

Aus der Strahlenklinik am Klinikum Augsburg
Direktor: Prof. Dr. med. Arndt-Christian Voss

**Ein Vergleich zwischen
neoadjuvanter und adjuvanter Radiochemotherapie
beim operablen
lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anja Voß

aus

Bad Oeynhausen

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A.-C. Voss

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. S. Sehlen
Prof. Dr. R. Hatz

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 07. 12. 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	EPIDEMIOLOGIE	6
1.2	ÄTHIOLOGIE	6
1.3	ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	6
1.3.1	MAKROSKOPIE	6
1.4	HISTOLOGIE UND PATHOLOGIE	7
1.4.1	ADENOMKARZINOMSEQUENZ	7
1.4.2	KARZINOMTYPEN	7
1.4.2.1	Histologie	7
1.4.3	TUMORAUSBREITUNG	7
1.4.3.1	Lymphabflusswege und Blutversorgung	7
1.4.3.2	Fernmetastasen	8
1.4.4	TUMORKLASSIFIKATION UND STADIENGRUPPIERUNG	8
1.4.5	TNM - KLASSIFIKATION DES KOLONKARZINOMS	9
1.4.6	STADIENEINTEILUNG NACH UICC	9
1.4.7	HISTOPATHOLOGISCHES GRADING	9
1.5	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	10
1.5.1	ANAMNESE	10
1.5.2	INTRALUMINALE DIAGNOSTIK	10
1.5.2.1	Inspektion und digitale Palpation	10
1.5.2.2	Proktorektoskopie	10
1.5.2.3	Koloskopie	10
1.5.2.4	Kolonkontrasteinlauf	11
1.5.3	SCHNITTBILDVERFAHREN	11
1.5.3.1	Endosonografie	11
1.5.3.2	Abdominal-Sonografie	12
1.5.3.3	Computertomografie	12
1.5.3.4	Kernspintomografie	12
1.5.4	LABORUNTERSUCHUNGEN	13
1.5.5	ORGANÜBERGREIFENDES PRÄOPERATIVES STAGING	13
1.6	THERAPIE DES REKTUMKARZINOMS	13
1.6.1	CHIRURGISCHE THERAPIE	13
1.6.1.1	Die anteriore Rektumresektion mit Wiederherstellung der Darmkontinuität	13
1.6.1.2	Die abdomino-perineale Rektumextirpation	14
1.6.1.3	Die lokale chirurgische Tumorexzision	14
1.6.1.4	Notfalloperationen	15
1.6.2	OP-KOMPLIKATIONEN	15
1.6.2.1	Blutungen	15
1.6.2.2	Organverletzungen	15
1.6.2.3	Wundheilungsstörungen	15
1.6.2.4	Anastomoseninsuffizienz	15
1.6.2.5	Stuhlkontinenzstörungen nach anteriorer Rektumresektion	16
1.6.2.6	Stomaprobleme	16
1.6.2.7	Urogenitale Funktionsstörungen	16
1.6.3	ADJUVANTE THERAPIE	16
1.6.3.1	Adjuvante Strahlentherapie	17
1.6.3.1.1	Präoperativ	17
1.6.3.1.2	Postoperativ	17

1.6.3.2	Nebenwirkungen der Radiotherapie	17
1.6.3.3	Adjuvante Chemotherapie	18
1.6.4	KOMBINIERTE ADJUVANTE RADIOCHEMOTHERAPIE	18
1.7	NACHSORGE	19
2	<u>Fragestellung.....</u>	21
3	<u>Methode.....</u>	22
3.1	DATENERHEBUNG.....	22
3.2	DATENBLATT.....	23
3.3	STATISTIK.....	24
4	<u>Krankengut</u>	25
4.1	LEBENSALTER UND GESCHLECHT	25
4.2	TUMORLOKALISATION	25
4.3	TUMORSTADIUM.....	25
4.4	NODALSTATUS.....	25
4.5	HISTOLOGIE	25
4.6	THERAPIE.....	27
4.6.1	STRAHLENTHERAPIE	27
4.6.2	CHEMOTHERAPIE	28
4.7	NACHBEOBACHTUNGSZEIT.....	29
5	<u>Ergebnisse.....</u>	31
5.1	GESAMTKOLLEKTIV	31
5.1.1	ÜBERLEBEN	31
5.1.2	REZIDIVFREIES INTERVALL	31
5.1.3	FERNMETASTASEN	32
5.1.4	LOKALREZIDIVE.....	33
5.1.5	ORGANERHALT	33
5.1.6	POSTTHERAPEUTISCHE KOMPLIKATIONEN	33
5.1.6.1	Postoperative Frühkomplikationen	34
5.1.6.2	Spätkomplikationen	34
5.2	ERGEBNISSE DER THERAPIEGRUPPEN	35
5.2.1	ÜBERLEBEN	35
5.2.1.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	35
5.2.1.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	35
5.2.2	REZIDIVFREIES INTERVALL	36
5.2.2.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	36
5.2.2.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	36
5.2.3	FERNMETASTASEN	37
5.2.3.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	37
5.2.3.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	37
5.2.4	LOKALREZIDIVE.....	38
5.2.4.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	38
5.2.4.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	38

5.2.5	ORGANERHALT	39
5.2.5.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	39
5.2.5.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	39
5.2.6	POSTTHERAPEUTISCHE KOMPLIKATIONEN	40
5.2.6.1	Postoperative Frühkomplikationen	40
5.2.6.1.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	40
5.2.6.1.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	41
5.2.6.2	Spätkomplikationen	41
5.2.6.2.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	41
5.2.6.2.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	42
5.2.7	RADIOCHEMOTHERAPIE.....	42
5.2.7.1	Neoadjuvante Radiochemotherapie	42
5.2.7.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	43
5.2.8	TUMORSTADIENENTWICKLUNG UNTER NEOADJUVANTER THERAPIE	44

6 Diskussion **45**

6.1	ÜBERLEBENSZEITEN, REZIDIV- UND METASTASENFREIE INTERVALLE.....	45
6.2	ORGANERHALT.....	47
6.3	POSTTHERAPEUTISCHE OPERATIVE KOMPLIKATIONEN	47
6.3.1	POSTOPERATIVE FRÜHKOMPLIKATIONEN	47
6.3.2	SPÄTKOMPLIKATIONEN	48
6.4	VERTRÄGLICHKEIT DER RADIOCHEMOTHERAPIE.....	48
6.5	ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	49
6.6	PRÄTHERAPEUTISCHES TUMORSTADIUM.....	49
6.7	TUMORSTADIENENTWICKLUNG UNTER NEOADJUVANTER THERAPIE.....	49
6.8	HISTOLOGISCHER TUMORTYP.....	50
6.9	OPERATIONSTECHNIKEN	50
6.10	NACHBEOBACHTUNGSZEIT	50
6.11	PERSPEKTIVEN	50

7 Zusammenfassung..... **51**

8 Literatur..... **52**

9 Anhang..... **57**

9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	57
9.2	TABELLENVERZEICHNIS.....	58
9.3	DANKSAGUNG.....	59
9.4	LEBENS LAUF.....	60

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Darmkrebs ist bei Frauen wie Männern die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird für Männer auf über 32.000, für Frauen auf über 34.000 geschätzt. Damit liegt das kolorektale Karzinom bei den Frauen nach dem Mammakarzinom und bei den Männern nach dem Prostatakarzinom jeweils an zweiter Stelle in der Erkrankungshäufigkeit. Diese Zahlen zeigten während der letzten zwei Jahrzehnte keinen Anstieg.

Männer erkranken im Mittel mit 68 Jahren, Frauen mit 73 Jahren.

Vor dem 40. Lebensjahr ist das kolorektale Karzinom selten, danach findet sich ein Anstieg der Inzidenz bis auf über 500 Fälle pro 100000 Männern bei über 85-Jährigen. Das Rektumkarzinom stellt dabei einen Anteil von etwa der Hälfte der kolorektalen Karzinome.⁶³

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Rektumkarzinom aller Stadien liegt für Männer derzeit bei 51 und für Frauen bei 52 Prozent.¹

1.2 Ätiologie

Das Auftreten des Rektumkarzinoms wird zum großen Teil von Umweltfaktoren wie einer erhöhten Menge von tierischem Fett in der Nahrung begünstigt. Es besteht eine Assoziation zwischen der Menge an verzehrtem Fleisch und dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms.^{21,53} Ballaststoffreiche Ernährung senkt das Kolonkarzinomrisiko signifikant.²⁵ Übergewicht wird als zusätzlicher Risikofaktor angesehen.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom haben ein nahezu verdoppeltes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dieses Risiko steigert sich noch einmal auf das drei- bis vierfache, wenn der Indexpatient vor dem 60. Lebensjahr erkrankte und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades betroffen ist.

Hereditäre Syndrome mit erhöhter Disposition sind unter anderem die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) und das Peutz-Jeghers-Syndrom.

Patienten mit Colitis ulcerosa weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome auf.

1.3 Anatomische Grundlagen

1.3.1 Makroskopie

Das Rektum reicht vom rektosigmoidalen bis zum anorektalen Übergang, seine Länge beträgt 15 bis 19 cm. Die Abgrenzung des oralen Randes ist fließend, sie befindet sich zwischen Promontorium und peritonealer Umschlagfalte zumeist in Höhe des dritten Kreuzbeinwirbels. Kennzeichnend im Vergleich zum Colon sigmoideum ist der Verlust des dorsalem Mesenteriums.

Der Mastdarm liegt mit der Flexura sacralis der Wölbung der Kreuzbeinfläche an.

Distal der halbmondförmigen KOHLRAUSCH-Falte in etwa 10 cm Höhe ab ano ist das Rektum zur Ampulla recti erweitert und läuft dann trichterförmig in den Analkanal aus.

Als chirurgische Grenze nach aboral dient hier die Linea dentata. Proximal davon erstreckt sich bis zur Linea mucocutanea eine 5-10 mm breite Übergangszone aus Zylinder- und Plattenepithel. Distal davon ist die Analkanalhaut von geschichtetem Plattenepithel bedeckt.

Der Übergang zum Anus liegt in Höhe der Linea anocutanea. Hier weist die perianale Haut wieder die typischen Hautanhangsgebilde wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen auf.

Die Binnenschichten der Bauchwand, die Fascia transversalis und das Peritoneum parietale, setzen sich an der Linea terminalis in das kleine Becken fort. Das Rektum weist in den beiden proximalen Dritteln ventral einen peritonealen Überzug auf, der im Bereich der Umschlagfalte beim Mann auf die Harnblase (Excavatio rectovesicalis), bei der Frau auf die Vaginal- und Uteruswand (Excavatio rectouterina) übergeht.

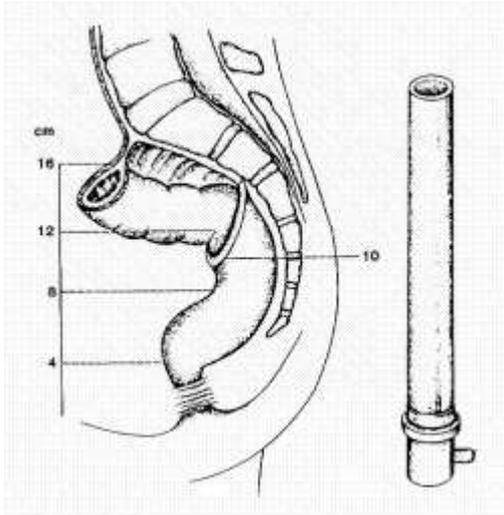


Abbildung 1: Definitionsgemäße Einteilung des rektoskopisch beurteilbaren Rektums

1.4 Histologie und Pathologie

1.4.1 Adenomkarzinomsequenz

Die überwiegende Zahl der kolorektalen Karzinome geht aus benignen epithelialen Tumoren, den Adenomen hervor.

Die Theorie der Adenomkarzinomsequenz gilt heute als bewiesen. Das heißt, dass sich aus primär benignen Adenomen über eine Epitheldysplasie ein Karzinom entwickeln kann.^{32,74}

Das kumulierte Risiko einer Entartung von erstmals diagnostizierten Polypen mit einer Größe ab 1 cm liegt nach 5 Jahren bei 2,5%, nach 10 Jahren bei 8% und nach 20 Jahren bei 24%.⁶⁷

Zur Beurteilung des Risikos einer malignen Transformation können drei Faktoren herangezogen werden:

- Histologischer Typ
- Adenomgröße
- Epitheldysplasie

1.4.2 Karzinomtypen

1.4.2.1 Histologie

85-90% der kolorektalen Karzinome erscheinen als Adenokarzinome, 5-10% als muzinöse Adenokarzinome. Diese Form des Tumors gibt Schleim in die Drüsenlumina ab, wobei eine extrazelluläre Verschleimung auftritt. Etwa 1% sind Siegelringkarzinome, bei denen es zu einer intrazellulären Verschleimung kommt.

Selten sind Plattenepithelkarzinome (beim Rektumkarzinom meist aus dem Analbereich hochgewachsen), adenosquamöse Karzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome ebenso wie Karzinoide, maligne Lymphome und Bindegewebstumoren.

1.4.3 Tumorausbreitung

Das kolorektale Karzinom kann sich direkt in das perirektale oder parakolische Fettgewebe oder in benachbarte Strukturen ausbreiten. Es kann aber auch in Lymphbahnen oder venöse Blutgefäße einbrechen und auf diesen Wegen – lymphogen oder hämatogen – metastasieren.

1.4.3.1 Lymphabflusswege und Blutversorgung

Da das Rektum, anders als die übrigen Kolonabschnitte, relativ wenig Lymphgefäße führt, kann eine lymphogene Metastasierung in der Regel erst mit Infiltration der Tumorzellen in die Muscularis

mucosae und in die Submukosa beginnen. Sie erfolgt gewöhnlich von einer Lymphknotenstation zur nächsthöheren. Zu einer atypischen Metastasierungsrouten kann es bei fortgeschrittenen Karzinomen als Folge einer Lymphbahnblockade kommen.

Der Lymphabfluss folgt den jeweils zugehörigen Arterien.

Beim Rektumkarzinom sind dies die unteren Rami sigmoidales sowie die A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior, die beiden Aa. rectalis mediae aus der A. iliaca interna und die beiden Aa. rectalis inferiores aus der A. pudenda.

Analog zur arteriellen Versorgung können 3 Hauptvenen gefunden werden. Die V. rectalis superior drainiert in die Pfortader, die Vv. rectalis inferior leiten über die V. iliaca interna ins Cavastromgebiet.

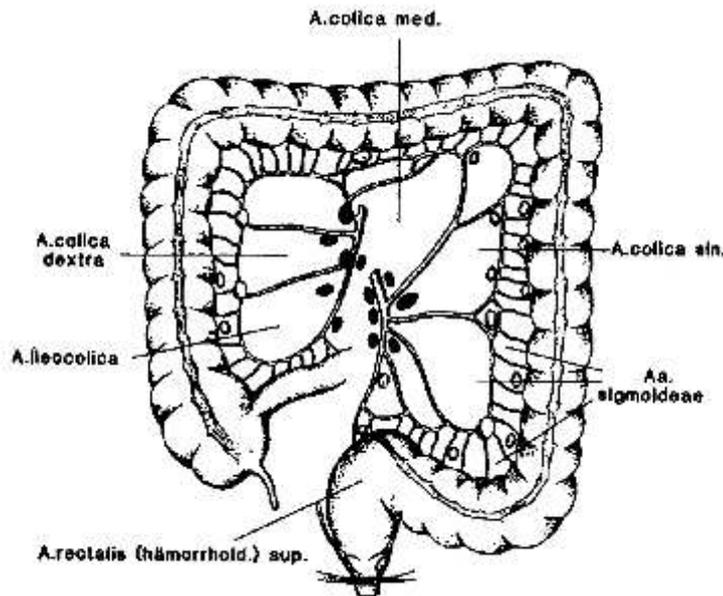


Abbildung 2: Arterielle Versorgung und Lymphabflußwege der Kolon- und Rektumkarzinome

1.4.3.2 Fernmetastasen

Entsprechend dem venösen Abfluß über das Pfortadersystem ist die bevorzugte Lokalisation der hämatogenen Metastasierung die Leber. Bei 75 Prozent der Patienten mit Metastasen ist dieses Organ betroffen. Absiedlungen in der Lunge finden sich bei 15 Prozent, in Knochen und Gehirn bei je 5 Prozent der gestreuten Karzinome. Selten sind Milz-, Nieren-, Nebennieren-, Pankreas-, Mamma-, und Hautmetastasen.

Bei fortgeschrittenem Tumor besteht gelegentlich auch eine peritoneale Tumorausssaat.

Die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung wird von verschiedenen Faktoren des Primärtumors beeinflusst. So steigt die Inzidenz sowohl mit zunehmenden T- und N-Stadien, als auch mit abnehmender Differenzierung.

1.4.4 Tumorklassifikation und Stadiengruppierung

Einheitliche Bewertungskriterien sind für die Interpretation pathohistologischer Befunde, ihre prognostische Aussagefähigkeit und die damit verbundenen Therapieentscheidungen von immenser Wichtigkeit.

Die TNM-Klassifikation wurde von der UICC (Union International Contra Cancer) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) übernommen.

Es werden der Primärtumor (T), die Lymphknotenmetastasen (N) und die Fernmetastasen (M) beurteilt.

1.4.5 TNM - Klassifikation des Kolonkarzinoms

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ¹
- T1 Tumor infiltriert Submucosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen² und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

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

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

1.4.6 Stadieneinteilung nach UICC

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1	N0	M0	<i>Dukes A</i>
	T2	N0	M0	
Stadium II	T3	N0	M0	<i>Dukes B</i>
	T4	N0	M0	
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0	<i>Dukes C</i>
Stadium IV	Jedes T	jedes N	M1	

1.4.7 Histopathologisches Grading

Adenokarzinome werden nach ihrer glandulären Differenzierung eingeteilt. Das Grading wird von der am geringsten differenzierten Tumorkomponente bestimmt. Vereinbarungsgemäß werden muzinöses Adenokarzinom und Siegelringzellkarzinom als G3-Karzinome klassifiziert.

G Histopathologisches Grading

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 Gut differenziert (>95% glandulär)
- G2 Mäßig differenziert (>50%≤95% glandulär)
- G3 Schlecht differenziert (>5%≤50% glandulär)
- G4 Undifferenziert (≤5% glandulär)

1.5 Diagnostische Verfahren

1.5.1 Anamnese

Patienten mit einem Rektumkarzinom berichten spontan oder auf gezieltes Nachfragen immer wieder über hinweisgebende Beschwerden.

