

Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie
(Chefarzt PD Dr. med. S. Dinges)
des Städtischen Klinikums in Lüneburg

**Adjuvante Radiochemotherapie beim
lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom
Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie und Evaluation**

**Eine retrospektive Analyse im Zeitraum 01/97-12/06
am Städtischen Klinikum Lüneburg**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Amelie Garbe, geb. Baetge
aus
Hameln

Göttingen 2016

Die vorliegende Dissertation wurde am Städtischen Klinikum Lüneburg im Zeitraum von 2008 bis 2016 unter der Betreuung von PD Dr. med. S. Dinges angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Referent/in: PD Dr. med. S. Dinges

Ko-Referent/in: PD Dr. med. J. Gaedcke

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Tag der mündlichen Prüfung: 8. März 2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel
*„ Adjuvante Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen
Rektumkarzinom Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie und
Evaluation. Eine retrospektive Analyse im Zeitraum 01/97-12/06 am
Städtischen Klinikum Lüneburg“* eigenständig angefertigt und keine
anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet
zu haben.

Göttingen, den

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Übersicht und Fragestellung	1
1.2 Epidemiologie und Prognose.....	2
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.4 Pathogenese	3
1.5 Anatomie und Histologie.....	4
1.6 Klassifikation und Stadieneinteilung	5
1.7 Screening und prätherapeutische Diagnostik	8
1.8 Chirurgische Therapie.....	9
1.9 Adjuvante Therapie	11
1.9.1 Postoperative Radiotherapie (RT)	11
1.9.2 Postoperative Chemotherapie (ChT)	11
1.9.3 Postoperative Radio-Chemotherapie (RChT).....	12
1.9.4 Akute und chronische Nebenwirkungen und deren Klassifikation.....	16
1.9.5 Nebenwirkungen der Therapie des Rektumkarzinoms	17
1.9.6 Aktueller Stand.....	20
1.10 Prognostische Faktoren	21
1.11 Nachsorge.....	22
2. Material und Methoden	24
2.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv.....	24
2.2 Datenverarbeitung und Statistik	25
2.3 Anzahl, Geschlecht und Alter des untersuchten Patientenkollektivs	26
2.4 Pathologische Parameter	27
2.4.1 UICC-Stadien.....	27
2.4.2 Lymphknotenbefall.....	28
2.4.3 Histologie und Grading.....	29
2.4.4 Blut und Lymphbahninvasion des Tumors.....	29
2.4.5 Resektionsstatus.....	29
2.4.6 Tumorgröße	30
2.4.7 Tumorlokalisierung	30
2.5 Chirurgische Parameter	31
2.5.1 Operationsort	31
2.5.2 Operationstechniken	31
2.6 Radiotherapie	31
2.6.1 Zeitintervall OP- Beginn Radiotherapie	31
2.6.2 Dosierung und Technik.....	32
2.6.3 Dosiswerte der Bestrahlung	33
2.6.4 Verlauf der Radiotherapie	33
2.6.5 Dauer der Radiatio	34
2.7 Chemotherapie.....	34
2.8 Erfassung der Nebenwirkungen	37
2.9 Nachbeobachtung	38
3. Ergebnisse	39
3.1 Gesamtüberleben (GÜ)	39
3.2 Krankheitsfreies Überleben (KÜ)	40
3.3 Lokalrezidivfreies Intervall (LI).....	41
3.4 Fernmetastasenfreies Intervall (FI).....	42
3.5 Akute Nebenwirkungen der RChT	42

3.5.1 Akute Darmnebenwirkungen	42
3.5.2 Akute Blasennebenwirkungen.....	44
3.5.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut.....	44
3.5.4 Häufigkeit aller Nebenwirkungen	45
3.5.5 Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen	46
3.6 Spätnebenwirkungen der RChT	46
3.7 Prognostische Faktoren	47
3.7.1 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.....	47
3.7.2 Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben	52
3.7.3 Einflussfaktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall.....	57
3.7.4 Einflussfaktoren auf das metastasenfrem Intervall	62
4. Diskussion.....	66
4.1 Überlebensraten und Krankheitsverlauf	66
4.2 Lokale Kontrolle.....	70
4.3 Fernmetastasen.....	74
4.4 Nebenwirkungen	77
4.4.1 Akutnebenwirkungen	77
4.4.2 Spätnebenwirkungen	81
4.5 Prognostischen Faktoren:	82
4.5.1 Alter des Patienten	82
4.5.2 Geschlecht.....	83
4.5.3 Grading.....	83
4.5.4 Höhenlokalisierung des Tumors	84
4.5.5 OP-Typ	85
4.5.6 Lymphknotenstatus	86
4.5.7 Eindringtiefe des Tumors (UICC/T-Stadium)	88
4.5.8 Lymphangiosis carcinomatosa.....	91
5. Zusammenfassung und Ausblick	91
6. Literaturverzeichnis	94
7. Anhang	108
7.1 Fragebogen.....	108
7.2 Mitteilung an die weiterbehandelnden Ärzte.....	111
7.3 Patienteninformation	113
7.4 Einwilligungserklärung	115
7.5 Datenblatt	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach UICC 2010	6
Tabelle 2: Stadiengruppierungen des kolorektalen Karzinoms (AJCC 2002)	7
Tabelle 3: Residualtumor-Einteilung (UICC 2002).....	7
Tabelle 4: Präoperative klinische Stadieneinteilung nach Mason	8
Tabelle 5: Empfohlene Therapieschemata für die adjuvante Radiochemotherapie des KRK	14
Tabelle 6: Nachsorgeempfehlung für Patienten mit KRK im Stadium UICC II + III	23
Tabelle 7: Ausschlusskriterien	24
Tabelle 8: Geschlechtsspezifische Altersstruktur des Patientenkollektivs	26
Tabelle 9: Patientenanzahl mit Tumoren der verschiedenen Stadien	27
Tabelle 10: T-Stadienverteilung im Stadium UICC II und III	28
Tabelle 11: Anteil der untersuchten Lymphknoten	29
Tabelle 12: G-Stadienverteilung	29
Tabelle 13: Applizierte Gesamtbestrahlungsdosen der 92 Patienten.....	33
Tabelle 14: Patientenanzahl in Bezug auf Dosierung und Applikation nach NCI-Empfehlung	35
Tabelle 15: Patientenanzahl in Bezug auf Dosierung und Applikation nach Arm I der Sauer-Studie	36
Tabelle 16: Anzahl und Grad der Darmnebenwirkungen je nach OP-Typ.....	43
Tabelle 17: Anzahl und Grad der Hautnebenwirkungen je nach OP-Typ.....	45
Tabelle 18: Prognostische Faktoren mit 5-JÜL in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben	56
Tabelle 19: Prognostische Faktoren mit 5-JÜL in Bezug auf das lokalrezidivfreie Intervall	57
Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Intervall	63
Tabelle 21: Vergleich der Gesamtüberlebens- und Progressionsraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.....	67
Tabelle 22: Vergleich der 5-Jahres-Lokalrezidivraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.....	71
Tabelle 23: Vergleich der 5-Jahres-Fernmetastasenraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.....	75
Tabelle 24: Auftreten von Grad-3-Diarrhöen und Hautnebenwirkungen nach postoperativer RChT insgesamt und in Abhängigkeit vom OP-Typ.	80
Tabelle 25: Überlebens- und Progressraten aus gepoolter Analyse von 1371 Patienten	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Altersstruktur in Dekaden	27
Abbildung 2: T-Stadienverteilung	28
Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisierung im Rektum	30
Abbildung 4: Zeit zwischen OP und Beginn RT im Vergleich Sauer vs. NCI-Schema	32
Abbildung 5: RChT-Schema nach NCI-Empfehlung.....	34
Abbildung 6: Alternatives RChT-Schema nach Sauer	35
Abbildung 7: Gesamtüberleben	39
Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben	40
Abbildung 9: Lokalrezidivfreies Intervall	41
Abbildung 10: Fernmetastasenfreies Intervall	42
Abbildung 11: Gastrointestinale Akuttoxizität der RChT im Gesamtkollektiv (n = 92)	43
Abbildung 12: Akuttoxizität der RChT an der Harnblase im Gesamtkollektiv (n = 92)	44
Abbildung 13: Akuttoxizität der RChT an der Haut im Gesamtkollektiv (n = 92).....	44
Abbildung 14: Verteilung aller NW aufs Gesamtkollektiv	46
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	48
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (in 2 Gruppen)	48
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	49
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphbahnbefall	50
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation im Rektum	51
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom OP-Typ	51
Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	53
Abbildung 22: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	53
Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N0,1vs. N2)	54
Abbildung 24: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lymphbahnbefall	54
Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom OP-Typ	55
Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....	55
Abbildung 27: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading	58
Abbildung 28: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading (G1 vs. G2,3).....	59
Abbildung 29: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	59
Abbildung 30: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom LK-Status (pos vs. neg)	60
Abbildung 31: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom LK-status (N0,1 vs. N2).....	60
Abbildung 32: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten LK	61
Abbildung 33: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Befall der Lymphgefäße	61
Abbildung 34: Metastasenfreies Intervall in Abhängigkeit von der T-Gruppe.....	64
Abbildung 35: Metastasenfreies Intervall in Abhängigkeit vom N-Stadium	65
Abbildung 36: Metastasenfreies Intervall in Abhängigkeit vom Befall der Lymphgefäße	65

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	<i>adenomatous polyposis coli</i>
APR	abdominoperineale Rektumexstirpation
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
CEA	carcinoembryonales Antigen
ChT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
ED	Einmaldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis Coli
FI	fernmetastasenfreies Intervall
FM	Fernmetastase
5-FU	5-Fluorouracil
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GÜ	Gesamtüberleben
Gy	Gray
HNPCC	hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
i. v.	intravenös
5-JÜL	5-Jahres-Überleben
KI	Konfidenzintervall
KRK	kolorektales Karzinom
KÜ	krankheitsfreies Überleben
LENT-SOMA	late effects normal tissue-subjektiv, objektiv, Management, Analyseverfahren
LI	lokalrezidivfreies Intervall
LK	Lymphknoten
LR	Lokalrezidiv
MAC	<i>Modified</i> nach Astler und Coller
MeCCNU	1-(2-chloroethyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea/ Synonym:Semustin
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Millivolt
NCI	National Cancer Institute

NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NIH	National Institutes of Health
NSABP	National Surgical Breast and Bowel Project
NW	Nebenwirkungen
per def.	per definitionem
präop.	präoperativ
postop.	postoperativ
RChT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SF	Standardfehler
tgl.	täglich
TAR	tiefe anteriore Rektumresektion
TD	Toleranzdosis
TNM	Tumor
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le Cancer
V.	Vena
VCR	Vincristin
vs .	versus
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Übersicht und Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten hat durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten, erweiterte chirurgische Techniken und die Einführung multimodaler Therapiekonzepte ein starker Wandel in der Therapie des KRK stattgefunden. Die meisten Therapieansätze sind kurativ. Insbesondere die Lokalrezidivrate konnte deutlich reduziert werden, was in vielen nationalen und internationalen Studien belegt wurde (GITSG 1985, Douglass et al. 1986, Krook et al. 1991). Dies ist erfreulich, da die Entwicklung eines Lokalrezidivs unmittelbaren Einfluss auf die Prognose hat, denn oft ist dann eine kurative Resektion nicht mehr möglich. Auch der Faktor Lebensqualität des Patienten ist hier von großer Bedeutung, da lokales Tumorwachstum starke Schmerzen und weiter komplizierende Symptome bedingt. Dennoch entwickelt ein hoher Anteil der Patienten im Intervall Fernmetastasen, welche die überwiegende Todesursache beim Rektumkarzinom darstellen (Bernstein et al. 2012). Hier sind geeignete adjuvante Therapieoptionen nach wie vor Gegenstand laufender Studien.

Ziel der durchgeführten Studie war die Erfassung und Evaluation der Behandlungsergebnisse des adjuvant behandelten Rektumkarzinoms im Stadium UICC II und III in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie am Städtischen Klinikum Lüneburg. Dabei galt es zu klären, ob und inwieweit die kombiniert chirurgisch- radiochemotherapeutische Behandlung ähnliche Ergebnisse erzielt, wie nach den Daten vergleichbarer Studien zu erwarten wäre.

Hierfür wurde ein 92 Personen umfassendes Patientenkollektiv im Zeitraum Januar 1997 bis Dezember 2006 retrospektiv betrachtet. Als Zielparameter wurden Überlebens- und Progressionsraten sowie Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie und mögliche prognostische Faktoren ermittelt. Die Auswertung ergab eine große Übereinstimmung mit Vergleichsstudien und weist folglich auf einen hohen therapeutischen Standard in der interdisziplinären Behandlung des Rektumkarzinoms am Städtischen Klinikum Lüneburg hin. Darüber hinaus leistet die angefertigte Arbeit einen wichtigen Beitrag zur regionalen Qualitätskontrolle.

1.2 Epidemiologie und Prognose

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste maligne Neoplasie (Yip et al. 2006). In Deutschland betrifft etwa jede siebte Krebserkrankung den Darm. Darmkrebs ist mittlerweile für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Prostatakarzinom beim Mann und dem Brustkrebs bei der Frau. Im Jahr 2008 erkrankten in Deutschland etwa 35 000 Männer und 30 000 Frauen (Krebs in Deutschland 2004, Krebs in Deutschland 2012).

Das Rektum ist nach dem Kolon die zweithäufigste Lokalisation eines Karzinoms im Gastrointestinaltrakt. Männer sind dabei 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60-65 Jahren (Sarbia 2005).

Im Vergleich zum Kolonkarzinom konnte in den letzten Jahren für das Rektumkarzinom eine vergleichsweise bessere Prognoseentwicklung verzeichnet werden; die 5-Jahres-Überlebensrate stieg bei den Männern von 45 auf 51 % und bei den Frauen von 47 auf 52 %.

Bezüglich der Mortalität nimmt das KRK den zweiten Rang hinter dem Bronchialkarzinom beim Mann und dem Mammakarzinom bei der Frau ein (Krebs in Deutschland 2004).

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Genese des KRK ist multifaktoriell bedingt. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören die Ernährung und der Lebensstil wie z. B. der Konsum von Alkohol und Tabak, eine ballaststoffarme, an Fleisch und tierischen Fetten reiche Ernährung, eine hohe Gesamtkalorienzufuhr, ein Diabetes mellitus und mangelnde körperliche Aktivität (Sarbia 2005). Empfohlen wird eine ballaststoffreiche, fleischarme, obst- und gemüsereiche Kost. Die Einnahme von Mikronährstoffen wie Vitaminen und Spurenelementen und Medikamenten wie Acetylsalicylsäure wird derzeit nicht empfohlen (Schmiegel et al. 2004). Weitere Risikofaktoren sind eine vorangegangene Strahlentherapie des Beckens und ein Zustand nach Cholezystektomie (Sarbia 2005). Insgesamt 20-30 % der kolorektalen Karzinome treten "familiär gehäuft" auf. Hierbei ist für Verwandte 1. Grades das mittlere Risiko zwei- bis dreifach erhöht (Jasperson et al. 2010). Außerdem stellt jedes histologisch nachgewiesene Adenom ein erhöhtes Risiko für ein KRK dar (Winawer et al. 1990).

Eine zweite Risikogruppe sind Anlageträger hereditärer KRK (5 %). Hierzu gehört die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die sich durch das Vorhandensein von mehr als 100 kolorektalen Adenomen auszeichnet, bei einem Entartungsrisiko von 100 %. Zugrundeliegend ist eine Keimbahnmutation des APC-Gens (Foulkes 1995).

Das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) hat eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 70-80 %. Grundlage der Tumorentstehung hierbei sind Mutationen in sogenannten Mismatch-Repair-Genen (Sarbia 2005).

Eine dritte Risikogruppe stellen die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar, wobei das Risiko von Krankheitsdauer und Krankheitsausdehnung abhängt. Insgesamt hat diese Gruppe lediglich einen Anteil von 1 % an der Gesamtheit aller KRK (Sarbia 2005).

1.4 Pathogenese

Fearon und Vogelstein stellten 1998 ein Tumorprogressionsmodell für das KRK vor. Demnach sollen aufeinanderfolgende genetische Veränderungen die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bedingen. So findet im Laufe von Jahren eine Transformation von Normalgewebe über das Adenom zum Karzinom statt. Auf molekularbiologischer Ebene kommt es dabei zur Aktivierung von Proto-Onkogenen sowie zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (Vogelstein et al. 1988). Das Konzept dieser Adenom-Karzinom-Sequenz ist heute weitestgehend akzeptiert.

In der Mehrheit aller kolorektalen Karzinome ist das APC-Tumorsuppressorgen auf Chromosom 5q beteiligt. Diese Mutation tritt bereits in frühen Stadien der Tumorentwicklung auf (Leslie et al. 2002, Gryfe et al.1997).

Ebenfalls in einem frühen Stadium kommt es zur Dysregulation des K-ras Proto-Onkogens, dem eine besondere prognostische Bedeutung zukommt. Träger dieser Mutation haben eine schlechte Prognose, unabhängig vom Stadium der Erkrankung (Leslie et al.2002, Conlin et al. 2005).

Die Mutation des Tumorsuppressorgens p53 auf Chromosom 17p hingegen scheint ein spätes Phänomen der kolorektalen Karzinogenese zu sein (Gryfe et al.1997). Es wird eine gewisse Resistenz gegenüber Radio- bzw. Chemotherapie bei Trägern dieser Mutation vermutet (Munro et al. 2005).

Außerdem spielen noch andere Chromosomenveränderungen eine Rolle wie z. B. der Allelverlust von Chromosom 18q mit Tumorsuppressorinaktivierung vom DCC-DPC4- und MADR2- Gen (Gryfe et al.1997).

1.5 Anatomie und Histologie

Das Rektum ist ca. 12 cm lang und liegt im Wesentlichen retro- bzw. extraperitoneal. Es beginnt in Höhe des 2. oder 3. Sakralwirbels. Der kraniale Teil liegt eng dem Kreuzbein an und erhält dadurch eine nach dorsal gerichtete Biegung, Flexura sacralis. Der kaudale Anteil biegt dann vor der Spitze des Steißbeins als Flexura perinealis nach hinten und unten um. Diese projiziert sich außen auf das Perineum. Im Inneren des Rektums ragen mehrere fixierte halbmondförmige Querfalten, sog. Plicae transversales recti ins Lumen hinein, die Kräftigste von ihnen, die Kohlrusch-Falte, liegt ca. 6 cm von der Analöffnung entfernt und ist mit dem tastenden Finger zu erreichen (Fleischhauer und Drenckhahn 1994).

Zu den Rektumkarzinomen werden Tumoren des Rektums, des rektosigmoidalen Übergangs und Sigmakarzinome, deren Unterrand in das Rektum hineinreicht, gerechnet (Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen 2003).

Die Grenze zwischen Kolon und Rektum wird unterschiedlich definiert. Die intraoperative Beurteilung anhand der peritonealen Umschlagsfalte ist individuell unterschiedlich und von Alter, Geschlecht und anderen Faktoren abhängig. Die präoperative Messung mit dem flexiblen Endoskop ist unzuverlässig.

Das starre Endoskop liefert zuverlässigere Angaben, wobei die Anokutanlinie als distaler Messpunkt dient. Nach dem internationalen Dokumentationssystem UICC (Union internationale contre le Cancer) von 2003 gelten dabei als Rektumkarzinome die Tumore, deren aboraler Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist.

Weiterhin erfolgt eine Teilung des Rektums in drei Drittel, wonach Tumoren im oberen Rektumdrittel bei 12-16 cm, im mittleren Drittel bei 6-12 cm und im unteren Drittel unter 6 cm ab ano liegen.

In den USA gelten Tumoren, die mehr als 12 cm von der Anokutanlinie entfernt sind, schon als Kolonkarzinome. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm (Fleig et al. 2005, Soreide und Norstein 1997, Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Kolorektale Karzinome metastasieren

- per continuitatem in das perikolische und perirektale Fettgewebe sowie in benachbarte Organe.
- lymphogen in die parakolischen, paraaortalen und inguinalen Lymphknoten (LK).
- hämatogen über den Pfortaderkreislauf in die Leber (75 %), von dort in die Lunge (15 %) und in das Skelett (5 %).

Tiefsitzende Rektumkarzinome metastasieren primär über die V. cava inferior direkt in die Lunge (Sterk 2003).

Histologisch handelt es sich zu 80-95 % um Adenokarzinome. Eine Sonderform stellt das muzinöse Adenokarzinom dar, welches in weiteren 5-10 % der Fälle vorkommt. Noch seltenere Formen sind das Siegelringkarzinom, das adenosquamöse Karzinom und das undifferenzierte Karzinom (Sarbia 2005).

Adenokarzinome werden nach ihrer glandulären Differenzierung eingeteilt. (Drüsenanteil bei G1 > 95 %, G2 50-95 %, G3 5-50 % G4 < 5 %). Alternativ kann zwischen niedrigmalignen (G1/G2) und hochmalignen (G3/G4) Adenokarzinomen unterschieden werden. Muzinöse Karzinome und Siegelringzellkarzinome werden als G3 klassifiziert. (Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen 2003).

Bei Vorliegen eines hochmalignen Tumors empfiehlt es sich, einen größeren Sicherheitsabstand nach distal einzuhalten (Hermanek und Klimpfinger 1994). Lokale Therapiemaßnahmen in kurativer Intention sind bei dieser Diagnose ebenso wie beim Nachweis einer Lymphgefäßinvasion ausgeschlossen (Hermanek 1995, Hermanek und Marzoli 1994).

1.6 Klassifikation und Stadieneinteilung

Tabelle 1 zeigt die vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) und von der UICC erstellte TNM-Klassifikation. Sie wurde zuletzt 2010 in der 7. Auflage modifiziert (UICC 2010).

Da die verschiedenen Stadien maßgeblich eine unterschiedliche prognostische Relevanz bedingen, sollten Therapieentscheidungen auf Grundlage der TNM- oder UICC-Stadien erfolgen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt im UICC Stadium I >85 %, im Stadium II 70-80 %, im Stadium III 35-65 % und im Stadium IV 5 % (Hildebrand et al. 2010).

Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor durchbricht das viszerale Peritoneum oder infiltriert andere Organe
Regionäre Lymphknotenmetastasen	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: Klassifikation des kolorektalen Karzinoms nach UICC 2010

(Tabelle modifiziert nach UICC 2010, Seite 96-98)

Tabelle 2 zeigt in der ersten Spalte die zuletzt 2010 modifizierte UICC-Stadieneinteilung. In der vorletzten Spalte ist das älteste, 1932 eingeführte System von Cuthbert Dukes eingetragen, was heute zum Teil noch gebräuchlich ist. Dies gilt jedoch - aufgrund einer schlechten Vergleichbarkeit - der TNM-Klassifikation als unterlegen.

Die Einteilung nach Astler und Collier findet neben dem UICC-System Anwendung im angloamerikanischen Raum (Astler und Collier 1954, Dukes 1932, AJCC 2002, Schölmerich und Schmiegel 2001).

Stadium	T	N	M	Dukes	MAC*
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0		B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0		B3
IIIA	T1	N1	M0	C	C1
	T2	N1	M0		
IIIB	T3	N1	M0		C2
	T4	N1	M0		
IIIC	Jedes T	N2	M0		C3
IV	Jedes T	Jedes N	M1		D

Tabelle 2: Stadiengruppierungen des kolorektalen Karzinoms (AJCC 2002)

*:MAC ist die modifizierte Astler-Collier Klassifikation

(Tabelle modifiziert nach AJCC 2002, Seite 116)

Neben der TNM-Stadieneinteilung ist eine Beurteilung des Tumorrestes am Operationssitus und am Operationspräparat wichtig. Hierbei hilft die Einteilung in Residualstadien, die in Tabelle 3 dargestellt ist.

R0	Kein Residualtumor feststellbar
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 3: Residualtumor-Einteilung (UICC 2002)

(Tabelle modifiziert nach UICC 2002, Seite 15)

Mittels einfacher rektal-digitaler Untersuchung kann ein erfahrener Untersucher bei distal gelegenen Tumoren das Ausmaß der Wandinfiltration und die Beeinträchtigung des Sphinkterapparates beurteilen und somit eine Aussage über einen möglichen Sphinktererhalt im Rahmen einer Tumorresektion machen. Hierbei wird die Klassifikation nach Mason, die in Tabelle 4 dargestellt ist, angewendet (Liersch et al. 2005).

I	Tumor mit der Mukosa verschieblich
II	Tumor mit der Darmwand verschieblich
III	Verschieblichkeit eingeschränkt, Teilfixierung
IV	Tumor fixiert
V	Fernmetastasen, disseminierte Erkrankung

Tabelle 4: Präoperative klinische Stadieneinteilung nach Mason

(Tabelle modifiziert nach Liersch et al. 2005, Seite 311)

1.7 Screening und prätherapeutische Diagnostik

Die Inzidenz des KRK steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an (Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Leider gibt es keine zuverlässigen Frühsymptome. Hinweisend und somit abklärungsbedürftig sind jedoch Blut im Stuhl, eine Anämie, abdominelle Schmerzen, die plötzliche Änderung der Stuhlgewohnheiten und eine B-Symptomatik. Im Spätstadium treten dann Ileuserscheinungen auf (Herold 2014, Renz-Polster 2001). Anerkannte Screeningmethoden sind der jährliche Test auf okkultes Blut im Stuhl, die Sigmoido- und Koloskopie, wobei letzteres als zuverlässigstes Verfahren gilt. Diese sollte bei der asymptomatischen Bevölkerung, also bei Personen, die keiner Risikogruppe für das Auftreten eines KRK angehören, ab dem 50. Lebensjahr regelmäßig durchgeführt und nach 10 Jahren wiederholt werden (Schmiegel et al. 2004, Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Besteht der Verdacht auf ein KRK sollte primär eine komplette Koloskopie mit mikrobioptischer Sicherung und Ausschluß von Zweittumoren erfolgen. Ein zuverlässiges klinisches Staging ermöglichen starre Rektoskopie, Endosonographie, CT und MRT des Abdomens, Röntgen-Thorax und eine Abdomensonographie zur Detektion von Fernmetastasen (Jauch et al. 2005).

Mit der rektalen Endosonographie als Methode der Wahl können Rektumwandinfiltration (uT-Status) und lokoregionaler Lymphknotenbefall (uN-Status)

am besten eingeschätzt werden. Dies hat entscheidenden Einfluss auf die operative Verfahrenswahl und sollte vor der Biopsie erfolgen, um die Rate eines Overstagings durch reaktive LK-Vergrößerung zu minimieren (Liersch et al. 2005).

1.8 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist die wichtigste Behandlungsmaßnahme beim primären Rektumkarzinom (Liersch et al. 2005).

In der Regel erfolgt eine kurative Therapie beim Rektumkarzinom durch eine offene Tumorresektion im Gesunden sowie eine partielle oder totale En-bloc-Entfernung des Mesorektums und damit auch des regionären Lymphabflussgebietes. Dies wird nach dem Internationalen Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom als Radikalen Resektion bezeichnet (Fielding et al. 1991, Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie sind die folgenden Operationsverfahren als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung, Tiefeninfiltration und Sphinkterfunktion erfolgt:

- die (tiefe) anteriore Rektumresektion (TAR)
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR)
- die intersphinktäre Rektumresektion

Möglichst sind kontinenzerhaltende Verfahren unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen (Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Folgende onkologische Grundsätze sollten dabei berücksichtigt werden (Schmiegel et al. 2004, Liersch et al. 2005, Leitlinienprogramm Onkologie 2014):

- Die Absetzung der A. mesenterica inferior unmittelbar distal des Abgangs der A. colica sinistra mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes.
- Bei Karzinomen des oberen Drittels die partielle Mesorektumexzision und bei Karzinomen der unteren zwei Drittel die komplette Entfernung des Mesorektums. Hierbei handelt es sich um die scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen der Fascia pelvis visceralis und parietalis.
- Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes.

Die intramurale Tumorausbreitung beträgt zwar nach distal nur wenige Millimeter; extramural, also im Mesorektum, können aber Tumorfoci bis zu 4 cm entfernt distal oder lateral vom Primarius auftreten.

- Die En-bloc-Entfernung von tumoradhärenten Organen (Multiviszzerale Resektion).
- Die Schonung der autonomen Beckennerven.

Eine besondere Bedeutung in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms gewann in den letzten Jahren die „Totale Mesorektale Exzision“ (TME) nach Heald. Die Etablierung dieser Methode konnte die Prognose des KRK deutlich verbessern und die Rate an Lokalrezidiven (LR) auf unter 10 % senken (Heald und Karanjia 1992, Heald et al. 1998, Mc Farlane et al. 1993). Das Mesorektum definiert einen Gewebeblock, in dem sich der Rektumtumor bevorzugt ausbreitet und der die drainierenden Lymphknoten enthält. Dieser wird bei der TME durch scharfe Dissektion unter direkter Sicht exakt entlang der Fascia pelvina viszeralis aus dem Becken herausgelöst. Die autonomen Nervenstrukturen im kleinen Becken sollen dabei geschont werden (Bruch et al. 2001).

Als Nachteil des Verfahrens zeigten sich durch die vollständige Ausräumung im prä-sakralen Bereich mit tiefer Anastomose häufiger Anastomoseninsuffizienzen bzw. eine verlängerte Operationszeit mit vermehrtem intraoperativen Blutverlust (Carlsen et al. 1998, Kneist et al. 2003).

Andererseits verringert die Schonung des autonomen Nervenplexus Blasenfunktionsstörungen sowie sexuelle Dysfunktion (Havenga et al. 1996). Eine partielle Mesorektumexzision wird bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels durchgeführt. Die totale Mesorektumexzision erfolgt bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels (Schmiegel et al. 2004, Liersch et al. 2005).

Ebenso wurde in den letzten Jahren die Qualität der histopathologischen Befundung verbessert. Wichtiger Bestandteil ist dabei die Validierung der TME, die Untersuchung der zirkumferentiellen Resektionsränder und die Bestimmung des Lymphknotenstatus (Liersch et al. 2005). Die 7. Auflage der UICC-TNM Klassifikation von 2010 verlangt für die Kategorie pN0 die Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten.

1.9 Adjuvante Therapie

Adjuvante Therapien haben das Ziel das Auftreten von lokalen Rezidive und Fernmetastasen zu senken, um so die Heilungschancen für den Patienten weiter zu verbessern (Folprecht und Köhne 2004).

1.9.1 Postoperative Radiotherapie (RT)

Eine alleinige postoperative Strahlentherapie hatte in nur 2 von 8 Studien einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate. In der Metaanalyse von 2157 Patienten nach alleiniger postoperativer Radiatio konnte die Lokalrezidivrate zwar von 23 auf 15 % gesenkt ($p = 0,0002$), jedoch nicht die Fernmetastasierung und die Sterblichkeit verbessert werden (Folprecht und Köhne 2004).

Eine potentielle Ursache für die geringe Effizienz der alleinigen Strahlentherapie könnte das relativ lange Zeitintervall zwischen OP und Bestrahlungsbeginn sein. Da dies häufig 6-8 Wochen betrug, kam es möglicherweise zu einer signifikanten Tumorzellproliferation. Die dadurch bedingte relative Hypoxie kann in der Folge zu einer verringerten Strahlensensitivität führen.

Die alleinige postoperative Radiotherapie kann somit nicht als adjuvante Standardtherapie angesehen werden (Budach et al. 1998).

1.9.2 Postoperative Chemotherapie (ChT)

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie ohne Radiotherapie wurde kontrovers diskutiert. Es konnte, verglichen mit einer alleinigen OP, keine Reduktion des Lokalrezidivrisikos beobachtet werden. Jedoch bewirkte die Senkung der Fernmetastasierungsrate hier ein verbessertes Gesamtüberleben (Budach et al. 1998, Link et al.1998).

In insgesamt 5 publizierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie lag das 5-Jahres-Überleben zwar jeweils 10 Prozentpunkte über dem des Kontrollarms mit alleiniger operativer Therapie. Signifikant war dieser Unterschied jedoch nur in der NSABP-R-01-Studie und dies auch nur in der Subgruppe der Männer: Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) + Semustin (MeCCNU) + Vincristin (VCR) konnte hier das 5-Jahres-Überleben signifikant von 43 auf 53 % anheben. In einer Studie der GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) zeigte sich diesbezüglich lediglich ein Trend (OP 47 % vs. OP+ ChT 57 %), sodass diese Therapieform allein nicht empfohlen wurde (Budach et al. 1998, Link et al. 1998, Folprecht und Köhne 2004).

Eine alleinige adjuvante Chemo- oder Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist nur dann indiziert, wenn eine Kontraindikation jeweils gegen eine der beiden Therapieformen besteht (Liersch et al.2005).

1.9.3 Postoperative Radio-Chemotherapie (RChT)

In den randomisierten Studien der GITSG und der NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in den achtziger Jahren wurde gezeigt, dass nach konventioneller Operation die postoperative Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie im Vergleich zur unimodalen Therapie aus entweder Strahlentherapie oder Chemotherapie neben der lokalen Kontrolle auch die Fünf-Jahres-Überlebensrate verbessern kann (GITSG 1985, Douglass et al. 1986, Krook et al. 1991, Rödel et al. 1998). Diese Studien zeigten erstmals, dass eine Kombination von postoperativer Chemo- und Strahlentherapie nicht nur die lokale Wirksamkeit der Behandlung, sondern auch die Überlebensraten signifikant steigern kann.

1991 gab das National Cancer Institute (NCI) die Empfehlung zur postoperativen RChT bei kurativ resezierten Patienten im UICC-Stadium II und III heraus (NCI 1991). 1998 wurde diese dann in einem aktualisierten Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft (CAO/AIO/ARO) ausdrücklich als Standard empfohlen, nach einer vorerst defensiven Haltung bezüglich einer Adjuvantztherapie (Rödel et al. 1998).

In der GITSG 7175-Studie wurde in 4 Studienarmen die alleinige Operation mit einer alleinigen Radiatio (40-48 Gy), einer alleinigen Chemotherapie (5-FU/+MeCCNU) und einer kombinierten RChT verglichen. Hierbei zeigten die Lokalrezidivraten und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede nach einer unimodalen Therapie (alleinige Radio- oder Chemotherapie) im Vergleich zur alleinigen OP. Die kombinierte adjuvante Therapie konnte jedoch die Lokalrezidivrate signifikant von 24 auf 11 % und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren signifikant von 46 auf 59 % verbessern (GITSG 1985, Douglass et al. 1986).

