her möglich ist.
- Nach Progression unter Imatinib 400 mg pro Tag soll die Dosis auf 800 mg pro Tag erhöht werden (Verträglichkeit).
- Im metastasierten Setting kann entsprechend Responseevaluation nach 6–12 Monaten in Einzelfällen über eine chirurgische Resektion erneut interdisziplinär beraten werden.
- Bei systemischem Progress ist die Zweitlinientherapie der Wahl Sunitinib 50 mg pro Tag (4 Wochen on, 2 Wochen off) oder 37,5 mg/Tag kontinuierlich.
- Bei systemischem Progress ist die Drittlinientherapie der Wahl Regorafenib 160 mg pro Tag (3 Wochen on, 1 Woche off).
- Bei langsamem Progress ist eine Weiterführung der TKI-Therapie über den Progress hinaus oder eine erneute Exposition gegenüber vorherigen TKIs möglich.
- Bei Progress nach Imatinib, Sunitinib und Regorafenib ist die Viertlinientherapie der Wahl Ripretinib (150 mg täglich).
- Bei Vorliegen einer PDGFRA D842V Mutation ist in der metastasierten Situation die Therapie der Wahl Avapritinib (300 mg täglich). Bei Auftreten von kognitiven Einschränkungen als Nebenwirkung ist die Dosis zu verringern.

Erklärung zu Interessenkonflikten

P. J. Jost war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AbbVie, Bayer, Boehringer, Novartis, Pfizer, Servier, Roche, BMS und Celgene erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AbbVie, Boehringer und Novartis erhalten. T. Kirchner war Berater oder Beiratsmitglied von Amgen, AstraZeneca, Merck, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. Er hat persönlich Forschungsunterstützung von Merck und Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Merck und AstraZeneca erhalten. L. H. Lindner hat Honorare oder Kostenerstattungen von Pharma Mar erhalten. S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, R. C. Miksch und M. K. Angele geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Literatur

Andersson J, Sjogren H, Meis-Kindblom JM et al (2002) The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. Am J Pathol 160: 15–22

Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al (2020) Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21(7): 923–934

Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al (2018): Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 25: 1753–1759

Choi H (2008) Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. Oncologist 13 (Suppl 2): 4–7

Debiec-Rychter M, Sciot R, LeCesne A et al (2006) KIT Mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer 42: 1093–1103

De Matteo RP, Balman KV, Anonescu CR et al (2009) Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 373: 1097–1104

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347: 472–480

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al (2013) Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381(9863): 295–302

de Pas T, Casali PG, Toma S et al (2003) Gastrointestinal stromal tumors: should they be treated with the same systemic chemotherapy as other soft tissue sarcomas? Oncology 64: 186–188

Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al (1999) Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 23: 82–87

Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N et al (2005) Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer 41: 2868–2872

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21: 4342–4349

Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ et al (2002) Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol 33: 484–495

Heinrich MC, Owzar K, Corless CL (2008) Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. JCO 26(33): 5360–7

Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al (2020) Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 21(7): 935–946

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279(5350): 577–580

Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al (2010) Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. Br J Surg 97: 1854–1859

Hüttl TP, Spelsberg FW, Lang RA et al (2002) Laparokopie und intraoperative Endoskopie – kombiniertes Vorgehen zur Behandlung gastrointestinaler Tumoren. Viszeralchirurgie 37: 206–213

Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al (2001) Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 344: 1052–1056

Joensuu H (2008) Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 39: 1411–1419

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al (2012) One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 307(12): 1265–1272

Lasota J, Miettinen M (2008) Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathology 53(3): 245–266

Lehnert T (1998) Gastrointestinal sarcoma (GIST) – a review of surgical management. Ann Chir Gynaecol 87: 297

Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal Stromal Tumors. Arch Pathol Lab Med 130: 1466–1478

Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR et al (2003) Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. Am J Surg Pathol 27: 625–641

Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM et al (2005) Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib era. Cancer 103: 821–829

Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A et al (2001) The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg 136: 383–389

Poveda A, del Muro XG, López-Guerrero JA et al (2014) GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer Chemother Pharmacol 74(5): 883–98

Roberts PJ, Eisenberg B (2002) Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. Eur J Cancer 38 (suppl. 5): 37–38

Rubin BP, Singer S, Tsao C et al (2001) KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 61: 8118–8121

Singer S, Rubin BP, Lux ML et al (2002) Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 20: 3898–3905

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al (1999) Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 59: 4297–4300

Trent TJC, Wathen K, von Mehren M et al (2011) A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). J Clin Oncol ASCO Abstract # 10006

Van den Abbeele AD, Badawi RD (2002) Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Eur J Cancer 38 (suppl. 5): 60–65

Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al (2005) Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol. 23: 5795–804

Verreet PT, Clausing TA, Schoepp C (2000) Prinzipien des chirurgischen Vorgehens beim Stromatumor. Chirurg 71: 1335–1344

Vincenzi B, Nannini M, Fumagalli E et al (2015), Imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. Oncotarget 7(43): 69412–69419

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.15

Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes

G. Keller, V. Steinke-Lange, P. Zimmermann, M. Gross, S. Langer-Freitag, J. Neumann, U. Nitsche, H. Vogelsang, H. Algül, E. Holinski-Feder

Epidemiologie

Man unterscheidet bei den 20–30 % familiär auftretenden kolorektalen Karzinomen (KRK) zwischen Tumorsyndromen, die einem autosomal dominanten oder autosomal rezessiven Erbgang folgen und hohe Erkrankungsrisiken aufweisen, und solchen, die zu einer familiären Häufung führen mit unklarer erblicher Prädisposition und die vermutlich unterschiedlichen Erbgängen folgen und mit niedrigen Erkrankungsrisiken assoziiert sind.

Die autosomal dominant und autosomal rezessiv erblichen Tumorsyndrome mit hoher Penetranz machen etwa 3–5 % der KRK aus, sie werden durch Keimbahnmutationen verursacht und werden nur wenig durch Umweltfaktoren beeinflusst. Familiäre Häufungen machen circa 20–25 % der KRK aus, sie können durch Mutationen in einer Vielzahl von teilweise noch unbekannten Genen verursacht werden, die sich in ihren Effekten addieren können, deren Auswirkungen aber auch Umwelteinflüssen unterliegen. Im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien wurden in den letzten Jahren eine Reihe genetischer Varianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für KRK assoziiert sind (Jasperson et al. 2010, Win et al. 2017). Erbliche Tumorerkrankungen beruhen meist auf einer Keimbahnmutation in einem Allel eines Tumorsuppressorgens. Das Vorliegen einer genetischen Prädisposition in allen Körperzellen erklärt das für hereditäre Tumorerkrankungen charakteristische Auftreten der Erkrankung bereits in jungen Lebensjahren sowie ein häufigeres Auftreten synchroner oder metachroner Tumoren, gegebenenfalls auch in anderen Organen. Diese genetisch determinierten Tumorerkrankungen umfassen, auch im Hinblick auf das KRK, mehrere klinisch und molekulargenetisch differenzierbare Krankheitsbilder. Dazu gehören unter anderem das am häufigsten beobachtete HNPCC (hereditäres nicht polypöses KRK)-Syndrom bzw. Lynch-Syndrom und die FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) und deren Varianten.

HNPCC- und Polyposis-Syndrome

Erbliche Tumorsyndrome werden in nicht polypöse (HNPCC: hereditary non polyposis colorectal cancer) und polypöse Tumorsyndrome unterteilt. Die HNPCC-Syndrome umfassen das Lynch-Syndrom mit Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe und Mutation in einem der DNA-Reparaturgene, aber auch Tumorsyndrome mit (Lynch-like) oder ohne (Familial CRC Type X) Mikrosatelliteninstabilität und ohne Keimbahnmutation in einem der DNA-Reparaturgene. Alle bislang bekannten monogenen nicht polypösen Tumorsyndrome werden autosomal dominant vererbt, die Familienanamnesen sind in der Regel positiv, außer es handelt sich um eine der seltenen Neumutation.

Die Polyposis-Syndrome werden nach der Histologie der Polypen differenziert.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Die Pfeile in der nachfolgenden Abbildung 1 markieren diejenigen Tumorsyndrome, die im Tumorgewebe eine Mikrosatelliteninstabilität aufweisen können und somit eine Differentialdiagnose zum HNPCC/Lynch-Syndrom sind. Dazu gibt es hier autosomal dominant und autosomal rezessiv vererbte Tumorsyndrome. Bei Letzteren ist die Familienanamnese in der Regel unauffällig, die Patienten müssen über ihr individuelles klinisches Erscheinungsbild erfasst werden.

Adenomatöse Polyposis-Syndrome

Für die klinische Klassifikation, insbesondere der adenomatösen Polyposis wurde ein Staging System vorgeschlagen (Lynch et al. 2016):

Stadium 1: 0–10 Polypen alle < 10mm
Stadium 2: 10–25 Polypen, meist < 5mm, keiner > 1cm
Stadium 3: 10–25 Polypen, alle > 1cm entfernt, keine HIN
Stadium 4: > 25 Polypen, nicht vollständig entfernt, HIN
Stadium 5: > 25 Polypen, nicht vollständig entfernt, HIN, Karzinom
(HIN: hochgradige intraepitheliale Neoplasie)

Die Verwendung dieses Systems soll eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Endoskopiebefunde ermöglichen, insbesondere auch im Hinblick auf die Bewertung chemopräventiver Maßnahmen.

Klinik und Genetik adenomatöser Polyposis-Syndrome

Dominante Polyposis-Syndrome

Krankheitsfälle über und in den Generationen, somit positive Familienanamnese. Neumutationen erklären scheinbar sporadische Patienten.

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, Mutationen im APC-Gen)

Die Inzidenz liegt bei zirka 1: 10.000 und ca. 1 % aller KRK sind auf eine Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) zurückzuführen. Bei Patienten mit klassischer FAP finden sich in zirka 80 % der Fälle Mutationen im APC-Gen. Die Nachweisrate von Mutationen sinkt, wenn die Patienten weniger Adenome aufweisen und erst im höheren Lebensalter erkranken. In zirka 30 % der FAP-Fälle ist eine Mutation im APC-Gen in der Embryonalentwicklung neu aufgetreten, d. h. die Familienanamnese ist negativ. Bei wenigen dieser Patienten liefert eine Mutationsanalyse aus der DNA peripherer Blutlymphozyten unauffällige Ergebnisse. Die Mutation ist dann in der Embryonalentwicklung später aufgetreten, liegt in den Zellen der Kolonmukosa und eventuell auch in anderen Geweben vor, nicht aber in den Zellen des hämatopoetischen Systems, aus denen die genetische Diagnostik durchgeführt wurde. Man bezeichnet dies als somatisches Mosaik. Nach der aktuellen Literatur liegt ein solches somatisches Mosaik bei 25–50 % der klinischen FAP-Patienten ohne Mutationsnachweis in der Leukozyten-DNA vor (Spier et al. 2016, Ciavarella et al. 2018). In der Diagnostik hilft hier eine Analyse einzelner Adenome, in denen in der Regel die kausale Mutation nachweisbar ist. Der Karzinogeneseweg folgt dem sogenannten „Vogelstein-Pathway" und benötigt einen Zeitraum von zirka 10 Jahren.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

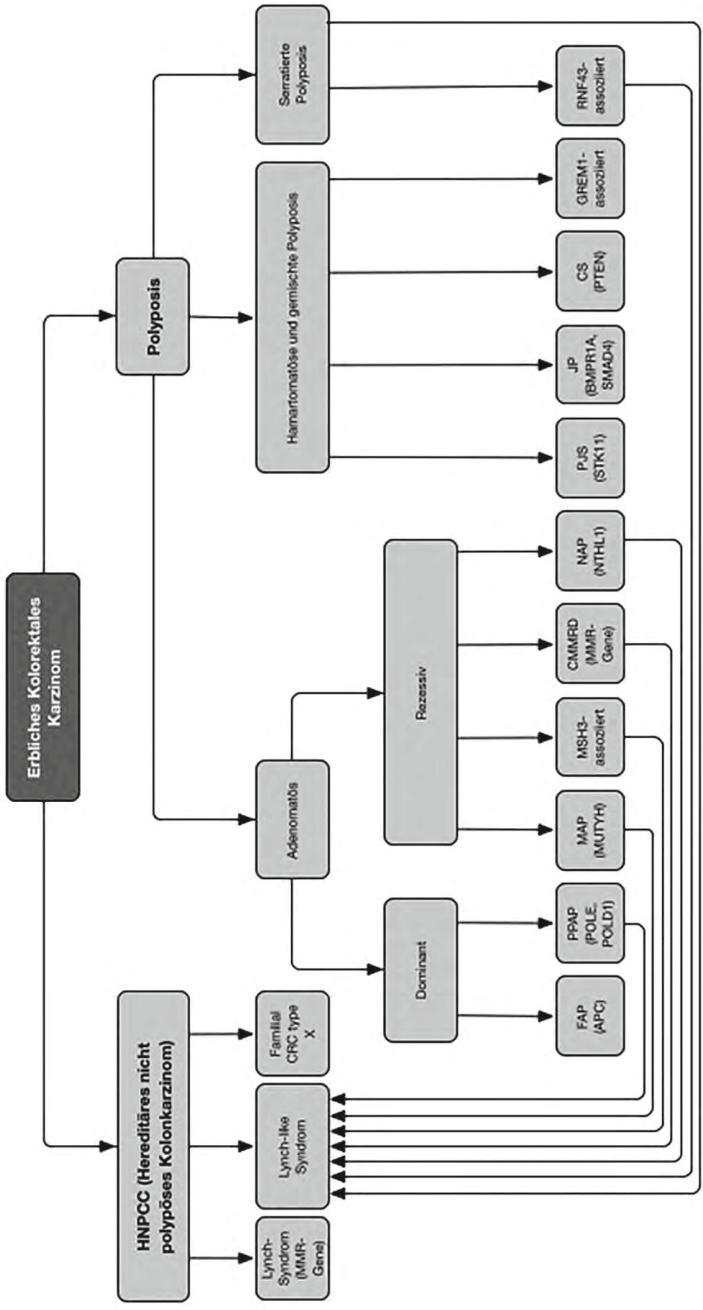


Abbildung 1 *Überblick- Erbliches kolorektales Karzinom*
MMR: Mismatch Reparatur; FAP: Familiäre adenomatöse Polyposis; PPAP: Polymerase-assoziierte Polyposis; MAP: MUTYH-assoziierte Polyposis; CMMRD: Constitutional mismatch repair deficiency; NAP: NTHL1-assoziierte Polyposis; PJS: Peutz-Jeghers-Syndrom; JP: Juvenile Polyposis; CS: Cowden-Syndrom;

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Gastrointestinale Manifestationen

Der Nachweis von mehr als 100 Adenomen liegt meist in der zweiten Lebensdekade, durchschnittlich im 16. Lebensjahr (Spanne 7–36 Jahre), kindliche Manifestationen sind selten. Bei der klassischen FAP sind 95 % der Patienten bis zum 35. Lebensjahr klinisch manifest, grundsätzlich gibt es aber auch attenuierte Verläufe, die tendenziell eher das proximale Kolon betreffen. Die Penetranz der Erkrankung im Falle einer Anlageträgerschaft ist mit praktisch 100 % anzugeben. Ohne Präventionsmaßnahmen liegt das KRK-Risiko mit 21 Jahren bei 7 %, mit 45 Jahren bei 87 % und mit 50 Jahren bei 93 %.
Bei 50–90 % der Patienten entwickeln sich Adenome im Duodenum, bei 50 % im Bereich der Papillenregion, selten im Jejunum oder Ileum. In der Literatur sind bislang ca. 10 Fälle eines ilealen oder jejunalen Karzinoms beschrieben (Ruys et al. 2010). Es gibt keine Assoziation zwischen der Anzahl der Adenome von Kolon zu Duodenum. Das Lebenszeitrisiko für ein Dünndarmkarzinom ist mit 4–12 % anzugeben, das Erkrankungsalter liegt durchschnittlich bei 45-52 Jahren.
Im Magen können gehäuft hamartomatöse Drüsenkörperzysten auftreten, selten Adenome. Die längere Beobachtung der Patienten mit Z. n. Kolektomie zeigt ein zirka 10-fach erhöhtes Magenkarzinomrisiko. Als Präkanzerose gelten Magenadenome, selten sieht man eine Assoziation zu den Drüsenkörperzysten (Garrean et al. 2008)

Maligne extraintestinale Manifestationen

1–2 % der FAP-Patienten, bevorzugt Frauen, entwickelt papilläre Schilddrüsenkarzinome, in einer kleineren Studie wird ein Risiko von 17 % angegeben. Ein gering erhöhtes Tumorrisiko findet sich für Pankreaskarzinome (2 %), Hepatoblastome (1,6 %) vor allem im Kleinkindesalter, hepatobiliäre Karzinome (2 %) und Medulloblastome (< 1 %).

Benigne extraintestinale Manifestationen

Osteome, meist der Schädelkalotte oder der Mandibula, können in jedem Lebensalter, auch vor der gastrointestinalen Manifestation, auftreten.
Patienten weisen eine zu hohe oder zu niedrige Anzahl der bleibenden Zähne auf. Die Zähne können an untypischer Lokalisation (z. B. Gaumen) durchbrechen, sie können aber auch als zystische Degeneration im Kieferknochen liegen, ca. 17 % der FAP-Patienten weisen solche Odontome auf.
Assoziationen bestehen mit einer kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE). Dies sind gutartige, angeborene Veränderungen des Augenhintergrundes mit Nachweis von solitären/multiplen, scharf begrenzten, flachen und tiefschwarzen Läsionen der Retina, die den Visus nicht einschränken. Einzelne dieser Läsionen werden auch in der Normalbevölkerung beobachtet.
Zu den gutartigen Hautmanifestationen gehören Epidermoidzysten und Fibrome. Desmoide sind klonale Fibroblastenproliferationen. Sie wachsen lokal verdrängend, seltener infiltrierend und treten bei zirka 10–30 % der FAP-Patienten auf, 2–5 % aller FAP-Patienten versterben an den Folgen von Desmoiden. Bei ca. 7 % aller Patienten mit einem Desmoid liegt eine FAP zu Grunde (Sinha et al. 2011). Häufige Lokalisationen finden sich intraabdominal oder innerhalb der Bauchdeckenmuskulatur. Risikofaktoren stellen das weibliche Geschlecht, insbesondere

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

hohe Östrogenspiegel (Schwangerschaft oder hormonelle Kontrazeption), Desmoide bei anderen Familienmitgliedern, das Vorliegen von Osteomen und intraabdominelle chirurgische Eingriffe dar. Desmoide, die im Rahmen einer Schwangerschaft aufgetreten sind, weisen eine bessere Prognose auf.
Klinisch inapparente adrenokortikale Adenome finden sich bei 7–13 % der FAP-Patienten. Insgesamt kann die FAP innerhalb einer Familie sehr variabel verlaufen, dies betrifft die Anzahl und das Manifestationsalter der Adenome, aber auch die extraintestinalen Manifestationen. Grundsätzlich erhöht das Auftreten der extraintestinalen Manifestationen das Risiko hierfür auch bei anderen betroffenen Familienmitgliedern, was auf das Vorliegen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation hindeutet. Desmoide können bereits kongenital vorliegen, ebenso kann ein Hepatoblastom im Kindesalter die Primärmanifestation darstellen.

Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom, Flat Adenoma-Syndrom

Bei diesen Syndromen handelt es sich um alte Bezeichnungen für klinische Sonderformen einer FAP oder eines Lynch-Syndroms.
Als Gardner-Syndrom wird eine FAP mit Mutationsnachweis im APC-Gen, dem vermehrten Auftreten von Haut- bzw. Weichteiltumoren (Epidermoidzysten, Fibrome und Desmoide), Osteomen, Zahnanomalien und einer Polypose des oberen GI-Traktes bezeichnet. Bei genauer Untersuchung und weiter fortgeschrittener Erkrankung findet man bei vielen FAP-Patienten diese intestinalen und extraintestinalen Manifestationen, sodass nur bei Patienten mit sehr ausgeprägtem Auftreten von Weichteiltumoren die Bezeichnung „Gardner-Syndrom" noch verwendet wird.
Das Turcot-Syndrom beschreibt die Assoziation einer Polyposis coli mit ZNS-Tumoren. Bei Mutationen im APC-Gen finden sich häufiger Medulloblastome, bei Mutationen in den Lynch-Syndrom-Genen meist Glioblastome.
Da proximale Adenome grundsätzlich eher flach sind, ist das Flat-adenoma-Syndrom keine besondere Form der FAP, eher wird die Histologie hier durch die proximale Lokalisation bestimmt. Differenzialdiagnostisch ist außerdem an ein HNPCC/Lynch-Syndrom zu denken, auch hier treten eher proximale flache Adenome auf.
Die Nomenklatur dieser Syndrome wird im Allgemeinen nicht mehr verwendet, es handelt sich entweder um eine FAP oder um ein Lynch-Syndrom.

Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Der Ausprägungsgrad der Erkrankung hängt in gewissem Umfang von der Lokalisation und der Art der Mutation im APC-Gen ab. Erlaubt die Mutation ein hohes Maß an Restfunktion des Proteins, ist mit einem milderen Krankheitsverlauf zu rechen. Dies trifft z. B. für Missense-Mutationen und Stopp-Mutationen in den ersten drei Exons des APC-Gens zu, da hier im Falle eines vorzeitigen Proteinsynthesestopps ein alternativer Proteinsynthesestart im Exon 4 verwendet wird. Es erfolgt die Synthese eines verkürzten Proteins. Gleiches gilt für Mutationen am Ende des APC-Gens, auch hier ist mit der Synthese eines zumindest teilweise funktionellen, verkürzten Proteins zu rechnen. Ebenso sind Mutationen im Exon 9 mit einer Restfunktion assoziiert, da die kodierende Sequenz dieses Exons ohnehin nicht in allen APC-Proteinen vorhanden ist. Die häufigste Mutation im APC-Gen ist eine Deletion von fünf Nukleotiden ab Codon 1309 (c.3927_3931delAAAGA).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Durchschnittliches Erkrankungsalter:

- 20 Jahre: Codon 1309
- 30 Jahre: Codon 168–1580 (außer 1309)
- 52 Jahre: vor Codon 168 und nach Codon 1580

Anzahl der Adenome:

- profuse Polyposis: Codon 1250–1464
- attenuierte Polyposis: Codon 1–177, hinteres Ende des Gens, komplette Deletion des APC-Gens, teilweise Deletion des APC-Gens, somatisches Mosaik von Mutationen

Duodenaladenome:
- häufiger: Codon 976–1067

Extraintestinale Manifestationen:

- Diese sind häufiger und in ihrer klinischen Ausprägung deutlicher, wenn die Mutation im hinteren Bereich (Codon 1395–1493) des APC-Gens liegt.
- keine Osteome oder periampullären Karzinome: Codon 177–452
- Hepatoblastome: Codon 457–1309
- Desmoide: häufiger Codon 1444–1580 (wenige Familien mit besonders vielen Desmoiden mit Mutation ganz am Ende des APC-Gens)
- CHRPE: häufiger Codon 311–1444, Deletion des gesamten APC-Gens
- Schilddrüsenkarzinom: häufiger Mutation vor Codon 1220

Polymerase-assoziierte Polyposis (PAPP, Mutationen in POLE und POLD1)

Mutationen in der Exonuklease-Domäne von POLE und POLD1 verhindern eine Fehlerkorrektur bei der DNA-Replikation, sie führen zu einer Akkumulation von Fehlern in der DNA und somit zu einem erhöhten Tumorrisiko (PAPP: polymerase proofreading-associated polyposis).
Klinisch kommt es zum Auftreten von Adenomen, das Bild ist hinsichtlich der Anzahl der Adenome aber nicht mit einer klassischen Adenomatösen Polyposis coli verursacht durch Mutationen in APC oder MUTYH zu vergleichen. Es können mehrere bis viele Adenome vorliegen, meist sind es aber nur einzelne, bei Mutationen in POLE mehr als bei Mutationen in POLD1. Insbesondere bei Mutationen in POLE können auch Adenome des Dünndarms vorliegen. Die kolorektalen Karzinome treten um das 40. LJ auf. Bislang wurde ein Patient mit einer Polyposis bereits im Jugendalter beschrieben (Wimmer et al. 2017). Das Tumorgewebe weist molekularpathologisch eine hohe Anzahl an Fehlern in der DNA auf, dies wird als hypermutabler Phänotyp bezeichnet. Durch diese Mutationen werden auch andere Gene inaktiviert, so z. B. die DNA-Reparaturgene, die an sich beim Lynch-Syndrom mutiert sind. Auch die durch Mutationen in POLE und POLD1 versursachten Tumore können daher eine Mikrosatelliteninstabilität entwickeln und sind somit klinisch eine Differentialdiagnose zum Lynch-Syndrom.
Eine Risikoerhöhung für Endometriumkarzinome ist bei Mutationen in POLD1 auszusprechen, bei Mutationen in POLE oder POLD1 werden zudem vermehrt ZNS-Tumore beobachtet. In den betroffenen Familien treten auch noch andere

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Tumorerkrankungen auf, in wie weit diese tatsächlich POLE oder POLD1 zuzuordnen sind, muss noch geklärt werden (Bellido et al. 2016).

Rezessive Polyposis-Syndrome

Keine Vererbung über die Generationen, Familienanamnese wenn überhaupt, meist nur in der Generation bei den Geschwistern positiv

MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP, Mutationen im MUTYH-Gen)

Die Vererbung der MUTHY assoziierten Polyposis (MAP) ist autosomal rezessiv. Die Familienanamnesen sind in der Regel unauffällig, da die Eltern mit jeweils einer heterozygoten Mutation symptomlose Anlageträger sind und von beiden Eltern jeweils eine Mutation an den betroffenen Nachkommen vererbt wurde. Das Risiko für die Nachkommen anlagetragender Eltern beide Mutationen zu erben beträgt 25 %. Die Familienanamnesen sind daher, wenn überhaupt, nicht über die Generationen, sondern in der Generation (bei den Geschwistern) positiv.
Für das MUTYH-Gen sind unterschiedliche Founder-Mutationen in verschiedenen ethnischen Populationen beschrieben. Für die europäische Bevölkerung sind die pathogenen Mutationen p.Tyr165Cys und p.Gly382Asp häufig. Etwa 1–2 % aller KRK werden durch MUTYH-Mutationen verursacht (Lubbe et al. 2009).
Das Risiko für homozygote oder compound heterozygote Anlageträger für ein KRK ist 28-fach erhöht bei einem mittleren Erkrankungsalter von zirka 60 Jahren. Das Erkrankungsrisiko liegt bis zum Alter von 50 Jahren bei 19 %, bis 60 Jahre bei 42 % und erreicht zirka 80 % zum 80. Lebensjahr (Ruys et al. 2010). 10 % der Patienten weisen klinisch eine klassische adenomatöse Polyposis mit sehr vielen Adenomen bereits im jungen Erwachsenenalter auf, die meisten Patienten zeigen eine attenuierte Form mit weniger als 100 Adenomen, 10–20 % der Patienten werden auch im höheren Lebensalter nur wenige (< 10) oder keine Adenome neben einem KRK aufweisen.
Die Datenlage zur Risikoerhöhung für heterozygote Anlageträger mit nur einer Mutation ist kontrovers. Eine große aktuelle Studie zeigt bei der Auswertung von etwa 400 Anlageträgern keine Risikoerhöhung für ein KRK eine andere Studie gibt ein Risikoverhältnis von 2,5 an (Win et al. 2014). Heterozygoten Anlageträgern wird deshalb entsprechend der S3-Leitlinie KRK eine engmaschigere Darmkrebsvorsorge empfohlen als für die Allgemeinbevölkerung.
Das MUTYH-Gen hat die Aufgabe, oxidative Schäden an der DNA zu korrigieren. Das Oxidationsprodukt 8-Oxoguanosin führt bei der Replikation zu Transversionen in der DNA von G : C zu T : A. Von diesen Transversionen ist unter anderem das APC-Gen, aber auch das KRAS-Gen betroffen, ersteres führt zu Adenomen, zweiteres zu hyperplastischen Polypen (HP) und serratierten Adenomen (SA). Die MAP kann daher vom klinischen Bild her einer hyperplastischen Polyposis entsprechen. Der Karzinogenese-Weg folgt somit zum einen dem sogenannten „Vogelstein-Pathway", zum anderen kann durch somatische Mutationen im KRAS-Gen auch der CIMP-Pathway beschritten werden (CIMP: CpG island methylator pathway). Die Histologie der MAP-KRK weist Ähnlichkeiten zu den Lynch-Syndrom-KRK auf: eine proximale Lokalisation findet sich in 40–70 %, muzinöse Histologie in 20 %, den Tumor infiltrierende Lymphozyten (TIL) in zirka 74 % der Fälle. Vor allem die TIL weisen darauf hin, dass von den multiplen Transversionen in der DNA der Tumor-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

zelle auch die Gene der Oberflächenproteine betroffen sind, diese sich in ihrer Struktur verändern und eine immunogene Wirkung entwickeln.
Eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes, besonders des Dünndarms, findet man bei zirka 30 % der Patienten mit einer MAP. Für das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen, wie bei der FAP, gibt es keine gesicherten Hinweise.

NTHL1-assoziierte Polyposis (NAP, Mutationen in NTHL1)

NTHL1 kodiert für eine DNA-Glykosylase, die an der Reparatur von Oxidationsschäden der DNA beteiligt ist. Das Tumorspektrum der NTHL1-assoziierten Polyposis (NAP) ist sehr weit und wird von der Anamnese der betroffenen Patienten in der Abbildung 2 gut erfasst (Rivera et al. 2015). Neben diesem sehr breiten Tumorspektrum kann auch isoliert eine Polyposis vorliegen, charakteristischerweise findet man häufiger die Kombination aus kolorektalen Adenomen/Karzinomen und Hauttumoren, hier insbesondere Baselzellkarzinome. Populationspezifische Daten liegen aus den Niederladen vor, hier wird mit ca. 200 Betroffenen gerechnet (Weren et al. 2015). Die Tumore sind durch den DNA-Reparaturgendefekt hypermutiert, wie auch die Tumore auf dem Boden von POLE/POLD1-Mutationen. Sie können eine Mikrostelliteninstabilität aufweisen und sind aufgrund des breiten Tumorspektrums eine Differentialdiagnose zum HNPCC/Lynch-Syndrom. Wie auch die Tumore des Lynch-Syndroms weisen sie eine bessere Prognose als sporadische Tumore auf, nur so können diese teilweise doch extremen Tumoranamnesen zu Stande kommen.

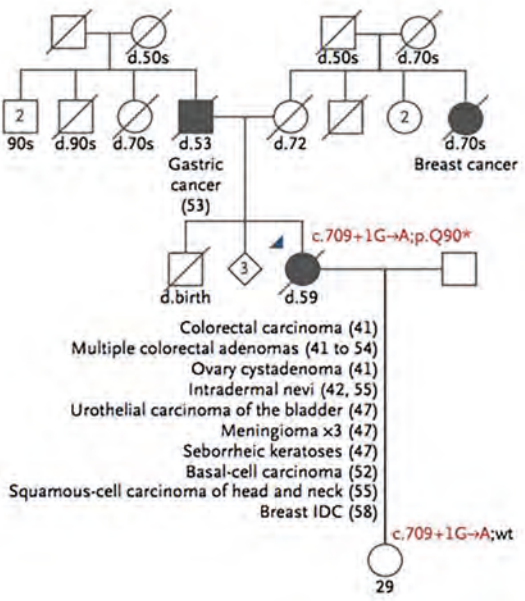


Abbildung 2 Stammbaum einer Familie mit NTHL1-assoziierter Polyposis (aus (Rivera et al., 2015))

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

MSH3-assoziierte Polyposis (Mutationen in MSH3)

MSH3 gehört an sich zur Gruppe der DNA-Reparaturgene, von denen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 für das Lynch-Syndrom ursächlich sind. Dominant vererbte Mutationen in MSH3 sind nicht in Assoziation mit dem Lynch-Syndrom beschrieben. Für dieses Gen konnten jetzt autosomal rezessiv vererbte Mutationen bei Patienten mit einer adenomatösen Polyposis coli nachgewiesen werden (Adam et al. 2016). Die Polyposis wird um das 30 –40. Lebensjahr klinisch manifest, es kann zu einer sehr hohen Anzahl von kolorektalen Adenomen kommen. Die bislang bekannten Patienten wiesen auch Adenome des Duodenums auf. Bei einem Patienten lagen noch weitere Tumorerkrankungen vor, für die eine Assoziation zu MSH3 erst noch bestätigt werden muss. Die Tumore weisen eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität und einen Expressionsausfall für MSH3 auf.
Klinische Vorsorgeempfehlungen sind aufgrund der geringen Anzahl der Patienten bisher nicht ableitbar.

Vorsorge, Therapie und Prävention bei den adenomatösen Polyposis-Syndromen

Gastrointestinaltrakt – FAP

Aufgrund des erhöhten Hepatoblastomrisikos im Kindesalter bei der FAP kann eine prädiktive Testung im Kindesalter erwogen werden, dies vor allem, wenn Hepatoblastome in der Familie aufgetreten sind. Bei nachgewiesener Anlageträgerschaft sollten eine Bestimmung des AFP-Wertes und eine Ultraschalluntersuchung alle 3–6 Monate bis zum 7. Lebensjahr erfolgen. Alternativ kann die prädiktive Testung mit zirka 10–12 Jahren erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt auch die Vorsorge (zunächst Rektosigmoidoskopie) beginnen sollte. Grundsätzlich sollte man sich mit dem Beginn der Vorsorge an dem Verlauf der Erkrankungen in der Familie orientieren, insbesondere bei attenuierten Verläufen die sich klinisch erst im Erwachsenenalter mit proximal lokalisierten Adenomen manifestiert. Bei attenuierten Verläufen sollte die erste Vorsorge 10–15 Jahre vor der frühesten Diagnose in der Familie erfolgen. Eine Gastroskopie mit Papillenbeurteilung und Einsicht des oberen Dünndarms wird bei der klassischen FAP ab dem 25.–30. Lebensjahr empfohlen.
Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist bei der FAP nicht verkürzt, in der Vorsorge anfänglich unauffällige Befunde können nach 3 Jahren kontrolliert werden.
Die Indikation zur Kolektomie bzw. Proktokolektomie ist in Abhängigkeit von den klinischen Befunden und der Compliance des Patienten in der Vorsorge zu stellen. Ebenso ist die Indikation für einen ileo-analen Pouch oder eine ileo-rektale Anastomose in Abhängigkeit von der Klinik zu stellen, was vor allem bei attenuierten Verläufen von Relevanz ist. Bei der OP-Indikation ist weiterhin zu berücksichtigen, dass 17 % aller Patientinnen nach der OP (unabhängig vom OP-Verfahren) eine sekundäre Sterilität durch Tubenverklebungen aufweisen, das Risiko hierfür ist bei einer OP mit ca. 22 Jahren signifikant höher als bei einer OP mit 28 Jahren ($P<0.05$) (Wimmer et al. 2017). 57 % der Patienten entwickeln im Verlauf Adenome im Pouch.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Gastrointestinaltrakt – MAP, NAP, PAPP

Die MAP und die NAP werden autosomal rezessiv vererbt, die Familienanamnesen sind daher vertikal in der Regel unauffällig, so dass man sich nicht am Erkrankungsalter der älteren betroffenen Familienmitglieder orientieren kann. Es kann jedoch betroffene oder nicht betroffene (bzw. nicht abgeklärte) Geschwister geben, im letzteren Fall würde man immer eine Koloskopie empfehlen. Bei beiden Krankheitsbildern können die klinischen Verläufe sehr unterschiedlich sein, die Patienten kommen aufgrund einer klinischen Symptomatik im jungen oder mittleren Erwachsenenalter. Eine generelle Empfehlung für präventiv-chirurgische Maßnahmen gibt es nicht, diese müssen von den aktuellen Befunden abhängig gemacht werden. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen existieren keine Leitlinien. Daher ist hier generell immer eine individuelle genetische und chirurgische Beratung empfohlen. Für die Geschwister besteht ein 25 %iges Risiko ebenfalls betroffen zu sein. Für die Nachkommen besteht nur, wenn auch der Partner Anlageträger ist, eine Risikoerhöhung, das ist in nicht konsanguinen Partnerschaften eher unwahrscheinlich.
Die PAPP wird autosomal dominant vererbt, hier kann man sich an dem Verlauf anderer betroffener Familienmitglieder orientieren, die Vorsorge sollte spätestens 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie beginnen.
Tumore aller drei Krankheitsbilder werden durch DNA-Reparaturdefekte verursacht, sie können einen hypermutablen Phänotyp aufweisen. Dies kann zu einer verkürzten Adenom-Karzinom Sequenz führen, so dass man hier auch bei blanden Endoskopiebefunden zumindest alle 3 Jahre eine Koloskopie empfiehlt. Für die MAP und PAPP (hier insbesondere bei Mutationen in POLE) ist eine Mitbeteiligung des Duodenums beschrieben, für NAP liegen diese Daten noch nicht vor. Eine regelmäßige Gastroskopie mit Einsicht des proximalen Dünndarms würde man mit der ersten Koloskopie und regelmäßig in der Kontrolle empfehlen.

Desmoide – FAP

Desmoide entstehen vorzugsweise im Bereich der OP-Narben so dass möglichst ein minimal invasives Vorgehen gewählt werden sollte. Desmoide sollten zunächst medikamentös mit hoch dosiertem Tamoxifen (120 mg pro Tag) und Sulindac (300 mg pro Tag) behandelt werden. In neuern Studien haben sich aber auch Kombinationen von Sulindac mit Imatinib oder Bevacizumab und zuletzt mit Sorafenib als sehr effektiv erwiesen (Benech et al. 2017, Kasper et al. 2015). Unter dieser Kombination zeigen drei Viertel der Patienten mit FAP-assoziierten Desmoiden eine partielle oder komplette Remission. Desmoide sollten daher zunächst einem konservativen Therapieversuch zugeführt werden. Hierbei ist zu beachten, dass ein Ansprechen auf die Therapie erst nach Monaten sichtbar werden kann, entweder durch eine Größenabnahme oder durch das Auftreten von zystischen Veränderungen. Die ultima ratio bei funktionell stark beeinträchtigenden Desmoiden ohne Ansprechen auf eine konservativmedikamentöse Therapie ist die chirurgische Resektion, ggf. mit aufwändiger Rekonstruktion z. B. der Bauchdecke. Hierbei ist jedoch das hohe lokale und möglicherweise durch den chirurgischen Eingriff getriggerte Rezidivrisiko zu beachten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Schilddrüse – FAP

Eine regelmäßige Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse wird ab dem ca. 30. Lebensjahr empfohlen.