Neben den drei Hauptsymptomen – perianale Blutung, Änderung der Stuhlgewohnheiten und Schmerzen – wird von Patienten mit Rektumkarzinom, ebenso wie von vielen anderen Malignompatienten eine unspezifische Symptomatik mit Leistungsknick, Inappetenz sowie Gewichtsverlust beschrieben.

Schließlich sollte in der Anamnese auch nach einer familiären Häufung von Kolonkarzinomen gefahndet werden, um bei Verdacht auf hereditäre Erkrankung auch die entsprechende weitere Diagnostik und Therapie einzuleiten.⁷⁵

1.5.2 Intraluminale Diagnostik

1.5.2.1 Inspektion und digitale Palpation

Sowohl im Rahmen des Screenings als auch bei Verdacht auf Tumor sollte diese einfache klinische Untersuchung durchgeführt werden, da hiermit bereits etwa die Hälfte der Rektumkarzinome erfasst werden kann.

Neben der primären Diagnostik ist die rektale Untersuchung auch für die präoperative Abschätzung der Tiefenausdehnung und damit der Resektabilität des Tumors wichtig.

Nach dem **MASON-Clinical staging** unterscheidet man 4 Stadien:

Stadium I	Der Tumor ist gegen die Rektumwand frei verschieblich
Stadium II	Der Tumor ist mit der Rektumwand gegen die Umgebung gut verschieblich
Stadium III	Der Tumor ist mit der Rektumwand zur Umgebung adhärent und nur noch bedingt verschieblich
Stadium IV	Der Tumor ist mit der Rektumwand fest an der Umgebung fixiert

Eine palpable Adhärenz bei der digitalen Untersuchung ist allerdings nicht immer mit einer tumorösen Infiltration gleichzusetzen, da eine Tumorfixierung auch rein entzündlicher Genese sein kann.

Man neigt bei der Palpation also eher zur Überbeurteilung des Karzinoms.

Eine Entsprechung der Stadieneinteilung Palpation-Histologie findet sich in etwa 65 Prozent.⁶

Die Entsprechung der Stadieneinstufung zum späteren histologischen Befund hängt sehr von der Erfahrung des Untersuchers ab.

1.5.2.2 Proktorektoskopie

Liegt ein pathologischer Tastbefund und/oder eine entsprechende Symptomatik vor, folgt als nächster Schritt die Proktorektoskopie.

Liegt ein Tumor vor, wird dieser entsprechend der Längengraduierung des Rektoskops nach Höhe, Ausdehnung und Lokalisation genau beschrieben (siehe Abbildung 3).

Insgesamt ist die Proktorektoskopie eine einfache, kostengünstige und effektive Methode zur Diagnostik aller Tumoren des Rektums.

1.5.2.3 Koloskopie

Selbst bei bereits histologisch gesichertem Rektumkarzinom ist die nachfolgende komplette Koloskopie zum Ausschluß oder Nachweis von synchronen Zweitkarzinomen oder Kolonadenomen obligatorisch.

Bei endoskopisch nicht passierbaren Stenosen ist eine radiologische oder intraoperative endoskopische Klärung möglich. Alternativ kann der präoperativ nicht einsehbarer Darmanteil intraoperativ palpatorisch und dann innerhalb von drei Monaten postoperativ koloskopisch abgeklärt werden.¹³

Neben der prä- und intraoperativen Diagnostik ist die Koloskopie eine der wichtigsten postoperativen Nachsorgeuntersuchungen. Die Kontrolle des Kolons auf ein metachrones Zweitkarzinom bzw. auf neuerliche Adenome sollte zunächst in jährlichen Abständen stattfinden. Die postoperativ zunächst in 3- bis 6-monatigen Abständen durchzuführende Kontrolle der Anastomose nach kontinenzerhaltender Operation kann auch rektoskopisch erfolgen.

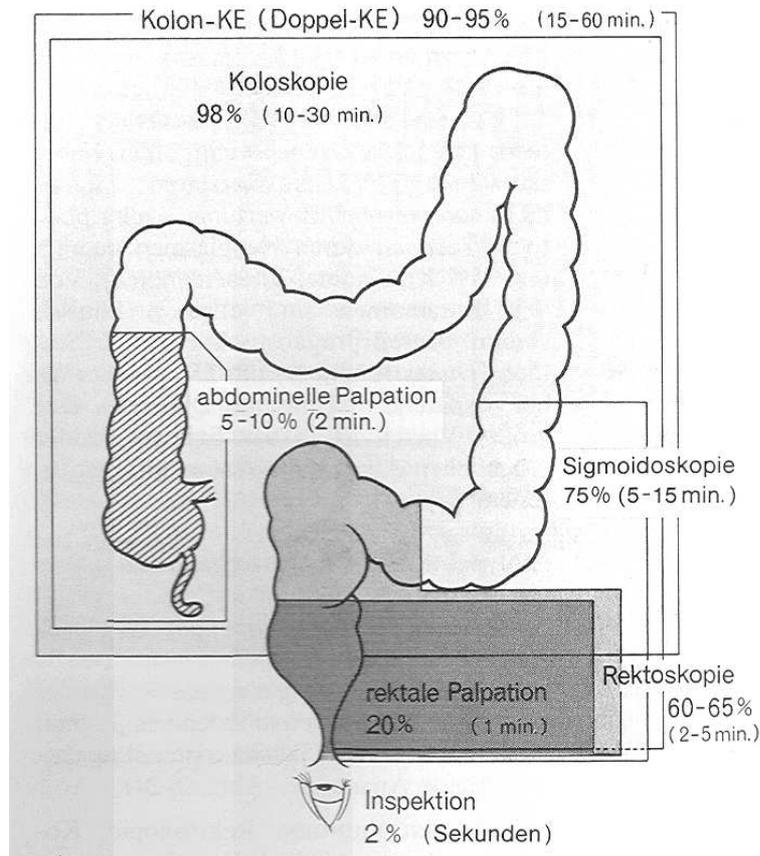


Abbildung 3: Aussagekraft und Zeitaufwand verschiedener diagnostischer Verfahren beim Kolonkarzinom⁶¹

1.5.2.4 Kolonkontrasteinlauf

Die Röntgenkontrastdarstellung des Kolons ist mit der Weiterentwicklung der Endoskopie in den Hintergrund getreten.

1.5.3 Schnittbildverfahren

1.5.3.1 Endosonografie

Seit den frühen achtziger Jahren wird die endorektale Sonografie zur Beurteilung von Rektumtumoren eingesetzt.

Hierbei wird eine hochauflösende Sonde (7-10 MHz) über einen wassergefüllten Ballon an die Rektumwand angekoppelt.

Endosonografisch zeigt sich eine Aufteilung der Darmwand in fünf abwechselnd echoreiche und echoarme Schichten, die der Mukose, Submukosa und Muskularis propria, bzw. deren Grenzschichten entsprechen.

Zeigt sich eine Konturunterbrechung oder echoarme Verbreiterung der einzelnen Schicht, gilt diese als infiltriert.

Bei der Beurteilung der Invasionstiefe finden sich in verschiedenen Studien Übereinstimmungen zum histopathologischen Tumorstadium zwischen 67 und 93 Prozent.^{6,26,29}

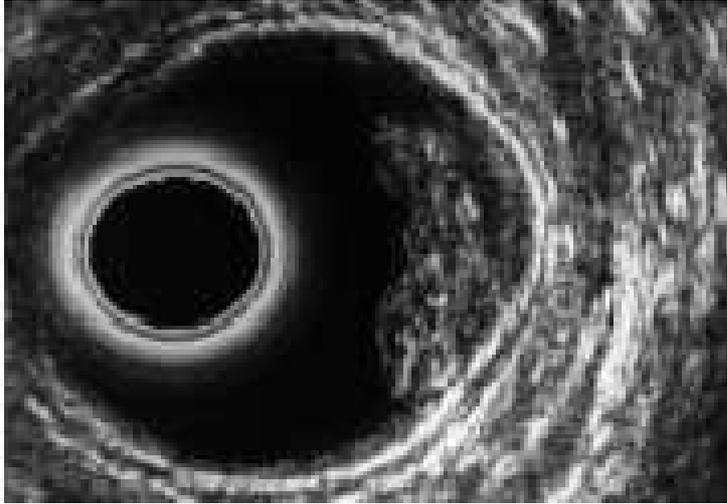


Abbildung 4: Endorektaler Ultraschall (EUS), 10 MHz Schallkopf: alle Wandschichten intakt, kein invasives Wachstum

Die Beurteilung der pararektalen Lymphknoten durch die Endosonografie ist methodenbedingt erschwert.

Darstellbar sind Lymphknoten über 3 mm Größe, kleinere Nodi mit Mikrometastasen können nicht identifiziert werden.

Durch die kurzen Wellenlängen der hochauflösenden Sonden wird nur eine geringe Eindringtiefe erreicht, so daß sich weiter entfernt liegende Lymphknoten und benachbarte Organbereiche ebenfalls der Beurteilung entziehen.

Der Status der größeren Lymphknoten kann mit einer Sicherheit von 50 bis 70 Prozent erfasst werden.^{26,29}

Insgesamt ist die endorektale Sonografie eine kostengünstige, für den Patienten wenig belastende Methode, die in der präoperativen Diagnostik des Rektumkarzinom, vor allem bei der Frage einer möglichen lokalen Exzision, einen festen Platz hat.⁵⁴

1.5.3.2 Abdominal-Sonografie

Die Abdominal-Sonografie ist die Methode der ersten Wahl zum Nachweis von Lebermetastasen.

Nur eingeschränkt möglich ist die Erfassung kleiner Metastasen unter 1,5 cm Durchmesser.

Bei sehr adipösen Patienten kann wegen nicht ausreichend sicherer sonografischer Beurteilbarkeit eine Zusatzdiagnostik nötig werden.

1.5.3.3 Computertomografie

Die CT wird zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Rektumkarzinoms, zum Lymphknotenstaging sowie zur Klärung von Fernmetastasen eingesetzt.

Die einzelnen Wandschichten des Rektums sind in der CT nicht differenzierbar. Eine Unterscheidung zwischen intramuralem und wandüberschreitendem Wachstum ist möglich.

Die im Vergleich zum pathohistologischen Staging „richtigen“ Befunde der CT liegen zwischen 46% und 94%. Die besseren Ergebnisse werden in Kollektiven mit höheren Tumorstadien erzielt.²⁶

Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten erfolgt in der CT allein über die Größe der Strukturen, da die Dichte nicht differenziert werden kann.

1.5.3.4 Kernspintomografie

Gegenüber der CT hat die MRT den methodischen Vorteil der Verfügbarkeit unterschiedlicher Frequenzen zur besseren Kontrastierung verschiedener Gewebe. So kann der Tumor besser vom perirektalen Fettgewebe und den umliegenden Organen abgegrenzt werden.

Peritumorale Entzündungsreaktionen können allerdings zum „Overstaging“ führen. Besonders stark macht sich dieser Effekt nach vorheriger Entnahme von Biopsien bemerkbar.

Eine Auflösung der Schleimhautschichten des Rektum ist mit der Körperspule auch bei dieser Methode nicht möglich.

Die Aussagekraft der MRT im prätherapeutischen Staging des Rektumkarzinoms schwankt in den verschiedenen Studien sehr stark.^{6,26} Eine Grund hierfür ist die sich noch schnell entwickelnde Untersuchungstechnik.

Bei Einsatz von Endorektalspulen können in der Beurteilung von Invasionsstiefe und Nodalstatus derzeit ähnlich gute Ergebnisse wie in der Endosonografie erzielt werden.⁶⁶

1.5.4 Laboruntersuchungen

Eine prätherapeutische Bestimmung der Tumormarker CEA und eventuell CA 19-9 dient als Basiswert für die Verlaufskontrolle.

Bei der Bewertung der Befunde sollte allerdings immer die geringe Spezifität und Sensitivität der Ergebnisse beachtet werden.

Insgesamt kann die Betrachtung der Tumormarker nur hinweisgebend für die nachfolgende Diagnostik sein.

1.5.5 Organübergreifendes präoperatives Staging

Ergänzend werden im präoperativen Staging eine mikroskopische Beurteilung des Urinsedimentes, eine Sonografie des Abdomens und eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen zum Ausschluß von Fernmetastasen durchgeführt.

Im Einzelfall sind zusätzlich nützlich:

- Zystoskopie bei V.a. Harnblaseninfiltration
- Gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus und Adnexen
- Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose
- Thorakoskopie bei Verdacht auf periphere Lungenmetastasen

1.6 Therapie des Rektumkarzinoms

1.6.1 Chirurgische Therapie

Bei operablen Tumoren des Rektums ist die chirurgische Sanierung immer Bestandteil der Therapie. Abgezielt wird auf die Kuration mit lokaler Tumorkontrolle, Vermeidung von Lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen.

Die anale Kontinenz soll möglichst erhalten bleiben, das heißt, der Analsphinkter und seine Funktion sollen geschont, die Darmkontinuität wieder hergestellt werden.

Schließlich sollen Blasen- und Sexualfunktion bewahrt werden, also die autonomen Nervenstrukturen im Becken nicht verletzt werden.

Generelle Richtlinien der Onkologischen Chirurgie am Rektum sind die Radikalität nach proximal (komplette Mitnahme des Lymphabflussgebietes entlang der Arterien), nach lateral (Mitnahme des Mesorektums, totale mesorektale Exzision, TME) und die Tumorentfernung en bloc.

Bei Tumoröffnung durch den Chirurgen entsteht aus einer potentiellen R0-Resektion eine R1-Resektion. Dadurch steigt das Risiko des Lokoregionären Rezidivs deutlich.

Bei Einwachsen des Tumors in benachbarte Strukturen ist eine Tumorexzision en bloc im Sinne einer Multiviszeral-Resektion zu fordern.

Abhängig von Tumorlokalisation und –größe werden verschiedene operative Verfahren eingesetzt:

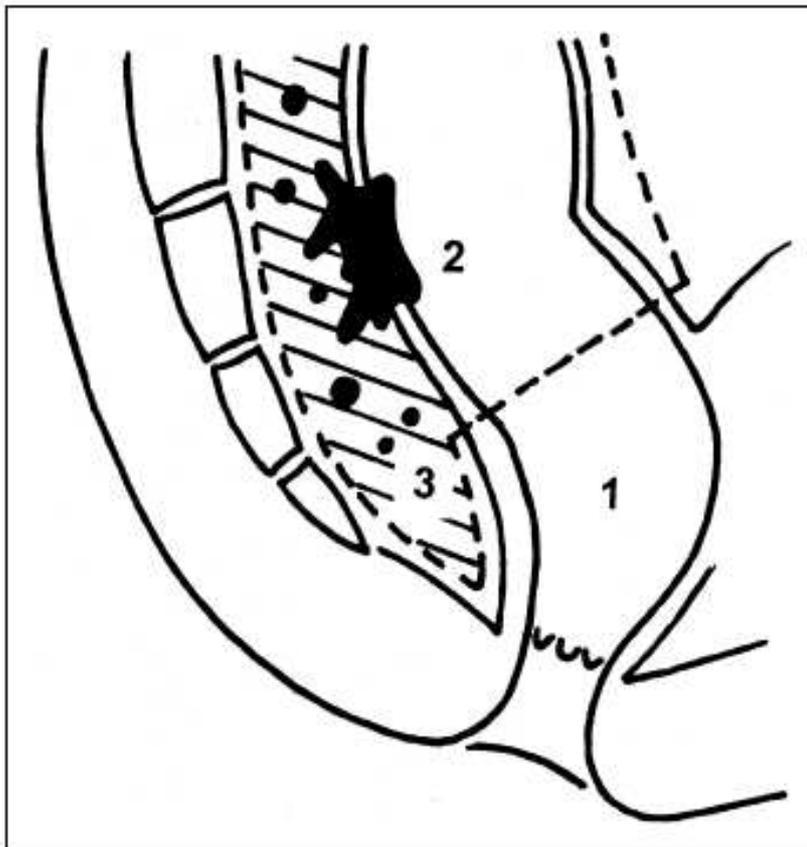
1.6.1.1 Die anteriore Rektumresektion mit Wiederherstellung der Darmkontinuität

Der Zugang erfolgt über eine große mediane Laparotomie bei Lagerung des Patienten in Steinschnittlage mit heruntergefahrenen Beinhaltern.

Nach einer Exploration der Bauchhöhle auf eventuelle Metastasen wird das linke Hemikolon und das Sigma mobilisiert. Die A. mesenterica inferior wird nach Spalten des Peritoneums aortennah abgesetzt. Die kavalen und paraaortalen Lymphknoten besitzen onkologisch bereits den Charakter einer Fernmetastase und werden daher nur bei eindeutigem klinischen Befall mitentfernt. Das Rektum wird nun einschließlich mesorektalem Fettkörper scharf präpariert und mit mindestens 1 bis 2 cm distalem Sicherheitsabstand reseziert.

Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel sollte ein oraler und aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm eingehalten werden. Dadurch werden auch Tumorabsiedlungen im Mesorektum, die, im Gegensatz zur intramukösen Tumorausbreitung, oft weiter nach distal ziehen, erfasst.

Je nach Resektionshöhe wird schließlich eine kolorektale oder koloanale Anastomose angelegt.



1 = Rektum
 2 = Dorsal gelegener Tumor mit Satellitenmetastasen im Mesorektum (schraffiert). Die unterbrochene Linie entspricht dem Resektionsausmaß und umfasst dorsal das gesamte Mesorektum.

Abbildung 5: Exzisionsgrenzen bei TME

Zur Schonung einer tiefen Anastomose kann passager ein doppelläufiges Ileostoma angelegt werden.

1.6.1.2 Die abdomino-perineale Rektumextirpation

Bei Tumoren, die den Sphinkterapparat infiltrieren oder die bis an die Linea dentata reichen, ist der Erhalt der Stuhlkontinenz nicht möglich. Auch bei einer vorbestehenden Sphinkterinsuffizienz ist eine „kontinenzhaltende“ Operation nicht sinnvoll.

Die Präparation bis zum Beckenboden ist identisch mit der bei der anterioren Rektumresektion. Zusätzlich wird im Anschluß von perineal der Sphinkterapparat umschnitten und ventral von der Vaginal- oder Prostatahinterwand abpräpariert. Die Beckenbodenmuskulatur wird approximiert und verschlossen und ein endständiges Descendostoma angelegt.

1.6.1.3 Die lokale chirurgische Tumorexzision

Nach den AWMF-Richtlinien „Rektumkarzinom“ ist bei pT1-Tumoren mit guter bis mäßiger Differenzierung und ohne Lymphgefäßinvasion eine lokale Vollwandexzision im Gesunden möglich.¹³ Als Operationsmethoden kommen die transanale chirurgische Exzision oder die endoskopische mikrochirurgische Tumorabtragung in Frage.