Auch in der Studie 794751 der NCCTG, welche die Radiochemotherapie mit einer alleinigen postoperativen Bestrahlung verglich, konnten eine Verminderung der Lokalrezidivrate von 25 auf 13,5 % ($n = 0,04$) und eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate von 47 auf 56 % ($p = 0,025$) nachgewiesen werden (Folprecht und Köhne 2004).

In beiden Studien wurde jedoch die Qualität der chirurgischen Verfahren kritisiert. Ausgewählte Zentren erreichten gleichwertige Raten mit alleiniger Operation unter Berücksichtigung moderner chirurgischer Radikalitätsprinzipien. Außerdem lag der Anteil der Rektumexstirpationen mit etwa 50 % sehr hoch. Durch zum damaligen Zeitpunkt moderne sphinktererhaltende Verfahren konnten bereits 80-85 % der Patienten sphinktererhaltend operiert werden. Weiterer Kritikpunkt war der relativ späte Beginn der Radiotherapie (50-80 Tage postoperativ) und die verwendete Strahlentechnik, mit nicht kollimierten, anterior-posterior/posterior-anterioren Gegenfeldern, sowie nicht nachvollziehbaren Dosisspezifikationen, was eine relativ hohe Morbidität bedingte (Rödel et al. 1998).

Statistisch signifikante Verbesserungen bezüglich des Überlebens konnten aber auch in zwei weiteren, mit heutigen strahlentherapeutischen Standards vergleichbaren Studien nachgewiesen werden (Tveit et al. 1997, Coia et al. 1999).

In der norwegischen Studie von Tveit et al. gelang es, die Lokalrezidivrate von 30 (alleinige OP) auf 12 % (RChT) und die Gesamtüberlebensrate von 50 (alleinige OP) auf 64 % (RChT) zu verbessern. Im Unterschied zu den vorangegangenen amerikanischen Studien war der zeitliche Abstand der RT zur OP kleiner und die Toxizität durch eine optimierte Bestrahlungstechnik sowie ohne zusätzliche Chemotherapiezyklen vor oder nach der Bestrahlung verringert.

Die Rate an Fernmetastasen wich in beiden Armen nicht signifikant voneinander ab, sodass die signifikante Erhöhung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens auf einer Verbesserung der lokalen Kontrolle beruht (Rödel et al. 1998).

Die Überlegenheit einer postoperativen RChT gegenüber einer alleinigen postoperativen Radiatio oder einer alleinigen OP kann als gesichert gelten (Folprecht und Kühne 2004). Sie war bis zum Erscheinen der Neuauflage der interdisziplinären Leitlinienkonferenz zum kolorektalen Karzinom im Oktober 2004 Standardtherapie in Deutschland.

Kontrovers diskutiert wurde dabei jedoch, wie Karzinome im oberen Rektumdrittel (ab 10 cm ab ano) zu behandeln sind. Nach den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft wurde für diese Patienten eine Behandlung analog zu Patienten mit einem Kolonkarzinom vorgeschlagen, ohne dass dafür jedoch prospektiv randomisierte Studien vorlagen. Hierfür sprachen die Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien, die sich ausschließlich auf Tumoren in den unteren zwei

Rektumdritteln bezogen, also bis maximal 12 cm von der Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop.

Im Leitlinienkonsensus von 2004 erfolgte dann ein starker Konsens zugunsten einer Behandlung als Rektumkarzinom. Für die Empfehlung sprachen die Ergebnisse der Studie von Tveit und der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie, die Tumoren im oberen Rektumdrittel mit einschlossen und keinen signifikanten Unterschied in der Lokalrezidivrate der unterschiedlichen Höhenlokalisationen zeigen konnten (Schmiegel et al. 2004, Folprecht und Köhne 2004, Liersch et al. 2005).

Therapieschema	Dosierung	Applikationsart und zeitliche Abfolge
A		
5-FU	500 mg/m ²	i. v. Bolus an 5 Tagen Woche 1 und 5
	450 mg/m ²	Woche 19 und 24
Radiotherapie+	45 Gy + 5,4 Gy	Woche 9 bis 14
Simultan	Boost (ED tgl. 1,8 Gy)	
5-FU	500 mg/m ²	i. v. Bolus an 3 Tagen Woche 9 und 13
B		
5-FU	225 mg/m ²	i. v. als kontinuierliche Dauerinfusion (24h) tgl. während der gesamten Radiotherapie
C		
5-FU +	1000 mg/m ²	i. v. Dauerinfusion Woche 1 und 5
Radiotherapie+	45 Gy + 5,4 Gy	perkutan Woche 1 bis 6
Simultan	Boost (ED tgl. 1,8 Gy)	
5-FU	500 mg/m ²	i. v. Bolus an 5 Tagen Woche 10, 14, 18, 22

Tabelle 5: Empfohlene Therapieschemata für die adjuvante Radiochemotherapie des KRK

A: (NCI-Schema nach NIH consensus conference 1990)

B: (O`Connell et al. 1994)

C: (Moertel et al. 1995, Sauer et al. 2004)

Die Therapie sollte 4-6 Wochen postoperativ beginnen. Allen empfohlenen Therapieschemata gemeinsam ist die 5-FU-basierte Chemotherapie, die zeitgleich zur Radiatio als kontinuierliche Infusion erfolgt. Als Standardchemotherapeutikum wird der Radiosensitizer 5-Fluorouracil eingesetzt (Liersch et al. 2005). Eine Modulation mit Leukoverin oder Levamisol hatte keine weitere Verbesserung der Prognose gezeigt (Tepper et al. 2002).

Laut NCI-Protokoll galt als strahlentherapeutischer Standard eine Dosis von 45 Gy mit Fraktionen von 5-mal 1,8 Gy pro Woche und einer Dosisaufsättigung der Hochrisikoregion um 5,4 Gy (Bölke et al. 2005). Im Unterschied dazu empfahl die Deutsche Krebsgesellschaft hier eine höhere Gesamtdosis von 50,4 Gy großvolumig, sowie eine Bestrahlungstechnik mit 4-Felderbox und individuell kollimierten Bestrahlungsfeldern (Rödel et al. 1998).

In Tabelle 5 finden sich die empfohlenen Applikationsmodi für 5-FU im Rahmen einer adjuvanten Therapie (Schmiegel et al. 2004).

Alternativ zur 5-FU-Bolusapplikation in der ersten und letzten Bestrahlungswoche kann nach O`Connell auch eine simultane 5-FU-Dauerinfusion über die gesamte Bestrahlungszeit in der Dosierung von 225 mg/m² gegeben werden. Hierdurch konnte sowohl eine Verbesserung des Gesamtüberlebens als auch der lokalen Tumorkontrolle gezeigt werden (O`Connell et al. 1994).

Aus tumor- und strahlenbiologischen Gründen sollte das Intervall zwischen OP und RChT möglichst kurz gehalten werden. Der postoperative Arm der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie berücksichtigt dies und wird als Alternative zum NCI-Schema empfohlen. Als weitere Modifikation kommt hier eine 120-Stunden-Dauerinfusion mit einer Dosierung von 1000 mg/m² in der 1. und 5. Bestrahlungswoche zum Einsatz (Liersch et al. 2005).

Die Bestrahlung erfolgt in 3- oder 4-Feldertechnik mit einer Gesamtdosis von 45-50 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy fünfmal pro Woche und einer Boost-Dosis von 5,4 Gy auf das Gebiet der ehemaligen Tumorregion. In Abhängigkeit vom Lokalrezidivrisiko kann eine Boost-Dosis bis 9 Gy appliziert werden (Richter und Feyerabend 2002). Bei fraglicher Radikalität der Operation oder gesicherter R1/R2-Resektion kann eine höhere Boostdosis bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy verabreicht werden. Die Bestrahlungsplanung erfolgt CT- und computergestützt, die Dosispezifikation erfolgt in Anlehnung an die Richtlinien der *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU). Demnach soll die minimale Isodose im Planungszielvolumen mindestens 95 % betragen und die maximale Isodose 110 % nicht überschreiten (ICRU Report 50 1993).

Zum Einsatz kommt dabei meistens eine hochenergetische Photonenstrahlung (15-20 MV).

Das Zielvolumen für eine adjuvante Bestrahlung setzt sich folgendermaßen zusammen: Die kraniale Begrenzung bildet die Oberkante des 5.

Lendenwirbelköpers, nach kaudal ist ein Sicherheitsabstand zum Tumor von 5 cm mit einzubeziehen. Nach Rektumexstirpation muß kaudal das Perineum mit einbezogen werden, nach TAR stellen die Unterkante der Foramina obturatoria, bzw. die Sitzbeinhöcker die kaudale Begrenzung dar.

Die seitliche Feldbegrenzung reicht bis 1-2 cm lateral der Linea terminalis.

Nach ventral sollte die Feldgrenze 2 cm ventraler als die ehemalige vordere Tumorgrenze liegen. Die hintere Feldgrenze der Seitenränder schließt das Os sacrum ein, umfasst also die gesamte Sakralhöhle. Nach abdominoperinealer Resektion ist mit Dünndarmschlingen auf dem Beckenboden zu rechnen, die fixiert sein können, sodass das Zielvolumen hier größer ist als nach TAR. Die standardmäßige Lagerung erfolgt in Bauchlage mit Lochbrett zur Schonung der Risikoorgane wie Blase, Vagina und Dünndarm (Scherer und Sack 1996, Sack und Thesen 1998).

1.9.4 Akute und chronische Nebenwirkungen und deren Klassifikation

Therapiebedingte Nebenwirkungen (NW) sind neben der Tumorkontrolle und dem Überleben die wichtigsten Parameter zur Beurteilung von onkologischen Therapiekonzepten (Seegenschmidt et al. 1999, Seegenschmidt et al. 2000).

Als akute Strahlenfolgen werden nach Definition der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) solche bezeichnet, die in einem Zeitraum bis 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten. Dagegen entstehen chronische Folgen erst nach 90 Tagen, oder entwickeln sich aus akuten Nebenwirkungen (Seegenschmidt und Sauer 1993, Seegenschmidt et al. 1996).

Akutnebenwirkungen sind reversibel, solange die Toleranzdosis (TD) des jeweiligen Organs nicht überschritten wird (Scherer und Sack 1996, Sack und Thesen 1998, Seegenschmidt und Sauer 1993).

Die Toleranzdosis (TD) legt die Dosis fest, bei der 5 Jahre nach dem Ende der Radiotherapie in 5 % der Fälle (TD 5/5) oder in 50 % (TD 50/5) organspezifische Spätkomplikationen erwartet werden können. Sie hängt von mehreren Faktoren ab, ganz wesentlich aber vom Volumenanteil des bestrahlten Organs (Seegenschmidt et al. 2000).

Die Dokumentation von akuten Nebenwirkungen erfolgt nach den „Common Toxicity Criteria“ (CTC), welche 1988 im Rahmen einer Konsensuskonferenz vom National Cancer Institute (NCI) entwickelt worden sind. Diese stellen eine Erweiterung, der auf

Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen ausgerichteten WHO-Kriterien dar und dienen unter anderem zur Verbesserung der Qualitätssicherung. Hierbei fanden auch die Kriterien der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) und RTOG Berücksichtigung, welche auf strahlentherapeutische Effekte eingehen. Von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) modifiziert und durch die Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) noch durch spezifische radiotherapeutische Nebenwirkungen gemäß RTOG/EORTC ergänzt, eignet sich diese Systematik zur prospektiven Dokumentation von Nebenwirkungen, sowohl alleiniger Radio- und Chemotherapien, als auch kombinierter Therapien.

Die CTC-Klassifikation stellt somit eine interdisziplinär abgestimmte Systematik zur Dokumentation von akuten Nebenwirkungen in der Onkologie dar (Seegenschmidt et al. 1999).

Die vom NCI-Institut entwickelten LENT-SOMA-Kriterien klassifizieren die chronischen Nebenwirkungen von 38 Organsystemen in einer einheitlichen Systematik. Sie eignet sich zur Dokumentation nach alleiniger Chirurgie, Radio- und Chemotherapie, aber auch nach kombinierten Therapiemaßnahmen (Seegenschmidt et al. 2000).

1.9.5 Nebenwirkungen der Therapie des Rektumkarzinoms

Die häufigsten und überwiegend radiotherapeutisch bedingten Nebenwirkungen manifestieren sich an Darm, Blase und Haut (Scherer und Sack 1996).

Darmmanifestationen äußern sich z. B. als Diarrhöen, Malabsorption, verlangsamte Peristaltik und Enteritiden. In einer Untersuchung von Rödel et al. ließ sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen Ausmaß der Diarrhöen und Volumen des bestrahlten Dünndarms nachweisen (Rödel et al. 1997).

An der Haut kommt es häufig zu Erythemen bis hin zu feuchten Epitheliolysen, manchmal sogar zu Ulzerationen und Nekrosen (Seegenschmidt 1998). Im Urogenitaltrakt kann es zu Dysurien, Zystitiden und imperativem Harndrang kommen (Trotti et al. 2003). Schwere Nebenwirkungen an der Blase hingegen sind selten: WHO-Grad 3: 5 %, WHO-Grad 4: < 1 % (Rödel et al. 2002).

Die akute Strahlenreaktion kann bei multimodaler Therapie mit 5-FU verstärkt auftreten, besonders, wenn die Zytostatikagabe nach der Bestrahlung erfolgt (Scherer und Sack 1996).

In der 1997 veröffentlichten Studie der EORTC, welche die alleinige Operation mit der postoperativen Radiotherapie verglich, wurden Akutnebenwirkungen der Stärke WHO-Grad 3 oder mehr erfasst. Hier kam es in der Gruppe der Radiotherapierten bei 20 % der Patienten zu Diarrhöen und bei 13 % zu einer Zystitis. Todesfälle aufgrund von Akutnebenwirkungen lagen unter 1 %. In dieser Studie wurden jedoch die Bestrahlungsfelder noch größer gewählt und die paraaortalen Lymphknoten mitbestrahlt, was heute nicht mehr den radiotherapeutischen Standards entspricht (Arnaud et al. 1997).

Ähnliche Häufigkeiten zeigten sich in der Studie der GITSG und der NCCTG Anfang der 90er-Jahre. Erstere, mit 46 Patienten im Kontrollarm, der MeCCNU und 5-FU als Chemotherapie und zusätzlich 5-FU als Radiosensitizer für die postoperative Radiotherapie mit 44 Gy erhielt, konstatierte folgende Nebenwirkungen ab Grad 3: 14 % Diarrhöen, 4 % Übelkeit, 26 % Leukopenien, 15 % Thrombopenien.

In der zweiten Studie mit ähnlichem Therapieregime und 101 Patienten im Radiochemotherapiearm lagen die Zahlen teilweise noch darüber: 20-21 % Diarrhöen, 4-16 % Übelkeit, 15-18 % Leukopenien, 0-4 % Thrombopenien sowie 5 % Hautmanifestationen (Krook et al. 1991, GITSG 1985, Douglass et al. 1986)

In einer Folgestudie der NCCTG 1994 von O`Connell et al., die unter anderem in zwei Radiochemotherapiearmen (n = 220; n = 214) den unterschiedlichen Therapieeffekt einer 5-FU-Bolusgabe gegen eine kontinuierliche 5-FU-Gabe testeten, ergab sich folgendes akutes Nebenwirkungsprofil: 12-24 % Diarrhöen, 0-1 % Übelkeit und Erbrechen, 11-30 % bzw. 2-30 % Leukopenien, 0-1 % Thrombopenien, 1-3 % akute Hautreaktionen. Die Gabe als Dauerinfusion zeigte sich der Bolusgabe zwar bezüglich der Prognose (Gesamtüberleben und Fernmetastasierung) überlegen, es traten hier jedoch häufiger schwere Diarrhöen auf (14 % vs. 24 %) (O`Connell et al. 1994).

Ein besonders gutes Ergebnis veröffentlichten Tveit et al. 1997, in deren Studie sich lediglich eine milde bis zu vernachlässigende Akuttoxizität (< Grad 3 nach WHO) im Radiochemotherapiearm (n = 59) herausstellte. Als einzige schwere Akutnebenwirkung kam es bei 5 % der Patienten zu Hautreaktionen (Tveit et al. 1997). Ursächlich hierfür ist am ehesten die Therapiesequenz der Radiotherapie mit 46 Gy Bestrahlungsdosis und dazu 5-FU nur an einzelnen Tagen als Radiosensitizer.

Ebenfalls hohe Raten an gastrointestinalen Akutnebenwirkungen mit 20 % Diarrhöen der Stärke WHO-Grad 3 und 6 % Tenesmen ergab eine Studie der Universität Perugia (Lupattelli et al. 1998).

Auch in der Studie der Deutschen Krebsgesellschaft (Protokoll CAO/ARO/AIO 94), welche die präoperative mit der postoperativen Radiochemotherapie zwischen 1995 und 2005 verglich, traten in beiden Gruppen noch hohe Raten an Nebenwirkungen auf, die jedoch in der Gruppe der präoperativ Behandelten signifikant geringer ausfiel (Sauer et al. 2004). Fasst man die Ergebnisse zusammen, so kam es hier zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (CTC > Grad 2) in 40 % (postoperativ) vs. 27 % (präoperativ), wobei Diarrhöen ab CTC-Grad 3 bei 18 % vs. 12 % der Patienten auftraten (Sauer et al. 2004).

Bis zu einer Gesamtdosis von 50,4-55,8 Gy und einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy kommt es in etwa 5 % der Fälle zu radiogenen Spätnebenwirkungen. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um chronische Obstipation bzw. Diarrhöen, Tenesmen, Peritonealverwachsungen mit radiogenem Ileus sowie lokalen Fibrosen, sexueller Dysfunktion und dauerhafter Blasenfunktionsstörung (Sack und Thesen 1998, Scherer und Sack 1996, Budach et al. 1998). Oberhalb von 60 Gy steigt die Wahrscheinlichkeit für radiogene Komplikationen steil an (Budach et al. 1998).

An Spätnebenwirkungen zeigte sich in einer Studie von O`Connell 1994 ein operationspflichtiger Dünndarmileus in 2-3 % der Fälle (O`Connell et al. 1994). In der NCCTG-Studie von Krook et al. 1991 kam es bei 6 % zu einem Dünndarmileus mit OP-Folge, bei 1 % zu Fibrosen und in 2 Fällen zu einer Grad-5-Nebenwirkung, welche per Definition den Tod des Patienten zur Folge hat (Krook et al. 1991). Die EORTC-Studie von 1994 zeigte an Spätnebenwirkungen in 5 % einen Dünndarmileus, in 20 % Diarrhöen und in 12 % Zystitiden (Arnaud et al. 1997). In einer Studie der Universität Perugia wurde über 6 % chronische Diarrhöen berichtet und über 4 % operationsbedürftige, radiogen bedingte Darmnebenwirkungen (Lupattelli et al. 1998).

In bereits erwähnter norwegischer Studie von Tveit et al. wurden insgesamt 5 Patienten (4 %) ileusbedingt operiert, davon waren drei Patienten (5 %) in der Gruppe der adjuvant therapierten (n = 59) und zwei Patienten (3 %) in der Gruppe ohne adjuvante Therapie (n = 70) (Tveit et al. 1997).

Erwähnt sei in diesem Zusammenhang noch die jeweils relativ geringe Anzahl an Patienten pro Studienarm, sodass ein Anteil von 5 % lediglich 2-3 Patienten entspricht.

In der großen Studie der CAO/ARO/AIO-94 von Sauer, die im Zeitraum zwischen 1995 und 2002 den Effekt der präoperativen im Vergleich zur postoperativen RChT untersucht, treten insgesamt 24 % chronische Nebenwirkungen nach postoperativer und 14 % nach präoperativer Therapie auf (Sauer et al. 2004).

Rückblickend hat die konsequente Anwendung moderner Bestrahlungstechniken unter Verwendung einer 3- oder 4-Feldertechnik mit individuellen Blöcken zur Formung der Bestrahlungsfelder in den letzten Jahren zur deutlichen Reduktion der Nebenwirkungsquote der Radiotherapie geführt (Budach et al. 1998).

1.9.6 Aktueller Stand

Bezogen auf die Therapiesequenz der unterschiedlichen Therapiemodalitäten hat ein Umdenken stattgefunden:

Bis 2004 wurden lediglich T4-Tumoren, die aufgrund des präoperativen Stagings oder explorativer Laparotomie wahrscheinlich nicht hätten R0 reseziert werden können, einer präoperativen Radiochemotherapie zum Down-Staging zugeführt (Junginger et al. 1999).

Nach zahlreichen klinischen Studien mit guten Resultaten wurde mit der S3-Leitlinie der Deutschen Konsensuskonferenz „Kolorektales Karzinom“ von 2004 die präoperative Radiochemotherapie als neuer Standard im UICC Stadium II und III empfohlen. Sie zeigte eine Überlegenheit gegenüber der postoperativen Therapie im Bezug auf die lokale Kontrolle und den Sphinktererhalt (Bölke et al. 2005, Schmiegel et al. 2004). Auch scheint sie, bei vergleichsweise höherer Compliance der Patienten und geringerer Gesamtdosis, besser toleriert zu werden (Zimmermann und Molls 2003).

Demnach gelten auch nach dem Erscheinen der neuen Leitlinien zum kolorektalen Karzinom vom Juni 2013 folgende Empfehlungen:

Im Stadium UICC II und III ist die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert (45-50 Gy in 25-28 Fraktionen).

Bei primären cT1/2 Tumoren mit fraglichem Lymphknotenbefall kann eine primäre Operation und nach histologischer Aufarbeitung im Falle von pN+ dann eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen.

Bei cT3 oder cN+ Tumoren, bei denen kein Down-Staging angestrebt wird, kann die präoperative Therapie auch als Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) vorgenommen werden. Nur bei Patienten, bei denen keine neoadjuvante RChT durchgeführt werden kann oder bei denen ein hohes Lokalrezidivrisiko aufgrund einer R1-Resektion oder eines intraoperativen Tumoreinrisses vorliegt, ist eine adjuvante Therapie indiziert (Schmiegel et al. 2004, Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Auf die neoadjuvante Therapie soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da im Fokus die Behandlungsergebnisse der postoperativen Therapieform stehen.

Abschließend sei jedoch erwähnt, dass auch nach einem Follow-Up von 11 Jahren in der bereits erwähnten Studie der Deutschen Krebsgesellschaft (CAO/ARO/AIO-94) zur neoadjuvanten versus adjuvanten Radiochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben gezeigt werden konnten (Sauer et al. 2012).

1.10 Prognostische Faktoren

Hierbei handelt es sich um von anderen Faktoren unabhängige Variablen, die den Krankheitsverlauf und somit die Prognose von malignen Erkrankungen selbstständig beeinflussen können (Hermanek 1997). Wesentlich beeinflusst wird die Prognose des KRK durch die anatomische Ausbreitung der Erkrankung, definiert durch die TNM-Klassifikation (Hermanek et al. 1989).

Weiterhin ist eine inkomplette Tumorresektion mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose verbunden (Sarbia 2005).

Auch die Qualität der Chirurgie ist ein unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben, da sie die Inzidenz von Lokalrezidiven beeinflusst, nicht aber das Auftreten von Fernmetastasen (Bagatzounis et al. 2000, Hermanek et al. 2000).

In einer multivariaten Analyse von 73 Patienten zwischen 1991 und 1998 an der Universität in Perugia wurden in Bezug auf das Gesamtüberleben und das metastasenfremde Intervall folgende Prognosefaktoren als unabhängig getestet: der präoperative CEA-Wert, die Anzahl der befallenen Lymphknoten, sowie der Anteil der befallenen Lymphknoten an der Gesamtzahl aller untersuchten Lymphknoten, das Tumorstadium und eine distale Absetzungsgrenze ≤ 1 cm.

Einen negativen prognostischen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Intervall zeigte ein fortgeschrittenes Alter, eine Hartmann-OP, eine distale Absetzungsgrenze ≤ 1 cm und weniger als 14 untersuchte Lymphknoten (Bufalari et al. 2000).

Nach Quirke et al. ist bei der TME ein tumorfreier lateraler (zirkumferentieller) Resektionsrand von größter prognostischer Relevanz. Danach liegt bei tumorbefallenem Resektionsrand der positive prädiktive Wert für die Inzidenz eines Lokalrezidivs bei 85 % (Quirke et al. 1986). Ebenfalls gesicherte Faktoren nach erfolgreicher R0-Resektion des Primärtumors sind der histologische Differenzierungsgrad oder ein Einbruch in das venöse Gefäßsystem (Hermanek et al. 2000).

Neben einer Vielzahl von wahrscheinlichen Prognosefaktoren, wie der genauen Tumorlokalisation im Rektum, einer Tumorperforation, der Lymphgefäßinfiltration, dem Geschlecht, einem erhöhtem CEA-Spiegel und der Operationstechnik, scheinen auch molekulargenetische Ereignisse von Bedeutung zu sein. In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl molekulargenetischer Marker wie z. B. Onkogene, Tumorsuppressorgene sowie andere Zellregulatoren ermittelt. Diese könnten zur genaueren Untergliederung von Tumorstadien beitragen (Schelwies 2004).

1.11 Nachsorge

Eine gezielte Nachsorge sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen der erste operative Eingriff unter kurativer Zielsetzung erfolgt ist und bei denen der Allgemeinzustand sowie die Lebenserwartung einen erneuten operativen Eingriff sinnvoll erscheinen lassen (Kreis et al. 2005).

Nach kurativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv (3-24 %) und für Fernmetastasen (25 %) (Liersch et al. 2005).

Neben dem Ziel der Rezidiverkennung dient die Nachsorge der Erkennung von Folgen angewandter therapeutischer Verfahren wie z. B. der Operation oder des Organverlustes. Auch dient sie der psychologischen Rehabilitation und stellt ein wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung des Therapieverfahrens dar.

Aus der Analyse des Verlaufs können Ansatzpunkte für eine weitere Optimierung der Therapie gewonnen werden (Hermanek et al. 1999).

80 % der Rezidive treten in den ersten 2 Jahren postoperativ auf, was wiederum auch den zeitlichen Ablauf der Nachsorge bestimmt. In den ersten 2 Jahren werden halbjährliche Untersuchungsintervalle empfohlen; nach 5 Jahren nur noch Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms (Liersch et al. 2005).

Die derzeitigen Nachsorgeempfehlungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Schmiegel et al. 2004).

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperl. Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Rö-Thorax (Kein Konsens)							+
Koloskopie ^{*2}	+				+		
Spiral-CT*							
<p>^{*1} nach adjuvanter Strahlen/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive</p> <p>^{*2} drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie</p> <p>^{*3} nur beim Rektum-Ca als Ausgangsbefund nach Abschluss der tumorspez. Therapie</p>							

Tabelle 6: Nachsorgeempfehlung für Patienten mit KRK im Stadium UICC II + III

(Tabelle 6 modifiziert nach Schmiegel et al. 2004, Seite 35)

Eine noch intensivere Nachsorge hatte in Studien lediglich einen 5-Jahres-Überlebensvorteil von 0,5-2 % ergeben (Liersch et al. 2005). Andererseits konnten in einer Studie aus dem Jahr 2014 auch nach 5 Jahren noch ein Progress bei einem von 13 Patienten nachgewiesen werden, sodass eine Verlängerung des Nachsorgeintervalls auf 10 Jahre empfohlen wird (Cottet et al. 2014).

Zusätzlich unabdingbar sind auch strahlentherapeutische Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung möglicher radiogener Spätnebenwirkungen, die auch erst mit einer Latenz von ein bis zwei Jahren auftreten können (van Aaken 2003).

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung und Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankendaten von Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1.1.1997 bis 31.12.2006 eine adjuvante Behandlung eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms am Städtischen Klinikum Lüneburg erhalten hatten.

Als Einschlusskriterium galt die Primärdiagnose Rektumkarzinom mit einer operativen Sanierung mit kurativem Ansatz sowie nachfolgender postoperativer Radiochemotherapie. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die mit palliativer Zielsetzung (Lokalrezidivbestrahlung, Bestrahlung von Fernmetastasen) behandelt worden waren.

Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit weiteren Tumorerkrankungen oder Patienten, die nur eine alleinige Chemotherapie erhalten hatten.

In Tabelle 7 sind die Ausschlussgründe im Einzelnen mit den entsprechenden Patientenanzahlen aufgeführt.

Ausschlusskriterium	Anzahl an Patienten
Rezidiv-Karzinom	11
Metastasen bei ED	4
Nicht erschienen	1
Kodierfehler bei eigentlich anderer Tumorentität	5
Radiochemotherapie abgelehnt	1
keine Rückmeldung erhalten	24
schriftliche Ablehnung	6
Aktueller Status nicht mehr zu klären	4

Tabelle 7: Ausschlusskriterien

Über den Diagnoseschlüssel wurden primär 148 Patienten erfasst, die im oben genannten Zeitraum unter der Diagnose Rektumkarzinom im Stadium UICC II und III kodiert waren. Als Grundlage für die Datenerhebung dienten die Patientenakten der

Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Städtischen Klinikums Lüneburg. Die Ermittlung der Verlaufsdaten erfolgte z. T. mittels Fragebogen, z. T. telefonisch über die weiterbehandelnden Ärzte (siehe 6.1), nach ausführlicher schriftlicher Information (siehe 6.2).

Gemäß den geltenden Datenschutzrichtlinien musste hierfür die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vorliegen (siehe 6.3 und 6.4). Im Falle der verstorbenen Patienten wurde der mutmaßliche Wille durch Angehörige eruiert. Insgesamt konnten 92 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden.

Zur Datenerhebung wurde pro Patient ein Datenblatt mit den notwendigen Parametern angelegt (siehe 6.5).

Die in den Patientenakten dokumentierten Akutnebenwirkungen, und die in den Nachsorgebriefen und auf Fragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte angegebenen Spätnebenwirkungen wurden in Anlehnung an die modifizierten CTC-Kriterien eingeordnet. Diese sind unter 1.9.4 näher erläutert.

2.2 Datenverarbeitung und Statistik

Alle erhobenen Daten wurden im Programm Microsoft Excel 2000 erfasst und gemäß der Richtlinien des Datenschutzes pseudonymisiert gespeichert. Das Programm diente außerdem der Erstellung von Diagrammen und Tabellen zur Beschreibung des Kollektivs.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Daten in das STATISTICA-Programm (Stat Soft, Inc (2011) für Windows (Software-System für Datenanalyse, Version 10) und in das Programm SPSS, Version 10, übertragen.

Zur Errechnung der Überlebens- sowie Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsraten wurde die Methode nach Kaplan-Meier im Programm SPSS verwendet. Zu den jeweiligen 5-Jahresüberlebensraten wurden die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Alle Zeitangaben beziehen sich dabei auf den Zeitpunkt der Operation.

Die Grafiken wurden im Programm STATISTICA erstellt.

Die Analyse der prognostischen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, das Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen erfolgte univariat mit Hilfe des Logrank-Tests im Programm STATISTICA. Die Einflüsse der einzelnen Faktoren untereinander wurden anhand einer multivariaten Regression nach Cox in schrittweiser Vorwärtsregression ermittelt.

Das Signifikanzniveau wurde dabei immer auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Ein Trend bestand bei $p \leq 0,1$.

Die Auswertung der Toxizitäten erfolgte deskriptiv. Die Ergebnisse wurden in Absolutzahlen sowie in Prozentzahlen angegeben. Die dazugehörigen Diagramme wurden im Programm STATISTICA erstellt.

2.3 Anzahl, Geschlecht und Alter des untersuchten Patientenkollektivs

Von den insgesamt 92 in die Studie einbezogenen Patienten waren 55 (59,8 %) Männer und 37 (40,2 %) Frauen.

Der Altersmedian lag bei 63,5 Jahren mit einer Spannweite von 30-85 Jahren (Tab.8).

Das mediane Alter der untersuchten Patientinnen betrug 63 Jahre (35-80).

Das mediane Alter der untersuchten Patienten betrug 64 Jahre (30-85).

Die größte Gruppe bildeten die Patienten der Altersstufe zwischen 50 und 79 Jahren mit einem Anteil von 83,6 % bei den Männern und 81 % bei den Frauen (Abb.1).

Am häufigsten betroffen waren hier die 60 bis 69-Jährigen, deren Anteil bei den Männern 34,5 % und bei den Frauen 32,4 % betrug.

Nur insgesamt 3,6 % der Männer und 2,7 % der Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 40 Jahre.

Alter	Frauen n = 37	Männer n = 55	Gesamt n = 92
Median	63	64	63,5
Mittelwert	61,5	62,8	61,9
Minimum	35	30	30
Maximum	80	85	85
< 50 Jahre	6 (16,2 %)	7 (12,7 %)	13 (14,7 %)
50-69 Jahre	21(58,1 %)	32 (56,7 %)	53 (57,4 %)
> 69 Jahre	10 (27 %)	16 (29,1 %)	26 (28 %)

Tabelle 8: Geschlechtsspezifische Altersstruktur des Patientenkollektivs

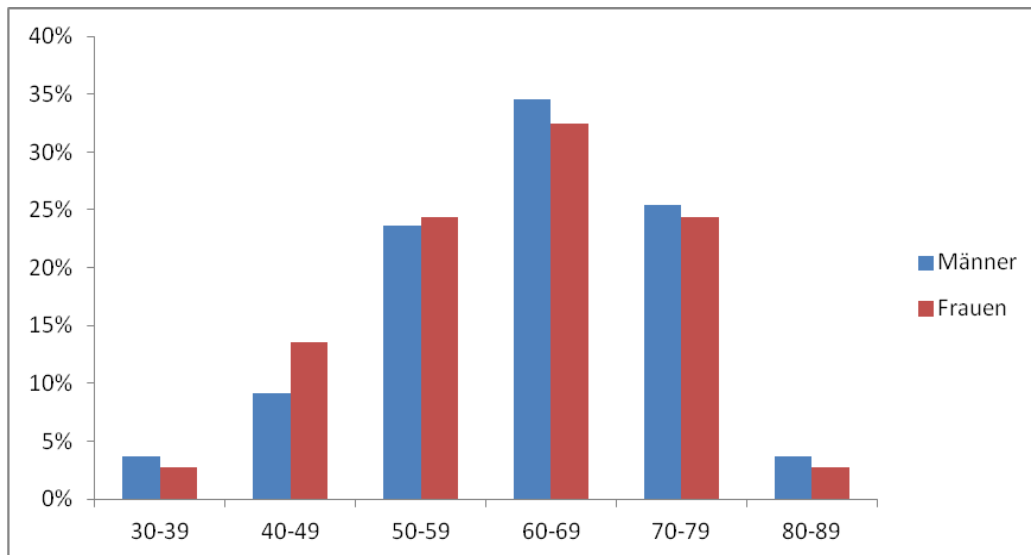


Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Altersstruktur in Dekaden

2.4 Pathologische Parameter

2.4.1 UICC-Stadien

Es wurden insgesamt 31 (33,6 %) Patienten mit Tumoren des Stadiums II und 61 (66,3 %) Patienten mit Tumoren des Stadium III nach UICC (1997) mit in die Auswertung einbezogen.