Extraintestinale Manifestationen MAP, NAP, PAPP

Sowohl bei der PAPP (insbesondere bei Mutationen in POLD1) aber seltener auch bei der MAP kann es zum Auftreten von Endometriumkarzinomen kommen. Beide Krankheitsbilder können entsprechend ein HNPCC/Lynch-Syndrom imitieren. Bei Bekanntwerden der Diagnose sollte daher eine jährliche endovaginale Ultraschalluntersuchung empfohlen werden. Für präventiv chirurgische Maßnahmen gibt es aktuell keine Empfehlung.
Bei der NAP kommt es vor allem auch zum Auftreten von Basaliomen, hier ist eine jährliche dermatologische Vorsorge indiziert. Für die übrigen möglicherweise assoziierten Tumorerkrankungen sind die Risiken noch nicht ausreichend gut geklärt um festgeschriebene Vorsorgeempfehlungen zu formulieren.
Bei NAP und PAPP ist ein Augenmerk auf klinische Symptome, die auf einen ZNS Tumor hinweisen können, zu legen.

Medikamentöse Prävention – FAP und MAP

Die Entstehung und die Progression der kolorektalen Adenome bei FAP kann durch Medikamente gehemmt werden. Dies wurde sowohl für das NSAR-Präparat Sulindac als auch für den in den USA zugelassenen COX-2-Inhibitor Celecoxib in randomisierten Therapiestudien gezeigt. Beide Präparate bewirkten dosisabhängig, dass im Vergleich zu einem Placebo-Kontrollarm weniger Polypen im weiteren Verlauf auftraten und die Polypen langsamer an Größe zunahmen. Der beste Effekt wurde unter einer Dosis von 2 x 400 mg Celecoxib täglich beobachtet. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es sich dabei um zeitlich befristete Studien handelte (Therapiedauer meist 6 Monate) und dass als Studienendpunkt lediglich die Zahl und Größe der Polypen untersucht wurde. Es ist nicht gezeigt, ob durch eine solche Behandlung die Entstehung von Karzinomen verhindert werden kann. Vor diesem Hintergrund ist eine Therapie mit Sulindac (über die Internationale Apotheke erhältlich) oder Celecoxib bei FAP-Patienten mit manifesten Adenomen ohne Karzinom gerechtfertigt, die nach entsprechender Aufklärung bewusst die ausdrücklich empfohlene operative Behandlung ablehnen. Eine Metaanalyse zeigt keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Apoplexen und Myokardinfarkten für NSAR und Celecoxib, sodass den nebenwirkungsärmeren selektiven COX-2-Inhibitoren eher der Vorzug zu geben ist. Bei Patienten mit erhaltener Rektumschleimhaut oder mit Adenomen in einem ileo-analen Pouch oder bei Dünndarmadenomen ist ebenfalls der Einsatz der Präparate zu erwägen. Bei Ansprechen auf eine medikamentöse Prävention kann eine zeitlich begrenzte Einnahme z. B. zur Planung der Schullaufbahn bzw. der Berufsausbildung oder zur Umsetzung der Familienplanung sinnvoll sein. Es ist zu beachten, dass 17 % aller Frauen nach einer Proktokolektomie mit Anlage eines ileo-analen Pouchs wegen Verklebung der Eileiter sekundär infertil sind. Vor allem bei attenuierten Verläufen kann hier wertvolle Zeit gewonnen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Serratiertes Polyposis-Syndrom

Die serratierte Polyposis wurde historisch zunächst hyperplastische Polyposis genannt. Aufgrund des Auftretens serratierter Adenome bzw. Polypen wird das Syndrom heute als serratierte Polyposis bezeichnet (WHO 2010). Der häufige Befund multipler kleiner hyperplastischer Polypen nur im Rektum erfüllt nicht die Definition. Für England wird eine Prävalenz von 1:3000 geschätzt.

Diagnosekriterien serratierte Polyposis WHO (2010)

- > 5 serratierte Polypen proximal zum Sigma, davon 2 > 1 cm
- > 20 serratierte Polypen jeder Größe, verteilt im ganzen Kolon
- mindestens ein serratierter Polyp proximal zum Sigma bei Patient mit einem erstgradig Verwandten mit serratierter Polyposis

Unter dem Begriff serratierte Polypen (SL: serrated lesion) werden hyperplastische Polypen (HL: hyperplastic lesion) und sessil serratierte Adenome (SSL: sessil serrated lesion) sowie traditionelle serratierte Adenome zusammengefasst. Bei SSL sind die Krypten mitbeteiligt, sie zeigen eine Serratierung und Aufweitung, bzw. Verzweigung. In den Krypten befinden sich die proliferationsfähigen Zellen, so dass hier eine Dysplasie mit vermehrter Zellteilung (im Sinne eines Adenoms) vorliegt. SSL sind mehr auf der rechten Seite des Kolons lokalisiert, 73 % tragen eine BRAF-Mutation (0 % in konventionellen Adenomen), wohingegen nur 49 % der Karzinome eine BRAF-Mutation aufweisen. Eine Mutation in BRAF im Polypengewebe induziert CIMP (CpG island methylation pathway), eine Methylierung verschiedener Loci in der DNA, womit Gene in der Regel abgeschaltet, durchaus aber auch angeschaltet werden können. Die oben genannten Zahlen, aber auch erste molekularpathologische Hinweise deuten auf einen weiteren Karzinogeneseweg bei SSL ohne BRAF-Mutation hin. Ein Expressionsausfall für MLH1 zeigen 3 % der SSAs, in den Karzinomen zeigen dies 53 % der Läsionen (He et al. 2016). Die verschiedenen Karzinogenesewege sind in der folgenden Abbildung 3 zusammengefasst.
Insbesondere für die Läsionen mit Expressionsausfall von MLH1 und/oder Mikrosatellitenistabilität muss eine beschleunigte Adenom-Karzinom Sequenz und vermutlich auch ein höheres Karzinomrisiko angenommen werden. Aktuell wird für Patienten mit einer serratierten Polyposis ein kumulatives Karzinomrisiko von ca. 40 % ausgesprochen, das mittlere Erkrankungsalter liegt in den einzelnen Studien zw. dem 40. und 60. LJ. Einen gesicherten Hinweis auf weitere assoziierte Tumorrisiken gibt es bislang nicht.
Auch für Verwandte von Patienten mit serratierte Polyposis wird eine erhöhtes Karzinomrisiko angegeben: erstgradig verwandt SIR 2.25, zweitgradig verwandt SIR 1.38 (Win et al. 2012).
Bislang konnten nur Mutationen in RNF43 in 12 % der Patienten, die die klinischen WHO-Kriterien erfüllen, als genetische Ursache nachgewiesen werden (Val.le L 2017), in anderen Studien konnten keine genetischen Ursachen gefunden werden (personal communication Randall Burt). Bei wenigen Patienten finden sich Mutationen in den Genen für die hamartomatöse Polyposis, so dass hier andere Diagnosen zu Grunde liegen die dann auch mit anderen assoziierten Tumorrisiken behaftet sind (Clendenning et al. 2013). Als Risikofaktor konnte Nikotinkonsum definiert werden. Eine Risikoerhöhung für Adenome des oberen Gastrointestinaltraktes oder in anderen Organen ist derzeit nicht belegt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

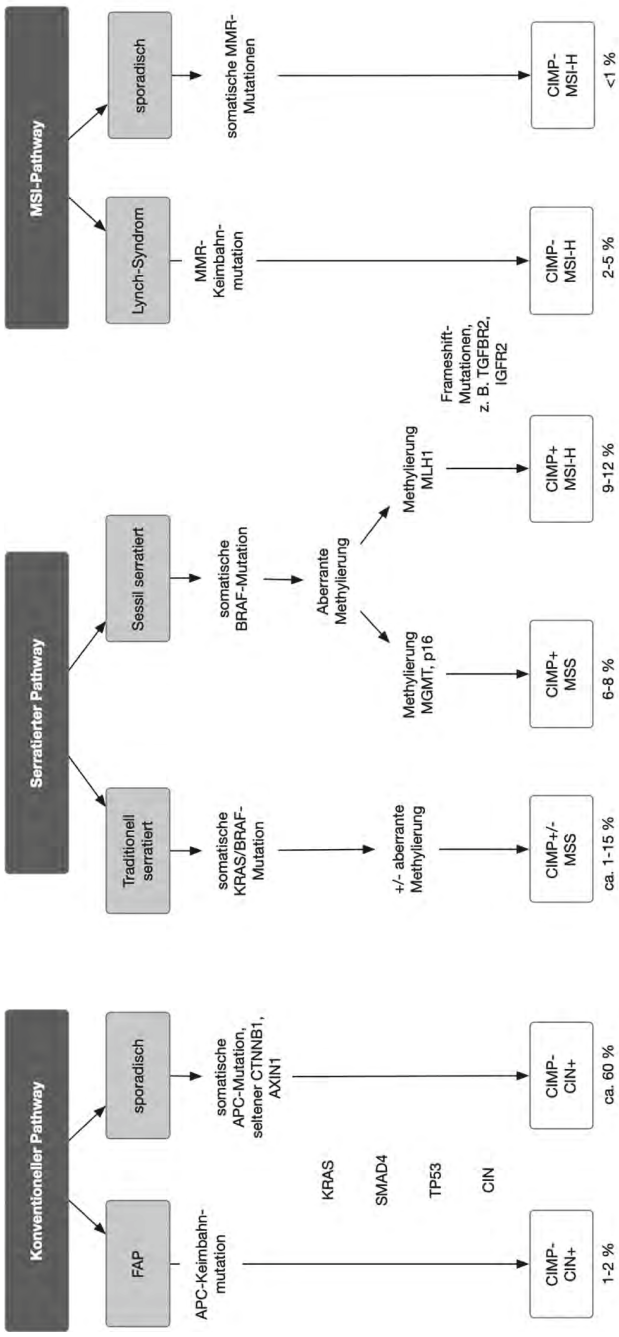


Abbildung 3 *Karzinogenesewege im Kolon*
MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MMR: Mismatch Reparatur; CIMP: CpG island methylator phenotype; MSI-H: hochgradig mikrosatelliteninstabil; MSS: mikrosatellitenstabil

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Patienten mit einer serratierten Polyposis können ganz unterschiedliche KRK-Risiken aufweisen. Bei reinen hyperplastischen Polypen sind Vorsorgeintervalle von 2–3 Jahren ausreichend. Wenn serratierte Adenome vor allem auch in proximaler Lokalisation auftreten, sollten die Intervalle auf 1–2 Jahre verkürzt werden. In der endoskopischen Kontrolle ist vor allem bei der Entfernung von rechtseitig lokalisierten SSAs in piece-meal Technik eine Kontrolle nach 2–6 Monaten entsprechend den aktuellen Leitlinien zu empfehlen. Auch bei einer serratierten Polypose kann gegebenenfalls die Indikation zu einer chirurgischen Prävention gegeben sein, Allgemeingültige Empfehlungen hierzu gibt es nicht.

Hamartomatöse Polyposis-Syndrome

eutz-Jeghers-Syndrom (PJS)

Hier ist der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen, wobei die namensgebenden hamartomatösen Polypen (Peutz-Jeghers-Polypen / PJP) häufig im Dünndarm in Anzahl und Größe dominieren. Die Polypen finden sich vorwiegend im Dünndarm, weniger im Kolorektum und Magen. Vor allem im Kolon können auch Adenome in größerer Zahl vorliegen. Die Oberfläche der hamartomatösen Polypen ähneln tubulovillösen Adenomen, wobei speziell hier aber auch die Muscularis mucosae in das Polypenwachstum mit einbezogen ist.
Die ersten klinischen Symptome, wie Blutung oder Obstruktion, können in jungen Jahren auftreten, 30 % der Patienten hatten mit 10 Jahren bereits eine erste Laparatomie wegen Obstruktion, mit 18 Jahren sind es 68 %. Als besonders typisch wird eine mukokutane Hyperpigmentierung in der Mundregion beschrieben. Hier ist zu beachten, dass diese nur vorübergehend in der Kindheit und Jugend vorliegen kann. Zudem kann die Pigmentierung auch die Nasen- oder Augenregion, die Hände oder den Genitalbereich betreffen, manche Patienten weisen jedoch nie eine Hyperpigmentierung auf.
Diagnosekriterien für das Peutz-Jeghers-Syndrom (eines muss erfüllt sein):

- ≥ 2 histologisch bestätigte PJP
- PJP (≥1) bei einer Person mit einer positiven FA für ein PJS
- Charakteristische Hyperpigmentierung bei einer Person mit positiver FA für ein PJS
- PJP (≥1) bei einer Person mit charakteristischer Hyperpigmentierung

FA: Familienanamnese; PJP: Peutz-Jeghers-Polyp

Das Tumorrisiko ist auch für Tumoren der Brust, der Ovarien, des Pankreas und Tumoren der Gonaden (Ovarialkarzinome oder Sertoli-Zell-Karzinome) erhöht. Das kumulative Risiko für eine der unten genannten Karzinomerkrankungen stellt sich in einer Studie mit 419 Patienten wie folgt dar: bis 20 Jahre: 1 %; bis 40 Jahre: 19 %; bis 60 Jahre: 63 % und bis 70 Jahre: 81 % (Hearle et al. 2006). Die höchsten Risiken ergeben sich für den Gastrointestinaltrakt (RR = 151) und die Brust (RR = 20,3). Vor allem Mamma- und Ovarialkarzinome können ohne gastrointestinale Symptomatik in jungen Jahren auftreten. Das altersabhängige Brutkrebsrisiko ist mit 8 % bis zum Alter von 40 Jahren und 32 % bis zum Alter von 60 Jahren anzugeben.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Bei Patienten mit gesichertem PJS wird in 94 % der Fälle eine Mutation im STK11-Gen nachgewiesen, die Vererbung erfolgt autosomal dominant bei variabler klinischer Penetranz.
Vorsorge und Therapie sind in Tabelle1 zusammengefasst (Steinke-Lange et al. 2017).

Tabelle 1 1 Frühkerkennungsuntersuchungen beim Peutz-Jeghers-Syndrom (Steinke-Lange et al. 2017)

Ab dem 8. bzw. 18. LJ*:
Ösophagogastroduodenoskopie alle 3 J.
Kapselendoskopie alle 3 J. (Entfernung großer Polypen > 1,5 cm mittels Doppel-Ballon-Enteroskopie)
Koloskopie alle 3 J.
Ab dem 30. LJ zusätzlich:
Pankreas-Untersuchung mittels MRCP oder Endosonographie alle 1–2 J.
Für Frauen ab dem 18. LJ zusätzlich:
Monatliche Selbstuntersuchung der Brust, halbjährliche klinische Untersuchung
Transvaginaler Ultraschall und CA125-Bestimmung
Vaginale Untersuchung mit PAP-Abstrich
Für Frauen ab dem 25. LJ zusätzlich:
Jährliche bildgebende Untersuchung (MRT oder Mammographie)
Für Jungen/Männer ab Geburt zusätzlich:
Jährliche Hodenuntersuchung, ggf. Sonographie

*Eine erste endoskopische Untersuchung wird mit 8 J. empfohlen. Bei Auffälligkeiten sollten anschließend 3-jährliche Kontrollen erfolgen, bei unauffälligem Befund erfolgt die nächste Untersuchung im Alter von 18 J.

Cowden-Syndrom (CS)

Es finden sich gastrointestinale und mukokutane Läsionen (insbesondere Trichilemmome und papillomatöse Papeln, die für das nicht geübte Auge oft nur schwer zu erkennen sind), Polypen (hamartomatöse, ganglioneuromatöse, juvenile und/oder adenomatöse Polypen) des Gastrointestinaltraktes, meist aber des Kolorektums und häufig eine Makrozephalie. Frauen haben ein Lebenszeit-Risiko für Brustkrebs von 25–50 % (mittleres Diagnosealter: 38–46 Jahre). Etwa zwei Drittel der Frauen entwickeln mammäre Fibroadenome. Das Lebenszeitrisiko für Schilddrüsen-Karzinome (meist follikulär, selten papillär, nie medullär) liegt bei zirka 10 %. Bis zu 75 % der Patienten mit Cowden-Syndrom haben eine gutartige, knotige, multinoduläre Struma, darüber hinaus werden adenomatöse und follikuläre Adenome beschrieben. Das Risiko für Endometrium-Karzinome wird auf 5–10 % geschätzt. Häufig finden sich auch gutartige Fibroide der Gebärmutter. Zudem besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für (vorwiegend papilläre) Nierenzellkarzinome (35 %). Gelegentlich werden Hautkrebs und Hirntumoren beobachtet.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Die Histologie der hamartomatösen Polypen ist oft schwer zuzuordnen, sie ist durch eine mit Myofibroblasten verbreiterte Lamina propria gekennzeichnet. Die Krypten können durch Fibroblasten oder Myofibroblasten wie Zwiebelschalen umgeben sein, es kann eine zystische Erweiterung, ähnlich wie bei der juvenilen Polypose, vorliegen. Im Stroma finden sich selten Ganglionzellen im Sinne einer Ganglioneuromatose. Die Polypen sind nicht einfach von juvenilen Polypen zu unterscheiden, in selteneren Fällen werden sie als hyperplastische Polypen fehlinterpretiert. Grundsätzlich können wie oben aufgeführt auch andere Histologien vorliegen.
Das Cowden-Syndrom wird durch Keimbahnmutationen im Tumorsuppressorgen PTEN (Phosphatase und Tensin homolog), das für eine Protein-Tyrosinphosphatase kodiert, verursacht. Zirka 80 % aller klinisch gesicherten Cowden-Syndrom-Patienten zeigen Mutationen in diesem Gen. Bei 30 % der Cowden-like-Patienten, welche die klinischen Kriterien erfüllen ohne Nachweis einer PTEN-Mutation, wurde eine ursächliche Methylierung des KLLN-Promotors gefunden (Bennett et al. 2010), Veränderungen in SDHB, SDHC und SDHD bei 10 %, sowie selten in SEC23B, letztere v. a. bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (Yehia et al. 2015). Die Inzidenz des CS wird auf mindestens 1:200.000 geschätzt, bei über der Hälfte handelt es sich um sporadische Fälle, der Anteil der Neumutationen ist unklar.
Das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom (BRRS) gehört ebenfalls in den Formenkreis der PTEN-Hamartom-Syndrome. Es zeichnet sich durch das Vorliegen einer Makrozephalie, meist harmatomatöser gastrointestinaler Polypen, meist kutanen Lipomen und einer Pigmentierung im Genitalbereich z. B. der glans penis aus.
Vorsorge und Therapie erfolgt entsprechend den Angaben in Tabelle 2.

Juveniles Polyposis-Syndrom (JPS)

Juvenile Polypen können flach oder gestielt wachsen, sie zeichnen sich durch eine pathologische Zusammensetzung orthotoper Zellverbände aus. Sie zeigen ein normales Epithel mit einem dichten Stroma, entzündlicher Infiltration und muzingefüll-

Tabelle 2 Früherkennungsempfehlungen für das Cowden-Syndrom (Steinke-Lange et al. 2017).

Ab Diagnosestellung (auch bereits im Kindesalter) oder 10 J. vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie:
Jährliche Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse
Klinische Untersuchung mit Hautinspektion
Ab dem 35. LJ zusätzlich:
Regelmäßige Koloskopie, zeitliche Abstände abhängig vom Untersuchungsbefund
Ab dem 40. LJ zusätzlich:
Bildgebende Untersuchung (CT oder MRT) der Nieren alle 2 J. (in anderen Leitlinien Sonographie alle 1–2 J.)
Für Frauen zusätzlich ab dem 30. LJ:
Monatliche Selbstuntersuchung der Brust sowie jährliche bildgebende Untersuchung (Mammographie, ggf. MRT)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

te, zystische Veränderungen in der Lamina propria, gelegentlich sieht man eine Serratierung. Sie wachsen langsam im Verlauf des Kindes- und Jugendalters, die meisten Patienten haben im Alter von 20 Jahren zumindest einige Polypen. Seltener sieht man bereits im Kindesalter eine große Zahl von Polypen, die über Protein- und Blutverlust zu einer Gedeihstörung führen können, oder Patienten mit einer geringen Anzahl von Polypen im hohen Lebensalter. Die Polypen treten vom Magen bis zum Rektum auf, die Verteilung kann in den einzelnen Abschnitten des GI-Traktes sehr unterschiedlich sein und sich z. B. auf das Kolon beschränken. Zusätzliche Malformationen, wie Herzfehler, Polydaktylie, Gaumenspalte oder Malrotationen, sind selten.

Diagnosekriterien für die juvenile Polyposis (JPS), eines der Kriterien muss erfüllt sein:

- mehr als fünf juvenile Polypen im Kolon oder Rektum
- mindestens ein juveniler Polyp und eine positive Familienanamnese für eine Juvenile Polyposis
- multiple juvenile Polypen im gesamten GI-Trakt

Für die Patienten muss ein erhöhtes Tumorrisiko für Kolon-, Dünndarm- oder Magenkarzinome ausgesprochen werden, dies wird je nach Studie mit 9–50 % angegeben, die Inzidenzen betragen: 17–22 % bis 35 Jahre und 68 % bis 60 Jahre; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 42 Jahren. Die Karzinome entstehen über eine adenomatöse Transformation der juvenilen Polypen, ebenso können primäre Adenome vorliegen.
Bei etwa 50 % der Patienten lassen sich Mutationen im SMAD4- oder BMPR1A-Gen nachweisen. Mutationen in SMAD4 sind mit einer insgesamt höheren Anzahl von Polypen und einem höheren Risiko für Magenpolypen assoziiert, ebenso können hier auch Symptome einer hämorrhagischen Teleangiektasie mit Nasenbluten und GI-Blutungen durch arteriovenöse Malformationen vorliegen (Morbus Osler).

Vorsorge und Therapie sind wie folgt:
Jährliche Hämoccult-Untersuchung, erste Koloskopie mit 15 Jahren gegebenenfalls mit Dünndarmdiagnostik, bei entsprechender Symptomatik gegebenenfalls früher. Wiederholung der endoskopischen Diagnostik bei unauffälligen Befunden alle 5 Jahre.
Für Patienten mit einer SMAD4 Mutation sollte zusätzlich kardiovaskuläre Vorsorge bezüglich einer hämorrhagischen Teleangiektasie erfolgen.

Adenomatöse Polyposis ohne Mutationsnachweis

Bei Patienten mit attenuierter familiärer Polyposis (AFAP) findet man häufig keine zugrunde liegende Mutation im APC- oder MUTYH-Gen. Insbesondere bei diesen Patienten ist es wichtig, die Histologie von möglichst vielen Polypen zu erhalten, da bei der juvenilen Polypose, beim Peutz-Jeghers-Syndrom und auch bei der hyperplastischen Polypose neben den typischen Histologien zusätzlich Adenome vorliegen bzw. diese sogar vorherrschen können. Wie oben beschrieben können auch APC-Mutationen, die als somatisches Mosaik vorliegen und somit in den Adenomen nachweisbar sind, nicht aber im Blut, ursächlich für eine AFAP sein. Bei etwa 25–50 % der klinischen FAP-Patienten ohne Mutationsnachweis in der Leukozyten-DNA wird ein solches Mosaik nachgewiesen (Spier et al. 2016, Ciavarella et al. 2018).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Auch bei Patienten mit Akromegalie oder Bloom's Syndrom können vermehrt Adenome vorliegen. Bei einem Teil dieser Patienten finden sich positive Familienanamnesen, sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer genetischen Prädisposition auszugehen ist. Neben monogenen Erbgängen wird hier vor allem eine noch aufzuklärende polygene Vererbung vermutet, bei der zumindest für erstgradig Verwandte eine Risikoerhöhung auszusprechen ist, eine Vorsorge sollte 10–15 Jahre vor dem Diagnosealter des Indexpatienten erfolgen.

HNPCC/Lynch-Syndrom (HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal carcinoma)

Klinik und Genetik

Das HNPCC/Lynch-Syndrom stellt die häufigste Form einer autosomal-dominant erblichen Prädisposition für Darmkrebs dar. Nach derzeitigen Schätzungen entstehen etwa 3–4 % aller kolorektalen Karzinome im Rahmen dieses Tumorsyndroms. Etwa eine von 350 Personen ist in Deutschland Anlageträger für das Lynch-Syndrom. Streng genommen, spricht man dann von einem Lynch-Syndrom, wenn eine pathogene Mutation in einem der ursächlichen DNA-Reparaturgene (MMR-Gene: MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) bzw. ein Bruchstückverlust am Ende des vor dem MSH2-Gen gelegenen EPCAM-Gens nachgewiesen wurde, der Tumor weist eine entsprechend auffällig Immunhistochemie und eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) auf. Ein Lynch-like Syndrom liegt hingegen dann vor, ein MSI-H Tumor vorliegt, der sich nicht auf eine somatische BRAF Mutation zurückführen läßt (s. u.), ohne dass jedoch eine ursächliche Mutation in einem der MMR-Gene gefunden wurde. Ursprünglich wurde die Diagnose auch ohne Nachweis HNPCC-typischer Veränderungen in der Tumoranalyse gestellt, wenn die Amsterdam-Kriterien (Tabelle 4 und 5) erfüllt waren. Inzwischen spricht man in diesen Fällen von einem Familiären Kolonkarzinom Typ X (Lindor et al. 2005).
In den letzten Jahren konnte auch gezeigt werden, dass HNPCC/Lynch-Syndrom-typische Hinweise auf einen DNA-Reparaturdefekt auch bei anderen erblichen Darmkrebs-Syndromen vorliegen können und somit ebenso einen Lynch-like-Phänotyp verursachen. Hierbei sind insbesondere die MUTYH-assoziierte Polyposis, die Polymerase-assoziierte Polyposis und die MSH3-assoziierte Polyposis zu nennen.
Im klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen HNPCC und Lynch-Syndrom nicht immer klar zu treffen, die Begriffe werden deshalb im Deutschen Sprachraum häufig synonym verwendet, weshalb zunehmend die Bezeichnung HNPCC/Lynch-Syndrom gewählt wird. Im englischen Sprachraum findet der Begriff HNPCC heute kaum noch Verwendung.

Lynch-Syndrom (Mutationen in MMR-Genen)

Klinische Beschreibung

Das Tumorspektrum des Lynch-Syndroms ist breit und umfasst neben kolorektalen Karzinomen eine Vielzahl weiterer Tumoren. Das Tumorrisiko unterscheidet sich abhängig vom betroffenen Gen, wobei Patienten mit einer MLH1- oder MSH2-Mutation ein deutlich höheres Tumorrisiko tragen als Patienten mit einer Mutation in MSH6 oder PMS2. Kürzlich wurden die Daten der internationalen Prospective

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Lynch Syndrome Database (PLSD) veröffentlicht, die altersabhängige Inzidenzen für die einzelnen Tumorentitäten abhängig vom betroffenen Gen angeben. Diese können über eine Internet-basierte Datenbank abgerufen werden (www.lscarisk) (Moller et al. 2017). Die absoluten Risiken wurden dabei im Vergleich zu früheren Daten nach unten korrigiert. Es ist anzunehmen, dass ein Erfassungsbias für die ursprüngliche zu hohe Bewertung des Tumorrisikos verantwortlich war.
Für PMS2-Mutationsträger ist anzumerken, dass die genannten prospektiven Daten aufgrund zu geringer Patientenzahlen derzeit nicht verlässlich sind. Retrospektive Daten zeigen, dass Patienten mit einer PMS2-Mutation ein gegenüber der Allgemein-

Tabelle 3 *Bethesda-Kriterien.*

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein
• kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
• synchrone/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder Lynch-Syndrom assoziierte Tumorerkrankungen*, unabhängig vom Alter
• Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens einem erstgradig verwandten Familienmitglied mit einer Lynch-Syndrom.assoziierten Tumorerkrankung (einer < 50 Jahre)*
• Patient mit kolorektalem Karzinom und mindestens zwei, erstgradig oder zweitgradig, verwandten Familienmitgliedern mit einer Lynch-Syndrom-assoziierten Tumorerkrankung, altersunabhängig
• Kolon- bzw. Rektumkarzinom mit einer MSI-H-typischen Histologie** vor dem 60. Lebensjahr

*Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Ureter und Nierenbecken, Gallengang, Gehirn (meist Glioblastome), Talgdrüsenadenome, Keratoakanthome und Dünndarmkarzinome.
**MSI-H-typische Histologie:
Auftreten einer intratumoralen lymphozytären Infiltration,„Crohns-like lesions", muzinöse/siegelringzellige Differenzierung, medulläres Wachstumsmuster.

Tabelle 4 *Amsterdam-I-Kriterien.*

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:
• mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem Kolon-/Rektumkarzinom
• einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
• Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
• mindestens ein Patient mit der Diagnose des Kolon-/Rektumkarzinoms vor dem 50. Lebensjahr
• Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP)

Tabelle 5 *Amsterdam-II-Kriterien.*

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:
• mindestens drei Familienangehörige mit Lynch-Syndrom-assoziiertem Karzinom (Kolon, Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel)
• einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
• Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen
• mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

bevölkerung erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome tragen, dass aber deutlich niedriger liegt als bei den anderen MMR-Genen. Ob und in welcher Höhe ggf. ein erhöhtes Risiko für weitere assoziierte Tumorerkrankungen besteht ist bislang nicht geklärt.

Kolonkarzinom

Bei Patienten mit einem Lynch-Syndrom besteht ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für KRK (KRK). Das Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem KRK zu erkranken, wird bei Moller et al. (s. o.) (Moller et al. 2017) für MLH1-Mutationsträger mit 38–54 %, für MSH2-Mutationsträger mit 33–53 % und für MSH6-Mutationsträger mit 3–27 % angegeben. Bislang wurde angenommen, dass betroffene Frauen ein deutlich niedrigeres Erkrankungsrisiko tragen als Männer. Dies konnte statistisch zuletzt jedoch nur für Kolonkarzinome bei MLH1-Mutationsträgern belegt werden (42 % Erkrankungsrisiko bis zum Alter von 75 Jahren bei Frauen verglichen mit 51 % bei Männern). Verglichen mit sporadischen KRK weisen die Patienten ein deutlich früheres Manifestationsalter auf. Es wird angenommen, dass das Tumorrisiko bei Trägern einer EPCAM-Deletion dem der MSH2-Mutationsträger entspricht. Es besteht ein hohes Risiko für synchrone/metachrone Zweitkarzinome, dass für MLH1, MSH2 und MSH6 mit 46 %, 48 % bzw. 23 % anzugeben ist. Eine andere retrospektive Studie, die nur PMS2-Mutationsträger betrachtete, ergab ein Lebenszeitrisiko von 19 % für männliche und 11 % für weibliche Anlageträger (ten Broeke et al. 2015). Circa 60 % der Tumoren betreffen als Primärmanifestation das rechte Hemikolon, circa 20 % das linke Kolon und circa 20 % das Rektum. Lynch-Syndrom-Patienten zeigen auch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermehrt kolorektale Adenome, weshalb die differentialdiagnostische Abgrenzung zu (milden) gastrointestinalen Polyposis-Syndromen klinisch nicht immer einfach ist.

Assoziierte Tumorrisiken

Neben Kolonkarzinomen besteht bei Patienten mit einem HNPCC/Lynch-Syndrom auch ein erhöhtes Risiko für ein breites Spektrum weiterer Tumore:

Endometriumkarzinom: Endometriumkarzinome stellen neben kolorektalen Karzinomen die häufigste assoziiert Tumorerkrankung beim Lynch-Syndrom dar. Etwa 4–5 % aller Endometriumkarzinome entstehen im Rahmen eines Lynch-Syndroms. Das Risiko wird nach den aktuellen Daten für Trägerinnen von Mutationen in MLH1 oder MSH2 mit etwa 43 % bzw. 57 % angegeben. Für MSH6-Mutationsträgerinnen liegt das Risiko bei ca. 46 % und damit höher als das Risiko an Darmkrebs zu erkranken, weshalb diese Familien eher durch eine Häufung von Endometriumkarzinomen auffallen. Die o. g. Studie bei PMS2-Mutationsträgern zeigte ein Lebenszeitrisiko von etwa 12 % für Endometriumkarzinome. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom nach primärem Kolonkarzinom ist für die ersten 10 Jahre mit 26 % anzugeben. Vorstufen eines Endometriumkarzinoms finden sich bei Lynch-Syndrom-Patientinnen eher selten, 40 % der nachgewiesenen einfachen Hyperplasien und 100 % der komplexen Hyperplasien weisen eine hochgradige Mikosatelliteninstabilität auf.

Urothelkarzinom: Träger einer Mutation in einem MMR-Gen tragen ein deutlich erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome. Lange wurde angenommen, dass sich diese Risikoerhöhung nur auf Karzinome des Nierenbeckens und Ureters bezieht, die jüngsten Daten zeigen jedoch auch eine signifikante Risikoerhöhung für Blasenkarzinome. Bei MLH1- und insbesondere MSH2-Mutationsträger ist ein erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome des oberen Harntraktes (LZR bis 70 J. 3,5 % bzw. 16 %)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

und der Blase (4 % bzw. 8 %) belegt, während beide Risiken für MSH6 nicht signifikant erhöht waren. Das höchste Risiko ergibt sich für Männer mit einer MSH2-Mutation im Alter von über 50 Jahren.

Magenkarzinom: Es wurde lange diskutiert, ob Patienten mit einem Lynch-Syndrom ein erhöhtes Magenkarzinom-Risiko tragen. Für MLH1 und MSH2 konnte nun eine signifikante Risikoerhöhung belegt werden. Einen zusätzlichen Risikofaktor stellen Helicobacter-pylori-Infektionen dar, weshalb eine Eradikation bei entsprechendem Befund zu empfehlen ist. Histologisch finden sich am häufigsten intestinale, seltener (20 %) diffuse Magenkarzinome.

Ovarialkarzinom: Frauen mit einem Lynch-Syndrom tragen ein deutlich erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome (LZR bis 70 J. 10 % für MLH1, 17 % für MSH2 und 13 % für MSH6). Ein Großteil der Karzinome tritt bereits prämenopausal auf, etwa 25–30 % werden vor dem Alter von 40 Jahren diagnostiziert. Die Prognose des Ovarialkarzinoms beim Lynch-Syndrom ist verglichen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen oder sporadischen Ovarialkarzinomen deutlich günstiger, 77–81 % der Tumoren weisen FIGO-I- oder FIGO-II-Stadien auf, das 10-Jahres-Überleben wird mit über 80 % angegeben.

Dünndarmkarzinom: Das Risiko für Lynch-Syndrom-Patienten erscheint im Vergleich zu anderen assoziierten Krebserkrankungen mit 6,5 % (MLH1) bzw. 2 % (MSH2) eher niedrig. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, in der Dünndarmkarzinome sehr selten sind, stellt dies jedoch eine deutliche Risikoerhöhung dar. Lynch-Syndrom assoziierte Tumore machen deshalb einen relevanten Anteil aller Dünndarmkarzinome aus (eine Übersichtsarbeit zur genauen Einschätzung des Anteils fehlt bislang), weshalb die Diagnose auch unabhängig von der weiteren Familienanamnese den Verdacht auf ein Lynch-Syndrom nahelegt und eine weitere Abklärung sinnvoll macht. Der Großteil der Tumoren ist proximal im Duodenum oder oberen Jejunum lokalisiert und wäre somit im Rahmen einer Gastroskopie erkennbar (Schulmann et al. 2000).

Prostatakarzinom: Das Prostatakarzinom zählt nicht zum engeren Spektrum der Lynch-Syndrom-assoziierten Erkrankungen. Die aktuellen prospektiven Daten zeigen für Lynch-Syndrom-Patienten eine leichte Erhöhung des Risikos, die allerdings nur für MSH2 (RR 3,2; CI 1,2-5,1) statistisch signifikant ist.

Mammakarzinom: Eine Risikoerhöhung für Mammakarzinome beim Lynch-Syndrom wird bereits lange diskutiert, die bislang hierzu erfolgten Studien kommen zu keinem einheitlichen Ergebnis. In der Auswertung der prospektiven Daten von Moller et al. (Moller et al. 2017) war das Risiko für MLH1, MSH2 und MSH6 nicht signifikant erhöht. Circa 50 % aller Mammakarzinome bei Frauen mit Lynch-Syndrom weisen eine Mikrosatelliteninstabilität und einen entsprechenden Ausfall in der Immunhistochemie auf, bei den anderen handelt es sich um sporadische Tumoren, die als Koinzidenz auftreten.

Pankreaskarzinom: Eine signifikante Risikoerhöhung für Pankreaskarzinome konnte in den prospektiven Daten nur für MLH1 belegt werden (RR 7,8; CI 3,3-12,3).

Gallengangskarzinome: Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome gehören zu den seltenen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren. Insbesondere bei MLH1-Mutationsträgern besteht aber ein deutlich erhöhtes relatives Risiko.

Gehirntumore: Für Gehirntumore scheint ein etwas erhöhtes Risiko beim Lynch-Syndrom zu bestehen, dies ist jedoch in den prospektiven Daten statistisch nicht sicher belegt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Hauttumore: Bei Patienten mit Lynch-Syndrom kann es zusätzlich zum Auftreten von sebazösen Adenomen, Epitheliomen, Karzinomen und Keratoakanthomen kommen. Die Tumoren weisen, wie auch die meisten anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren, eine Mikrosatelliteninstabilität auf.
Früher wurde die mit typischen Hauttumoren assoziierte Unterform des Lynch-Syndroms als Muir-Torre-Syndrom bezeichnet. Das Nebeneinander von HNPCC-Tumoren und Glioblastomen wurde früher als Turcot-Syndrom bezeichnet. Bei Patienten im Kindes- oder Jugendalter mit sehr vielen Adenomen, einem Glioblastom und Café-au-lait-Flecken finden sich nicht selten biallelische Mutationen, vor allem des PMS2- und MLH1-Gens. Dieses Krankheitsbild wird als MMR-Deficiency-Syndrom (mismatch-repair-deficiency syndrome) bezeichnet (Durno et al. 2010).

Histopathologische Charakteristika

Das Auftreten einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität geht mit der Ausbildung besonderer histopathologischer Charakteristika einher, die die Lynch-Syndrom-assoziierten MSI-H-Karzinome und die sporadischen MSI-H-Karzinome betreffen. Neben einer präferenziellen Lokalisation von MSI-H-Karzinomen im proximalen, rechten Hemikolon sind gering differenzierte Adenokarzinome mit einem überwiegend (> 70 %) solide-trabekulären oder medullären Wachstumsmuster, muzinöse Karzinome sowie der Nachweis von Siegelringzellen-typische Merkmale. Besonders charakteristisch sind eine dichte intraepitheliale lymphozytäre Infiltration (TIL, > 4/40 × Obj), peritumorale Lymphozyten mit z. B. bandförmigen Lymphozytenansammlungen an der Tumor-Stroma-Grenze oder auch noduläre Lymphozytenaggregate, sogenannte Crohn`s-like lesions (mindestens drei Crohn's like lesions/4 × Obj). In der immunhistochemischen Analyse zeigte sich in MSI-H Karzinomen eine hohe Infiltration insbesondere mit CD8+ zytotoxischen T-Zellen (Llosa et al. 2015).
Merkmale, die eher für einen Lynch-Syndrom-assoziierten als einen sporadischen MSI-H-Tumor sprechen, sind ein junges Erkrankungsalter des Patienten und häufiger auftretende tumorinfiltrierende und peritumorale Lymphozyten (Ruschoff et al. 2010).
Es ist davon auszugehen, dass circa 30 % der Lynch-Syndrom-Patienten nicht durch die familiären Bethesda-Kriterien (Tabelle 3) erfasst werden, was die Bedeutung einer auffälligen Tumorhistologie unterstreicht.