In Ausnahmefällen können Tumoren in höheren Stadien bei Patienten, die wegen eines großen Risikos nicht radikal operiert werden können, unter einem palliativen Ansatz lokal reseziert oder abklariert werden.

1.6.1.4 Notfalloperationen

In der Situation des Notfalleingriffes bei stenosierenden Karzinomen bestehen nach präoperativ eingeleiteten Maßnahmen wie Nulldiät oder Anlegen einer Magensonde, je nach Allgemeinzustand des Patienten, mehrere Möglichkeiten der operativen Therapie:

- Zökostomie zur Dekompression des Darmes mit anschließender Diagnostik und distalem Blindverschuß
- Diskontinuitätsresektion (Operation nach Hartmann) mit proximaler Darmausleitung und Resektion
- Primäre Resektion und Anastomosierung nach intraoperativer Darmspülung über einen ins Zökum eingebundenen Ballon-Katheder

1.6.2 OP-Komplikationen

Im Bereich der Rektumchirurgie gilt es einer Reihe spezieller Komplikationen besondere Beachtung zu schenken:

1.6.2.1 Blutungen

Besonders bei der sakralen Auslösung des Rektums können durch Verletzung des präsakralen Venengeflechtes teilweise schwer stillbare Blutungen auftreten. Vorbeugend sollte auf eine sorgfältige Präparation auf der Waldeyer-Faszie geachtet werden.

Ventral liegen beim Mann die Prostata und bei der Frau die Parametrien als mögliche Blutungsquellen. Hier kann die Ligatur der Aa. ovarica und uterina, gegebenenfalls die Hysterektomie notwendig werden.

Bei der Mobilisation der linken Kolonflexur kann über eine Milzverletzung ebenfalls eine versorgungspflichtige Blutung auftreten.

1.6.2.2 Organverletzungen

Gerade bei der tiefen Rektumresektion und der abdomino-perinealen Rektumextirpation besteht aufgrund der engen räumlichen Verhältnisse im kleinen Becken ein erhöhtes Verletzungsrisiko für die Nachbarorgane Vagina bzw. Prostata und Urethra.

Die Ureteren können primär im Rahmen der Darmmobilisierung oder pelvinen Dissektion verletzt werden oder sekundär durch Narbenbildung stenosieren.

1.6.2.3 Wundheilungsstörungen

Ein spezielles Problem bei der abdomino-perinealen Rektumextirpation ist die große sakrale Wundhöhle, die im knöchernen Becken nicht durch Weichteile gefüllt wird. Hier kann sich aus zusammenfließendem Wundsekret leicht ein Abzeß bilden. Bessere Erfolge als die alleinige Drainierung des Wundgebietes hat die Auffüllung mit autologem Material im Sinne einer Netzplombe. Durch dieses Vorgehen wird auch das Risiko des Heruntersinkens von Dünndarmschlingen ins kleine Becken mit erhöhtem Ileus-Risiko verhindert.

1.6.2.4 Anastomoseninsuffizienz

Heilungsstörungen an der Anastomose zählen zu den wichtigsten Komplikationen der Rektumchirurgie.

Bei symptomarmen Insuffizienzen, deren entzündliches Geschehen lokal und gut zum Peritoneum abgegrenzt ist, besteht die Behandlung in der Ruhigstellung des Darmes mit ausschließlich parenteraler Ernährung, eventuell Antibiose. Eine protektive Kolostomie kann das Ausheilen der Insuffizienz beschleunigen.

Komplizierte Insuffizienzen mit Peritonitis und septisch-toxischem Krankheitsbild erfordern die Relaparotomie mit Aufhebung der Anastomose, Nachresektion devitaler Darmanteile und Anlage eines endständigen Kolostomas.

Nicht therapiebedürftig sind klinisch inapparente, lediglich radiologisch nachweisbare Insuffizienzen.

Tiefe Anastomosen sind tendenziell etwas häufiger von klinisch manifesten Nahtinsuffizienzen betroffen.

1.6.2.5 Stuhlkontinenzstörungen nach anteriorer Rektumresektion

Auch bei sphinktererhaltender Operation kann die Funktion des Kontinenzorgans vorübergehend oder dauerhaft gestört sein.

Besonders ältere Patienten mit einer vorbestehend eingeschränkten Sphinkterfunktion sind von einer postoperativen Stuhlinkontinenz betroffen und daher gegebenenfalls sogar mit einer primären Stomaanlage besser versorgt. Hier sind präoperative manometrische Untersuchungen zur Selektion indiziert.

Die Funktion des präsphinkterischen Stuhlreservoirs kann über Monate durch langsame Dehnung des anastomosierten Kolonbereiches neu entstehen. Dadurch nimmt die anfangs deutlich erhöhte Stuhlfrequenz langsam wieder ab. Narbige oder postentzündliche Stenosen wirken diesem Prozeß entgegen.

Die Inkontinenzrate nimmt mit der Tiefe der Anastomose zu. Insgesamt sind etwa 15-20 Prozent der Patienten mit koloanaler Stenose nicht mehr komplett kontinent.

1.6.2.6 Stomaprobleme

Frühkomplikationen nach Stomaanlage sind Wundheilungsstörungen mit Abzeßbildung oder Nekrosen. Spätkomplikationen treten als peristomale Hernien, Stomaprolaps oder -retraktion, Stenose oder peristomale Dermatitis auf.

Je nach Schweregrad ist eine angepasste Stomaversorgung oder eine operative Intervention nötig.

1.6.2.7 Urogenitale Funktionsstörungen

Operationsbedingt kann eine Irritation oder Zerstörung des autonomen Nervensystems ursächlich für Miktionsprobleme und Störung der Sexualfunktion sein.

1.6.3 Adjuvante Therapie

In Abhängigkeit vom Tumorstadium als wichtigstem Prognosefaktor⁶⁴ zeigen Rektumkarzinome auch nach optimaler chirurgischer Therapie Neigung zu Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Besonders ausgeprägt ist die Lokalrezidivneigung bei tiefsitzenden Tumoren.³⁴ Ursache hierfür ist der direkte Ausbreitungsweg ins perirektale Fettgewebe.

Schon seit den sechziger Jahren werden deshalb unterschiedliche Strategien der adjuvanten Behandlung verfolgt und überprüft.

Sowohl Radio- als auch Chemotherapie werden beim Rektumkarzinom eingesetzt.

Die Strahlentherapie zielt eher auf die Beeinflussung des Lokalbefundes, die Chemotherapie auf die Vermeidung von Fernmetastasen ab.

Durch die Etablierung der TME wurde die Lokalrezidivrate nach operativer Sanierung der Tumor-Stadien II und III wesentlich gesenkt, ist aber durch eine adjuvante Strahlentherapie noch zu verbessern.

Da Lokalrezidive eines Rektumkarzinoms nur selten kurativ zu behandeln sind und zu erheblicher Beeinträchtigung mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigung (Ileus, anale Blutungen, Miktionsstörungen, Lymphödeme etc.) führen können, gilt es, deren Häufigkeit primär so gering wie möglich zu halten.

Die alleinige adjuvante Strahlentherapie zeigt in den meisten Studien keinen Einfluß auf die Fernmetastasierungsrate. Deshalb wurde schon 1990 durch die NIH⁴⁷ und 1994 im Konsensus der CAO, AIO und ARO³⁰ die postoperative kombinierte Radio-Chemotherapie bei Rektumkarzinomen der Stadien UICC II und III empfohlen.

Primär inoperable Tumoren können potentiell durch eine Vorbehandlung in ein operables Stadium überführt werden („Downstaging“).

Lediglich Tumoren im UICC-Stadium I haben auch nach alleiniger konventioneller chirurgischer Therapie gute Heilungsaussichten, eine adjuvante Therapie ist deshalb nicht indiziert.

1.6.3.1 Adjuvante Strahlentherapie

1.6.3.1.1 Präoperativ

Seit den sechziger Jahren wurden verschiedene Schemata der präoperativen Radiotherapie im Hinblick auf ihren therapeutischen Nutzen geprüft.

Regelmäßig ließ sich eine deutliche Reduzierung der Lokalrezidivraten gegenüber alleiniger chirurgischer Intervention ableiten.^{10,11,49}

Ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Verringerung der Lokalrezidivrate zeigte sich nur im Swedish rectal cancer Trial.⁴⁹

Eine Verringerung der Fernmetastasenrate fand sich nicht.

In einer Studie der Dutch Rectal Cancer Group mit 1861 Patienten konnte selbst die niedrige Lokalrezidivrate nach TME von 8,2% nach 2 Jahren durch eine Vorbestrahlung von 5x5 Gy statistisch signifikant auf 2,4% gesenkt werden.³⁴

Je nach Zielsetzung der präoperativen Strahlentherapie werden unterschiedliche Zeitintervalle bis zur Operation gewählt.

Bei kurzem Zeitabstand, Operation innerhalb einer Woche nach Beendigung der Strahlentherapie, soll durch die Devitalisierung von Tumorzellen eine intraoperative Verschleppung vermieden werden.

Bei längerem zeitlichen Fenster, über 4 Wochen zwischen Radiatio und Operation, soll durch eine Tumorremission eine verbesserte Resektabilität erreicht werden. Ein T4-Tumor mit Infiltration der Nachbarorgane kann so überhaupt sinnvoll operabel werden. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen wird eine höhere Rate an sphinktererhaltenden Operationen angestrebt.

1.6.3.1.2 Postoperativ

Der theoretische Vorteil einer postoperativen adjuvanten Therapie liegt in der größeren Sicherheit bei der Beurteilung des Tumorstadiums.

Besonders vor Einführung der neueren Methoden der präoperativen Diagnostik bestand die Gefahr der Falscheinschätzung der Tumorausdehnung und der daraus resultierenden Sinnhaftigkeit einer neoadjuvanten Therapie.

So konnte bei zu hoher klinischer Einstufung des Tumorstadiums (z.B. durch entzündliche Infiltration des umgebenden Gewebes) eine Übertherapie erfolgen, bei zu niedriger Einstufung eine eigentliche notwendige Therapie unterbleiben.

Zur alleinigen postoperativen Radiotherapie liegen nur ältere Daten vor, da bereits 1990 die kombinierte adjuvante Radiochemotherapie als Therapiestandard empfohlen wurde.^{4,18}

In einer Metaanalyse konnte eine signifikante Reduzierung des Lokalrezidivrisikos nachgewiesen werden. Ein Überlebensvorteil fand sich nicht.¹¹

1.6.3.2 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Wie bei jeder Behandlung müssen die verbesserte lokale Tumorkontrolle und die eventuell verlängerte Überlebenszeit durch die Radiotherapie gegen mögliche akute und chronische Nebenwirkungen abgewogen werden.

Typische akute Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Zystitis und Hautreizungen bis zu feuchten Epitheliolysen.

Langzeitfolgen können sich als chronische Zystitis oder Proktitis oder als Darmstenosen zeigen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen hängt in hohem Maße von der gewählten Bestrahlungstechnik ab. Bessere Ergebnisse werden bei der Verwendung von Mehrfeldertechniken erzielt. Die Bedeutung der speziellen Lagerung des Patienten unter der Bestrahlung zur Vermeidung von Beeinträchtigungen des Ileum wird im Kapitel 4.6.1 näher erläutert.

1.6.3.3 Adjuvante Chemotherapie

Der Nutzen einer Chemotherapie beim Rektumkarzinom liegt vor allem in der Risikoreduzierung für das Auftreten von Fernmetastasen.

Durch die systemische Therapie werden auch bereits vorhandene Mikrometastasen erfasst. Als adjuvante Primärtherapie wird die Chemotherapie meist in Kombination mit der Radiotherapie eingesetzt.

Die Gastrointestinal Tumor Study Group verglich bis 1985 bei insgesamt 202 Patienten mit Rektumkarzinom Stadium Dukes B2 und C die alleinige chirurgische Therapie gegen postoperative Bestrahlung (konventionelle Fraktionierung), postoperative Chemotherapie (5-FU/Semustine) und kombinierte Therapie.

Es fand sich kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für eine Gruppe, lediglich eine deutliche Verlängerung des rezidivfreien Intervalls nach kombinierter Radio-Chemotherapie.²³

In der amerikanischen NSABP R-01 Studie findet sich erstmals ein Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf eine Chemotherapie. Nur die männlichen Studienteilnehmer hatten einen Überlebensvorteil durch postoperative Behandlung mit 5-FU, Semustine und Vincristin (MOF-Schema).¹⁸

In der Nachfolgestudie NSABP R-02 wurden dementsprechend die weiblichen Teilnehmer nur mit 5-FU/Folinsäure chemotherapiert, bei den Männern dieses Therapieschema gegen „MOF“ verglichen. Weiterhin wurde in Untergruppen mit zusätzlicher Radiatio (45 Gy/25 Fraktionen) randomisiert. Hier zeigte sich, dass die Radiatio mit und ohne Chemotherapie die Lokalrezidivrate verringert, für die Verbesserung des Gesamtüberlebens die zusätzliche Chemotherapie wichtig ist. Das Therapieschema mit 5-FU brachte auch für die Männer einen signifikanten Überlebensvorteil im Bezug auf das rezidivfreie Intervall.⁷⁶

1.6.4 Kombinierte adjuvante Radiochemotherapie

Schon 1990 empfahl die NIH die kombinierte Radiochemotherapie als adjuvante Standardtherapie beim Rektumkarzinom Stadium II und III. Das optimale Therapieschema war aufgrund der hohen Toxizität des damals eingesetzten Methyl-CCNU noch nicht gefunden.⁴⁷

In randomisierten Studien zur postoperativen Radiochemotherapie zeigt sich keine Überlegenheit kombinierter Chemotherapien (5-FU mit Leukovorin, Levamisol, Methyl-CCNU) gegenüber 5-FU alleine, bei oft höherer Nebenwirkungsrate.^{24,68,76}

Nach der Arbeit von O`Connel setzte sich 1994 5-FU als Monosubstanz für die kombinierte adjuvante Therapie durch.

Die kontinuierliche Applikation parallel zur Strahlentherapie scheint dabei im Therapieerfolg überlegen zu sein.⁴⁸

In den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft wurde noch 2002 für Patienten mit Karzinom der Stadien II und III im mittleren und unteren Drittel des Rektums außerhalb klinischer Studien die postoperative Radiochemotherapie nach O`Connel empfohlen.

OP	Pause 4–8 Wochen	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU kontinuierlich 225 mg/m ² /d (an allen Tagen)	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d
						Radiotherapie 45 Gy (beginnend mit Tag 64) Boost 5,4–9 Gy				
	1. Woche (Tag 1–5)	2.–5. Woche	6. Woche (Tag 36–40)	7.–9. Woche	10.–15. Woche	16.–19. Woche	20. Woche (Tag 134–138)	21.–24. Woche	25. Woche (Tag 169–173)	

Abbildung 6: O'Connell-Schema zur postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom Stadium UICC II und III³⁰

Die Empfehlung der NIH/NCI beinhaltet für diese Tumorstadien eine Therapie mit 500mg 5-FU/m²/Tag als Bolus an 2-mal 3 Tagen während der Radiatio. (s. Abbildung 11)

1.7 Nachsorge

Die derzeitigen Nachsorgeempfehlungen der UICC für Patienten mit Rektumkarzinom UICC Stadium II + III sind im folgenden zusammengefasst. Die eingeplanten Koloskopien dienen der Erkennung von Zweittumoren.

Untersuchung	Monate							
	6	12	18	24	36	48	60	
Anamnese, körperliche Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+	
CEA	+	+	+	+	+	+	+	
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+	
Röntgen-Thorax (in zwei Ebenen)		+		+	+		+	
Nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, eventuell Endosonographie	+	+	+		+	+		
Koloskopie ^{*3}				+			+	
Spiral-Computertomographie Becken	Drei Monate nach Abschluß der tumorspezifischen Therapie (Operation beziehungsweise adjuvanter Strahlen/Chemotherapie)							
<p>^{*1} Tumoren, die nicht eindeutig dem Rektum oder Sigma zuzuordnen sind (sogenannte Rektosigmoidkarzinome) werden in der Tumornachsorge wie Rektumkarzinome behandelt</p> <p>^{*2} nach adjuvanter Strahlen/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive</p> <p>^{*3} drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie</p>								

Abbildung 7: Nachsorgeempfehlungen bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium II + III²⁸

Die Nachbetreuung von Tumorpatienten nach Primärtherapie beinhaltet neben der psychologischen Betreuung und der Unterstützung der sozialen Rehabilitation die Tumornachsorge im engeren Sinne.

Diese zielt auf das frühzeitige Erkennen von Tumorrezidiven, Metastasen oder Zweitkarzinomen, um damit die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern.
Therapiebedingte Folgeprobleme sollten erkannt und einer Behandlung zugeführt werden.
Zusätzlich stellt die Nachsorge ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung der vorangegangenen Therapieverfahren dar. Aus der Analyse des Verlaufs können Ansatzpunkte für eine Optimierung der Therapie gewonnen werden.

2 Fragestellung

Die derzeitige Standardbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III, das heißt, mit einem Tumor, der entweder die Wand des Rektums überschreitet oder Lymphknotenmetastasen aufweist, besteht in der primären operativen Sanierung mit nachfolgender kombinierter Radiochemotherapie.

Dieses Verfahren wurde bereits 1990 von den amerikanischen National Institutes of Health (NIH) und von der Deutschen Krebsgesellschaft (CAO, AIO, ARO) empfohlen.

Sowohl theoretische Überlegungen als auch vorliegende Studienergebnisse über den Vergleich von prä- und postoperativer Radiotherapie lassen den Ansatz einer „neoadjuvanten“ präoperativen Radio-Chemo-Therapie sinnvoll erscheinen.

Strahlenbiologische Überlegungen sprechen für den präoperativen Einsatz einer Radiatio:

- Durch die Abtötung vitaler Tumorzellen wird das Risiko einer intraoperativen Verschleppung reduziert.
- Präoperativ wird ein besseres Ansprechen der Tumorzellen erwartet, da postoperativ durch verschlechterte Durchblutung vermehrt hypoxische Verhältnisse im Tumorbett vorhanden sind,
- deshalb ist eine geringere Gesamtdosis erforderlich, um eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erzielen.
- Aufgrund der präoperativ geringeren Dünndarmadhärenz im kleinen Becken kann dieser Darmanteil durch spezielle Lagerungstechniken effektiver geschont werden, um radiogene Nebenwirkungen zu reduzieren.
- Eine Verringerung der Tumorgroße erhöht die Chancen einer kurativen Resektion bzw. des Sphinktererhalts.
- Der Therapiebeginn wird nicht postoperativ durch eventuelle Wundheilungsstörungen verzögert.