	T1 n = 2	T2 n = 19	T3 n = 68	T4 n = 3	UICC	Dukes
N0 n = 31		1*	28	2	II	B
N1 n = 40	2	13	25	0	III	C
N2 n = 21	0	5	15	1	III	C

Tabelle 9: Patientenanzahl mit Tumoren der verschiedenen Stadien

* = präoperativ cT2 N0 und somit per def. UICC I, da intraoperativ klinisch T4 (nicht histologisch bestätigt) formal UICC II und somit RchT.

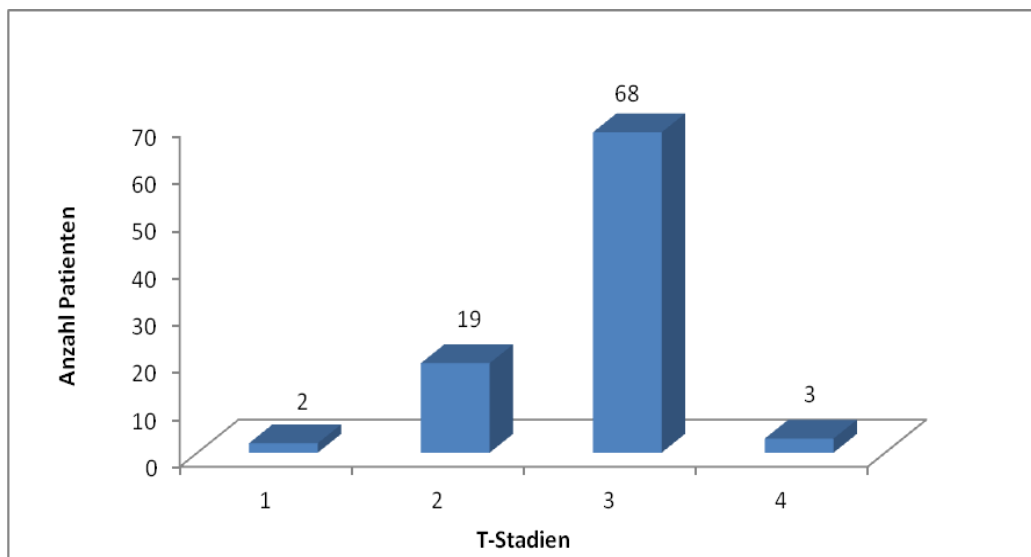


Abbildung 2: T-Stadienverteilung

Da sich beide Stadien in weitere Gruppen mit unterschiedlicher Prognose aufteilen lassen, erfolgt in Tabelle 9 eine detaillierte Aufschlüsselung der Tumorstadien. Bezogen auf die TNM-Klassifikation der UICC 1997 und der Stadieneinteilung nach Dukes ergab sich die entsprechende Anzahl von Patienten in den jeweiligen Stadien. Der größte Anteil der Tumore befand sich bei Diagnose im Stadium T3 (Abb.2). Zur weiteren Differenzierung wurden T1 und T2 sowie T3 und T4 zu einer Gruppe zusammengefasst (Tab.10). Hierbei ist zu beachten, dass in der T1/T2-Gruppe ausschließlich ein positiver Lymphknotenbefall vorliegt.

T-Stadium	n	%
T1/T2	21	22,8
T3/T4	71	77,2

Tabelle 10: T-Stadienverteilung im Stadium UICC II und III

2.4.2 Lymphknotenbefall

Aus den pathologischen Berichten wurde sowohl die Anzahl der befallenen, als auch der insgesamt untersuchten Lymphknoten erhoben. Nach UICC 1997 war die Untersuchung von mindestens zwölf Lymphknoten für eine möglichst präzise N-Stadieneinteilung gefordert.

Insgesamt lag bei 61 (66,3 %) Patienten ein positiver und bei 31 (33,6 %) Patienten kein Lymphknotenbefall vor.

Bei 37 Patienten wurden weniger als 12 Lymphknoten untersucht (Tab.11). Davon waren 8 Fälle (8,7 %) als N0 klassifiziert.

untersuchte Lymphknoten	<12	>12
N	37	55
%	40,2	59,8

Tabelle 11: Anteil der untersuchten Lymphknoten

2.4.3 Histologie und Grading

Histologisch handelte es sich um 100 % Adenokarzinome, bei neun Patienten wiesen diese eine muzinöse Komponente auf.

Den höchsten Anteil machten G2-Tumore mit 77,2 % aus. 5,4 % waren G1, 17,4 % G3-Tumore (Tab.12).

Grading	G1	G2	G3
n	5	71	16
%	5,4	77,2	17,4

Tabelle 12: G-Stadienverteilung

2.4.4 Blut und Lymphbahninvasion des Tumors

Zur Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa des Tumors lagen nicht in allen pathologischen Berichten Angaben vor. Erfasst worden war das Kriterium der mikroskopischen Lymphgefäßinvasion bei insgesamt 86 (93,4 %) Patienten, wobei diese bei 16 (17,3 %) Patienten beschrieben wurde und 70 (76 %) der Patienten invasionsfrei waren.

Angaben zu einer Hämangiosis carcinomatosa fanden sich ebenfalls bei 84 Patienten, wobei 18 (19,6 %) mit und 66 (71,7 %) ohne Befall waren.

2.4.5 Resektionsstatus

Bei 85 Patienten war laut histopathologischem Bericht eine R0-Resektion erfolgt. Ein Patient wurde R1-reseziert.

Bei sechs Patienten wurde zum Resektionsstatus keine Angabe gemacht.

2.4.6 Tumorgröße

Die maximale Tumorgröße des operierten Tumors wurde dem histopathologischen Bericht entnommen. Der Median betrug 4,5 cm mit einer Spanne von 1,7 cm-10 cm. Bei zwei Patienten fehlte die Angabe der maximalen Tumorgröße. Bei einem Patienten wurde ein zerfallener Tumor dokumentiert.

2.4.7 Tumorlokalisation

Einen wesentlichen Einfluss auf die Ausbreitung des Tumors und somit die Therapiemöglichkeiten und die Prognose der Erkrankung wie auch die Lebensqualität des Patienten hat die Lokalisation des Tumors.

Das Rektum wird nach der Entfernung von der Anokutanlinie in Drittel geteilt.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Abstand des Tumorunterrandes von der Anokutanlinie am äußeren Rand des Analkanals, das heißt ca. 2 cm distal von der Linea dentata. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv hatten 41 (45 %) Patienten einen hochsitzenden Tumor (> 12 cm), bei 40 (43 %) Patienten befand sich das Karzinom im mittleren Abschnitt des Rektums (7-12 cm). Tiefsitzend (< 7 cm) lag der Tumor bei 9 (10 %) Patienten (Abb.3).

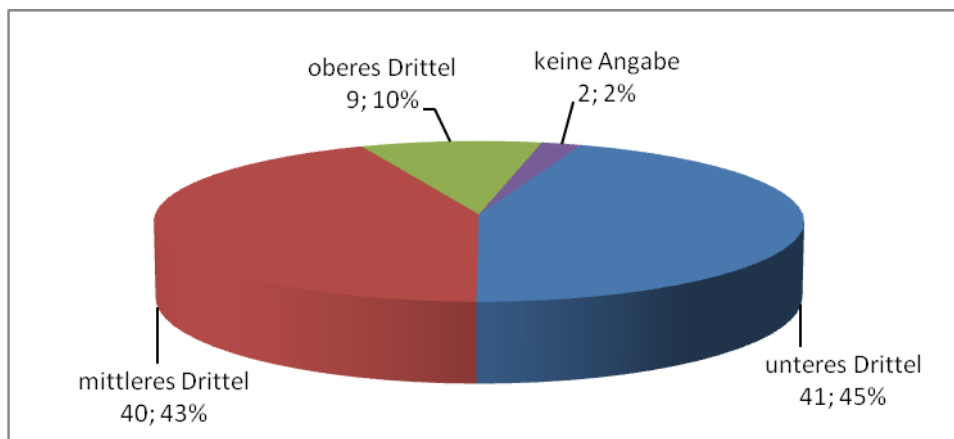


Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisation im Rektum

2.5 Chirurgische Parameter

2.5.1 Operationsort

78 (84,8 %) der insgesamt 92 Patienten wurden in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Städtischen Klinikums Lüneburg operiert.

14 (15,2 %) Patienten wurden postoperativ zur adjuvanten Therapie aus 11 verschiedenen umliegenden Kliniken zugewiesen.

2.5.2 Operationstechniken

Bei 55 Patienten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt.

34 Patienten erhielten eine abdominoperineale Rektumexstirpation.

Bei 3 Patienten wurde aufgrund der Größe des Tumors bzw. des Befallsmusters eine erweiterte Hemikolektomie links, jeweils mit Sphinktererhalt, durchgeführt.

In der Abteilung für Chirurgie des Städtischen Klinikums Lüneburg wurde im Zeitraum von 1997 bis 2006 eine totale mesorektale Exstirpation standardmäßig durchgeführt.

Bei 5 der 14 von auswärts zugewiesenen Patienten wurde die Durchführung einer TME im Arztbrief erwähnt. In 9 Fällen wurde keine genaue Angabe zur OP-Technik gemacht.

Insgesamt wurden 58 Patienten primär sphinktererhaltend und 34 Patienten nicht-sphinktererhaltend operiert

2.6 Radiotherapie

2.6.1 Zeitintervall OP- Beginn Radiotherapie

Bezogen auf alle Patienten begann die Radiotherapie frühestens 22 Tage und spätestens 164 Tage postoperativ. Der Median für das Intervall zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie betrug 57 Tage.

Die Radiotherapie wurde je nach Behandlungsschema zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. 38 Patienten wurde nach dem zum damaligen Zeitpunkt empfohlenen NCI-Protokoll von 1990 behandelt, mit Beginn der Radiotherapie parallel zum 3. Chemotherapie-Zyklus. Der Median betrug hier 96 Tage mit einer Spannweite von 70-164 Tagen. Bei den meisten Patienten begann die Therapie zwischen 80 und 99 Tagen postoperativ (Abb.4).

Der Arm I der CAO/ARO/AIO-94-Studie nach Sauer galt als weiteres

Behandlungskonzept, mit Beginn der Radiotherapie bereits zum ersten Chemotherapie-Zyklus. Danach wurden 54 Patienten behandelt. Im Median begann diese 41 Tage postoperativ mit einer Spannweite von 22-115 Tagen. Dabei wurde am häufigsten zwischen 40 und 59 Tage postoperativ mit der Radiotherapie begonnen (Abb.4).

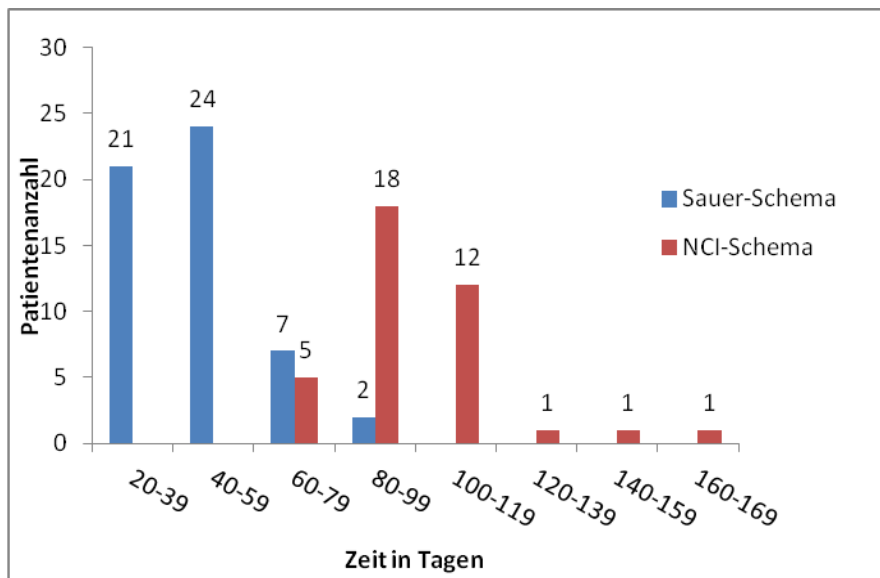


Abbildung 4: Zeit zwischen OP und Beginn RT im Vergleich Sauer vs. NCI-Schema

2.6.2 Dosierung und Technik

Entsprechend der damals geltenden Empfehlungen (ICRU Report 50 1993, ICRU Report 62 1999) wurde eine Bestrahlungsdosis von 45 bis 50 Gray (Gy) in Einzeldosen von 1,8 Gy fünfmal wöchentlich auf das Gebiet der ehemaligen Tumorregion und der Lymphabflussgebiete verabreicht. Zusätzlich erfolgte eine Boostdosis von 5,4 Gy auf das Gebiet der ehemaligen Tumorregion.

Bei allen Patienten erfolgte eine 3-dimensionale, computergestützte Bestrahlungsplanung, wonach eine Bestrahlung mit hochenergetischen Röntgenstrahlen (12 MV Photonen eines Linearbeschleunigers) in Mehrfeldertechnik (3- oder 4-Felder) durchgeführt wurde.

Das Zielvolumen beinhaltete die Primärtumorregion, die Sakralhöhle, die Vorderfläche des os sacrum, die dorsalen Anteile der Blase, Prostata bzw. Vagina sowie die präsakralen und iliakal-kommunen Lymphknoten.

In 84 Fällen (91,3 %) erfolgte die Bestrahlung in Bauchlage mit Bauchbrett zur Verlagerung des Dünndarms aus dem Bestrahlungsfeld und zur Schonung der

Harnblasenvorderwand. 7 Patienten lagen auf dem Rücken, in einem Fall wurde kein Bauchbrett verwendet.

2.6.3 Dosiswerte der Bestrahlung

Folgende Anzahlen von Patienten haben die in Tabelle 13 aufgeführten Gesamtbestrahlungsdosen (Beckenbestrahlungsdosis + Boostdosis) erhalten. Im Median erhielten die Patienten 50,4 Gy (Minimum 25,2 Gy; Maximum 57,6 Gy).

54,3 % erhielten 50,4 Gy. 38 % erhielten 55,8 Gy (Tab.13).

< 45 Gy	45 Gy	50,4 Gy	54	55,8	57,6
4	1	50	1	35	1
4,3 %	1 %	54,3 %	1 %	38 %	1 %

Tabelle 13: Applizierte Gesamtbestrahlungsdosen der 92 Patienten.

4 Patienten erhielten weniger als 45 Gy. Bei 4 Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Ein Patient brach die Therapie auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen ab.

Ein Patient erhielt 45 Gy Beckenbestrahlung ohne Boost aufgrund von Nebenwirkungen.

Die Beckenbestrahlung betrug in 39 Fällen 45 Gy und in 49 Fällen 50,4 Gy.

Bei 74 Patienten wurde eine Boostbestrahlung verabreicht; diese betrug im Median 5,4 Gy. In 18 Fällen wurde kein Boost verabreicht.

Bei einem Patienten waren aus technischen und organisatorischen Gründen nur 2 statt 3 Boostfraktionen erfolgt (3,6 Gy).

Ein Patient erhielt zur Kompensation einer relativ langen Gesamtbehandlungszeit 4 Boostfraktionen (7,2 Gy).

Einmalig wurde ein Boost von 10,8 Gy aufgrund eines T4/R1-Status verabreicht.

2.6.4 Verlauf der Radiotherapie

Insgesamt gab es 5 (5,4 %) Therapieabbrüche. 4 davon erfolgten aus medizinischen Gründen; einer aus persönlichen Gründen.

Therapiepausen wurden bei 5 (5,4 %) Patienten aufgrund von Nebenwirkungen bzw. eines schlechten Allgemeinzustandes eingelegt. Die Dauer der Pause lag im Median

bei 10 Tagen mit einer Spannweite von 4-12 Tagen.

2.6.5 Dauer der Radiatio

Als Dauer der Radiatio wurde das Intervall zwischen erster und letzter Bestrahlung in Tagen berechnet. Pausen wurden nicht subtrahiert.

Der Median lag bei 42 Tagen mit einer Spannweite von 18-53 Tagen.

2.7 Chemotherapie

Es erfolgte 4-8 Wochen postoperativ eine 5-FU-basierte Chemotherapie von 6 Zyklen über jeweils 5 Tage, die in Anlehnung an 2 verschiedene, zum damaligen Zeitpunkt empfohlene Therapieschemata, durchgeführt wurde.

Nach der NCI-Empfehlung von 1990 erfolgte die Chemotherapie mit 6 Zyklen je 450-500 mg/m² 5-FU als Bolusgabe (Abb.5). Die Radiotherapie wurde dann parallel zum 3. und 4. Chemotherapie-Zyklus durchgeführt, welcher dann jeweils nur 3 Tage andauerte.

Insgesamt 32 Patienten erhielten eine Therapie in Anlehnung an das NCI-Schema. Hierbei kam es in vier Fällen zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen, jeweils einmal nach dem 1., 2. und 3., sowie einmal nach dem 4. Zyklus.

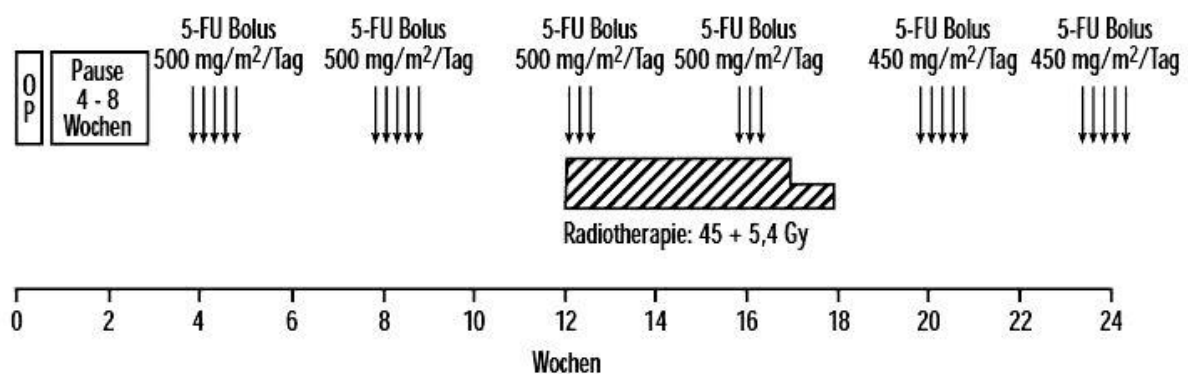


Abbildung 5: RChT-Schema nach NCI-Empfehlung

(Abbildung nach Junginger et al. 1999, Seite S. 699
die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. R. Sauer
Universität Erlangen)

53 Patienten wurden in Anlehnung an das Radiochemotherapie-Schema entsprechend dem Arm I der CAO/ARO/AIO-94-Studie behandelt, welches sich bis zum Ende der 90er-Jahre als Alternative zum NCI-Schema durchgesetzt hatte und eine 5-FU Dauerinfusion sowie einen engen zeitlichen Abstand der RT zur OP beinhaltet (Rödel et al. 1997) (Abb.6).

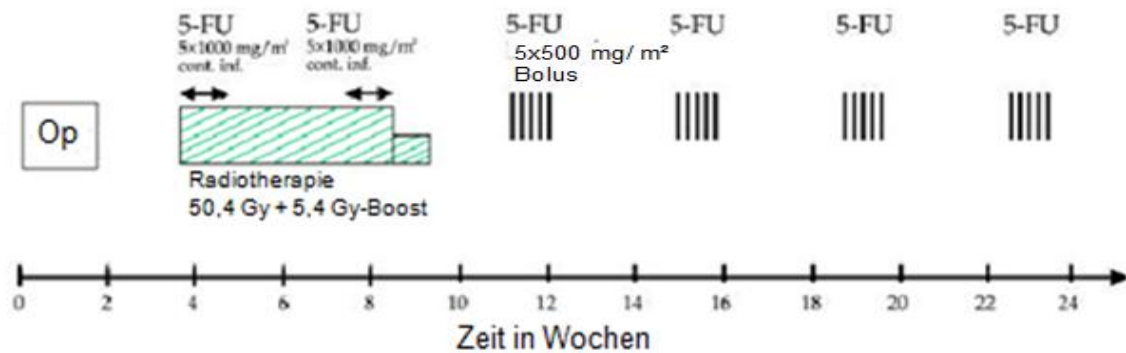


Abbildung 6: Alternatives RChT-Schema nach Sauer

(Abbildung modifiziert nach Sauer et al. 2001, Seite 175)

Die Radiatio wird hier bereits zum ersten Chemotherapie-Zyklus gestartet. Die ersten beiden Zyklen erfolgen dabei mit 1000 mg/m^2 5-FU als Dauerinfusion über 120 Stunden während der ersten und fünften Woche Radiotherapie.

Insgesamt 7 Patienten brachen die Therapie ab, 2 Patienten nach dem 1. Zyklus, 1 Patient nach dem 3. Zyklus und 4 Patienten nach dem 4. Zyklus.

Da es zum damaligen Zeitpunkt keine einheitlichen Richtlinien zur Durchführung der Chemotherapie gab; diese zum Teil ambulant erfolgte, oder bereits in der Reha-Klinik begonnen worden war, fanden sich bei der Auswertung unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen innerhalb einer Therapie, sodass nicht immer eine eindeutige Zuordnung zu einem Schema möglich war.

2 Patienten hatten die Durchführung einer Chemotherapie aus persönlichen Gründen abgelehnt, sodass insgesamt 90 Patienten ausgewertet wurden.

Zyklus 1+2		Zyklus 3+4		Zyklus 5+6	
500 mg/m ²	Bolus n=19	500 mg/m ²	Bolus n=17	450-500 mg/m ²	Bolus n=17
	Dauer n=13		Dauer n=15		Dauer n=15

Tabelle 14: Patientenanzahl in Bezug auf Dosierung und Applikation nach NCI-Empfehlung

Zyklus 1+2		Zyklus 3+4		Zyklus 5+6	
1000 mg/m ²	Dauer n=53	450-500 mg/m ²	Bolus n=17	450-500 mg/m ²	Bolus n=17
		1000 mg/m ²	Dauer n=36	1000 mg/m ²	Dauer n=36

Tabelle 15: Patientenanzahl in Bezug auf Dosierung und Applikation nach Arm I der Sauer-Studie

Nicht eindeutig einem Schema zuzuordnen waren 3 Patienten mit folgendem Ablauf:

- 1 Zyklus 500 mg/m² im Bolus, da kein Port_5 Zyklen 1000 mg/m² Dauerinfusion, RT wegen postoperativer Anastomoseninsuffizienz zu Zyklus 3
- 2 Zyklen 375/20 mg/m² 5-FU/Folinsäure im Bolus_4 Zyklen 1000 mg/m² Dauerinfusion, RT zu Zyklus 3
- 2 Zyklen 500 mg/m² im Bolus_ 4 Zyklen 1000 mg/m² Dauerinfusion, RT zu Zyklus 3

2 Patienten wurden in Anlehnung an das MayoClinic-Schema behandelt:

- 6 Zyklen 5-FU-Folinsäure 425/20 mg/m² als Bolusgabe.

Aufgrund von Nebenwirkungen oder postoperativen Komplikationen und somit zeitlich verzögertem Beginn der Radiotherapie entspricht in insgesamt 3 Fällen die Zuordnung zum Radiotherapiekonzept nicht der Zuordnung zum Chemotherapiekonzept.

2.8 Erfassung der Nebenwirkungen

Die Angaben zu Akut- und Spätnebenwirkungen wurden den Akten der Strahlentherapie entnommen, bzw. durch Fragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte ermittelt. Sie wurden den Schweregraden 1-4 der modifizierten CTC-Kriterien wie folgt zugeordnet (Seegenschmidt und Sauer 1993).

- Grad 1: Nebenwirkungen klingen spontan ohne spezielle Therapie ab, Primärtherapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.
- Grad 2: Nebenwirkungen lassen sich ambulant medikamentös behandeln, verursachen keine wesentliche Verzögerung, Dosis-Modifikation oder Therapieunterbrechung.
- Grad 3: Hospitalisierung zur Einleitung von intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen einschließlich chirurgischer Eingriffe mit Verzögerung oder Unterbrechung der Therapie > 7 Tage und/oder Dosismodifikation > 10 %.
- Grad 4: Nebenwirkungen können innerhalb kurzer Zeit zum Tod des Patienten führen und erfordern sofortige intensivmedizinische Maßnahmen und einen Behandlungsabbruch.
- Grad 5: Tod des Patienten infolge therapiebedingter Nebenwirkungen.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Dokumentation primär und auch im Verlauf zum Teil von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt wurde. Außerdem kam es in Einzelfällen zu wechselnden Therapiekonzepten der weiterbehandelnden Kollegen bzw. in den verschiedenen Therapieeinrichtungen, sodass insgesamt ein eventueller Genauigkeitsverlust nicht auszuschließen ist.

2.9 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungszeit ist definiert als der Zeitraum zwischen Datum der OP und Todesdatum des Patienten bzw. Datum der letzten eruierten allgemeinen Nachsorgeuntersuchung. Das Auftreten folgender Ereignisse wurde erfasst:

- Lokalrezidiv
- Lymphknotenfiliae
- Fernmetastasen
- Spätkomplikationen oder Zweittumore
- Nebenwirkungen der Radiotherapie

Im Falle des Todes eines Patienten wurde erfasst, ob die Ursache tumorbedingt, lokalrezidiv- oder fernmetastasenbedingt oder nicht-tumorbedingt war.

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten belief sich auf 75 Monate bei einer Spannweite von 10-171 Monaten.

3. Ergebnisse

Die Ermittlung der Überlebenskurven erfolgte mittels einer Kaplan-Meyer-Analyse unter Berücksichtigung auch zensierter Daten. Dies sind Daten von Patienten, von denen nur bis zu einem definierten Zeitpunkt gesicherte Überlebensdaten vorlagen. Ein Lokalrezidiv bzw. eine Fernmetastasierung wurde dann als gesichert gewertet, wenn ein histologischer Befund vorlag, oder in der Bildgebung (Sonographie, CT) der hochgradige Verdacht bestand, aufgrund des schlechten Zustandes des Patienten aber keine histologische Sicherung mehr erfolgte.

3.1 Gesamtüberleben (GÜ)

Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als die Zeitspanne zwischen Operationsdatum und Sterbedatum, mit einbezogen wurde hier auch das Ereignis Tod aus anderer Ursache.

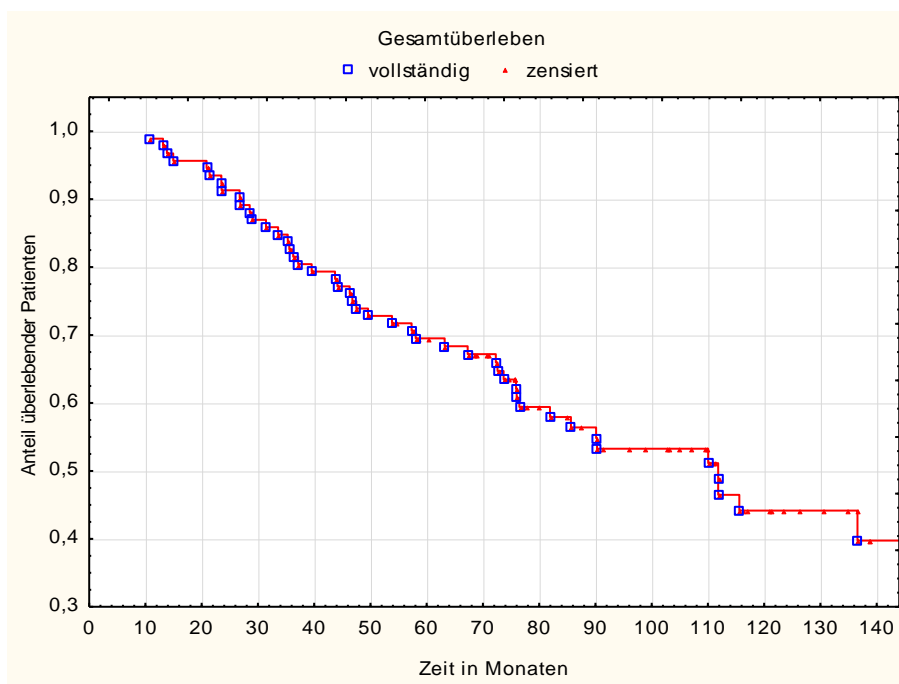


Abbildung 7: Gesamtüberleben

Von den insgesamt 92 Patienten sind bei einem medianen Follow Up von 75 Monaten (10-171 Monate) insgesamt 45 (48 %) Patienten verstorben.

75,6 % (n = 34) starben davon aufgrund eines lokalen oder systemischen Tumorrezidivs, die restlichen 24,4 % (n = 11) starben aus anderer Ursache.

Das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei 69 % (Abb.7) mit einem

Standardfehler von 4 % nach der Methode von Kaplan-Meyer. Das ermittelte 95%-Konfidenzintervall in diesem Beobachtungszeitraum beträgt 59-79.

Die mediane Überlebenszeit aller Verstorbenen liegt bei 46 Monaten mit einer Spannweite von 10 bis 136 Monaten.

Das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren betrug 72 %.

3.2 Krankheitsfreies Überleben (KÜ)

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und dem Wiederauftreten der Erkrankung entweder als Lokalrezidiv oder als Fernmetastase. Eingeschlossen wurden auch die Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, ohne dass bis dahin ein Progress nachgewiesen werden konnte.

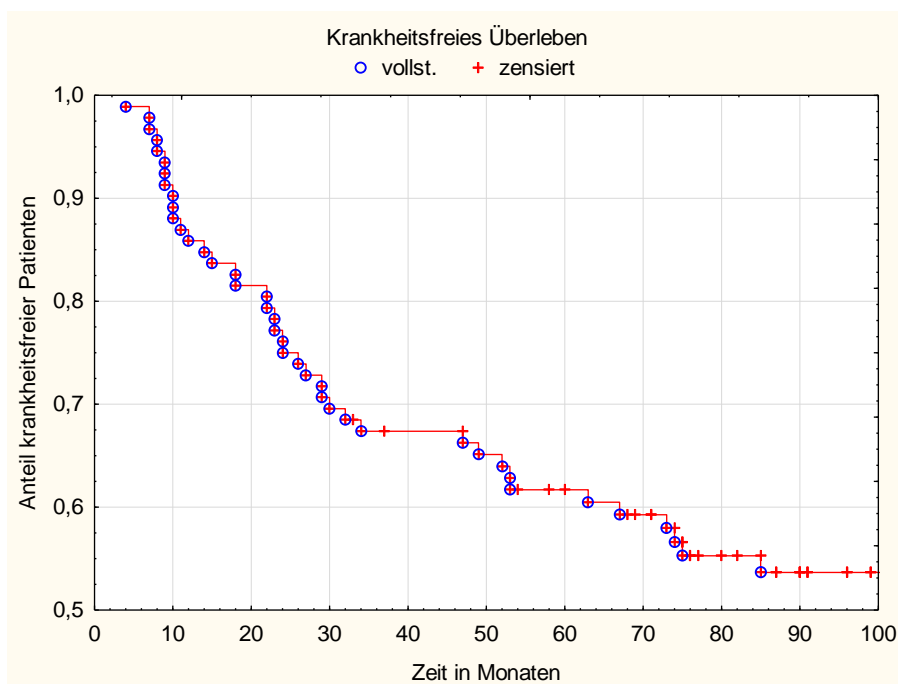


Abbildung 8: Krankheitsfreies Überleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es bei 41 Patienten zu einem Krankheitsprogress, daran verstorben sind 34 Patienten. Das mediane krankheitsfreie Überleben der Patienten mit Progress betrug 23 Monate (Spannweite 4-85 Monate). Nach 60 Monaten waren über 85 % der Progressionen bereits erfolgt. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben lag bei 62 % (3J 67 %), mit einem Standardfehler von 5 % (95%-KI: 52-72) (Abb.8).

Somit ist es bei 38 % (n = 35) der Patienten in dieser Zeit zu einem Krankheitsprogress, entweder als Lokalrezidiv und- oder als Fernmetastase gekommen.

3.3 Lokalrezidivfreies Intervall (LI)

Das lokalrezidivfreie Intervall beschreibt den Zeitraum vom Operationstag bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs.

Bei 13 (14 %) von 92 Patienten trat im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv auf. 86 % blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei.

Die Diagnose wurde dabei zwischen dem 9. und 84. Monat, im Median nach 28 Monaten gestellt. Nach einem Jahr waren erst 23 % der insgesamt 13 Lokalrezidive aufgetreten, nach 3 Jahren und 5 Jahren 61 %. Danach kam es noch bei 5 (38 %) Patienten zum Auftreten eines Lokalrezidivs.

Die lokale Tumorkontrolle bzw. das lokalrezidivfreie Intervall nach 5 Jahren betrug 90,7 % mit einem Standardfehler von 3,1 % (95%-KI: 83-96) (Abb.9).

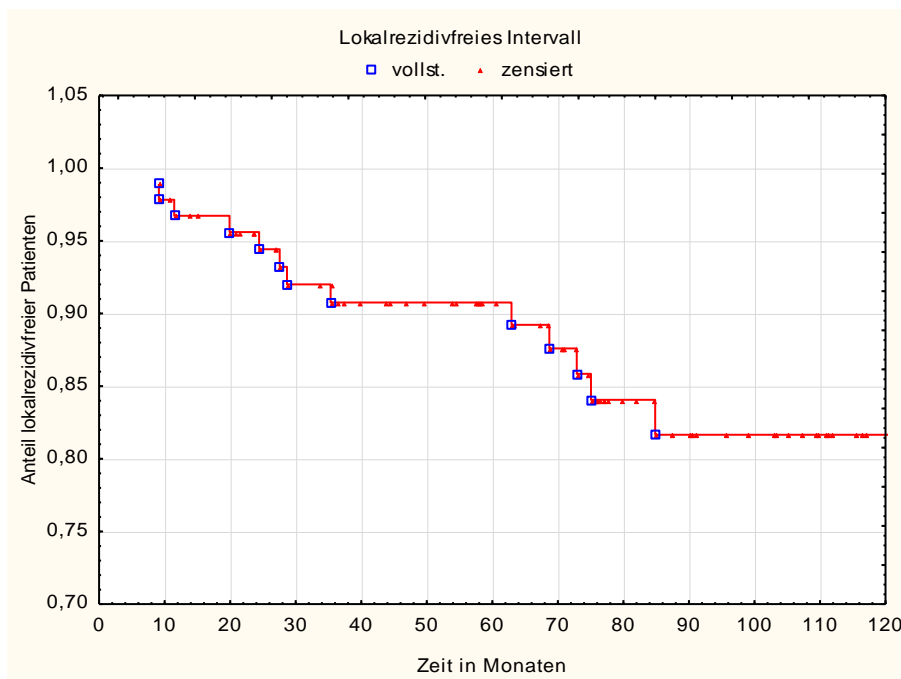


Abbildung 9: Lokalrezidivfreies Intervall

4 % (n = 4) der insgesamt 14 % (n = 13) Lokalrezidivpatienten zeigten ein alleiniges LR, 10 % (n = 9) waren zusätzlich von einer Fernmetastasierung betroffen.