Molekularbiologische Grundlagen

Die DNA MMR-Gene haben normalerweise in der Zelle die Funktion, Fehler, die während der DNA-Replikation entstehen, wie Basenfehlpaarungen oder auch kleinere Deletionen eines DNA-Stranges, zu erkennen und zu reparieren. Im Rahmen der Tumorentstehung kommt es bei Lynch-Syndrom-Patienten durch eine somatische Inaktivierung des noch vorhandenen Wildtyp-Allels des entsprechenden Gens, in dem bereits eine Keimbahnmutation vorhanden ist, zu einem vollständigen Funktionsverlust des DNA-Mismatch-Reparatursystems. Besonders anfällig für Fehler während der DNA-Replikation sind repetitive Mono-, Di-, Tri- oder Tetranukleotidsequenzen, die über das ganze Genom verteilt vorkommen und als Mikrosatellitensequenzen bezeichnet werden. Fehler in diesen Mikrosatelliten werden als Mikrosatelliteninstabilität bezeichnet und spiegeln eine erhöhte Mutationsrate aufgrund eines defekten DNA-Mismatch-Reparatursystems wider. Die

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

erhöhte Mutationsrate betrifft jedoch auch Gene, die für ein normales Zellwachstum wichtig sind und die in mutiertem Zustand essenziell für die Tumorentstehung sind und wird auch für eine vermehrte Präsentation immunreaktiver Neoantigene auf der Oberfläche der Tumorzellen verantwortlich gemacht.
Bei der Mikrosatellitenanalyse wird die Tumor-DNA im Vergleich mit der DNA aus nicht tumorösen Zellen mit fünf standardisierten Mikrosatellitenmarkern untersucht. Zeigen mindestens zwei der Marker eine Instabilität, wird der Tumor als hochgradig instabil (MSI-H) klassifiziert, bei nur einem instabilen Marker wird als niedriggradig instabil (MSI-L) klassifiziert, alle anderen werden als mikrosatellitenstabil (MSS) eingeordnet. Die Bedeutung von MSI-L wird teilweise kontrovers diskutiert. NGS-basierte Bestimmungen von MSI in verschiedenen Tumorentitäten zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen MSS und MSI-L Tumoren und beide Gruppen werden häufig zu einer Klasse (MSS) zusammengefasst (Hause et al. 2016). Eine Sonderform der Mikrosatelliteninstabilität stellt eine erhöhte Instabilitätsrate an bestimmten repetitiven Tetranukleotidsequenzen dar, die als EMAST (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats) bezeichnet wird. EMAST wurde in bis zu 50 % aller KRK beschrieben. Die molekularen Grundlagen sind noch nicht vollständig geklärt, in einigen Studien wird diese Form der Instabilität auf eine aberrante MSH3 Funktion zurückgeführt (Carethers JM 2017).
In der MSI Diagnostik wird das sogenannte Bethesda-Panel, das aus zwei repetitiven Mono- und drei repetitiven Dinukleotidmarkern besteht, verwendet.
Die Sensitivität dieses Markerpanels für die Detektion von MSI ist mit über 90 % hoch, die Spezifität für die Erfassung von Lynch-Syndrom-Patienten hängt von der Selektion entsprechend den Bethesda-Kriterien ab. Im Adenom ist das Auftreten der Mikrosatelliteninstabilität ein spätes Ereignis, kurz vor der karzinomatösen Entartung. Die Sensitivität für den Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität in Lynch-Syndrom-assoziierten Adenomen ist mit 77 % niedriger als in Lynch-Syndrom-assoziierten Karzinomen (Ahadova et al. 2018). Eine Mikrosatellitenanalyse von Adenomen wird somit eher nicht empfohlen. Falls die Untersuchung dennoch durchgeführt wird, soll die DNA möglichst aus dem Anteil mit dem höchsten Dysplasiegrad bzw. mit der höchsten intraepithelialen Neoplasie isoliert werden.
Methodik: Zum Nachweis von MSI wird DNA aus Tumorgewebe (Paraffinblock) und DNA aus Normalgewebe (Paraffinblock) oder aus einer Blutprobe (EDTA-Blutprobe, sollte 3 Tage nach Abnahme im Labor eintreffen) des Patienten isoliert und mit mindestens fünf Mikrosatellitenmarkern eines Standardpanels untersucht.
Die Bestimmung von Mikrosatelliteninstabilität mittels NGS-basierter Analyse ganzer Exome ist möglich, wird aber derzeit in der klinischen Routine nicht angewendet (Hause et al. 2016).

Immunhistochemische Analyse

Die Ergebnisse der Mikrosatellitenanalyse gehen mit denen der immunhistochemischen Analyse meist Hand in Hand und die Übereinstimmung zwischen einem Verlust der Expression in der Immunhistochemie und dem Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität liegt bei circa 90 %, wobei beide Methoden als komplementär zu betrachten sind. Der Expressionsausfall der MMR-Gene weist auf das primär zu analysierende Gen hin. Das MSH2- und MSH6-Protein sowie das MLH1- und PMS2-Protein liegen als Dimere in einem Proteinkomplex vor, wobei sowohl das MSH6- als auch das PMS2-Protein bei fehlendem Bindungspartner instabil sind. Liegt eine

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Mutation im MSH2- oder MLH1-Gen vor, kommt es deshalb zu einem Expressionsverlust des MSH2/MSH6- bzw. des MLH1/PMS2-Komplexes. Liegt eine Mutation im MSH6- oder PMS2-Gen vor, wird meist ein isolierter Expressionsausfall des jeweiligen Proteins im Tumor beobachtet.
Eine auffällige Immunhistochemie ohne den Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität kann bei Keimbahnmutationen bevorzugt im MSH6-Gen vorkommen (Shia J 2008, Chen et al. 2017). Umgekehrt kann eine Mikrosatelliteninstabilität ohne auffällige Immunhistochemie auch bei pathogenen Keimbahnmutationen in einem DNA-Reparaturgen auftreten, die die Funktion des Proteins beeinträchtigen können, jedoch eine (ggf. abgeschwächte) Proteinexpression zulassen (Steinke et al. 2014). Insbesondere Mutationen im MLH1-Gen können mit einer schwachen Proteinexpression einhergehen (Chen et al. 2017, Steinke et al. 2014). Weiterhin wurde in einzelnen Studien eine positive MSH6-Expression bei Vorliegen einer pathogenen Keimbahnmutation in diesem Gen in bis zu 30 % der Fälle beschrieben. In seltenen Fällen kann ein Expressionsverlust eines DNA-Reparaturgens bereits im nicht neoplastischen Gewebe auftreten und auf ein „constitutional mismatch repair-deficiency" (CMMRD) Syndrom hinweisen, bei dem eine biallelische Inaktivierung eines DNA-Reparaturgens, bevorzugt des PMS2-Gens, in der Keimbahn vorliegt (Pai RK, Pai RK 2016, Boland et al. 2018).
Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass MSI-H auch bei circa 15 % der nicht Lynch-Syndrom-assoziierten KRK auftritt und in diesen Fällen sehr häufig auf eine somatische Hypermethylierung des MLH1-Gens und einem damit verbundenen Expressionsverlust zurückzuführen ist. Kennzeichnend für die Karzinogenese dieser Tumoren ist das Auftreten einer aktivierenden Mutation im BRAF-Gen (V600E), das für eine Serin-Threonin-Kinase kodiert. Eine BRAF-Mutation in einem MSI-H-Karzinom, das einen Expressionsverlust und/oder eine Hypermethylierung des MLH1-Gens zeigt ist in ca. 70 % dieser Fälle nachweisbar und weist sehr stark auf einen nicht Lynch-Syndrom-assoziierten Tumor hin (Pai RK, Pai RK 2016, Boland et al. 2018, Parsons et al. 2012). In seltenen Fällen können jedoch auch BRAF-Mutationen im Tumor von Lynch-Syndrom-Patienten auftreten, so dass insbesondere bei positiven Bethesda-Kriterien eine humangenetische Beratung und gegebenenfalls eine weitere molekulare Abklärung erfolgen sollte.
Methodik: Bei der immunhistochemischen Untersuchung werden vier Antikörper (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) eingesetzt. KRK, die in weniger als 10 % der Tumorzellen eine nukleäre immunhistochemische Farbreaktion zeigen, werden negativ gewertet. In den meisten Fällen ist die Immunreaktion im gesamten Tumorschnitt negativ. Normalschleimhaut dient als positive interne Kontrolle (z. B. nukleäre Expression der Enterozyten im Kryptengrund, Lymphozyten, Stromazellen). Immunhistochemische Analysen werden an Schnitten der Tumorpräparate durchgeführt. Im Falle einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom wurde ein Verlust bzw. eine deutliche Reduktion insbesondere der MSH6- und PMS2-Expression beschrieben, ohne dass eine Mutation in diesen Genen nachgewiesen wurde. Wenn möglich sollte die Untersuchung in diesen Fällen an der prätherapeutischen Biopsie durchgeführt werden Chen et al. 2017, Pai RK, Pai RK 2016).

Mutationsanalysen der DNA-Reparaturgene

Bei der Analyse von Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms, wurden 74–87 % der Mutationen in den Genen MLH1 und MSH2 gefunden, 8–18 % im MSH6-Gen und 2–7 % im PMS2-Gen (Steinke et al. 2014, Peltomaki

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

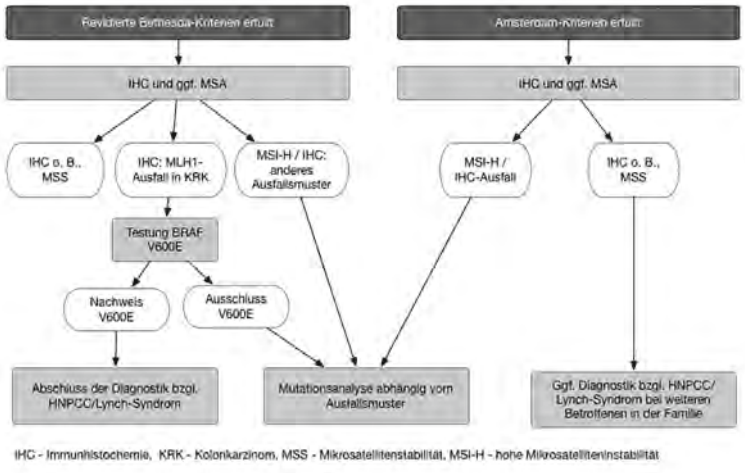


Abbildung 4 Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf HNPCC/Lynch-Syndrom IHC: Immunhistochemie; KRK: kolorektales Karzinom; MSS: Mikrosatellitenstabilität; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität

P 2016) (www.insight-group.org; www. med.mun.ca/MMRvariants). Die Mutationen treten über alle Genbereiche verteilt auf. Bei Patienten, welche nicht die Bethesda-Kriterien erfüllten, wurden bei der Analyse multipler Genen vermehrt Mutationen in MSH6 und PMS2 nachgewiesen.

Es findet sich ein relativ hoher Anteil an Missense-Mutationen, deren Pathogenität oft schwer zu interpretieren ist. Die Beurteilung der Pathogenität dieser Mutationen beinhaltet optimalerweise die Integration genetischer, bioinformatischer und funktioneller Daten und eine entsprechende, möglicherweise pathogene Klassifikation ist für einen großen Anteil der Missensemutationen in den genannten Datenbanken hinterlegt. Ungewöhnliche Inaktivierungsmechanismen, wie eine Methylierung der Promoterregion, die bereits in der DNA aus Blutlymphozyten nachweisbar ist, sogenannte Epimutationen, wurden für das MLH1-Gen in 2–13 % von Lynch-Syndrom Patienten mit einem Expressionsverlust des MLH1-Gens im Tumor und ohne Nachweis eine MLH1-Keimbahnmutation beschrieben (Peltomaki P 2014). Für das MSH2-Gen wurde eine Beeinträchtigung der Transkription aufgrund einer DNA-Methylierung nachgewiesen, die auf einer größeren Deletion des benachbarten EPCAM-Gens beruht. EPCAM-Deletionen variieren von 0 %–9 % von Lynch-Syndrom-Patienten mit Expressionsverlust von MSH2 im Tumor und ohne Nachweis einer MSH2 Keimbahnmutation (Peltomaki P 2014, Kuiper et al. 2011).

In den letzten Jahren wurden aufgrund umfassender Sequenzieranalysen von Tumoren von Patienten mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, aber ohne Nachweis einer Keimbahnmutation, zwei somatische Mutationen im Tumor in bis zu 60–70 % dieser Fälle nachgewiesen. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Mehrzahl dieser Fälle um Patienten mit sporadisch aufgetretenen Tumoren handelt. In seltenen Fällen wurden in diesen Patienten Keimbahnmutationen in anderen prädisponierenden Genen, wie der DNA-Polymerase POLE, POLD1 oder bialle-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

lische MUTYH- und MSH3- Mutationen nachgewiesen (Adam et al. 2016, Boland et al. 2018, Carethers et al. 2015, Lorans et al. 2018).

HNPCC/Lynch-Syndrom-Diagnostik

Die Untersuchung wird bei Erfüllung bestimmter klinischer Kriterien als Stufendiagnostik durchgeführt, wobei die wesentlichsten Daten zur Risikopräzisierung, die Bestimmung der Risikokriterien und die Differenzierung in MSI-H- und MSS-Tumoren sind (Abbildung 4).

Eine Untersuchung wird aktuell empfohlen bei:

- Patienten, welche die Amsterdam II-Kriterien erfüllen (S3-Leitlinie KRK).
- Patienten, welche die revidierten Bethesda-Kriterien erfüllen (S3-Leitlinie KRK).
- Patientinnen mit Endometriumkarzinom unter 60 Jahren (S3-Leitlinie Endometriumkarzinom).

Der Ablauf der Diagnostik unterscheidet sich jeweils und wird für die einzelnen Situationen im Folgenden dargestellt.
Amsterdam II-Kriterien erfüllt:
Es wird anhand des Tumorgewebes eine Mikrosatelliten- und eine immunhistochemische Analyse durchgeführt. Zeigt sich hier eine Mikrosatelliteninstabilität und ein Ausfall für eines der MMr-Gene in der Immunhistochemie, so wird eine gezielte Mutationsanalyse des in der immunhistochemischen Analyse auffälligen DNA-Reparaturgens durchgeführt. Erfüllt die Familie die Amsterdam-Kriterien, steht aber kein Tumor zur Verfügung, werden für einen Indexpatienten die DNA-Reparaturgene analysiert.
Revidierte Bethesda-Kriterien erfüllt:
Auch hier wird generell zunächst eine Untersuchung des Tumorgewebes auf Lynch-Syndrom-typische Veränderungen durchgeführt. Meist erfolgt hierbei initial eine immunhistochemische Analyse der MMR-Gene. Bei unauffälligem Befund sollte nach der S3-Leitlinie KRK zusätzlich eine Mikrosatellitenanalyse zum sicheren Ausschluss eines Lynch-Syndroms erfolgen. Beim Nachweis HNPCC-typischer Veränderungen im Tumor (und bei unsicheren Befunden) ist eine molekulargenetische Untersuchung der MMR-Gene entsprechend dem immunhistochemischen Ausfallsmuster indiziert. Bei einem Verlust von MSH2 im Tumor erfolgt eine ergänzende Deletionsanalyse des EPCAM-Gens.
Vor allem bei den Bethesda-positiven Patienten werden sich auch nicht Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankungen mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren und MLH1-Expressionsausfall ohne nachweisbare Keimbahnmutation in MLH1 finden. Diese Tumoren lassen sich zumindest in der Mehrzahl der Fälle durch den Nachweis einer BRAF-Mutation (nur in Kolonkarzinomen) oder einer Methylierung des MLH1-Promoters im Tumorgewebe (CIMP-pathway) erfassen. Selten findet sich eine Methylierung des MLH1-Promoters auch in den Blutzellen (sog. Keimbahnmethylierung). Diese Patienten sind wie Lynch-Syndrom-Patienten zu behandeln, in der Regel besteht jedoch für Familienangehörige keine Risikoerhöhung.
Endometriumkarzinom unter 60 Jahren (Bethesda-Kriterien nicht erfüllt):
Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom unter 60 Jahren sollte, auch wenn die Bethesda-Kriterien nicht erfüllt sind, nach der gerade in Konsultation befindlichen überarbeiteten S3-Leitlinie Endometriumkarzinom eine Untersuchung bezüglich eines

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Lynch-Syndroms erfolgen. Da jedoch 15–20% aller Endometriumkarzinome einen MMR-Defekt mit Ausfall von MLH1 und PMS2 aufweisen, die meisten davon aber nicht Lynch-Syndrom-assoziiert sind, sollte eine molekulargenetische Analyse der entsprechenden Gene nur nach Ausschluss einer MLH1-Promotormethylierung erfolgen.
Durch das stufenweise Vorgehen unter Einbeziehung der klinischen Kriterien soll vor allem eine möglichst kostengünstige diagnostische Abklärung erreicht werden. Allerdings muss bedacht werden, dass etwa 20% aller Lynch-Syndrom-Patienten nicht die klinischen Verdachts-Kriterien (revidierte Bethesda-Kriterien) erfüllen und somit nicht durch dieses Vorgehen erfasst werden. In anderen Ländern erfolgt deshalb bereits jetzt ein generelles Screening aller kolorektalen und z. T. auch aller Endometriumkarzinome hinsichtlich HNPCC-typischer Veränderungen.
Bei mehreren Adenomen in proximalen Anteilen des Dickdarms (Risikokriterien unter anderem nicht erfüllt) sollte differenzialdiagnostisch an folgende hereditäre Tumorentitäten gedacht werden:

- HNPCC-Syndrom mit Mutation in einem der DNA-Reparaturgene (Lynch-Syndrom)
- HNPCC-Syndrom ohne Mutation in einem der DNA-Reparaturgene
- Attenuierte FAP
- Serratierte (hyperplastische) Polyposis mit vorwiegend serratierten Adenomen
- CMMRD-Syndrom aufgrund einer biallelischen Inaktivierung eines DNA-Reparaturgens.

Die klinische Differenzialdiagnose ist oft schwierig, da es in allen Fällen zu einer sehr unterschiedlichen Anzahl von Adenomen kommen kann. Eine differenzialdiagnostische Unterscheidung ist aber hinsichtlich der Gestaltung des Vor- und Nachsorgeprogrammes wichtig und nur unter Einbeziehung molekulargenetischer Untersuchungen zu treffen. Hierzu gehören die Mikrosatelliten- und immunhistochemische Analyse des Karzinomgewebes sowie die entsprechende Genanalytik.
Primäre Ansprechpartner bezüglich einer HNPCC/Lynch-Syndrom-Abklärung sind die spezialisierten Kliniken und die humangenetischen Beratungsstellen. Bei eventuellen Unklarheiten kann eine schriftliche oder telefonische Rücksprache mit entsprechenden Zentren erfolgen, in speziellen Fällen ist eine Vorstellung in den eingerichteten Spezialsprechstunden möglich. Werden die Eingangskriterien erfüllt oder ist eine differenzialdiagnostische Abklärung sinnvoll, sollte eine immunhistochemische Untersuchung und eine Mikrosatellitenanalyse über die beteiligten Pathologischen Institute in die Wege geleitet werden. Als Referenz-DNA für die Mikrosatellitenanalyse kann die DNA aus nicht tumoröser Schleimhaut ausgehend von Paraffinmaterial oder die DNA aus Lymphozyten (EDTA-Blutprobe) verwendet werden. Eine Keimbahnmutationsanalyse erfolgt ausgehend von der DNA aus EDTA-Blut und nur nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten. Eine Befundmitteilung an den Ratsuchenden bzw. Patienten wird ausschließlich im Rahmen eines ärztlichen Gesprächs bzw. einer genetischen Beratung vorgenommen.

Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) Syndrom

Keimbahnmutationen in den DNA-Reparaturgenen, die im Rahmen des Lynch-Syndroms auftreten, sind heterozygot, d. h. sie betreffen nur ein Allel. Entsprechend der Inaktivierung klassischer Tumorsuppressorgene muss das noch vorhan-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

dene Wildtypallel durch eine weitere Mutation inaktiviert werden, damit es zur Tumorentstehung kommt. In den letzten Jahren wurden jedoch vermehrt Patienten identifiziert, die bereits eine biallelische Inaktivierung eines DNA-Reparaturgens, bevorzugt des PMS2-Gens und auch vermehrt des MSH6-Gens, in der Keimbahn aufwiesen. Dieses Krankheitsbild wird als „constitutional mismatch repair-deficiency" (CMMRD)-Syndrom bezeichnet. Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten multipler Adenome im Kolon, kolorektaler Karzinome, von Dünndarmkarzinomen, Hirntumoren, Leukämie und Lymphomen, die sich bereits im Kindesalter oder jungem Erwachsenenalter manifestieren. Typisch ist auch das Auftreten von Cafe-au-lait-Flecken, ähnlich wie sie bei der Neurofibromatose 1 beobachtet werden. Die Mehrheit dieser Patienten weist keine „klassische Familienanamnese" im Sinne eines Lynch-Syndroms auf (Durno et al. 2017).

HNPCC-Patienten ohne Keimbahnmutation in einem der DNA-Reparaturgene

Klinische Beschreibung

Patienten, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen, weisen in 60 % der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität und einen Expressionsausfall eines der DNA-Reparaturgene auf. Bei den übrigen Patienten, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine erbliche Prädisposition zugrunde liegt, sind die genetischen Ursachen weitgehend unklar, das Kollektiv ist jedoch klinisch relativ gut charakterisiert. Diese Patienten werden dem sogenannten „familial colorectal cancer type X „(FCCTX) Syndrom zugeordnet.
Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in diesen Familien in der Regel über dem 50. Lebensjahr, die Lokalisation der Tumoren ist im distalen Kolon bzw. im Rektum. Die Histologien gleichen denen sporadischer KRK, sie weisen keine Mikrosatelliteninstabilität auf, es ist daher nicht von einer verkürzten Adenom-Karzinom-Sequenz auszugehen. Weitere mit dem Lynch-Syndrom assoziierte Tumorerkrankungen werden in den betroffenen Familien eher nicht beobachtet (Zetner DB, Bisgaard ML 2017).

Genetische Grundlagen

Hinsichtlich der Genetik liegen hier vermutlich polygene Erbgänge zugrunde, für Familien mit deutlicher KRK-Belastung sind monogene Erbgänge anzunehmen, diese Familien erfüllen nicht selten die Amsterdam-Kriterien. Keimbahnmutationen in der Exonuklease-Domäne der DNA-Polymerasen E und D1 wurden als Ursache für das familiäre Auftreten multipler Adenome und kolorektaler Karzinome in jungem Lebensalter identifiziert und wird als polymerase proofreading associated polyposis (PAPP) bezeichnet (Pal.les et al. 2013). Weiterhin wurden Mutationen im BMPR1A-Gen, das bekannterweise bei einem juvenilen oder gemischten Polyposis-Syndrom mutiert vorliegen kann, in RPS20 einem Gen das für ein ribosomales Protein kodiert sowie in Semaphorin A (SEMA4A) in Amsterdam-1-Familien oder in Familien, die die Bethesda-Kriterien erfüllen, nachgewiesen (Zetner DB, Bisgaard ML 2017). Die Daten zur Mutationsfrequenz dieser Gene sind derzeit noch limitiert. Insgesamt handelt es sich um eine molekular sehr heterogene Gruppe. Solange eine genetische Differenzierung nicht eindeutig möglich ist, sollte man bei der Erfüllung der Amsterdam-Kriterien der gesamten Familie eine intensivierte Vorsorge empfehlen. Sind die Amsterdam-Kriterien nicht erfüllt, sollte zumindest

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

allen erstgradig verwandten Familienmitgliedern eine intensivierte Vorsorge angeboten werden (Abbildung 5).

Lynch-like Syndrom

Das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität ohne Nachweis einer Keimbahnmutation in den MMR-Genen bei Patienten die die Bethesda-Kriterien erfüllen. Ursache sind häufig zwei somatische Mutationen im Tumor.
Ähnlich dem Lynch-Syndrom sind die Patienten häufig jünger (53.7 Jahre). Das Risiko für Familienmitglieder an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken (SIR 2.12) liegt im Vergleich zu Lynch-Syndrom Patienten jedoch deutlich niedriger. Entsprechendes gilt auch für das Auftreten extrakolonischer Tumoren (SIR 1.69). Eine ursächlich molekulare Ursache ist derzeit häufigunklar und es ist von sehr heterogenen Ätiologien auszugehen, wobei in seltenen Fällen, wie in Abbildung 1 dargestellt, ein Lynch-like Syndrom in Assoziation mit bestimmten Polyposis-Syndromen, wie z. B. MAP oder MSH3 auftreten kann (Carethers et al. 2015).
Vorsorge erfolgt entsprechend Abbildung 5.

HNPCC/Lynch-Syndrom – therapeutische Aspekte

Onkologische Therapie und prophylaktische Operationen

Etablierte Richtlinien in der Onkologie und onkologischen Chirurgie gelten auch für Patienten mit Lynch-Syndrom. Dementsprechend ist die Indikation zur erweiterten Resektion bei synchronen Zweitmanifestationen des Kolon gegeben, eine generelle Indikation zur Kolektomie bei Kolonkarzinompatienten mit nachgewiesener MMR-Keimbahnmutation besteht aber bisher nicht. Grundsätzlich ist im Rahmen der onkologischen Therapie von Patienten mit gesichertem oder verdächtigem Lynch-Syndrom immer an das Vorliegen weiterer Tumorerkrankungen des Kolons und Rektums sowie der anderen typischen Tumorentitäten zu denken, was z. B. auch bei einer Laparotomie/operativen Exploration (Inspektion des inneren Genitale, Revision des gesamten Dünndarms) zu berücksichtigen ist.

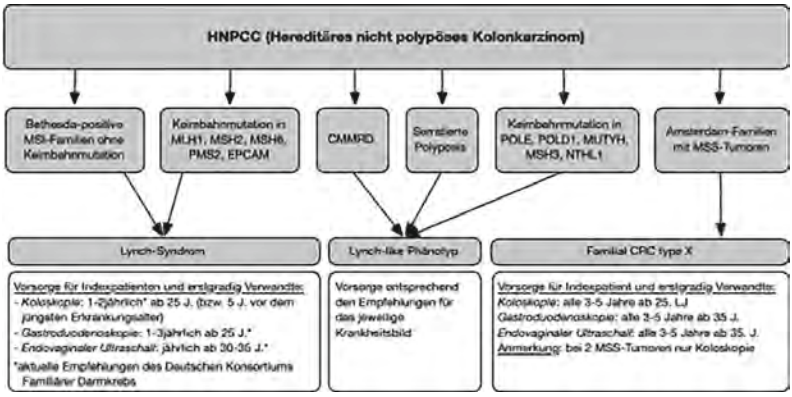


Abbildung 5 HNPCC-Phänotypen und Vorsorge
MSI: mikrosatelliteninstabil; MSS: mikrosatellitenstabil; CMMRD: Constitutional mismatch repair deficiency; CRC: colorectal cancer

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Für das Endometriumkarzinom ist die prophylaktische Hysterektomie nach abgeschlossener Familienplanung zu erwägen (was auch in den S3-Leitlinien KRK und Endometriumkarzinom empfohlen wird), da die bislang in Studien evaluierten Vorsorgemaßnahmen (endovaginaler Ultraschall, Endometriumbiopsie) keine ausreichende Sensitivität gezeigt haben.
Für das Ovarialkarzinom ist postmenopausal vor allem bei Mutation in MLH1 oder MSH2 ebenfalls die prophylaktische Adnexektomie zu überlegen.
Es gibt Hinweise darauf, dass beim Lynch-Syndrom aufgrund der eingeschränkten DNA-Reparaturfunktion Mutationen akkumulieren, die zu einer Veränderung der Oberflächenproteine und zur Entstehung von Neopeptiden führen. Dies könnte eine Immunantwort induzieren, die einer Metastasierung entgegenwirkt. Das ist eine wahrscheinliche Erklärung dafür, dass Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Karzinomen durchschnittlich eine bessere Prognose haben als Patienten mit vergleichbaren mikrosatellitenstabilen Karzinomen. Falls diese Überlegungen zutreffen, könnte eine adjuvante Chemotherapie über eine Reduktion der Immunantwort den zu erwartenden Nutzen der Therapie teilweise wieder aufheben. Entsprechend zeigte eine retrospektive Auswertung von fünf Therapiestudien, dass Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Kolonkarzinomen keinen Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie im Tumorstadium II oder III erzielten. Die Bestimmung des Mikrosatelliten-Status wird deshalb zunehmend für die Festlegung des therapeutischen Vorgehens herangezogen. Bislang wird allerdings kein Unterschied zwischen sporadischen und Lynch-Syndrom-assoziierten MSI-Tumoren gemacht.
Aktuell werden PD-1-Inhibitoren, welche das Immunsystem stimulieren, in Studien zur Therapie mikrosatelliten-instabiler Kolonkarzinome eingesetzt, nachdem eine Phase II-Studie ein deutlich besseres Ansprechen dieser Tumoren im Vergleich zu mikrosatelliten-stabilen Karzinomen gezeigt hatte (Le DT et al. 2015). Es ist anzunehmen, dass auch dies in Zusammenhang mit der durch Frameshift-Peptide vermittelten starken Immunogenität der MSI-Tumoren steht.

Vorsorge und medikamentöse Prävention

Große Bedeutung hat die Diagnose eines HNPCC-Syndroms bzw. der Verdacht auf eine HNPCC-Erkrankung hinsichtlich einer frühzeitigen erweiterten Tumorvorsorge bzw. -nachsorge in Abhängigkeit von den molekulargenetischen Analyseergebnissen (Abbildung 5).
Zu berücksichtigen sind dabei folgende grundsätzliche Aspekte:

- Notwendigkeit erweiterter und lebenslanger Früherkennungs- bzw. Nachsorgeuntersuchungen für den tumorerkrankten Indexpatienten
- Ausweitung der Vorsorgeuntersuchungen auf formalgenetisch mögliche Risikopersonen in der Familie
- Bei Nachweis einer krankheitsverursachenden MMR-Mutation: Durchführung einer molekulargenetischen Familienuntersuchung zum Einschluss von Anlageträgern der familiären Mutation in ein erweitertes Früherkennungsprogramm bzw. Ausschluss gesunder Familienmitglieder ohne Nachweis der familiären Mutation

Kolonkarzinom: Bei 2- bis 3-jährigen Koloskopieintervallen kommt es zu fortgeschrittenen Intervallkarzinomen, so dass die S3-Leitlinie KRK ab dem Alter von 25

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Jahren (bzw. 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie) Koloskopien in 1–2jährigen Intervallen empfiehlt. Im europäischen Ausland werden Intervalle zwischen 1 und 3 Jahren empfohlen.
Endometriumkarzinom: Der Vergleich verschiedener Vorsorgestrategien bei 647 Frauen mit MMR-Mutation zeigt, dass endovaginale Ultraschalluntersuchungen bei prämenopausalen Frauen nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Bei der Kombination von endovaginalem Ultraschall und Endometriumbiopsie (Biopsie mit Pipelle oder Hysteroskopie) könnten frühe Karzinome diagnostiziert werden, wobei die Biopsieverfahren als sehr unangenehm erlebt werden, was die Compliance einschränkt. Insgesamt ist die Effektivität der hier genannten Verfahren unklar, weshalb eine entsprechende Vorsorge in der aktuellen S3-Leitlinie Endometriumkarzinom nicht generell empfohlen wird. Wir halten eine jährliche gynäkologische Untersuchung der Patientinnen zumindest mit einer vaginalen Sonographie weiterhin für sinnvoll.
Urothelkarzinom: Die Urinzytologie kann entsprechend den Daten des Deutschen Konsortiums Familiärer Darmkrebs (ehem. HNPCC-Konsortium) nicht zur Früherkennung der seltenen Urothelkarzinome empfohlen werden, da die Tumorzellen sehr gut ausdifferenziert sind und nicht erkannt werden. Auch Blasenspiegelungen haben sich als nicht effektiv erwiesen, da 50 % der Urothelkarzinome die oberen Harnwege betreffen. Sensitiv ist eine Analyse bezüglich einer Hämaturie und einer Ultraschalluntersuchung der Harnwege und Blase vor allem für männliche Patienten im Alter von 50–70 Jahren, da hier die höchste Tumorinzidenz vorliegt. Aufgrund fehlender prospektiver Daten gibt es in den Leitlinien aktuell jedoch keine entsprechenden Vorsorgeempfehlungen.
Magen-, Dünndarmkarzinom: Es liegen meist Karzinome vom intestinalen Typ vor, die in der Gastroskopie als frühe Läsionen erkennbar sind. Als zusätzlicher Risikofaktor gilt eine Helicobacter-pylori-Infektion, diese sollte ausgeschlossen sein oder behandelt werden. Da die Karzinome des Dünndarms meist proximal lokalisiert sind (43 % Duodenum, 33 % Jejunum) wird vom Deutschen Konsortium Familiärer Darmkrebs (ehem. HNPCC-Konsortium) ab dem Alter von 35 Jahren eine jährliche Gastroskopie mit Einsicht des proximalen Dünndarms empfohlen. Von den europäischen Experten wird diese Früherkennung nur im Rahmen von Studien empfohlen.
Prostata-, Brust-, Pankreaskarzinom: keine Empfehlung zur intensivierten Früherkennung.

Die entsprechenden Vorsorgemaßnahmen sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

- Chemoprävention:
  Eine große Studie an gesicherten Lynch-Syndrom-Patienten (Mathers et al. 2012) konnte zeigen, dass die regelmäßige Einnahme von Aspirin über einen längeren Zeitraum das Risko für KRK senken kann. Der Effekt der Risikoreduktion setzt nach fünf Jahren Aspirineinnahme ein, je nach Compliance kann die Risikoreduktion für KRK innerhalb von 10 Jahren bei 50 % liegen, auch für assoziierte Karzinome ließ sich eine Risikoreduktion nachweisen. Dosierungen zwischen 70–100 mg sind vermutlich nicht weniger wirksam als höhere Dosierungen. In einer erneuten Studie (CAPP3) soll die Dosisfindung erfolgen. Die Option der Einnahme von 100 mg Aspirin täglich sollte mit Anlageträgern diskutiert werden.
- Lifestyle:
  Rauchen und ein hoher BMI erhöhen das Risiko für KRK (Pande et al. 2010, van Duijnhoven et al. 2013).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Vorsorge bei Familiärem Kolorektalen Karzinom Typ X

Bei Familien, welche die Amsterdam-Kriterien erfüllen, ohne dass im Tumorgewebe Hinweise auf einen MMR-Defekt gefunden werden, spricht man von einem Familiären Kolorektalen Karzinom Typ X. In diesen familiären Fällen liegt keine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz vor, für sehr kurzfristige Vorsorgeintervalle gibt es daher keine Indikation. Da die Familienanamnese jedoch weiterhin deutliche Hinweise auf ein erbliches Tumorsyndrom aufweist und nicht sichergestellt ist, dass es sich bei dem untersuchten Tumor nicht um einen zufällig aufgetretenen sporadischen Tumor innerhalb einer Familie mit erblichem Tumorsyndrom handelt, werden der Familie zunächst weiterhin engmaschige Vorsorgeuntersuchungen empfohlen (Abbildung 5). Die Intervalle für die Vorsorgeuntersuchungen (entsprechend den Empfehlungen für das Lynch-Syndrom) werden aber in diesen Fällen nach der S3-Leitlinie KRK auf alle 3–5 Jahre erweitert. Da beim Ausschluss eines MMR-Defektes in mindestens zwei Indextumoren der Familie das Vorliegen eines HNPCC/Lynch-Syndroms sehr unwahrscheinlich ist und sich somit sich keine Risikoerhöhung für Lynch-Syndrom-assoziierte Tumorerkrankungen ergibt, kann die Vorsorge auf das Kolon beschränkt werden. In den jeweils betroffenen Familien sollte 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter mit Koloskopien begonnen werden, unauffällige Befunde können im Abstand von 3–5 Jahren kontrolliert werden, bei pathologischen Befunden gelten die etablierten Richtlinien.

Hereditäre Aspekte sonstiger gastrointestinaler Erkrankungen

Magenkarzinom

Es liegen ausreichende epidemiologische und molekularbiologische Daten vor, die einen hereditären Hintergrund auch beim Magenkarzinom aufzeigen.

Klinik und Genetik

Magenkarzinom mit Assoziation zum HNPCC/Lynch-Syndrom

Klinisch präsentieren sich die Indexpatienten mit einer Familienanamnese, die entweder nur Magenkarzinome, Magenkarzinome und andere Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren oder überwiegend Lynch-Syndrom-assoziierte Tumoren mit nur einzelnen Magenkarzinomen zeigen. Ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome wurde vor allem für MSH2- als auch MLH1-Mutationsträger nachgewiesen und liegt bei ca. 7 % bzw. 8 % (Moller et al. 2017).

Hereditäres diffuses Magenkarzinom Syndrom

Eine familiäre Häufung diffuser Magenkarzinome mit z. T. sehr früher Tumormanifestation ist verdächtig für das Vorliegen einer E-Cadherin-Keimbahnmutation (Fitzgeral.d et al. 2010). Assoziiert können vor allem lobuläre Mammakarzinome auftreten.
Bei Vorliegen entsprechender familienanamnestischer Kriterien und einem histopathologisch gesicherten Auftreten eines diffusen Magenkarzinoms bei den be-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

troffenen Familienmitgliedern werden in 14 %–40 % der Fälle Keimbahnmutationen im E-Cadherin-Gen nachgewiesen (Oliveira et al. 2015, Hansford et al. 2015, van der Post et al. 2015).

Eine Keimbahnmutationsanalyse wird aktuell bei folgenden familienanamnestischen Kriterien empfohlen (van der Post et al. 2015).