Der praktische Vorteil der alleinigen präoperativen Strahlentherapie bezüglich Verringerung der Tumorgroße und Senkung der Lokalrezidivrate ist in verschiedenen Studien bewiesen.

Ungeklärt war bisher, inwieweit die Kombination der Bestrahlung mit einer Chemotherapie im präoperativen Einsatz Vorteile für die Patienten bringt.

Zu betrachten sind dabei nicht nur die Überlebenszeiten, die rezidivfreien Intervalle und die Verträglichkeit der Therapie. Auch die langfristigen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten durch eine höhere Rate an sphinkterschonenden Operationen mit Erhalt der Stuhlkontinenz sind mit zu gewichten.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Ergebnisse der Therapieansätze adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom anhand eines Patientenkollektivs aus dem Klinikum Augsburg.

Untersucht wird im Hinblick auf Gesamtüberleben, rezidiv- und metastasenfreies Überleben, Möglichkeit der organerhaltenden Operationstechnik, sowie Komplikationsraten und Verträglichkeit der Therapie.

3 Methode

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankengeschichten von 150 Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III, die im Zeitraum von 1998 bis 2001 an der Strahlenklinik im Zentralklinikum Augsburg bestrahlt worden sind und eine adjuvante oder neoadjuvante 5-FU-haltige Radiochemotherapie erhielten, aufgearbeitet.

3.1 Datenerhebung

Über die Diagnoseschlüssel wurden zunächst alle Patienten erfasst, die im genannten Zeitraum in der Strahlenklinik am Klinikum Augsburg unter der Diagnose „Rektumkarzinom“ behandelt wurden. Ausschlusskriterien für die weitere Auswertung waren Bestrahlung bei Rezidiv- oder Palliativsituation, oder ein bereits metastasiertes Tumorgeschehen.

Alle Daten wurden aus den Krankenakten der an der Strahlenklinik des Klinikums Augsburg behandelten Patienten anhand eines Datenblattes herausgelesen.

Nicht dokumentierte Daten über den vorherigen und weiteren Krankheitsverlauf wurden nach Möglichkeit von den zuweisenden Krankenhäusern und den Hausärzten erfragt und ergänzt. Erfasst wurden die Angaben bis zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle vor dem 31. Mai 2004.

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert elektronisch gespeichert und zur weiteren Datenverarbeitung in das Microsoft® Excel 2000 Format überführt.

3.2 Datenblatt

Patientendaten	
Name, Vorname	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Tumorstadium	TNM Stadium, Grading, Lymphangiosis
Bei neoadjuvant behandelten Patienten auch Prätherapeutisch	
Postoperativ	
Tumorlokalisation	Höhe ab ano
Histologie	Adenokarzinom Anderer histologischer Typ
Verlaufsdaten	
Datum Operation	
Datum erste Bestrahlung	
Datum letzte Bestrahlung	
Datum erster Chemotherapiezyklus	
Datum letzter Chemotherapiezyklus	
Datum letzte Nachkontrolle	
Datum Diagnose von Fernmetastasen	
Datum Diagnose eines Lokalrezidivs	
Sterbedatum	
Behandlungsansatz	Neoadjuvante Radiochemotherapie Adjuvante Radiochemotherapie
Art der Operation	Anteriore Rektumextirpation Abdominoperineale Rektumextirpation Andere Operationsmethode
Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	
Frühkomplikation (innerhalb 4 Wochen post-OP)	Nicht revisionsbedürftig Revisionsbedürftig
Spätkomplikationen (nach 4 Wochen post-OP)	Nicht revisionsbedürftig Revisionsbedürftig
Status der letzten Nachkontrolle	Kein Hinweis auf Metastasen oder Rezidiv Nachweis von Metastasen Nachweis eines Lokalrezidivs Patient verstorben
Ggf. Todesursache	
Strahlentherapie	
Fraktionen der Strahlentherapie	Anzahl
Dosis	Einzeldosis Gesamtdosis
Chemotherapie	
Therapieschema	
Dosis	Einzeldosis Gesamtdosis

3.3 Statistik

Die statistische Überprüfung der Patientenkollektive hinsichtlich der Vergleichbarkeit wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Untersuchung der Überlebenszeiten und der rezidiv- und metastasenfrenen Intervalle erfolgte mittels der Survivalanalyse nach Kaplan-Meier. Die in den vergleichenden Tests angegebenen Signifikanzniveaus (p-Werte) wurden mittels Log-Rang-Analyse bestimmt.

Sämtliche statistische Berechnungen wurden mit dem PC-Programm WinSTAT® für Excel auf der Basis von Excel 2000® im Betriebssystem Windows 2000© der Firma Microsoft durchgeführt.

4 Krankengut

Insgesamt fanden sich im Zeitraum von 1998 bis 2001 im Klientel der Strahlenklinik am Klinikum Augsburg 150 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III. 109 Patienten waren bereits im Klinikum Augsburg oder in Häusern der Umgebung operiert worden und erhielten postoperativ eine Kombination aus Radiatio und 5-FU-haltiger Chemotherapie. Weitere 41 Patienten waren im präoperativen Staging den entsprechenden Tumorstadien zugeordnet worden und erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie.

Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Patientenkollektive wird in Tabelle 1 dargestellt.

4.1 Lebensalter und Geschlecht

Im Bezug auf die demografischen Eckdaten Lebensalter und Geschlecht weisen die Therapiegruppen eine homogene Zusammensetzung auf.

4.2 Tumorlokalisierung

Die Höhenlokalisierung des Primärtumors ab ano unterscheidet sich in beiden Therapiegruppen nicht signifikant.

4.3 Tumorstadium

In der postoperativ behandelten Gruppe wird hier die pathohistologische Tumoreinteilung pT aufgelistet, bei den neoadjuvant behandelten Patienten die prätherapeutische uT-Einstufung.

Die beiden Tx-Werte in der präoperativen Einteilung der neo-Gruppe beziehen sich auf das apparative Staging des Primärtumors (stenosierender Tumor). Klinisch lag in beiden Fällen ein Tumor entsprechend UICC III vor.

Postoperativ fand sich bei beiden Patienten ein T3-Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung.

4.4 Nodalstatus

Die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls in der prätherapeutischen Beurteilung zeigt als einziger Parameter der Basisdaten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Die neoadjuvant behandelte Patientengruppe zeigt hierbei häufiger einen negativen Nodalstatus.

Allerdings zeigte sich bei einem der 5 Patienten aus der neoadjuvanten Therapiegruppe, der als Nx klassifiziert war, sowie bei 2 präoperativ als nodalnegativ diagnostizierten Patienten in der postoperativen Histologie ein Lymphknotenbefall.

Legt man diese Daten zugrunde, unterscheiden sich die Studiengruppen im Hinblick auf den Nodalstatus nicht signifikant ($p=0,10$).

4.5 Histologie

Bei einem Patienten in der präoperativen Therapiegruppe wurde ein undifferenziertes Karzinom diagnostiziert, bei allen anderen Patienten in den Studiengruppen lag histologisch ein Adenokarzinom von mäßigem oder schlechtem Differenzierungsgrad vor.

	Präoperative Radiochemotherapie n=41	Postoperative Radiochemotherapie n=109	p-Wert
Lebensalter Jahre			0,54
Median Spannweite	64 39 - 82	62 31 - 78	
Geschlecht Anzahl – (%)			0,78
männlich weiblich	31 (76) 20 (24)	80 (73) 29 (27)	
Entfernung distaler Tumorpole – Anus Anzahl – (%)			0,15
< 5 cm 5-10 cm > 10 cm unbekannt	11 (27) 22 (54) 8 (20) 0	14 (13) 51 (47) 30 (28) 14 (13)	
Primärtumor			0,13
T1/2 T3 T4 Tx	3 (7) 34 (83) 2 (5) 2 (5)	22 (20) 85 (78) 2 (2)	
Regionäre Lymphknoten			0,018
N - N + N x	18 (44) 18 (44) 5 (12)	31 (28) 78 (72)	
Tumorgrading Anzahl – (%)			0,09
G2 G3 G4 unbekannt	28 (68) 9 (22) 1 (2) 3 (7)	68 (62) 40 (37) 1 (1)	

Tabelle 1: Übersicht über die Zusammensetzung der Therapiegruppen

4.6 Therapie

4.6.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie erfolgte nach CT-Planung, bei schlanken Patienten mit 6 MV-Röntgenstrahlung an einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens (Mevatron) oder mit 8 MV-Röntgenstrahlung am SL-20 der Firma Philips. Bei adipösen Patienten wurde mit 15 MV-Röntgenstrahlung an einem Beschleuniger der Firma Varian (2100 C) behandelt.

Die Patienten wurden in Bauchlage auf einem dazu konstruierten, sogenannten „Lochbrett“ bestrahlt. Dieses besteht aus einem festen, kaum nachgebenden Schaumstoffmaterial mit einer eingebauten runden und etwas ausgepolsterten Öffnung für den Patientenbauch.



Abbildung 8: Lagerung des Patienten auf dem Lochbrett

Von der höchsten Stelle unter den Gesäß des Patienten fällt die Lagerungshilfe nach cranial zum Thorax hin leicht ab, sodaß ein Teil der Dünndarmschlingen nach ventral durch das Loch prolapiert und nach cranial in Richtung Zwerchfell abgedrängt und nicht mitbestrahlt wird. Hierdurch werden die Akutnebenwirkungen der Bestrahlung reduziert.

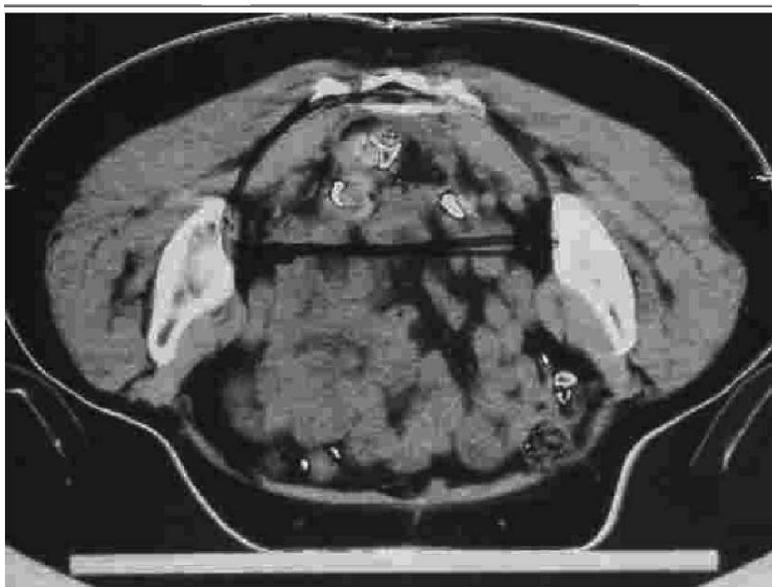


Abbildung 9: CT-Scan in Bestrahlungsposition, Dünndarm prolapiert in Lochbrett

Die Medizinphysiker berechneten immer eine 3-Felder-Technik über ein dorsales und 2 laterale Stehfelder, die je nach Anatomie und Lage der Harnblase waagrecht angesetzt oder leicht nach dorsal angewinkelt wurden. Dabei kamen bei den seitlichen Feldern zur Dosishomogenisierung Keilfilter und eine angepasste Gewichtung zur Anwendung.

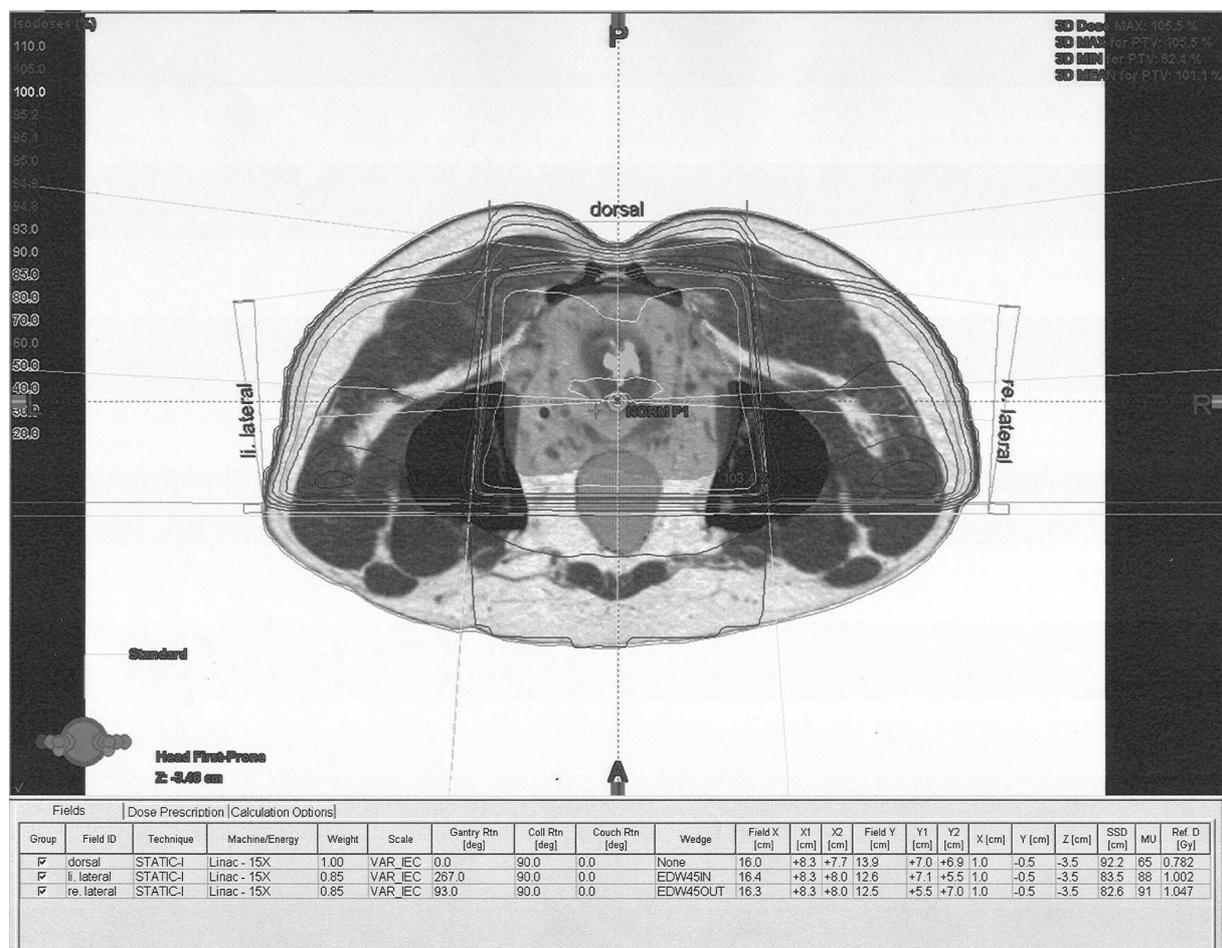


Abbildung 10: Rechnergestützt erstellter Bestrahlungsplan

Das Zielvolumen erfasste dorsal das gesamte Sakrum, lateral die Wände des kleinen Beckens und kranial das Promontorium oder Oberkante LWK 5. Die ventrale Ausdehnung der Bestrahlungsfelder richtete sich nach dem Tumorsitz und Lymphknotenbefall. Im Regelfall lag die vordere Feldgrenze im vorderen Drittel der Hüftköpfe. Die kaudale Feldgrenze schloß bei kontinenzerhaltend operierten Patienten die oberen zwei Drittel des Analkanals ein. Nach abdominoperinealer Resektion wurde die perineale Narbe mit erfasst. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten lag die kaudale Feldgrenze zwei Querfinger unterhalb des Anus.

Bei den am Siemens-Beschleuniger bestrahlten Patienten wurde zur Volumen Anpassung der Felder ein Multileaf-Kollimator verwendet.

Die Fraktionierung betrug in der Regel 5-mal wöchentlich 1,8 Gy, die Gesamtdosis nach 28 Sitzungen also 50,4 Gy bei den präoperativ bestrahlten Patienten.

Ein zusätzlicher kleinvolumiger „Tumorboost“ von 3-mal 1,8 Gy erfolgte bei den voroperierten Patienten bis insgesamt 55,8 Gy.

4.6.2 Chemotherapie

Bis Ende 2001 folgte die postoperative Standardtherapie der Rektumkarzinome Stadium II und III im Klinikum Augsburg der NCI-Empfehlung von 1990.

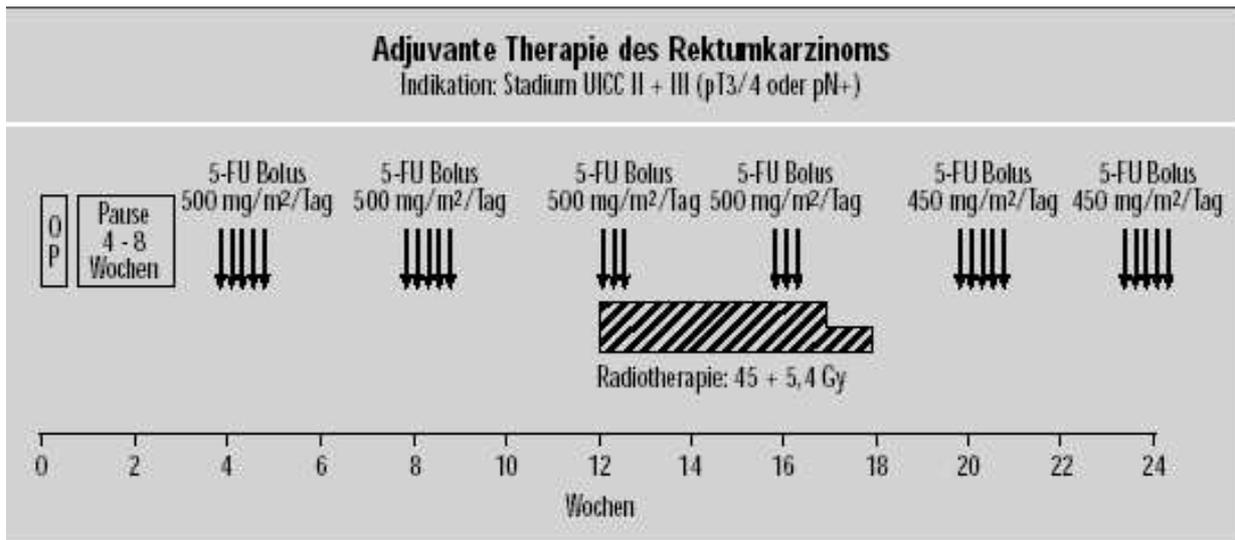


Abbildung 11: Therapieschema nach NCI-Empfehlung von 1990³³

Bei 22 der adjuvant behandelten Patienten wurde die auswärts durchgeführte Chemotherapie mit 5-FU durch Folinsäure ergänzt, ein Patienten erhielt zusätzlich Levamisol.