Das mediane Überleben nach Auftreten eines Lokalrezidivs betrug 9 Monate; nach Auftreten nur der alleinigen Lokalrezidive 22 Monate.

3.4 Fernmetastasenfreies Intervall (FI)

Der Zeitraum bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung betrug im Median 23 Monate, mit einer Spannweite von 4 bis 108 Monaten.

Insgesamt entwickelten 37 (40 %) von 92 Patienten Fernmetastasen; metastasenfrei nach 5 Jahren waren insgesamt 64,6 % (SF 5 %, 95%-KI: 54-74) (Abb.10). Am Ende der Beobachtungszeit waren noch 4 von 37 Patienten am Leben.

In 28 von 92 Fällen traten die Fernmetastasen allein auf (30 %); bei 9 Patienten (10 %) in Koinzidenz mit einem Lokalrezidiv. Das mediane Überleben nachdem Auftreten einer Fernmetastasierung betrug 14 Monate.

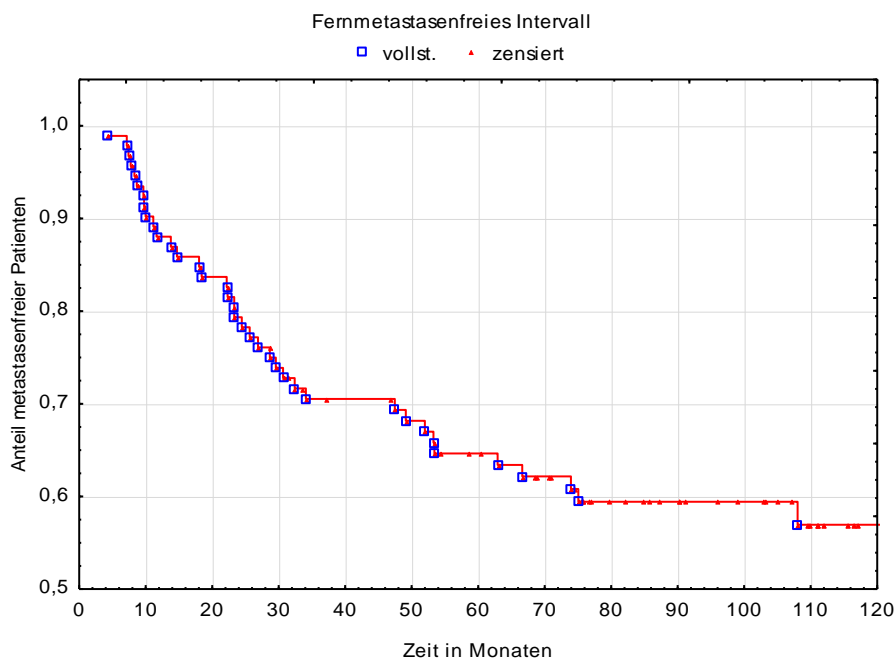


Abbildung 10: Fernmetastasenfreies Intervall

3.5 Akute Nebenwirkungen der RChT

Im Folgenden wurden die akuten Nebenwirkungen an Darm, Blase und an der Haut, sowie deren Verteilung auf das Gesamtkollektiv genauer betrachtet.

Grad-5-Nebenwirkungen traten nicht auf.

3.5.1 Akute Darmnebenwirkungen

Als akute Darmnebenwirkung wurden Diarrhöen, z. T. mit Blut- oder Schleimauflagerungen, Tenesmen und erhöhter Stuhldrang erfasst. Betroffen waren insgesamt 71 Patienten. Am häufigsten kam es zum Auftreten einer Grad-2-

Nebenwirkung (39 %, n = 26). Eine Grad-3-Reaktion nach den Kriterien der CTC trat bei insgesamt 12 % der Patienten (n = 11) auf. Zu einer Grad-4-Reaktion mit sofortigem Abbruch der Therapie kam es bei 3 % der Patienten (n = 3) (Abb.11).

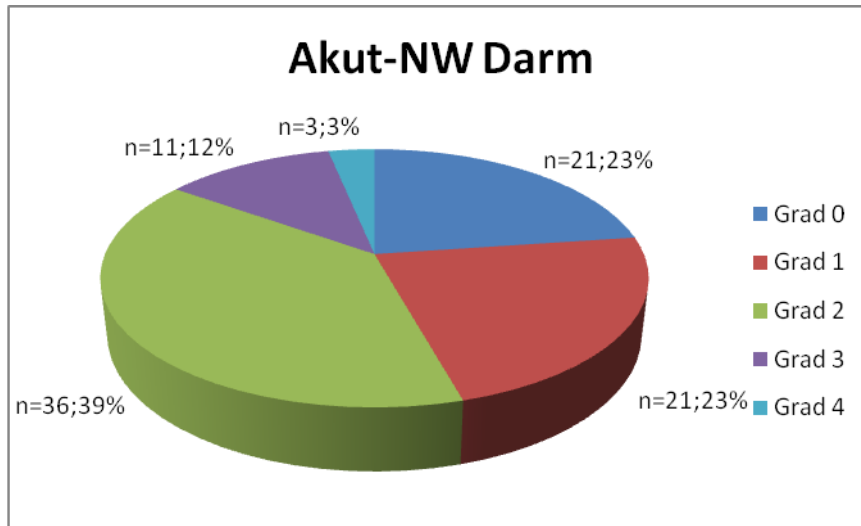


Abbildung 11: Gastrointestinale Akuttoxizität der RChT im Gesamtkollektiv (n = 92)

Die Rate der Darmnebenwirkungen zeigte sich abhängig vom Operationstyp (Tab.16). Es fiel auf, dass die TAR deutlich häufiger mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden war. Nur 9 % der TAR-Patienten (n = 5) hatten gar keine Darmnebenwirkungen; bei der APR waren es 47 % (n = 16). Hier traten außerdem keine höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) auf.

Grad der NW	55 TAR		34 APR	
	n	%	n	%
0	5	9	16	47
1	10	18	11	32
2	28	51	7	20
3	9	16	-	-
4	3	3	-	-

Tabelle 16: Anzahl und Grad der Darmnebenwirkungen je nach OP-Typ

3.5.2 Akute Blasen Nebenwirkungen

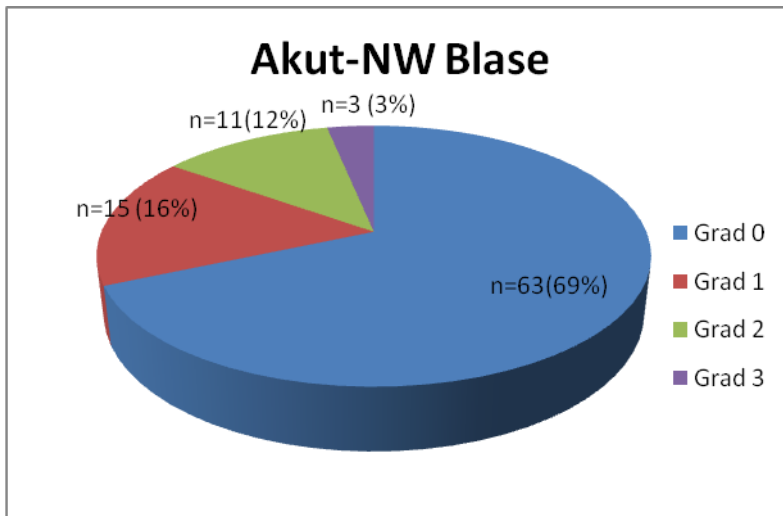


Abbildung 12: Akuttoxizität der RChT an der Harnblase im Gesamtkollektiv (n = 92)

Als Grundlage dienten hier die subjektiven Angaben der Patienten im Hinblick auf Miktionsbeschwerden wie zum Beispiel Dysurie, Pollakisurie, erhöhter Harndrang, Nykturie oder Inkontinenz.

Insgesamt waren jedoch nur 29 von 92 Patienten betroffen, und somit weniger häufig als bei den Darmnebenwirkungen.

Am häufigsten litten die Patienten hier unter einer Grad-1-Nebenwirkung. Grad-4-Nebenwirkungen traten gar nicht auf (Abb.12).

3.5.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut

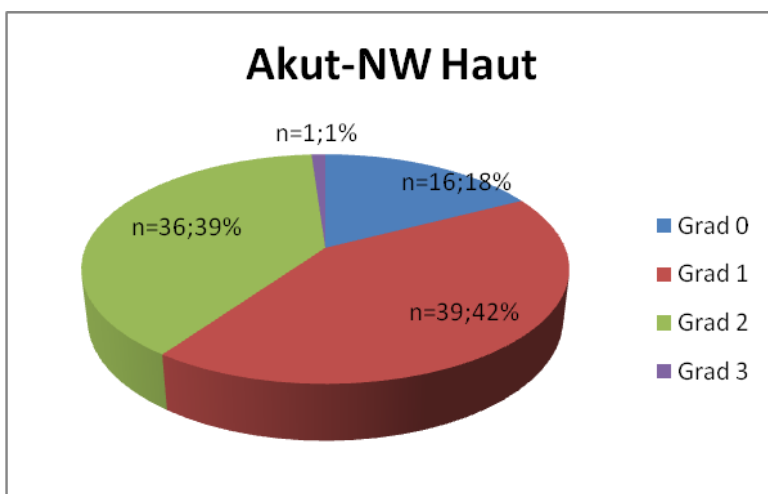


Abbildung 13: Akuttoxizität der RChT an der Haut im Gesamtkollektiv (n = 92)

An Hautnebenwirkungen im Bestrahlungsgebiet wurden dokumentiert ein Erythem mit zum Teil Hyperpigmentation, Rhagaden, trockene oder feuchte Epitheliolysen. Insgesamt 76 Patienten litten unter Hautnebenwirkungen. Fast die Hälfte aller Patienten (n = 39) wiesen zumindest eine Grad-1-Nebenwirkung auf, 39 % (n = 36) eine Grad-2-Nebenwirkung und 18 % (n = 16) hatten gar keine Nebenwirkungen. Auch hier wurden keine Grad-4-Nebenwirkungen dokumentiert (Abb.13).

Am deutlichsten zeigte sich ein Unterschied in der Häufigkeit von Grad-2-Nebenwirkungen. Diese traten bei 32 % der Patienten (n = 18) mit TAR auf, im Vergleich dazu bei 50 % der Patienten (n = 17), die nicht sphinktererhaltend operiert wurden (Tab.17).

Grad der NW	TAR		APR	
	n	%	n	%
0	11	20	5	14
1	25	45	12	35
2	18	32	17	52
3	1	2	-	-
4	-	-	-	-

Tabelle 17: Anzahl und Grad der Hautnebenwirkungen je nach OP-Typ

3.5.4 Häufigkeit aller Nebenwirkungen

In der folgenden Abbildung 14 sieht man die Verteilung aller erfassten Nebenwirkungen auf das Gesamtkollektiv. Hierbei addieren sich die einzelnen Nebenwirkungen aufgrund von Mehrfachnennungen auf über 100 %. Am häufigsten traten Haut- und Darmnebenwirkungen auf, nur 4,3 % der Patienten (n = 4) hatten keine Nebenwirkungen (Abb.14).

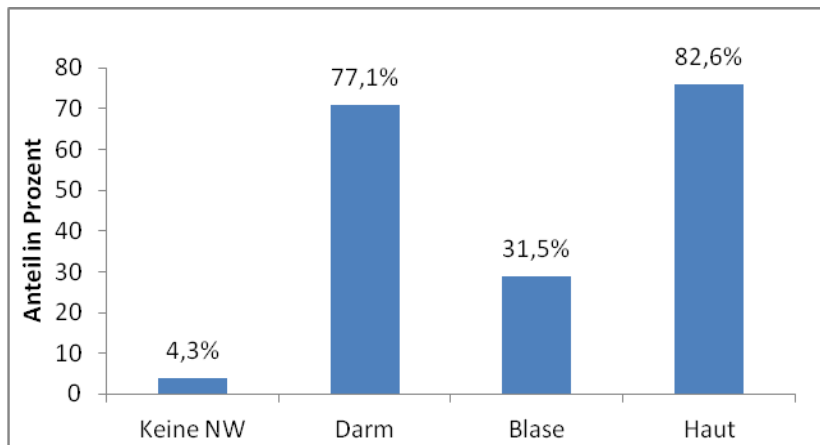


Abbildung 14: Verteilung aller NW aufs Gesamtkollektiv

3.5.5 Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen

Aufgrund des unter 2.8. erläuterten möglichen Genauigkeitsverlustes wurden alle schweren Nebenwirkungen (\geq Grad 3) noch einmal isoliert ausgewertet.

Insgesamt litten 26 % der 92 Patienten ($n = 24$) unter einer Grad-3- oder 4-Nebenwirkung. 17 Patienten hiervon hatten eine Grad-3-Nebenwirkung, in 2 Fällen handelte es sich dabei um eine Leukopenie. 6 Patienten hatten eine Grad-4-Nebenwirkung, wobei es in zwei Fällen zu einer Kardiotoxizität mit Stenokardien, Rhythmusstörungen und dekompensierter Herzinsuffizienz unter 5-FU kam und in einem Fall zu einer Leuko- und Thrombozytopenie. Beides hatte den Abbruch der Behandlung zur Folge.

Bei einem Patienten trat sowohl eine Grad-3- als auch eine Grad-4-Nebenwirkung unterschiedlicher Organsysteme auf.

3.6 Spätnebenwirkungen der RChT

Da aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes ein Informationsverlust sowie Dokumentationsungenauigkeiten besonders bezüglich der leichten Nebenwirkungen nicht auszuschließen waren, wurden nur die Nebenwirkungen ab Grad 3 ausgewertet.

Insgesamt kam es bei 3 % aller Patienten ($n = 3$) zu einer Grad-3-Nebenwirkung. Hierbei handelte es sich um rezidivierende Ileuszustände mit konservativer Therapie sowie eine Stauungsniere mit Anlage eines Doppel-J-Katheters.

Eine Grad-4-Nebenwirkung trat bei 8,6% der Patienten ($n = 8$) auf; die Hauptursache waren rezidivierende Ileuszustände bei Verwachsungen mit der Notwendigkeit eines

operativen Eingriffs.

2,2 % der Patienten (n = 2) starben aufgrund einer Grad-5-Nebenwirkung. Ursächlich waren eine Sepsis auf dem Boden einer Strahlenenteritis mit rezidivierenden Darmteilresektionen und eine infizierte Sakralfistel.

3.7 Prognostische Faktoren

3.7.1 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Alter

Das Alter des Patienten wurde in einer Cox Regression ($p = 0,009$) als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben analysiert.

Odds Ratio = 1,044

Geschlecht

In Bezug auf das Gesamtüberleben hatte das Geschlecht der Patienten keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,31$ im Logrank-Test). Das 5-Jahresüberleben (5-JÜL) bei den Frauen betrug 75,7 % (n = 37), (SF 0,071) und bei den Männern 65,5 % (n = 55), (Standardfehler 0,064).

UICC-Stadium

Auch das UICC-Stadium, welches als wesentliches Kriterium zur Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie gilt, zeigte sich nicht als signifikant prognostischer Faktor ($p = 0,67$). Das 5-JÜL in Stadium II betrug 67,7 % (n = 31), (SF 0,084) und in Stadium III 70,5 % (n = 61), (SF 0,058). Hierbei fällt auf, dass das Überleben in Stadium III höher ist.

T-Stadium

Analog zum UICC-Stadium wurde auch das T-Stadium nicht signifikant getestet ($p = 0,147$). 5 Jahre überlebten 100 % der T1-Patienten (n = 2), 84,2 % der T2 Patienten (n = 19), (SF 0,084), 66,1 % der T3 Patienten (n = 68), (SF 0,057) und 33,3 % der T4 Patienten (n = 3), (SF 0,272) (Abb.15).

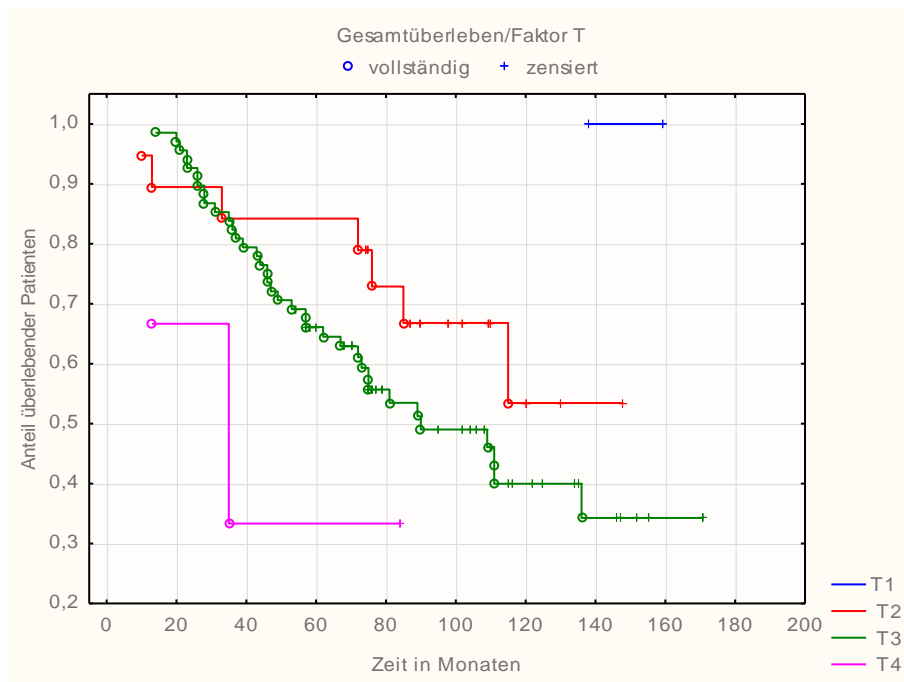


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

Durch das Zusammenfassen in zwei prognostische Gruppen (T1 + T2 vs. T3 + T4) zeigte sich ein Trend zugunsten der weniger invasiven Stadien ($p = 0,058$) (T1 + T2 = 85 %, T3 + T4 = 6 % Gesamtüberleben nach 5 Jahren) (Abb.16). Eine Auswertung nur der T3-Patienten ergab ebenfalls keine Signifikanz; auch hier hatten die Patienten ohne Lymphknotenbefall ein besseres 5-Jahres-Überleben als Patienten mit Lymphknotenbefall (62,4 % vs. 71,5 %; $p = 0,576$).

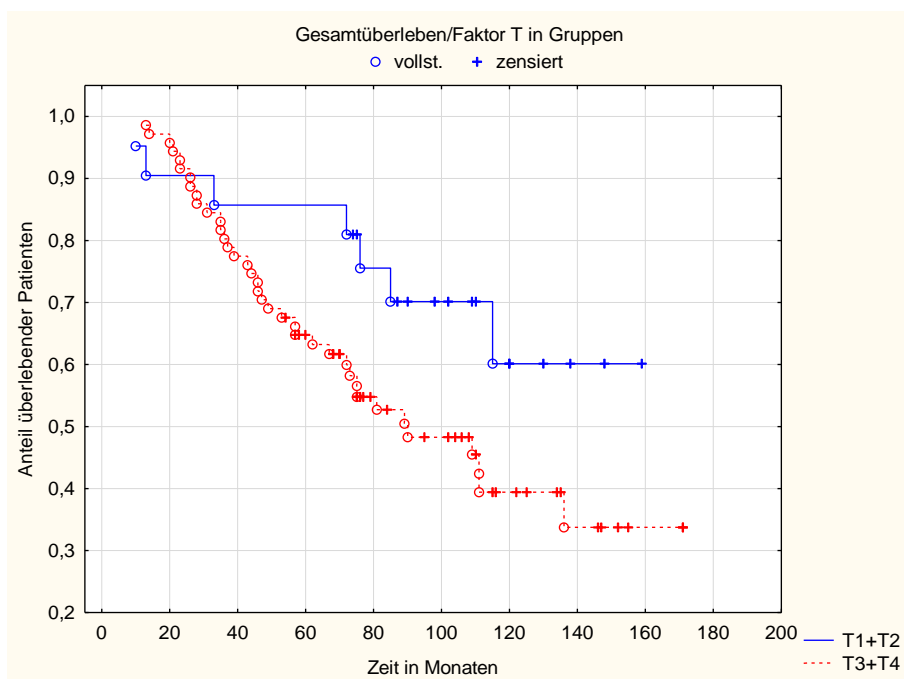


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (in 2 Gruppen)

N-Stadium

Die größte prognostische Relevanz aller getesteter Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben hatte der Lymphknotenbefall bei Primärdiagnose ($p = 0,0026$ im Logrank-Test). Auffallend war, dass das 5-JÜL der N1 Patienten besser als das der N0 Patienten war. Im Stadium N0 überlebten 67,7 % ($n = 31$, SF 0,084), im Stadium N1 80 % ($n = 40$, SF 0,063) und im Stadium N2 52,4 % ($n = 21$, SF 0,109). Abbildung 17 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und dem Gesamtüberleben.

Eine ähnliche Tendenz wie N0 vs. N1 ergab die Testung eines positiven (N1 und N2) gegen einen negativen (N0) Lymphknotenstatus: das 5-JÜL bei einem positivem N-Status betrug 70,5 % ($n = 61$, SF 0,058), bei einem negativem N-Status 67,7 % ($n = 31$, SF 0,084) ($p = 0,67$).

In Bezug auf die Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten zeigte sich bei den Patienten, bei denen weniger als 12 LK untersucht wurden, ein geringeres 5-Jahresüberleben (62,2 % vs. 74,5 %) als im Kollektiv mit mindestens 12 untersuchten LK; dies war jedoch nicht signifikant ($p = 0,272$).

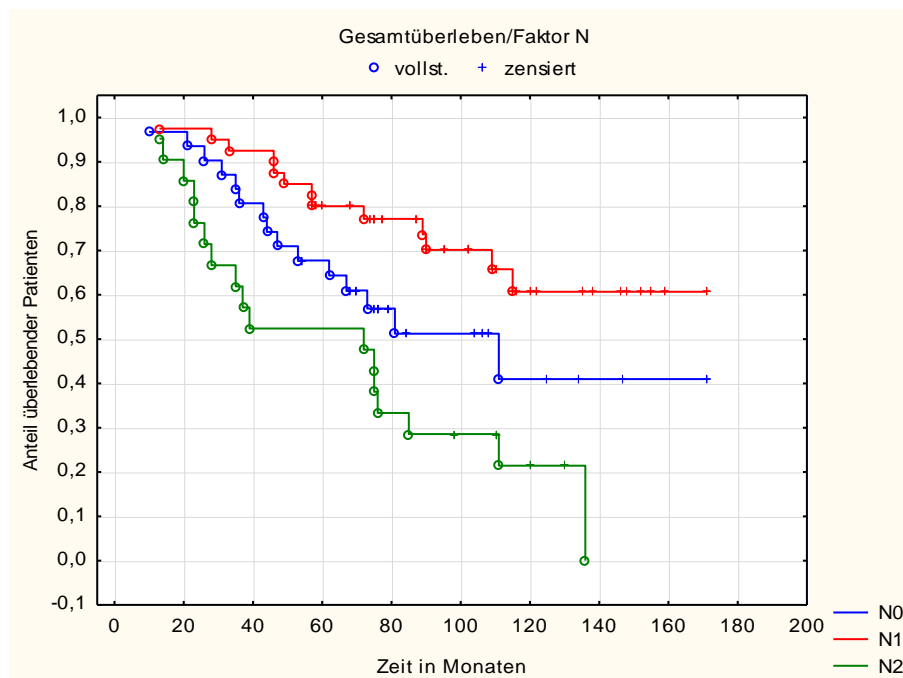


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors stellte keinen relevanten Einflussfaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens dar ($p = 0,88$). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 80 %, 67,5 %, 75 % bei G1, G2 und G3.

Lymphangiosis carcinomatosa

Eine Lymphbahninvasion stellte in Bezug auf das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Einflussfaktor dar. Danach verbesserte sich das 5-Jahres-Überleben ohne Lymphbahneinbruch von 31 auf 77 % ($p = 0,0034$) (Abb. 18).

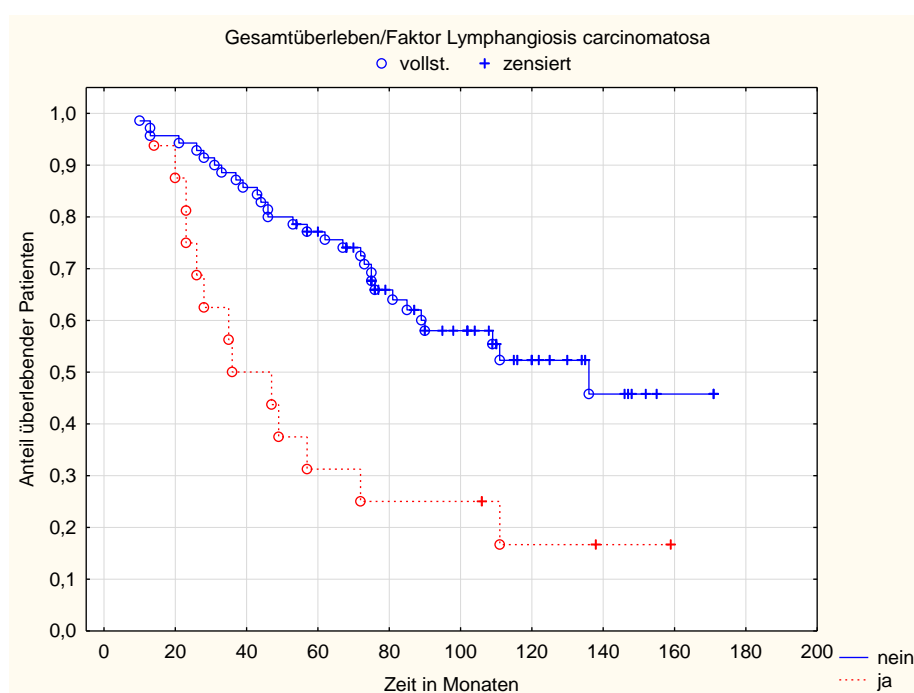


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphbahnbefall

Tumorlokalisation im Rektum

Die Lage des Tumorunterrandes im unteren (< 7 cm entfernt von der Anokutanlinie), mittleren (7-12 cm) oder oberen (> 12 cm) Rektumdrittel, ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,749$).

Nach 5 Jahren zeigten Patienten mit Tumoren im oberen Drittel den günstigsten Verlauf (81,7 %). Tumore im mittleren und unteren Drittel unterschieden sich nur marginal in Bezug auf ihr Gesamtüberleben (67,3 % vs. 68,2 %). Nach 75 Monaten zeigten die Patienten mit Tumoren im unteren Drittel dann einen deutlich schlechteren Verlauf (53,8 % vs. 61,3 % mittleres und 72,6 % oberes Drittel) (Abb.19).

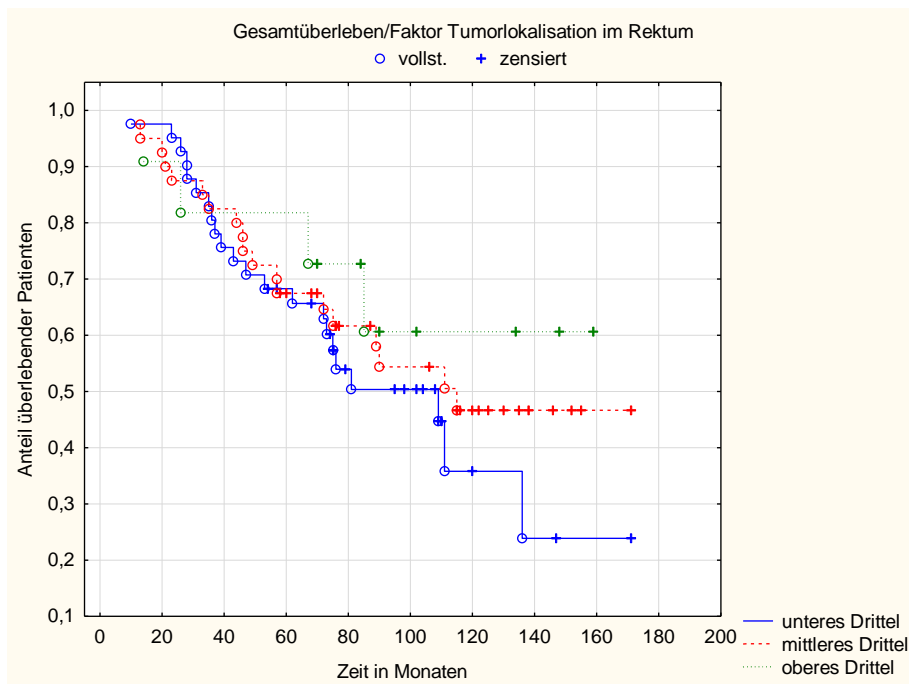


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation im Rektum

Kontinenzzerhalt

Hierbei zeichnete sich ein Trend zugunsten einer kontinenzerhaltenden OP (TAR) ab ($p = 0,091$). 5 Jahre überlebten 73,7 % nach TAR, wobei in diese Gruppe die drei erweiterten Hemikolektomien mit einberechnet wurden ($n = 55 + 3$). Das 5-JÜL nach APR lag bei 62 % (Abb.20).

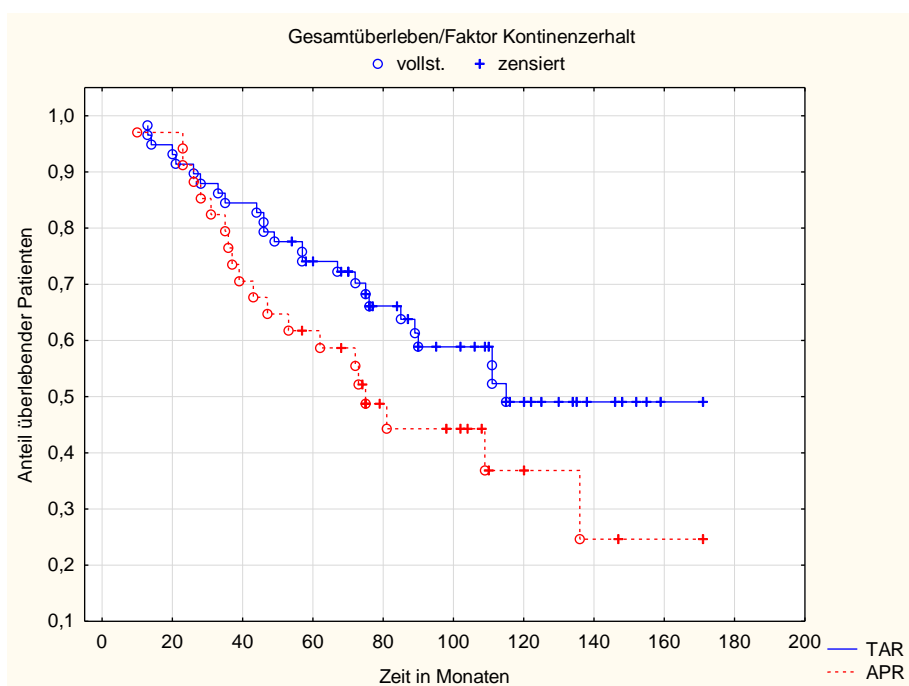


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom OP-Typ

Beginn Radiotherapie postoperativ

Die Therapie begann frühestens 22 Tage und spätestens 164 Tage postoperativ, wobei unterschiedliche Therapieregime verschiedene zeitliche Abläufe der Radiotherapie bedingten (s. auch 2.6.1). Der Median des Therapiebeginns betrug 52 Tage. Die durchgeführte Regressionsanalyse nach Cox ergab keine Signifikanz in Bezug auf den Einflussfaktor des postoperativen Therapiebeginns ($p = 0,833$, Odds ratio = 1,00).

Dauer der Radiotherapie

Die Dauer der Strahlentherapie betrug zwischen 18 und 53 Tagen, bei einem Median von 42 Tagen. In der Cox-Regressionanalyse zeigte sich die Radiotherapiedauer nicht als signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,991$).

Multivariates Modell zum Gesamtüberleben:

Zum Abschluss der Auswertung des Gesamtüberlebens wurde mittels Cox-Regression ein multivariates Modell erarbeitet, welches die signifikanten Einflussfaktoren - in diesem Falle das Alter und den Lymphknotenstatus - miteinbezogen. Bei der Erstellung wurde die Methode der Vorwärtsregression benutzt.

Alter bei Diagnose $p = 0,029$

N-Stadium $p = 0,005$

Somit bleiben beide Faktoren auch im multivariaten Modell signifikant.

3.7.2 Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben

Als signifikante Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Überleben wurden in einer univariaten Analyse folgende Faktoren analysiert:

Das Tumorstadium in low- und highrisk Gruppen (T1 + 2 vs. T3 + 4) unterteilt, mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,02$. Dabei waren nach 5 Jahren 80,3 % der lowrisk Patienten und 56,2 % der highrisk Patienten progressionsfrei (Abb.21).