- zwei oder mehr an einem Magenkarzinom erkrankte Familienmitglieder ohne Altersbegrenzung, mit zumindest einem histopathologisch gesicherten diffusen Magenkarzinom
- Patienten mit diffusen Magenkarzinom unter 40 Jahren
- Familien mit diffusen Magenkarzinom und lobulären Mammakarzinom mit einer Erstdiagnose unter 50 Jahren

Das Risiko für Keimbahnmutationsträger bis zum Alter von 80 Jahren an einem Magen-karzinom zu erkranken, liegt bei 70–80 % für Männer und bei 56–80 % für Frauen (Fitzgerald et al. 2010, Hansford et al. 2015).
Für das lobuläre Mammakarzinom wird ein Risiko von 42–60 % für Frauen angegeben (Fitzgerald et al. 2010, Hansford et al. 2015). Familiäre Häufungen von Magenkarzinomen des intestinalen Typs sind nicht auf E-Cadherin-Keimbahnmutationen zurückzuführen.
In Familien mit diffusen Magenkarzinomen und ohne Keimbahnmutation im E-Cadherin-Gen wurden in geringer Häufigkeit Keimbahnmutationen in anderen Genen, unter anderem in α-Catenin (CTNNA1), BRCA2 und PALB2 nachgewiesen (Hansford et al. 2015, Weren et al. 2018, Fewings et al. 2018). Insgesamt spielen diese Gene als prädisponierenden Gene für Magenkarzinome eine eher untergeordnete Rolle.

Magenkarzinom bei proximaler Polyposis

Beim erblichen Magenkarzinom mit proximaler Polyposis handelt es sich um ein seltenes, autosomal dominant vererbbares Syndrom, das durch ein Auftreten multipler Polypen im Korpus und Fundus des Magens gekennzeichnet ist. Hin wieder kommt es auch zum Auftreten von Polypen im Darm. In der Literatur ist es unter dem Begriff GAPPS (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach) beschrieben. In den betroffenen Familien wurden Keimbahnmutationen im Promoter des APC-Gens nachgewiesen (Li et al. 2016).

Magenkarzinome im Rahmen anderer hereditärer Erkrankungen

Eine gegenüber der Normalbevölkerung höhere Inzidenz an Magenkarzinomen ist im Rahmen der FAP (APC), des Peutz-Jeghers (STK11)- und des Li-Fraumeni-Syndroms (p53) beschrieben.

Familiäre Magenkarzinomhäufung unklarer Genese

Grundsätzlich können familiäre Magenkarzinomhäufungen gezeigt werden, die klinisch und molekularbiologisch keine Assoziation zu bekannten hereditären Erkrankungen aufweisen. Neben exogenen Einflussfaktoren oder einer zufälligen Häufung könnten hier auch Keimbahnmutationen in bisher noch unbekannten Genen oder auch polygene Risikofaktoren verantwortlich sein.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Therapeutische Aspekte

Familienmitglieder mit einer klinischen oder molekularbiologischen Disposition zum Magenkarzinom sollten im Falle eines Nachweises von Helicobacter pylori einer konsequenten Eradikationstherapie unterzogen werden. Protektive diätetische Maßnahmen mit unter anderem hoher Ascorbinsäure-Aufnahme können empfohlen werden.
Da beim diffusen Magenkarzinom keine realistischen Optionen für eine Früherkennung bestehen, soll bei Nachweis einer Keimbahnmutation im E-Cadherin-Gen, entsprechend den S3-Leitlinien, dem Patienten zu einer prophylaktischen, totalen Gastrektomie geraten werden (Moehler et al. 2011). Aufgrund der aktuellen Literatur ist im Rahmen einer prophylaktischen Gastrektomie vorzugsweise eine Pouchrekonstruktion zu empfehlen. In den meisten der bisher prophylaktisch entfernten Mägen von E-Cadherin-Keimbahnmutationsträgern wurden trotz präoperativ unauffälligem endoskopisch-makroskopischen Befund histologische Tumorvorstufen oder manifeste Frühkarzinome gefunden (Oliveira et al. 2015, van der Post et al. 2015).

Früherkennung und Nachsorge

Bei deutlicher familiärer Magenkarzinomhäufung sollten bei Risikopersonen (Mutationsträger, erstgradig Verwandte bei fehlendem Mutationsnachweis) jährliche Endoskopien mindestens 5 Jahre vor der jüngsten Tumormanifestation in der Familie erfolgen. Im Falle einer E-Cadherin-Keimbahnmutation kann die Untersuchung von Kindern und Jugendlichen erforderlich sein. Mit Ausnahme des Siegelringzellkarzinoms in situ oder eines sehr seltenen Adenomnachweises sind keine sicheren prämalignen Veränderungen bekannt.
Bei einer familiären Häufung von Magenkarzinomen bei unklarer Genese liegen keine standardisierte Vorsorgeempfehlungen vor und sind individuell zu treffen.

Pankreaskarzinom

Für das Pankreaskarzinom sind eine Reihe von hereditären Erkrankungen bekannt, die mit einem erhöhten Risiko für diese Tumorentität einhergehen. 5–12 % aller Pankreaskarzinome liegen relativ unabhängig vom Erkrankungsalter Mutationen in BRCA2 zugrunde, was therapeutische Konsequenzen hat (Dragani TA 2010, Matsubayashi H 2011, Carrera et al. 2017, Lowery et al. 2018). Einen Überblick über diese Erkrankungen gibt Tabelle 6. Autosomal rezessiv vererbte Mutationen in SPINK, PRSS1 und CFTR können zu einer chronischen Pankreatitis führen, das Risiko für ein Pankreaskarzinom ist primär nicht erhöht, dieses korreliert mit dem Ausmaß der Pankreatitis und variiert somit abhängig vom Krankheitsverlauf.

Genetische Beratung

In der humangenetischen Diagnostik kann jeder Arzt eine genetische Diagnostik veranlassen. Lediglich die prädiktive Diagnostik ist einem Facharzt für Humangenetik oder einem Facharzt mit der Weiterbildung zur fachspezifischen genetischen Beratung vorenthalten. Bei jeder genetischen Diagnostik sollte ein humangenetisches Beratungsgespräch angeboten werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

In der humangenetischen Beratung wird der Patient über den Ablauf einer genetischen Diagnostik und die Bedeutung der Ergebnisse für ihn und seine Familie informiert. Bei der molekulargenetischen Diagnostik werden alle differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Tumorsyndrome berücksichtigt.
In Abhängigkeit von den Ergebnissen wird eine dem genetischen Befund angepasste Vorsorgeempfehlung für den Patienten und seine Familie festgelegt. Weitere Familienmitglieder, die ggfs. an einer prädiktiven Diagnostik interessiert sind, können gerne ebenfalls ein humangenetisches Beratungsgespräch in Anspruch nehmen. Der Familie wird empfohlen sich in regelmäßigen Abständen von mehreren Jahren erneut vorzustellen, um die Vorsorgeempfehlungen an das jeweilige Alter der Familienmitglieder und an die neuen Erkenntnisse anzupassen.
Bei folgenden Konstellationen sollte an das Vorliegen einer erblichen Tumorerkrankung gedacht und eine humangenetische Abklärung bzw. Beratung veranlasst werden:

- Eine Tumorerkrankung vor dem 50. Lebensjahr
- Zwei Tumorerkrankungen der selben Art im mittleren Lebensalter
- Drei Tumorerkrankungen in der Familie unabhängig vom Alter

Tabelle 6 Pankreaskarzinome in hereditären Erkrankungen modifiziert nach (Carrera et al. 2017; Dragani 2010; Langner 2017; Lowery et al. 2018; Matsubayashi 2011).

Syndrom	Gen	-fache Risikoerhöhung
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11	76–132
Hereditäre Pankreatitis	PRSS1, SPINK1	50–70
Pankreaskarzinom-		
Melanom-Syndrom	CDKN2A	13–22
Hereditäres Mamma-, Ovarialkarzinom	BRCA1, BRCA2, PALB2	2,3–77
Lynch-Syndrom	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	9
FAP-Syndrom	APC	4,5
Li Fraumeni-Syndrom	TP53	7
Ataxia teleangiectatica -	ATM	<5
Zystische Fibrosis	CFTR	<5

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Quintessenz

- Die häufigsten Formen der adenomatösen Polyposis coli werden durch Mutationen im APC- oder MUTYH-Gen verursacht.
- Seltenere formen werden durch Mutationen in POLD1, POLE, NTHL1 und MSH3 verursacht. Bei diesen Formen können die Karzinome eine Mikrosatelliteninstabilität aufweisen und sind letztlich auch aufgrund der geringen Anzahl von Adenomen eine Differentialdiagnose zum Lynch-Syndrom.
- Die serratierte Polyposis entsteht über den CIMP pathway, auch hier können die Karzinome eine Mikrosatelliteninstabilität aufweisen. Meist handelt es sich um sporadische Fälle, dennoch ist zumindest für erstgradig verwandte Familienmitglieder eine Risikoerhöhung auszusprechen. Die genetischen Ursachen sind noch unklar.
- Bei fast allen Polyposisformen gibt es assoziierte Tumorrisiken die in der Vorsorge zu berücksichtigen sind.
- Die klinische Diagnose eines HNPCC-Syndroms erfordert eine molekulargenetische Differenzierung bei Patienten mit einem Lynch-Syndrom und MSI-H-Tumoren und Patienten mit MSS-Tumoren. Die Differenzierung ist wichtig, da nur beim Lynch-Syndrom eine verkürzte Adenom-Karzinom-Sequenz vorliegt, die kurzfristige Vorsorgeintervalle notwendig macht. Ebenso ergibt sich nur hier eine Risikoerhöhung für assoziierte Tumorerkrankungen, die ebenfalls in der Vorsorge des Indexpatienten, aber natürlich auch bei den übrigen Risikopersonen in der Familie zu berücksichtigen ist.

Erklärung zu Interessenkonflikten

P. Zimmermann hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von AbbVie, Takeda und Falk Foundation e.V. erhalten. J. Neumann hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche, Pfizer, MSD, Falk und Pierre Fabre erhalten. H. Vogelsang war Schatzmeister bei Münchener Endokrines Symposium e.V. und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Shire erhalten. G. Keller, V. Steinke-Lange, M. Gross, S. Langer-Freitag, U. Nitsche, E. Holinski-Feder und H. Algül geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Literatur

Adam R, Spier I, Zhao B et al (2016) Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis Am J Hum Genet 99:337-351

Ahadova A, Gallon R, Gebert J et al (2018) Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome Int J Cancer 143:139-150

Bellido F, Pineda M, Aiza G et al (2016) POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance Genet Med 18:325-332

Benech N, Walter T, Saurin JC (2017) Desmoid Tumors and Celecoxib with Sorafenib N Engl J Med 376:2595-2597

Bennett KL, Mester J, Eng C (2010) Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome JAMA 304:2724-2731

Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR (2018) Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes CA Cancer J Clin 68:217-231

Carethers JM (2017) Microsatellite Instability Pathway and EMAST in Colorectal Cancer Curr Colorectal Cancer Rep 13:73-80

Carethers JM, Stoffel EM (2015) Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer World J Gastroenterol 21:9253-9261

Carrera S, Sancho A, Azkona E et al (2017) Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective Hered Cancer Clin Pract 15:9

Chen W, Swanson BJ, Frankel WL (2017) Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists Diagn Pathol 12:24

Ciavarella M, Miccoli S, Prossomariti A et al (2018) Somatic APC mosaicism and oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients Eur J Hum Genet 26:387-395

Clendenning M, Young JP, Walsh MD et al (2013) Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes BMPR1A, SMAD4, PTEN, MUTYH and GREM1 Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome PLoS One 8:e66705

Dragani TA (2010) Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics J Hepatol 52:252-257

Durno C, Boland CR, Cohen S et al (2017) Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer Gastroenterology 152:1605-1614

Durno CA, Holter S, Sherman PM et al (2010) The gastrointestinal phenotype of germline biallelic mismatch repair gene mutations Am J Gastroenterol 105:2449-2456

Fewings E, Larionov A, Redman J et al (2018) Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study Lancet Gastroenterol Hepatol

Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D et al (2010) Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research J Med Genet 47:436-444

Garrean S, Hering J, Saied A et al (2008) Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome Am Surg 74:79-83

Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al (2015) Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond JAMA Oncol 1:23-32

Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al (2016) Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types Nat Med 22:1342-1350

He EY, Wyld L, Sloane MA et al (2016) The molecular characteristics of colonic neoplasms in serrated polyposis: a systematic review and meta-analysis J Pathol Clin Res 2:127-137

Hearle N, Schumacher V, Menko FH et al (2006) Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome Clin Cancer Res 12:3209-3215

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al (2010) Hereditary and familial colon cancer Gastroenterology 138:2044-2058

Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al (2015) Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative Eur J Cancer 51:127-136

Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al (2011) Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome Hum Mutat 32:407-414

Langner C (2017) [Hereditary gastric and pancreatic cancer] Pathologe 38:164-169

Le DT, Uram JN, Wang H et al (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency N Engl J Med 372:2509-2520

Li J, Woods SL, Healey S et al (2016) Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant Am J Hum Genet 98:830-842

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al (2005) Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X JAMA 293:1979-1985

Llosa NJ, Cruise M, Tam A et al (2015) The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints Cancer Discov 5:43-51

Lorans M, Dow E, Macrae FA et al (2018) Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing Clin Colorectal Cancer 17:e293-e305

Lowery MA, Wong W, Jordan EJ et al (2018) Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms J Natl Cancer Inst

Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP et al (2009) Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation J Clin Oncol 27:3975-3980

Lynch PM, Morris JS, Wen S et al (2016) A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis Gastrointest Endosc 84:115-125 e114

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Mathers JC, Movahedi M, Macrae F et al (2012) Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial Lancet Oncol 13:1242-1249

Matsubayashi H (2011) Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals J Gastroenterol 46:1249-1259

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al (2011) [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"] Z Gastroenterol 49:461-531

Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al (2017) Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database Gut

Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al (2015) Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management Lancet Oncol 16:e60-70

Pai RK, Pai RK (2016) A Practical Approach to the Evaluation of Gastrointestinal Tract Carcinomas for Lynch Syndrome Am J Surg Pathol 40:e17-34

Palles C, Cazier JB, Howarth KM et al (2013) Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas Nat Genet 45:136-144

Pande M, Lynch PM, Hopper JL et al (2010) Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Clin Cancer Res 16:1331-1339

Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al (2012) Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification J Med Genet 49:151-157

Peltomaki P (2014) Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of Lynch syndrome Clin Genet 85:403-412

Peltomaki P (2016) Update on Lynch syndrome genomics Fam Cancer 15:385-393

Rivera B, Castellsague E, Bah I et al (2015) Biallelic NTHL1 Mutations in a Woman with Multiple Primary Tumors N Engl J Med 373:1985-1986

Ruschoff J, Heinmoller E, Hartmann A et al (2010) [Differential diagnostics of hereditary colorectal cancer syndromes. The role of pathology] Pathologe 31:412-422

Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ et al (2010) Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis Clin Gastroenterol Hepatol 8:731-733

Schulmann K, Engel C, Propping P et al (2008) Small bowel cancer risk in Lynch syndrome Gut 57:1629-1630

Shia J (2008) Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry J Mol Diagn 10:293-300

Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC et al (2011) Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis Colorectal Dis 13:1222-1229

Spier I, Drichel D, Kerick M et al (2016) Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases J Med Genet 53:172-179

Steinke V, Holzapfel S, Loeffler M et al (2014) Evaluating the performance of clinical criteria for predicting mismatch repair gene mutations in Lynch syndrome: a comprehensive analysis of 3,671 families Int J Cancer 135:69-77

Steinke-Lange V, Becker K, Behnecke A et al (2017) Syndrome mit breitem Tumorspektrum Medizinische Genetik 29:276-282

ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al (2015) Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk J Clin Oncol 33:319-325

Valle L (2017) Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis Clin Gastroenterol Hepatol 15:809-819

van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers J Med Genet 52:361-374

van Duijnhoven FJ, Botma A, Winkels R et al (2013) Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? Fam Cancer 12:285-293

Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM et al (2015) A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer Nat Genet 47:668-671

Weren RDA, van der Post RS, Vogelaar IP et al (2018) Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility J Med Genet

Wimmer K, Beilken A, Nustede R et al (2017) A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency Fam Cancer 16:67-71

Win AK, Dowty JG, Cleary SP et al (2014) Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer Gastroenterology 146:1208-1211 e1201-1205

Win AK, Jenkins MA, Dowty JG et al (2017) Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 26:404-412

Win AK, Walters RJ, Buchanan DD et al (2012) Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis Am J Gastroenterol 107:770-778

Yehia L, Niazi F, Ni Y et al (2015) Germline Heterozygous Variants in SEC23B Are Associated with Cowden Syndrome and Enriched in Apparently Sporadic Thyroid Cancer Am J Hum Genet 97:661-676

Zetner DB, Bisgaard ML (2017) Familial Colorectal Cancer Type X Curr Genomics 18:341-359

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.16

Ernährung bei gastrointestinalen Tumoren und therapie-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen

M. E. Martignoni, J. Holch, M. H. Schoenberg, C. Schäfer, K. W. Jauch

Schlagwörter

Mangelernährung • Tumorkachexie • Nutritional Risk Score • MUST-Score • Vitaminen und Mineralstoffen • Body-Mass-Index • Ernährungsstatus • enteralen Ernährung • parenterale Ernährung • Immunonutrition • MCT-Fetten

Ein reduzierter Ernährungszustand ist mit einer eingeschränkten Prognose und verminderten Lebensqualität assoziiert (Schwarz et al. 2017). Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung haben häufig eine unzureichende Nährstoffaufnahme. Es kommt hierbei in unterschiedlichem Ausmaß zu systemischen proinflammatorischen Prozessen mit Auswirkungen auf viele Stoffwechselwege.
Mangelernährung und systemische Inflammation führen zu Substanzverlust von Körperfett, Muskulatur, Haut und schließlich Knochen und Organen. Folgen sind ein Gewichtsverlust und eine Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Klinische Ursachen für eine Mangelernährung und Gewichtsverlust bei onkologischen Patienten beinhalten neben Anorexie und Mukositis einen Tumorbefall des Magen-Darm-Trakts. Das kann mit einer ungenügenden Kalorienaufnahme und tumorinduzierte Steigerungen des Energieverbrauchs verbunden sein. Eine verminderte Lebensqualität und eine schlechtere Prognose sind die Folge. Eine Tumorkachexie kann in vielen Fällen (bis zu 50 %) bereits zu einem frühen Zeitpunkt auftreten und ist bei mehr als 20 % der Tumorpatienten die Haupttodesursache. In Europa sind mittlerweile maligne Erkrankungen in 46 % der Fälle Grund für parenterale Heimernährungen. Die Daten belegen die Bedeutung einer optimierten enteralen und parenteralen Ernährung, deren wichtigste Grundzüge im Folgenden dargestellt werden (Luo et al. 2017).
Eine neue große europäische multizentrische Studie aus dem Jahr 2008 belegte, dass Mangelernährung einen relevanten Prognosefaktor für chirurgische und onkologische Patienten darstellt (Sorensen et al. 2008). Durch den Stress einer Operation oder eines Traumas wird eine hypermetabole und katabole Stoffwechsellage erzeugt, die mit einem erhöhten Eiweiß- und Energieverbrauch verbunden ist. Es kommt zur Umverteilung von Fett, Protein und Glykogen aus den zur Verfügung stehenden Reserven in Fett- und Muskelgewebe hin zu metabolisch aktiven Organen wie die Leber, Knochen, Organen sowie in das Immunsystem. Innerhalb weniger Tagen kann es auch bei an sonst komplikationslosem Verlauf zu einem relevanten Verlust an Eiweiß mit Abnahme der Muskelmasse um bis zu 30 % kommen. Der vorbestehende Ernährungszustand und der Grad des Hypermetabolismus bestimmen hier das Ausmaß des Eiweißverlustes.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Deletäre Konsequenzen der Unterernährung sind eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Infektionen, eine schlechte Wundheilung, eine höhere Rate an Dekubitalulzera, eine Keimüberwucherung des Magen-Darm-Trakts und ein anormaler Verlust von Nährstoffen über den Stuhl. Folgen für das Immunsystem sind eine inadäquate Aktivierung und Bildung von Komplement, eine unzureichende Opsonierung von Bakterien und eine Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten.

Evaluierung und Screening des Ernährungszustandes

Bei der Operationsvorbereitung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren ist die Erfassung des Ernährungszustands wichtig. Beim primären Screening im stationären Bereich hat sich der von der *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) vorgeschlagene NRS-2002 (Nutritional Risk Score 2002) (Kondrup et al. 2003), in den neben Gewichtsverlust und Menge der täglichen Nahrungszufuhr auch das Alter sowie die Schwere der Erkrankung bzw. das Ausmaß der geplanten Intervention als zusätzlicher Risikofaktor eingeht, bewährt. Dieser Score ermöglicht mittels einfacher anamnestischer Punkte (Tab. 1) die Stratifizierung in relevante Mangelernährung, Risiko der Entstehung einer Mangelernährung bzw. unauffällige Ernährungssituation, wobei Letzteres regelmäßig reevaluiert werden sollte. Alternativ kann im ambulanten Bereich der MUST-Score eingesetzt werden. Bei der Anamnese sollten neben dem Tumorleiden auch chronische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen), Infektionen, kürzliche Krankenhausaufenthalte und frühere Operationen (vor allem am Magen-Darm-Trakt) erfasst werden. Bei der Familienanamnese sollte neben malignen Erkrankungen als Hinweis auf erbliche Tumorleiden auch auf Diabetes oder pathologische Glukosetoleranz, kardiovaskuläre Erkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen und Übergewicht geachtet werden. Wichtige Punkte bei der Sozialanamnese sind der sozioökonomische Status, der Alkohol- und Zigarettenkonsum sowie Drogenmissbrauch. Die Patienten sollten danach befragt werden, ob sie auf fremde Hilfe angewiesen sind, bzw. sollte versucht werden, ihren Allgemeinzustand zu quantifizieren (z. B. mittels *Eastern Cooperative Oncology Group* Klassifikation). Bei der Medikamentenanamnese sollten auch dezidiert nach weit verbreiteten und meist frei verkäuflichen Vitaminen und Spurenelementen, pflanzlichen und probiotischen Stoffe, wie z. B. Lactobacillus und Zusatzernährungen, wie Protein-Shakes, gefragt werden (Velicer et al. 2008, Gröber et al. 2013). Eine aktuelle Studie berichtet über ein signifikant erhöhtes Risiko der Mortalität bei Karzinompatienten, die Komplementärmedizin bzw. zusätzliche Präparate nutzen (Johnson et al. 2018). Aus diesem Grund ist von einer ungefilterten und unkontrollierten Einnahme von Vitaminen und anderen Nahrungsergänzungsmitteln abzuraten. Grundsätzlich sollte eine gezielte Gabe von Vitaminen und Mineralstoffen nach Kontrolle der Serumspiegel der Patienten erfolgen und mit den behandelnden Ärzten abgesprochen werden. Beachtet werden sollten weiterhin Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen. Bei der Frage nach dem Körpergewicht sollte vor allem auch auf Gewichtsveränderungen im zeitlichen Verlauf geachtet werden. Hier ist die alleinige Bestimmung des BMI nicht ausreichend. So können adipöse Tumorpatienten mit einem BMI von >35 kg/m^2 bei Erstdiagnose innerhalb von 3–6 Monaten mehr als ein Viertel ihres Körpergewichtes verlieren, ohne dass daraus ein patholog. BMI resultieren würde.

Bei der Anamnese einer Adipositas, die mit bestimmten Tumorerkrankungen assoziiert sein kann (Behrens et al. 2018), sind das Körpergewicht im Alter von 18 Jahren, das

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

höchste und das tiefste Gewicht im Erwachsenenalter neben dem gegenwärtigen Gewicht markante Parameter. Weitere Fragen betreffen das Tragen von Zahnprothesen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Obstipation in jüngster Zeit. Bei Frauen vor der Menopause ist nach Amenorrhöen zu fragen. Entscheidend ist die Frage nach der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese kann durch verschiedene Tests wie z. B. der Handkrafttest oder durch die Frage, wie viele Treppen der Patient ohne Unterbrechung steigen kann, relativ schnell objektiviert werden.

Die aktuelle Ernährung wird am besten durch die Frage nach der Nahrungsaufnahme an einem Durchschnittstag vor der stationären Krankenhausaufnahme ermittelt. Falls die Möglichkeit besteht, kann ein Ernährungstagebuch über mind. 7 Tage sehr sinnvoll sein, dadurch kann der Recall-Bias minimiert werden. Entscheidend ist hierbei der Verlauf der zugeführten Menge und Zusammensetzung der Nahrung im Vergleich zum früheren Essverhalten (z. B. Reduktion der Portionen auf 50 % oder Ablehnung gegenüber bestimmten Nährstoffgruppen).

Bei der körperlichen Untersuchung sollten neben Körpergröße und -gewicht und dem daraus errechneten Body-Mass-Index folgende Befunde besonders beachtet werden: Haarverlust, eingefallene Schläfen, Blässe der Konjunktiven, Glossitis, Hauttrockenheit, Blutungen oder Kratzer an der Gaumen- und Mundschleimhaut, Mundwinkelrhagaden oder Stomatitis, Zahnstatus, Schilddrüsenvergrößerung, Ödeme und Muskelschwund an den Extremitäten, Hinweise für eine periphere Polyneuropathie, Tetaniezeichen, pathologische Reflexe, Gemütsstörungen, Petechien, Ekchymosen, Blässe, Druckgeschwüre, Wundheilungsstörungen und Zeichen für Wundinfektionen sowie ein Foetor ex ore.

Wichtige Laborparameter für die Erfassung des Ernährungsstatus zu verschiedenen Zeitpunkten vor der Operation sind: Serumalbumin mit einer Halbwertszeit von 18–20 Tagen, Serumtransferrin bei normalem Serumeisen mit einer Halbwertszeit von 8–9 Tagen, Serumpräalbumin mit einer Halbwertszeit von 2–3 Tagen, Serumelektrolyte mit Kalzium, Magnesium und Phospat, Glukose, Harnstoff/Kreatinin. Bei makrozytärer Anämie sollten Vitamin B12 und Folsäure bestimmt werden (Aahlin et al. 2015).

Wird nun ein Patient als mangelernährt diagnostiziert, muss bereits präoperativ eine den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) konforme ernährungsmedizinische Konditionierung eingeleitet werden (Koletzko et al. 2007, Weimann et al. 2017). Eine entsprechende präoperative Ernährungstherapie beinhaltet neben einer oralen/enteralen Konditionierung (u. a. adäquate Kalorienzufuhr) auch die Applikation einer sogenannten immunmodulierenden Ernährung (Braga et al. 2002). Diese immunmodulierende orale/enterale Ernährung sollte mindestens 5 Tage präoperativ appliziert werden und im postoperativen Verlauf für weitere 5 Tage zugeführt werden. Darüber hinaus müssen mangelernährte Patienten bei unzureichender oraler/enteraler Energiezufuhr entsprechend einem additiven parenteralen Ernährungsregime supplementiert werden, um das Risiko perioperativer infektiöser Komplikationen zu verringern (Rittler et al. 2006, Weimann et al. 2014).

Perioperative Ernährung

Patienten mit Operationen am Magen-Darm-Trakt haben gegenüber anderen chirurgischen Patienten in der Rekonvaleszenz einen erheblichen Nachteil. Die Patienten weisen einen progredienten Gewichtsverlust auf, der bis zu 30 % des präoperativen Köpergewichts ausmachen und bis zu 12 Monate nach der Operation anhalten kann (Bachmann et al. 2013). Daher ist es von essenzieller Bedeutung,

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

diese Patienten vor und auch nach der Operation hinsichtlich der Ernährung optimal zu betreuen.

Additive präoperative Ernährung

Parenteral

Eine parenterale präoperative Ernährung erscheint nach den bisherigen Studienergebnissen nicht sinnvoll, vor allem bei nur leicht unterernährten Patienten. In zwei Studien bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren konnte zwar eine Senkung der Mortalität und Morbidität beobachtet werden, allerdings zeigte sich in der ersten Studie eine erhöhte Infektionsrate nach Lipidinfusionen. Eine routinemäßige parenterale präoperative Ernährung wird deswegen, außer bei deutlich unterernährten Patienten, die gleichzeitig nicht adäquat (auch über Sonde) über den Intestinaltrakt ernährt werden können, nicht empfohlen (American Gastroenterological 2001).

Enteral

Dagegen sind in den Studien zur präoperativen enteralen Ernährung positive Ergebnisse im Hinblick auf eine Senkung der Infektions-, Komplikations- und Mortalitätsraten berichtet worden. Diese wird deshalb bei allen unterernährten Patienten empfohlen, wobei hier vor allem vor und nach größeren abdominellen Operationen sog. immunmodulierende Substrate verwendet werden können (Cerantola et al. 2011; Marik, Flemmer 2012).

Additive postoperative Ernährung

Parenteral

Nach postoperativer parenteraler Ernährung sind häufiger vor allem infektiöse, aber auch neurologische und kardiale Komplikationen beobachtet worden (Klein et al. 1997). Deshalb wird eine postoperative parenterale Ernährung nur dann empfohlen, wenn eine ausreichende enterale Ernährung absehbar über einen längeren postoperativen Zeitraum, d. h. mindestens 7 Tage, nicht möglich ist. Die parenterale Ernährung muss dabei bereits bald postoperativ begonnen werden. Bei Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinomen kann eine postoperative parenterale Ernährung in Einzelfällen den klinischen Verlauf verbessern.

Enteral

Mehrere Studien belegen dagegen eine deutliche Reduktion der postoperativen Infektions- und Komplikationsraten und eine verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer bei raschem Kostaufbau bereits am Morgen nach der Operation. Diese kann deshalb vor allem bei funktionstüchtigem Gastrointestinaltrakt empfohlen werden (Bond-Smith et al. 2016).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Totale parenterale Ernährung bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren

Durch eine parenterale Ernährung (PE) soll der Ernährungszustand stabilisiert und ein fortschreitender Gewichtsverlust verhindert oder reduziert werden. Weitere Ziele sind der Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Erhöhung der Effektivität sowie eine Reduktion von Nebenwirkungen der antitumoralen Therapie. Prinzipiell sind die Indikationen für eine PE bei Tumorpatienten identisch mit den Indikationen bei Patienten mit gutartigen Erkrankungen. Eine orale oder enterale Nahrungszufuhr sollte stets vor einer PE eingesetzt werden. Bei möglicher oraler oder enteraler Zufuhr ergibt sich ein kombiniertes Ernährungskonzept. Die Empfehlungen zur optimalen Energie- und Nährstoffzufuhr onkologischer Patienten entsprechen grundsätzlich den allgemeinen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (Arends et al. 2015). Insbesondere Vitamine und Spurenelemente sollten in Mengen aufgenommen werden, die für gesunde Personen bzw. für künstliche Ernährung entsprechen. Der generelle Einsatz einer PE, begleitend zum Strahlentherapieverfahren oder zur Chemotherapie, ist nicht sinnvoll, ist jedoch indiziert bei chronischer schwerer radiogener Enteritis oder wegen einer ausgeprägten Mukositis und drohender Mangelernährung (z. B. diagnostiziert mittels NRS2002). In der Sterbephase ist eine PE nicht indiziert (Arends et al. 2009).

Zwei Metaanalysen von randomisierten Studien bei Patienten mit einer Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren zeigten keinen Vorteil und sogar ein erhöhtes Infektionsrisiko einer parenteralen Ernährung. Deshalb rät das American College of Physicians seit der ersten Stellungnahme 1989 (American College of Physicians 1989) bis heute von einer routinemäßigen parenteralen Ernährung bei Patienten unter Chemotherapie ab.

Enterale Immunonutrition

Der Einsatz von Formeldiäten, die mit L-Arginin, RNA-Nukleotiden und Omega-3-Fettsäuren (EPA) supplementiert sind (z. B. Impact®, Nestlé AG oder Prosure®, Abott GmbH), wird Immunonutrition genannt. In einigen Studien konnten durch eine perioperative Immunonutrition im Vergleich zu isokalorischen Standardformeldiäten oder zu einer parenteralen Ernährung die Rate postoperativer Infektionen gesenkt, der stationäre Aufenthalt der Patienten verkürzt und dadurch die Behandlungskosten reduziert werden (Probst et al. 2017). In einer Metaanalyse ergab sich allerdings bei Intensivpatienten keine signifikante Veränderung und auch die Mortalität blieb unbeeinflusst (Wilhelm et al. 2010).

Für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und Kachexie ergab sich in einer Studie kein Überlebensvorteil durch eine Immunonutrition (Jatoi et al. 2004), wohingegen andere Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Gabe von 18 g Fischölkapseln einen deutlichen Überlebensvorteil zeigten. Eine Studie bei Patienten mit Pankreaskarzinom und anhaltendem Gewichtsverlust untersuchte die Gabe von oralen Supplementen mit einem Gehalt von 2–3 g Eicosapentaensäure oder 4–6 g Omega-3-Fettsäuren zur Gewichtsstabilisierung. Entsprechend kann Patienten mit Tumorkachexie zur Verbesserung systemischer Inflammationsmarker, des Appetits, der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und der Lebensqualität Eicosapentaensäure (EPA; 1,5 – 2,5 g; auch als Bestandteil von Fischöl) verabreicht werden (Arends et al. 2015).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Praktische Durchführung der enteralen Ernährung

Diese erfolgt oral durch Formeldiäten in Form von hochkalorischer Trinknahrung. Üblicherweise sind darin 1–1,5 kcal/ml enthalten. Die Gabe kann auch über gastrale, duodenale oder jejunale Ernährungssonden erfolgen. Dabei sollten die jejunalen Sondenenden endoskopisch oder radiologisch hinter dem Treitz'schen Band platziert sein, um das Risiko einer Fehllage zu reduzieren. Bei den perkutanen Sonden ist neben der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) die Katheter-Jejunostomie mit Feinnadeltechnik (FNKJ) etabliert. Die kontinuierliche Infusion über Ernährungspumpen wird für eine jejunale Ernährung oder nach Gastrostomie empfohlen, um einen gastroösophagealen Reflux zu vermindern. Bei gastraler Ernährung sollte darauf geachtet werden, dass das Kopfende des Patientenbettes während und bis zu einer Stunde nach der Ernährungszufuhr um 30–45 Grad erhöht ist. Außerdem sollte diese Ernährung intermittierend und nicht kontinuierlich erfolgen. Zusätze von Vitaminen, Spurenelementen und Elektrolyten sind individuell möglich. Diarrhö unter enteraler Ernährung ist häufig und hat verschiedene mögliche Ursachen. Hier kann keine generelle Empfehlung zur Vermeidung und Behandlung gegeben werden, sondern es muss im Einzelfall ein individuelles Ernährungsregime erarbeitet werden.

Praktische Durchführung der parenteralen Ernährung

Die ergänzende parenterale Ernährung setzt sich im Allgemeinen zusammen aus 30–50 ml/kg KG pro Tag Wasser und 25–45 kcal/kg KG pro Tag Kalorien. Die parenterale Ernährung enthält 50 % Kohlenhydrate und 30–35 % Fette. Der Eiweißbedarf dieser Patienten liegt bei 0,5–1,0 g/kg KG pro Tag. Zusätzlich kommen Elektrolyte (50–200 mval/m^2 pro Tag) hinzu: Natrium (20–100 mval/m^2 pro Tag), Kalium (0,1 mmol/kg KG pro Tag), Magnesium (0,3–0,5 mmol/kg KG pro Tag) und Kalzium (0,5–0,7 mmol/kg KG pro Tag). Vitamine und Spurenelemente müssen ebenfalls zugesetzt werden, diese können über separat erhältliche Infusionsampullen gegeben werden. Am Anfang sollten die Infusionsraten bei 2–4 mg/kg KG pro Minute für Kohlenhydrate, bei 0,5–1 g/kg KG pro Tag für Eiweiß und 1 g/kg KG pro Tag für Fette betragen und können bei Bedarf langsam gesteigert werden. Gegebenenfalls müssen die täglichen Energie- und Proteinmengen je nach Erkrankungsart und Zustand des Patienten individuell angepasst werden. Hierzu bieten die Leitlinien der DEGEM und der ESPEN sowie das Tumormanual „Ernährung in der Onkologie" des Tumorzentrums München die entsprechenden Informationen. Siehe hierzu auch den Absatz weiterführende Informationen am Ende dieses Kapitels.

Besonderheiten der Ernährung bei verschiedenen gastrointestinalen Tumoren

Ösophaguskarzinom

Die Bedeutung einer parenteralen Ernährung bei lokalisierten Ösophaguskarzinomen, die vor Operation mittels Radiochemotherapie behandelt werden, ist unklar. Zwar sind bis zu 80 % der Patienten wegen zunehmender Dysphagie bei Diagnosestellung unterernährt, dennoch belegen randomisierte Studien weder eine bes-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

sere Operationstoleranz noch einen Überlebensvorteil durch eine parenterale Ernährung (Klein et al. 1994). Deshalb wird bei Patienten mit Ösophaguskarzinom eine präoperative parenterale Ernährung nicht routinemäßig empfohlen.
Das prophylaktische Einbringen einer Sonde zur enteralen Ernährung kann bei einer intensivierten oder von Chemotherapie begleiteten Strahlentherapie jedoch sinnvoll sein (Arends et al. 2015). Dies gilt insbesondere, sollte es vor oder während der antineoplastischen Therapie zu erheblicher Schluckstörung mit unzureichender Nahrungsaufnahme kommen. Um bei einem kurativen Ansatz ein „Tumorseeding" bei einer sog. Durchzugs-PEG zu vermeiden, sollte die PEG mittels endoskopischer Direktpunktionstechnik angelegt werden.
Bei der Ernährung nach Ösophagektomie richtet sich das Regime nach den Empfehlungen bei Gastrektomie. Zunächst sollte der Patient bis zum fünften postoperativen Tag eine kombinierte enterale und parenterale Ernährung erhalten. Die enterale Zufuhr sollte über eine bereits intraoperativ platzierte Sonde (z. B. FKJ) in steigender Dosierung erfolgen. Das resultierende Kaloriendefizit muss schließlich durch die begleitende parenterale Ernährung ausgeglichen werden. Ein Kostaufbau sollte ab dem 3. postoperativen Tag mit vielen kleinen, reizstoff- und ballaststoffarmen, nicht blähenden Mahlzeiten erfolgen. Ab dem 7. Tag kann je nach Verträglichkeit mit einer leichten Vollkost begonnen werden.