Zum Januar 2002 wurde am Klinikum Augsburg auch für die postoperativ behandelten Patienten das Radiochemotherapie-Schema entsprechend dem Arm I der CAO/ARO/AIO-94-Studie als Standard etabliert. Da die Rekrutierung der Studienpatienten 2001 abgeschlossen wurde, gehen lediglich 4 adjuvant behandelte Patienten unter diesem Therapieschema in die Auswertung ein.

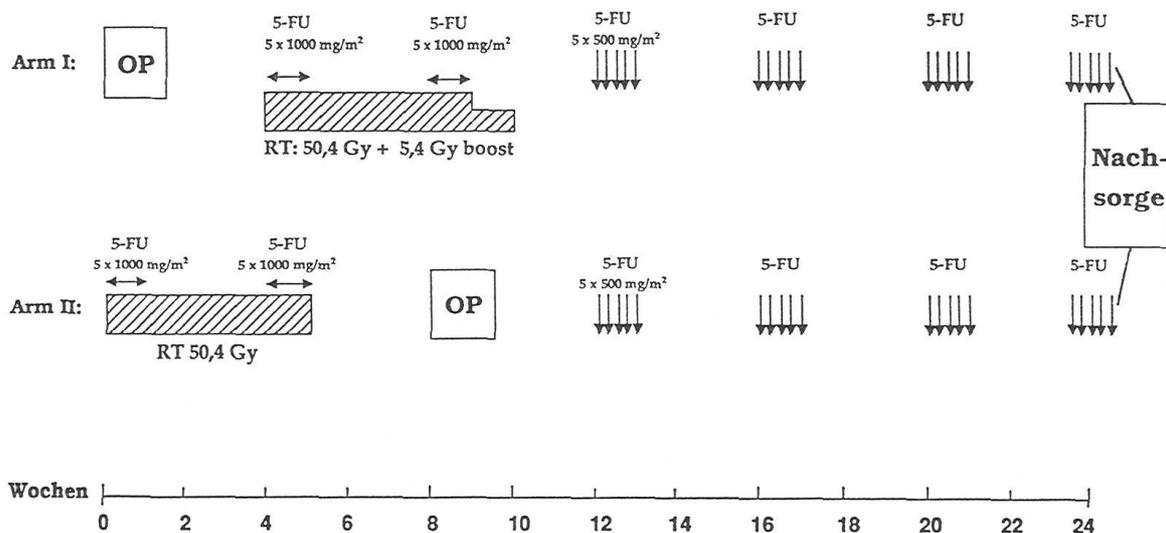


Abbildung 12: Therapiearme der CAO/ARO/AIO-Studie 94

Die präoperative Chemotherapie lief gemäß Arm II der Studie als Dauerinfusion über 24 Stunden mit 1000 mg 5-FU/m² KOF/Tag in der ersten und fünften Woche der Radiotherapie.

4.7 Nachbeobachtungszeit

Die Ergebnisse beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten bis zu deren Tod oder Ausscheiden aus der Nachkontrolle von 37 Monaten bei einer Spannweite von 3 bis 72 Monaten.

Die Gruppe „Neoadjuvante Radiochemotherapie“ wies hierbei einen Median von 29 Monaten bei einer Spannweite von 3 bis 58 Monaten auf, die Gruppe „Adjuvante Radiochemotherapie“ einen Median von 41 Monaten bei einer Spannweite von 4 bis 72 Monaten.

Die Differenz der Nachbeobachtungszeiträume erklärt sich durch den zunehmenden Einsatz des neoadjuvanten Therapieschemas am Klinikum Augsburg ab dem Jahr 1998.

Bis zum Jahr 2001 steigerte sich der jährliche Anteil der Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III, die der präoperativen Radiochemotherapie zugeführt wurden von 3% (ein Fall) im Jahr 1998 auf 59%.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtkollektiv

4 Patienten aus der Behandlungsgruppe mit neoadjuvanter Radio-Chemotherapie zeigten bereits intraoperativ eine Fernmetastasierung. Da die primäre Metastasierung ein Ausschlusskriterium für die adjuvant therapierten Patienten darstellte, wurden die Daten dieser neoadjuvant behandelten Patienten nicht mit in die Analyse der Überlebenszeiten, sowie der rezidiv- und metastasenfrien Intervalle mit einbezogen. Insgesamt wurden für diese Berechnungen also die Daten von 37 Patienten aus der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie und von 109 Patienten mit adjuvanter Therapie, insgesamt also von 146 Patienten, ausgewertet.

Für die Auswertung der Therapieabläufe und –komplikationen wurden die Daten aller Patienten genutzt.

5.1.1 Überleben

Die Überlebenszeit ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Operation und dem Sterbedatum. Zum Zeitpunkt der letzten erfassten Nachsorge waren noch 117 von 146 Patienten am Leben (80%). Die mediane Zeit bis zum Versterben der Patienten betrug 28 Monate mit einer Spannweite von 3 bis 60 Monaten.

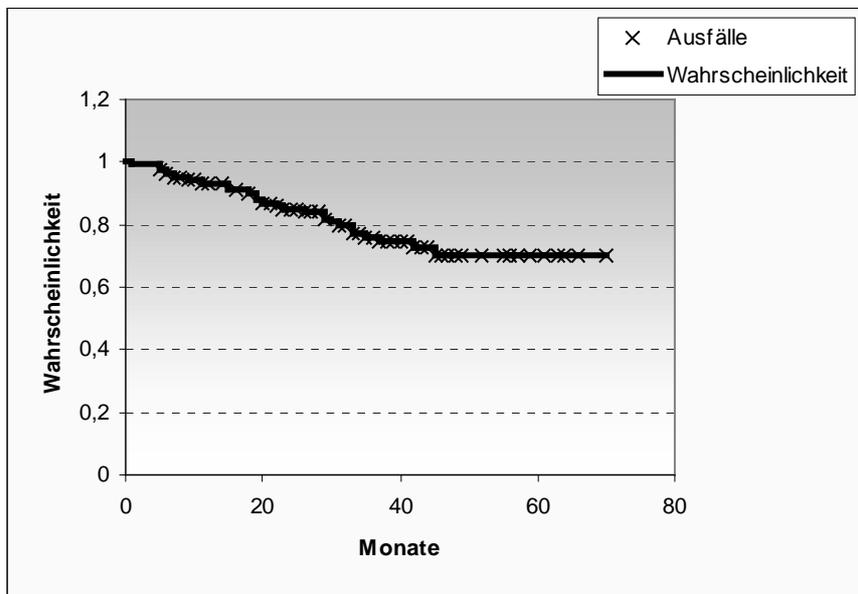


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve (Gesamtkollektiv)

Die nach Kaplan-Meier abgeschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 75% mit einem Standardfehler von 4%.

Die 3-Jahres-Rate liegt bei 82% mit einem Standardfehler von 4%.

5.1.2 Rezidivfreies Intervall

Das rezidivfreie Intervall ist definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und dem Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung entweder lokal oder als distante Metastasierung. Insgesamt kam es bei 36 von 146 Patienten zu einem Krankheitsrezidiv (25%).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs (Disease Free Survival) betrug 20 Monate bei einer Spannweite von einem bis 47 Monaten.

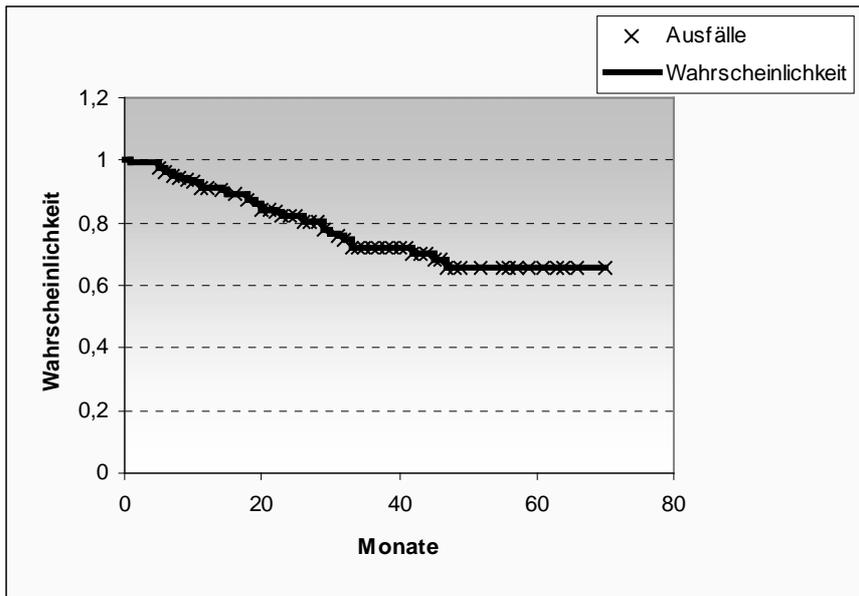


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des rezidivfreien Überlebens (Gesamtkollektiv)

Nach Kaplan-Meier-Schätzung beträgt die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren ohne Krankheitsrezidiv zu sein, 66% bei einem Standardfehler von 5%. Die berechnete 3-Jahresrate ohne Krankheitsrezidiv ist 72% bei einem Standardfehler von 4%.

5.1.3 Fernmetastasen

Bei 31 der 146 beobachteten Patienten (21%) fanden sich im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen. Der Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen dem 1. und dem 45. Monat nach OP-Datum. Der Median des Zeitraumes bis zur Feststellung der Fernmetastasen lag bei 19 Monaten.

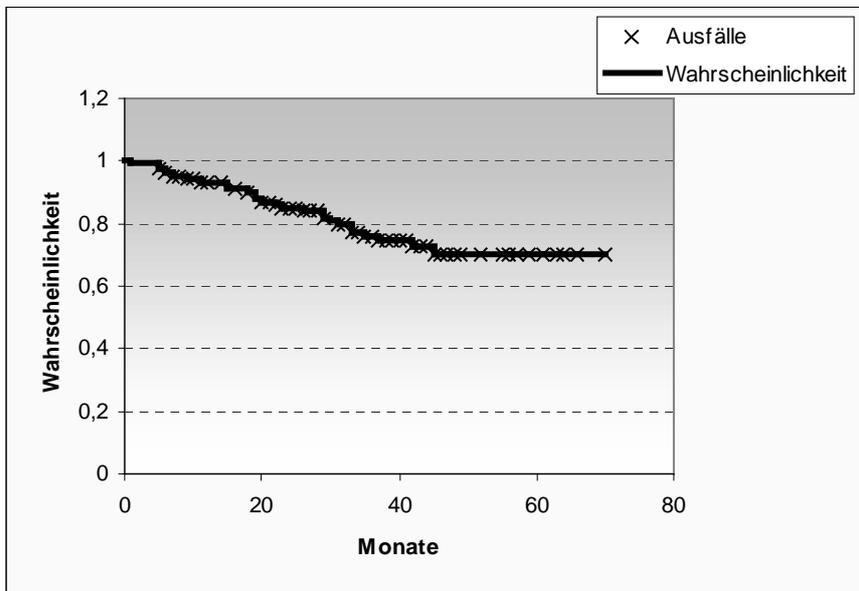


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Fernmetastasenfreiheit (Gesamtkollektiv)

Die 5-Jahres-Rate ohne Fernmetastasen beträgt somit nach Kaplan-Meier 70% bei einem Standardfehler von 5%. Die 3-Jahreszahlen sind 75% +/- 4%.

5.1.4 Lokalrezidive

Bei 9 Patienten (6%) wurde im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv gefunden. Die Diagnose wurde zwischen dem 8. und 47. Monat postoperativ, median nach 23 Monaten, gestellt.

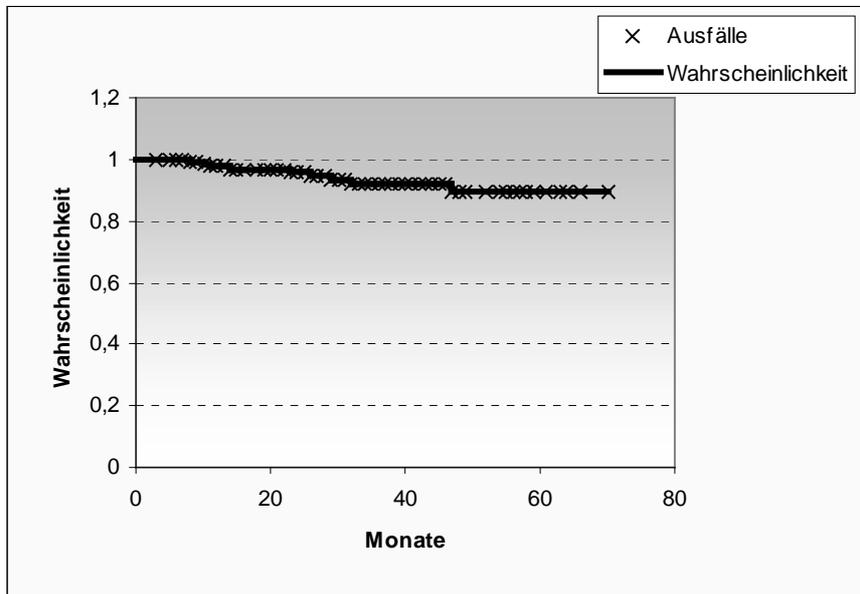


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Freiheit von Lokalrezidiven (Gesamtkollektiv)

5- und 3-Jahresraten für Lokalrezidivfreiheit sind 89% +/- 4% und 92% +/- 3%.

5.1.5 Organerhalt

Im Gesamtkollektiv wurden 111 Patienten (74%) sphinktererhaltend operiert. Bei 39 Patienten (26%) konnte der Sphinkter nicht erhalten werden.

5.1.6 Posttherapeutische Komplikationen

Erfasst wurden frühe (< 4 Wochen) und späte (> 4 Wochen) Komplikationen nach Operation. Bei den frühen Komplikationen finden sich: Nachblutungen im OP-Gebiet, Anastomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen, Blasenentleerungsstörungen, postoperative Ileussympomatiken und tiefe Venenthrombosen.

Als späte Komplikationen zeigen sich: Ileus, Nierenstau, Hernienbildungen, persistierende Proktitiden und tiefe Venenthrombosen sowie Embolien.

5.1.6.1 Postoperative Frühkomplikationen

Insgesamt wurden innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Primäroperation bei den 150 erfassten Patienten 34 Komplikationen dokumentiert.

Komplikation	Anzahl	Prozent [%]
Anastomoseninsuffizienz	11	7,3
Wundheilungsstörung	16	10,7
Nachblutung	2	1,3
Ileussyptomatik	3	2,0
Harnleiterstenose	1	0,7
Tiefe Venenthrombose	1	0,7
Gesamt	34	22,7
Reoperation notwendig	16	10,7

Tabelle 2: Postoperative Frühkomplikationen (Gesamtkollektiv)

Operationsbedürftig waren insgesamt 4 Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen. Bei 8 Patienten mit Wundheilungsstörungen wurde eine Reoperation nötig. Wegen Ileussyptomatik musste bei 2 Patienten operativ interveniert werden. Beide Patienten mit postoperativen Nachblutungen bedurften der operativen Sanierung.

5.1.6.2 Spätkomplikationen

Als Spätkomplikationen wurden die Probleme gewertet, die nach Beendigung der Radiochemotherapie erstmals auftraten, oder darüber hinaus andauerten. Am Darm müssen zwei mögliche Spätfolgen getrennt bewertet werden.

Es kann aufgrund der Bestrahlung zu Fibrosen und Bridenbildung vor allem im Dünndarmbereich kommen, die zu Passagestörungen bis zum Ileus verlaufen können.

Eine weitere mögliche Darmkomplikation sind dauerhafte radiogene Entzündungen, die bis zum Bild des Strahlenulcus reichen können.

Komplikation	Anzahl	Prozent [%]
Ileussyptomatik	12	8,0
Hernienbildung	3	2,0
Ureterstenose	1	0,7
Tiefe Venenthrombose/Embolie	5	3,3
Persistierende Proktitis	2	1,3
Gesamt	23	15,3
Reoperation notwendig	9	6,0

Tabelle 3: Spätkomplikationen (Gesamtkollektiv)

5.2 Ergebnisse der Therapiegruppen

5.2.1 Überleben

Bei dem Vergleich der Patientenkollektive mit neoadjuvantem und adjuvantem Radiochemotherapieschema zeigt sich ein leichter, allerdings nicht statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die präoperativ behandelte Gruppe.

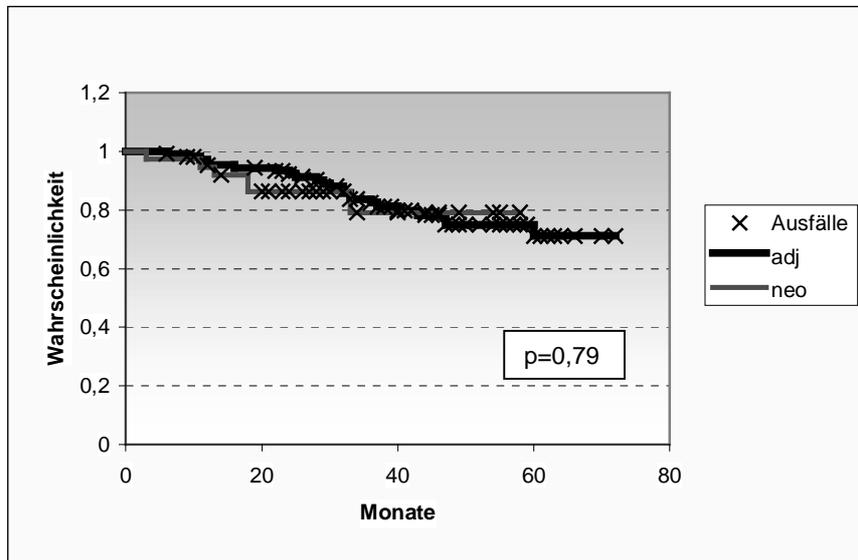


Abbildung 17: Vergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

5.2.1.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (Median 29 Monate) waren von den ausgewerteten 37 Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und kurativer Chirurgie noch 31 Patienten am Leben (84%).

Von den 6 verstorbenen Patienten war bei 5 Patienten direkt das Tumorleiden Todesursache. Ein Patient verstarb 18 Monate postoperativ aufgrund einer Kolonnekrose nach Aortenklappenersatz. Einen Hinweis auf Progress der Grunderkrankung gab es bis dato nicht.

Die Analyse nach Kaplan-Meier ergibt eine kalkulierte 3-Jahres-Überlebensrate von 79% +/- 9%.