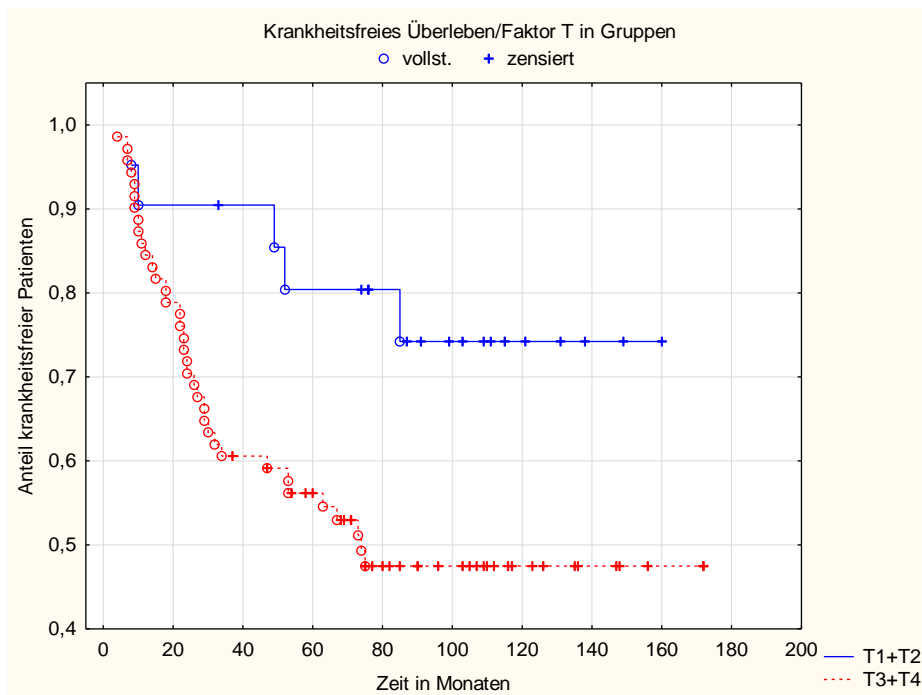


Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium

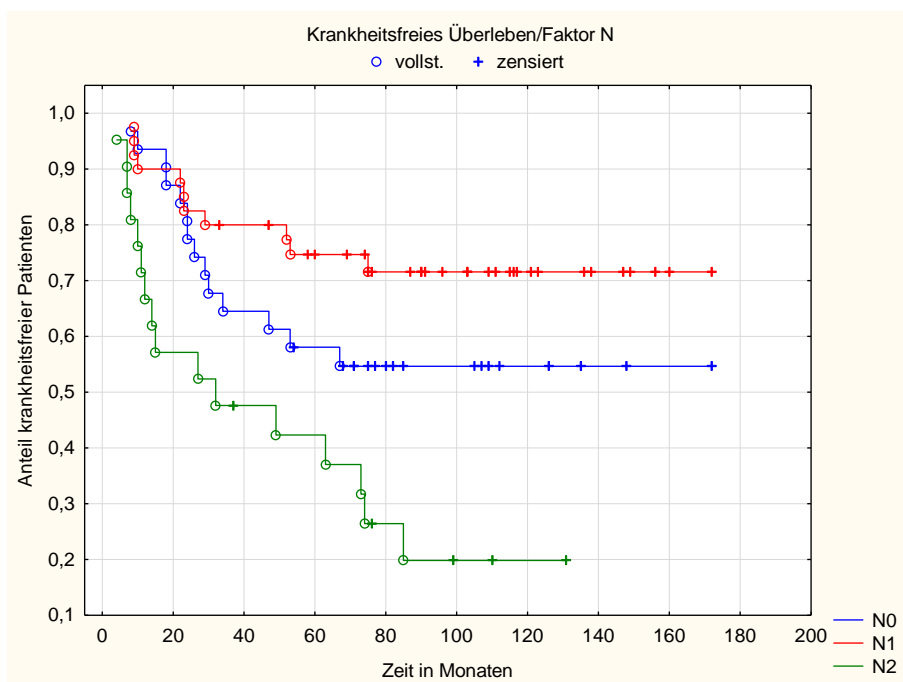


Abbildung 22: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom N-Stadium

Der Lymphknotenstatus, sowohl im Einzelvergleich (N0 vs. N1 vs. N2), als auch im Vergleich N0 + 1 vs. N2 zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss (Abb.22 und 23). Das 5-JÜL der N1-Patienten war besser als das der N0 Patienten, N0 + N1 zeigte ein signifikant besseres Outcome als N2 (N0 57,8 % vs. N1 74,6 % vs. N2 42,3 %; $p = 0,003$), (N0 + N1 67,3 %; N2 42,3 %; $p = 0,001$).

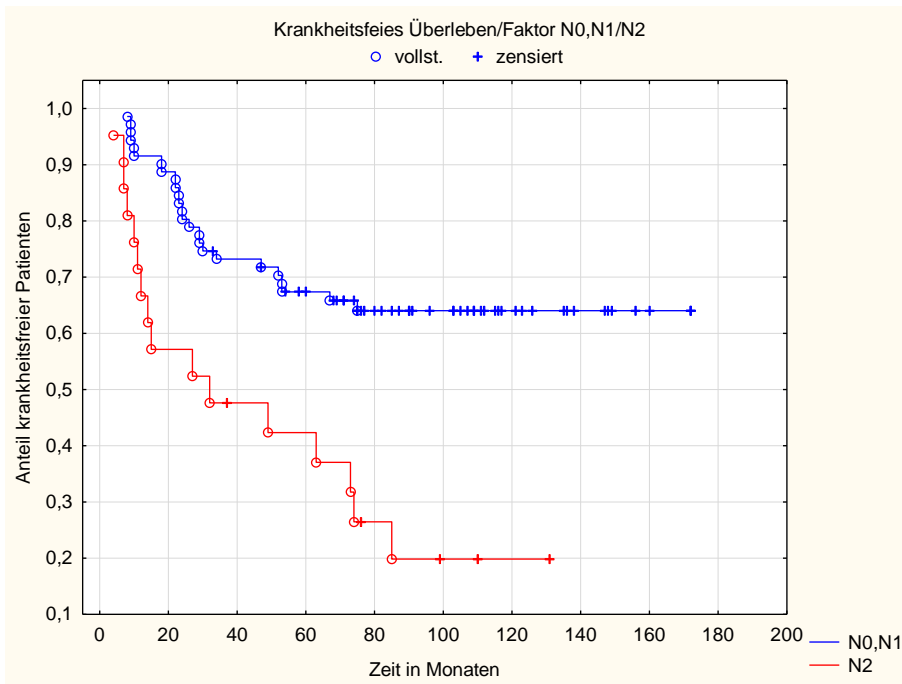


Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N0,1 vs. N2)

Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa stellte ebenfalls einen statistisch signifikanten Einflussfaktor dar ($p = 0,00026$). Demnach verbesserte sich das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben ohne Lymphbahneinbruch von 31 auf 73 % (Abb.24).

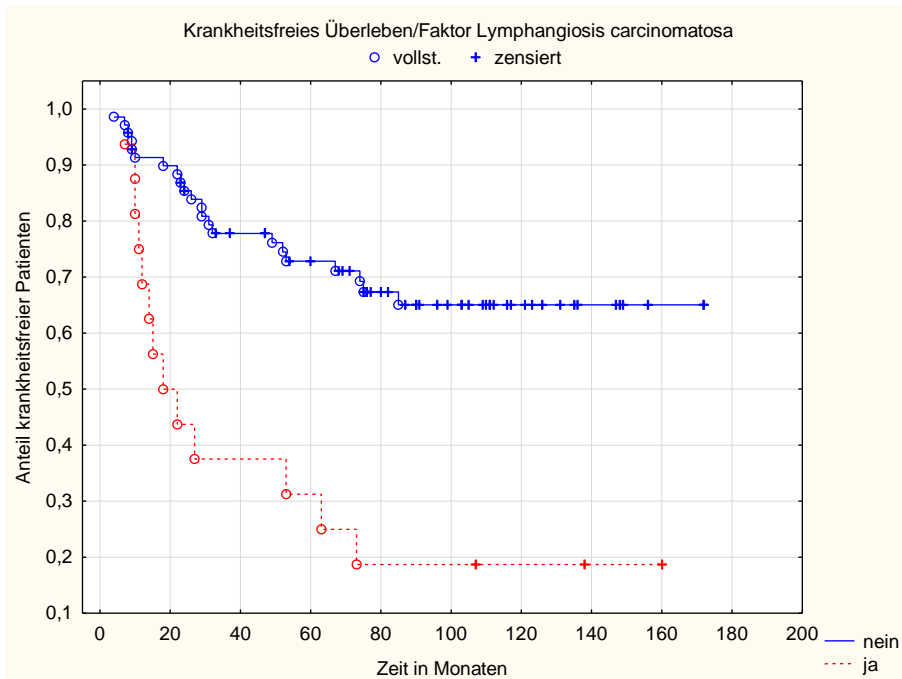


Abbildung 24: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Lymphbahnbefall

Bezüglich des Geschlechts zeichnete sich ein Trend zu einem besseren Überleben bei Frauen ab ($p = 0,097$).

Ebenfalls ein Trend zeigte sich in Bezug auf den Kontinenzverlust. Nach 5 Jahren waren 71,2 % der Patienten nach kontinenzhaltender Operation progressionsfrei und 56,8 % der Patienten nach Rektumresektion ($p = 0,009$) (Abb.25).

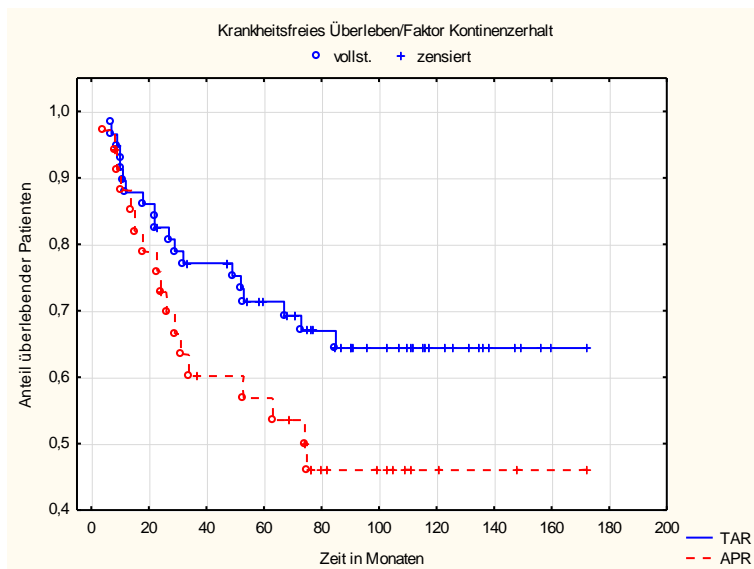


Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom OP-Typ

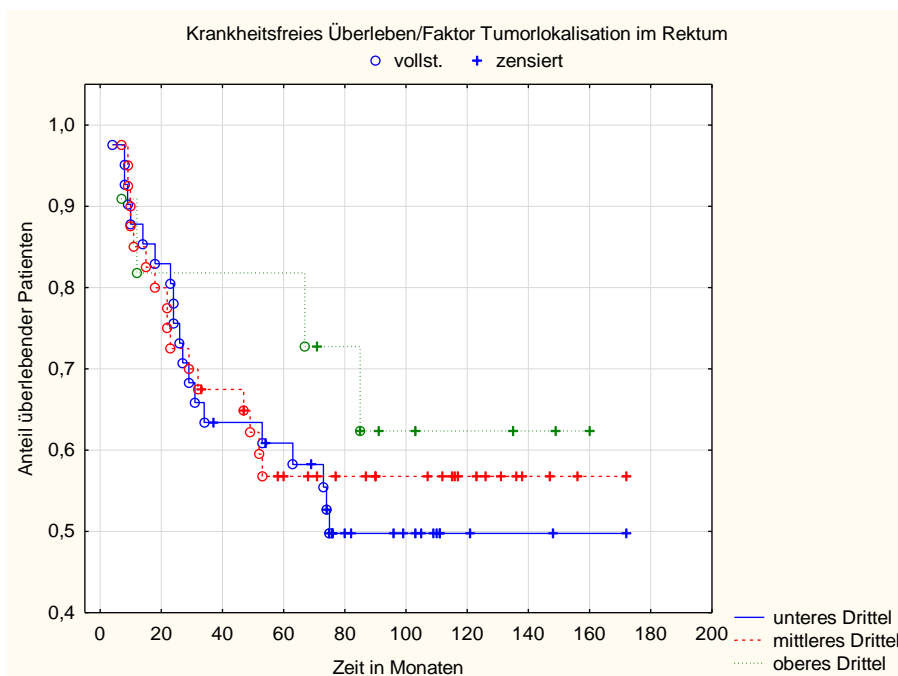


Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Zwar ergab sich in Bezug auf die Tumorlokalisation im Rektum keine Signifikanz, jedoch zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie beim Gesamtüberleben (Abb.26).

Tumore im oberen Drittel hatten den günstigsten Verlauf. Nach 60 Monaten zeigte sich bei Patienten mit Tumoren im unteren Drittel noch ein besseres Überleben als bei Patienten mit Tumoren im mittleren Drittel (60,9 % vs. 56,8 %). Nach insgesamt 73 Monaten überschritten sich dann aber die Kurvenverläufe und die Überlebensrate bei einer Tumorlokalisation im unteren Rektum sank unter 50 % vs. 56,9 % im mittleren Rektum.

Prognostischer Faktor	Stufe	5-JÜL %	SF	p-Wert
Geschlecht	w	72,9	0,071	0,097
	m	53,9	0,064	
UICC	II	58	0,083	0,978
	III	63,5	0,057	
T	1	100	0,07 0,057 0,272	0,103
	2	78		
	3	57,1		
	4	33,3		
T-Gruppen	T1/2	80,3	0,09	0,021
	T3/4	56,1	0,109	
T3 isoliert	T3N0	60,5	0,078	0,223
	T3N+	54,8	0,108	
N	0	57,8	0,083	0,003
	1	74,6	0,062	
	2	42,3	0,109	
<u>N</u>	0,1	67,3	0,051	0,001
	2	42,3	0,109	
N allgemein	Pos (1,2)	63,5	0,057	0,978
	Neg (0)	58	0,083	
N untersucht	< 12 LK	59,3	0,079	0,36
	> 12 LK	63,2	0,058	
Lymphangiosis carcinomatosa	ja	31	0,078	0,00026
	nein	73	0,053	
G	1	80	0,179	0,680
	2	60,1	0,078	
	3	62,5	0,108	
Tumorlokalisation im Rektum	Oben	81,8	0,252	0,703
	Mitte	56,8	0,109	
	Unten	60,9	0,063	
Kontinenzert	TAR	71,2	0,153	0,09
	APR	56,8	0,068	
Prognostischer Faktor	odds ratio	95 %-KI		p-Wert
Alter (MW 62a)	1,016	0,983–1,051		0,344
RT-Dauer	0,988	0,922–1,058		0,728
OP-RCT (MW67d)	1,0	0,990–1,010		0,981

Tabelle 18: Prognostische Faktoren mit 5-JÜL in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben

3.7.3 Einflussfaktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall

Die entsprechenden Raten zur 5-Jahres-Rezidivfreiheit sowie Standardfehler, Odds ratio und 95 %-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Prognostischer Faktor	Stufe	5-JÜL %	SF	p-Wert
Geschlecht	w	94,3	0,039	0,736
	m	88,3	0,045	
UICC	II	93,2	0,046	0,488
	III	89,6	0,04	
T	1	100	0,039 0,272	0,25
	2	100		
	3	89		
	4	66,7		
T	T1/2	99,9	0,146	0,087
	T3/4	88,1	0,168	
T3 isoliert	T3N0	92,6	0,109	0,29
	T3N+	86,3	0,068	
N	0	93,2	0,046	0,196
	1	92,4	0,042	
	2	82,5	0,093	
N allgemein	Pos (1,2)	89,6	0,040	0,488
	Neg (0)	93,2	0,046	
<u>N</u>	0,1	92,8	0,031	0,02
	2	82,5	0,093	
N untersucht	< 12 LK	82,7	0,065	0,004
	> 12 LK	96,1	0,027	
Lymphangiosis carcinomatosa	ja	74,7	0,157	0,018
	nein	92,7	0,093	
G	1	100	0,035 0,086	0,581
	2	91,1		
	3	87,1		
<u>G</u>	1	100	0,062	0,304
	2,3	90,02		
Tumorlokalisation im Rektum	Oben	100	0,146 0,093	0,436
	Mitte	89,3		
	Unten	89,8		
Kontinenzert	TAR	90,72	0,062	0,36
	APR	90,72	0,035	
Prognostischer Faktor	odds ratio	95 %-KI		p-Wert
Alter (MW 62a)	1,008	0,956–1,064		0,764
RT-Dauer (MW 41d)	1,110	0,981–1,258		0,099
OP-RCT (MW67d)	1,011	0,995–1,027		0,189

Tabelle 19: Prognostische Faktoren mit 5-JÜL in Bezug auf das lokalrezidivfreie Intervall

Folgende Faktoren zeigten **keinen** statistisch signifikanten Einfluss auf das lokalrezidivfreie Intervall:

- Geschlecht
- Alter
- UICC-Stadium (UICC II vs. UICC III)
- T-Stadien im Einzelvergleich (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4) und T3 isoliert (T3N0 vs. T3N+)
- Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ)
- Kontinenserhalt (TAR vs. APR)
- Grading im Einzelvergleich (G1 vs. G2 vs. G3) (Abb.27)
- Vergleich der Grading-Stadien G1 vs. G2 und G3 (Abb.28)
- Tumorlokalisierung im Rektum (oberes vs. mittleres vs. unteres Drittel)
- Dauer RT
- Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiochemotherapie in Tagen

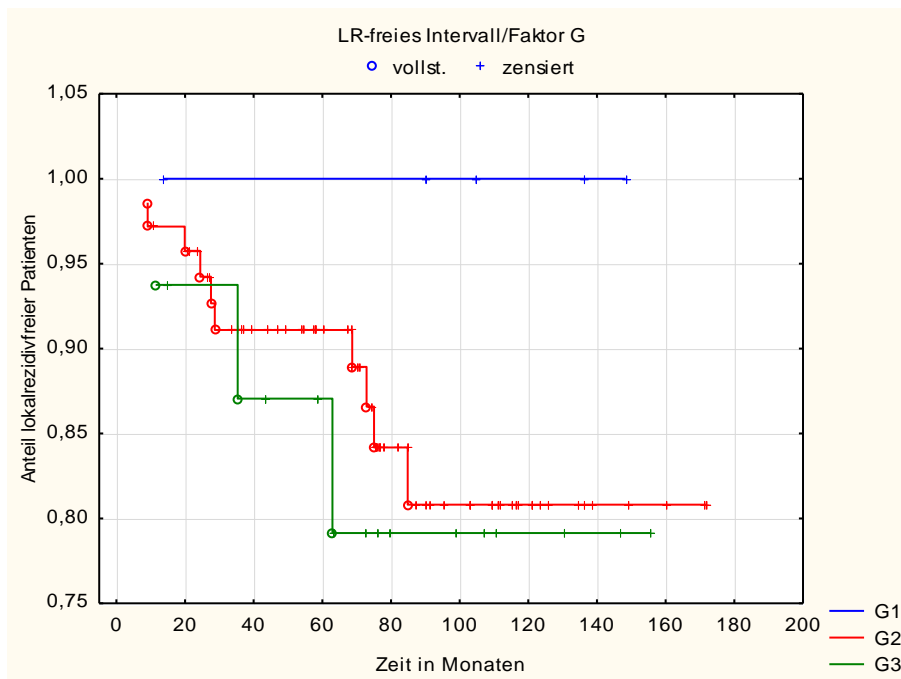


Abbildung 27: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading

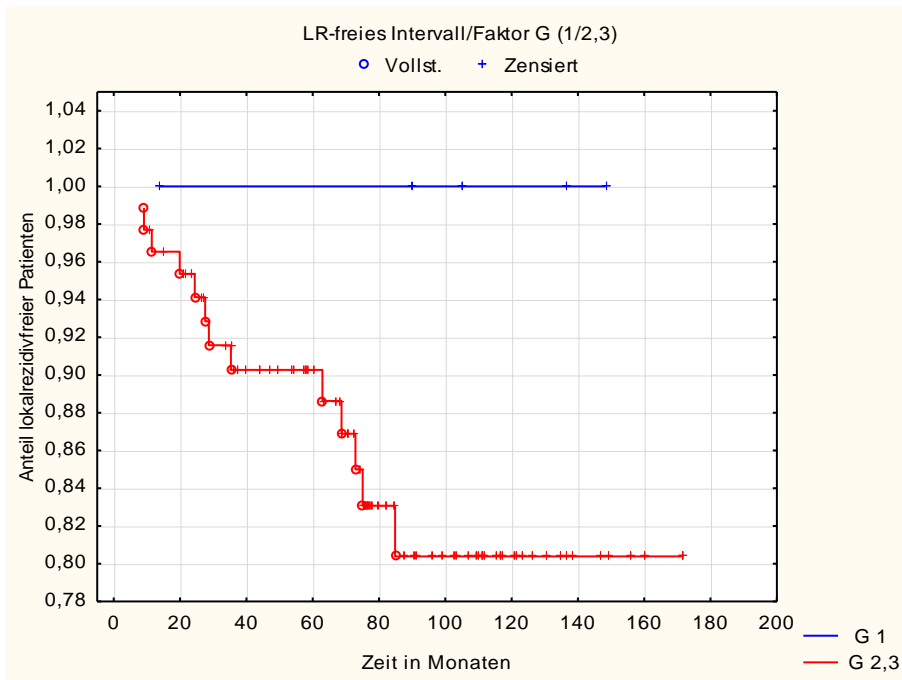


Abbildung 28: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading (G1 vs. G2,3)

Bei mehreren Faktoren zeichnete sich ein Trend ab. Somit zeigte der Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose einen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Intervall ($p = 0,061$). Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit betrug bei N0 Patienten 93,2 %, bei N1 Patienten 92,4 % und bei N2 Patienten 82,5 % (Abb.29). Dementsprechend zeigte sich auch eine längere Lokalrezidivfreiheit der Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (93,2 %) im Vergleich zu Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (89,6 %), auch ohne statistische Relevanz (Abb.30).

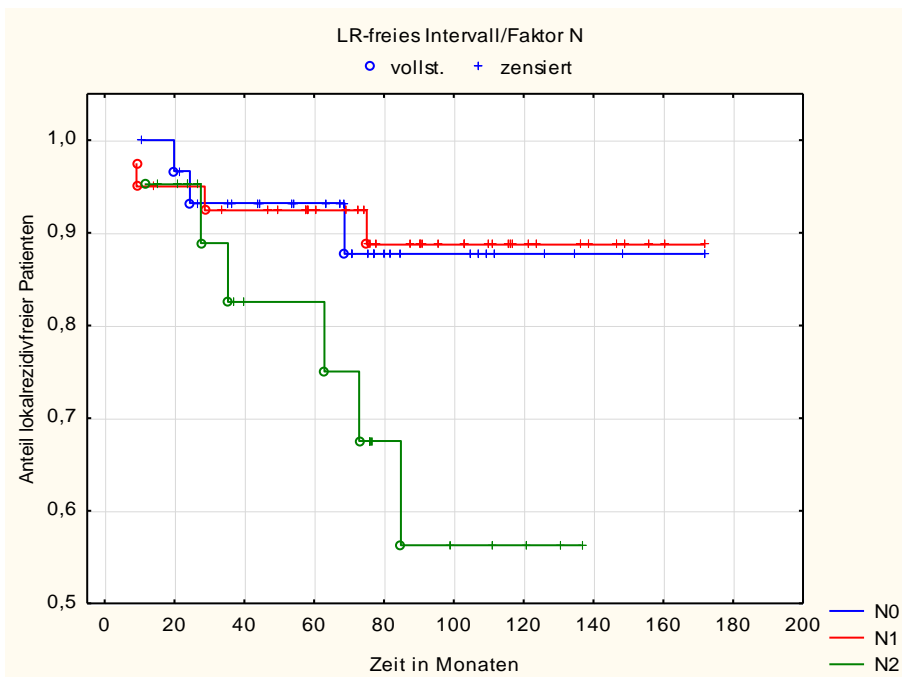


Abbildung 29: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom N-Stadium

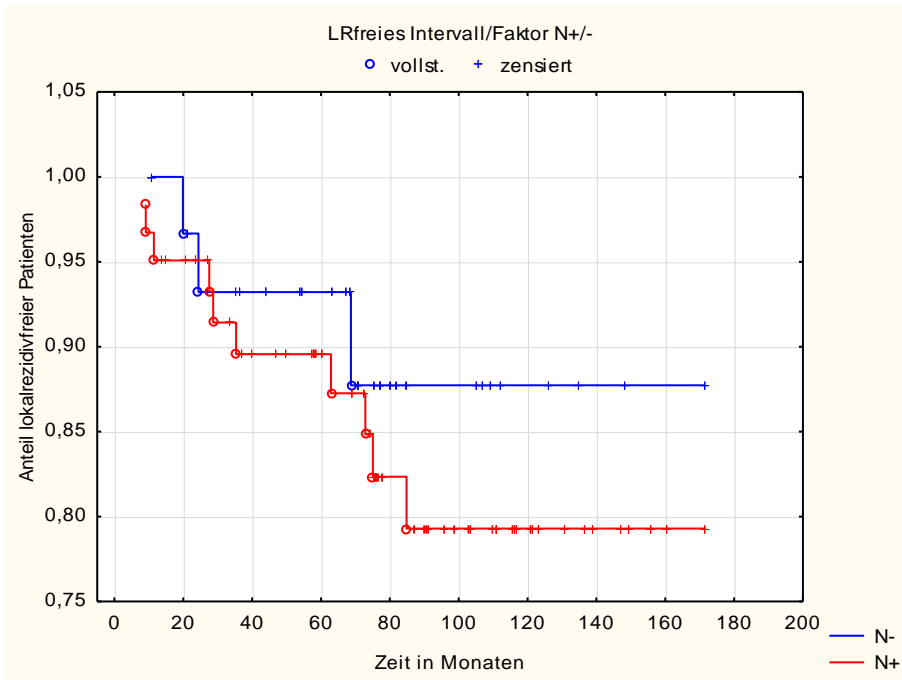


Abbildung 30: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom LK-Status (pos vs. neg)

Im Test N0 und N1 zusammen gegen N2 zeigte sich eine statistische Signifikanz (92,8 % vs. 82,5 %, $p = 0,02$) (Abb.31).

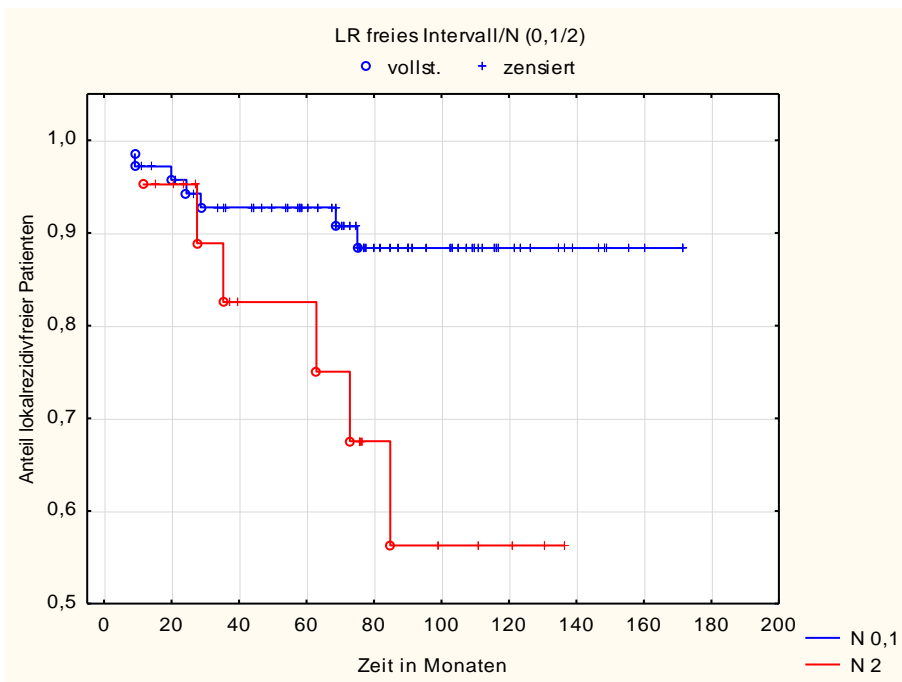


Abbildung 31: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom LK-status (N0,1 vs. N2)

Auch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten wurde als signifikanter Einflussfaktor getestet ($p = 0,004$) (Abb.32). Wurden mehr als 12 untersucht, war das 5-Jahres-

lokalrezidivfreie Intervall 96,1 %; wurden weniger als 12 untersucht, lag es bei 82,7 %.

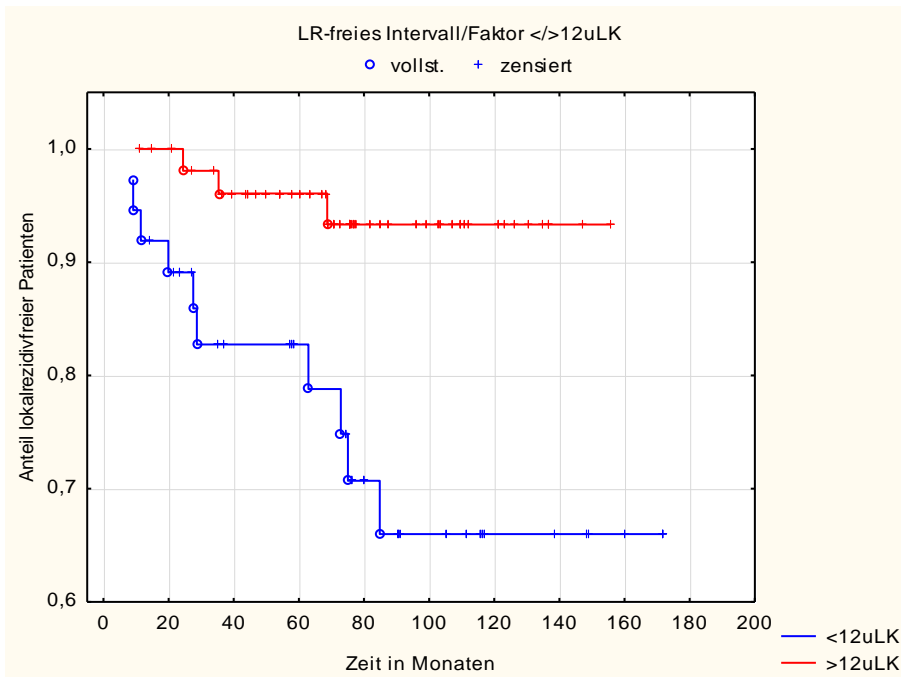


Abbildung 32: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von der Anzahl der untersuchten LK

Ebenfalls signifikant getestet wurde ein Befall der Lymphgefäße ($p = 0,018$). Mit Befall waren 74,7 % und ohne Befall 92,7 % der Patienten nach 5 Jahren rezidivfrei (Abb.33).

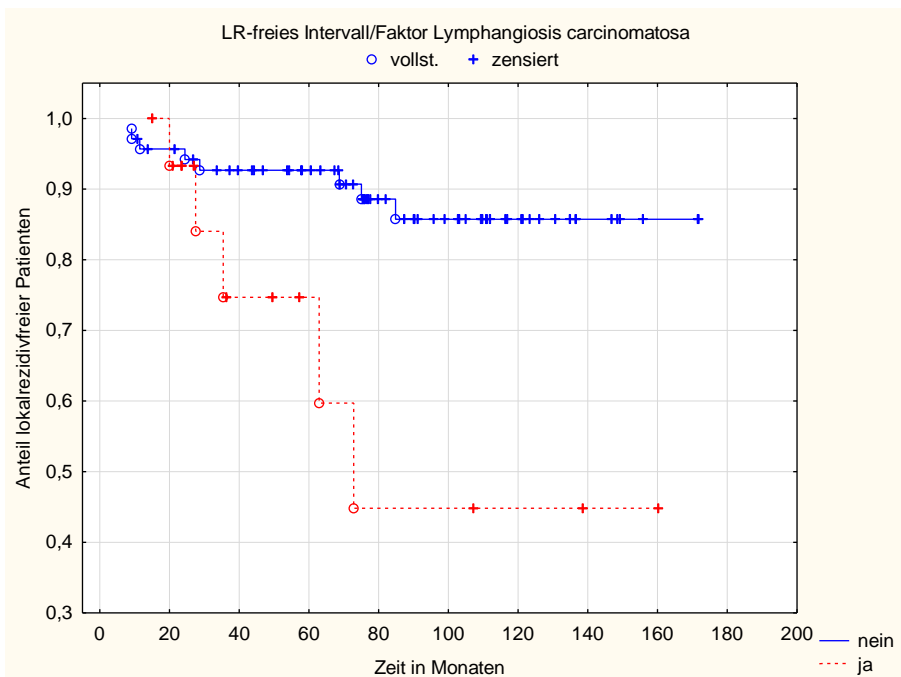


Abbildung 33: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Befall der Lymphgefäße

Der Vergleich der T-Stadien nach *low- und highrisk*-Gruppen zeigte ebenfalls einen Trend zugunsten der *lowrisk*-Gruppe (T1 + 2: 99 %, T3 + 4: 88 %, $p = 0,088$).

3.7.4 Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Intervall

Folgende Faktoren zeigten **keinen** statistisch signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Intervall:

- Alter
- UICC-Stadium (UICC II vs. UICC III)
- Das T-Stadium im Einzelvergleich (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4) und
- T3 isoliert (T3N0 vs. T3N+)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten (< 12 LK vs. ≥ 12 LK)
- Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ)
- Kontinenzert halt (TAR vs. APR)
- Grading (G1 vs. G2 vs. G3)
- Dauer der Radiotherapie in Tagen
- Tumorlokalisation im Rektum (oberes vs. mittleres vs. unteres Drittel)
- Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Radiochemotherapie

Die entsprechenden Raten zur 5-Jahres-Metastasenfreiheit sowie Standardfehler, odds ratio und 95 %-Konfidenzintervall sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Prognostischer Faktor	Stufe	5-JÜL %	SF	p-Wert
Geschlecht	w	75,5	0,071	0,078
	m	57,2	0,068	
UICC	II	60,8	0,088	0,864
	III	66,7	0,061	
T	1	100		0,115
	2	78,3	0,096	
	3	61,2	0,060	
	4	33,3	0,272	
T	T1/2	80,4	0,086	0,021
	T3/4	59,9	0,183	
T3 isoliert	T3N0	63,7	0,086	0,323
	T3N+	59,7	0,073	
N	0	60,8	0,088	> 0,001
	1	79,4	0,065	
	2	42,3	0,109	
N allgemein	Pos	66,7	0,061	0,86
	Neg	60,8	0,088	
N untersucht	< 12 LK	64,3	0,080	0,729
	> 12 LK	64,9	0,065	
Lymphangiosis carcinomatosa	ja	31,3	0,136	0,00036
	nein	70,9	0,158	
G	1	80	0,179	0,675
	2	64	0,058	
	3	62,5	0,121	
Tumorlokalisation im Rektum	Oben	81,6	0,138	0,737
	Mitte	59	0,186	
	Unten	65	0,206	
Kontinenzersatz	TAR	68,4	0,058	0,12
	APR	57,8	0,084	
Prognostischer Faktor	odds ratio	95 %-KI	p-Wert	
Alter	1,010	0,978–1,043	0,531	
RT-Dauer	0,979	0,920–1,041	0,496	
OP-RCT	0,997	0,987–1,007	0,58	

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Intervall

Im Hinblick auf das Geschlecht ergab sich ein Trend zu einem längeren Überleben bei Frauen ($p = 0,078$). Hiernach waren nach 5 Jahren 75,5 % (SF 0,071) der Frauen und 57,2 % (SF 0,068) der Männer metastasenfrei.