Magenkarzinom

Nach totaler bzw. subtotaler Magenresektion sollten die Patienten auf Besonderheiten hingewiesen werden. Patienten mit einer Refluxösophagitis nach Gastrektomie wird leichte Vollkost und keine Bettruhe nach dem Essen empfohlen. Bei einer Frühdumping-Symptomatik sollten acht bis zehn kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt gegessen und wenig Flüssigkeit dazu getrunken werden. Die Osmolarität der Mahlzeiten sollte so gering wie möglich sein. Beim Spätdumping-Syndrom sind komplexe Kohlenhydrate zu bevorzugen, um einer Hyperinsulinämie vorzubeugen. Viskositätssteigernde Quell- und Ballaststoffe, wie z. B. Guar und Pektin, können dabei helfen.
Bei bakteriellen Fehlbesiedelungen eines Dünndarmabschnittes nach Gastrektomie kann eine antibiotische Therapie helfen. Nach Billroth-I-Operationen besteht eine circa 50%ige Pankreasinsuffizienz, nach Billroth-II-Operationen eine 90%ige. Deshalb sollten Pankreasenzyme, wie im folgenden Abschnitt erläutert, gegeben werden. Eine Steathorrhö kann so in der Regel suffizient therapiert werden und die Gabe von MCT-Fetten (engl. *medium chain triglycerides*) ist nur in Ausnahmefällen notwendig. Gegebenenfalls müssen aber fettlösliche Vitamine (A, D, E, K) substituiert werden. Nach totaler Gastrektomie muss unbedingt Vitamin B12 lebenslang parenteral substituiert werden, um einem entsprechenden Vitaminmangel nach Wegfall des in der Magenschleimhaut gebildeten und für die Kobalaminabsorption wichtigen Intrinsic-Faktors zu verhindern. Im Bedarfsfall sollten auch Folsäure, Vitamin D, Kalzium und Eisen substituiert werden. Milch und Milchprodukte sollten je nach Verträglichkeit aufgenommen werden.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Pankreas- und Papillenkarzinome, endokrine Tumoren

Nach Pankreatektomie wurden die Patienten früher zunächst parenteral ernährt und erst ab dem 4.–5. Tag bei wiedereinsetzender Magen-Darm-Tätigkeit wurde mit einer enteralen Ernährung begonnen. Durch eine frühe postoperative Therapie nach dem „Fast track"-Prinzip mit perioperativer Restriktion der Infusionsflüssigkeiten, konsequenter Schmerztherapie über einen Periduralkatheter und frühem Kostaufbau konnte die mittlere Krankenhausverweildauer signifikant von 13 auf 7 Tage verkürzt werden. Ebenso konnte die verzögerte Entleerung des Magens deutlich reduziert werden (Balzano et al. 2008). Allerdings zeigte sich in den retrospektiven Studien, dass die „Fast-track"-Therapie tendenziell zu vermehrten Komplikationen der postoperativen Phase führte (Ypsilantis, Praseedom 2009).
Spätkomplikationen nach einer Pankreasresektion können entweder im Zusammenhang mit der Operation und dem Ausmaß der Geweberesektion selbst stehen oder Folge der fortschreitenden Grunderkrankung sein. Dabei stehen exokrine und endokrine Insuffizienzen mit sich entwickelndem pankreatoprivem Diabetes mellitus im Vordergrund. Die Symptome der exokrinen Insuffizienz sind insbesondere Diarrhö, Steatorrhö, abdominelle Beschwerden, Blähungen und Gewichtsabnahme. Die Diagnostik ist schwierig, da die verfügbaren Pankreasfunktionstests nicht wirklich aussagekräftig sind und nur eine Sensitivität bei mäßiger Insuffizienz von 65 % aufweisen. Diese Tests sind auch für die postoperative Situation nicht validiert (Siegmund et al. 2004). Deswegen sollten in aller Regel postoperativ Pankreasenzyme substituiert werden. Eine Überdosierung der Enzyme ist fast nicht möglich, jedoch wird häufig eine zu geringe Dosis substituiert. Bei der Enzymsubstitution ist zu beachten, dass circa 2000 Lipase-Einheiten benötigt werden, um 1 g Fett zu verdauen, die Standarddosierung liegt bei bis zu 100 000 I.E. Lipase/Hauptmahlzeit, wenn der komplette Pankreas entfernt wurde. Die Präparate sollten mit dem ersten Bissen der Mahlzeit eingenommen werden. Auch bei den Zwischenmahlzeiten sollten die Pankreasenzyme substituiert werden. Hier genügen manchmal jedoch auch die geringer dosierten Kapseln mit 10 000 I.E.
Bei endokriner Pankreasinsuffizienz muss der entstehende Diabetes mellitus nach den Kriterien des Typ-1-Diabetes therapiert werden. Neben einem Insulinmangel besteht zudem eine Störung der Gegenregulation. Hierdurch ist die Gefahr einer Hypoglykämie besonders hoch. Der üblicherweise geltende Grenzwert für HbA1c ist großzügig und insbesondere in Anbetracht der Grunderkrankung zu setzen (Ziel-HbA1c nicht < 6,5) (Keim et al. 2009). Eine Behandlung mit oralen Antidiabetika ist unter diesen postoperativen Bedingungen in der Regel nicht sinnvoll.
Wie bereits im Abschnitt Magenkarzinom beschrieben, ist durch die Magen- und Duodenumresektion mit einer Dumpingsymptomatik zu rechnen. Das Gleiche gilt auch für die Vitamin-B12-Substitution. Ein Defizit der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K ist eher ungewöhnlich, kann jedoch bei ausgeprägter exokriner Insuffizienz oder einer stark eingeschränkten Fettzufuhr vorkommen und muss dann ebenfalls substituiert werden. Insgesamt sollte den Patienten **nicht** angeraten werden, auf Fett weitestgehend zu verzichten. Mit entsprechender Medikation gegen die exokrine Insuffizienz kann die Nahrung entsprechend den üblichen Empfehlungen auf einen Fettgehalt von etwa 30 % empfohlen werden (leichte Vollkost). Dieses Vorgehen beugt bei entsprechender Zufuhr dem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) vor. Auf bestehende Nahrungsunverträglichkeiten, insbesondere auf blähende Speisen, ist natürlich hinzuweisen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Hepatozelluläres Karzinom

Sollte eine Lebertransplantation zur Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms erfolgen, kann eine Ernährungsintervention die Länge des Krankenhausaufenthaltes verkürzen. Eine Verbesserung des Langzeitüberlebens konnte jedoch nicht konklusiv gezeigt werden. Durch eine frühenterale Ernährung bereits 12 Stunden nach der Transplantation kann die Rate der Virusinfekte vermindert und die Stickstoffretention verbessert werden (Langer et al. 2012).

Kolon- und Dünndarmkarzinom

Eine wesentliche Aufgabe des Kolons ist das Eindicken des Darminhaltes. Neben der Flüssigkeitsaufnahme kommt dem Dickdarm auch die Funktion der Natriumrückresorption zu. Nach totaler Kolektomie kann es zu einem Flüssigkeitsverlust von über 2000 ml pro Tag und zu extremen Natriumverlusten kommen. Deshalb sind bei diätetischen Maßnahmen die Flüssigkeits- und Natriumverluste auszugleichen, die Stuhlkonsistenz durch geeignete Lebensmittel (z. B. Kartoffel-Karotten-Gemüse, Vollkornbrot, Reis, Haferflocken, Ballaststoffpräparate) zu verfestigen und die Verdauung zu unterstützen. Nach Entfernung des terminalen Ileums ist der Verlust an Vitamin B12 und Gallensäuren zu beachten. Bei chologenen Diarrhoen sollten die Patienten 3x4 g Colestyramin zu den Mahlzeiten einnehmen und können mit dieser Therapie bereits nach 3–5 Tagen symptomfrei sein. MCT-Fette in der Nahrung und die regelmäßige Substitution von Vitamin B12 und fettlöslichen Vitaminen sollten bedacht werden. Mineralstoffe können über Tabletten substituiert werden.

Besonderheiten der Ernährung während und nach Radio- und Radiochemotherapie

Als Folge einer Radio- oder Radiochemotherapie mit Beteiligung des Gastrointestinaltrakts können häufig leichte, gelegentlich auch schwere Mukositiden auftreten, die die normale Ernährung der betroffenen Patienten einschränken oder den Krankheitsverlauf durch eine suboptimale Ernährung ungünstig beeinflussen können. Daher ist nicht nur eine rein symptomatische Behandlung der Beschwerden und die prinzipielle Sicherung der Ernährung erforderlich, sondern auch eine spezifische Diät empfehlenswert. Ziel sollte es sein, neben einer ausreichenden Kalorienzufuhr auch für eine Schonung der Schleimhaut bei bestehender Mukositis zu sorgen. Bei der akuten Ösophagitis mit zum Teil ausgeprägter Dysphagie und Odynophagie mit gelegentlich starken retrosternalen Schmerzen kann eine gezielte Diät mit Vermeidung scharfer und stark saurer Speisen hilfreich sein, auch wenn keine positiven Ergebnisse aus randomisierten Studien vorliegen. Bei der akuten Gastritis kann eine fettarme Diät und bei der radiogenen Enteritis eine frühzeitige fett- und ballaststoffarme, glutaminreiche Diät, gegebenenfalls mit Zusatz von Vitamin-E-Präparaten oder Colestyramin, vorgenommen werden, solange eine enterale Ernährung mit ausreichender Kalorienzufuhr erzielt werden kann. Hierfür ist die Evidenzlage jedoch noch zu gering, um eine generelle Empfehlung auszusprechen (Arends et al. 2017). Frühzeitig sollte auf eine ergänzende oder zur

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Not alleinige parenterale Ernährung umgestellt werden, die sich nach bereits genannten Maßgaben richtet (Bozzetti, Forbes 2009).
Zur Ernährungstherapie bei Tumorpatienten unter palliativmedizinischen Gesichtspunkten wird auf das Kapitel „Aspekte der Ernährungstherapie bei Tumorpatienten" im Manual „Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie" des Tumorzentrums München verwiesen. Darin wird auch ausführlich die praktische Durchführung einer enteralen Ernährung mit Sonden und die totale parenterale Ernährung abgehandelt. Außerdem werden dort ethische Probleme im palliativmedizinischen Bereich umfassend beleuchtet. Die aufgeführten und weitere Aspekte werden in den jüngst veröffentlichten Leitlinien zur enteralen und parenteralen Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin und der Europäischen Gesellschaft (ESPN) ebenfalls ausführlich beschrieben (Arends et al. 2017).

Tabelle 1 *NRS 2002 (Nutritional Risk Score) (Luo et al. 2017).*

Graduierung des Gewichtsverlusts	
< 5 %	0 Punkte
> 5 % in 3 Monaten	1 Punkt
> 5 % in 2 Monaten	2 Punkte
> 5 % in 1 Monat	3 Punkte
Tägliche Nahrungsaufnahme	
75–100 %	0 Punkte
50–75 %	1 Punkt
25–50 %	2 Punkte
0–25 %	3 Punkte
Alter	
< 70 Jahre	0 Punkte
> 70 Jahre	1 Punkt
Schwere der Erkrankung bzw. Größe der geplanten Operation	
Keine Stoffwechselerkrankung	0 Punkte
Chronische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Leberzirrhose, COPD) oder Femurfrakturen oder Cholezystektomien	1 Punkt
Große abdominelle Operation (z. B. Kolonresektion, Gastrektomie, Hemihepatektomien) oder Chemotherapie oder Rezidiveingriffe	2 Punkte
Pankreasresektion oder zu erwartende intensivmedizinische Therapie	3 Punkte
Ergebnis:	
0 Punkte: Aktuell kein Hinweis auf Mangelernährung	
1–2 Punkte: Risiko auf das Entstehen einer Mangelernährung	
≥ 3 Punkte: Hohes Risiko für das Vorliegen einer Mangelernährung	

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Weiterführende Informationen

In den letzten Jahren hat sich auf dem Gebiet der Ernährungstherapie und der Evaluierung des Ernährungszustandes der Patienten eine enorme Entwicklung vollzogen. Die adäquate Ernährung der Patienten angepasst an die jeweilige Erkrankung als wichtige therapeutische Option ist bei den Ärzten angekommen. Es gibt mittlerweile sehr gute nationale und internationale Leitlinien, die diese Thematik übersichtlich und exzellent zusammenfassen. Hier sind vor allem die sehr guten und detaillierten Webpages der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – https://www.dgem.de/leitlinien – und der European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) – http://www.espen.org/guidelines-home zu nennen.
Auch das gerade erschienene Manual des Tumorzentrums München **„Ernährung in der Onkologie"** bietet detaillierte praktische und im klinischen Alltag umsetzbare Anleitungen zur optimalen Ernährung der Patienten.
Für die Behandlung von Patienten im Intensivbereich kann die Seite Critical Care Nutrition – www.criticalcarenutrition.com hilfreich sein. Für Screenings Tool wie den MUST-Score ist die Seite der British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) eine sehr gute Informationsquelle – www.bapen.org.uk.
Eine informative Übersicht über gute Screeningtools gibt auch die Screenings-Seite der DGEM – https://www.dgem.de/screening.

Quintessenz

- Ein reduzierter Ernährungszustand ist mit einer eingeschränkten Prognose und verminderten Lebensqualität assoziiert.
- Tumorkachexie tritt bei mehr als 50 % der Patienten schon früh auf und ist bei 20 % der Tumorpatienten die Haupttodesursache.
- Die Mangelernährung stellt einen relevanten Prognosefaktor für chirurgische und onkologische Patienten dar. Der vorbestehende Ernährungszustand und der Grad des Hypermetabolismus bestimmen das genaue Ausmaß des Eiweißverlustes bei kritisch kranken Patienten.
- Bei der körperlichen Untersuchung sollte neben Körpergröße und -gewicht und dem daraus errechneten Body-Mass-Index besonders auf Zeichen einer Mangelernährung geachtet werden. Wichtige Laborparameter für die Erfassung des Ernährungsstatus vor der Operation sind Serumalbumin und Serumtransferrin.
- Wird ein Patient als mangelernährt detektiert, muss bereits präoperativ eine den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) konforme ernährungsmedizinische Konditionierung eingeleitet werden. Eine entsprechende präoperative Ernährungstherapie beinhaltet neben einer oralen/enteralen Konditionierung (adäquate Kalorienzufuhr) auch die Applikation einer sogenannten immunmodulierenden Ernährung.
- Bei der Operationsvorbereitung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren ist die Erfassung des Ernährungszustands wichtig. Beim primären Screening hat sich der von der European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) vorgeschlagene NRS 2002 (Nutritional Risk Score 2002) bewährt.
- Eine routinemäßige parenterale präoperative Ernährung wird außer bei deutlich unterernährten Patienten, die gleichzeitig nicht adäquat (auch über Sonde) über den Intestinaltrakt ernährt werden können, nicht empfohlen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

- Eine postoperative parenterale Ernährung wird nur dann empfohlen, wenn eine ausreichende enterale Ernährung absehbar über einen längeren postoperativen Zeitraum, d. h. mindestens 7 Tage, nicht möglich ist.
- Prinzipiell sind die Indikationen für eine parenterale Ernährung (PE) bei Tumorpatienten identisch mit den Indikationen bei Patienten mit gutartigen Erkrankungen, wobei bei Tumorpatienten eine orale oder enterale Nahrungszufuhr immer vor einer PE eingesetzt werden sollte.
- Der generelle Einsatz einer PE, begleitend zum Strahlentherapieverfahren oder zur Chemotherapie, ist nicht sinnvoll, ist jedoch indiziert bei chronischer schwerer radiogener Enteritis oder wegen einer ausgeprägten Mukositis und einem Gewichtsverlust von 3–5 % des Ausgangsgewichts.
- In der Sterbephase ist keine PE erforderlich.
- Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom wird eine präoperative parenterale Ernährung nicht routinemäßig empfohlen.
- Patienten mit einer Refluxösophagitis nach Gastrektomie wird leichte Vollkost und keine Bettruhe nach dem Essen empfohlen.
- Bei einer Frühdumping-Symptomatik sollten acht bis zehn kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt gegessen und wenig Flüssigkeit dazu getrunken werden.
- Nach totaler Kolektomie kann es zu einem Flüssigkeitsverlust von über 2000 ml pro Tag und zu extremen Natriumverlusten kommen. Deshalb sind bei diätetischen Maßnahmen die Flüssigkeits- und Natriumverluste auszugleichen.
- Bei der akuten Gastritis sollte eine fettarme Diät und bei der radiogenen Enteritis eine frühzeitige fett- und ballaststoffarme, glutaminreiche Diät gegeben werden.
- Spätestens bei einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Ausgangsgewichts sollte auf eine ergänzende parenterale Ernährung umgestellt werden, die sich nach bereits genannten Maßgaben richtet.

Erklärung zu Interessenkonflikten

M. E. Martignoni hat in den vergangenen drei Jahren persönlich Forschungsunterstützung von B. Braun Melsungen sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Teva, B. Braun Melsungen, Baxter, Biocodex und GHD erhalten. J. Holch war Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche erhalten. Sowohl er persönlich als auch seine Institution haben Forschungsunterstützung von Merck erhalten. M. H. Schoenberg, C. Schäfer und K. W. Jauch geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Literatur

Aahlin EK, Trano G, Johns N, Horn A, Soreide JA, Fearon KC, Revhaug A, Lassen K. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study. BMC Surg. 2015;15:83. Epub 2015/07/08. doi: 10.1186/s12893–015–0069–2. PubMed PMID: 26148685; PMCID: PMC4494163.

American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: parenteral nutrition. Gastroenterology. 2001;121(4):966–9. Epub 2001/10/19. PubMed PMID: 11606511.

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hutterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Muhlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11–48. Epub 2016/09/18. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. PubMed PMID: 27637832.

Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E, Horneber M, Hütterer E, Körber J, Schmid I. S3-Leitline der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin" der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). Aktuelle Ernährungsmedizin. 2015;40(05):e1-e74. doi: 10.1055/s-0035–1552741.

Arends J, Zuercher G, Dossett A, Fietkau R, Hug M, Schmid I, Shang E, Zander A. Non-surgical oncology – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. German medical science: GMS e-journal. 2009;7:Doc09. Epub 2010/01/06. doi: 10.3205/000068. PubMed PMID: 20049066; PMCID: PMC2795366.

Bachmann J, Buchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. Nutrition and cancer. 2013;65(6):827–33. doi: 10.1080/01635581.2013.804580. PubMed PMID: 23909726.

Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. The British journal of surgery. 2008;95(11):1387–93. Epub 2008/10/11. doi: 10.1002/bjs.6324. PubMed PMID: 18844251.

Behrens G, Gredner T, Stock C, Leitzmann MF, Brenner H, Mons U. Krebs durch Übergewicht, geringe körperliche Aktivität und ungesunde Ernährung2018;115(35–36):578–85. doi: 10.3238/arztebl.2018.0578.

Bond-Smith G, Belgaumkar AP, Davidson BR, Gurusamy KS. Enhanced recovery protocols for major upper gastrointestinal, liver and pancreatic surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:Cd011382. Epub 2016/02/03. doi: 10.1002/14651858.CD011382.pub2. PubMed PMID: 26829903.

Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. Clin Nutr. 2009;28(4):359–64. Epub 2009/06/16. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.010. PubMed PMID: 19523723.Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. JAMA Oncol. 2018. Epub 2018/07/22. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2487. PubMed PMID: 30027204.

Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. Arch Surg. 2002;137(2):174–80. Epub 2002/03/05. PubMed PMID: 11822956.

Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. The British journal of surgery. 2011;98(1):37–48. Epub 2010/10/12. doi: 10.1002/bjs.7273. PubMed PMID: 20931620.

Gröber U, Mücke R, Adamietz IA, Holzhauer P, Kisters K, Büntzel J, Micke OJDO. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie2013;19(2):136–43. doi: 10.1007/s00761–012–2385–9.

Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, Novotny PJ, Mailliard JA, Bushey TI, Nair S, Christensen B, North Central Cancer Treatment G. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol. 2004;22(12):2469–76. Epub 2004/06/16. doi: 10.1200/JCO.2004.06.024. PubMed PMID: 15197210.

Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. JAMA Oncol. 2018. Epub 2018/07/22. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2487. PubMed PMID: 30027204.

Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH. Postoperative care following pancreatic surgery: surveillance and treatment. Deutsches Arzteblatt international. 2009;106(48):789–94. Epub 2009/12/30. doi: 10.3238/arztebl.2009.0789. PubMed PMID: 20038981; PMCID: PMC2797397.

Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr. 1997;66(3):683–706. Epub 1997/09/01. doi: 10.1093/ajcn/66.3.683. PubMed PMID: 9280194.

Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? Nutr Clin Pract. 1994;9(3):91–100. Epub 1994/06/01. doi: 10.1177/011542659400900391. PubMed PMID: 8078449.

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

2003;22(3):321–36. Epub 2003/05/27. PubMed PMID: 12765673.

Koletzko B, Jauch KW, Krohn K, Verwied-Jorky S, für die Arbeitsgruppe Parenterale Ernährung der D. Leitlinie Parenterale Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)*. Aktuel Ernahrungsmed. 2007;32(S 1):S1-S2. doi: 10.1055/s-2006–951869.

Langer G, Grossmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, Behrens J, Fink A. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012(8):Cd007605. Epub 2012/08/17. doi: 10.1002/14651858.CD007605.pub2. PubMed PMID: 22895962.

Luo Z, Wang J, Zhang Z, Li H, Huang L, Qiao Y, Wang D, Huang J, Guo L, Liu J, Liu Y, Zhang Y. Efficacy of Early Enteral Immunonutrition on Immune Function and Clinical Outcome for Postoperative Patients With Gastrointestinal Cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017:148607117715439. Epub 2017/07/01. doi: 10.1177/0148607117715439. PubMed PMID: 28666095.

Marik PE, Flemmer M. Immunonutrition in the surgical patient. Minerva anestesiologica. 2012;78(3):336–42. Epub 2012/01/14. PubMed PMID: 22240611.

Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy. American College of Physicians. Ann Intern Med. 1989;110(9):734–6. Epub 1989/05/01. PubMed PMID: 2494922.

Probst P, Ohmann S, Klaiber U, Huttner FJ, Billeter AT, Ulrich A, Buchler MW, Diener MK. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. The British journal of surgery. 2017;104(12):1594–608. Epub 2017/09/25. doi: 10.1002/bjs.10659. PubMed PMID: 28940219.

Rittler P, Bolder U, Hartl WH, Jauch KW. [Nutritional therapy. Indication and approaches]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2006;77(11):1063–78; quiz 79–80. Epub 2006/10/20. doi: 10.1007/s00104–006–1251-y. PubMed PMID: 170514

Schwarz S, Prokopchuk O, Esefeld K, Gröschel S, Bachmann J, Lorenzen S, Friess H, Halle M, Martignoni ME. The clinical picture of cachexia: a mosaic of different parameters (experience of 503 patients). BMC cancer. 2017;17(1). doi: 10.1186/s12885–017–3116–9.02.

Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests – Eine Metaanalyse. Z Gastroenterol. 2004;42(10):1117–28. doi: 10.1055/s-2004–813604.

Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, Liberda M, Euro Osg. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. Clin Nutr. 2008;27(3):340–9. Epub 2008/05/28. doi: 10.1016/j.clnu.2008.03.012. PubMed PMID: 18504063.

Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. J Clin Oncol. 2008;26(4):665–73. Epub 2008/02/01. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5905. PubMed PMID: 18235127.

Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623–50. Epub 2017/04/08. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013. PubMed PMID: 28385477.

Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, Gabor SE, Holland-Cunz S, Kemen M, Langle F, Rayes N, Reith B, Rittler P, Schwenk W, Senkal M, Committee DS. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2014;85(4):320–6. doi: 10.1007/s00104–014–2737–7. PubMed PMID: 24718444.

Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis. Expert review of clinical pharmacology. 2010;3(4):459–69. Epub 2010/07/01. doi: 10.1586/ecp.10.29. PubMed PMID: 22111677.

Ypsilantis E, Praseedom RK. Current status of fast-track recovery pathways in pancreatic surgery. JOP. 2009;10(6):646–50. Epub 2009/11/06. PubMed PMID: 19890186.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.17

Onkologische Nachsorge und Rehabilitation

E.-M. Kalusche-Bontemps, S. Rosenlechner, B. Weber

Schlagwörter

ICF • ganzheitlicher Ansatz • Mitwirkung und Motivation • sozialmedizinisches Gutachten • Nachsorgeempfehlungen • individuelle Rehabilitationsziele • Informationsvermittlung • Lebensqualität

Mit einem Anstieg der Inzidenz von Tumorerkrankungen in den nächsten Jahren ist zu rechnen. Dank der modernen onkologischen Therapien wird jedoch für viele Menschen ein längerfristiges Überleben selbst mit fortbestehender chronischer Tumorerkrankung möglich. Als Folgen der Tumorkrankheit und/oder deren Therapie können allerdings vielfältige Beeinträchtigungen im körperlichen, psychischen und sozialen Bereich resultieren, die durch rehabilitative Maßnahmen verbessert werden können.

Beeinträchtigungen der Teilhabe

Eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme sollte durchgeführt werden, wenn durch eine Krebserkrankung, die Folgen chirurgischer Eingriffe oder Nebenwirkungen von Strahlen- oder Chemotherapie Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft drohen, jedoch eine Kompensation dieser Störungen erwartet wird. Darüber hinaus wird eine möglichst dauerhafte Wiedereingliederung in das Erwerbsleben angestrebt.

Außerdem wird Wert darauf gelegt, die Patienten zu einer nachhaltigen Änderung des Lebensstils mit angemessener körperlicher Aktivität zu motivieren.

Die Grundlage der Behandlung bilden besonders die Funktionseinschränkungen des Rehabilitanden, die durch die Systematik der von der WHO erstellten „Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)“ inhaltlich beschrieben sind (DIMDI 2005), daneben natürlich auch die histopathologische Diagnose und das TNM-Stadium. Medizinische Rehabilitation umfasst somit einen ganzheitlichen Ansatz.

Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation

Voraussetzungen für eine onkologische Rehabilitation sind neben der Erfüllung der versicherungsrechtlichen Voraussetzungen Motivation, ein ausreichender Allgemeinzustand und Belastbarkeit. Gemäß den „Leitlinien zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologischen Erkrankungen“ der Deutschen Rentenversicherung (DRV)-Bund sollte der Patient frühmobilisiert sein, also ohne fremde Hilfe essen, sich waschen und auf Stationsebene bewegen können; ferner muss er aufgrund seiner geistigen Aufnahmefähigkeit und psychischen Verfassung in der Lage sein, aktiv bei der Rehabilitation mitzuarbeiten; für die Anreise sollten öffentliche Verkehrsmittel oder der eigene PKW ausreichend sein (DRV Bund 2011). Somit muss

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

ein Barthel-Index von ungefähr mindestens 75 % vorliegen. Ein Patient, der sich für eine Rehabilitationsmaßnahme entschieden hat, muss „rehawillig" und „rehafähig" sein sowie eine positive Prognose bezüglich seines Rehabilitationserfolgs haben. Es besteht eine Mitwirkungspflicht des Patienten an den Rehamaßnahmen, wobei Mitwirkung und Motivation für den Reha-Erfolg maßgeblich sind. Der aktive Charakter einer Rehabilitation sollte dem Patienten schon vor Beginn der Maßnahme bekannt sein. Die medizinische Rehabilitation darf nicht als preiswerter Ersatz für eine geriatrische Rehabilitation oder einer Heimunterbringung verstanden werden (Kalusche-Bontemps EM 2015).

„rehawillig" und „rehafähig"

Hohe Pflegebedürftigkeit, die bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine Palliativbehandlung erfordert, schließt daher eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme aus. Sind Patienten nach diesen Kriterien nicht rehabilitationsfähig, kommt gegebenenfalls jedoch eine sekundäre Akutbehandlung in Betracht. Diese kann in einer onkologischen Fachklinik im Tumorzentrum München erfolgen, in der sowohl Akut- wie auch Reha-Behandlungen durchgeführt werden:

Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73
83080 Oberaudorf
Tel.: 08033 20-0
Fax: 08033 20-295

Alternativ kommt eine onkologische Rehabilitation mit einem erhöhten Pflegesatz in Betracht, der im Einzelfall über die Krankenkassen beantragt werden muss, da es keine offizielle Frührehabilitation für onkologische Patienten gibt.

Eine operative oder radioonkologische Akutbehandlung muss zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme abgeschlossen sein, wohingegen systemische Chemo- oder Immuntherapien grundsätzlich auch während der Rehabilitationsmaßnahme fortgeführt werden können (DRV Bund 2011). Wenn allerdings durch solche Therapien der Rehabilitationserfolg voraussichtlich wesentlich beeinträchtigt würde, sollte eine zeitliche Verschiebung in eine Therapiepause oder nach Therapieende erwogen werden. Die Einleitung einer Chemotherapie ist nicht Teil der Rehabilitation, sondern muss ambulant oder ggf. akutstationär erfolgen.

Akutbehandlung muss abgeschlossen sein

Zugang zur Rehabilitationsmaßnahme

Leistungen zur onkologischen Rehabilitation werden in erster Linie von den gesetzlichen Rentenversicherungen erbracht; gesetzliche Krankenversicherungen sind dann zuständig, wenn kein anderer Kostenträger vorrangig ist (DRV Bund 2018). Private Krankenversicherungen übernehmen meist die Kosten für Anschlussheilbehandlungen nach Akutbehandlungen; ob Leistungen für Heilverfahren übernommen werden, hängt vom jeweils individuell abgeschlossenen Vertrag ab. Die Kostenträger sind zur Zusammenarbeit verpflichtet (§12 SGB IX). Wird ein Antrag auf Rehabilitation an einen Kostenträger gestellt, der sich nach Überprüfung für nicht zuständig erachtet, so muss er innerhalb von 14 Tagen die Unterlagen an den vermutlich zuständigen Träger weiterleiten, der dann bei Vorliegen der Voraussetzungen einen Bescheid erteilen muss. Wenn kein Versicherer zuständig ist, übernimmt die Sozialhilfe die Kosten.

Gesetzliche Voraussetzungen für Leistungen der Rentenversicherungen sind in §9–12 SGB VI festgelegt. Leistungen der onkologischen Rehabilitation können nach §15 und §31 SGB VI von den Versicherten der gesetzlichen Rentenversiche-

Gesetzliche Voraussetzungen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

rungen in Anspruch genommen werden, um eine dauerhafte Wiedereingliederung in das Erwerbsleben zu erreichen. Allerdings wird im Gegensatz zu anderen Indikationen die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit nicht notwendigerweise vorausgesetzt, sodass auch Alters-, Hinterbliebenen- oder Erwerbsminderungsrentner rehabilitiert werden können (§31 Abs. 1 Nr. 3 SGB VI). Für onkologische Indikationen können auch nichtversicherte Angehörige von Versicherten oder Rentnern die Leistungen der Rentenversicherung in Anspruch nehmen, um körperliche, seelische, soziale oder berufliche Behinderungen positiv zu beeinflussen.

Grundsätzlich können onkologische Rehabilitationsmaßnahmen innerhalb eines Jahres nach einer Primärbehandlung in Anspruch genommen werden, bei besonderem Rehabilitationsbedarf in Einzelfällen auch weitere Leistungen bis zum Ablauf von 2 Jahren. Treten Rezidiv, Progress oder Metastasierung der Tumorerkrankung auf, wird wie bei einer Primärdiagnose verfahren.

Anschlussrehabilitation

Eine Anschlussrehabilitation (AR), früher als Anschlussheilbehandlung (AHB) bezeichnet, wird innerhalb von 14 Tagen nach einer stationären Akutbehandlung begonnen und von der primär behandelnden Klinik eingeleitet. Lediglich für AR-Maßnahmen nach vorangegangener Strahlentherapie gelten andere Fristen. Auch nach einer ambulant durchgeführten Chemotherapie kann eine AR indiziert sein. Kann die Rehabilitation erst später als nach 14 Tagen angetreten werden oder wird sie von einer privaten Krankenkasse finanziert, so wird stattdessen eine Anschlussgesundheitsmaßnahme (AGM) durchgeführt. Weiterhin kann vom Versicherten eine Leistung zur medizinischen Rehabilitation beantragt werden, was durch einen ärztlichen Befundbericht ergänzt werden sollte (Medizinische Rehabilitation – Antragsverfahren). In seltenen Fällen wird ein Versicherter vom Sozialleistungsträger aufgefordert, einen Antrag auf Rehabilitation zu stellen (Reha vor Rente bzw. Reha vor Pflege).

Anschlussgesundheitsmaßnahme

In der Regel dauert die onkologische Rehabilitationsmaßnahme 3 Wochen. Bei besonders hohem Rehabilitationsbedarf kann sie verlängert, unter bestimmten Bedingungen auch verkürzt werden. Rehabilitationsmaßnahmen erfolgen derzeit überwiegend stationär in Rehabilitationskliniken. Auch wohnortnahe teilstationäre Maßnahmen und ambulante Rehabilitationsmaßnahmen können durchgeführt werden, wenn die zugrunde liegenden Funktionseinschränkungen ambulant ausreichend zu behandeln sind. Stationäre Behandlungen sind vorzuziehen, wenn Multimorbidität oder mangelnde psychische Belastbarkeit vorliegen, pflegerische Betreuung oder ärztliche Überwachung ständig benötigt werden oder eine Entlastung vom sozialen Umfeld zeitweilig erforderlich ist.

Kooperation zwischen Vor- und Weiterbehandelnden

Eine effiziente Rehabilitation ist nur möglich, wenn den Ärzten in Rehabilitationskliniken von den Vorbehandelnden alle wesentlichen Informationen zur Tumorerkrankung einschließlich Krankheitsstadium, histopathologischer Diagnose, zuvor durchgeführten Therapien und Krankheitsverlauf sowie gegebenenfalls aufgetretenen Komplikationen übermittelt werden. Bestehen Zweifel an der Rehabilitationsfähigkeit oder der Eignung einer Einrichtung, sollte bereits im Vorfeld Kontakt mit den Rehabilitationsmedizinern aufgenommen werden. Treten während des Aufenthalts weitere Fragen auf oder sind zusätzliche Therapiemaßnahmen nach Ende der Rehabilitation vorzunehmen, so nehmen die Ärzte der Rehabilitationsklinik Kontakt mit den vor- oder weiterbehandelnden Kollegen auf.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Der umfassende Reha-Entlassungsbericht unterscheidet sich wesentlich von den in der Akutmedizin üblichen Arztbriefen, da es sich um ein sozialmedizinisches Gutachten handelt. Format und Inhalte sind von den Rentenversicherungsträgern fest vorgegeben, die in einem Peer-Review-Verfahren die Qualität der Berichte evaluieren (DRV Bund 2015). Im Entlassungsbericht werden neben den Rehabilitations-relevanten Diagnosen, der Anamnese und den Befunden der Rehabilitationsbedarf des Patienten, seine Motivation, die gemeinsam von Arzt und Patient vereinbarten Rehabilitationsziele und der klinische Verlauf dargestellt. Auch Anzahl und Art der durchgeführten therapeutischen Leistungen werden dokumentiert. Der erzielte Rehabilitationserfolg wird beschrieben und bewertet und es werden spezifische Nachsorgeempfehlungen ausgesprochen. Eine wichtige weitere Aufgabe des Berichtes ist die sozialmedizinische Begutachtung, in der weiter bestehende funktionale Beeinträchtigungen des Patienten sowie deren voraussichtliche Dauer beurteilt werden müssen. Falls der Patient noch im Erwerbsleben steht, ist außerdem das positive und negative Leistungsbild sowie das quantitative und qualitative Leistungsvermögen in der zuletzt ausgeführten sozialversicherungspflichtigen Tätigkeit und auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt (für eine Tätigkeit entsprechend dem positiven und negativen Leistungsbild) zu beschreiben. Hierbei ist perspektivisch das Leistungsvermögen zu beschreiben, das voraussichtlich innerhalb eines halben Jahres nach der Entlassung aus der Rehabilitation zu erreichen ist. Die Beurteilung kann weitere Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (dies kann auch im Bericht angeregt werden) oder aber die Prüfung auf eine Rente wegen Erwerbsminderung begründen.

Ziele der Rehabilitation

Nach aktuellem Stand der Literatur kann postuliert werden, dass nach einer Krebserkrankung in Deutschland mehr als die Hälfte der Patienten wieder eine berufliche Tätigkeit aufnehmen (Rick O 2012, Seifart U 2017). Hierzu kann die Rehabilitation einen Beitrag leisten.

Ziel der onkologischen Rehabilitation der RV ist es, drohende oder bereits manifeste Beeinträchtigungen der Teilhabe am Arbeitsleben und/oder am Leben in der Gesellschaft durch frühzeitige Einleitung geeigneter rehabilitativer Maßnahmen zu beseitigen, zu mindern, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Folgen zu mildern. Der Rehabilitand soll durch die Rehabilitation (wieder) befähigt werden, eine Erwerbstätigkeit und/oder bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens möglichst in der Art und in dem Ausmaß auszuüben, die für diesen Menschen als „normal" (für seinen persönlichen Lebenskontext typisch) erachtet werden (DRV Bund 2018).

Zudem verbessert sich die Prognose von Krebspatienten kontinuierlich, dadurch wird es umso wichtiger, die Langzeit-Lebensqualität zu sichern und Langzeit-Toxizitäten zu vermindern, wie beispielsweise Fatigue, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) oder kognitive Dysfunktion.

Langzeit-Lebensqualität sichern

Zu Beginn des Rehabilitationsaufenthaltes identifiziert der betreuende Arzt die spezifischen Probleme und erarbeitet zusammen mit dem Patienten individuelle Rehabilitationsziele (DRV Bund 2018) idealerweise unter Berücksichtigung der Lebenswelt des Rehabilitanden und unter Anwendung z.B. der sogenannten „SMART"-Regeln (S=spezifisch, M=messbar, A=attraktiv, R=realistisch, T=terminiert). Die Therapieziele sind entsprechend dem Verständnis der funktionalen Beeinträchtigungen nicht ausschließlich somatischer Natur, sondern es sind psychische, soziale wie auch

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

edukative Zielsetzungen zu integrieren. Somatische Rehabilitationsziele können beispielsweise die Behandlung von Ernährungsstörungen oder die Stuhlregulation bei chronischen Durchfällen oder Obstipation nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt beinhalten, des Weiteren die Rückbildung von Lymphödemen, die Behandlung von Kontinenz- oder Sexualfunktionsstörungen und eine adäquate Schmerztherapie. Des Weiteren ist die Krankheitsbewältigung (Coping) zu optimieren. Auch die Bewältigung des Fatigue-Syndroms, eines chronischen Erschöpfungszustands mit ausgeprägtem Schwächegefühl und Depressionen, ferner das Erlernen von Strategien für den Umgang mit Anpassungsstörungen einschließlich Angst und Depressivität sind wichtige Ziele. Ebenso wichtig sind die Überwindung von Immobilität und die Steigerung der Gehfähigkeit einschließlich Treppensteigen, die Reduktion von Beeinträchtigungen des täglichen Lebens, der Erhalt der Selbstständigkeit einschließlich der Selbstversorgung, gegebenenfalls auch der sachkundige Gebrauch geeigneter Hilfsmittel, die Benutzung von Verkehrsmitteln oder auch die Überwindung von Hemmnissen in der Freizeitgestaltung/sportlichen Aktivitäten. Außerdem kommt der Reintegration in das Erwerbsleben, z.B. durch Einleitung berufsfördernder Maßnahmen, der Anleitung zur Bewältigung von Stress oder der Motivation zur Änderung des Lebensstils und Vermeidung von Risikoverhalten und Bewegungsmangel große Bedeutung zu. Eine Rehabilitationsmaßnahme ist daher individuell entsprechend den jeweils vorliegenden Funktionsdefiziten zu gestalten. Im Zentrum der Anschlussrehabilitation (AR) stehen häufig Mobilisierung, Konditions- und Kraftaufbau und Verbesserung der Koordination. Daneben sind die Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess und die Vermittlung von Kontakten zu Selbsthilfegruppen von großer Bedeutung für viele Patienten.