Bei einer 59-jährigen Patientin, die 3 Monate postoperativ verstarb, wurden bereits im ersten Monat postoperativ Fernmetastasen diagnostiziert, sodaß hier von einer zum OP-Zeitpunkt schon bestehenden okkulten Fernmetastasierung ausgegangen werden kann.

Zwei der primär metastasierten Patienten, die nicht in die Kaplan-Meier-Auswertung eingegangen sind, waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes, bei beiden Patienten 33 Monate postoperativ, noch am Leben.

Beide Patienten befanden sich unter palliativer Therapie, einmal bei Lebermetastasen, einmal bei Peritonealkarzinose.

5.2.1.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Bei der letzten dokumentierten Nachsorge (mediane Nachbeobachtungszeit 41 Monate), waren von den 109 ausgewerteten Patienten nach kurativer Chirurgie und neoadjuvanter Radiochemotherapie noch 86 am Leben (79%).

Die nach Kaplan-Meier berechnete 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 82% mit einem Standardfehler von 4%.

Die Zahlen für die 5-Jahres-Berechnung lauten 75% +/- 5%.

19 Todesfälle waren direkt durch den Tumorprogress bedingt. Ein Suizid bei ausgedehnter Leber- und Skelettmastasierung wurde hier mit eingerechnet.

Ein Patient verstarb aufgrund einer Nachblutung nach Ileus-OP ohne Hinweis auf Tumorprogress. Ein zweiter Patient verstarb bei Kachexie wegen Kurzdarmsyndrom nach mehrfachen Darmteilresektionen wegen Ileus. Bei zwei Patienten war die Todesursache nicht eruierbar.

5.2.2 Rezidivfreies Intervall

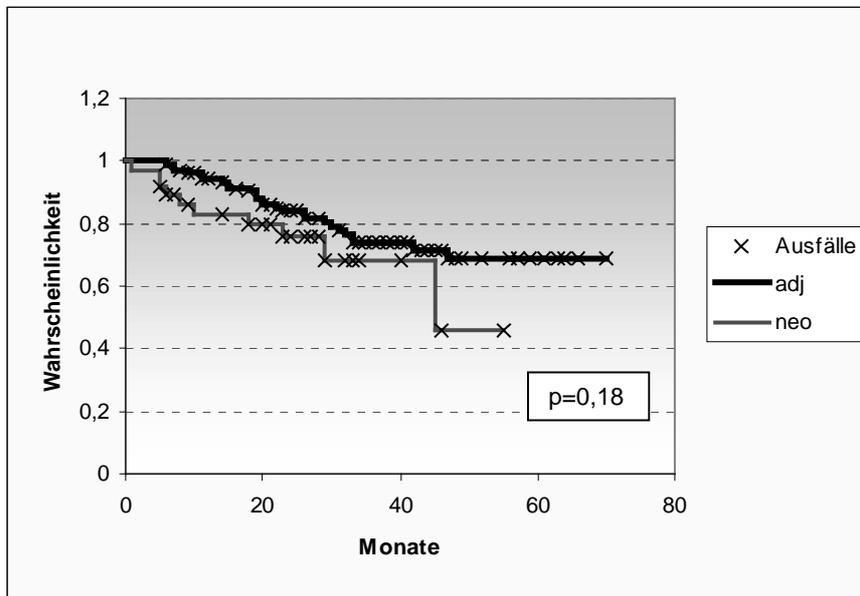


Abbildung 18: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven „Rezidivfreies Überleben“

5.2.2.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt kam es bei 10 der 37 Patienten (27%) zum Krankheitsprogress im Beobachtungszeitraum. Die Diagnose wurde zwischen dem 1. und dem 45. postoperativen Monat, im Durchschnitt im 15. Monat, gestellt.

Die 3-Jahres-Rate nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben beträgt somit 69% +/- 10%.

5.2.2.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt kam es bei 26 der 109 Patienten (24%) zum Tumorprogress während der Beobachtungszeit. Auffällig wurden die Patienten zwischen dem 6. und 47. postoperativen Monat, im Schnitt nach 23 Monaten.

Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben beträgt nach Kaplan-Meier 75% +/- 5%. Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit ist 68% +/- 6%.

5.2.3 Fernmetastasen

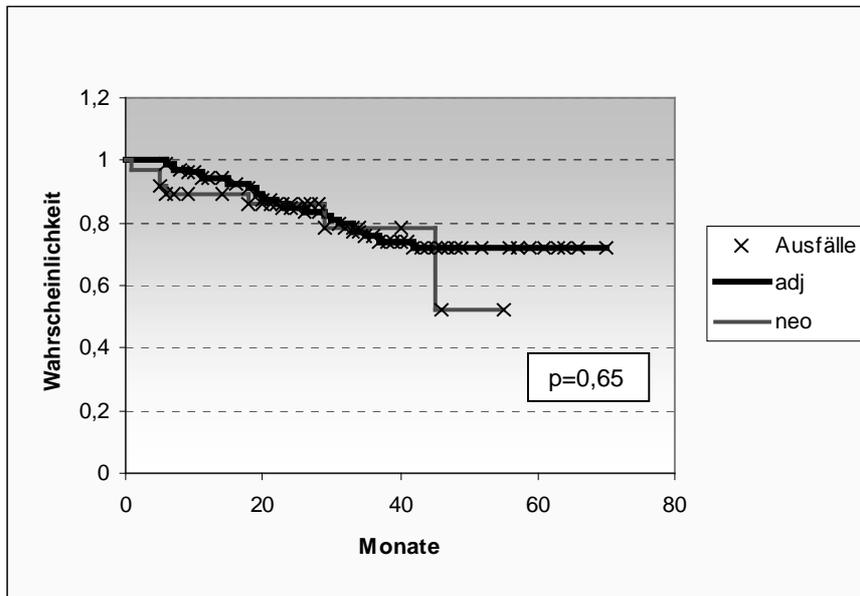


Abbildung 19: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven „Metastasenfreiheit“

5.2.3.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

7 der 37 Patienten (19%) entwickelten, im Durchschnitt nach 16 Monaten (1 bis 45 Monate), Fernmetastasen.

Die 3-Jahres-Rate der Fernmetastasenfreiheit beträgt somit 79% +/- 9%.

Die Metastasierung zeigte sich bei 5 Patienten in der Leber, jeweils einmal fanden sich Peritoneal-, Knochen- und Lungenmetastasen, letztere parallel zu einer Leberfilialisierung.

5.2.3.2 Adjuvante Radiochemotherapie

24 Patienten (22%) entwickelten, im Durchschnitt nach 22 Monaten (6 bis 42 Monate), Fernmetastasen.

Die 3-Jahres-Rate der Fernmetastasenfreiheit beträgt somit 76% +/- 5%.

Auch bei den adjuvant behandelten Patienten war die Leber erwartungsgemäß die häufigste Lokalisation der Fernmetastasen. Hier waren 14 Patienten betroffen. 7-mal fanden sich Lungenmetastasen, jeweils einmal Absiedlungen in Knochen, Peritoneum und Gehirn.

5.2.4 Lokalrezidive

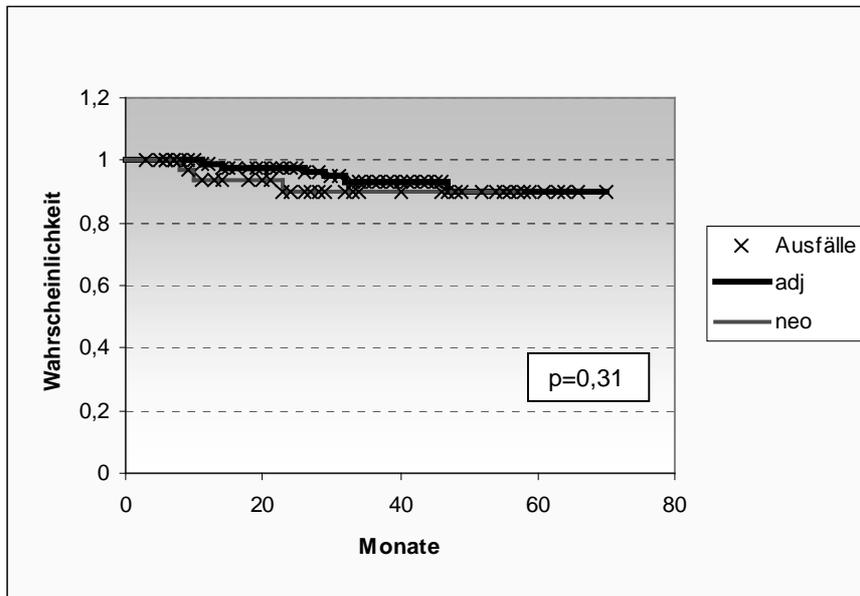


Abbildung 20: Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven „Freiheit von Lokalrezidiven“

5.2.4.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt entwickelten drei der 37 Patienten (8%) Lokalrezidive, jeweils ohne Hinweis auf Metastasierung im Beobachtungszeitraum.

Ein Patient, bei dem die Diagnose 10 Monate postoperativ gestellt wurde, verstarb 18 Monate postoperativ.

Ein weiterer Patient, mit Lokalrezidiv 23 Monate nach abdomino-perinealer Rektumextirpation, zeigte 10 Monate später, nach durchgeführter palliativer Chemotherapie, im Restaging keinen Hinweis auf erneutes Rezidiv oder Metastasierung.

Ein dritter Patient, mit Diagnose des Lokalrezidivs 8 Monate postoperativ, war 34 Monate postoperativ ebenfalls noch am Leben.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Lokalrezidivfreiheit nach 3 Jahren ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 90% +/- 6%.

5.2.4.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt entwickelten 6 Patienten (6%) Lokalrezidive. Bei 4 Patienten wurde zeitgleich oder in der Folge eine Fernmetastasierung festgestellt, alle Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Bei einem Patienten führte eine Nachblutung nach abdomino-perinealer Rektumextirpation wegen Lokalrezidiv zum Tod, ein andere Patient verstarb vermutlich aufgrund einer Lungenembolie bei Phlebothrombose durch das Lokalrezidiv.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Lokalrezidivfreiheit nach 3 Jahren ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 93% +/- 3%.

5.2.5 Organerhalt

Der Vergleich der jeweiligen Häufigkeit der sphinktererhaltend durchgeführten Operationen zeigt in beiden Therapiegruppen keinen wesentlichen Unterschied.

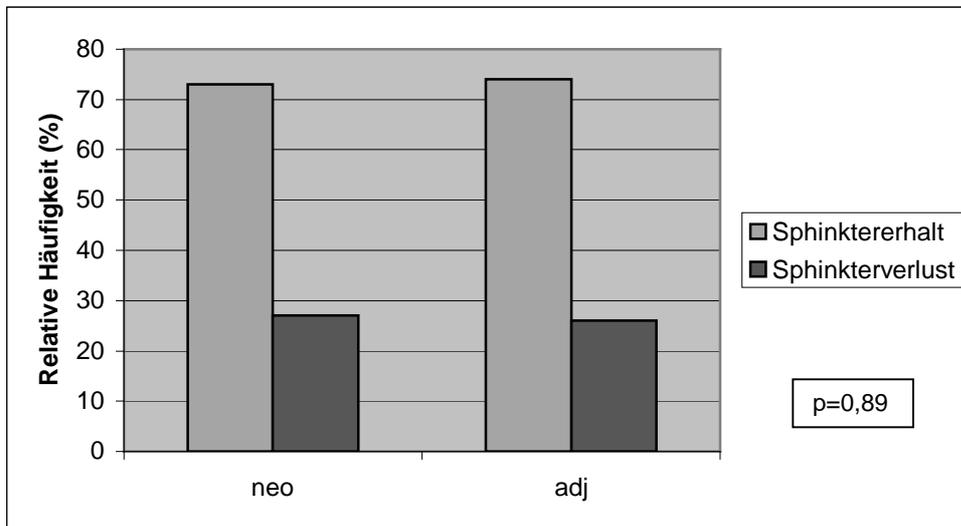


Abbildung 21: Vergleich der Häufigkeiten „Erhalt/Verlust des Sphinkter ani“ in den Therapiegruppen

5.2.5.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Bei den neoadjuvant vortherafierten Patienten wurde in 73% (30 Patienten) sphinktererhaltend operiert, bei 27% (11 Patienten) konnte der Sphinkter ani nicht erhalten werden.

5.2.5.2 Adjuvante Radiochemotherapie

In der Gruppe der primär operierten Patienten konnte bei 74% (81 Patienten) der Sphinkter ani erhalten werden, bei 26% (28 Patienten) wurde eine Rektumextirpation durchgeföhrt.

5.2.6 Posttherapeutische Komplikationen

5.2.6.1 Postoperative Frühkomplikationen

Bei der Analyse der frühen postoperativen Komplikationen findet sich ein leichter Vorteil für die Patientengruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Komplikationsrate %	neo	adj
Anastomoseninsuffizienz	7,3	7,3
Wundheilungsstörung	9,8	11,0
Nachblutung	0	1,8
Ileussympomatik	0	2,8
Tiefe Venenthrombose	0	0,9
Harnleiterstenose	2,4	0
Gesamt	19,5	23,9
Reoperation notwendig	7,3	11,9

Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeit früher postoperativer Komplikationen

5.2.6.1.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt wurden innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem Eingriff bei den 41 erfassten Patienten 8 Komplikationen dokumentiert.

Komplikation	Anzahl
Anastomoseninsuffizienz	3
Wundheilungsstörung	4
Harnleiterstenose	1
Gesamt	8
Reoperation notwendig	3

Tabelle 5: Postoperative Komplikationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

5.2.6.1.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Insgesamt zeigten sich vor adjuvanter Radiochemotherapie bei den 109 beobachteten Patienten 26 Komplikationen.

Komplikation	Anzahl
Anastomoseninsuffizienz	8
Wundheilungsstörung	12
Nachblutung	2
Ileussyptomatik	3
Tiefe Venenthrombose	1
Gesamt	26
Reoperation notwendig	13

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen vor adjuvanter Radiochemotherapie

5.2.6.2 Spätkomplikationen

Die Häufigkeit der späten postoperativen Komplikationen zeigte in beiden Therapiegruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Komplikationsrate %	neo	adj
Ileussyptomatik	9,8	7,3
Hernienbildung	2,4	1,8
Ureterstenose	2,4	0
Tiefe Venenthrombose/Embolie	2,4	3,7
Persistierende Proktitis	0	1,8
Gesamt	17,1	14,7
Reoperation notwendig	7,3	5,5

Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeit von Spätkomplikationen

5.2.6.2.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Als Spätkomplikationen wurden Probleme gewertet, die nach Beendigung der postoperativen Therapie auftraten.

Komplikation	Anzahl
Ileussyptomatik	4
Hernienbildung	1
Ureterstenose	1
Tiefe Venenthrombose/Embolie	1
Persistierende Proktitis	0
Gesamt	7
Reoperation notwendig	3

Tabelle 8: Spätkomplikationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

5.2.6.2.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Als Spätkomplikationen wurden Probleme gewertet, die nach Beendigung der adjuvanten Therapie auftraten.

Komplikation	Anzahl
Ileussyptomatik	8
Hernienbildung	2
Ureterstenose	0
Tiefe Venenthrombose/Embolie	4
Persistierende Proktitis	2
Gesamt	16
Reoperation notwendig	6

Tabelle 9: Spätkomplikationen (Adjuvante Therapiegruppe)

5.2.7 Radiochemotherapie

5.2.7.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Bei den 41 neoadjuvant behandelten Patienten konnte die Radiatio bis auf einen Fall, bei dem eine Fraktion ausgelassen wurde, komplett durchgeführt werden.

Der Zeitraum der Radiatio erstreckte sich im Mittel über 43 Tage, bei einer Spannweite von 21 (36 bis 57) Tagen.

Akute Nebenwirkungen und Komplikationen, die zu einer Unterbrechung der Radiatio führten, wurden nicht beschrieben.

Das Intervall zwischen letztem Tag der Radiatio und Operation betrug zwischen 17 und 257 Tagen, median 31 Tage. Bei 3 Patienten betrug das Intervall 64, 183 und 257 Tage. Medizinische Gründe für die Verzögerung der Operation lagen laut vorhandener Unterlagen nicht vor. Bei 2 dieser Patienten war, laut persönlicher Information, deren eigene Entscheidungsfindung über den Fortgang der Therapie Grund für die Verzögerung.

Die Chemotherapiezyklen parallel zur Radiatio wurden in 3 Fällen reduziert gegeben: zweimal mit 750 mg 5-FU/m² über 5 Tagen, einmal mit 500 mg/m² über 3 Tage. Begründet wurde dies mit einer vorbekannten koronaren Herzkrankheit, und 2-mal mit dem Lebensalter der Patienten (77 und 82 Jahre).

Bei 2 Patienten fand sich intraoperativ eine Metastasierung, sie erhielten eine palliative Chemotherapie.

Lediglich bei 2 Patienten wurde eine Therapieabbruch, beziehungsweise eine nicht durchgeführte postoperative Chemotherapie dokumentiert.

5.2.7.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Von den 109 Patienten dieser Gruppe erhielten 6 eine Gesamtstrahlendosis unter 50 Gy: Bei 3 Patienten wurde lediglich die letzte Fraktion nicht gegeben. 2 erschienen aus privaten Gründen nicht, beim dritten Patienten ist ein Skrotalödem dokumentiert. Eine Patientin brach die Strahlentherapie nach 36 Gy wegen einer Divertikulitis ab, bei einer anderen erfolgte der Therapieabbruch nach 39,6 Gy aus unbekanntem Gründen.

Der Zeitraum der Radiatio erstreckte sich im Mittel über 42 Tage, mit einer Spannweite von 40 (26 bis 66) Tagen.

Dokumentierte Therapieunterbrechungen fanden bei dem genannten Patienten mit Skrotalödem, sowie einmal bei Panzytopenie und einmal bei tiefer Venenthrombose beider Arme unter Radiatio statt.

Das Intervall zwischen Operation und erstem Tag der Radiatio betrug zwischen 31 und 188 Tagen, median 85 Tage.

Bei den 27 Patienten mit verlängertem Intervall wurde 9-mal eine Wundheilungsstörung und 5-mal eine Anastomoseninsuffizienz dokumentiert.

5.2.8 Tumorstadienentwicklung unter neoadjuvanter Therapie

Eine Vergleich der Tumorklassifikationen vor und nach neoadjuvanter Radiochemotherapie zeigt eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien.

Tumorstadium Anzahl (%)	Präoperative Radiochemotherapie n=41	
	präoperativ	postoperativ
Primärtumor		
T0		5 (12)
T1/2	3 (7)	9 (22)
T3	34 (83)	26 (63)
T4	2 (5)	0
Tx	2 (5)	1 (2)
Regionäre Lymphknoten		
N -	18 (44)	28 (68)
N +	18 (44)	12 (29)
N x	5 (12)	1 (2)
UICC-Stadium		
Komplettremission		4 (10)
I		8 (21)
II	23 (56)	14 (33)
III	18 (44)	9 (23)
IV		5 (13)

Tabelle 10: Prä- und postoperative Stadieneinteilung des Primärtumors der neoadjuvant behandelten Patienten

Bei der Bewertung der Zahlen zum „Downstaging“ ist zu beachten, daß hier das präoperative klinische mit dem postoperativen pathohistologischen Tumor-Stadium verglichen wird.

6 Diskussion

6.1 Überlebenszeiten, rezidiv- und metastasenfreie Intervalle

Bei dem Vergleich der Patientenkollektive mit neoadjuvanten und adjuvanten Radiochemotherapieschemata zeigt sich ein leichter, allerdings nicht statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die präoperativ behandelte Gruppe.

Beim Vergleich der Kaplan-Meier Kurven für rezidivfreies Überleben, sowie dem Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen zeigt sich diese Tendenz nicht.

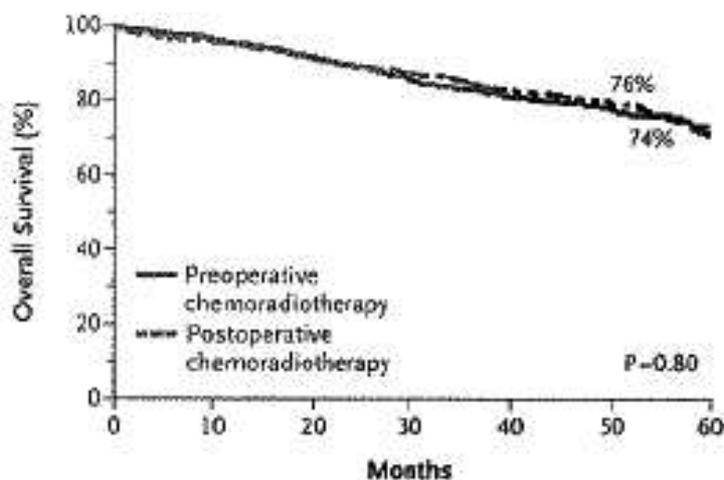
Insgesamt beinhalten die Therapiegruppen eine zu geringe Patientenzahl, um die theoretisch zu erwartenden Unterschiede statistisch signifikant zu belegen.

Gerade gegen Ende der Beobachtungszeiträume wird dies bei der grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven deutlich.

Bei nur noch geringen Patientenzahlen unter Beobachtung verändern einzelne Ereignisse die berechnete Wahrscheinlichkeit überproportional stark.

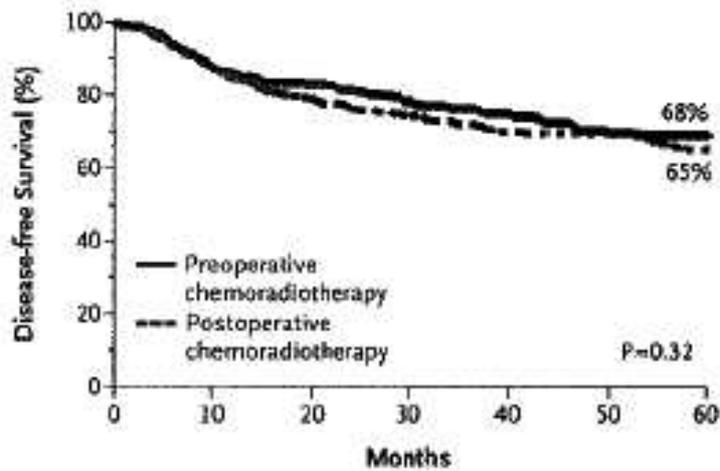
In einer im Jahr 2004 veröffentlichten Studie der German Rectal Cancer Group zum Vergleich zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Radiochemotherapie beim operablen Rektumkarzinom Stadium II und III konnten durch die Planung als Multicenter-Studie insgesamt 823 Patienten randomisiert werden.⁵⁵

Aufgrund der höheren Patientenzahlen zeigen sich glattere Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven, insbesondere gegen Ende der Beobachtungszeiträume.



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60
Preoperative chemo-radiotherapy	397	372	321	253	193	144	90
Postoperative chemo-radiotherapy	384	355	314	251	196	135	98

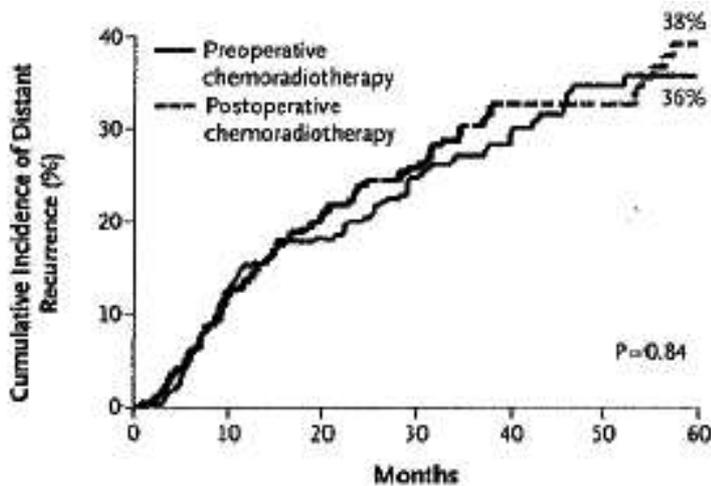
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der German Rectal Cancer Group⁶⁶



No. at Risk							
Preoperative chemo- radiotherapy	397	331	280	224	169	115	85
Postoperative chemo- radiotherapy	384	314	259	209	159	117	73

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens der German Rectal Cancer Group⁶⁶

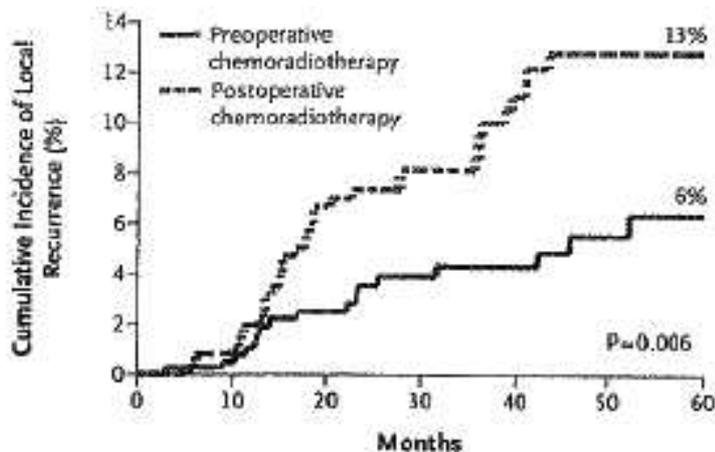
Die Ergebnisse der German Rectal Cancer Group bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Auftreten von Fernmetastasen zeigen, wie auch die Augsburger Daten, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen.



No. at Risk							
Preoperative chemo- radiotherapy	397	330	382	226	171	116	86
Postoperative chemo- radiotherapy	384	316	267	214	162	123	77

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven der Metastasenhäufigkeit der German Rectal Cancer Group⁶⁶

Ein deutlicher Unterschied zu den Augsburger Daten zeigt sich in den größeren Patientengruppen bei der Häufigkeit von Lokalrezidiven. Hier findet sich ein statistisch hochsignifikanter Vorteil für die neoadjuvant behandelten Patienten.



No. at Risk							
Preoperative chemo-radiotherapy	397	368	312	250	190	133	97
Postoperative chemo-radiotherapy	184	351	299	240	184	135	85

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven der Rate an Lokalrezidiven der German Rectal Cancer Group⁶⁶

6.2 Organerhalt

Im Patientenkollektiv des Klinikum Augsburg findet sich kein deutlicher Unterschied im Anteil der sphinktererhaltenden Operationstechniken zwischen den Therapiegruppen.

Bei insgesamt 17 Patienten erfolgte eine randomisierte Verteilung auf die Therapiegruppen im Rahmen der CAO/ARO/AIO 94-Studie, alle anderen Patienten wurden unrandomisiert den Therapiegruppen zugeordnet.

Es kann vermutet werden, daß hierbei vermehrt Fälle, bei denen eine organerhaltende Operation primär schwierig erschien, der neoadjuvanten Therapie zugeführt worden sind. Eine statistische Signifikanz bezüglich der Tumorrhöhe ab ano lässt sich hierfür allerdings nicht belegen. Auch kann das Festhalten des Chirurgen an der prätherapeutischen Einschätzung der Möglichkeit des sphinktererhaltenden Vorgehens trotz „Downstaging“ durch die Vorbehandlung Einfluss auf die Rate organerhaltender Operationen haben.

In der randomisierten Studie der German Rectal Cancer Study Group findet sich eine signifikante Erhöhung der Rate der sphinktererhaltenden Operationen im Vergleich zur präoperativen Einschätzung in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten.⁵⁵

6.3 Posttherapeutische operative Komplikationen

6.3.1 Postoperative Frühkomplikationen

Bei der Analyse der frühen postoperativen Komplikationen findet sich ein leichter Vorteil für die Patientengruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Die theoretisch denkbare Erhöhung der postoperativen Komplikationsraten wegen einer Beeinträchtigung des Gewebes durch eine präoperative Radio- und/oder Chemotherapie zeigt sich hier also nicht.

Im „Stockholm I Trial“ fand sich eine postoperative Letalität von 8% unter den 424 präoperativ bestrahlten Patienten gegenüber 2% der lediglich operierten. Die postoperativen Komplikationsraten betragen 26% vs. 19%.

Besonderheiten der Studie waren das Bestrahlungsschema (5x5 Gy in 5-7 Tagen, 2-Felder-Technik) und die Altersstruktur der Patienten. Ein knappes Drittel der Todesfälle wurde durch Herz-Kreislaufkrankungen bei über 75-jährigen Patienten verursacht.¹⁰

In der Folgestudie „Stockholm II“ wurde eine 4-Feld-Bestrahlungstechnik mit geringerem Bestrahlungsvolumen verwendet und über-80-jährige Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der postoperativen Mortalität. Allerdings waren wiederum durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Todesraten innerhalb von 6 Monaten nach Therapie erhöht. Auch hier waren hauptsächlich die älteren Patienten über 68 Jahren betroffen.³⁸

Die Gründe für diesen Effekt auf das Herz-Kreislaufsystem durch die Bestrahlung sind bislang unbekannt.

In der postoperativen Mortalität zeigt sich in der „Stockholm II“- Studie lediglich eine leichte Erhöhung, vor allem bei Wundheilungsstörungen nach abdomino-perinealer-Resektion, ohne langfristige Folgeprobleme.

Entsprechende Ergebnisse zeigt die Vergleichsstudie „TME +/- präoperative Radiatio“.³⁴

In der Studie der German Rectal Cancer Group zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Rate der frühen postoperativen Komplikationen zwischen den Therapiegruppen.⁵⁵

Wichtig ist also, neben der Auswahl der passenden Therapie für den einzelnen Patienten, das optimierte Bestrahlungsschema.

6.3.2 Spätkomplikationen

Den Hauptanteil der späten posttherapeutischen Komplikationen bilden die symptomatischen Stenosen oder Verschlüsse des Dünndarms. Postoperative Adhäsionen, die ein Auslagern des vulnerablen Darmanteils aus dem Bestrahlungsfeld erschweren, werden als Hauptursache postuliert. Der tendenzielle Unterschied in den Raten von Ileussympptomatik zuungunsten der neoadjuvant behandelten Patienten am Klinikum Augsburg ist statistisch nicht signifikant.

In einer schwedischen Studie von 1993 zeigt sich kein bedeutender Unterschied in der Rate von Dünndarmobstruktionen zwischen 255 präoperativ bestrahlten (25,5 Gy/1 Woche) und 82 lediglich operierten Patienten (5% vs. 6%).

Nach postoperativer Bestrahlung (60 Gy/6-7 Wochen) fanden sich in 11% (n=127) Dünndarmstenosen.

Die Gesamtraten möglich strahlenbedingter Langzeitfolgen (Darm, Blase Haut) betragen nach 5-10 Jahren 20% (prä-OP-Radiatio), 18% (nur OP) bzw. 35 % (post-OP Radiatio).²⁰

In der Studie der German Rectal Cancer Group findet sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von Anastomosenstenosen zugunsten der präoperativ behandelten Patienten, was den theoretischen Überlegungen zu den Vorteilen der neoadjuvanten Radiatio entspricht.

6.4 Verträglichkeit der Radiochemotherapie

Für das Patientengut des Klinikums Augsburg zeigt sich tendenziell eine bessere Verträglichkeit der präoperativ durchgeführten Strahlentherapie.

Hinweisend sind die geringere Spannweite der Dauer der Strahlentherapie (weniger Therapieabbrüche und -unterbrechungen), sowie der geringere Anteil an inkomplett durchgeführten Strahlentherapien.

Die Analyse der entsprechenden Patientendaten der bereits erwähnten deutschen Rektumkarzinom-Studie zeigt für diese Faktoren eine statistische Relevanz, ebenfalls zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Eine komplette Radio-, beziehungsweise Chemotherapie erhielten 92%, bzw. 89% der vor Operation neoadjuvant behandelten Patienten. Bei postoperativ begonnener Radio- und Chemotherapie wurde diese nur in 54% bzw. 50% vollständig appliziert.

Eine statistische Auswertung der subjektiven Unverträglichkeiten, der Toxizitäten und der Therapieabbrüche der Radiochemotherapie kann leider wegen der unzureichenden Dokumentation in beiden Therapiegruppen des Augsburger Klientel nicht sicher durchgeführt werden.

In der Studie der German Rectal Cancer Group zeigen sich unter und nach präoperativer Radiochemotherapie signifikant weniger Akut- und Langzeittoxizitäten der Schweregrade 3 und 4.

6.5 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die im vorliegenden ermittelte Altersverteilung des Patientengutes entspricht derjenigen in der Bevölkerung mit einem Altersgipfel der Erkrankung im 7. Lebensjahrzehnt. Relativ unterrepräsentiert im Vergleich zur Erkrankungshäufigkeit in Deutschland finden sich die Frauen unter den erfassten Patienten. Allerdings zeigt sich diese Geschlechtsverteilung auch in verschiedenen großen deutschen Studien zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms der letzten Jahre.^{8,12,55}

Eine mögliche Ursache liegt in der höheren Akzeptanz der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei Frauen. Durch die regelmäßige Testung auf okkultes Blut im Stuhl und die rektale Palpation können häufiger frühe Stadien des Rektumkarzinoms erfasst werden, bei denen keine adjuvante Therapie notwendig ist.

Im Hinblick auf die Ergebnisse der Studien muß beachtet werden, dass alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl bei der Komplikationshäufigkeit als auch bei den Ansprechraten der verschiedenen Therapieschemata vorhanden sind.^{10,18,38}

6.6 Prätherapeutisches Tumorstadium

Tendenziell finden sich in der neo-Gruppe eher fortgeschrittenere Stadien des Primärtumors. Schwierig zu bewerten ist, ob eher fortgeschrittene Stadien der neoadjuvanten Therapie zugeführt worden sind, oder ob sich hier die Ungenauigkeiten der präoperativen Stadieneinteilung (z.B. Überschätzung des Tumorstadiums durch peritumorösen entzündlichen Prozeß mit Umgebungsinfiltration) bemerkbar machen.

6.7 Tumorstadienentwicklung unter neoadjuvanter Therapie

Bei der Analyse der pathohistologischen Tumorstadien zeigt sich in der neoadjuvanten Therapiegruppe eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren T-Stadien im Sinne eines „Downstaging“. Bei der Bewertung der Zahlen ist zu beachten, daß hier das präoperative klinische mit dem postoperativen pathohistologischen Tumor-Stadium verglichen wird. Eine statistischer Vergleich kann deswegen nicht sinnvoll geführt werden. (siehe auch 1.6 Diagnostische Verfahren und 4.4 Nodalstatus)

Die Signifikanz der Tumorreduktion durch die Vorbehandlung wird allerdings in großen randomisierten Studien belegt.

In einer französischen Studie aus dem Jahr 1999 mit 201 Patienten, die auf die Optimierung des Intervalls zwischen Radiatio und Operation abzielte, zeigte sich bei Operation zwei Wochen nach Bestrahlungsende in 10%, nach 6 Wochen in 26% pathohistologisch ein niedrigeres Tumorstadium, als klinisch eingeschätzt.¹⁹

Am bisher eindeutigsten beweisen die Ergebnisse der German Rectal Cancer Study Group aus 2004 die Tumorreduktion durch neoadjuvante Therapie. Es fand sich eine signifikante Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien in der postoperativen Histologie bei den 421 Patienten nach präoperativer Radiochemotherapie gegenüber den 402 nicht vorbehandelten Patienten.⁵⁵

In dieser Studie zeigte sich allerdings auch bei 18% der Patienten, die in die Gruppe der postoperativen Radiochemotherapie randomisiert wurden, in der Histologie, entgegen der klinischen Einschätzung, ein Tumor Stadium I. Die geplante postoperative Therapie wurde nicht durchgeführt. Eine neoadjuvante Therapie wäre bei diesen Patienten eine „Übertherapie“ gewesen.

6.8 Histologischer Tumortyp

Bei einem Patienten in der präoperativen Therapiegruppe wurde ein undifferenziertes Karzinom diagnostiziert, bei allen anderen Patienten in den Studiengruppen lag histologisch ein Adenokarzinom vor. Auch in der Literatur werden andere Tumortypen im Rektum nur als Einzelfälle beschrieben. Plattenepithelkarzinome finden sich eher als Karzinome des Analkanals, Siegelringkarzinome gelegentlich bei Kolitis ulcerosa.

6.9 Operationstechniken

Die Technik der „Totalen mesorektalen Exzision“ (TME), d.h. die scharfe Präparation des zu entfernenden Gewebelockes entlang der Beckenfaszie unter Sicht, ist am Klinikum Augsburg etabliert.

Allerdings wurden in der Studiengruppe auch Patienten vor oder nach Operation in anderen Häusern behandelt. Über den jeweiligen Operationsstandard kann keine Aussage gemacht werden. Der Einfluss des Chirurgen und seiner operativen Erfahrung auf die Komplikationsraten und die Langzeitprognose der Patienten ist in verschiedenen Studien belegt.^{39,41,64}

6.10 Nachbeobachtungszeit

Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Therapiegruppen werden durch den Vergleich über Kaplan-Meier-Schätzungen relativiert. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass langfristige Auswirkungen der Therapie, über die Beobachtungszeiträume hinaus, die Tendenzen der Ergebnisse noch verändern können.