Folgende Faktoren zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das metastasenfrie Intervall:

Der Vergleich der T-Stadien T1 + T2 vs. T3 + T4 zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das metastasenfrie Intervall mit einem p-Wert von 0,021. So waren nach 5 Jahren 80,4 % der T1 + T2 Patienten und 59,9 % der T3 + T4 Patienten metastasenfrie (Abb.34).

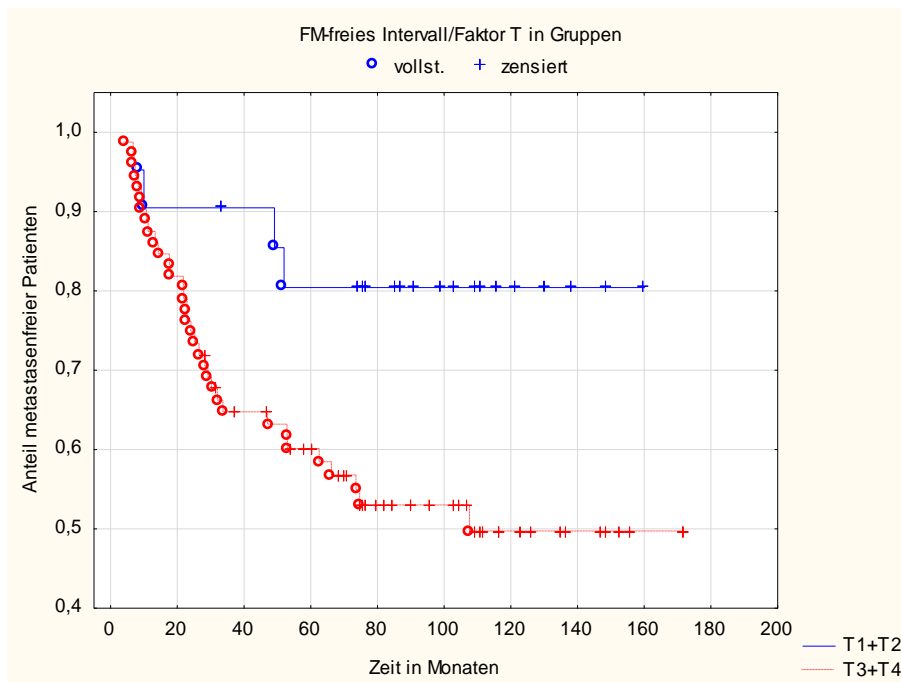


Abbildung 34: Metastasenfrees Intervall in Abhängigkeit von der T-Gruppe

Ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss ergab der Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose ($p > 0,001$). Hierbei war die Metastasenfreiheit nach 5 Jahren im Stadium N1 mit 79,4 % höher als im Stadium N0 mit 60,8 %. Im Stadium N2 betrug die Metastasenfreiheit nach 5 Jahren 42,3 % (Abb.35).

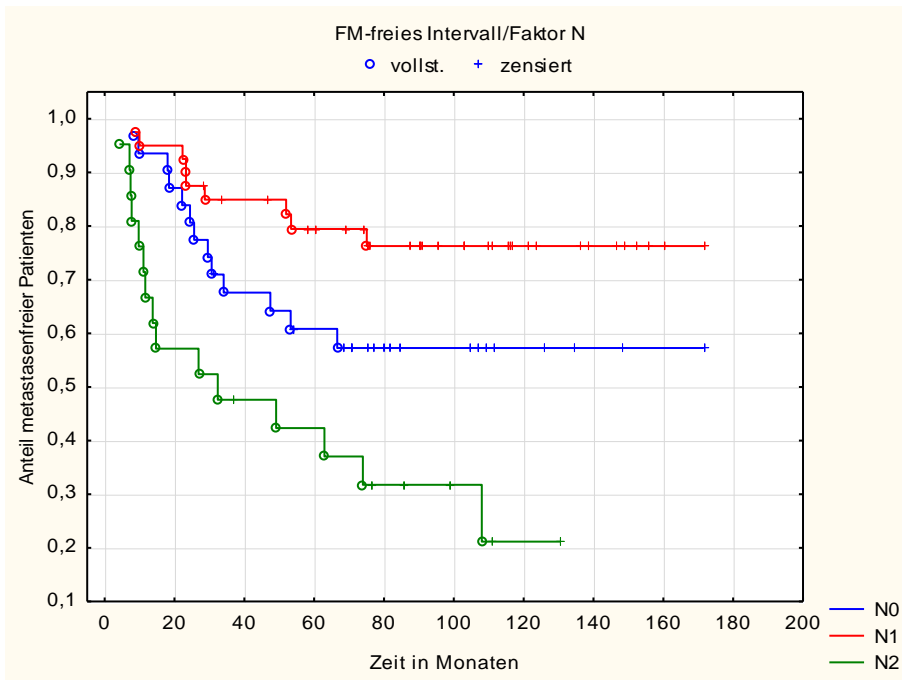


Abbildung 35: Metastasenfreies Intervall in Abhängigkeit vom N-Stadium

Bezüglich einer Lymphangiosis carcinomatosa konnte auch für das fernmetastasenfreie Intervall ein signifikanter Zusammenhang getestet werden ($p = 0,0036$). Nach 5 Jahren waren 70,9 % der Patienten ohne Lymphbahnbefall, und 31,3 % der Patienten mit Lymphbahnbefall ohne Fernmetastasen (Abb.36).

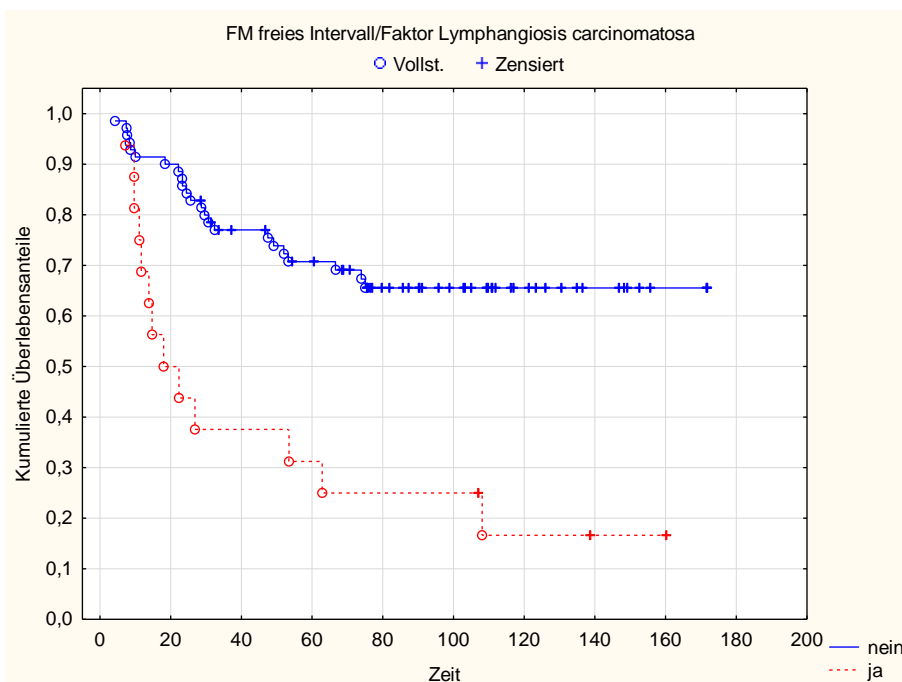


Abbildung 36: Metastasenfreies Intervall in Abhängigkeit vom Befall der Lymphgefäße

4. Diskussion

Seit den frühen 90er-Jahren stellt die kombinierte postoperative Radio- und 5-FU-basierte Chemotherapie einen akzeptierten Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III dar (Cafiero et al. 2003).

Ausschlaggebend hierfür waren in großen internationalen Studien ein sowohl nachgewiesener Überlebensvorteil, als auch eine verringerte Lokalrezidivrate (GITSG 1985, Krook et al. 1991, Wolmark et al. 2000, Tveit et al. 1997).

Seit 2004 existieren neue Leitlinien, wonach eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie im Stadium UICC II und III immer indiziert ist (Schmiegel et al. 2004).

Zu beachten ist bei der Analyse und Interpretation retrospektiv erhobener Daten, dass diese aufgrund des unselektierten Patientengutes nur unter Vorbehalt mit den Ergebnissen prospektiver Studien vergleichbar sind.

4.1 Überlebensraten und Krankheitsverlauf

Die Gesamtüberlebensrate aller Patienten in der eigenen Untersuchung betrug nach 5 Jahren 69 %. Bei 38 % der Patienten (n = 35) kam es in dieser Zeit zu einem Krankheitsprogress, entweder als Lokalrezidiv und/oder als Fernmetastase.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 21 aufgeführt, sind die vorgestellten Ergebnisse mit den hier aufgeführten Literaturangaben gut vergleichbar.

Beim Vergleich der Studien untereinander muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Radio- und Chemotherapie-Konzepte, sowie unterschiedliche chirurgische Vorgehensweisen zugrunde lagen. Auch innerhalb des eigenen Kollektivs besteht aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise Heterogenität in Bezug auf Dosierung, Applikationsform und Beginn der Radiotherapie.

Im postoperativen Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie von Sauer et al. konnte ein noch besseres Gesamtüberleben als in der eigenen Studie nachgewiesen werden. Ebenso fiel dort genauso wie in der GITSG 7175-Studie und der Tveit-Studie eine etwas niedrigere Progressrate auf.

Studie (Patientenanzahl)	5-J.-Überleben (%)	5-J.-Progress (%)	Zeitraum
Lüneburg (n = 92)	69	38	1997-2006
GITSG 7175 (n = 46) (GITSG 1985)	59	33	1975-1980
NCCTG 794751 (n = 104) (Krook et al. 1991)	57	42	1980-1986
Tveit (n = 66) (Tveit et al. 1997)	64	36	1987-1991
Wulf (n = 534) (retrospektiv) (Wulf et al. 2004)	53 (45-64)	47 (41-58)	1993-1998
CAO/ARO/AIO-94 post-OP Arm (n = 394) (Sauer et al. 2004)	74	35	1995-2002

Tabelle 21: Vergleich der Gesamtüberlebens- und Progressionsraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.

In der GITSG 7175-Studie betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren im OP-RChT-Arm 59 % (GITSG 1985). In der NCCTG-Studie wurde ein 5-Jahresüberleben von 57 % publiziert (Krook et al. 1991). Allerdings orientierten sich diese in den siebziger und achtziger Jahren durchgeführten Studien bezüglich Dosis, Volumen und Technik an mittlerweile veralteten radiotherapeutischen Standards. Auch galt als Operationsstandard noch eine konventionelle Chirurgie und erst die Einführung der TME Ende der 80er-Jahre konnte die Lokalrezidivrate drastisch verringern und das Überleben verbessern (Schumpelick et al. 2000).

Im Vergleich dazu wurde im Lüneburger Kollektiv bei 83 von 92 Patienten eine TME sicher durchgeführt.

Auffallend im Radiochemotherapie-Arm der NCCTG-Studie ist auch der höhere Anteil an APR im Vergleich zu unserer Studie (NCCTG: 50 APR vs. 54 TAR; Lüneburg: 34 APR vs. 55 TAR), was auch das schlechtere Abschneiden bedingt haben könnte. In der eigenen Studie lag das 5-Jahres-Überleben nach TAR um 10 Prozentpunkte höher als nach APR, was zumindest einem Trend zugunsten einer TAR entsprach.

Die mit 53 % sehr niedrige 5-Jahres-Überlebensrate in einer retrospektiven Analyse von 534 Patienten an 6 Kliniken in Nordbayern wird vom Autor auf das besonders rezidivgefährdete Patientenkollektiv zurückgeführt, welches sich aus einer selektiven

Zuweisungspraxis ergab, und somit nicht die Gesamtheit aller epidemiologisch zu erwartenden Rektumkarzinompatienten der Stadien UICC II und III repräsentiert habe (Wulf et al. 2004). Es überwog hier der Anteil der Patienten im Stadium UICC III (Wulf: UICC II 29 %, UICC III 71 %), der zudem noch 5 Prozentpunkte über dem eigenen UICC III-Anteil lag (Lüneburg: UICC II 24 %, UICCIII 66 %).

Eine norwegische Studie ergab mit 64 % ein dem Lüneburger Ergebnis ähnliches Gesamtüberleben nach 5 Jahren (Tveit et al.1997), obwohl die Kollektive sich in einigen Parametern unterschieden. So war in Lüneburg der Anteil der nodalnegativen Patienten geringer, aber der Anteil der TAR höher.

Der zeitliche Abstand zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie war jedoch in beiden Studien ähnlich (4-6 Wochen). Dies ist ein wichtiger Parameter, da Wundheilungsstörungen vor allem nach APR einen späteren Beginn der Strahlentherapie bedingen können. Möglicherweise hat dies eine verringerte Strahlensensitivität des Gewebes zur Folge, ausgelöst durch eine relative Hypoxie im Gewebebett durch in situ verbliebene Tumorzellen. Durch den Einsatz einer verbesserten Technik (Linearbeschleuniger mit mindestens 5 MV Photonen, 3- oder 4-Felder Technik) in den 90er-Jahren konnte die perioperative Mortalität verbessert werden, wodurch sich der zeitliche Abstand nach OP zur Radiotherapie weiter verkürzte (Budach et al. 1998).

Ein noch besseres Überleben zeigte sich in der Studie der German Rectal Cancer Group von 2004 mit 74 % Gesamtüberleben nach 5 Jahren in der Gruppe der postoperativen RChT (Sauer et al.2004). Die Kollektive ähneln sich in Alter, Geschlecht und T-Stadienverteilung. Unterschiede zum Lüneburger Kollektiv bestanden jedoch im Lymphknotenstatus. Bei Sauer waren 39 % aller Patienten im postoperativen Arm nodalnegativ und 51 % positiv gegenüber 33 % Negativen und 66 % Positiven im eigenen Kollektiv. Dieses könnte eine Erklärung für die bessere Gesamtüberlebensrate der Studie der German Rectal Cancer Group sein, zumal im Lüneburger Kollektiv bei 8 von insgesamt 31 nodalnegativen Patienten weniger als 12 Lymphknoten untersucht wurden und diese Patienten somit potentiell als „falsch negativ“ einzustufen sind.

Eine Überlebensrate von 69 % nach 5 Jahren zeigt sich folglich gut vergleichbar mit den Angaben in der internationalen Literatur und spricht somit für die Effektivität einer

kombinierten Behandlung in Form einer postoperativen Radiochemotherapie. Studienzufolge ist diese signifikant mit einem Überlebensvorteil von 10-14 % und einer reduzierten Lokalrezidivrate von 11-18 % im Vergleich zur alleinigen Operation oder adjuvanten Radiatio verbunden. Eine unimodale Therapie wie z. B. eine postoperative Radiatio hat lediglich einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate, nicht jedoch auf das Überleben oder die Fernmetastasierungsrate (Link et al. 1998, Folprecht und Köhne 2004).

Bezüglich des Krankheitsverlaufes liegt das Lüneburger Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien im Mittelfeld.

An der Zusammensetzung der Patienten mit Progress fällt auf, dass am häufigsten Fernmetastasen allein (28/37) und weniger in Koinkidenz mit einem Lokalrezidiv auftraten (9/37).

Die Lokalrezidive (14 %, n = 13) jedoch treten häufiger zusammen mit Fernmetastasen auf (10 %, n = 9) und seltener allein (4 %, n = 4). Auch bei Wulf et al. besteht eine hohe Koinkidenz von Lokalrezidiven mit Fernmetastasen. 16 % der insgesamt 20 % Lokalrezidivpatienten hatten ebenfalls einen systemischen Progress, nur 4 % waren allein von einem Lokalrezidiv betroffen (Wulf et al. 2004).

Ähnlich berichten es auch Tveit et al. Nach adjuvanter RChT traten bei 12 % der Patienten Lokalrezidive auf. Hiervon waren nur 2 % alleinige LR ohne FM. Im Vergleich dazu traten bei Patienten nach alleiniger operativer Therapie in 30 % der Fälle Lokalrezidive auf. Diese beinhalteten noch 13 % LR ohne FM. Dies ist ein starkes Indiz dafür, dass durch eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie lokale Tumorzidive verhindert werden.

Andererseits beeinflusst nicht nur das lokale Rezidiv, sondern auch der Metastasenstatus die Prognose des Patienten. Bei einem potentiell kurativ versorgbaren Lokalrezidiv führt die Koinkidenz von Metastasen in den meisten Fällen zu einem palliativen Behandlungskonzept bzw. verhindern begleitende Fernmetastasen eine kurative Behandlung.

Dies erscheint erwähnenswert vor dem Hintergrund, dass im Lüneburger Kollektiv 69 % (9 von 13) der Lokalrezidivpatienten in ihrem Krankheitsverlauf auch Metastasen entwickelten.

Unbestritten ist, dass die vorliegenden Zahlen eine deutliche Verbesserung zum Konzept der alleinigen Radiotherapie oder zu einer rein chirurgischen Versorgung

darstellen. Hier variieren die Rückfallquoten zwischen 51 % (GITSG 1985), 54 % (Tveit et al. 1997) und 63 % (Krook et al. 1991).

Es ist somit unklar, welche Rückfallquoten ohne adjuvante Radiochemotherapie erreicht worden wären.

Die für das Patientenkollektiv des Klinikum Lüneburg erfassten Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und Krankheitsverlauf sind mit anderen Studien und Ergebnissen aus anderen Zentren gut vergleichbar und liegen zum Teil darüber.

4.2 Lokale Kontrolle

Ganz wesentlich beeinflusst wird die Gesamtprognose des Patienten durch die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs (Rödel et al. 1998). Dies verdeutlicht auch eine Analyse von 1581 Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen zwischen 1974 und 1991, in der sich nach alleiniger Chirurgie ein Absinken des 5-Jahres-Überlebens von 85 auf 23 % mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs zeigte (Köckerling et al. 1998).

Die Angaben in der Literatur zum Auftreten von Lokalrezidiven nach alleiniger Operation variieren zwischen 17 und 42 %, die meisten liegen dabei über 20 %, wobei das Risiko mit dem Tumorstadium steigt (Pahlmann et al. 1992, Rödel et al. 1998). Bei 20-25 % dieser Patienten verursacht das Rezidiv einen schmerzhaften Tod (Link et al. 1998).

Die eigene 5-Jahresrezidivrate lag bei 9,3 %.

Wie in Tabelle 22 ersichtlich, ist die Lokalrezidivrate der eigenen Untersuchung mit den Ergebnissen internationaler Studien gut vergleichbar. Hierbei schwanken die Werte zwischen 8 und 25 %. Wie oben bereits erwähnt müssen dabei die unterschiedlichen Therapieschemata und OP-Vorgehensweisen berücksichtigt werden.

Das relativ schlechte Abschneiden der Wulf-Studie mit 25 % Lokalrezidiven nach 5 Jahren wird, wie im Abschnitt 4.1 bereits beschrieben, auf die Negativselektion des Kollektivs zurückgeführt.

Insgesamt noch niedrigere Lokalrezidivraten zeigten sich in der in den 90er-Jahren durchgeführten NSABP-R-02-Studie, welche in sechs Therapiearmen zwei unterschiedliche Chemotherapieregime mit und ohne Radiotherapie verglich (Wolmark et al. 2000).

Studie (n = Patientenzahl)	5-J.-LR-rate (%)	Zeitraum	OP-Technik	Gesamtdosis (Gy)
Lüneburg (n = 92)	9,3	1997-2006	TME	50,4
NSABP-R-02 (n = 346) (Wolmark et al. 2000)	8*	1987-1992	z. T. TME	50,4
GITSG 7175 (n = 46) (GITSG 1985)	11*	1975-1980	konventionell	40-48
NCCTG 794751 (n = 104) (Krook et al. 1991)	14*	1980-1986	konventionell	50,4
Tveit (n = 66) (Tveit et al. 1997)	12	1987-1991	konventionell	46
Wulf (n = 534) (Wulf et al. 2004)	25 (16-37)	1993-1998	TME	54 (50-56)
CAO/ARO/AIO-94- Arm-1 (n = 394) (Sauer et al. 2004)	13	1995-2002 1995-2010	TME	50,4

Tabelle 22: Vergleich der 5-Jahres-Lokalrezidivraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.

(*):Lokalrezidiv nur als Erstereignis eines Krankheitsprogresses gewertet (Budach 2002).

Sie sind wahrscheinlich die Folge einer zu dieser Zeit verbesserten chirurgischen Technik im Sinne einer TME. Diese war zwar nicht gefordert und entsprechend auch nicht qualitätskontrolliert, wurde aber bereits in vielen beteiligten Zentren praktiziert (Budach 2002).

Im Detail zeigte sich eine 5 % niedrigere Lokalrezidivrate im RChT-Arm (8 %) als im ChT-Arm (13 %).

Diese signifikant niedrigere Lokalrezidivrate spräche eigentlich für das Konzept einer Kombinationstherapie. Jedoch war hiermit kein signifikanter Überlebensvorteil verbunden, sodass zum damaligen Zeitpunkt die Effektivität einer zusätzlichen Radiotherapie umstritten war (Budach 2002).

Da jedoch sowohl in der NSABP-R-02 Studie, als auch in anderen oben gekennzeichneten Studien ein Lokalrezidiv nur im Sinne eines Erstereignisses gezählt wurde, die Gesamtheit aller Lokalrezidive aber bis zu zweimal höher ist, darf von einem Nutzen von mehr als 5 % ausgegangen werden. Außerdem kam es in einer großen holländischen Studie auch 5 Jahre nach alleiniger OP + TME noch zu Lokalrezidivraten von bis zu 22 % (UICC III) sowie einem Gesamtüberleben von

60 %, sodass die Notwendigkeit einer additiven Strahlentherapie unbestritten scheint (Budach 2002).

Hierbei ist auch der als besonders belastend empfundene Verlust an Lebensqualität zu berücksichtigen, der meistens mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs verbunden ist, sodass ein Hauptanliegen der Therapie das Verhindern eines Lokalrezidivs darstellt.

In drei Studien war die signifikant niedrigere Lokalrezidivrate auch mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden (Douglass et al. 1986, Krook et al 1991, Tveit et al 1997). In der GITSG-Studie wurde jedoch eine deutlich niedrigere Gesamtdosis nach veralteten radiotherapeutischen Standards verabreicht und es kam in 39 % der Fälle zu Therapieabweichungen.

Die Multicenterstudie der CAO/ARO/AIO-94 ergab eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 13 %. Ein nach 11 Jahren korrigierter Follow-Up-Wert von 9,7 % kommt dem unserer Erhebung am nächsten (Sauer et al. 2012). Auffallend im Kollektiv sind Ähnlichkeiten in den Behandlungsmodalitäten; 54 der 92 Lüneburger Patienten wurden nach dem Regime des postoperativen RChT-Arms der Sauer-Studie behandelt.

In den älteren der oben aufgeführten Studien wurde noch eine konventionelle Chirurgie durchgeführt. Ende der 80er-Jahre begann sich dann die Operationstechnik der TME durchzusetzen, wodurch Lokalrezidivraten von unter 10 % und ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht wurden (Schumpelick et al. 2000).

In der chirurgischen Abteilung des Klinikum Lüneburg wurde im Erhebungszeitraum eine TME standardmäßig durchgeführt, nur bei 9,7 % der Patienten fand sich hierüber keine Dokumentation, sodass eine Durchführung letztlich ungeklärt bleibt. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass die hohe Rate an TME mit ursächlich für die niedrige Lokalrezidivrate ist.

Eine präzise und standardisierte Durchführung, sowie eine sorgfältige Dokumentation der operativen Technik der TME sind Voraussetzungen für eine Qualitätskontrolle und Beurteilung der Effektivität der Behandlung. So fordert es auch schon 2001 Tepper, dass zur Optimierung der chirurgischen Technik diese nur von geschulten Chirurgen durchgeführt und entsprechend dokumentiert werden sollte (Tepper 2001). Das mediane Überleben aller Patienten mit Lokalrezidiv unterscheidet sich von dem

der Patienten mit alleinigem Lokalrezidiv. Erstere überlebten wesentlich kürzer (9 Monate vs. 22 Monate).

Dies ist ein Hinweis darauf, dass durch eine zusätzliche Krankheitsmanifestation die Lebenserwartung weiter eingeschränkt wird.

Zusammenfassend zeigt sich im Hinblick auf eine kombinierte Radiochemotherapie sowohl in der Lüneburger als auch in anderen internationalen Studien eine geringere Lokalrezidivrate als bei alleiniger chirurgischer Versorgung (24-30 %) oder unimodaler adjuvanter Behandlung (OP + ChT: 13-27 %; OP + RT: 16-26 %) zu erwarten gewesen wären (Douglass et al. 1986, Krook et al. 1991, Tveit et al. 1997, Fisher et al. 1988, Wolmark et al. 2000, MRC 1996).

Eine alleinige postoperative Radiotherapie reduziert zwar die Lokalrezidivrate im Vergleich zur alleinigen OP, hat aber keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (Fisher et al. 1988, MRC 1996).

Eine alleinige postoperative Chemotherapie hat das 5-Jahres-Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie zwar jeweils um 10 Prozentpunkte reduzieren können, signifikant war der Unterschied jedoch nur in einer Studie (NSABP-R-01) und dabei auch nur auf Männer beschränkt. Ein signifikanter Einfluss auf die Lokalrezidiv- oder Fernmetastasierungsrate konnte nicht nachgewiesen werden (Budach et al. 1998, Budach et al. 2002).

Vor diesem Hintergrund kommt der postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie bei der Verhinderung eines Lokalrezidivs eine besondere Bedeutung zu.

Dies wirkt sich nicht zuletzt auch direkt auf die Lebensqualität des Patienten aus, wie eine retrospektive Analyse an 6 Kliniken in Nordbayern veranschaulichen konnte. Trotz ähnlich hoher Einschränkungen der Lebensqualität durch Strahlentherapiefolgen oder Lokalrezidive wurden die durch die adjuvante Therapie als weniger einschneidend empfunden als die Krankheitsbedingten, zumal ein Lebensqualitätsverlust infolge eines Lokalrezidivs auch insgesamt mit einer schlechten Prognose verbunden ist (van Aaken 2003).

Die nachgewiesene um 11-18 % niedrigere Lokalrezidivrate (Link et al. 1998) nach adjuvanter RChT hat somit auch direkt einen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten.

Die in der eigenen, sowie auch in anderen Studien hohe Koinzidenz von Metastasen mit einem Lokalrezidiv und das weniger häufige alleinige Auftreten eines Lokalrezidivs kann als positive Entwicklung gedeutet werden: Ersteres lässt oft gar

keinen kurativen Ansatz mehr zu, sodass das Lokalrezidiv die Prognose nur noch unwesentlich verschlechtert. Im zweiten Fall bedeuten weniger alleinige Lokalrezidive auch, dass mehr kurative Therapieansätze gelingen (van Aaken 2003).

4.3 Fernmetastasen

Nach alleiniger OP oder in Kombination mit prä- oder postoperativer Strahlentherapie kommt es in 26-46 % der Fälle zum Auftreten von Fernmetastasen (Budach 2002). Neben der Verbesserung der lokalen Kontrolle durch optimale Chirurgie und Bestrahlung ist auch die Verhinderung einer systemischen Aussaat für die Prognose des Patienten entscheidend (Rödel et al. 1998).

Hier kommt der Chemotherapie eine besondere Bedeutung zu, da sie gegenüber der alleinigen Operation zur Verminderung der Fernmetastasierung und damit zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens beiträgt. Die Strahlentherapie führt vorwiegend zu einer Reduktion der Lokalrezidive. Die besten klinischen Ergebnisse ergeben sich daher aus der Kombination von Chemo- und Radiotherapie (Bölke et al. 2005).

Nach 5 Jahren hatten 35,4 % unserer Patienten Fernmetastasen. Das mediane Überleben danach betrug 14 Monate. Das mediane Überleben nach Lokalrezidiv war kürzer (9 Monate). Hierbei fällt auf, dass im Verhältnis mehr Lokalrezidivpatienten eine Fernmetastasierung entwickeln (69 %, 9/13), als dass bei Patienten mit Fernmetastasen ein lokaler Progress auftritt (25 %, 9/37).

In Tabelle 23 werden die eigenen Ergebnisse den Werten der internationalen Literatur gegenübergestellt.

Das eigene Kollektiv lässt sich am ehesten mit der CAO/ARO/AIO-94-Studie von Sauer vergleichen, da 53 der eigenen Patienten analog zum postoperativen Arm dieser Studie behandelt wurden. Beiden Studien gemeinsam sind u. a. eine 5-FU-Dauerinfusion, eine TME sowie ein enger zeitlicher Abstand der RT zur OP.

Sauer berichtet hier über 38 % Fernmetastasen nach 5 Jahren im postoperativen Arm. Trotz statistisch signifikanter Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch eine präoperative RChT waren die Raten zur Fernmetastasierung weiterhin hoch (prä 36 % vs. post 38 %) (Sauer et al. 2004).

Studie (n = Patientenzahl)	5-J.-FM-rate (%)	ChT- Regime	OP-Technik	Gesamt- dosis (Gy)
Lüneburg (n = 92)	35,4	5-FU	TME	50,4
NSABP-R-02 (n = 346) (Wolmark et al. 2000)	31*	MOF bzw. 5-FU + LV	z. T. TME	50,4
GITSG 7175 (n = 46) (GITSG 1985)	26	MeCCNU +5-FU(> 1a)	konventionell	40-48
NCCTG 794751 (n = 104) (Krook et al. 1991)	29 (signifikant)	MeCCNU +5-FU (6m)	konventionell	50,4
Tveit (n = 66) (Tveit et al. 1997)	33	5-FU (nur Bolus, 4,5w)	konventionell	46
Wulf (n = 534) (Wulf et al. 2004)	39	5-FU	TME	54 (50-56)
CAO/ARO/AIO-94- Arm-1 (n = 394) (Sauer et al. 2004)	38	5-FU	TME	50,4

Tabelle 23: Vergleich der 5-Jahres-Fernmetastasenraten nach postoperativer RChT in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis.

(*): Fernmetastase nur als Erstereignis eines Krankheitsprogresses gewertet (Budach 2002).

Nur die NCCTG 794751-Studie, welche die kombinierte RChT mit alleiniger Radiatio verglich, konnte als einzige der oben aufgeführten Studien eine signifikant niedrigere Metastasenrate im RChT-Arm nachweisen (RT: 46 % vs. RChT: 29 %, $p = 0,011$) (Krook et al. 1991, Link et al. 1998).

Bei der NSABP-R-02-Studie ist anzunehmen, dass die Rate an Fernmetastasen höher war, da hier nur das Erstereignis als Zeichen eines Krankheitsprogresses gewertet wurde (Wolmark et al. 2000).

Beim Vergleich der einzelnen Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass sich die Modalitäten der Chemotherapie unterscheiden. Die einzelnen Schemata variieren - zum Teil auch innerhalb einer Studie - u. a. in Substanz, Dosierung, Dauer der Anwendung, Applikationsform und zeitlichem Bezug zur Radiotherapie.

Die in älteren Studien noch bis zu 18 Monaten betragene Behandlungsdauer der

Chemotherapie konnte inzwischen bis auf 6 Monate reduziert werden (Link et al. 1998).

Tveit et al. erreichten 1997 sogar mit einer nur 4,5-wöchigen Chemotherapie zeitgleich zur Radiatio eine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate und Steigerung des Gesamtüberleben, allerdings ohne Effekt auf die Metastasenrate (Tveit et al. 1997). Die zusätzliche Gabe von Methyl-CCNU erbrachte gegenüber der alleinigen 5-FU-Gabe keinen Vorteil und ist aufgrund von Toxizität und Mutagenität abzulehnen (GITSG 1992, O`Connell et al. 1994).

Auch die zusätzliche Gabe von Folinsäure oder Levamisol (allein oder in Kombination mit Leukoverin) brachte keinen zusätzlichen Vorteil (Folprecht und Köhne 2004, Tepper et al. 2002).

Bezüglich der Applikationsform favorisiert O`Connell nach den Ergebnissen der NCCTG 864751-Studie während der ganzen Bestrahlung statt der 5-FU-Bolusgabe eine niedrigdosierte Dauerinfusion (O`Connell et al. 1994).

Ein signifikanter Vorteil konnte jedoch für keine der vielfältigen Therapiemodalitäten erbracht werden; allen gemeinsam ist aber eine 5-FU-Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie, sodass diese nach wie vor den Standard für die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms darstellt.

Auch im eigenen Kollektiv bestanden größere Unterschiede in der Durchführung der Chemotherapie, wohingegen aber bei alleiniger Radiatio wohl noch schlechtere Ergebnisse zu erwarten gewesen wären.

Vor diesem Hintergrund stellte die postoperative RChT zum damaligen Zeitpunkt die sinnvollste Therapieoption dar, nicht zuletzt auch, um die nachgewiesene verbesserte lokale Tumorkontrolle und ein verbessertes Gesamtüberleben zu erreichen. Zudem war bereits in den 80er-Jahren nachgewiesen worden, dass eine Kombinationstherapie der unimodalen Therapie, also der alleinigen Radio- oder Chemotherapie, überlegen sei (Wolmark und Fisher 1986).

Durch die bereits erwähnte verbesserte lokale Tumorkontrolle nach prä- oder postoperativer RChT rückt wiederum die Fernmetastasierung als ein die Behandlung limitierender Faktor weiter in den Vordergrund, da dadurch mehr Patienten ohne Lokalrezidiv potentiell Fernmetastasen entwickeln können. Vorrangiges Ziel laufender Studien ist also die weitere Optimierung der Chemotherapie mit Reduktion der Fernmetastasierung und einer Steigerung des Gesamtüberlebens. Eine effektive

systemische Therapie ist notwendig, um die Prognose dieser Patienten langfristig zu verbessern (van Aaken2003).