Krankheitsbewältigung

Multimodale Therapie im multiprofessionellen Team

Um die Behandlungsziele zu erreichen, muss das Behandlungskonzept in der onkologischen Rehabilitation multimodal sein und ein Netzwerk von Therapeuten unterschiedlicher Berufsgruppen integrieren, die eng zusammenarbeiten (DRV Bund 2018, Rick O 2017). Neben dem Ärzte- und dem Pflegeteam einschließlich der Stomatherapeuten sowie Pflegekräfte mit Ausbildung im Wundmanagement sind Physiotherapeuten, Sportwissenschafter bzw. -lehrer, Diätberater, Psychologen, Sozialpädagogen, Ergotherapeuten, Kunst-, Musik- und Tanztherapeuten, Logopäden sowie, entsprechend den Wünschen der Patienten, auch Seelsorger in die Therapiemaßnahmen einbezogen. Wöchentliche Teambesprechungen sind unerlässlich für das Erreichen der Rehabilitationsziele.

hoher Informationsbedarf

Insbesondere in der AR besteht nach der Primärbehandlung einer neu diagnostizierten Tumorerkrankung ein hoher Informationsbedarf angesichts der veränderten und infrage gestellten Lebensperspektive. Die Informationsvermittlung muss einerseits auf Fragen nach Ätiologie, Verlauf und Prognose ihrer Erkrankung eingehen, andererseits konkrete Handlungsempfehlungen für die Handhabung von Stomata, Prothesen, Trachealkanülen u. ä. vermitteln. Die Bedeutung nicht evidenzbasierter, alternativer Tumortherapien sowie die Vermeidung von Risikoverhalten für Tumorerkrankungen, insbesondere Nikotin- und Alkoholabusus, stellen weitere Inhalte dar. Da Tumorpatienten häufig unter Ernährungsstörungen leiden – einerseits Inappetenz, Geschmacksveränderungen, Kachexie, andererseits Adipositas und übermäßige Fettzufuhr als Risikofaktoren für bestimmte Tumorentitäten –, sind die Diätberatung und Lehrküche Teil der medizinischen Rehabilitation.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Die psychosozialen Rehabilitationsmaßnahmen werden von Psychologen, Psychoonkologen und Sozialpädagogen in der Gruppe oder in Einzelgesprächen durchgeführt. Zusätzlich werden Musik-, Kunst- oder Tanztherapie zur Förderung des Zugangs zu kreativen und psychischen Ressourcen, Entspannungstechniken und ablenkende Verfahren zur Stressreduktion eingesetzt (Überblick über Ziele und Inhalte der Psychoonkologie in Herschbach P 2008).

Durch den Sozialdienst werden Informationen zu sozialversicherungsrechtlichen Möglichkeiten und Hilfen, Beratungen und Hilfestellungen zur wirtschaftlichen Sicherung, zu finanziellen Hilfen, zum Schwerbehindertenrecht, zu beruflichen Perspektiven (stufenweise Wiedereingliederung, berufliche Rehabilitation, eventuell Umschulung) sowie zur häuslichen Versorgung gegeben, bei Bedarf auch Selbsthilfegruppen vermittelt. Einen wesentlichen Beitrag kann auch die funktionelle Ergotherapie leisten durch Fähigkeits- und Funktionstraining vor allem der oberen Extremitäten, Sensibilitätstraining bei Polyneuropathien, Beratung und Training zu den Aktivitäten des täglichen Lebens, Gedächtnistraining sowie Hilfsmittelberatung.

Selbsthilfegruppen

In letzter Zeit konnte zusätzlich festgestellt werden, dass die Lebensqualität, aber auch die Krankheitsprognose bei Patienten, die an einer bösartigen Tumorerkrankung leiden, durch körperliche Aktivität, Sport und Ernährung beeinflusst werden (Davies NJ 2011). Sport und körperliche Aktivität werden zunehmend als Medikament begriffen, das sowohl die Rezidivhäufigkeit von verschiedenen Krebserkrankungen mindert und gleichsam als „Psychopharmakon" die Lebensqualität der Patienten steigert. In diesem Sinne kann von den Rehabilitationsärzten für die Zeit nach der Reha Rehabilitationssport verordnet werden u. a. mit dem Ziel, die Eigenverantwortung der Rehabilitanden für ihre Gesundheit zu stärken und sie zu langfristigem selbstständigem Bewegungstraining zu motivieren.

Schwerpunkte der Rehabilitation bei ausgewählten Tumorerkrankungen

Magenkarzinom

Nach totaler oder subtotaler Gastrektomie bedingen häufig schwere Ernährungsstörungen mit Dumping-Beschwerden, Maldigestion, Malassimilation, Diarrhöen sowie Refluxkrankheit erheblichen Rehabilitationsbedarf. Der oft massive Gewichtsverlust macht Diätberatung und individuelle Ernährungstherapie vordringlich. Manche Patienten benötigen zeitweilig eine parenterale Ernährung oder eine Nahrungszufuhr über eine Jejunalsonde. Die Patienten müssen auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Vitamin-B12-Substitution hingewiesen werden. Bei Fettresorptionsstörungen ist ggf. eine Substitution mit fettverdauenden Enzymen zu den Mahlzeiten einzuleiten oder anzupassen. Aufgrund von Malresorption ist auch mit Erkrankungen des Skeletts als Spätfolge zu rechnen. Neben der parenteralen Gabe fettlöslicher Vitamine wirkt die Physiotherapie einer Osteomalazie entgegen.

Lediglich in einem frühen Stadium ist mit einer Heilung zu rechnen, hier ist die berufliche Rehabilitation vordringlich. Bei älteren Patienten liegt wegen des in aller Regel stark reduzierten Ernährungszustandes und Allgemeinbefindens häufig ein hoher Bedarf für soziale Rehabilitation vor, um eine Pflegebedürftigkeit zu verhindern. Ebenso spielt die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch physiotherapeutische Trainingsprogramme eine wesentliche Rolle. Manche

Pflegebedürftigkeit verhindern

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Patienten benötigen eine palliative Therapie. Wegen der limitierten Prognose der Magenkarzinompatienten besteht ein hoher Bedarf an psychoonkologische Betreuung, Stressverarbeitung und entspannenden Maßnahmen.

Pankreaskarzinom

Die Morbidität nach Pankreasresektionen bedingt einen hohen Rehabilitationsbedarf für somatische Störungen. Als frühe Komplikationen treten Fistelbildungen, Wundinfektionen, Abszedierungen, Blutungen oder verzögerte Magenentleerung auf. Infolge einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden die Patienten häufig unter Meteorismus, Diarrhö, Fettstühlen sowie teils erheblichem Gewichtsverlust. Kachexie ist ein wichtiger negativer Prognosefaktor bei Patienten mit Pankreaskarzinom (Bachmann J 2008). Durch diätetische und medikamentöse Maßnahmen werden diese Beschwerden reduziert. Sofern keine Steatorrhö besteht, wird ein Fettgehalt der Nahrung von 30 % empfohlen, gegebenenfalls nach Anhebung der Substitution von Pankreasenzymen (Keim V 2009). Wegen der Fettresorptionsstörung kann langfristig ein Vitaminmangel auftreten, der die fettlöslichen Vitamine betrifft. Nach Pankreatektomie droht auch die endokrine Pankreasinsuffizienz mit Entwicklung eines pankreatopriven Diabetes mellitus, dann sind Diabetesschulung und Insulineinstellung erforderlich. Nicht selten tritt postoperativ eine Magenatonie auf, deren Beschwerden durch geeignete Verteilung der Nahrungsaufnahme im Tagesablauf gebessert werden kann.

berufsfördernde Maßnahmen

Mit kurativer Intention behandelte Patienten sind in ihrer körperlichen Belastbarkeit häufig eingeschränkt und bedürfen entsprechender berufsfördernder Maßnahmen. Ein Trainingsprogramm zum schnellen Gehen mit monatlich gesteigerten Übungseinheiten führte zur Verbesserung von Fatigue, Schmerzen und mentaler Funktion (Yeo TP 2012). Bei Unklarheit über das weitere Procedere müssen den Patienten ggf. sowohl die Indikation einer noch anstehenden adjuvanten Chemotherapie als auch deren potenzielle Nebenwirkungen erläutert werden. Patienten mit metastasierter Erkrankung benötigen hingegen eine Vermittlung palliativer Therapien. Eine psychoonkologische Betreuung ist unentbehrlich, da die Krankheit häufig prognostisch ungünstig verläuft und die Patienten oft unter Progredienzangst leiden. Das gilt insbesondere für Patienten mit rezidivierter oder metastasierter Erkrankung, für die keine kurative Behandlungsoption existiert. Bei dieser Patientengruppe steht oft die Schmerztherapie im Vordergrund.

Kolorektales Karzinom

Wundversorgung

Als typische Komplikationen nach der Resektion von Kolonkarzinomen, die einen vermehrten somatischen Rehabilitationsbedarf bedingen, werden Wundinfekte, Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis und Darmatonie beobachtet. Wundversorgung und medikamentöse Therapie werden durch diätetische Maßnahmen zur Stuhlregulierung ergänzt. Die Patienten müssen über ihre körperliche Belastbarkeit informiert werden, um die Gefahr von Hernienbildungen zu reduzieren.

Bei Patienten mit Rektumkarzinom können neben Schmerzen im Becken unter anderem imperativer Stuhldrang sowie eine organische Sphinkterschwäche und Stuhl- oder Harninkontinenz auftreten. Diese werden mit Beckenbodengymnastik, Biofeedback sowie Elektrostimulation behandelt. Nach einer Radiochemotherapie

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

kann eine radiogene Proktitis bzw. Kolitis mit Schmerzen und Durchfällen auftreten, die mit entzündungshemmenden Spülungen und Einläufen behandelt wird; ergänzend sind Sitzbäder und Entspannungstechniken hilfreich. Immer ist eine pathogene Darmflora als Mitverursachung auszuschließen. Wenn bei Männern Erektions- oder Ejakulationsstörungen bzw. bei Frauen Kohabitationsprobleme aufgrund von entsprechend gelegenen Wundnähten, Verziehungen der Vaginalwand oder strahlenbedingter Kolpitis nach Behandlung eines Rektumkarzinoms auftreten, werden Sexualberatung und psychoonkologische Unterstützung benötigt.

selbstständige Stomaversorgung

Patienten, die mit einem Stoma versorgt wurden, müssen zur selbstständigen Stomaversorgung geschult werden. Gegebenenfalls ist der Partner des Patienten mit einzubeziehen oder eine ambulante Pflegeversorgung ist zu organisieren, wenn Patienten zur Selbstversorgung nicht in der Lage sind. Häufig ist die Versorgung im weiteren Verlauf an das sich verändernde Stoma anzupassen, wozu insbesondere das rückläufige Ödem führt. Informationen zu Hernien, Prolaps, Retraktion, Stenose und insbesondere Hautschäden sind erforderlich, ebenso das Erlernen der Irrigationsbehandlung bei geeignetem Kolostoma, wodurch die Patienten eine größere soziale Unabhängigkeit erlangen. Damit Stomaträger die ihnen früher möglichen Aktivitäten wieder aufnehmen können und weitgehend uneingeschränkt am öffentlichen und beruflichen Leben teilhaben, sind die berufliche Rehabilitation und die psychosoziale Unterstützung von entscheidender Bedeutung. Letztere muss sich auch den Belastungen des Stomaträgers in Partnerschaft und Familie zuwenden.

Die im UICC-Stadium III des Kolonkarzinoms empfohlene, Oxaliplatin-basierte adjuvante Chemotherapie führt regelmäßig zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Polyneuropathien mit Parästhesien, Hypästhesien und Kältedysästhesien. Neben der medikamentösen Therapie wird ein ergotherapeutisches Sensibilitäts-, Feinmotorik- und Krafttraining für die Hände und Füße durchgeführt, was Beschwerden lindert und die Lebensqualität verbessert. Ferner erscheint Vibrationstraining auf Platten oder mit Hanteln vielversprechend. Insgesamt scheinen aktive ergo- oder physiotherapeutische Therapien wie QiGong, TaiChi und Yoga, einschließlich Gleichgewichtsübungen, wirkungsvoller zu sein als passive Anwendungen wie z.B. hydrogalvanische Bäder (Schmielau J 2017). Mit einem entsprechenden Training werden langsame kontinuierliche Verbesserungen erwartet. Bei motorischen Ausfällen ist eine entsprechende physio- und ergotherapeutische Übungsbehandlung angezeigt.

Nicht zuletzt können im Rahmen einer AR nach OP eines kolorektalen Karzinoms, um einem schweren Bild einer Polyneuropathie vorzubeugen, bei noch anstehender adjuvanter Oxaliplatin-basierter Chemotherapie aktive Präventionsstrategien begonnen werden (Steimann M 2014).

Zur Behandlung von kolorektalen Karzinomen werden in der Regel auch Fluoropyrimidine und Irinotecan eingesetzt, die als Nebenwirkungen Mukositis mit Durchfällen und eine zu Ernährungsstörungen führende Stomatitis bewirken. Rehabilitationsbedarf kann auch durch die Nebenwirkungen der Antikörpertherapien entstehen, zu denen unter anderem chronische Müdigkeit bzw. Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, thromboembolische Komplikationen sowie Hautveränderungen mit Störungen des Körperbildes zählen.

Insgesamt hat sich durch neue Medikamente und durch die konsequente chirurgische Behandlung von Lebermetastasen die Prognose von Patienten mit kolorektalen Karzinomen wesentlich verbessert, sodass berufsfördernde Maßnahmen von hoher Bedeutung sind. Allerdings kann der chronisch-rezidivierende Krankheitsverlauf, insbesondere beim Auftreten einer Tumorprogression oder eines lokalen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

psychoonkologische Betreuung

Rezidivs, zu massiver psychischer Belastung mit Existenzangst und Depressivität führen, sodass die psychoonkologische Betreuung einen hohen Stellenwert besitzt. Da vielen Patienten die neueren Behandlungsoptionen bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien nicht bekannt sind, ist auch die Vermittlung von diesbezüglichen Informationen wichtig.

Die regelmäßige Diagnostik in der Tumornachsorge nimmt beim kolorektalen Karzinom eine größere Bedeutung als bei vielen anderen Tumorentitäten ein, da auch beim Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung eine wirksame, potenziell auch kurative Therapie zur Verfügung stehen kann. Die Patienten müssen daher auf Zeitplan und Inhalte der Nachsorgeuntersuchungen gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft hingewiesen werden.

Einfluss von Sport und körperlicher Aktivität auf Lebensqualität und Prognose des Kolonkarzinoms

verbesserte Prognose

Neben der primären chirurgischen und, gemäß dem jeweils vorliegenden TNM-Stadium, auch chemotherapeutischen Behandlung, können körperliche Aktivität und Sport die Prognose des Kolonkarzinoms positiv beeinflussen. In einer Studie mit 41 528 Teilnehmern (Haydon AM 2006) konnte gezeigt werden, dass Patienten, die an einem Kolonkarzinom erkrankt waren und sich sportlich aktiv betätigten, eine deutlich verbesserte Prognose aufwiesen. Es zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die ihr Leben körperlich aktiv gestalteten, eine um 39 % niedrigere Mortalität aufwiesen. Diese Prognoseverbesserung betraf jedoch nur Patienten mit den sehr häufigen Tumorstadien UICC II und UICC III. Im sehr frühen Tumorstadium UICC I wie auch bei Kolonkarzinomen, die bereits metastasiert waren (UICC-Stadium IV), konnte dieser positive Effekt nicht festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie aus den Vereinigten Staaten (Meyerhardt JA 2006), die feststellte, dass bei Patienten, die sich mindestens dreimal wöchentlich 45 Minuten bewegten bzw. Sport trieben, das Rezidivrisiko, erneut an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, signifikant gemindert war und sich die Prognose um 45 % verbesserte. Dieser positive Effekt war unabhängig von der Art, jedoch abhängig von der Intensität der körperlichen und sportlichen Betätigung. Er war in dieser Untersuchung sogar dem vergleichbar, der durch die adjuvante Chemotherapie (allerdings noch ohne Oxaliplatin) erreicht wurde. Sie zeigte außerdem, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität (>18 metabolische Äquivalente (MET)-h pro Woche) die tumorspezifische und die allgemeine Mortalität um fast 50 % verminderte (Meyerhard JA, Giovannucci EL 2006). Die Prognoseverbesserung durch Sport und körperliche Aktivität bestätigte sich für Patienten mit Kolonkarzinom wie auch Patientinnen mit Mammakarzinom in einer Metaanalyse (Ballard-Barbash R 2012).

Der Prognoseverbesserung durch sportliche Aktivität bei Patienten mit bereits etablierten kolorektalen Karzinomen entspricht das deutlich geringere Risiko, dass bei gesunden Menschen ein Kolonkarzinom entsteht. 52 verfügbare Studien wurden dazu von *Wolin* et al. in einer Metaanalyse beurteilt; dabei zeigte sich eine Risikoreduktion von 24 %, wenn die aktivsten mit den am wenigsten körperlich aktiven Menschen verglichen wurden (Wolin KY 2009). Dieser Zusammenhang besteht für Karzinome des Kolons, nicht aber des Rektums. Auch für andere Tumorentitäten wie für Brustkrebs, Endometriumkarzinom, Prostatakarzinom wurde inzwischen der Nutzen der sportlichen Aktivität gut dokumentiert (Holmes MD 2005, Kenfield SA 2011).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Von der Arbeitsgruppe von *Wolin* et al. wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass das Risiko der Entwicklung von Kolonadenomen als Krebsvorstufen bei körperlicher Aktivität ebenfalls reduziert ist (Wolin KY 2011).

Für Krebspatienten steht jedoch häufig der Erhalt der Lebensqualität trotz der lebensbedrohlichen Erkrankung ganz im Vordergrund. Dass diese bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen durch moderate bis anstrengende körperliche Aktivität signifikant verbessert werden kann, wurde nun in einer großen Kohortenstudie belegt (Buffart LM 2012). Eine Metaanalyse, welche 82 Studien einschloss, belegte, dass körperliche Aktivität zu leichten bis moderaten Verbesserungen bei aerober Fitness, funktionaler Lebensqualität, Angst und Selbstwertgefühl führt; darüber hinaus wurde für die körperliche Kraft ein hoher Effekt durch das Training nachgewiesen (Speck RM 2010). Andererseits ist bei älteren Patienten, die ihre Tumorerkrankung lange überleben, häufig eine graduelle Verschlechterung der Körperfunktionen im Laufe der Zeit zu beobachten; diese kann durch eine Intervention mit regelmäßigem körperlichen Training verhindert werden (Morey MC 2009).

Fatigue-Syndrom

Eine besondere Bedeutung hat dabei das tumorbedingte Fatigue-Syndrom (Horneber M 2012). Etwa 70 % aller Patienten mit Krebs leiden im Rahmen der primären Therapie ihrer Tumorerkrankung daran; die Beschwerden und die tumorassoziierte Asthenie nehmen häufig im Endstadium der Tumorerkrankung zu. Es entsteht somit ein „circulus vitiosus", d. h., die Muskulatur bildet sich stark zurück, die Patienten werden deshalb immer inaktiver, der Allgemeinzustand des Patienten verschlechtert sich rapide, sodass die allgemein als belastend empfundene multimodale primäre Therapie häufig nicht wie geplant durchgeführt werden kann. Durch regelmäßiges aerobes Ausdauertraining, das bereits in der AR initiiert werden sollte, bessern sich die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten signifikant (Jacobsen PB 2007, Dimeo F 2008). Eine Metaanalyse zeigte, dass körperliche Aktivität einen signifikanten positiven Effekt sowohl auf Fatigue-Beschwerden als auch auf Depression und Schlafstörungen hat (Tomlinson D 2014).

Das anaerobe Training und das Krafttraining sollten so aufgebaut sein, dass sich Belastungs- und Ruhephasen in einem definierten Rhythmus abwechseln. Dabei sollte die Belastung bei Beginn nicht zu hoch gewählt und die Regenerationszeit von etwa 2 Tagen eingehalten werden, sodass Erschöpfungszustände möglichst vermieden werden. Die Trainingseinheiten müssen auf die begleitende Therapie und auch auf das aktuell subjektive Krankheitsempfinden angepasst werden. Der Patient wird in aller Regel selber bestimmen, wie und mit welcher Intensität er/sie sich körperlich betätigt. Der Patient sollte, sofern möglich, angehalten werden, bereits in der AR etwa 3 x pro Woche eine Trainingseinheit mit einer Dauer von 30–60 Minuten einzuhalten.

Trainingseinheiten auf das aktuell subjektive Krankheitsempfinden angepasst

Zwar ist das Ausmaß der Prognoseverbesserung durch sportliche Aktivität formal noch nicht durch kontrollierte, prospektive randomisierte Interventionsstudien erfasst. Dennoch stellen die Daten zur verbesserten Lebensqualität eine Grundlage für edukative Rehabilitationsziele und ein intensiviertes sporttherapeutisches Training in der Anschlussrehabilitation dar. Eine zusammenfassende Darstellung des Nutzens und der Durchführung der Sporttherapie bei Krebserkrankungen wurde von *Rank* et al. veröffentlicht (Rank M 2012). Die umfassende Aufklärung über die Auswirkung sportlicher Aktivität ermöglicht den Patienten, selbst aktiv an der Verbesserung ihrer Prognose mitzuwirken. Sie können die während der Rehabilitationsmaßnahme eingeübten Verfahren anschließend in Krebssportgruppen fortführen. Dies hat für die Patientenführung eine große Bedeutung, da viele Patienten zwar hoch motiviert sind, ihr Wunsch aber, selbst ihre Gesundung mitzugestalten, häufig in unbewiesene Verfahren von zweifelhaftem Nutzen kanalisiert wird.

selbst aktiv

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Zusammenfassung

- Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil der onkologischen Behandlung und eine ideale Möglichkeit, tumor- und therapiebedingte Kurz- und Langzeit-Folgen zu therapieren
- Durch die onkologische Reha sollen somatische Funktionsdefizite behoben, psychische und soziale Belastungen gemildert, die Wiedereingliederung in den Beruf ermöglicht sowie Informationen zu Erkrankung, Therapieverfahren und zu einer gesunden Lebensweise vermittelt werden. Die Behandlung erfolgt im multiprofessionellen Team von Psychologen, Sozialarbeitern, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Musik- und Kunsttherapeuten, Diätassistenten, Stomatherapeuten, Pflege und Ärzten.
- Kostenträger: Die Deutsche Rentenversicherung übernimmt bei Tumorerkrankungen die
- Behandlungskosten nicht nur für Berufstätige („Reha vor Rente"), sondern auch für Rentner und Angehörige („Reha vor Pflege"). Ist sie nicht zuständig, trägt die Krankenversicherung die Behandlungskosten. Wird ein Reha-Antrag bei einem nicht zuständigen Kostenträger gestellt, so leitet dieser ihn weiter.
- Reha-Fähigkeit: Frühmobilisierter Patient, soll ohne fremde Hilfe essen, sich waschen und sich auf Stationsebene bewegen können; muss aufgrund seiner psychischen Verfassung in der Lage sein, aktiv bei der Reha mitzuarbeiten; für die Anreise sollten öffentliche Verkehrsmittel oder der eigene PKW ausreichend sein. Bei fehlender Reha-Fähigkeit eventuell sekundäre Akutbehandlung oder Reha mit erhöhtem Pflegesatz als Einzelfallentscheidung der Krankenkasse erwägen.
- Tumortherapie während der Reha: Strahlentherapie oder operative Behandlungen müssen beendet sein. Chemotherapie muss ggf. vor oder nach der Reha eingeleitet werden, kann aber gegebenenfalls während der Reha weitergeführt werden (nach Rücksprache mit Reha-Ärzten!).
- Unterlagen: Immer ärztliche Vorbriefe einschließlich Histologie mitgeben; wichtige Reha-Ziele mitteilen.
- Dauer der Reha-Maßnahme: 3(–4) Wochen
- Zugangswege zur Reha:
  - Anschlussrehabilitation (AR; Anschlussheilbehandlung/AHB): Beginn innerhalb von max. 14 Tagen nach Ende der Primärbehandlung, auch nach ambulanter Chemotherapie; nach Strahlentherapie gelten andere Fristen
  - Anschlussgesundheitsmaßnahme (AGM): wenn Beginn der Reha später als 14 Tage erfolgt oder von einer privaten Krankenkasse finanziert wird.
  - Antragsverfahren: Patient stellt innerhalb von 2 Jahren nach der Tumordiagnose (bzw. einem Rezidiv oder einer Metastasierung) selbst einen Antrag, der vom behandelnden Arzt mit einem Befundbericht ergänzt werden sollte.
- Unterstützung bei der Erstellung eines Reha-Antrags durch Sozialdienste, DRV, Krankenkasse und Aufnahmebüros der Reha-Kliniken.
- Nachgewiesener Nutzen von Sport und körperlicher Aktivität für die Lebensqualität der Patienten und die Prognose der Tumorerkrankung.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Literatur

Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H et al (2008) Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 12: 1193–1201

Ballard-Barbash R, Friedenreich C, Courneya KS et al (2012) Physical activity, biomarkers, and disease outcome in cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst 104: 815–840

Buffart LM, Thong MSY, Schep G et al (2012) Self-reported physical activity: its correlates and relationship with health-related quality of life in a large cohort of colorectal cancer survivors. PLoS ONE 7(5): e36164

Davies NJ, Batehup L, Thomas R (2011) The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. Br J Cancer 105: S52–S73

Deutsche Rentenversicherung Bund (2011), Leitlinie zur Rehabilitationsbedürftigkeit bei onkologischen Krankheiten, 1. Auflage https://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/3_Infos_fuer_Experten/01_sozialmedizin_forschung/downloads/sozmed/begutachtung/leitlinien_rehabeduerftigkeit_onkologie_langfassung_pdf.pdf?_blob=publicationFile&v=4

Deutsche Rentenversicherung Bund (2015) Der ärztliche Reha-Entlassungsbericht. Leitfaden zum einheitlichen Entlassungsbericht in der medizinischen Rehabilitation der gesetzlichen Rentenversicherung 2015 https://www.deutscherentenversicherung.de/ Allgemein/de/Inhalt/2_Rente_Reha/02_reha/05_fachinformationen/infos_fuer_rehaeinrichtungen/downloads/download_leitfaden_einheitl_e_bericht.pdf?_blob=publicationFile&v=20

Deutsche Rentenversicherung Bund (2018) Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener https://www.deutsche-rentenversicherung.de/Bund/de/Inhalt/2_Rente_Reha/02_reha/05_fachinformationen/03_infos_fuer_reha_einrichtungen/downloads/anforderungsprofile/onko_reha_erwachsene.pdf?_blob=publicationFile&v=8

Dimeo F, Schwartz S, Wesel N et al (2008) Effects of an endurance and resistence exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. Ann Oncol 19: 1495–1499

Haydon AM, Macinnis RJ, English DR et al (2006) Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. Gut 55: 62–67

Herschbach P, Heußner P (2008) Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis. Klett-Cotta, Stuttgart

Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA; 293: 2479-2486. 21

Horneber M, Fischer I, Dimeo F et al (2012) Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 109(9): 161–172

Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Herausgeber: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen), MMI Medizinische Medien Informations GmbH, Neu-Isenburg 2005

Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST et al (2007) Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. Health Psychol 26: 660–667

Kalusche-Bontemps EM, Reuss-Borst M, Heußner P et al (2015) Survivorship-lebenslange Begleitung von Krebspatienten. Oncol Res Treat; 38(suppl 4): 2-23 DOI: 10.1159/000431124

Keim V, Klar E, Poll M et al (2009) Der pankreasoperierte Patient. Dtsch Arztebl Int 106: 789–794

Kenfield SA, Stampfer MF, Giovannucci E et al (2011): Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the Health Professionals Follow -Up Study. J Clin Oncol 2011; 29: 726-732

Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D et al (2006) Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 24: 3535–3541

Meyerhard JA, Giovannucci EL, Holmes MD et al (2006) Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 24: 3527–3534.

Morey MC, Snyder DC, Sloane R et al (2009) Effects of home-based-diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. JAMA 301: 1833–1891

Rank M, Freiberger V, Halle M (2012) Sporttherapie bei Krebserkrankungen; Grundlagen – Diagnostik – Praxis. Schattauer, Stuttgart

Rick O, Kalusche EM, Dauelsberg T et al (2012) Reintegration von Krebspatienten ins Erwerbsleben. Dtsch Arztebl Int 109(42): 702–708

Rick O, Dauelsberg T, Kalusche-Bontemps EM (2017) Revie Article: Oncological Rehabilitation Oncol Res Treat; 40:772-77 DOI: 10.1159/000481709

Schmielau J, Rick O, Reuss-Borst M et al (2017) Review Article: Rehabilitation of Cancer Survivors with Long-Term Toxicities. Oncol Res Treat; 40:764-771 DOI:10.1159/0004851

Seifart U, Schmielau J (2017) Review Article Return to work of Cancer Survivors. Oncol Res Treat 40:760-763 DOI: 10.1159/000485079

Speck RM, Courneya KS, Masse LC et al (2010) An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surv 4: 87–100

Steimann M. Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie: Grundlagen, Diagnostik und Prävention. GMS Onkol Rehabil Sozialmed. 2014;3:DOC05

Tomlinson D, Diorio C, Beyene J et al (2014) Effect of exercise on cancer related fatigue: A metaanalysis. Am J Phys Med Rehabil 93: 675-686

Wolin KY, Yan Y, Colditz GA et al (2009) Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. Br J Cancer 100: 611–616

Wolin KY, Yan Y, Colditz GA (2011) Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. Br J Cancer 104: 882–885

Yeo TP, Burrell SA, Sauter PK et al (2012) A progressive postresection walking program significantly improves fatigue and health-related quality of life in pancreas and periampullary cancer patients. J Am Coll Surg 214: 463–477

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.18

Individualisierte Therapie des kolorektalen Karzinoms

K. Riedmann, A. Jung, H. Algül, J. Holch, B. Westphalen, T. Kirchner, P.J. Jost

Schlagwörter

RAS-Onkogen • BRAF-Mutation • Thymidilat-Synthase-Testung • mikrosatellitenstabile Dickdarmkarzinome (MSS) • MMR-Defekte • MSI-H Kolonkarzinome • Keimbahnmutation im CDH1-Gen • chromosomale Instabilität

Die individualisierte molekular-basierte Therapie der gastrointestinalen Karzinome und im Besonderen des kolorektalen Karzinoms nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Eine Vielzahl von Aspekten zur molekularen Analytik der kolorektalen Karzinome wird im organspezifischen Kapitel in dieser Ausgabe des TZM Manuals behandelt. Des Weiteren sei an dieser Stelle auf die neueste Ausgabe der S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 2.0, November 2017 hingewiesen, die einen umfassenden Überblick über die verschiedenen Aspekte molekulargenetischer Analytik im KRK darstellt. Im Folgenden diskutiert werden molekulare Aberrationen, die entweder bereits Einfluss auf die Therapie von Patienten mit KRK aufweisen oder eine klinisch-relevante Information darstellen. Für weitergehende Informationen zu genetischen Aberrationen im KRK wird auf die Fachliteratur verwiesen.

Etwa 70 % aller kolorektaler Karzinome entstehen sporadisch, ohne dass eine positive Familienanamnese im Patienten bekannt ist. Es wird davon ausgegangen, dass dabei spezifische genetische Aberrationen die Transformation einer gesunden Kolonepithelzelle hin zum invasiven Krebs begünstigen. Man spricht hierbei von der sogenannten „Adenom-Karzinom–Sequenz" (Cho, Vogelstein 1992). Von diesen Aberrationen können verschiedene Signalwege betroffen sein, die für die Karzinogenese im kolorektalen Karzinom eine Rolle spielen.

Hierzu zählen:

- Chromosomale Instabilität durch „Gain of function" Mutationen in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen (Bsp. APC)
- Verlust der DNA-Reparatur (Missmatch repair deficiency)
- CpG-Island methylator phenotype (CIMP)

Zu den Onkogenen, die im sporadischen kolorektalen Karzinom am häufigsten von Mutationen betroffen sind, gehören die Gene RAS, SRC, MYC und HER2 (Forgacs 1988, Cartwright 1998, Hamilton 1993, Kapitanović et al. 1997, Irby et al. 1999). Der RAS- und BRAF-Mutationsstatus stellen dabei essentielle prädiktive Biomarker vor einer Erstlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom dar (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

RAS-Mutation als prädiktiver Biomarker für Anti-EGFR-Therapien

Das wichtigste Onkogen im kolorektalen Karzinom ist das RAS-Gen. Es kommt in den drei Varianten HRAS, KRAS und NRAS vor. Es liegt in ca. 50 % aller sporadischen kolorektalen Karzinome und in etwa 50 % der Kolonadenome > 1 cm mutiert vor (Takayama et al. 2001, Vogelstein et al. 1988). Das infolge der Mutation dauerhaft aktivierte RAS-Onkogen gilt als negativ prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Anti-EGFR-Therapien Panitumumab (Amado et al. 2008, Douillard et al. 2013) und Cetuximab (Bokemeyer et al. 2009, Van Cutsem et al. 2009). Dabei gilt dies sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombination mit Irinotecan- und Oxaliplatin-basierte Regimes. Aktuelle Daten gehen davon aus, dass die Aktivität von anti-EGFR gerichteten Antikörper sich auf KRAS-WT-Tumore beschränkt. Es sollten neben den klassischen KRAS-Mutationen im Codon 12 und 13 von Exon 2 auch die selteneren KRAS-Mutationen Codon 61 von Exon 3 und Codon 117 und 146 von Exon 4 getestet werden (Douillard et al. 2013, Peeters et al. 2013). Darüber hinaus spielen auch Mutationen in den Exonen 2, 3 und 4 des NRAS-Gens eine Rolle (Van Cutsem et al. 2014). Es bleibt jedoch weiterhin unklar, ob alle KRAS-Exon-2-Mutationen zu einer anti-EGFR-Resistenz führen. Zudem ist bietet auch KRAS-WT keine Garantie für ein Ansprechen, da auch hier nur ca. 40 % aller Patientin ein Ansprechen zeigen (Amado et al. 2008, Di Nicolantonio et al. 2008, Garm Spindler et al. 2009).

Andere Biomarker

KRAS-Mutationen

Neben KRAS-Mutationen sind in der Literatur noch weitere anti-EGFR-relevante Mutationen (BRAF, PIK3CA, p53 oder PTEN) sowie Polymorphismen in EGF oder in Genen, die im insulin-like growth factor 1 (IGF1)-Pathway beschrieben (Seymour et al. 2013, De Roock et al. 2010).
Die BRAF-Mutation kommt in ca. 8–12 % aller kolorektaler Karzinome meistens als V600E-Mutation vor und geht auch bei KRAS-WT mit einem schlechteren Ansprechen auf Anti-EGFR-Therapie einher (Pietrantonio et al. 2015, Rowland et al. 2015). Entsprechend der NCCN-Guidelines wird von der Verwendung von Cetuximab oder Panitumumab bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation abgeraten. Die Kombination mit einem BRAF-Inhibitor (z. B. Vemurafenib) kann diese Resistenz jedoch überwinden (Kopetz et al. 2017). Hierfür werden jedoch noch weitere Studien zur Validierung vor dem Einsatz im klinischen Alltag benötigt.

Monoklonale Antikörper

Bezüglich monoklonaler Antikörper dominieren in der zielgerichteten Therapie des kolorektalen Karzinoms Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Antikörper. Die wichtigsten Anti-EGFR-gerichteten Medikamente Cetuximab und Panitumumab sollten eingesetzt werden bei Patientin mit RAS-WT und linkshemikolisch gelegenem Primärtumor (Arnold et al. 2017). Hingegen werden die Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab aufgrund der beschriebenen Resistenzen gegen anti-EGFR-Antikörper bei Vorliegen einer RAS-Mutation sowie bei rechtshemikolischem Primärtumor präferiert (Heinemann et al. 2014, Venook et al. 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Prädiktive Biomarker für nicht zielgerichtete Chemotherapie

Prädiktive Biomarker spielen auch für die nicht zielgerichteten Chemotherapien beim kolorektalen Karzinom eine wichtige Rolle (Bohanes et al. 2011, Walther et al. 2009). Kandidaten für die Diagnostik sind der Nachweis von MMRD (Mismatch repair deficiency) oder MSI-H für die 5-FU-Resistenz (Carethers et al. 2004, Jover et al. 2006, Ribic et al. 2003), eine hohe Thymidilat-Synthase-Expression für die 5-FU-Wirksamkeit, ERCC1-Polymorphismen (excision repair cross complementation group-1) für die Oxaliplatin-Empfindlichkeit und ein UGT1A1-Polymorphismus (UDP-Glucuronosyl-Transferase 1 Isoform A1) als Indikator für die Irinotecan-Toxizität (Bohanes et al. 2011, Walther et al. 2009). Bislang fehlen standardisierte Tests und große Studien, die einen Nutzen der Thymidilat-Synthase-Testung oder der ERCC1-Polymorphismen für die Therapieentscheidung klar belegen (Koopman et al. 2009). Hoch dosierte Irinotecan-Gaben spielen in Deutschland keine Rolle, sodass im Gegensatz zu den USA die Testung des UGT1A1-Polymorphismus zur Vorhersage einer Irinotecan-Toxizität (Bohanes et al. 2011), die nur bei hohen Dosen zu erwarten ist, keine Rolle spielt. Sehr gut belegt und bedeutsam für die Routinediagnostik ist jedoch inzwischen der Zusammenhang zwischen MMRD oder MSI-H und einer Resistenz gegen die 5-FU-Monotherapie (Jover et al. 2006, Ribic et al. 2003).