6.11 Perspektiven

Für die Zukunft gilt es vor allem die Auswahl der Patienten für die verschiedenen Therapieformen zu optimieren.

Die neuen Techniken der präoperativen Diagnostik werden ein genaueres Staging und damit eine genauere Einschätzung der optimalen Therapieform ermöglichen.

Die Patienten mit tiefsitzenden Rektumkarzinomen stellen eine Untergruppe dar, für die ein Vorteil durch die präoperative Therapie aufgrund der besseren Chance auf Kontinenterhalt schon eindeutig ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene Therapieformen sind bereits bewiesen und sollten bei zukünftigen Studien genauer betrachtet werden.

Ein weiteres Ziel ist die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen und die Verbesserung der Überlebenszeiten nach Therapie.

Hier steht die Prüfung anderer medikamentöser Therapieschemata an.

7 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit zwischen prä- und postoperativer Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III.

Im beobachteten Patientenkollektiv am Klinikum Augsburg finden sich Tendenzen, die Vorteile durch den präoperativen Einsatz der Radiochemotherapie wahrscheinlich erscheinen lassen.

Die Bewertung wird durch das relativ kleine Patientenkollektiv, welches eine Subgruppenanalyse nicht möglich macht, erschwert.

In einer Studie der Rectal Cancer Study Group mit ähnlichem Ansatz, aber größerer Patientenzahl, zeigte sich nach präoperativer Radiochemotherapie eine signifikant niedrigere Rate an Lokalrezidiven. Die Häufigkeit von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben wurden durch die Vorbehandlung vor Operation auch in dieser Studie nicht verbessert.

Signifikant höher zeigte sich die Rate der kontinenserhaltenden Operationen bei sphinkternahen Tumoren mit nachgewiesener Tumorreduktion durch die präoperative Radiochemotherapie.

Eine Steigerung der postoperativen Komplikationsraten fand nicht statt.

Unter neoadjuvanter Radiochemotherapie traten signifikant weniger Akut- und Langzeittoxizitäten auf, was sich auch in einer höheren Rate protokollgerecht durchgeführter Therapien äußerte.

Insgesamt stellt die neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom UICC Stadium II und III eine sichere und sinnvolle Therapie dar.

Für die Patienten bedeutet der häufiger mögliche Erhalt der Stuhlkontinenz sowie das deutlich seltenere Auftreten von Lokalrezidiven einen immensen Gewinn an Lebensqualität.

Die Genauigkeit der präoperativen Diagnostik im Hinblick auf die Tumorstadien ist ein wichtiger Faktor für die Erfolgsraten und sollte in Zukunft optimiert werden.

8 Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, 4. Ausgabe, Saarbrücken, 2004
- 2 Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F: Radical surgery and postoperative radiotherapie as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Surg 1997;84:352-7
- 3 Audisio RA, Veronesi P, Ferrario L, Cipolla C, Andreoni B, Aapro M: Elective surgery for gastrointestinal tumors in the elderly. Ann Oncol 1997;8:317-26
- 4 Balslev IB et al.: Postoperative Radiotherapy in Dukes` B and C Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid. Cancer 1986;58:22-28
- 5 Bontke N, Köhne H-C: Adjuvante Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinomen. Onkologie 2001;7:400-411
- 6 Brown G, Davies S, William GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Blethyn J, Dallimore NS, Rees BI, Phillips CJ, Maughan TS: Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? Br J Cancer 2004;91(1):23-9
- 7 Bruch HP, Schwandner O, Sterk P, Schiedeck THK: Operative Therapie des Rektumkarzinoms. Onkologie 2001;7:381-390
- 8 Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ: Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2003;90:974-980
- 9 Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen: Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen in der Fassung vom 26 April 1973, zuletzt geändert am 15. Dezember 2003, Bundesanzeiger Nr.1 (S.2) vom 3. Januar 2004
- 10 Cedermark B, Johanson H, Rutqvist LE, Wilking N: The Stockholm I Trial of Preoperative Short Term Radiotherapy in Operable Rectal Cancer A Prospective randomized Trial. Cancer 1995; 75:;2269-75
- 11 Colorectal Cancer Collaborative Group, Gray R et al.: Adjuvant radiotherapie for rectal cancer, a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials Lancet 2001;358: 1291-304
- 12 Dencausse Y, Sturm J, Hartung G, Diezler P, Edler L, Bambach M, Wojatschek C, Lindemann H, Queißer W: Adjuvant Radio-Chemotherapy in Stage II-III Rectal Cancer with 24-Hour Infusion of High-Dose 5-Fluoruracil and Folinic Acid: Evaluation of Feasibility. Onkologie 2001;24:476-480
- 13 Deutsche Krebsgesellschaft: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie Rektumkarzinom, 2004
- 14 Docherty M, Smith R: The case for structuring the discussion of scientific papers. BMJ 1999;318:1224-1225
- 15 Dube S, Heyen F, Jenicek M: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 1997;40:35-41.
- 16 Eckhardt VF, Bernhard G: Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Dt Ärztebl 1997
- 17 Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg bei der Landesärztekammer: Jahresbericht 2000, Informationen zum Krebsgeschehen in Baden-Württemberg

- 18 Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmont C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9
- 19 Francois Y, Memoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP: Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-2402
- 20 Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72
- 21 Fuchs CS, Edward L, Giovannucci L, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Spreizer FE, Willet WC: Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-76
- 22 Gamma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M: Preoperative Radiotherapie for Resectable Rectal Cancer A Meta-analysis *JAMA* 2000;284:1008-1015
- 23 Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgical treated rectal Carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72
- 24 Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy an fluoruracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992;10:549-57
- 25 Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, Bernard D, Boyle P: Nutritional Factors and Colon Carcinoma. *Cancer* 1997;80:858-64
- 26 Heriot AG, Grundy A, , Kumar D: Preoperative Staging of rectal Carzinoma, *Br J Surg* 1999;86:17-28
- 27 Hermanek jr. P, Wiebelt H, Riedl ST Staimmer D, Hermanek P, Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK): Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. *Chirurg* 1994;65:287-297
- 28 Hermanek P, Junginger T, Hossfeld DK, Müller R-P, Fölsch UR: Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. *Dt Ärztebl* 1999;96:A-2084-2088
- 29 Hunerbein M: Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorect Dis* 2003;5:402-5
- 30 Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. 2. Auflage 2003
- 31 International Multicenter Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (Impact B2) Investigators: Efficacy of Adjuvant Fluoruracil and Folinic Acid in B2 Colon Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1356-1363
- 32 Jackman RJ, Mayo CW: The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93(3):327-30
- 33 Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R, Hermanek P: Adjuvante Therapie beim Kolon- und Rektumkarzinom. *Dt Ärztebl* 1999;96:A-698-700
- 34 Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nategaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlmam L, Gilmelius B, van Kriekem JM , Leer JWH, and van de Velde CJH for the Dutch Colorectal Cancer Group: Preoperative Radiotherapie combined with total mesorectal excision for Resectable Rectal Cancer *N Engl J Med* 2001;345:638-646

- 35 Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;14:324:709-15
- 36 Lehnert T, Herfahrth C: Multimodal therapy of rectal carcinoma. *Chirurg* 1998;69:384-92
- 37 Marijnen CAM, Kapiteijn E, van de Velde CJH, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Klein Kranenbarg E, Leer JWH and the Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group: Acute Side Effects and Complications After Short-Term Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision in Primary Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000;20:817-825
- 38 Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B for the Stockholm Colorectal Cancer Study Group: The Stockholm II Trial on Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma. *Cancer* 2001;92:896-902
- 39 Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B: Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Projekt. Lancet* 2000;8:93-6
- 40 Martling A, Singnomklao T, Holm T, Rutqvist LE, Cedermark B: Prognostic significance of both surgical and pathological assessment of curative resection for rectal cancer. *Br J surg* 2004;91:1040-1045
- 41 McArdle CS, Hole D: Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:1501-5
- 42 Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P: The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:305-6
- 43 Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J: Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 1993;11:193-4
- 44 Muller AD, Sonnenberg A: Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med* 1995;15:904-10
- 45 NCI: Common Toxicity Criteria v2.0 (CTC). 1999
- 46 Neuhaus H: Vorsorge zur Prävention oder Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. *Dt Arztebl* 1998;95:A-530-537
- 47 NIH Consensus Conference: Adjuvant Therapy for Patients With Colon and Rectal Cancer. *JAMA* 1990;264:1144-1450
- 48 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7
- 49 Pahlmann L et al.: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer Swedish rectal cancer trial *N Engl J Med* 1997;336:980-7
- 50 Pahlmann L, Glimelius B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-95
- 51 Piso P, Dahlke M-C, Mirena P, Schmidt U, Aselmann H, Schlitt HJ, Raab R, Klempnauer J: Total Mesorectal Excision for Middle and Lower Rectal Cancer: A Single Institution Experience With 337 Consecutive Patients. *J Surg Oncol* 2004;86:115-121

- 52 Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, Vernon SW, Cronin K, Edwards BK: The Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1997, with a special Section on Colorectal Cancer. *Cancer* 2000;88:2398-2424
- 53 Roberts-Thompson I-C, Ryan P, Khoo KK, Hart WJ, McMichael AJ, Bultler NR: Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia. *Lancet* 1996;347:1372-74
- 54 Rupp K D, Holzgreve A: *Rektumkarzinom, Diagnostik und chirurgische Therapie*; München 1998
- 55 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40
- 56 Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens J-H, Becker H, Hess C, Raab R: Ajuvant versus Neoadjuvant Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer A Progres Report of a Phase-III Randomized Trial (Protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 2001;177:173-81
- 57 Schaffer M, Thoma M, Wilkowski R, Schaffer P, Dühmke E: Radio-Chemotherapy as a Preoperative Treatment for Advandec Rectal Cancer. Evaluation of Down-Staging and Morbidity. *Onkologie* 2002;25:352-356
- 58 Scherer E, Sack H: *Strahlentherapie Radiologische Onkologie*, 4. Auflage 1996, Berlin
- 59 Schiebe M, Budach W, Hoffmann W: Stellenwert der prä- und postoperativen Strahlentherapie ind der Primärbehandlung des Rektumkarzinoms. *Onkologe* 2001;7:391-399
- 60 Schmiegel W + Mitarbeiter, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten/Arbeitsgemeinschaft für Gastroenterologische Onkologie: *Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikopatienten - Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen.* *Z Gastroenterol* 38 (2000):49-75
- 61 Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U: *Chirurgie*, 2. Auflage Stuttgart, 1989
- 62 Selby JV, Friedmann GD, Quesenberry CP, Weiss, NS: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7
- 63 Statistisches Bundesamt: *Gesundheitsbericht für Deutschland*, 1998
- 64 Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O`Connel MJ, Tepper JE, Krook JE, Beart R and the Noth Central Cancer Treatment Group: Impact of Surgical and Pathologic Variables in Rectal Cancer: A United States Community and Cooperative Group Report. *J clin oncol* 2001;19:3895-3902
- 65 Stockholm Colorectal Cancer Study Group: Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:419-20
- 66 Stroszczyński C, Hünerbein M, Felix R, Schlag MP: Bildgebende Diagnostik des Rektumkarzinoms. *Onkologe* 2001;7:370-380
- 67 Styker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Illstrup DM, MacCarty RL: Natural History of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93(5):1009-13
- 68 Tepper JE, O`Connel MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA: Adjuvant postoperative fluoruracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy far rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-9

- 69 Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C: A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult; *BMJ* 1998;317:559-65.
- 70 Ulrich A, Hartel M, Weitz J, Friess H, Büchler M: Der Stellenwert der (neo-)adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:957-962
- 71 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J surg* 20024;89:327-34
- 72 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Spreizer FE: Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among woman. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72
- 73 Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, van Antwerp R, Brown-Davies C, Marciniak DA, Mayer RJ: Colorectal Cancer Screening: Clinical Guidelines and Rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642
- 74 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O`Brian MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET and the National Polyp Study Workgroup: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81
- 75 Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *DÄB* 1998;95:A-1396-A-1403
- 76 Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB, Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham D, Fisher ER, Rockette H, Fisher B: Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396
- 77 Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:T4-T6
- 78 Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:T14-T16
- 79 Zimmermann F, Molls M: Indikationen zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom, *Chirurg* 2003;17:887-96
- 80 Mitteilungen der Deutschen Krebsgesellschaft: Konsensus der CAO, AIO und ARO der Deutschen Krebsgesellschaft zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen vom 11. März 1994. *Strahlenther Onkol* 1994;170:427-436

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DEFINITIONSGEMÄßE EINTEILUNG DES REKTOSKOPISCH BEURTEILBAREN REKTUMS	7
ABBILDUNG 2: ARTERIELLE VERSORGUNG UND LYMPHABFLUßWEGE DER KOLON- UND REKTUMKARZINOME	8
ABBILDUNG 3: AUSSAGEKRAFT UND ZEITAUFWAND VERSCHIEDENER DIAGNOSTISCHER VERFAHREN BEIM KOLONKARZINOM ⁶¹	11
ABBILDUNG 4: ENDOREKTALER ULTRASCHALL (EUS), 10 MHz SCHALLKOPF: ALLE WANDSCHICHTEN INTAKT, KEIN INVASIVES WACHSTUM.....	12
ABBILDUNG 5: EXZISIONSGRENZEN BEI TME	14
ABBILDUNG 6: O`CONNEL-SCHEMA ZUR POSTOPERATIVEN ADJUVANTEN RADIOCHEMOTHERAPIE BEIM REKTUMKARZINOM STADIUM UICC II UND III ³⁰	19
ABBILDUNG 7: NACHSORGEEMPFEHLUNGEN BEI PATIENTEN MIT REKTUMKARZINOM UICC-STADIUM II + III ²⁸	19
ABBILDUNG 8: LAGERUNG DES PATIENTEN AUF DEM LOCHBRETT	27
ABBILDUNG 9: CT-SCAN IN BESTRAHLUNGSPPOSITION, DÜNNDARM PROLABIERT IN LOCHBRETT	27
ABBILDUNG 10: RECHNERGESTÜTZT ERSTELLTER BESTRAHLUNGSPLAN	28
ABBILDUNG 11: THERAPIESCHEMA NACH NCI-EMPFEHLUNG VON 1990 ³³	29
ABBILDUNG 12: THERAPIEARME DER CAO/ARO/AIO-STUDIE 94.....	29
ABBILDUNG 13: KAPLAN-MEIER ÜBERLEBENSKURVE (GESAMTKOLLEKTIV).....	31
ABBILDUNG 14: KAPLAN-MEIER KURVE DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS (GESAMTKOLLEKTIV)	32
ABBILDUNG 15: KAPLAN-MEIER-KURVE DER FERNMETASTASENFREIHEIT (GESAMTKOLLEKTIV)	32
ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER-KURVE DER FREIHEIT VON LOKALREZIDIVEN (GESAMTKOLLEKTIV)	33
ABBILDUNG 17: VERGLEICH DER ÜBERLEBENSKURVEN NACH KAPLAN-MEIER.....	35
ABBILDUNG 18: VERGLEICH DER KAPLAN-MEIER-KURVEN „REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN“ ..	36
ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER KAPLAN-MEIER-KURVEN „METASTASENFREIHEIT“	37
ABBILDUNG 20: VERGLEICH DER KAPLAN-MEIER-KURVEN „FREIHEIT VON LOKALREZIDIVEN“	38
ABBILDUNG 21: VERGLEICH DER HÄUFIGKEITEN „ERHALT/VERLUST DES SPHINKTER ANI“ IN DEN THERAPIEGRUPPEN	39
ABBILDUNG 22: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN DER GERMAN RECTAL CANCER GROUP ⁶⁶	45
ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-KURVEN DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS DER GERMAN RECTAL CANCER GROUP ⁶⁶	46
ABBILDUNG 24: KAPLAN-MEIER-KURVEN DER METASTASENHÄUFIGKEIT DER GERMAN RECTAL CANCER GROUP ⁶⁶	46
ABBILDUNG 25: KAPLAN-MEIER-KURVEN DER RATE AN LOKALREZIDIVEN DER GERMAN RECTAL CANCER GROUP ⁶⁶	47

9.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE ZUSAMMENSETZUNG DER THERAPIEGRUPPEN	26
TABELLE 2: POSTOPERATIVE FRÜHKOMPLIKATIONEN (GESAMTKOLLEKTIV).....	34
TABELLE 3: SPÄTKOMPLIKATIONEN (GESAMTKOLLEKTIV)	34
TABELLE 4: VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT FRÜHER POSTOPERATIVER KOMPLIKATIONEN.....	40
TABELLE 5: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN NACH NEOADJUVANTER RADIOCHEMOTHERAPIE.....	40
TABELLE 6: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN VOR ADJUVANTER RADIOCHEMOTHERAPIE	41
TABELLE 7: VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT VON SPÄTKOMPLIKATIONEN.....	41
TABELLE 8: SPÄTKOMPLIKATIONEN NACH NEOADJUVANTER RADIOCHEMOTHERAPIE.....	42
TABELLE 9: SPÄTKOMPLIKATIONEN (ADJUVANTE THERAPIEGRUPPE)	42
TABELLE 10: PRÄ- UND POSTOPERATIVE STADIENEINTEILUNG DES PRIMÄRTUMORS DER NEOADJUVANT BEHANDELTEN PATIENTEN.....	44

9.3 Danksagung

Herrn Professor Dr. A.-C. Voss danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas. Seine Anregungen und Erfahrungen waren immer sehr hilfreich und wertvoll für die Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Des weiteren danke ich Frau Hübner und Frau Thoma aus dem Sekretariat der Strahlenklinik für Rat und Tat bei der Datensammlung.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie. Ohne die Unterstützung meines Ehemannes und der Geduld meiner Kinder Henri und Hanna wäre dies alles nicht möglich geworden.

9.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anja Voß, geborene Arndt
Geboren am: 20. September 1966
Familienstand: verheiratet, ein Sohn, eine Tochter

Ausbildung

1972 – 1985 Besuch der Grund- und Realschule und des Immanuel-Kant-Gymnasiums in Bad Oeynhausen
1985 – 1992 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, Praktisches Jahr mit Wahlfach Gynäkologie und Frauenheilkunde am Stadtkrankenhaus Cuxhaven

Beruflicher Werdegang

1992 – 1993 ÄIP in der Frauenklinik, Kreis- und Stadtkrankenhaus Witzenhausen
1993 – 1998 ÄIP und Assistenzärztin in der Frauenklinik am Evangelische Krankenhaus Lippstadt
1998 – 2002 Tätigkeit als angestellte Ärztin und freie Praxisvertreterin in Westfalen und Hessen
Oktober 1998 Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2003 Niederlassung als Frauenärztin in Witzenhausen/Hessen