4.4 Nebenwirkungen

Bei der Auswertung der Nebenwirkungen fällt auf, dass die Angaben in der Literatur großen Schwankungen unterliegen. Dies liegt zum großen Teil daran, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Therapieschemata sowohl bei der Radio- als auch bei der Chemotherapie verwendet wurden.

Das zeigt sich zum Beispiel sehr deutlich in der Studie von O`Connell, in der unterschiedliche Applikationsformen (5-FU-Bolus vs. prolongierte Infusionsdauer von 5-FU) sowie unterschiedliche Zusammensetzungen und Dosierungen der Chemotherapie verwendet wurden. Schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen in Form von Durchfällen traten in den 4 Therapiearmen bei 5-24 % der Patienten auf, Leukopenien bei 2-30 % und Thrombozytopenien bei 0-15 %. Desweiteren wurden nicht immer einheitliche Toxizitätsskalen (z.B. nach WHO, RTOG, EORTC oder CTC) zugrunde gelegt, sodass ein unmittelbarer Vergleich nicht immer möglich ist.

Der Vorteil der RChT bezüglich reduzierter Lokalrezidivraten und einem verbessertem Gesamtüberleben sollte immer auch in Relation zu dem Risiko von Akut- und Spättoxizitäten gesehen werden (Link et al. 1998).

4.4.1 Akutnebenwirkungen

An schweren akuten Nebenwirkungen (ab CTC Grad 3) nach postoperativer Radiochemotherapie traten in der eigenen Untersuchung bei 15 % Nebenwirkungen am Darm und bei 3 % Nebenwirkungen an der Blase auf. Bei lediglich 1 % kam es zu schweren Hautreaktionen.

Das Ausmaß der Darmnebenwirkungen liegt am unteren Rand der in der Literatur angegebenen Raten, welche zwischen 12 und 21 % schwanken (GITSG 1985, Douglass et al. 1986, Krook et al. 1991, O`Connell et al. 1994, Link et al. 1998, Sauer et al. 2004).

Bei diesem Vergleich muss beachtet werden, dass in den frühen Studien ältere, heute nicht mehr den aktuellen Standards entsprechende radiotherapeutische Techniken angewandt wurden.

In der GITSG-Studie kamen z.B. noch ventro-dorsale Gegenfelder zum Einsatz, die eine optimale Dünndarmschonung nicht gewährleisten konnten.

In der eigenen Untersuchung erfolgte zur größtmöglichen Risikoorganschonung bei allen Patienten eine individuelle 3-D-Planung, die in den o. g. Vergleichsstudien noch nicht standardmäßig etabliert war.

Zusätzlich einen negativen Einfluss auf die Darmfunktion dürfte auch die mutagene und sehr toxische Substanz MeCCNU gehabt haben, welche bis zu den Folgestudien der GITSG und NCCTG (GITSG 1992, O`Connell et al. 1994) zusätzlich zu 5-FU und teilweise bis zu 18 Monaten verabreicht wurde.

Erwähnenswert ist das Ergebnis von Tveit, bei dem es lediglich zu drei Fällen von Dermatitis, ansonsten jedoch zu keinen Akutnebenwirkungen kam. Dies wird am ehesten auf die fortschrittliche Bestrahlungstechnik und die niedrigdosierte und nur sechsmalige Gabe von 5-FU als Radiosensitizer während der 4,5 Wochen andauernden Radiotherapie zurückgeführt (Tveit et al. 1997).

Trotz der mittlerweile verbesserten Technik und der optimierten Chemotherapie kommt es nach wie vor unter der postoperativen Kombinationstherapie zu einem nicht unerheblichen Anteil an Nebenwirkungen.

Im Vergleich dazu ist sowohl die Anzahl als auch der Schweregrad von akuten Darmnebenwirkungen unter der alleinigen Radiotherapie signifikant geringer (Cafiero et al. 2000).

In der eigenen Untersuchung zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von akuten Darmnebenwirkungen und dem Operationstyp.

Bei der TAR traten diese insgesamt häufiger und auch höhergradiger auf. Bei 47 % der Patienten nach APR waren gar keine Nebenwirkungen dokumentiert worden und insgesamt waren nur leichte Nebenwirkungen (Grad 1-2) aufgetreten.

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine retrospektive Analyse zur Akuttoxizität der simultanen RChT des Rektumkarzinoms, die an der Universität Erlangen an Patienten durchgeführt wurde. Nach kontinenserhaltender Resektion kam es signifikant häufiger zu Grad-3-Diarrhoen als nach Extirpation.

Dieses Phänomen wird durch eine subjektive Unterbewertung gastrointestinaler Probleme durch Kolostomaträger erklärt (Rödel et al. 1997). Ähnliches zeigte sich auch in einer Studie von Letschert et al. 1994.

Van Aaken, der in einer retrospektiven Studie in 6 Kliniken in Nordbayern ebenfalls

einen signifikanten Einfluss des OP-Typs auf die Darmnebenwirkungsrate herausfand (APR < TAR), begründet dies mit den nach kranial kürzeren Bestrahlungsfeldern bei APR (unterhalb LWK 5) gegenüber TAR (oberhalb LWK 5) (van Aaken 2003).

Eine Grad-3-Toxizität der Haut trat bei Rödel et al. nach APR doppelt so häufig auf wie nach TAR (56 % vs. 29 %). Bei der APR wird grundsätzlich das Perineum in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen, wodurch die relativ höhere Strahlendosis bei kleinerem Körperquerschnitt die erhöhte Nebenwirkungsrate bedingt (Rödel et al. 1997).

Im eigenen Kollektiv war sowohl die Anzahl, als auch der Schweregrad der Nebenwirkungen an der Haut geringer. Es gab keine Grad-4-Reaktionen und lediglich eine Grad-3-Reaktion. Für die Grad-2-Reaktionen konnte jedoch die Abhängigkeit vom OP-Typ nach Rödel et al. reproduziert werden (TAR < APR).

Auch bei van Aaken, mit 2 % an schweren akuten Hautnebenwirkungen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen OP-Typ und Hautreaktion (TAR < APR).

Insgesamt liegt die Rate an schweren akuten Hautreaktionen mit 1 % im Rahmen der Literaturangaben, die zwischen 1 und 5 % schwanken (O`Connell et al. 1994, Krook et al. 1992, Tveit et al. 1997).

Nicht unerheblich stellte sich in der eigenen Untersuchung jedoch die Beteiligung der Blase dar, mit 27 % leichten (Grad 1 und 2) und 3 % höhergradigen (Grad 3) Nebenwirkungen. Ähnliche Ergebnisse erzielte auch van Aaken mit 26 % Grad-1- und 2-Nebenwirkungen und 0,4 % Grad-3-Nebenwirkungen (van Aaken 2003).

Wie in Tabelle 24 ersichtlich ist die Nebenwirkungsrate bei Rödel et al. insgesamt höher als in der eigenen Untersuchung. Eine mögliche Ursache könnten die unterschiedlichen Toxizitätskriterien sein, nach denen geurteilt wurde. Rödel et al analysierte die Nebenwirkungen gemäß einer Modifikation der WHO-Kriterien von 1979, in der eigenen Untersuchung wurde nach den CTC-Kriterien (Seegenschmidt 1998) beurteilt. Beide Untersuchungen erfolgten außerdem retrospektiv. Entscheidende Voraussetzung für die Beurteilung der Qualität von radioonkologischen Therapieverfahren ist jedoch u. a. eine exakte, einheitliche und prospektive Dokumentation, sodass hier etwaige Ungenauigkeiten nicht

auszuschließen sind (Seegenschmidt et al. 1996).

Studie	Grad-3-NW	Gesamtkollektiv	Exstirpation	Resektion
Rödel et al. 1997	Diarrhoen	29 % (10/34)	8 % (2/25)	47 % (10/21)
	Erythem	41 % (14/34)	56 % (14/25)	29 % (6/21)
Lüneburg	Diarrhoen	12 % (11/92)	-	16 % (9/55)
	Erythem	1 % (1/92)	-	1,8 % (1/55)
Van Aaken 2003	Diarrhoen	10 %	APR < TAR (p < 0,001)	
	Erythem	1,5 %	APR > TAR (p < 0,001)	

Tabelle 24: Auftreten von Grad-3-Diarrhöen und Hautnebenwirkungen nach postoperativer RChT insgesamt und in Abhängigkeit vom OP-Typ.

Die eigenen Ergebnisse liegen etwa in derselben Größenordnung wie die von van Aaken, obwohl in der Vergleichsstudie aufgrund der unterschiedlichen Kliniken verschiedene Chemotherapie-Regime zum Einsatz kamen.

Insgesamt liegt in der eigenen Erhebung das Ausmaß der Akutnebenwirkungen erfreulich niedrig und ist zum Teil mit den Ergebnissen nach präoperativer Radiochemotherapie vergleichbar.

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie zum Vergleich neoadjuvanter vs. adjuvanter Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III kam es bei 40 % der Patienten in der postoperativen Gruppe und bei 27 % der Patienten in der präoperativen Gruppe (p = 0,01) zu schweren Akutnebenwirkungen, wobei hier alle Nebenwirkungen \geq Grad 3 gewertet wurden (Sauer et al. 2004). Letzteres entspricht den eigenen Ergebnissen, die mit 26 % das Auftreten von Grad-3 oder 4-Akutnebenwirkungen nach postoperativer Therapie wiedergeben.

Das Auftreten von schweren Diarrhöen Grad 3 oder 4 liegt in der Sauer-Studie bei 18 % nach postoperativer und bei 12 % nach präoperativer Therapie; die eigenen Zahlen liegen mit 15 % dazwischen.

Für eine Vergleichbarkeit der Zahlen spricht, dass in beiden Studien die von der AIO und ARO modifizierten CTC-Kriterien von 1997 angewendet wurden.

Nur selten haben Akutnebenwirkungen einen letalen Ausgang, was sich auch in unserer Studie zeigt, in der keine Grad 5 Nebenwirkung dokumentiert wurde.

In der Literatur wird die Sterblichkeit infolge therapiebedingter Akuttoxizität jedoch bis zu 1 % angegeben (Wolmark et al. 2000, GITSG 1992).

Gar keine Nebenwirkungen traten bei lediglich 4 % der Patienten auf, ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch in der NSABP-R-02-Studie, in der 5 % nebenwirkungsfrei waren (Wolmark et al. 2000).

Zusammenfassend gesagt, liegen die eigenen Ergebnisse zur Akuttoxizität zum Teil unter den Angaben in der Literatur zur postoperativen RChT und sind sogar mit den Ergebnissen nach präoperativer Therapie vergleichbar.

Dies kann sicherlich auf die fortschrittliche und schonende Bestrahlungstechnik, sowie eine sorgfältige und optimierte Durchführung der Chemotherapie zurückgeführt werden.

Zum damaligen Zeitpunkt gewann die präoperative RChT immer mehr an Bedeutung. Hier wegweisend war die bereits erwähnte prospektive Multicenterstudie der German Rectal Cancer Study Group, zum Vergleich präoperativer vs. postoperativer Radiochemotherapie, in welcher sich neben einer verbesserter lokalen Kontrolle und Compliance auch eine erhöhte Rate an Sphinktererhalt, und eine reduzierte Rate an Akut- und Spättoxizitäten für den präoperativen Therapieansatz zeigte (Sauer et al. 2004). Dies führte letztlich zum Paradigmenwechsel in der Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms, sodass seit 2004 eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie ab dem Stadium UICC II immer indiziert ist (Schmiegel et al. 2004).

4.4.2 Spätnebenwirkungen

Ein wesentliches Hindernis für eine erfolgreiche adjuvante RChT ist das Auftreten von Dünndarmobstruktionen, die ein chirurgische Vorgehen notwendig machen und potentiell tödliche Komplikationen nach sich ziehen können (Link et al 1998).

Das Ausmaß der Spättoxizität scheint dabei vom mit bestrahlten Dünndarmvolumen abzuhängen; eine Rolle spielen hier aber auch postoperative Adhäsionen (Pahlmann et al. 1997).

In der Literatur werden die Komplikationen mit erforderlicher chirurgischer Intervention zwischen zwei und sechs Prozent angegeben (Krook et al. 1991, O'Connell et al. 1994, Tveit et al. 1997).

In der eigenen Untersuchung liegt die Rate im Vergleich dazu mit 8,6 % relativ hoch (8/92).

Auch die therapiebedingten Todesfälle durch Spätnebenwirkungen liegen bei 2,2 % (2/92) und sind somit den Vergleichsraten in der Literatur ähnlich, die zwischen 1 und 2 % angegeben werden (GITSG 1992, Krook et al. 1991).

Dem sollte jedoch gegenübergestellt werden, dass bei insgesamt 86 % der Patienten nur geringe (Grad 1-2) oder gar keine Nebenwirkungen auftraten.

Da diesbezüglich aber keine einheitliche bzw. vollständige Dokumentation durch die Hausärzte vorlag, erfolgte auch keine detaillierte Auswertung.

Nicht zuletzt sollte auch noch einmal auf die als weniger einschneidend empfundene Verschlechterung der Lebensqualität durch therapiebedingte Toxizitäten hingewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde in Studien ein krankheitsbedingter Lebensqualitätsverlust nicht nur als subjektiv gravierender empfunden, sondern hatte meistens auch den baldigen Tod der Patienten zur Folge (van Aaken 2003).

4.5 Prognostischen Faktoren:

Im Folgenden soll auf einige Parameter in Bezug auf ihre Bedeutung als prognostische Faktoren bei der Behandlung des Rektumkarzinoms eingegangen werden.

4.5.1 Alter des Patienten

Ein patientenbedingter Einflussfaktor war das Alter, welches in Bezug auf das Gesamtüberleben als signifikant getestet wurde. Auch in der NSABP-R-02-Studie erwies sich das Alter als statistisch signifikant, sowohl in Bezug auf das Gesamt- als auch auf das Krankheitsfreie Überleben. Eine Erklärung hierfür wäre die allgemein sinkende Lebenserwartung im steigenden Alter. Patienten unter 60 Jahren, mit weniger positiven LK, hatten dabei die beste Prognose (Wolmark et al. 2000).

Auch bei Bufalari et al. in einer Studie der Universität Perugia an 153 Patienten

zwischen 1991 und 1998 zeigte sich ein fortgeschrittenes Alter als unabhängiger Risikofaktor für ein kürzeres lokalrezidivfreies Intervall (Bufalari et al. 2000).

4.5.2 Geschlecht

Als Trend stellte sich der Einfluss des Geschlechts zugunsten der Frauen auf das krankheitsfreie Überleben und das metastasenfremde Intervall heraus.

In einer Analyse von Tepper et al. konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das krankheitsfreie- oder das lokalrezidivfreie Intervall nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich im Gesamtüberleben für Männer ein signifikant schlechteres Outcome ($p = 0,03$) (Tepper et al. 2002). Wiederum eine retrospektive Analyse mit dem Ziel, die Langzeitergebnisse der 5-FU-basierten adjuvanten oder neoadjuvanten RChT im Behandlungszeitraum von 1989-2002 zu evaluieren, fand ein für Frauen signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Intervall heraus als für Männer (56,8 % vs. 73,1 %) (Weissenberger et al. 2006).

Insgesamt zeigt sich in der Literatur für kein Geschlecht ein eindeutiger Vorteil, was dafür spricht, dass dieser Effekt unbeständig und auch von regionalen Unterschieden im „Lifestyle“ oder Umgebungsfaktoren beeinflusst zu sein scheint (Weissenberger et al. 2006).

4.5.3 Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors war in keinem der vier Endpunkte als Einflussfaktor signifikant.

Unsere Erwartung, dass ein höheres Tumorigrad ein schlechteres Outcome bedingt, konnte nur bezüglich des lokalrezidiv- und fernmetastasenfremden Intervalls bestätigt werden. Das GÜ und KÜ zeigte jeweils für G3 einen besseren Verlauf als für G2, auch unter Hinzunahme von G1 zu G2 (G1 + 2 vs. G3). Ursächlich hierfür könnte die insgesamt geringe Patientenzahl mit G1-Tumoren ($n = 5$) und G3-Tumoren ($n = 16$) vs. 71 G2-Tumoren sein. Zum anderen könnte auch die zeitliche Verteilung der Ereignisse eine Rolle spielen. Betrachtet man das Gesamtüberleben, sind nach 5 Jahren „erst“ 4 von 16 G3-Patienten verstorben. Erst nach 72 bis 110 Monaten liegt die Prognose der G3-Patienten unter derjenigen der G2-Patienten.

In zahlreichen anderen Studien konnte das Grading jedoch als signifikanter Einflussfaktor auf das Outcome nachgewiesen werden (Weissenberger et al. 2006, Compton 2002, Bagatzounis et al. 2000, Wulf et al. 2004, Jatzko et al. 1999).

Auch in einer retrospektiven Analyse des Krankenguts der Radioonkologie in Tübingen von 2005 ließ sich durch Vergleich der Stadien G1 und G2 vs. G3 ein

signifikant besseres krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren nachweisen (59 % vs. 32 %) (Weißenborn 2005).

In zwei anderen Studien konnte der Differenzierungsgrad jeweils nur in der univariaten Analyse als Einflussfaktor nachgewiesen werden, in multivariaten Analysen ließ sich ein unabhängiger Einfluss nicht bestätigen (Jatzko et al. 1999, Hermanek et al. 1989).

4.5.4 Höhenlokalisierung des Tumors

In der eigenen Untersuchung hatte die Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum in keinem der vier Endpunkte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose.

In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse.

Auch bei Bufalari et al. zeigte sich weder in Bezug auf das Gesamtüberleben, noch auf das lokalrezidiv- oder fernmetastasenfreie Intervall ein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung (Bufalari 2000).

Eine weitere Studie aus den Jahren 1981-1986 von Mollen et al. zur alleinigen postoperativen Radiotherapie konnte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorthöhe und Lokalrezidiv herstellen; jedoch hatte ein distaler Tumorsitz ein kürzeres Überleben zur Folge (Mollen et al. 1997).

Als unabhängigen prognostischen Faktor auf das Überleben testete in einer multivariaten Analyse auch Jatzko et al. einen distal gelegenen Tumorsitz (Jatzko et al. 1999).

Ähnliches ergaben auch zwei weitere Studien, in denen Tumoren der Stadien Dukes B und C mit hohem Sitz, also mehr als 10 bzw. 12 cm ab ano signifikant geringere Lokalrezidivraten aufwiesen als tiefer gelegene Tumoren (Bentzen et al. 1992, Piliphsen et al. 1984).

Auch in einer Metaanalyse aus den Jahren 1993-2006 von 6500 Rektumkarzinompatienten, die kurativ behandelt wurden (83 % nur TME, 10 % postop RChT, 6 % präop RChT), hatten nach 5 Jahren Patienten mit einem Tumorsitz < 6 cm 14 % Lokalrezidive und 27 % Fernmetastasen sowie ein Gesamtüberleben von 56 % und somit ein signifikant schlechteres Outcome als Patienten mit einem höherem Tumorsitz (Bernstein et al. 2012).

Im Vergleich dazu lagen die Zahlen der eigenen Untersuchung besser, mit 10 % LR 25 % FM und einem Gesamtüberleben von 68 % nach 5 Jahren. Hier sei jedoch erwähnt, dass in der Studie von Bernstein nur 16 % eine adjuvante Therapie

zusätzlich zur kurativen OP erhalten hatten.

Auffallend in der eigenen Untersuchung ist, dass sich erst nach 73-75 Monaten das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das fernmetastasenfreie Intervall für Tumoren im unteren Drittel schlechter als für Tumoren im mittleren Drittel darstellen. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass in unserer Untersuchung noch 30 % aller Lokalrezidive nach 5 Jahren auftraten.

Nach Meinung einiger Autoren ist ein schlechteres Outcome bei tieferem Tumorsitz sowohl Folge der Schwierigkeit eine tumorfreie laterale Resektionsgrenze zu erreichen, als auch Folge einer weniger optimalen Lymphdrainage (Quierke et al. 1986). Somit ist ein gutes Ergebnis auch immer abhängig von der Qualität des chirurgischen Eingriffs.

4.5.5 OP-Typ

Abhängig von der Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum ist auch die Wahl der Operationsmethode. 34 von 92 Patienten wurden unter Erhalt der Kontinenz, 58 ohne Kontinenzergott operiert. Nach kontinenzergottener OP war das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben länger als nach APR, was einem Trend entsprach.

Auch in anderen Studien ließ sich die Art der Operation als unabhängiger prognostischer Faktor nachweisen (Tveit et al.1997, Lupattelli et al.1998, Cafiero et al. 2003, Weissenberger et al. 2006).

Mit unserer Studie gut vergleichbar, scheint eine retrospektive Analyse von 202 Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium UICC II und III im Raum Tübingen, die zwischen 1989 und 1998 eine postoperative Radiochemotherapie erhielten hatten. Auch hier zeigte der Faktor Kontinenzergott einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben und das Auftreten eines Lokalrezidivs (Weißborn 2005). Dabei waren die eigenen Überlebensraten denen der Vergleichsstudie überlegen (Lüneburg: KÜ TAR 71 % vs. APR 56 %, Tübingen: KÜ TAR 61 % vs. APR 46 %; Lüneburg: LR-freies-Intervall TAR 90 % vs. APR 90 %, Tübingen: LR-freies-Intervall TAR 85 % vs. APR 71 %).

Andere Studien konnten hier keinen statistisch signifikanten Einfluss nachweisen (Wolmark et al. 2000, Bagatzounis et al. 2000).

Auch in einer italienischen Studie an der Universität von Perugia unterschieden sich TAR und APR nicht signifikant in ihrem Einfluss, jedoch schien eine Hartmann-OP mit

50 % Lokalrezidiven einen negativen Einfluss darzustellen. Dies ist wahrscheinlich auf ein inadäquates chirurgisches Vorgehen zurückzuführen (Bufalari et al. 2000).

In der Vergangenheit hat eine Trendwende von der bis Anfang 2000 als Goldstandard geltenden abdominoperinealen Rektumexstirpation nach Miles hin zu sphinktererhaltenden Eingriffen stattgefunden (Bruch et al. 2001). Eine Diskontinuitätsresektion wird heute dank weiterentwickelter operativer Techniken und Procedures nur noch in 5-15 % der Fälle durchgeführt. Die meisten Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels können mittlerweile kontinenzershaltend und ohne die onkologische Radikalität zu beeinträchtigen operiert werden

Der Chirurg, hier selbst Prognosefaktor, hat die Aufgabe Radikalität und Funktionserhalt, der wiederum mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden ist, zu vereinbaren (Bruch et al. 2001).

4.5.6 Lymphknotenstatus

In zahlreichen Studien hat sich ein günstiger Lymphknotenstatus (Grad der Lymphknotenbeteiligung, Anzahl der positiven LK) als prognostisch signifikant herausgestellt für ein längeres Überleben oder ein längeres ereignisfreies Intervall (Krook et al. 1991, Wolmark et al. 2000, Bufalari et al. 2000, Bagatzounis et al. 2000, Bernstein et al. 2012). Dies ließ sich in der eigenen Untersuchung nur bedingt reproduzieren.

Der Lymphknotenstatus stellte auch in der eigenen Untersuchung einen signifikanten Einflussfaktor auf die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und fernmetastasenfreies Intervall dar. Hierbei fiel jedoch der bessere Verlauf der N1 Stadien gegenüber den N0-Stadien auf. Auch nach Testung nur der anhand von mindestens 12 Lymphknoten regelrecht dokumentierten N-Klassifikationen (n = 55/59 %) bestätigte sich dies erneut. Ein N2-Stadium hatte in beiden Testungen in allen 4 Endpunkten die schlechteste Prognose.

Das häufigere Auftreten eines Krankheitsprogresses in der Gruppe von N0-Klassifikationen anhand von weniger als 12 LK gegenüber regelrechten Klassifikationen weist auf einen von Anteil von Fehlklassifikationen hin (KÜ: < 12 LK N0 59,9 % vs. > 12 LK N0 64,7 %). Zudem ergab sich in diesem Unterkollektiv auch keine Signifikanz mehr für N. Ähnliches konnte in einer retrospektiven Untersuchung

von Krämer zu Prognosefaktoren im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom von 534 Patienten im Raum Franken signifikant für das Auftreten von Lokalrezidiven festgestellt werden (Krämer 2003).

Auch fiel wie im Lüneburger Kollektiv ein signifikant besserer Verlauf der N1 Stadien gegenüber N0 Stadien auf. Dies bestätigte sich auch bei Krämer im Unterkollektiv der regelrecht dokumentierten N0 Patienten (mind. 12 LK untersucht). Als Erklärung dafür wird die schon erwähnte, nicht konsensugemäße Zuweisungspraxis angeführt: es habe eine Negativselektion aufgrund weiterer, über den N-Status hinausgehenden Risikofaktoren stattgefunden, wie z. B. eine intraoperative Tumoreröffnung, ein ausgedehnter Befund oder eine R0/1/2 Situation (Wulf et al. 2003). Demnach wären auch bei uns im Stadium UICC II/N0 zusätzliche Risikofaktoren gegeben, die das schlechtere Outcome in Stadium N0 bedingt haben könnten.

Da die Zuordnung der jeweiligen T- und N-Stadien zu einem UICC-Stadium festgelegt ist, finden sich in der Gruppe der N0-Patienten im Stadium UICC II nur T3- und T4-Tumoren. In der Gruppe der N1-Patienten hingegen findet sich auch ein Anteil an T1- und T2-Tumoren, der also ein besseres Outcome bedingt haben könnte. Diese Erkenntnis stützt auch die Aussage von Gunderson, dass die Einteilung von T- und N-Stadien in UICC-Stadien keinen ausreichend prognostischen Aussagewert besitzt (Gunderson et al. 2004). Hierauf wird im Folgenden noch weiter eingegangen.

N0 und N1 zusammen zeigen einen signifikant besseren Verlauf im krankheitsfreien- und lokalrezidivfreien-Intervall als N2. Dies gibt Hinweis auf die prognostische Relevanz eines Lymphknotenbefalls.

In einer italienischen Studie an 153 Patienten zwischen 1991 und 1998 zeigte sich ein signifikant längeres lokalrezidivfreies Intervall, wenn mehr als 14 Lymphknoten reseziert und untersucht worden waren (Bufalari et al. 2000). Dies ließ sich auch in der eigenen Studie für mehr als 12 LK nachweisen. Dies spricht dafür, dass anhand von mehr untersuchten Lymphknoten eine präzisere Stadieneinteilung gelingt, was somit der 6. überarbeiteten Auflage der TNM-Klassifikation von 2002, nach der auch N0 anhand von weniger als 12 Lymphknoten klassifiziert werden darf, entgegenzustehen scheint (UICC 2002). Letztlich unklar bleibt der Einfluss von 37 Patienten (59 %) in der eigenen Studie, die anhand von weniger als 12 LK untersucht und somit potentiell falsch klassifiziert wurden. Hiervon waren 8 Patienten als N0 eingeteilt.

Unbestritten ist in der Literatur die Bedeutung einer adäquaten und gründlichen Beurteilung der Lymphknoten, bzw. ein regelrecht klassifiziertes N0-Stadium, da sich die Prognose abhängig von der Zahl der untersuchten Lymphknoten zeigt (Tepper et al. 2001, Tepper et al. 2002).

4.5.7 Eindringtiefe des Tumors (UICC/T-Stadium)

Nicht erwartungsgemäß hatte das Stadium UICC III, entsprechend den nodalpositiven Patienten, in allen Endpunkten, außer in Bezug auf das lokalrezidivfreie Intervall, eine bessere Prognose als das Stadium UICC II, was den nodalnegativen Patienten entspricht; jeweils aber ohne statistische Relevanz.

Normalerweise haben nodalnegative Patienten (UICC II) eine bessere lokale Kontrolle als Patienten mit Lymphknotenmetastasen (UICC III) im korrespondierendem T-Stadium (Bagatzounis et al. 2000, Merkel et al. 2001, Weißenborn 2005).

Auch in einer koreanischen Studie von 2002, in der postoperativ ein zeitlich unterschiedlicher Abstand zum Beginn der Radiochemotherapie getestet wurde, konnte das UICC-Stadium bezüglich des krankheitsfreien Überlebens signifikant getestet werden (Lee et al. 2002).

Auch das TNM-Stadium ist ein unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben und lokalrezidivfreie Intervall (Bufalari et al. 2000).

Dies konnte in der eigenen Untersuchung nicht gezeigt werden.

Nur durch die Bündelung von T-Stadien in eine *low-* und *high risk*-Gruppe konnte nach 5 Jahren für T1 + T2 ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben und fernmetastasenfreies Intervall sowie zumindest ein Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben und lokalrezidivfreies Intervall nachgewiesen werden.

Eine ähnliche Konstellation zeigte sich auch bei Tepper et al. Hier wurde ebenfalls eine *low risk*-Gruppe (T1-2/N+, T3/N0) gegen eine *high risk*-Gruppe (T3/N+, T4/alle N) getestet. Hier war das 5- und 7-Jahres-Gesamt- und krankheitsfreie Überleben signifikant günstiger für die *low risk*-Gruppe (*GÜ low risk*: 5 J. 76 %, 7 J. 70 %; *high risk*: 5 J. 55 %, 7 J. 45 %; *KFÜ low risk*: 5 J. 67 %, 7 J. 62 %; *high risk*: 5 J. 44 %, 7 J. 40 %) (Tepper et al. 2002). Die Einteilung in Risikountergruppen bei Tepper wurde nicht nur durch das T-, sondern auch durch den N-Status beeinflusst, sodass beide Studien nur bedingt vergleichbar sind. Bei Tepper galt ein T3/N0-Stadium als *low risk*, in der Lüneburger Studie aber bereits als *high risk*.

Der dadurch mögliche bessere LK-Status der *high risk*-Gruppe wäre also eine Erklärung für das bessere Abschneiden in der eigenen Studie (GÜ *low risk*: 85 %, *high risk*: 64 %, KFÜ *low risk* 80,3 %, *high risk* 56 %).

Nach einer Studie von Hermanek et al. erwies sich die Tumorausbreitung, definiert durch die TNM bzw. UICC-Klassifikation, neben dem Resektionsstatus als wichtigster prognostischer Faktor auf das Gesamtüberleben, wobei Tumoren im Stadium UICC III je nach Ausmaß des Lymphknotenbefalls eine sehr unterschiedliche Prognose hatten (Hermanek et al. 1995).

Dies lässt sich im Ansatz auch in der eigenen Studie erkennen, denn Tumoren der Stadien T4 und N2 schneiden in allen 4 Endpunkten deutlich schlechter ab, als Tumoren der Stadien T3 und N1.

Ähnliche Zahlen finden sich auch bei Gunderson et al., die in einer gepoolten Analyse von 3791 Patienten aus drei großen randomisierten Studien der NCCTG, Intergroup 0114 und NSABP zum Einfluss des T- und N-Stadiums auf Überlebens- und Progressraten beim Rektumkarzinom innerhalb des Stadium Dukes C oder TNM Stadium III, drei prognostisch unterschiedliche Subgruppen differenzieren konnten: *Intermediate risk* T1-2/N1, T3/N0; *moderately high risk* T1-2/N2, T4/N0, T3/N1, *high risk* T3/N2, T4/N1-2 (Gunderson et al. 2004).

Auch innerhalb der von Gunderson erfassten Risikogruppen gibt es Abstufungen in der Prognose, z.B. hat T1-2/N1, was UICC IIIA entspricht, eine bessere Prognose als T3/N0 (UICC IIA). In Tabelle 25 sind die einzelnen Überlebens- und Rückfallraten der unterschiedlichen Stadien wiedergegeben.

Risikogruppen	Stadium		5-JÜL [%]		Progress [%]		Stadium	
	TN	MAC	GÜ	KI	LR	FM	Dukes`	TNM/UICC
<i>intermediate</i>	T1-2/N1	C1	73	79	7	15	C	IIIA
	T3/N0	B2	65	75	9	20	B	IIA
<i>moderately high</i>	T1-2/N2	C1	58	67	8	31	C	IIIC
	T4/N0	B3	54	65	13	28	B	IIB
	T3/N1	C2	48	60	12	37	C	IIIB
<i>high</i>	T3/N2	C2	36	44	14	47	C	IIIC
	T4/N1	C3	30	35	23	39	C	IIIB
	T4/N2	C3	30	37	17	53	C	IIIC

Tabelle 25: Überlebens- und Progressraten aus gepoolter Analyse von 1371 Patienten (Tabelle modifiziert nach Gunderson et al. 2004, Seite 1789)

Hier zeigt sich, dass eine reelle Risikostratifizierung mit der Einteilung nach UICC I-III/A-C nicht gelingt.

Gundersons Aussage zufolge kann die Einteilung nach Dukes oder nach TNM/UICC-Stadien I-III als unzureichend angesehen werden, da ohne den Nutzen der Subgruppenanalyse die Prognose der Patienten nicht akkurat wiedergegeben werden kann. Dies könnte mit ursächlich für das bessere Abschneiden des Stadium UICC III gegenüber UICC II in der eigenen Untersuchung sein.

Da am häufigsten im eigenen Kollektiv ein T3-Stadium auftrat, wurden in dieser Untergruppe noch einmal nodalpositive Patienten gegen nodalnegative Patienten getestet. Hier ergab sich zwar kein statistisch signifikanter Wert, jedoch hatten Tumoren im Stadium T3 ohne Lymphknotenbefall eine bessere Prognose in allen vier Endpunkten.

Dies konnte auch zwischen 1989 und 1998 in einer retrospektiven Studie an der Universität Tübingen an 202 Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III mit postoperativer RCT nachgewiesen werden (krankheitsfreies Überleben: T3N0 (n = 53) 74,4 %, T3N+ (n = 97) 40,4 %, p = 0,0001) (Weißenborn 2005).

Analog zur eigenen Untersuchung wurde auch bei Bufalari et al. das UICC-Stadium nicht als signifikant getestet. Prognostisch aussagekräftiger zeigte sich hier in Bezug auf das Gesamtüberleben das Klassifizierungssystem nach Astler-Coller, (B2, C1, C2) unter der Vorstellung, dass eine präzisere Erfassung des Lymphknotenstatus mit Wandinfiltrationstiefe erreicht wird als beim Stadium II (T3-4N0) und III (T1-4N1-2) (Bufalari et al.2000).

Eine weitere wichtige Erkenntnis der Analyse von Gunderson ist, dass ein N2-Stadium nicht zwingend mit einer schlechten Prognose verbunden ist, sondern diese abhängig vom T-Stadium unterschiedlich beeinflusst wird. (Gesamtüberleben: N2 mit T1-2 67 %, mit T3 44 %, mit T4 37 %). Dieses findet laut Gunderson et al. keine konsequente Umsetzung in der modifizierten Version der AJCC von 2002 zur weiteren Unterteilung der TNM-Stadien in Untergruppen. Somit gibt auch die Einordnung aller N2 Patienten unabhängig vom T-Stadium in das Stadium UICC IIC nach AJCC die Prognose des Patienten nicht korrekt wieder.

4.5.8 Lymphangiosis carcinomatosa

Hatte der Tumor einen Einbruch in das Lymphbahnsystem verursacht, reduzierte sich das 5-Jahres-Überleben und das progressionsfreie Überleben von 77 auf 31 % ($p = 0,0034$), bzw. von 73 auf 31 % ($p = 0,00026$). Auch das lokalrezidivfreie und fernmetastasenfreie Intervall waren signifikant verkürzt. Somit stellt in der eigenen Untersuchung die Lymphangiosis carcinomatosa einen wichtigen Prognosefaktor für das Outcome dar.

Auch in der Literatur ließ sich dieser Prognosefaktor in einigen Studien nachweisen (Bagatzounis et al. 2000, Lupattelli et al. 1998, Hermanek et al. 1989). Die sorgfältige histopathologische Begutachtung des Operationspräparates spielt also eine besondere Rolle.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Vor dem Hintergrund einer immer mehr an Bedeutung gewinnenden medizinischen Qualitätssicherung war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Erfassung und Evaluation der Behandlungsergebnisse des adjuvant behandelten Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III am Städtischen Klinikum Lüneburg. Retrospektiv wurden hierfür die Daten von 92 Patienten ausgewertet, die nach kurativer Erstoperation im Behandlungszeitraum von 1997 und 2006 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten.

Diese war von den verschiedenen Fachgesellschaften in einem aktualisierten Konsens seit 1998 als Standard empfohlen.

Im Mittelpunkt der Studie sollten Überlebens- und Progressionsraten, akute und chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie und mögliche Prognosefaktoren für den Krankheitsverlauf stehen.

Die Primärdaten wurden aus den Krankenakten der Abteilung für Strahlentherapie erhoben. Die Ermittlung der Verlaufsdaten erfolgte über die weiterbehandelnden und nachsorgenden Ärzte. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 75 Monate.

Bei 14 % von 92 Patienten trat im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv auf. Nach 5 Jahren waren 90,7 % der Patienten lokalrezidivfrei.

Insgesamt entwickelten 40 % Fernmetastasen; metastasenfrei nach 5 Jahren waren 64,6 %.

44 % der Patienten zeigten im Verlauf der Nachbeobachtung einen

Krankheitsprogress. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben lag bei 62 %. Unter den Patienten mit Progress hatten die meisten eine alleinige Fernmetastasierung oder ein gleichzeitiges lokales und systemisches Rezidiv. Nur 4 % der Patienten hatten ein alleiniges Lokalrezidiv. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 69 %.

Am meisten kam es im Kollektiv zu akuten Darm- und Hautnebenwirkungen.

Diese traten nach den CTC-Kriterien am häufigsten als Grad-2-Nebenwirkung auf. Späte Nebenwirkungen ab Grad 3 und höher traten bei 12 % der Patienten auf.

2,2 % der Patienten (2/92) starben aufgrund einer Grad-5-Nebenwirkung.

Einige aus der Literatur bekannte prognostische Faktoren konnten am eigenen Kollektiv reproduziert werden: das Alter des Patienten und die Einteilung in *low-* und *high risk*-Gruppen war signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben. In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben konnte ebenfalls eine T-Stadien-Einteilung nach Risiko und außerdem ein Lymphbahnbefall als prognostisch relevant getestet werden. Für das lokalrezidivfreie und fernmetastasenfreie Intervall war sowohl N als auch ein Lymphbahnbefall ein Prognosefaktor.

Die eigenen Überlebens- und Progressionsquoten sind mit denen in der Literatur gut vergleichbar und liegen zum Teil sogar darüber. Auch die Nebenwirkungsraten liegen in derselben Größenordnung wie in Vergleichsstudien oder auch niedriger. Eine im Städtischen Klinikum Lüneburg zum damaligen Zeitpunkt bereits standardmäßig durchgeführte TME, eine moderne und somit schonendere Bestrahlungstechnik und der Verzicht auf mutagene und toxische Substanzen sind mögliche Gründe für das gute Abschneiden.

Unsere Ergebnisse sprechen, analog den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien, für die Effektivität einer kombinierten Behandlung in Form einer postoperativen Radiochemotherapie. Zudem verdeutlichen sie den hohen therapeutischen Standard der beteiligten Fachabteilungen in der Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms am Städtischen Klinikum Lüneburg. Im Sinne der Qualitätssicherung fordert dies auch weiterhin eine enge Zusammenarbeit von Chirurgen, Pathologen, internistischen Onkologen und Strahlentherapeuten, um eine effiziente Therapie zu gewährleisten, die mit einem hohen Lebensgewinn bei möglichst wenig eingeschränkter Lebensqualität verbunden ist.

Außerdem konnte durch die vorliegende Auswertung gezeigt werden, dass auch in der Routineversorgung, außerhalb von klinischen Studien bzw. von universitären

Zentren, ebenso gute Ergebnisse erzielt werden können wie in nationalen und internationalen Vergleichsstudien.

Mittlerweile hat ein Umdenken in der Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms stattgefunden. Seit September 2004 und auch in den S3-Leitlinien der deutschen Konsensuskonferenz „Kolorektales Karzinom“, zuletzt aktualisiert im Jahr 2014, wird eine präoperative RChT als Standardtherapie für Tumoren im unteren und mittleren Rektum empfohlen. Studien hatten eine Überlegenheit bezüglich der Entwicklung eines Lokalrezidivs, der Toxizität und eines besseren Sphinktererhaltes bei Tumoren im unteren Drittel gezeigt. Alternativ zum konventionell fraktionierten Schema kann seitdem auch eine Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy bei Tumoren, bei denen kein Downstaging angestrebt wird, durchgeführt werden (cT3, cN+).

In den letzten Jahren konnte durch eine Kombinationstherapie (prä- oder postoperative Radiatio plus Chemotherapie) eine verbesserte lokale Kontrolle bei weiterhin hoher Fernmetastasierungsrate erreicht werden. Letzteres rückt somit noch weiter in den Vordergrund. Neue Substanzen (Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan) und Kombinationen sowie unterschiedliche Therapiesequenzen sind Gegenstand laufender Studien, deren endgültige Ergebnisse allerdings noch ausstehen.

6. Literaturverzeichnis

AJCC: American Joint Committee on Cancer: Cancer staging manual. Hrsg. v. Greene FL, Page DL u. a; 6. Auflage; Springer, New York 2002

Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F (1997): Radical surgery and postoperative radiotherapy 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 84, 352-357

Astler VB, Coller FA (1954): The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum: Ann Surg 139, 846-852

Bagatzounis A, Willner J, Oppitz U, Flentje M (2000): The postoperative adjuvant radiation therapy and radiochemotherapy for UICC stage II and III rectal cancer. A retrospective analysis. Strahlenther Onkol 176, 112-117

Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J, Bertelsen K (1992): Time to loco- regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. Br J Cancer 65, 102-107

Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A (2012): Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. Colorectal Dis 14, e668-e678

Bölke E, Wettstein M, Budach W (2005): Neoadjuvante und adjuvante Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. Onkologie 11, 822-831

Bruch HP, Schwandner O, Sterk P, Schiedeck TH (2001): Operative Therapie des Rektumkarzinoms. Onkologie 7, 381-390

Budach W (2002): New aspects of adjuvant radiotherapy in primarily resectable rectal cancer. Onkologie 25, 223-230

Budach W, Belka C, Bamberg M (1998): Stellenwert der Radio -und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. *Onkologie* 4, 40-48

Bufalari A, Boselli C, Giustozzi G, Moggi L (2000): Locally advanced rectal cancer: a multivariate analysis of outcome risk factors. *J Surg Oncol* 74, 2-10

Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R (2000): Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with TNM Stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 75, 80-88

Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R (2003): Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II-III resectable rectal cancer: a final report. *J Surg Oncol* 83, 140-146

CAO, AIO, ARO (1994): Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom vom 11.3.1994. *Chirurg* 65, 411-412

Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ (1998): Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 85, 526-529

Coia LR, Gunderson LL, Haller D, Hoffman J, Mohiuddin M, Tepper JE, Berkey B, Owen JB, Hanks GE (1999): Outcomes of patients receiving radiation for carcinoma of the rectum. Results of the 1988-1989 patterns of care study. *Cancer* 86, 1952-1958

Compton CC (2002): Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2, 149-160.

Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ (2005): The prognostic significance of K-ras, p53 and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut* 54, 1283-1286

Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, Launoy G, Bouvier AM (2014): Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 22, 520-527

Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindbald AS, Mittelman A, Stablein DM, Bruckner HW. (1986): Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 315, 1294-1295

Dukes CE (1932): The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 35, 323-332

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 6, 325-344

Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H (1988): Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 80, 21-29

Fleig W, Hohenberger W, Junginger T (2005): Interdisziplinäre Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom: Prävention, Diagnostik und Therapie 2004". Themenkomplex V: Präoperative Diagnostik und Chirurgie. *Coloproctol* 27, 320-329

Fleischhauer K, Drenckhahn D: Dickdarm. In: Drenckhahn D, Zenker W (Hrsg.): *Anatomie Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen*. Band 1; 15. Auflage; Urban und Schwarzenberg, München 1994, 886-900

Folprecht G, Koehne C (2004): Prinzipien der postoperativen Therapie beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 75, 32-37

Foulkes W (1995): A tale of four syndroms: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJM* 88, 853-863

GITSG: Gastrointestinal Tumor Study Group (1985): Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312, 1465–1472

GITSG: Gastrointestinal Tumor Study Group (1992): Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 10, 549-557

Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J (1997): Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 21, 233-300

Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O`Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DG (2004): Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer :A pooled analysis. *J Clin Oncol* 22, 1785-1796

Havenga K, Enker WE, Mc Dermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J (1996): Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 182, 495-502

Heald RJ, Karanjia ND (1992): Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 16, 848-857

Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998): Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133, 894-899

Hermanek P (1995): Kurative Therapie des kolorektalen Karzinoms durch endoskopische Polypektomie – immer noch ein Diskussionsthema? *Kliniker* 24, 352-357

Hermanek P (1997): Prognostische Faktoren beim kolorektalen Karzinom. *Zentralbl Chir* 122, 20-25

Hermanek P, Klimpfinger M (1994): Sphinktererhaltende radikale Resektion des Rektumkarzinoms aus der Sicht der Pathologie. Acta Chir Austriaca 26, 126-130

Hermanek P, Marzoli GP: Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Verfahren in kurativer Intention. Springer, Berlin 1994

Hermanek P, Guggenmoos- Holzmann I, Gall FP (1989): Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. Dis Colon Rectum 32, 593-599

Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995): Prognostic factors of rectum carcinoma- experience of the German Multicenter Study SGCRC. German Study Group Colo- Rectal Carcinoma. Tumori 81, 60-64

Hermanek P, Junginger T, Hossfeld DK, Müller RP, Fölsch UR (1999): Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Dt Ärztebl 96, A 2084-2088

Hermanek P, Mansmann U, Staimmer DS, Riedl S, Hermanek P (2000): The German experience:the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. Surg Oncol Clin N Am 9, 33-49

Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2014

Hildebrand P, Humke J, Övermann E, Schlöricke E, Schmidt K, Jungbluth T, Roblick UJ, Bruch HP, Czymek R (2010): Multiple Karzinome. Prognosefaktor bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. coloproctol 32, 326-333

**ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)
Report 50.** Prescribing, recording and reporting photon beam therapy; Washington 1993

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)

Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Supplement to ICRU Report 50; Washington 1999

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. 2. überarbeitete Auflage; Tübingen 2003

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW (2010): Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterol* 136, 2044-2058

Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM (1999): Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. *Eur J Surg Oncol* 25, 284-291

Jauch KW, Ilesalnieks I, Kreis M, Fürst A (2005): Prätherapeutische Diagnostik und operative Therapiestrategie beim Rektumkarzinom. *Der Onkologe* 11, 814-821

Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R, Hermanek P (1999): Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom. *Dt Ärztebl* 96, A698-700

Kneist W, Heintz A, Wolf HK, Junginger T (2003): Totale Mesorektumexzision bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels. *Chirurg* 2, 125-131

s

Köckerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W (1998): Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 16, 324-329

Krämer K: Adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Multizentrische retrospektive Analyse von 534 Patienten in Franken- Prognosefaktoren und adjuvante Therapieregime (B)- Eine retrospektive Analyse des Krankenguts 6 fränkischer Strahlenkliniken im Zeitraum 4/93 bis 3/98. *Med. Diss. Würzburg* 2003

Krebs in Deutschland. 4.überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland und das RKI. Saarbrücken, 2004

Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin 2012

Krook JE, Moertel CG, Gundersen LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA (1991): Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324, 709-715

Lee JH, Lee JH, Ahn JH, Bahng H, Kim TW, Kang YK, Lee KH, Kim JC, Yu CS, Kim JH (2002): Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy; a preliminary report. J Clin Oncol 20, 1751- 1758

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf [Zugriff am: 31.08.2014]

Leslie A, Carey FA, Pratt N, Steele R (2002): The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Br J Surg 89, 845-860

Letschert JG, Lebesque JV, Aleman BM, Bosset J, Horiot J, Bertelink H, Cionini L, Hamers J, Leer J, van Glabbeke M (1994): The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. Radiother Oncol 32,116-123

Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. Chirurg 76, 309-332

Link KH, Staib L, Schatz M, Suhr P, Röttinger E, Beger HG (1998): Adjuvant radiochemotherapy- what is the patients benefit? *Langenbecks Arch Surg* 383, 416-426

Lupattelli M, Maranzano E, Trancanelli V, Belsanti V, Pinaglia D, Beneventi S, Latini P (1998): Adjuvant radio-chemotherapy in cancer of the rectum treated with radical surgery and with high risk of recurrence. Preliminary results of a prospective study. *Radiol Med (Torino)* 95, 86-92

Mac Farlane JK, Ryall RD, Heald RJ (1993): Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341, 457-460

Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (1996): Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 348, 1610-1614

Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001): High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 92, 1435-1443

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1995): Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 13, 2936-2943

Mollen RM, Damhuis RA, Coebergh JW (1997): Local recurrence and survival in patients with rectal cancer, diagnosed 1981-1986: a community hospital-based study in the south-east Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 23, 20-23

Munro AJ, Lain S, Lane DP (2005): P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 92, 434-444

National Cancer Institute (NCI). Clinical Announcement 1991: Adjuvant therapy of rectal cancer. Bethesda 1991

NIH consensus conference (1990): Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264, 1444–1450

O`Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA (1994): Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 331, 502-507

Pahlmann L, Glimelius B (1992): Pre-operative and post-operative radiotherapy and rectal cancer. World J Surg 16, 858-865

Pahlman L, Dahlberg M, Glimelius B (1997): Clinicopathological staging and management of colorectal cancer. Perioperative radiation therapy. World J Surg 21, 733-740

Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE (1984): Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 53, 1354-1362

Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Lancet 2, 996-999

Renz-Polster H: Kolorektales Karzinom. In: Renz-Polster H, Braun J (Hrsg.): Basislehrbuch Innere Medizin. 2., korrigierte Auflage; Urban und Fischer, München 2001, 566-570

Richter E, Feyerabend T: Grundlagen der Strahlentherapie. 2. Auflage; Springer Verlag, 280-291

Rödel C, Fietkau R, Keilholz L, Grabenbauer GG, Kessler H, Martus P, Sauer R (1997): Akuttoxizität der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Strahlenther Onkol 173, 415-421

Rödel C, Hohenberger W, Sauer R (1998): Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms. Aktueller Stand. Strahlenther Onkol 174, 497-504

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Zörcher T, Papadopulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R (2002): Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52, 1303-1309

Sack H, Thesen N: Bestrahlungsplanung. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998

Sarbia M (2005): Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathologie des Rektumkarzinoms. Onkologe 11, 807-813

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karsten JH, Becker H (2001): Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapie for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). Strahlenther Onkol 177, 173-181

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF (2004): Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351, 1731-1740

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H, Villanueva MT, Witzigmann H (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 30, 1926-1933

Schelwies K. Prognostische Bedeutung des p53/Bax/p16 INK4a-Signalweges bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Med Diss. Berlin 2004

Scherer E, Sack H: Strahlentherapie Radiologische Onkologie. 4. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1996

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Fröhmann P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T (2004); Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Dtsch Med Wochenschr 130, 5-53

Schölmerich J, Schmiegel W. Leitfaden Kolorektales Karzinom. Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. 1. Auflage; UNI-MED, Bremen 2001

Schumpelick V, Willis S, Kasperk R (2000): Moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms: Sind adjuvante Maßnahmen notwendig? Dt Ärztebl 97, A1138-1146

Seegenschmidt MH (1998): Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Strahlenther Oncol 174, Suppl III: 25-29

Seegenschmidt MH, Sauer R (1993): Systematik der akuten und chronischen Strahlenfolgen. Strahlenther Onkol 169, 83–95.

Seegenschmidt MH, Haase W, Schnabel K, Müller RP (1996): Leitlinien zur Dokumentation von Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Strahlenther Onkol 172, 9–12

Seegenschmidt MH, Müller R, Höffken K, Junginger T, Sauer H (1999): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. Dt Ärztebl 96, 489-495

Seegenschmidt MH, Müller R, Höffken K, Junginger T, Sauer H (2000): LENT-SOMA-Kriterien. Interdisziplinäre Bewertung von langfristigen Therapiefolgen in der Onkologie. Dt Ärztebl 97, 2395-2401.

Soreide O, Norstein J: Rectal cancer surgery. Optimisation-standardization-documentation. Springer, Berlin 1997

Sterk P: Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: Klein P, Schlag P, Stelzner F, Sterk P (Hrsg.): Rektumkarzinom-interdisziplinäre Diagnostik. Urban und Fischer, München 2003,55

Tepper JE (2001): Adjuvant radiation therapy of rectal cancer. J Clin Oncol 19, 3709-3711

Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, Cummings B, Gunderson L, Macdonald JS, Mayer RJ (2001): Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 19, 157-163

Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ (2002): Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control-final report of intergroup 0114. J Clin Oncol 20, 1744-1750

Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Colemann CN (2003): CTCAE v 3.0:development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 13, 176-181

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard T, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E (1997): Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group.Br J Surg 84, 1130-1135

UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Hrsg. u. übersetzt v. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. 6. Auflage; Springer, Berlin 2002

UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Hrsg. u. übersetzt v. Wittekind C, Meyer HJ, Springer, Berlin 2010

Van Aaken C: Adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Multizentrische retrospektive Analyse von 534 Patienten in Franken- Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie und Evaluation (A)- Eine retrospektive Analyse des Krankenguts 6 fränkischer Strahlenkliniken im Zeitraum 4/93 bis 3/98. Med. Diss. Würzburg 2003

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakumara Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988): Genetic alteration during colorectal tumor development. N Engl J Med 319, 525-532

Weissenberger C, Geissler M, Otto F, Barke A, Henne K, von Plehn G, Rein A, Muller C, Bartelt S, Henke M (2006): Anemia and long-term outcome in adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy of stage II and III rectal adenocarcinoma: the Freiburg experience (1989-2002). World J Gastroenterol 12, 1849-1858

Weissenborn L: Prädiktive und prognostische Faktoren des kombiniert radio-chemotherapierten Rektumkarzinoms der UICC-Stadien II und III. Eine retrospektive Analyse. Med. Diss. Tübingen 2005

Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD, Kronborg O, Bond J, Frühmorgen P, Sobin LH, Burt R, Zauber A, Morson B (1990): Risk and surveillance of individuals with colorectal polyps. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ 68, 789-795

Wolmark N, Fisher B (1986): An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes `B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Ann Surg 204, 480-489

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB Jr, Gordon PH (2000): 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 92, 388-396

Wulf J, Krämer K, van Aaken C, Dietzel F, Lucas D, Pfändner K , Schimpke T, Schulze W, Thiel HJ, Ziegler K (2004): Outcome of postoperative treatment for rectal cancer UICC stage II and III in day-to-day clinical practice. Results from a retrospective quality control analysis in six institutions in North Bavaria (Germany). *Strahlenther Onkol* 180, 5-14

Yip MP, Tu SP, Chun A, Yasui Y, Taylor VM (2006): Participation in colorectal cancer screening among Chinese Americans. *Asian Pac J Cancer Prev* 7, 645-650

Zimmermann F, Molls M (2003): Indikationen zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 74, 887-896

7. Anhang

7.1 Fragebogen

Fragebogen zur Erfassung der Therapieergebnisse nach einer Strahlentherapie im Beckenbereich beim kolorektalen Karzinom, die im Zeitraum 1997-2006 in der Abteilung für Strahlentherapie des Städtischen Klinikums Lüneburg durchgeführt wurden.

PIN:

Behandlungsjahr:

1. Befindet sich der Patient/die Patientin bei Ihnen in onkologischer Nachbetreuung?

Nein Ja

Wenn ja: Wann haben Sie den Patienten zuletzt gesehen?
(Bitte Datum angeben)

Wenn nein: Wissen Sie zu welchem Kollegen/welcher Kollegin der/die Pat. zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen geht?
(Bitte Namen und Ort angeben)

- (2.) (Nur bei inzwischen verstorbenen Patienten)
Was war die genaue Todesursache?

Tumorbedingt Todesdatum: _____
Lokalrezidiv
Fernmetastase
Beides

Andere Ursache welche?

2. Ist in der Zwischenzeit ein Lokalrezidiv aufgetreten?

Nein

Ja

Datum (Monat/Jahr) _____

Anastomose

prä-sacral

sacral

nicht näher bezeichnet

3. Im Falle von Fernmetastasen
Organ

Datum (Monat/Jahr) _____

- Leber

- Lunge

- Gehirn

- LK paraaortal

- Knochen

- Sonstige _____

4. Hat der/die Pat. Zweitumore?

Nein

Ja

Welche ? _____

Datum (Monat/Jahr) _____

5. Gibt es Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie?

Darmveränderungen

- Keine
- Geringe Diarrhöen, bis 5 Stühle /Tag, leichte Spasmen,
- mäßige Diarrhö, > 5 Stühle /Tag, Koliken, Schleim- oder Blutabgang
- Obstruktionen, Blutungen, die chirurgische Behandlung erfordern
- Nekrose, Perforation, Fisteln

Stuhlinkontinenz

- Keine
- Stressinkontinenz z. B. bei Bauchpresse
- Spontan, Kontrolle möglich
- Spontan, keine Kontrolle möglich

Harninkontinenz

- Keine
- Stressinkontinenz z. B. bei Bauchpresse
- Spontan, Kontrolle möglich
- Spontan, keine Kontrolle möglich

Miktionsfrequenz

- Normal
- Gering erhöht
- Mäßig erhöht
- Stark erhöht, Dysurie

Hämaturie

- Keine
- Mikrohämaturie
- intermitt. Makrohämaturie
- häufige Makrohämaturie
- schwere hämorrhagische Zystitis

Erektile Dysfunktion

Nein

Ja

6. Ist nach Behandlungsabschluss toxisitätsbedingt eine Re-OP notwendig geworden?

Nein

Ja

Datum (Monat/Jahr) _____

Ursache:

Perforation

Obstruktion

Fistelbildung

Ileus

Blutung

7. Klagt der/die Pat. über andere Beschwerden?

Version Onkologe

8. Für den Fall, dass die Chemotherapie ambulant (weiter-) geführt wurde bitten wir Sie um die Vervollständigung entsprechender Angaben.

Datum Chemotherapiebeginn _____

Datum Chemotherapieende _____

Unterbrechung Nein Ja

Dauer in Tagen _____

Abbruch Nein Ja

Zahl der insgesamt verabreichten Zyklen _____

Welche Substanz, in welcher Dosis (mg/m²) und welche Applikationsart (Bolus, Dauerinfusion) wurden jeweils verwendet?

Version Hausarzt

9. Für den Fall, dass die Chemotherapie ambulant (weiter-) geführt wurde, wissen Sie bei welchem Kollegen dies erfolgte?

(Bitte Name und Ort angeben)

7.2 Mitteilung an die weiterbehandelnden Ärzte

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt.

In diesem Zusammenhang interessiert sich das Städtische Klinikum Lüneburg gemeinnützige GmbH in seiner Funktion als akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen für die Behandlungsergebnisse der postoperativen Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III. Hierzu sollen im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie die Jahrgänge 1997 bis 2006 retrospektiv erfasst und ausgewertet werden.

Die Ergebnisse sollen in die weitere Optimierung der bestehenden Behandlungsstrategien einfließen und somit einen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten.

Die Studie wird von mir, Amelie Baetge - Assistenzärztin für Innere Medizin, im Rahmen einer medizinischen Dissertation bearbeitet. Studienleiter ist PD Dr. S. Dinges, Chefarzt der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie. Die Studie wurde vom Ärztlichen Direktor des Städtischen Klinikums Lüneburg gemeinnützige GmbH Prof. Dr. A. Schafmayer und von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt.

Die Genehmigung setzt eine umfassende Information der Unterzeichnenden über alle datenschutzrechtlichen Bestimmungen nach dem Bundesdatenschutzgesetz (§5, §43 Abs.2, §44 BDSG) und dem Strafgesetzbuch (§ 203 StGB) voraus.

Eine verbindliche Erklärung zu deren strikter Einhaltung wurde am 02.08.2007 von mir gegenüber dem ärztlichen Direktor des Städtischen Klinikums Lüneburg gemeinnützige GmbH geleistet.

Vor diesem Hintergrund möchte ich Sie bitten, uns bei Durchführung der Untersuchung behilflich zu sein, indem Sie uns anhand des umseitigen Fragebogens über den weiteren Verlauf der Patienten in Kenntnis setzten.

Die für diese Datenübermittlung notwendige schriftliche Einwilligungserklärung der Patienten, bzw. der nächsten Angehörigen bei bereits verstorbenen Patienten ist bereits von unserer Seite eingeholt worden und liegt im Anhang bei. Sie basiert auf einer umfassenden Information der Patienten über Inhalt und Ziel dieser Studie. Aus

Gründen der Datensicherheit wurde nur eine PIN und nicht der Name des Patienten auf dem Fragebogen eingetragen. In einem separaten Brief erhalten Sie eine Patientenidentifikationsliste, mit der eine Zuordnung der einzelnen PINs möglich ist.

7.3 Patienteninformation

Adjuvante Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Eine retrospektive Analyse im Zeitraum 01/97-12/06 am Städtischen Klinikum Lüneburg

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Die Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Städtischen Krankenhauses Lüneburg interessiert sich für die Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom. Diese sollen aktuell im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie unter o. g. Titel erarbeitet werden. Ziel dabei ist es, bestehende Therapiestrategien noch weiter zu verbessern.

Auch bei Ihnen wurde die Diagnose „Rektumkarzinom“ gestellt und Sie haben sich einer Strahlentherapie in unserer Abteilung unterzogen. Gerne würden wir deshalb Ihre Behandlungsdaten in unsere Studie mit einfließen lassen.

Wir laden Sie hiermit herzlich ein an der Studie teilzunehmen. Ihre Teilnahme erfolgt freiwillig, eine Nichtteilnahme hat für Sie keine negativen Auswirkungen.

Um ein vollständiges Bild über Ihren weiteren Krankheitsverlauf zu bekommen, benötigen wir zusätzliche Informationen von Ihrem weiterbehandelnden Arzt. Folgende Punkte möchten wir anhand eines Fragebogens an Ihren Arzt erfragen:

- Wie geht es Ihnen heute, ist es zwischenzeitlich zu einem Rückfall, zum Auftreten von Metastasen oder zum Auftreten eines anderen Tumors gekommen?
- Sind bei Ihnen Langzeitnebenwirkungen der Strahlentherapie aufgetreten wie z.B. Darmveränderungen, Stuhl - und Harninkontinenz, Blut im Urin oder Erektionsstörungen?
- Ist dadurch eine erneute Operation notwendig geworden?
- Genaue Daten zum Ablauf der Chemotherapie, für den Fall, dass diese ambulant durchgeführt wurde (Beginn, Ende, Unterbrechung oder Abbruch, Dosis, Zyklenanzahl und Applikationsart).

Aus datenschutzrechtlichen Gründen setzt diese Datenübermittlung jedoch vorher Ihre schriftliche Einwilligung voraus. Wir versichern hiermit, dass alle Daten streng vertraulich behandelt werden. Die wissenschaftliche Auswertung erfolgt ohne Nennung Ihres Namens. Eine Re-Identifizierung Ihrer Person ist somit nicht mehr möglich. Die ärztliche Schweigepflicht wird in jedem Falle gewahrt.

Wenn Sie mit der Verwendung und Übermittlung Ihrer Daten einverstanden sind, unterschreiben Sie bitte die umseitige Einwilligungserklärung und schicken Sie diese im beiliegenden frankierten Rückumschlag baldmöglichst an uns zurück. Sie haben das Recht ihre Teilnahme jederzeit zu widerrufen. Bis dahin erhobene Daten werden dann umgehend gelöscht.

Mit Ihrer Einwilligung tragen Sie dazu bei, die Kenntnisse über die Effektivität der Therapie des Rektumkarzinoms zu erweitern.

Wir hoffen auf dieser Grundlage bestehende Therapieverfahren weiterentwickeln und Heilungschancen noch weiter verbessern zu können.

Für Ihre freundliche Unterstützung sind wir Ihnen sehr dankbar!

PD Dr. med. S. Dinges

Chefarzt der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie

7.4 Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich,

Vorname, Name _____ Geb.-Datum _____

dass ich mit der Übermittlung von Daten, bezüglich meiner Erkrankung, durch meinen Hausarzt bzw. Internisten an die Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Städtischen Krankenhauses Lüneburg, einverstanden bin.

Ich bin schriftlich darüber informiert worden, dass die Daten nur für wissenschaftliche Zwecke erhoben und ausgewertet werden und die datenschutzrechtlichen Bestimmungen sowie die ärztliche Schweigepflicht dabei eingehalten werden.

7.5 Datenblatt

Patientendaten

Name, Vorname
Patientennr.
Geburtsdatum
Alter bei Diagnose
Geschlecht 1 = m
2 = w

Tumordaten

Tumorgröße in cm
Tumorsitz cm ab ano
Tumobergrenze cm ab ano
Tumoruntergrenze cm ab ano
T-Stadium 1,2,3,4
N-Stadium 0,1,2

UICC Stadium 1 = UICC II
2 = UICC III

Anzahl untersuchter Lk
Anzahl befallener Lk
Lymphangiosis carcinomatosa 0 = nein
1 = ja
Hämangiosis carcinomatosa 0 = nein
1 = ja

Histologie 1 = Adeno-Ca
2 = Andere

Grading 1 = gut
2 = Mäßig
3 = Schlecht
4 = Undiff
5 = Unbestimmt

Operationsdaten

OP-Datum
OP-Typ TAR
APR
Andere
A.p. ja/nein

Resektionsstatus 0 = R0
1 = R1
2 = R2

Zeit in Tagen OP bis Beginn RCT

Adjuvante Therapie

Datum Bestrahlungsbeginn
Datum Bestrahlungsende
Dauer Bestrahlung in Tagen
Verlauf

0 = normal
1 = Unterbrechung
2 = Abbruch

Anzahl Tage Unterbrechung

Dosis-Gesamt
Dosis-Pelvis
Boost-Gesamt
Lage

1 = Bauchlage mit Bellyboard
2 = Bauchlage ohne Bellyboard
3 = Rückenlage

Beginn Chemotherapie
Ende Chemotherapie
Verlauf

0 = normal
1 = Unterbrechung
2 = Abbruch

Anzahl Zyklen
1. Zyklus-Dosis
1. Zyklus-Gabe

1 = kontinuierlich
2 = Bolus

...

6. Zyklus-.Dosis
6. Zyklus-Gabe

Verlaufsdaten

Datum letzte Nachkontrolle
Lokalrezidiv
Lokalrezidiv ab OP in Monaten
Datum Lokalrezidiv
Lokalisation Lokalrezidiv

ja/nein

1 = Anastomose
2 = prä-sacral
3 = Sacrum
4 = n. n. b.

Fernmetastasen
Fernmetastasen ab OP in Monaten
Datum Fernmetastasen
Lokalisation Fernmetastasen

ja/nein

Fern-LK
Leber
Lunge
Gehirn

Peritoneum
Weichteile
Ossär
Sonstige

Aktueller Status

lebt gesund
lebt mit Rezidiv
lebt mit FM
lebt mit Rezidiv und FM
Tod nicht tumorbedingt
Tod tumorbedingt
Tod tumorbedingt LR
Tod tumorbedingt FM
fehlende Angabe

Todesdatum

Überlebenszeit in Tagen/Monaten (ab OP)

Ereignisfreie Überlebenszeit (FM/LR) in Tagen/Monaten

Überleben nach LR in Tagen/ Monaten

Überleben nach FM in Tagen/ Monaten

Toxizität

Akuttoxizität

NW-Blase:

Dysurie

Grad 0-4

Harndrang

Grad 0-4

Diarrhoen

Grad 0-4

NW-Haut

Grad 0-4

Spättoxizität mind. 3 Monate nach Therapie

Darmveränderungen

Grad 0-4

Stuhlinkontinenz

Grad 0-4

Miktionsfrequenz

Grad 0-4

Harninkontinenz

Grad 0-4

Hämaturie

Grad 0-4

Potenzstörung

ja/nein

Re-OP toxisitätsbedingt

ja/nein

OP-Art

Obstruktion

Fistelbildung

Blutung

Perforation

Danksagungen

Herrn PD Dr. med. S. Dinges möchte ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und sein großes Interesse an der Arbeit danken. Seine Anregungen und sein kritisches Urteil waren immer sehr hilfreich für die Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Frau Chefsekretärin D. Zeiske danke ich für ihre freundliche Unterstützung in zahlreichen administrativen Dingen.

Ebenfalls danken möchte ich der hämatoonkologischen Gemeinschaftspraxis Dres. B. Goldmann, P. Heinkele und F. Ruthjes für die Bereitstellung der Patientenunterlagen und Möglichkeit der Einsichtnahme.

Dem Institut für Medizinische Statistik unter der Leitung von Prof. Dr. T. Friede, sowie seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten und deren Angehörigen, die der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben. Ohne sie wäre die Erstellung der Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinem Mann David Garbe und meinem Bruder Albrechte Baetge M.sc. danke ich sehr für Ihre Unterstützung und kritische Mitbeurteilung.

Meinen drei wunderbaren Kindern bin ich dankbar für die viele Zeit, die sie entbeht und mir somit die Erstellung der Arbeit ermöglicht haben.