DNA-Reparatur-Gene (MMR)

DNA-Reparatur-Gene

DNA-Reparatur-Gene sind an der Erkennung und Beseitigung von Fehlern während der DNA-Replikation beteiligt und tragen so maßgeblich zur genomischen Integrität bei. Zu den häufigsten im CRC mutierten Vertretern gehören die Gene hMSH2 (human mutS homolog 2), hMLH1 (human mutL homolog 1), hPMS1 und hPMS2 (human postmeiotic segregation 1 and 2), hMSH6 (human mutS homolog 6) und hMLH3. Während Keimbahnmutationen in einem MMR-Gen in den meisten Tumoren des Lynch-Syndroms vorkommen, wird ein Expressionsverlust in ca. 15 % der sporadischen CRC festgestellt (Boland et al. 1998, Syngal et al. 1998, Shibata et al. 1994). Zellen mit einer MMR-Defizienz (MMRD) akkumulieren Fehler in der DNA des gesamten Genoms. Typischerweise kommt es zur Akkumulation von Replikationsfehlern in kurzen, hochrepetitiven Sequenzen, sogenannten Mononukleotid-Mikrosatelliten, was zu einer Verschiebung des Leserasters und damit zu Mutationen in kodierenden Regionen führen kann. Auf diese Weise kann die Karzinogenese vorangetrieben werden (Jiricny 2006). Treten Replikationsfehler in mindestens zwei von fünf getesteten Mikrosatelliten des NCI-Konsensus-Panels in der DNA eines Tumors im Vergleich zum Normalgewebe auf, spricht man von hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) (Umar et al. 2004).

Mikrosatelliteninstabilität als prädiktiver Biomarker für 5-Fluorouracil-Monotherapie

Mismatch-Reparatur-System

Da 5-FU eine Induktion von Zellzyklusarrest und Zelltod induziert, ist die Therapiewirkung von einem intakten Mismatch-Reparatur-System abhängig. So konnte gezeigt werden, dass kolorektale Zelllinien mit MMRD und MSI-H gegen 5-FU zwar

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

resistent sind, jedoch nach Rekonstitution des MMR-Systems wieder 5-FU-suszeptibel werden (Carethers et al. 1999). Dies konnte in großen klinischen retrospektiven (Ribic et al. 2003, Des Guetz et al. 2009) sowie prospektiven Studien (Jover et al. 2006) bestätigt werden. Adjuvante 5-FU-Monotherapien verschlechtern zudem das Überleben von Patienten bei Vorliegen von Kolonkarzinomen mit MSI-H. Nur Patienten mit mikrosatellitenstabilen Dickdarmkarzinomen (MSS) profitieren von einer 5-FU-Monotherapie (Ribic et al. 2003). Daher sollten vor der adjuvanten 5-FU-Monotherapie eines Kolonkarzinoms im UICC-Stadium II oder III der Status des MMR-Systems bzw. das Vorliegen von MSI-H untersucht und Fälle mit Hinweisen auf MMRD bzw. MSI-H von der Therapie ausgeschlossen werden.
Diese Zusammenhänge sind bislang nicht für die FOLFOX-Kombinationstherapie belegt, die ebenfalls 5-FU beinhaltet. Nach den vorliegenden Daten sprechen Patienten mit MSI-H-Karzinomen auf FOLFOX mit einer signifikanten Verbesserung des Überlebens an (Des Guetz et al. 2007). Oxaliplatin wirkt bei Zelllinien mit MMRD zytostatisch und es ist unklar, ob sich bei FOLFOX-Gabe bislang nicht verstandene Synergien zwischen 5-FU und Oxaliplatin ergeben oder nur die Oxaliplatin-Therapie effektiv ist. Auch die Kombination von Irinotecan, 5-FU und Leukovorin ist wirksam bei Dickdarmkarzinomen mit MSI-H, jedoch nicht die Kombinationsgabe von 5-FU und Leukovorin (Sargent et al. 2010).

Mikrosatelliteninstabilität und MSI-H als molekulare Rationale für Immuncheckpoint-Inhibition

Anhand einer prospektiven Studie mit 12 verschiedenen Tumorentitäten (einschließlich Kolonkarzinom mit Lynch-Syndrom) mit MMR-Defekten konnte ein Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt werden (ORR 53 %, CR 21 %) (Le et al. 2017). In einer weiteren prospektiven Studie wurde zudem im kolorektalen Karzinom, bei dem zuvor MMR-Defekte nachgewiesen wurden, eine Wirksamkeit der Kombination Ipilimumab und Nivolumab (ORR 31 %, DCR 69 %) demonstriert (Overman et al. 2018). Noch befindet sich diese Kombinationstherapie nicht in den Standardleitlinien. Bei Nachweis einer MMRD mit MSI-H sollte jedoch eine Immuncheckpoint-Inhibition jedoch auch außerhalb der Zulassung in Betracht gezogen werden.

Mikrosatelliteninstabilität als therapierelevanter prognostischer/prädiktiver Biomarker

Kolonkarzinome mit MMRD bzw. MSI-H im UICC-Stadium II und III weisen ein signifikant besseres 5- und 10-Jahres-Überleben auf (Benatti et al. 2005, Wright et al. 2000). Dabei gehen Kolonkarzinome mit MSI-H häufiger mit niedrigen UICC-Stadien I bzw. II und seltener mit Lymphknoten- und Fernmetastasen als mikrosatellitenstabile Karzinome einher (Malesci et al. 2007). Insbesondere die Fernmetastasierungsrate beträgt bei MSI-H Kolonkarzinomen nur 7,9 % im Vergleich zu 27 % bei MSS. Beispielsweise ist MSI-H nur in ca. 2,7 % der Lebermetastasen von Kolonkarzinomen nachweisbar (Malesci et al. 2007). Falls bei einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erwogen wird, sollte daher der MSI-Status geprüft und wegen des geringen Fernmetastasierungsrisikos bei MSI-H keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Der MSI-Status ist zu-

mikrosatellitenstabile Karzinome

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

dem laut S3-Leitlinie (Stand November 2017) ein essenzieller prognostischer/graduierender Biomarker für das kolorektale Karzinom (molekulares Grading bei allen kolorektalen Karzinomen mit G3/4-Morphologie oder Sondertypen). Darüber hinaus gilt neben dem MSI-Status auch der HER2-Status (Überexpression oder Amplifikation) als fakultativer prädiktiver Biomarker vor der Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017).

Immunhistochemische Testung für Karzinome mit MSI-H als prädiktiven Biomarker

Für die Diagnostik von MSI-H und MMRD als prädiktive Biomarker wird die Immunhistochemie für die Mismatch-Reparatur-Faktoren hMLH1 und hMSH2 empfohlen. Die Immunhistochemie erreicht nach den vorliegenden Daten für die Diagnose eines MSI-H-Status eine Spezifität von 100 %, eine Sensitivität von 92,3 % und einen prädiktiven Wert von 100 % (Lindor et al. 2002). Der Expressionsausfall von hMLH1 im Karzinomgewebe bei positiver Reaktion in Normalgewebe oder Stromazellen liefert daher in der Routinediagnostik einen ausreichenden und zuverlässigen Hinweis auf ein Karzinom mit MMRD bzw. MSI-H.

PI3KCA-Mutation als prädiktiver Biomarker für Aspirin (NSAID)-Therapie

In einer retroperspektiven Analyse von 964 Patienten mit bekanntem Mutationsstatus der PI3KCA (Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase Catalytic Subunit a) und gleichzeitiger Therapie mit Aspirin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit PI3KCA-Mutationen von der Aspirin-Einnahme profitieren (Lindor et al. 2002). Insofern stellen Mutationen in der PI3KCA einen positiven prädiktiven Marker für den Einsatz von Aspirin dar. Die PI3KCA-Mutationen befinden sich dabei vor allem in den Exonen 9 und 20 (Neumann et al. 2017, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer 2013). Die molekulare Rationale liegt darin begründet, dass die kombinierte Aktivität der Wnt- und PI3K/AKT-Signalwege zu einer Steigerung der COX2-Expression (Cyclooxygenase 2) führt (Kaur, Sanyal 2010). Dadurch erhöht sich die Synthese der Prostaglandine E2 (PGE2), was eine Progression kolorektaler Karzinome zur Folge hat (Gupta, Dubois 2001). Da die meisten MSS kolorektalen Karzinome eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs, bedingt durch eine Mutation des APC-Gens (adenomatous polyposis coli), zeigen (Bienz, Clevers 2000), kommt es durch die zusätzliche Mutation von PI3KCA im Regelfall zur COX2-Expressionsteigerung und somit zur Suszeptibilität gegenüber Aspirin. Der Zusammenhang zwischen PI3KCA-Mutationen und Ansprechen auf Aspirin (NSAID) muss in prospektiven Untersuchungen validiert werden (Ogino et al. 2013, Liao et al. 2006). Es kann jedoch angenommen werden, dass sich kolorektale Karzinome mit Mutationen im Tumorsuppressorgen PTEN analog verhalten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Quintessenz

Neben der klassischen Chemotherapie, Radiotherapie und Resektion stehen zusätzlich innovative, zielgerichtete (targeted) und individualisierte (personalized/tailored) Therapieansätze für das kolorektale Karzinom zur Verfügung
Neben der Histopathologie gewinnt die Ermittlung prädiktiver Biomarker basierend auf den molekularpathologischen Tumoreigenschaften (insbesondere RAS-, BRAF-Mutationen, MSS/MSI-Status) immer mehr an Bedeutung für die Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.
Neben der klassischen KRAS-Mutation sind auch Mutationen in selteneren Genregionen von KRAS, aber auch anderen Onkogenen bzw. Tumorsuppressorgenen therapierelevant und sollten vor der Auswahl insbesondere einer Anti-EGFR-Therapie berücksichtigt werden.
Vorliegen einer aktivierenden Mutation im PI3KCA-Gen geht mit einem Ansprechen auf Aspirin (NSAID) einher.

Erklärung zu Interessenkonflikten

J. Holch war in den vergangenen drei Jahren Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von Roche erhalten. Sowohl er persönlich als auch seine Institution haben Forschungsunterstützung von Merck erhalten. T. Kirchner war Berater oder Beiratsmitglied von Amgen, AstraZeneca, Merck, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. Er hat persönlich Forschungsunterstützung von Merck und Roche sowie Honorare oder Kostenerstattungen von Merck und AstraZeneca erhalten. P. J. Jost war Berater oder Beiratsmitglied und hat Honorare oder Kostenerstattungen von AbbVie, Bayer, Boehringer, Novartis, Pfizer, Servier, Roche, BMS und Celgene erhalten. Seine Institution hat Forschungsunterstützung von AbbVie, Boehringer und Novartis erhalten. K. Riedmann, A. Jung, H. Algül und B. Westphalen geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Molekulare Charakterisierung des gastroösophagealen Adenokarzinoms

S. Lorenzen

Einleitung

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs

Über 90% aller Magenkarzinome sind Adenokarzinome und nur selten (< 1 %) treten Plattenepithel- bzw. undifferenzierte Karzinome auf. Ungefähr 2/3 der Magenkarzinome entstehen im unteren Drittel mit jedoch in den letzten Jahren zu beobachtender, steigender, relativer Inzidenz der Magenkarzinome hin zum oberen Drittel. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs sind molekularpathologisch eher dem Adenokarzinom des Magens als dem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zuzuordnen (The Cancer Genome Atlas Research Network 2017).

Molekularpathologie

Das zunehmende molekulare Verständnis des Magenkarzinoms bringt neue potenziell adressierbare therapeutische Zielstrukturen ans Licht und verspricht perspektivisch die Entwicklungen effektiverer Behandlungen. Die "The Cancer Genome Atlas (TCGA)"- Gruppe publizierte 2014 eine umfangreiche molekulare Charakterisierung von 295 primären Adenokarzinomen des Magens und fand vier relevante molekulare Subgruppen: Epstein-Barr-Virus-assoziiert (9 %), mikrosatelliteninstabil (22 %), genomisch stabil (20 %) und chromosomal instabil (CIN) (50 %) (The Cancer Genome Atlas Research Network 2014). Obwohl es eine unterschiedliche prozentuale Verteilung dieser Subtypen bezogen auf die anatomischen Kompartimente des Magens gibt, kommen prinzipiell alle Typen in jedem Magenabschnitt vor. Molekular findet sich das diffuse Magenkarzinom zu ¾ in der Gruppe der genomisch stabilen Karzinome wieder, während das mikrosatelliteninstabile Magenkarzinom fast ausschließlich intestinal differenziert ist. Molekulare Ursache der Mikrosatelliteninstabilität sind hier die Hypermethylierung der Promotorregion des DNA-Mismatch-Reparaturproteins MLH1 und nur in seltenen Fälle eine Keimbahnmutation im Rahmen eines Lynch-Syndroms, obwohl diese Patienten in bis zu 10 % der Fälle Magenkarzinome entwickeln können. Mittels immunhistochemischen Färbungen können Verluste der DNA-Mismatch-Reparaturproteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 nachgewiesen werden, was auch im Hinblick auf den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren von Interesse ist. Sowohl der EBV- als auch der MSI-Subtyp prädisponieren für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (Kim et al. 2018).

Beim familiären Magenkarzinom, welches sich histologisch als diffuses bzw. Siegelringzell-Karzinom manifestiert, liegt eine autosomal dominante Keimbahnmutation im CDH1-Gen (kodiert für E-Cadherin) zugrunde. Bei Vorliegen der Indikationskriterien sollten alle 16 Exone des CDH1-Gens sowie deren flankierenden Bereiche mittels DNA-Sequenzierung analysiert werden. Nach wie vor die wichtigste molekularpathologische Untersuchung beim Magenkarzinom stellt in der Routine die Bestimmung des HER2-Status dar. HER2 ist der humane epidermale

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Wachstumsfaktor-Rezeptor, wird auf der Zelloberfläche exprimiert und steuert Wachstum bzw. Differenzierung der Zelle. Ungefähr 1/5 der Magenkarzinome sind HER2-positiv, welche entweder als Immunhistochemie (IHC) -Reaktionsstufe 3+ oder IHC2+ in Kombination mit HER2-Genamplifikation mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung definiert ist. Bei positiver HER2-Konstellation sollte beim fortgeschrittenen Magenkarzinom der die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zur Chemotherapie erfolgen.
Für das Adenokarzinom des Ösophagus zeigt eine vergleichende molekulare Analyse große Übereinstimmung zum sog. Subtyp CIN des Magenkarzinoms (The Cancer Genome Atlas Research Network 2017). Dieser ist charakterisiert durch eine häufige TP53-Mutation und eine gehäufte Amplifikation des ERBB2-Gens. Ein weiteres Charakteristikum ist die hohe chromosomale Instabilität, die zu einer hohen Mutationslast der Tumorzellen führt. Dagegen treten die beiden weiteren Subtypen des Magenkarzinoms (EBV assoziiert und Mikrosatelliten instabil) nur selten oder gar nicht auf. Auch der histologisch stabile Subtyp, der histologisch gehäuft dem wenig kohäsiven, teils siegelringzellhaltigen Adenokarzinom entspricht, findet sich beim Ösophaguskarzinom selten.

Zusammenfassung

Adenokarzinome des Ösophagus weisen viele Parallelen zum chromosomal- instabilen Typ des Magenkarzinoms auf. Dennoch bestehen darüber hinaus therapierelevante molekulare Unterschiede zum Adenokarzinom des Magens, die in zukünftigen klinischen Studien berücksichtigt werden sollten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Literatur

Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. J Clin Oncol 2016; 34:179.

Amado, RG, Wolf M, Peeters M et al (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 1626–1634

Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al.: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol Apr 12, 2017.

Benatti P, Gafa R, Barana D et al (2005) Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. Clin Cancer Res 11: 8332–8340

Bienz M, Clevers H (2000) Linking colorectal cancer to Wnt signaling. Cell 103: 311–320

Bohanes P, LaBonte MJ, Winder T, Lenz HJ (2011) Predictive molecular classifiers in colorectal cancer. Sem Oncol 38: 576–587

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 1998; 58:5248.

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27: 663–671

Carethers JM, Chauhan DP, Fink D et al (1999) Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. Gastroenterology 117: 123–131

Carethers JM, Smith EJ, Behling CA et al (2004) Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. Gastroenterology 126: 394–401

Cartwright C. Intestinal cell growth control: role of Src tyrosine kinases. Gastroenterology 1998; 114:1335.

Cho KR, Vogelstein B (1992) Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. Cancer. 1992 Sep 15;70(6 Suppl):1727-31.

De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, an PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010; 11: 753–762.

Des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J et al (2007) Microsatellite instability and sensitivitiy to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 27: 2715–2719

Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P et al (2009) Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. Eur J Cancer 45: 1890–1896

Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:5705.

Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S et al (2013) Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369: 1023

Forgacs I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. Gut 1988; 29:417.

Garm Spindler KL, Pallisgaard N, Rasmussen AA, et al. The importance of KRAS mutations and EGF61A>G polymorphism to the effect of cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2009; 20:879.

Gupta RA, Dubois RN (2001) Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. Nat Rev Cancer 1: 11–21

Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. Gastroenterology 1993; 105:3.

Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1065-1075, 2014.

Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. Nat Genet 1999; 21:187.

Jiricny J (2006) The multifaceted mismatch-repair system. Nat Rev Mol Cell Biol 7: 335–346

Jover R, Zapater P, Castells A et al (2006) Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. Gut 55: 848–855

Kapitanović S, Radosević S, Kapitanović M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. Gastroenterology 1997; 112:1103.

Kaur J, Sanyal SN (2010) PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE(2) pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac. Tumour Biol 31: 623–631

Kim et al, Nature medicine 2018 [Epub ahead of Print]

Koopman M, Venderbosch S, Nagtegaal ID, van Krieken JH, Punt CJ (2009) A review on the use of molecular markers of cytotoxic therapy for colorectal cancer, what have we learned? Eur J Cancer 45: 1935–1949

Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cance r (SWOG S1406) (abstract). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3505). Abstract available online at http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_194502.html (Acc essed on July 24, 2017).

Le DT, Durham JN, Smith KN et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.

Liao G, Tao Q, Kofron M et al (2006) NH2-terminal kinase (JNK) prevents nuclear beta-catenin accumulation and regulates axis formation in Xenopus embryos. Proc Natl Acad Sci U S A 103: 16313–16318

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O et al (2002) Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 20: 1043–1048

Malesci A, Laghi L, Bianchi P et al (2007) Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. Clin Cancer Res 13: 3831–3839

Neumann J, Wehweck L, Maatz S et al (2013) Alterations in the EGFR pathway coincide in colorectal cancer and impact on prognosis. Virchows Arch 463 (4): 509–523

Ogino S, Lochhead P, Giovannucci E et al (2013) Discovery of colorectal cancer PIK3CA mutation as potential predictive biomarker: power and promise of molecular pathological epidemiology. Oncogene 2013 June 24 [Epub ahead of print]

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779.

Peeters M, Oliner KS, Parker A et al (2013) Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 19: 1902–1912

Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51:587.

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al (2003) Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 349: 247–257

Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2015; 112:1888.

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.0 – November 2017. AWMF-Registernummer: 021/007OL.

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28: 3219–3226

S. C. C. COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer), <http://www.sanger.ac.uk. > (12.09.2013)

Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. (2013) Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14: 749–759.

Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. Nat Genet 1994; 6:273.

Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. Ann Intern Med 1998; 129:787.

Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 2001; 121:599.

The Cancer Genome Atlas (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 487: 330–337

The Cancer Genome Atlas Research Network. Nature 2014;513:202–9

The Cancer Genome Atlas Research Network. Nature 2017; 541: 169 ff.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al (2004) Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 96: 261–268

Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360: 1408–1417

Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014doi:10.1093/annonc/mdu260

Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al.: Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317:2392-2401, 2017.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319:525.

Walther A, Johnstone E, Swanton C et al (2009) Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. Nat Rev Cancer 9: 489–499

Wright CM, Den, OF, Barker M et al (2000) Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. Brit J Surg 87: 1197–1202

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.19

Psycho-onkologische Gesichtspunkte

C. Riedner, A. Beraldi, P. Heußner, S. Jung-Munkwitz

Schlagwörter

Psycho-onkologische Versorgung • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Angehörige und Kinder • Belastungsscreening • Disstress-Thermometer • Disstress • Langzeitüberlebende • Angst • Depression • Körperbildwahrnehmung Stoma • Arzt-Patienten-Kommunikation • familiärer Darmkrebs

Einführung

Die Diagnose einer Krebserkrankung löst bei vielen Betroffenen Gefühle von Hilflosigkeit, Bedrohung und Angst aus – trotz der heute vermehrten Behandlungserfolge und besser verträglicher Therapien. Insbesondere durch die nach wie vor stark verbreiteten Vorstellungen von unerträglichen Schmerzen, einem langen Siechtum und einem qualvollen Sterben werden diese (emotionalen) Reaktionen verstärkt. Auch die Beschäftigung mit grundlegenden Fragen zu der bisherigen Lebensführung und der Zukunft können durch die Diagnose ausgelöst werden. Zusätzlich prägen Erfahrungen mit Krebserkrankten aus dem unmittelbaren Umfeld – insbesondere ungünstige Krankheitsverläufe – die eigenen Einstellungen und Erwartungen gegenüber der Erkrankung und ihrer Behandlung und beeinflussen somit das Verhalten (z. B. Compliance). Die mit der neuen Situation einhergehenden Veränderungen können zu Rollenverschiebungen, organisatorischen Umstrukturierungen im Lebensumfeld und nicht selten zu finanziellen Einschränkungen führen.

Wenn eine Unterstützung durch das soziale Umfeld nicht vorliegt oder im Krankheitsverlauf nicht mehr ausreicht, entsteht der nicht immer explizit geäußerte Bedarf oder gar der Wunsch, sich mit einem Fachmann über die komplexen und vielfältigen Veränderungen und Bedürfnisse auszutauschen. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass Betreuungsbedarf und Betreuungswunsch nicht miteinander einhergehen müssen (Dinkel et al. 2010, Mehnert 2010). Häufige Gründe sind unter anderem Scham und Unkenntnis über die Möglichkeiten der psycho-onkologischen Versorgung.

psycho-onkologische Versorgung

Die Psycho-Onkologie ist ein Teilgebiet der Onkologie, dessen Aufgabe es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung wissenschaftlich zu erforschen und die entsprechenden Erkenntnisse in der Versorgung und Behandlung der Patienten umzusetzen (Herschbach, Heußner 2008). Die psycho-onkologische Versorgung wird durch den Psycho-Onkologen, der entweder integrierter Bestandteil des Behandlungsteams oder konsiliarisch tätig ist, über die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwi-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

schen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen, gewährleistet. Wie auch bei anderen onkologischen Erkrankungen umfasst die psycho-onkologische Versorgung bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen während des gesamten Krankheitsverlaufs folgende zentrale Aufgaben (Leitlinienprogramm Onkologie 2014):

- patientengerechte Informationsvermittlung, Beratung und Psychoedukation
- Ermittlung des Versorgungsbedarfs und Psychodiagnostik
- Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankungs- und Behandlungsfolgen
- Mitbetreuung der Angehörigen und Kinder

Die psycho-onkologischen Maßnahmen fokussieren auf den Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) und des psychischen Befindens, die Reduktion von krankheits- oder therapiebedingten Beschwerden (z. B. Umgang mit Veränderungen in den sozialen Beziehungen oder Rollenverteilungen sowie Änderungen von Körperbild und Sexualität), die Stärkung der (sozialen) Ressourcen, die Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung (z. B. Aufdecken und Verändern dysfunktionaler Einstellungen) sowie die psychosoziale Unterstützung der Angehörigen und Kinder des Patienten (Holland et al. 2019).

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ)

Krankheitsverarbeitung

Angehörige und Kinder des Patienten

Screening und Diagnostik psychosozialer Belastungen

Die adäquate Nutzung psychosozialer und psychoonkologischer Unterstützungsangebote setzt eine zielgerichtete Diagnostik bzw. ein spezifisches Belastungsscreening voraus (Mehnert 2010). Der Versorgungsstandard des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN 2010) sieht vor, dass psychische Belastungen bereits beim ersten Patientenkontakt gescreent und in allen Krankheitsstadien eruiert und behandelt werden sollen.

Belastungsscreening

Im Verlauf der Erkrankung und ihrer Behandlung können vielfältige Beschwerden vorliegen, die körperliche, psychische, soziale und spirituelle Probleme umfassen. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen, Fatigue, Übelkeit, Progredienzangst und Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörungen (Mehnert 2010). Nach aktuelleren Studien leiden ca. 30 % der stationär behandelten onkologischen Patienten an einer psychischen Störung (Singer et al. 2007). Am häufigsten lagen affektive Störungen, Angst- und Anpassungsstörungen vor (Vehling et al 2012). Die Anzahl der Patienten mit einer psychischen Belastung (Disstress, Definition siehe Kasten), die nicht die Kriterien einer psychischen Störung gemäß den psychiatrischen Klassifikationssystemen erfüllt, ist z. T. erheblich höher (Mehnert 2010). Auch in diesen Fällen subklinischer Belastung können psychoonkologische Interventionen indiziert sein (Heckl et al. 2011). Eine weitere Indikation für eine psychoonkologische Begleitung ist der Wunsch des Patienten oder der Angehörigen nach psychoonkologischer Mitbetreuung.

In der Zwischenzeit liegen mehrere validierte Instrumente vor, die die Erfassung von psychischen Symptomen bei onkologischen Patienten ermöglichen (Vodermaier et al. 2009, Herschbach, Weis 2010, Mitchell et al. 2010). Das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Erfassung von Angst- und Depressionssymptomen ist die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Mitchell et al. 2010), die allerdings nicht spezifisch für onkologische, sondern allgemein für somatisch erkrankte Patienten entwickelt wurde. Screeninginstrumente, die auch Belastungen abfragen, die spezifisch für Krebspatienten sind, sind das Disstress-Thermometer (DT) (NCCN 2010), der Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK-R10)

Distress-Thermometer (DT)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

(Book et al. 2011) und die psycho-onkologische Basisdokumentation (PO BaDo) (Herschbach et al. 2008). Bei einem Wert von mindestens 5 im DT bzw. von mindestens 15 Punkten im FBK-R10 und bei einem Summenwert von mindestens 8 im PO BaDo liegt psycho-onkologischer Behandlungsbedarf sehr wahrscheinlich vor.

Definition Disstress:

Ein breites Spektrum von unangenehmen emotionalen Erfahrungen psychischer, sozialer oder spiritueller Art, das von normalen Gefühlen der Verletzlichkeit, Traurigkeit und Angst bis hin zu stark einschränkenden Problemen wie Depressivität, erhöhter Ängstlichkeit, Panik, sozialer Isolation und spirituellen Krisen reicht (NCCN 2010).

Die Zertifizierungskriterien der Organkrebszentren sehen vor, dass für jeden belasteten Patienten die Möglichkeit zu einem psycho-onkologischen Gespräch bestehen soll. Um dies zu gewährleisten, wurde am Darmkrebszentrum des Klinikums der Universität München das NCCN-Disstress-Thermometer als Screening-Instrument eingeführt. Bei Vorliegen einer Belastung oder bei Wunsch des Patienten wird ein Kontakt zur Psycho-Onkologie hergestellt. Erstkonsile sowie Verläufe werden anhand des PO-BaDo dokumentiert (Therapiealgorithmus siehe Abbildung 1).

Da die Verbesserung oder der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) der Patienten ein zentrales Zielkriterium der onkologischen Versorgung darstellt (Mehnert 2010), sollten die Diagnostik und die Planung der Therapiemaßnahmen durch die Erfassung der LQ ergänzt werden. Für die Objektivierung der LQ kommen neben dem ärztlichen Gespräch auch strukturierte und standardisierte Fragebögen, wie z. B. EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al. 1993), FACT G (Cella et al. 1993) oder SF-36 (Morfeld et al. 2011), zum Einsatz, die die Befindlichkeit der Patienten in somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Symptome, funktionelle Einschränkungen), psychischen (Angst, Depression, kognitive Einschränkungen) und sozialen (Familienleben, Arbeit, Sexualität) Bereichen evaluieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Psychodiagnostik bei onkologischen Patienten hohe differenzialdiagnostische Anforderungen an den Diagnostiker als auch an das Diagnostikum stellt, da sie die LQ und subklinische Beschwerden ebenso erfassen muss wie klinisch relevante psychische Störungen, und zeitgleich die Abgrenzung gegenüber somatisch-biologisch bedingten Beschwerden

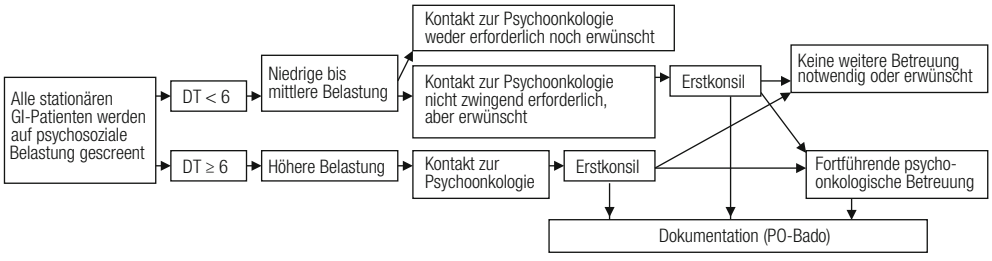


Abbildung 1. *Vom psychoonkologischen Screening zur psychoonkologischen Betreuung.*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

sowie einer angemessenen psychischen Reaktion auf die Tumorerkrankung berücksichtigen sollte (Li et al 2010).

Belastungsaspekte

Zunächst werden Belastungen infolge der Behandlung bei gastrointestinalen Tumoren allgemein erläutert. Anschließend wird auf die spezifischen Beschwerden von Patienten mit kolorektalem Ca., Magen-Ca. sowie Pankreas-Ca. näher eingegangen. Am Ende dieses Abschnitts finden Belastungen im Zusammenhang mit dem familiären Darmkrebs Erwähnung.

Belastungsaspekte infolge der Behandlung bei gastrointestinalen Tumoren allgemein

körperliche und emotionale Belastungen

Die häufigsten körperlichen und emotionalen Belastungen infolge der Behandlung von Patienten mit GI-Tumoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Da die verschiedenen Behandlungsformen mit unterschiedlichen psychischen Belastungen einhergehen, soll hier kurz auf die Therapieformen eingegangen werden, die für Patienten mit GI-Tumoren eine Rolle spielen.

Tabelle 1. *Übersicht der häufigsten Belastungen bei Patienten mit GI-Tumoren (Koch et al. 2013, modifiziert).*

Ösophaguskarzinom	Schluckstörungen, Gewichtsabnahme, Reflux, Nahrungsaufnahme
Magenkarzinom	Reflux (bei Fehlen der Kardia)
Kolonkarzinom	Durchfall, Entleerungsstörungen, Inkontinenz, Meteorismus, Stuhlentleerungen, die dazu führen können, dass der Betroffene seinem Alltag außerhalb der eigenen Wohnung und einem sozialen Leben nicht mehr oder nur sehr eingeschränkt nachgehen kann
Rektumkarzinom	Stuhlentleerungen, die dazu führen können, dass der Betroffene seinem Alltag außerhalb der eigenen Wohnung und einem sozialen Leben nicht mehr oder nur sehr eingeschränkt nachgehen kann
Pankreaskarzinom	Durchfälle, Verdauungsstörungen, Fettstühle und Meteorismus, Diabetes mellitus, Gewichtsabnahme, depressive Störungen
Stomaträger	Veränderung des Körperbildes, Scham, Ekelgefühle, Schmutz- und Geruchsängste oder Befürchtungen, dass das Stoma platzen oder unkontrollierbare Geräusche von sich geben könnte Beeinträchtigung im sozialen und sexuellen Leben bis hin zu psychischen Störungen (z.B. Anpassungsstörungen, depressive Störungen)

Spezifische Belastungen bei operativen Eingriffen

Bei chirurgischen Operationen spielt das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Operateur eine zentrale Rolle (Riedner 2009). Je höher das Vertrauen des Patienten ist, desto stärker werden positive subjektive Heilsfantasien aktiviert. Konn-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

te kein Vertrauensverhältnis aufgebaut werden, besteht eher die Gefahr, dass negative Assoziationen durch die Begegnung mit dem Chirurgen ausgelöst werden. Durch frühere Operationen werden Erinnerungen und Erfahrungen aktiviert, die je nach emotionaler Färbung eher angstverstärkend oder angstreduzierend wirken können. Des Weiteren beeinflussen die Angst vor dem Kontrollverlust durch den Eingriff oder durch die Anästhesie sowie die Angst vor postoperativen Beeinträchtigungen und Schmerzen das Wohlbefinden und möglicherweise den Krankheitsverlauf (Riedner 2009). Die klinische Erfahrung zeigt, dass viele Patienten das An- und Besprechen ihrer Ängste, Gedanken und Befürchtungen bezüglich der bevorstehenden Operation im Rahmen präoperativer (Aufklärungs-) Gespräche als entlastend und hilfreich erleben.

Spezifische Belastungen durch Zytostatika

Zu den psychischen Nebenwirkungen von Chemotherapien zählen Erschöpfung, Gefühlsschwankungen, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Ein- und Durchschlafstörungen, Verlust an Vitalität und mangelnde Teilhabe am normalen Leben.

Fatigue-Syndrom

Eine verstärkte Tagesmüdigkeit kann auch auf ein Fatigue-Syndrom oder eine Depression zurückzuführen sein.

Spezifische Belastungen bei Radatio

Psychosoziale Belastungen durch die Bestrahlung sind vor allem Müdigkeit, Erschöpfung, die Angst vor der Technik und insbesondere vor der Strahlung. Klaustrophobien und Wiederaufleben beängstigender Erinnerungen können ebenfalls beobachtet werden. Auch in diesen Fällen empfiehlt sich ein Ansprechen der belastenden Gedanken und Gefühle im ärztlichen Gespräch.

Lebensqualität von Patienten mit kolorektalen Tumoren

Langzeitüberlebende

Nach einer aktuellen Reviewarbeit, die die LQ bei Langzeitüberlebenden nach kolorektalem Ca. untersuchte, scheinen der Familienstand, das Vorliegen einer Partnerschaft und das Geschlecht keine signifikanten Bestimmungsgrößen der LQ darzustellen (Jansen et al. 2010). Frauen wiesen jedoch häufiger Probleme bei der Bewerkstelligung ihres Alltags auf als Männer, da sie häufiger Schmerzen und körperliche Probleme angaben. Am häufigsten lagen Fatigue und Schlafstörungen vor. Das Alter hatte einen signifikanten Effekt auf die LQ, da ältere Langzeitüberlebende eine bessere LQ angaben als jüngere (Jansen et al. 2010). Ein höheres Einkommen ging mit niedrigeren Depressionswerten sowie einer besseren Einschätzung der eigenen Gesundheit einher und ein gutes soziales Netzwerk war ebenfalls mit einer besseren LQ assoziiert (Jansen et al. 2010).

Eine höhere Komorbidität war mit einer niedrigeren LQ verbunden, insbesondere bei Vorliegen von Diabetes, Schmerzen, koronarer Herzerkrankung, bei chronischem Durchfall und Beschwerden der Harnblase (Jansen et al. 2010).

Alle Studien, die den Einfluss der adjuvanten Therapie auf die LQ untersuchten, fanden einen negativen Effekt der Therapie auf die LQ (Smith- Gagen et al. 2010, Thong et al. 2011).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Die von der Deutschen Krebshilfe geförderte CAESAR-Studie (Cancer survivorship – a multi-regional population-based study) zeigte, dass langzeitüberlebende Darm-, Brust- und Prostatakrebspatienten (im Schnitt 8,5 Jahre nach Behandlung (SD 2,5 Jahre; Range 5–16 Jahre)) eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare globale LQ sowie körperliche Funktion aufwiesen. In den emotionalen, kognitiven und sozialen Funktionen lagen bei den Patienten signifikant niedrigere Werte vor (Koch et al. 2013). Auf Symptomebene waren Darmkrebspatienten im Vergleich zu den Brust- und Prostatakrebspatienten signifikant häufiger von Durchfällen und finanziellen Problemen betroffen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch mehrere Jahre nach der Behandlung signifikante Einschränkungen vorliegen, die insbesondere Auswirkungen auf das soziale Leben haben.

Zur LQ von Patienten mit einem Stoma liegen in der Literatur widersprüchliche Angaben vor. Einige Studien fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der LQ zwischen Stoma- und Nicht-Stomaträgern (Smith- Gagen et al. 2010, de Campos- Lobato et al. 2011, Koch et al. 2013). In einer Reviewarbeit (Pachler, Wille-Jørgensen 2012) hingegen lag bei Patienten mit einem Stoma eine geringere LQ vor als bei Patienten ohne Stoma (Thong et al. 2011, Bloemen et al. 2009, Kasparek et al. 2011). In jedem Fall berichten mehrere Studien über weitreichende psychosoziale Folgen bei Vorliegen eines Stomas (Brown, Randle 2005, Hendren et al. 2005). Diese betreffen vor allem depressive Symptome, sozialen Rückzug und sexuelle Schwierigkeiten. *Sharpe* et al. (2011) fanden, dass bei Stomaträgern signifikant häufiger eine Beeinträchtigung der Körperbildwahrnehmung vorlag als bei Patienten ohne Stoma (Sharpe et al. 2011). So stellte sich das Vorliegen einer Körperbildstörung und nicht das Vorliegen eines Stomas ursächlich für das Vorliegen von Ängstlichkeit, Depressivität und psychosozialer Belastung bei Stomaträgern dar.

Körperbildwahrnehmung

Spezielle Belastungsaspekte beim Magenkarzinom

Für Patienten mit Magenkrebs liegen keine spezifischen Daten zur psychosozialen Belastung im Krankheitsverlauf vor. Hinweise sprechen für eine erhöhte Vulnerabilität für Depression infolge von Gewichtsverlust bzw. Malnutrition (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Lin et al. 2012). In einer Studie zur LQ bei Langzeitüberlebenden nach totaler Gastrektomie fanden sich Beeinträchtigungen im Schlafverhalten, beim Stuhlgang und im Disstress (Tyrväinen et al. 2008). In einer kontrollierten Studie bei 121 Magenkarzinompatienten zeigten sich eine kurzfristig verbesserte Krankheitsverarbeitung und eine bessere LQ, wenn die krankheitsbezogene Informationsvermittlung nicht über Vorträge stattgefunden hatte, sondern ein direkter Austausch zwischen den Betroffenen und dem Referenten stattgefunden hatte (z. B. durch beidseitiges Stellen von Fragen, Berichten eigener Erfahrungen) (Faller et al. 2009). Die interaktive Form führte ebenfalls zu einem signifikant besseren Kenntnisstand, der bis zu einem Jahr nach der Durchführung anhielt. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass Patienten im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf Zugang zu Informationen – orientiert am jeweiligen Bedürfnis – haben sollten. Wiederholte Gespräche mit Ärzten und anderen Beratungspersonen fördern die Krankheitsverarbeitung und -integration. Angehörige und weitere Bezugspersonen sollten wann immer möglich bei Informations- und Aufklärungsgesprächen einbezogen werden. Kontrollierte Studien sprechen für den Nutzen einer Routineerfassung der LQ in der klinischen Patientenversorgung

Depression

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Arzt-Patient-Kommunikation

hinsichtlich Patientenzufriedenheit und Verbesserung der Arzt-Patient-Kommunikation ohne erhöhten Zeitaufwand (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Die generellen Instrumente zur Erfassung von LQ sollten durch spezifische Module für Patienten mit Magenkarzinom, z. B. EORTC QLQ-STO 22, ergänzt werden.

Spezielle Belastungsaspekte beim Pankreaskarzinom

Seit über siebzig Jahren ist der Zusammenhang zwischen Pankreaskarzinom und Depression bekannt, allerdings weiß man immer noch recht wenig über den Entstehungsmechanismus (Mayr, Schmid 2010). Mehrere Studien konnten den Zusammenhang zwischen Pankreaskarzinom und der Triade von Angst, Depression und dem „Sense of impending doom" zeigen. So zeigten *Lin* et al. (2012) in ihrer Studie, dass 78 % der Pankreaskarzinompatienten eine Depression hatten, 24 % sogar eine schwere. Andere Krebsentitäten wiesen geringere Prävalenzraten auf (Leberkarzinom 60 %, Magenkarzinom 36 %, Ösophaguskarzinom 24 %, Kolonkarzinom 19,2 %) (Mayr, Schmid 2010). *Lin* et al. (2012) konnten auch zeigen, dass bezüglich der Prävalenz kein signifikanter Unterschied darin bestand, ob der Patient die Diagnose bereits wusste oder nicht (Makrillia et al. 2009), da viele Pankreaskarzinompatienten bereits eine geraume Zeit vor der Diagnose unter einer Depression litten. Die depressiven Patienten zeigten eine signifikant niedrigere LQ als die nicht depressiven Betroffenen und wiesen signifikant höhere Müdigkeits- und Schmerzwerte auf (Lin et al. 2012). In einer weiteren Studie lag bei 28,8 % der Pankreaskarzinompatienten eine Depression vor, im Gegensatz zu 18,8 % bei allen anderen Krebsdiagnosen. Die Depressionsrate war bei Männern deutlich höher als bei Frauen (34 % vs. 22,6 %) (Clark et al. 2010).

Obwohl verschiedene Theorien vorliegen, konnte der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus bisher noch nicht endgültig geklärt werden. In einer experimentellen Studie konnte an Pankreaskarzinom-Zelllinien gezeigt werden, dass vermehrt IL-6 ausgeschüttet wird, wodurch der Katabolismus von Dopamin und Norephinephrin gestört wird, was auf einen neuroimmunologischen Interaktionsmechanismus hinweisen könnte (Li et al. 2012). Eine andere Theorie geht von einem Antikörper gegen Serotoninrezeptoren aus, der von den Pankreaskarzinomzellen gebildet wird. Eine weitere Theorie geht von vermehrter Ausscheidung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) aus, die zu Ablagerungen von Serotoninpolstern im ZNS führt, oder von einer falschen Neurotransmitterbildung durch den erhöhten IL-6-Spiegel.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit Pankreaskarzinom depressive Störungen häufiger vorzuliegen scheinen als bei anderen Krebsarten. Da das Vorliegen einer Depression die Lebensqualität deutlich reduziert, ist es von großer Bedeutung, diese so früh wie möglich zu diagnostizieren und zu behandeln (Makrillia et al. 2009). Durch multidisziplinäre Versorgungskonzepte sollten die Symptomkontrolle, die Behandlung der Depression und der Erhalt der Lebensqualität angesichts der kurzen Überlebenszeit beim Pankreaskarzinom im Vordergrund stehen (Heinemann 2009).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Besonderheiten des familiären Darmkrebses

Eine familiäre Häufung von Darmkrebserkrankungen ohne bislang geklärten Vererbungsmodus (= familiärer Darmkrebs) findet man bei bis zu 25 % aller kolorektalen Karzinomerkrankungen. Für die erstgradigen Verwandten erhöht sich das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, um das 2- bis 3-Fache, wenn eine solche Erkrankung in der Familie bereits vorliegt. Die Diagnose „familiärer Darmkrebs" stellt somit eine Situation dar, die nicht nur den betroffenen Patienten und seine Kernfamilie, sondern vornehmlich auch seine erstgradigen Verwandten betrifft, da diese mit ihrem erhöhten Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, konfrontiert werden. Anders als beim erblich bedingten Darmkrebs, liegen Untersuchungen zum „familiären Darmkrebs" und den psychosozialen Auswirkungen in den betroffenen Familien nicht vor. Eine Studie zum familiären Darmkrebs wurde an der LMU durchgeführt[1], die die psychosozialen Auswirkungen der Krebserkrankung in den betroffenen Familien untersuchte (Mansmann et al. 2020). Es handelt sich um eine nicht randomisierte, prospektive Kohorten-Studie ohne primären therapeutischen Nutzen für die Teilnehmer. Es gab drei Zeitpunkte (T1 erfolgte 4 Wochen nach ED, T2 innerhalb von 6 Monaten nach ED, T3 innerhalb von 12 Monaten nach ED), an denen mehrere Fragebögen zur psychosozialen Belastung an Patienten (n = 24) und Angehörige (n = 27) postalisch zugestellt wurden. Aufgrund der geringen Stichprobengröße liegen nur wenig signifikante und damit interpretationszulässige Ergebnisse vor. Die Anzahl der belastenden körperlichen Symptome reduziert sich im Studienverlauf bei den Patienten. Analog zu der Belastung durch körperliche Probleme gibt dies Hinweise darauf, dass sich die körperliche Situation der Patienten im ersten Jahr nach der Erkrankung verbessert. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der psychischen Lebensqualität ein anderes Bild. Der Mittelwert der Stichprobe bleibt zu allen Messzeitpunkten sowohl unterhalb dessen der Vergleichsgruppe „kolorektales Karzinom" als auch der Normstichprobe der Gesunden zurück. Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu bisherigen Daten in der Literatur. In Anbetracht der kleinen Stichprobe sind Interpretationen aber nicht zulässig. Auf Grund der geringen Stichprobengröße zeigen Gruppenvergleiche nur wenig signifikante Ergebnisse und lassen sich kaum bewerten. Es zeigte sich dennoch, dass Patienten mit Metastasen zu den letzten beiden Messzeitpunkten tendenziell mehr belastet sind als Patienten ohne Metastasen. Zwischen T2 und T3 steigt der Depressionsscore im Fragebogen PHQ-4 an. Hier kann möglicherweise ein Zusammenhang mit einer reduzierten Einkommenssituation durch Krankengeldzahlungen oder Erwerbsunfähigkeitsrentenbeginn zugrunde liegen. Für Angehörige ließ sich zeigen, dass die Krebsangst umso höher ist, je belasteter ein Angehöriger durch die Diagnose familiärer Darmkrebs ist. Ähnlich sieht der Zusammenhang mit der eigenen Risikoeinschätzung aus. Angehörige machen sich umso mehr Sorgen selbst zu erkranken, je höher sie das Risiko einschätzen. Die Aufklärung und das Material bezüglich der Notwendigkeit von Vorsorge-Koloskopien scheinen ausreichend zu sein. Bis zu 93 % wollten zur Vorsorge gehen bzw. haben dies bereits getan. Die Daten lassen vermuten, dass es unterschiedliche

1 An der Studie sind beteiligt: das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig Maximilians Universität München, das Tumorregister München (TRM), die Psycho-Onkologie der Poliklinik und Medizinischen Klink III des Klinikums der Universität München, das Netzwerk gegen Darmkrebs und die Felix Burda Stiftung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Strategien zur Informationsaufnahme bzw. unterschiedliches Informationsbedürfnis bei den Patienten gibt. Ein Drittel der Angehörigen fühlt sich nicht ausreichend aufgeklärt. Die Angehörigen wünschen sich mehr Broschüren und Aufklärung in den Medien. Zudem nutzen Angehörige häufig ihren Hausarzt als Ansprechpartner. Es zeigt sich auch, dass Patienten tendenziell die Beratungsstellen eher nutzen als ihre Angehörigen. Somit sollten Hausärzte in die Aufklärung mit einbezogen werden und beispielsweise mit Broschüren ausgestattet werden.

genetische Beratung von Familien

HNPCC-spezifische Belastung

In einer Studie von *Keller* et al. (2008) zur Rolle der genetischen Beratung von Familien mit erblichem nicht-polypösen Darmkrebs (HNPCC) wiesen die Ratsuchenden (Darmkrebspatienten und Risikopersonen [= nicht erkrankte Familienangehörige]) vor der genetischen Beratung leicht erhöhte Angstwerte im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Hinsichtlich der HNPCC-spezifischen Belastung zeigten Darmkrebspatienten signifikant höhere Werte als Risikopersonen. Nach der multidisziplinären genetischen Beratung reduzierten sich die Werte in den Bereichen generelle Angst, Krebssorgen und HNPCC-spezifische Belastung in beiden Gruppen (Patienten und Risikopersonen) signifikant. Das multidisziplinäre Beratungsteam bestand aus Humangenetikern, Klinikern, Chirurgen und Psycho-Onkologen und ermöglichte somit eine individuelle und umfassende Beratung zum Erkrankungsrisiko, zu den Möglichkeiten molekulargenetischer Diagnostik und zu Früherkennungsuntersuchungen. Bei einer weiteren erblichen Darmkrebsform, nämlich dem Darmkrebs auf dem Boden einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP), fanden *Douma* et al. (2010), dass 20 % der teilnehmenden FAP-Risikofamilien einen moderaten bis schweren FAP-spezifischen Disstresslevel zeigten. Das Ausmaß der Belastung war stärker mit psychosozialen Variablen (z. B. angenommenes Krebsrisiko) als mit soziodemographischen oder klinischen Variablen assoziiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studien zur Beratung von Patienten mit genetisch bedingten Krebsarten und deren Verwandte darauf hinweisen, dass die Betroffenen von einer umfassenden Beratung profitieren, da die psychosozialen Belastungen und Ängste dadurch reduziert werden konnten.

Auf der Grundlage der oben skizzierten Ergebnisse kann angenommen werden, dass auch vom familiären Darmkrebs Betroffene von einer individuellen Beratung und einem psychosozialen Gesprächsangebot profitieren würden. Deshalb sollten Familien mit der Diagnose „familiärer Darmkrebs" gezielt aufgeklärt, beraten und unterstützt werden. Durch das korrekte Einschätzen des Erkrankungsrisikos und durch den Abbau von Hemmschwellen (z. B. Angst) können die Betroffenen einerseits eine bessere Lebensqualität erreichen und werden andererseits befähigt, sinnvolle und risikoadaptierte Früherkennungsmaßnahmen in Anspruch zu nehmen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Was ist neu?

Was sollte beachtet werden?

1. Die psychosoziale Belastung von Krebspatienten ist interindividuell sehr unterschiedlich, da sie u. a. von der Persönlichkeit und von der Lebenssituation abhängt.
2. Häufigkeit und Ausmaß psychischer Belastungen werden im klinischen Alltag häufig unterschätzt, u. a. aufgrund der Überlappung mit krebs- und/oder behandlungsspezifischen Symptomen.
3. Indikationen für Psycho-Onkologie sind psychische Störungen, psychosozialer Disstress bzw. subklinische psychische Symptome sowie der Wunsch des Patienten oder der Angehörigen nach psychologischer Begleitung.
4. Screening: Der Versorgungsstandard des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) sieht vor, dass psychische Belastungen bereits ab dem ersten Patientenkontakt gescreent und in allen Krankheitsstadien eruiert und behandelt werden sollen.
5. Auch mehrere Jahre nach der Behandlung können signifikante Einschränkungen vorliegen. Risikofaktoren für psychische Störungen sind Schmerzen, hohe körperliche Symptombelastung, Fatigue sowie psychische Erkrankung in der Vorgeschichte.
6. Patienten mit einem Pankreas-Ca. zeigen erhöhte Prävalenzraten für depressive Störungen, die z. T. bereits bei Diagnosestellung vorliegen. In Anbetracht der relativ kurzen Überlebenszeit sollte die Depression frühzeitig erkannt und behandelt werden. Dadurch kann die Lebensqualität der verbleibenden Überlebenszeit verbessert werden.
7. Angehörige von Patienten mit genetisch bedingten Tumoren oder bei familiären Häufungen zeigen erhöhten Disstress. Die niedrige Inanspruchnahme der Früherkennungsmaßnahmen kann darin begründet sein. Studien zeigen, dass Betroffene von Gesprächsangeboten profitieren. Vom familiären Darmkrebs Betroffene sind aktuell psycho-onkologisch noch unterversorgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Literatur

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85(5): 365–376

Bloemen JG, Visschers RGJ, Truin W et al (2009) Long-term quality of life in patients with rectal cancer: Association with severe postoperative complications and presence of a stoma. Dis Colon Rectum 52(7): 1251–1258

Book K, Marten-Mittag B, Henrich G (2011) Distress screening in oncology evaluation of the Questionnaire on Distress in Cancer Patients – Short Form (QSC-R10) in a German sample. Psychooncology 20: 287–293

Brown H, Randle J (2005) Living with a stoma: a review of the literature. J Clin Nurs 14: 74–81; DOI: 10.1111/j.1365-2702.2004.00945.x

Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al (1993) The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 11(3): 570–579

Clark KL, Loscalzo M, Trask PC (2010) Psychological distress in patients with pancreatic cancer. Psychooncology 19: 1313–1320

de Campos-Lobato LF, Alves Ferreira PC, Lavery IC et al (2011) Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer. Clinics 66(6): 1035–1040

Dinkel A, Berth H, Tchitchekian G et al (2010) Bedürfnis nach psychosozialer Beratung und Inanspruchnahme psychosozialer Hilfen bei Krebspatienten. In Berth H (Hrsg.): Psychologie und Medizin – Traumpaar oder Vernunftehe: 107–117

Douma KF, Aaronson NK et al (2010) Psychological distress and use of psychosocial support in familial adenomatous polyposis. Psychooncology 19(3): 289–298

Faller H, Koch GF, Reusch A et al (2009) Effectiveness of education for gastric cancer patients: a controlled prospective trial comparing interactive vs. lecture-based programs. Patient Educ Couns 76(1): 91–98

Heckl U, Singer S, Wickert M et al (2011) Aktuelle Versorgungsstrukturen der Psychoonkologie. Nervenheilkunde 30: 124–130

Heinemann V (2009) Internistisch-onkologische Aspekte bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms. Radiologe 49(2): 144–148

Hendren SK, O'Connor BI, Liu M et al (2005) Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. Ann Surg 242(2): 212–223

Herschbach P, Book K, Brandl T et al (2008) The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado): an expert rating scale for the psychosocial experience of cancer patients. Onkologie 31(11): 591–596. doi: 10.1159/000162287

Herschbach P, Heussner P (2008) Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis, 1. Aufl. Klett-Cotta, Stuttgart

Herschbach P, Weis J (2010) Screeningverfahren in der Psychoonkologie. Deutsche Krebsgesellschaft

Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB et al (2010) Psycho-Oncology. Oxford University Press, New York

Jansen L, Koch L, Brenner H et al (2010) Quality of life among long-term (≥ 5 years) colorectal cancer survivors – systematic review. Eur J Cancer 46: 2879–2888

Kasparek MS, Hassan I, Cima RR et al (2011) Quality of life after coloanal anastomosis and abdominoperineal resection for distal rectal cancers: sphincter preservation vs quality of life. Colorectal Dis 13: 872–877

Keller M, Jost R et al (2008) Psychosocial outcome following genetic risk counselling for familial colorectal cancer. A comparison of affected patients and family members. Clin Genet 74(5): 414–424

Koch L, Bertram H, Eberle A et al (2013) Lebensqualität von Langzeitüberlebenden nach Brust-, Darm- und Prostatakrebs. Forum 1; 28: 43–47

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Kurzversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/051OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html, [Stand: 02.08.2019]

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019): S3-Leitlinie „Magenkarzinom" – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL): 161–165; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf

Li M, Hales S, Rodin GM (2010) Adjustment disorders. In: Holland JC, Breitbart W, Jacobsen PB et al (eds) Psycho-Oncology. Oxford University Press, New York, pp 303–310

Li R, Hou J, Xu Q et al (2012) High level interleukin-6 in the medium of the human pancreatic cancer cell culture suppresses production of neurotransmitters by PC12 cell line. Metab Brain Dis 27: 91–100

Lin J, Jiang S-M, Shang Y-Y et al (2012) Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life of patients. Digestion 82: 4–9

Makrillia N, Indeck B, Syrigos K et al (2009) Depression and pancreatic cancer. J Pancreas Online 10(1): 69–76

Mansmann U, Decke S, Telzerow E, Heußner P (2014). Familien schützen und stärken – Möglichkeiten und Grenzen einer epidemiologischen Pilotstudie zur Erhebung des familiären Darmkrebsrisikos in Deutschland (Abschlussbericht)

Mayr M, Schmid RM (2010) Depression in pancreatic cancer. Digestion 82: 1–3

Mehnert A (2010) Diagnostik in der Psychoonkologie. http://dx.doi.org/10.1055/s00301248467

Mitchell A, Meader N, Symonds P (2010) Diagnostic validity of the Hospital and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: A meta-analysis. J Affect Disord 126: 335–348

Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M (2011) SF-36; deutsche Fassung; 2. Aufl. Hogrefe

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

NCCN Guideline Distress Management Version 1.2011. The National Comprehensive Cancer Network Distress Management Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org

Pachler J, Wille-Jørgensen P (2012) Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 12; Art. No.: CD004323. DOI: 10.1002/14651858.CD004323.pub4

Riedner (2009) Manual Psychoonkologie, 3. Aufl., p 124

Sharpe L, Patel D, Clarke S (2011) The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. J Psychosom Res 70: 395–402

Singer S, Bringmann H, Hauss J et al (2007) Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus. Dtsch Med Wochenschr 132: 2071–2076

Smith-Gagen J, Cress R, Drake C et al (2010) Quality-of-life and surgical treatments for rectal cancer – a longitudinal analysis using the California Cancer Registry. Psychooncology 19: 870–878

Thong M, Mols F, Lemmens V et al (2011) Impact of preoperative radiotherapy on general and disease-specific health status of rectal cancer survivors: A population-based study. Int J Rad Oncol Biol Phys 81(3): e49–e58

Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H et al (2008) Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. J Surg Oncol 97: 121–124

Vehling S, Koch U, Ladehoff N et al (2012) Prävalenz affektiver und Angststörungen bei Krebs: Systematischer Literaturreview und Metaanalyse. Psychother Psychosom Med Psychol 62(7): 249–258

Vodermaier A, Linden W, Siu C (2009) Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. J Natl Cancer Inst 101(21): 1464–1488

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/334.20

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

PD Dr. med. M. Adam
Strahlentherapie Freising
Biberstraße 15, 85354 Freising

PD Dr. med. M. Albertsmeier
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med H. Algül
CCC München TUM
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. J. Andrassy
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Angele
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. R. Angerer
Chirurgische Klinik, Klinikum Schwabing
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. D. Anz
Medizinische Klinik - Abt. für Klinische Pharmakologie
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Arbogast
Blumenstraße 51, 82538 Geretsried

Dr. med. G. Assmann
Gemeinschaftspraxis für Pathologie
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Prof. Dr. med. C. Auernhammer
Medizinische Klinik IV
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. habil. F. G. Bader
Isar Kliniken GmbH
Sonnenstraße 24 – 26, 80331 München

Prof. Dr. med. M. Bajbouj
Innere Medizin II
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

PD Dr. med. Th. Beinert
Donaustraße 40, 81679 München

Prof. Dr. med. C. Belka
Klinik u. Poliklinik f. Strahlentherapie u. Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81366 München

Dr. A. Beraldi
kbo-Lech-Mangfall-Klinik Garmisch-Partenkirchen
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. St. Böck
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. F. Bösch
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Dr. med. P. Borlinghaus
Giesinger Bahnhofplatz 9, 81539 München

Prof. Dr. med. B. Brücher
Universitätsklinikum Tübingen
Allgemeine, Viszeral- u. Transplantationschirurgie
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. (TSM-Uni) D. A. Clevert
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Univ.-Prof. Dr. med. S. E. Combs
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. DHaese
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Dapper
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. E. de Toni
Medizinische Klinik u. Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Dechow
Onkologie Ravensburg
Elisabethenstraße 19, 88212 Ravensburg

S. Deitert
Roche Pharma AG
Waldramstraße 4, 83671 Benediktbeuren

Dr. med. M.-N. Duma
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. F. Eckel
Innere Abteilung
RoMed Klinik Bad Aibling
Harthauser Straße 16, 83043 Bad Aibling

PD Dr. med. Ursula Ehmer
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. A. Eigler
Medizinische Klinik
Klinikum Dritter Orden
Menzinger Straße 44, 80638 München

Prof. Dr. med. G. Enders
Chirurgische Forschung
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. St. Endres
Abt. für Klinische Pharmakologie
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister / IBE
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Werner Fahn
Theatinerstraße 36, 80333 München

Prof. Dr. med. M. Feith
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. W. Flögel
Abteilung Nuklearmedizin und Strahlentherapie
MVZ
Mozartstraße 4, 84478 Waldkraiburg

Dr. med. R. Forstpointner
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Univ.-Prof. Dr. med. H. Friess
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. M. Fuchs
Klinik für Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. Dr. med. H. Fürst
Chirurgische Abteilung
Krankenhaus Martha-Maria München
Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

Dr. med. S. Gabius
Sternstraße 12, 83022 Rosenheim

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. A. L. Gerbes
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Gerhard
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. T. Gerlach
Gastroenterologie und Hepatologie
Klinik Augustinum
Wolkerweg 16, 81375 München

Prof. Dr. med. R. Gertler
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. S. Gerum
Pankreaszentrum
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. H. Göring
Chirurgische Klinik, Klinikum Schwabing
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. W. Göring
Schützenstraße 3, 80335 München

PD Dr. med. A. Graser
Radiologie München GbR
Burgstraße 7, 80331 München

Prof. Dr. med. M. Gross
Internistische Klinik Dr. Heinrich Müller
Klinik Dr. Müller GmbH & Co.KG
Am Isarkanal 36, 81379 München

Prof. Dr. med. M. Guba
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. M. Haas
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. K. Hallfeldt
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Prof. Dr. med. R. Hartenstein
Onkologische Praxis Elisenhof
Prielmayerstraße 1, 80335 München

PD Dr. Dr. med. Daniel Hartmann
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. V. Heinemann
Comprehensive Cancer Center der LMU - Krebszentrum München
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

K. Heinrich
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. H. Helmberger
Radiologie u. Nuklearmedizin
Krankenhaus Dritter Orden Nymphenburg
Menzinger Straße 44, 80638 München

Dr. med. M. Henke
Ferdinand-Kobell-Straße 31, 85540 Haar

Dipl. Soz. H. Henkel
Psychosomatische Beratungsstelle im ZIST e. V.
Richard-Wagner-Straße 9, 80333 München

Dipl.-Biologin A. Herrmann
Comprehensive Cancer Center der LMU
Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Heußner
Zentrum Innere Medizin, Psychoonkologische Ambulanz
Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Standort BG Unfallklinik Murnau
Professor-Küntscher-Straße 8, 82418 Murnau am Staffelsee

Prof. Dr. med. W. Hiddemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. E. Hiller
Hämatologisch-Onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Prof. Dr. med. H. Höfler
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. Holch
Medizinische Klinik u. Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. E. Holinski-Feder
MGZ-Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3–5, 80335 München

Prof. Dr. med. D. Hölzel
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Huber
Bayer Vital GmbH
Megerleweg 5 , 84503 Altötting

PD Dr. S. Ihrler
Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie
Bayerstraße 69, 80335 München

PD Dr. med. H. Ilhan
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. B. Ismann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. R. D. Issels
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Janetschek
Schreiber Klinik
Innere Wiener Straße 60, 81667 München

Prof. Dr. med. K.- W. Jauch
Ärztlicher Direktor
LUM Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Moritz Jesinghaus
Institut für Pathologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

PD Dr. med. S. Jilg
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. P. J. Jost
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. A. Jung
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. S. Jung-Munkwitz
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. E.-M. Kalusche_Bontemps
Onkologische Rehabilitation
HELIOS Schlossbergklinik Oberstaufen GmbH
Schlossstraße 27, 87534 Oberstaufen

Prof. Dr. med. G. Keller
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. med. A. Khandoga
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Kirchner
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. med. P. Klare
Innere Medizin - Gastroenterologie
Krankenhaus Agatharied GmbH, Darmkrebszentrum
Norbert-Kerkel-Platz, 83734 Hausham

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. A. Kleespies
Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Onkologische Chirurgie
Helios-Amper Klinikum Dachau
Krankenhausstraße 15, 85221 Dachau

Prof. Dr. T. Knösel
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. med. S. Kobold
Medizinische Klinik, Abt. für Klinische Pharmakologie
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. B. Konukiewitz
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

Dr. med. A. Kohler
Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg

Dr. med. D. Koliogiannis
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinikum der Universität München - Klinikum Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Kolligs
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. H. Kramer
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Kreissl
Abteilung für Allgemein-, Visceral-und Gefäßchirurgie
Kreisklinik Ebersberg gGmbH
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3
85560 Ebersberg

PD Dr. med. St. Kruger
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

M. Kupsch
Chirurgische Klinik, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. med. R. Lamerz
Wilhelm-Kuhnert-Straße 13, 81543 München

Dr. med. S. Lange
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. S. Langer-Freitag
Institut für Humangenetik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. C. Lersch
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. Th. Licht
Ärztliche Leitung
Onkologische Rehabilitation St. Veit im Pongau
St. Veiter-Straße 48, A-5621 St. Veit im Pongau

Prof. Dr. med. H. Lindner
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Prof. Dr. med. L. Lindner
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Löhe
Chirurgische Klinik I
Klinikum Landshut gemeinnützige GmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Prof. Dr. med. U. Löhrs
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. T. Lorenz
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie
Candidplatz 13, 81534 München

Prof. Dr. med. S. Lorenzen
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. L. Ludwig
Karlstraße 45, 89129 Langenau

Dr. med. L. Lutz
Seybothstraße 65, 81545 München

Prof. Dr. med. M. Martignoni
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. B. Mayer
Experimentelle Forschung Chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. J. Mayerle
Medizinische Klinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. Y. Mehraein
Institut für Humangenetik der LMU München
Goethestr. 29, 80336 München

Prof. Dr. med. J. Menzel
Direktor Medizinische Klinik II
Klinikum Ingolstadt GmbH
Krumenauerstraße 25
85049 Ingolstadt

Prof. Dr. med. H. Messmann
Medizinische Klinik
Zentralklinikum Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

PD Dr. med. G. Meyer
Abt. f. Allgemein- und Viszeralchirurgie
WolfartKlinik
Waldstraße 7, 82166 Gräfelfing

Dr. med. G. Michl
Hämato–Onkologische Schwerpunktpraxis
Sollner Straße 65 B, 81479 München

PD Dr. med. M. Michl
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. R. Miksch
Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. D. Modest
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Mittelallee 11, 13353 Berlin

Dr. med. S. Münch
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. T. Mussack
CA für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Chirurgisches Klinikum München Süd
Am Isarkanal 30, 81379 München

PD Dr. med. B. Neu
Medizinische Klinik II
Krankenhaus Landshut-Achdorf
Achdorfer Weg 3, 84036 Landshut

Prof. Dr. med. Dr. med. univ. J. Neumann
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. Dr. med. U. Nitsche
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. K.-M. Niyazi
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. A. Novotny
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. N. C. Nüssler
Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und endokrine Chirurgie
Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Neuperlach
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Prof. Dr. med. T. Ochsenkühn
Isar Kliniken GmbH
Sonnenstraße 24–26, 80331 München

Dr. med. M. op den Winkel
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. M. Panzer
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Prof. Dr. med. P. M. Paprottka
Interventionelle Radiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. P. E. Petrides
Internistische und hämatologisch-onkologische
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

Dr. med. A. Philipp
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. St. Pigorsch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. R. Pihusch
MVZ Praxis Onkologie – Gastroenterologie
Stollstraße 6, 83022 Rosenheim

PD Dr. med. Michael Quante
II. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Univ.-Prof. Dr. med. R. Rad
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaningerstraße 22, 81675 München

Dr. med. M. Ramming
AMGEN GmbH
Ainbracher Weg 8a
94330 Aiterhofen

Prof. Dr. med. M. Rentsch
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirugie
Klinikum Ingolstadt
Krumenauerstraße 25, 85049 Ingolstadt

PD Dr. med. B. Renz
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Reu
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
Klinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

Dr. med. W. Reuschel
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. J. Ricke
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. K. Riedmann
Medizinische Klinik 3
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. B. Rieder
Onkozentrum Landshut am Kaserneneck
Ritter-von-Schoch-Straße 21
84036 Landshut

Dr. med. C. Riedner
Psycho-Onkologische Praxis im Medizinisch Genetischen Zentrum
Bayerstraße 3-5, 80335 München

Prof. Dr. med. F. Roeder
Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie – Landeskrankenhaus
Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg

Dr. med. S. Rogers
Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie
Krankenhaus Agatharied GmbH
Norbert-Kerkel-Platz, 83734 Hausham

Dr. med. S. Rosenlechner
Klinik Prof. Dr. Schedel GmbH
Prof.-Dr.-Schedel-Straße 2
94136 Thyrnau/Kellberg

Dr. med. M. Rothe
Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Endokrine Chirurgie
Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

PD Dr. med. S. Rothenfusser
Medizinische Klinik, Abt. für Gastroenterologie
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. T. Rother
Die Radiologie München
Sonnenstraße 17, 80331 München

Dr. med. R. Ruppert
Chirurgische Klinik, Klinikum Neuperlach
Städtisches Klinikum München GmbH
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München

Prof. Dr. med. M. Sackmann
Am Hahnenweg 32, 96049 Bamberg

Prof. Dr. med. C. Salat
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tages-klinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Prof. Dr. med. M. Sarbia
Gemeinschaftspraxis Pathologie und Zytologie
Lachnerstraße 2, 80639 München

Prof. Dr. med. D. Saur
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

L. Schaaf
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstr. 2-10, 80804 München

Prof. Dr. med. C. Schäfer
Medizinische Klinik II
Klinikum Neumarkt i.d. O
Nürnberger Straße 12
92318 Neumarkt

Prof. Dr. med. A. Schalhorn
Lena-Christ-Straße 17, 82152 Planegg

PD Dr. med. Dr. h.c. mult. R. Schauer
Klinik für Allgemein-,Viszeral-und Thoraxchirurgie
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße 3, 83278 Traunstein

Prof. Dr. med. W. Schepp
II. Medizinische Abteilung, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

PD Dr. med. T. Schiergens
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirugie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. N. Schindlbeck
Interne Abteilung / Gastroenterologie
Kliniken Kreis Mühldorf a. Inn
Krankenhausstraße 1, 84453 Mühldorf a. Inn

Prof. Dr. J. Schirra
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. C. Schlag
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. M. Schlemmer
Palliativstation
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Romanstraße 93, 80639 München

Dr. med. A. Schlesinger-Raab
IBE Tumorregister
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. A. M. Schlitter
Institut für Pathologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

PD Dr. med. A. Schlitter
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

Univ.- Prof. Dr. med. Roland M. Schmid
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. R. Schmid
Chirurgische Klinik , Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

PD Dr. med. C. Schmid-Tannwald
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirugie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Schmidbauer
Chirurgischen Abteilung
Kreisklinik Wolfratshausen gGmbH
Moosbauerweg 5-7, 82515 Wolfratshausen

Dr. med. P. Schmidkonz
Onkologische Praxis
Thomas-Wimmer-Straße 23b, 85435 Erding

PD Dr. med. M. Schnurr
Abteilung für Klinische Pharmakologie
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. M. H. Schoenberg
Döllingerstraße 14a, 80639 München

PD Dr. med. M. Schoenberg
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirugie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. rer.biol.hum. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister München
IBE/Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Schuhmacher
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. E. Schulte-Frohlinde
Innere Medizin I
Klinikum Freising GmbH
Alois-Steinecker-Straße 18, 85354 Freising

Dr. Dipl.-Psych. E. Schultz-Gambard
Pychotherapie Praxis
Gartenstraße 30, 85757 München

Dr. Ch. Schulz
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. univ. D. Schulz
Strahlentherapie Nymphenburg
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Dr. med. A. Schweiger
rs media GmbH
Watmarkt 1, 93047 Regensburg

Dr. med. B. Schymura
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Frank-Schrank-Straße 2, 80638 München

Prof. Dr. med. Max Seidensticker
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Siebeck
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 20, 80336 München

PD Dr. med. habil. J. Slotta-Huspenina
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München
Technische Universität München
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. C. Spitzweg
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

J. Stamp
Celgene GmbH
Anton-Heinle-Straße 23, 86316 Friedberg

PD Dr. med. M. Stangl
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. V. Steinke-Lange
MGZ München
Bayerstraße 3-5, 80335 München

Prof. Dr. med. S. Stintzing
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

PD Dr. med. O. Stoetzer
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik
Franz-Schrank-Straße 2, 80639 München

Dr. med. M. Strauch
Theodor-Körner-Straße 18, 85521 Ottobrunn

Prof. Dr. med. F. Streitparth
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. B. Szukics
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

S. Tanzer-Küntzer
Comprehensive Cancer Center
Roman-Herzog-Krebszentrum
Trogerstraße 26, 81675 München

Prof. Dr. med. W. E. Thasler
Chefarzt der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie
Rotkreuzklinikum München gGmbH
Nymphenburger Straße 163
80634 München

Prof. Dr. med. J. Theisen
Thoraxchirurgie
Kreiskrankenhaus Erding
Bajuwarenstraße 5, 85435 Erding

Prof. Dr. med. St. Thorban
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. Ch. Trumm
Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Ch. Tympner
Pathologisches Institut der LMU
Am Fuchsengraben 3
82319 Starnberg

Dr. med. B. M. Ücker
Bayer Vital GmbH
Von-Haniel-Straße 8
85778 Haimhausen

PD Dr. med. H. E. Vogelsang
Chefarzt der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Endokrine Chirurgie
Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Prof. Dr. med. S. von Delius
Medizinische Klinik II
RoMed Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

PD Dr. med. Guido von Figura
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. J. Walther
Onkologische Praxis
Winthirstraße 7, 80639 München

Dr. med. B. Weber
Innere Medizin
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Straße 73
83080 Oberaudorf

Prof. Dr. med. J. G. Wechsler
Palestrinastraße 15, 80639 München

Prof. Dr. med. W. Weichert
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. T. Weiglein
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. P. Wenzel
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. J. Werner
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Dr. med. C. B. Westphalen
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. D. Wiese-Junginger
Würmtalstraße 117, 81375 München

PD Dr. med. D. Wilhelm
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. R. Wilkowski
Praxis für Strahlentherapie
Norbert-Kerkel-Platz, 83734 Hausham

J. Zezos
Forggenseestraße 11, 81539 München

Dr. med. P. Zimmermann
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantations-
chirurgie
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15, 81377 München

Dr. rer. nat. W. Zimmermann
Labor für Tumorimmunologie (LTI)
Klinikum der LMU
Marchioninistraße 23, 81377 München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. **Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft, Ernährungsberaterin/DGE
   Sarah Löhnchen, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53344
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html
   Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs" in Ihrer Nähe:
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html

2. **Homepage der AG-Ernährung**
   Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/

3. **Der Blog des Tumorzentrums „Gemeinsam stark"** – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Lebensstil und Krebs" informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.
   http://news.tumorzentrum-muenchen.de/

4. **Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Hier können Sie als Patient oder Angehöriger psychosoziale/psycho-onkologische Beratung sowie Informationen und Hilfestellungen bei sozialrechtlichen Fragen erhalten.
   Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
   Angelika Amann, Dipl. Sozialpädagogin (FH), Psychoonkologin (DKG) i.A.
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53351
   Fax: 089/4400-53354
   E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psycho-sozialer/psycho-onkologischer Beratungsangebote im Raum München/Oberbayern:
http://www.tumorzentrum-betreuung.de

5. **Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   und dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
   Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisikos zu senken.
   Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
   Pettenkoferstraße 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-57417
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html

6. **AG „Komplementärmedizin“**
   Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
   http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. **Komplementärmedizinische Sprechstunde**
   an der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-4501
   Fax: 089/4140-4882
   E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de
   Homepage: http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde
2. **Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG)**
   Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Dr. med. D. Paepke
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-9408
   Fax: 089/4140-4912
   E-Mail: zigg@mri.tum.de
   Homepage: http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/naturheilverfahren-und-komplementärmedizin

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs" des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Standort Nordwest (O2 Tower München)
Georg-Brauchle-Ring 56 (Campus C), 3. Stock
80992 München
Tel. 089 / 289 - 24441
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Zentrum (Klinikum rechts der Isar) Präventionszentrum
Ismaninger Straße 22, Bau 523, 1. Stock
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Standort Südwest Zentrum für Kardiologie (am Klinikum Starnberg)
Oßwaldstraße 1, EG
82319 Starnberg
Tel. 089 / 4140 - 6775
E-Mail: sportmed@mri.tum.de

Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. **Psychoonkologische Beratung im CCCM:**
   Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)
   Medizinische Klinik und Poliklinik III/
   Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Leitung: Dr. med. Friederike Mumm
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-74917
   E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen/de/patienten/psycho_onkologie/index.html
2. **Funktionsbereich Psychosoziale Onkologie**
   Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
   Klinikum rechts der Isar der TU München
   Leitung: PD Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
   Langerstraße 3
   81675 München
   Tel.: 089/4140-7490
   E-Mail: A.Dinkel(@)tum.de
   Homepage: https://www.psychosomatik.mri.tum.de/patientenversorgung/erwachsene/psychoonkologie-funktionsbereich-psychosoziale-onkologie

   Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors
   Tel.: 089/4140-7421
   E-Mail: d.pouget-schors@tum.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. **Ernährungsberatung für onkologische Patienten**
   Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC München^{LMU}),
   Klinikum der Universität München
   in Kooperation mit dem interdisziplinären Zentrum für Diätetik und Ernährungsmedizin (IZDE)
   Campus Großhadern
   Marchioninistraße 15
   81377 München
   Tel.: 01525 4847892
   E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de
   Tel.: 089/4400 75246
   Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen
2. **Ernährungsteam Klinikum rechts der Isar der TU München**
   Prof. Dr. Marc Martignoni und Dr. Alexander v. Werder
   Andrea Jaworek, M.Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-5021
   E-Mail: Ernaehrungsteam@mri.tum.de
   Homepage: https://www.mri.tum.de/ernaehrungsteam
3. **Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin (EKFZ)**
   Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
   Gregor-Mendel-Straße 2
   85354 Freising-Weihenstephan
   Tel.: 08161/71-2001
   E-Mail: ekfz@tum.de
   Homepage: https://www.ekfz.tum.de

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag