

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. Helmut Lindner)

Stellenwert der adjuvanten alleinigen Radiotherapie und der kombinierten
Radiochemotherapie beim operablen Rektumkarzinom im Rahmen einer
retrospektiven Datenverarbeitung

Ahmad Khalid Asskaryar

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. Lindner

2. Univ.- Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 19.11.2007 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2008
angenommen.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
für ihre Unterstützung während
meines gesamten Studiums gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>Zusammenfassung</u>	7
2	<u>Anatomische Grundlagen des Rektums</u>	10
	2.1 Definition.....	10
	2.2 Peritonealverhältnisse.....	12
	2.3 Innervation des Rektums.....	12
	2.4 Lymphabfluss.....	12
	2.5 Blutversorgung des Rektums.....	12
3	<u>Erscheinungsbild des Rektumkarzinoms</u>	14
	3.1 Epidemiologie, Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	14
	3.2 Ätiologie.....	15
4	<u>Klinik und Bildgebende Diagnostik zum präoperativen Staging beim Rektumkarzinom im Rahmen der Basisdiagnostik</u>	17
	4.1 Anamnese.....	17
	4.2 Digitale Rektumuntersuchung.....	17
	4.3 Endosonographie.....	18
	4.4 3D-Endosonographie.....	19
	4.5 Transabdominelle Sonographie.....	19
	4.6 Koloskopie und endoskopische Sonographie mit Minisonde.....	19
	4.7 Computertomographie.....	19
	4.8 Tumormarker.....	20
	4.9 Konsil-Untersuchungen.....	20
5	<u>Histologische Klassifikation der malignen Rektumtumoren</u>	21
	5.1 Maligne epitheliale Tumoren.....	21
	5.2 Maligne neuroendokrine Tumoren.....	21
	5.3 Nichtepitheliale (mesenchymale) Tumoren.....	21
	5.4 Maligne Lymphome.....	21
6	<u>Histologische Differenzierung</u>	21
	Differenzierungsgrad.....	21
7	<u>Stadieneinteilung der Rektumkarzinome</u>	22
	7.1 TNM-Klassifikation nach UICC (6. Auflage 2003).....	22
	7.2 R-Klassifikation.....	23
	7.3 Stadiengruppierung.....	23
	7.4 Metastasierung.....	24

8	<u>Behandlungsstrategien des Rektumkarzinoms</u>	25
	8.1.1 Chirurgische Therapieverfahren.....	25
	8.1.2 Neoadjuvante Therapie.....	28
	8.1.3 Adjuvante Therapie.....	28
	8.1.4 Palliative Strahlentherapie.....	31
	8.2 Dosis, Fraktionierung und Therapiedauer.....	31
	8.2.1 Alleinige Radiotherapie.....	31
	8.2.2 Präoperative Behandlung.....	32
	8.2.3 Postoperative Behandlung.....	32
	8.3 Strahlentherapie.....	33
	8.3.1 Allgemeines über Bestrahlungsplanung.....	33
	8.3.2 Zielvolumen.....	33
	8.3.3 Bestrahlungstechnik.....	35
	8.4 Bisherige Chemotherapieverfahren bei Rektumkarzinom.....	35
	8.4.1 Low Dose Leucovorin plus 5-FU.....	36
	8.4.2 Medium Dose-Leucovorin + 5-FU-Bolus (Machover).....	36
	8.4.3 Hochdosis-5-FU + Leucovorin (Ardalan).....	36
	8.4.4 Langzeitapplikation von 5-FU+/Folinsäure.....	36
	8.4.5 5-FU (Bolus + Langzeit) + Folinsäure (De Gramont).....	37
	8.5 Neuere Zytostatika.....	38
	8.5.1 Oxaliplatin (Eloxatin®).....	38
	8.5.2 Irinotecan (Campto®).....	38
	8.5.3 Ralitrexed (Tomudex®).....	38
	8.5.4 Tegafur-UFT®.....	38
	8.5.5 Capecitabine (Xeloda®).....	39
9	<u>Komplikationen der Strahlentherapie</u>	39
	9.1 Strahlenreaktion des Darmes.....	40
	9.2 Akute Radiodermatitis.....	41
	9.3 Chronische Radiodermatitis.....	42
	9.4 Wirkung auf das hämatopoetische System.....	43
	9.5 Wirkungen auf das Urogenitalsystem.....	43
10	<u>Zusammensetzung des Patientenkollektives</u>	44
	10.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs und der Ausschlusskriterien.....	44

10.2	Detaillierte Beschreibung der Patientenkriterien.....	47
10.2.1	Tumorlokalisation.....	47
10.2.2	Geschlecht.....	48
10.2.3	Alter.....	48
10.2.4	Staging.....	51
10.2.5	TNM-Klassifikation.....	52
10.2.6	Histologischer Differenzierungsgrad.....	54
10.2.7	Präoperative tumorbedingte Darmstenose.....	56
10.2.8	Lymphangiosis carcinomatosa.....	56
10.2.9	Operationsart.....	57
10.2.10	Vollständigkeit der Resektion.....	60
10.2.11	Netzplastik.....	62
10.2.12	Beginn der adjuvanten Therapie.....	62
10.2.13	Therapieform.....	62
10.2.14	Strahlentherapiecriteria.....	64
10.2.15	Chemotherapiecriteria.....	64
11	Ergebnisse.....	65
11.1	Einfache Überlebensrate.....	65
11.2	Tumorspezifische Überlebenszeit des Gesamtkollektivs.....	66
11.3	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapieform.....	68
11.4	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	69
11.5	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Histologischer Differenzierung.....	71
11.6	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der T-Kategorie.....	72
11.7	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.....	74
11.8	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Tumorresektion.....	76
11.9	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter.....	77
11.10	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	79
11.11	Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lymphangiosis carcinomatosa.....	80
11.12	Rezidivrate.....	82
12	<u>Akute Nebenwirkungen der Therapie</u>.....	87
12.1	Oberer GI-Trakt.....	88
12.1.1	Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.....	88
12.1.2	Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie.....	89
12.1.3	Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie.....	90

12.2	Unterer GI-Trakt.....	91
12.2.1	Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.....	91
12.2.2	Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie.....	92
12.2.3	Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie.....	93
12.3	Urogenitaltrakt.....	94
12.3.1	Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.....	94
12.3.2	Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlenbehandlung.....	95
12.3.3	Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie.....	96
12.4	Cutis	97
12.4.1	Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.....	97
12.4.2	Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlenbehandlung.....	98
12.4.3	Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie.....	99
13	<u>Spätfolgen der Therapie</u>	101
13.1	Spätfolgen der Therapie im unteren GI-Trakt.....	101
13.2	Spätfolgen der Therapie im Urogenitaltrakt.....	102
14	Therapieunterbrechung	103
15	<u>Diskussion und Stellenwert der verschiedenen Therapiemodalitäten</u>	105
16	<u>Eigenes Patientenkollektiv im Vergleich zu internationalen Literaturdaten</u>	112
17	<u>Verzeichnis der Abbildungen</u>	121
18	<u>Literaturverzeichnis</u>	126
19	<u>Verwendete Abkürzungen</u>	137
20	<u>Danksagung</u>	139
21	<u>Curriculum vitae</u>	140

1. Zusammenfassung

Ziel: Stellenwert der adjuvanten Radiotherapie und der kombinierten Radiochemotherapie im Behandlungskonzept des operablen Rektumkarzinoms.

Patienten und Methode: In dieser retrospektiven Studie wurden 165 vom 01.01.1984 bis 31.05.1997 postoperativ strahlentherapeutisch (\pm Chemotherapie) behandelte Patienten eingeschlossen (Radiotherapie 99(60%), Radiochemotherapie 66 (40%)).

Ergebnisse: Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs (n=165) liegt bei 69,7% und das tumorspezifische Überleben (n=152) bei 69,0%. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Radiotherapie und Radiochemotherapie in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate (67,8% vs.71,3%, p=0,61) und Lokalrezidivrate (25,2% vs.15,2%, p=0,185), wahrscheinlich auf Grund der geringen Patientenzahl.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium I bei 90,9%. Die Rezidivrate liegt bei 36,3% (4/11), wobei es sich in einem Fall (9%) um ein reines Lokalrezidiv, in 2 Fällen (18,1%) um Fernmetastasen und in einem Fall (9,0%) um eine Kombination von lokalem Rezidiv und Fernmetastasierung handelt. Im Vergleich mit den Literaturdaten ist die Lokalrezidivrate in unserem Kollektiv mit 9,0% gering. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt mit 90,95% im unteren Grenzbereich der in der Literatur bekannten Rate von etwa 90-100%.

Im Stadium II (n=55) wurde bei 49 Patienten (89,0%) eine alleinige Radiotherapie durchgeführt, wobei es in 9 Fällen (18,3%) zu einem Lokalrezidiv und in 8 Fällen (16,3%) zu einer Fernmetastasierung kam. In die Gruppe mit Radiochemotherapie wurden 6 (10,9%) Patienten (n=55) eingeschlossen. Es kam bei keinem Patienten zu einem Lokalrezidiv. Bei 2 Patienten (33,3%) wurden Fernmetastasen festgestellt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium II mit 74,6% unterhalb des in der Literatur angegebenen Prozentsatzes von 80-85%. Der Unterschied zwischen Tumorstadien I und II in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate ist statistisch nicht signifikant (p=0,94).

Bei 99 (60,0% des Gesamtkollektivs) Patienten wurde ein Stadium III festgestellt, wobei 39 (39,9%) Patienten eine alleinige Radiotherapie und 60 (60,0 %) Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. Die Analyse unserer Daten ergibt im Stadium III eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64,4%. Die Rezidivrate beträgt unabhängig von Therapieform und Lokalisation 47,4%. In der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie kam es bei 22 (56,4%) Patienten zu einem Rezidiv, wobei es sich in 14 (35,8%) Fällen (n=39) um Lokalrezidive handelte. In 11 Fällen (28,2%) war das Lokalrezidiv von Fernmetastasen begleitet. In 8 Fällen (20,5%) kam es nur zur Fernmetastasierung.

In der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie im Stadium III (n=60) kam es bei 25 Patienten (41,6%) zu einem Rezidiv. In 10 Fällen (16,6%) handelte es sich um Lokalrezidive, die in 8 Fällen (13,3%) mit Fernmetastasen kombiniert waren. In 15 Fällen (25,0%) kam es nur zur Fernmetastasierung. Die Lokalrezidivrate in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie im Stadium III ist höher als in der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie (35,8% vs. 16,6%). Der Unterschied zwischen Tumorstadium I und III ist in Bezug auf das Überleben mit p=0,125 wohl aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant. Dagegen ist der Unterschied in Tumorstadium II und III in Bezug auf das Überleben mit p=0,01 statistisch signifikant.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der 114 Patienten (69,0%) mit G II lag bei 73,7%. Bei 45 (39,4%) Patienten kam es zu einem Rezidiv (n=114). Die 5-Jahres-Überlebensrate der 49 Patienten (29,6%) mit histologischer Differenzierung Grad III lag bei 61,3%. In 9 (18,3%) Fälle kam es zu einem Rezidiv. Die beiden histologischen Gruppen G II und G III sind in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate mit p=0,18 statistisch nicht signifikant.

Es lag in unserem Kollektiv bei 29 Patienten eine Tumorgroße T2 vor. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 86,2%. Es kam bei 9 Patienten (31,0%) zu einem Rezidiv. Die Zahl der Patienten mit T3 betrug 120 und die 5-Jahres-Überlebensrate 66,6%. Bei 52 Patienten (43,3%) kam es zu einem Tumorrezidiv.

Die Patientenzahl mit Tumorgroße T4 betrug 15 (9,0%). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 60%. Bei 9 der 15 Patienten (60%) kam es zu einem Tumorrezidiv. Die beiden T-Kategorien T2 und T3 unterscheiden sich in Bezug auf die Überlebenszeit statistisch nicht signifikant ($p=0,43$). Die Unterschiede zwischen T2 und T4 ($p=0,43$) sowie T3 und T4 ($p=0,53$) sind statistisch ebenfalls nicht signifikant.

Es lag bei 66 (40%) Patienten eine N0-Situation vor, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 77,2%. In 23 (34,8%) Fällen kam es zu einem Rezidiv. Die Zahl der Patienten mit N1 betrug 55 (33,3%), die 5-Jahres-Überlebensrate 72,7%. Es kam in 23 Fällen (41,8%) zum Rezidiv. Die Patientenzahl mit N2-Situation betrug 27 (16,3%), die 5-Jahres-Überlebensrate 59,3%. 15 Patienten (55,5%) hatten ein Rezidiv. Die Zahl der Patienten mit N3 betrug 17 (10,3%) und die 5-Jahres-Überlebensrate 47%. In 9 Fällen (52,9%) kam es zu einem Rezidiv.

Die Unterschiede zwischen den Kategorien N0/N1, N0/N2 bzw. N0/N3 sind in Bezug auf die Überlebensrate mit $p=0,02$, $p=0,01$ und $p=0,05$ statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen N1 und N2 bzw. N3 sind in Bezug auf das Überleben mit den Werten $p=0,41$ und $p=0,35$ nicht signifikant.

Bei 139 (84,2%) Patienten lag keine Lymphangiosis carcinomatosa vor, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 74,8%. Es kam in 53 (38,1%) Fällen zu einem Rezidiv. Bei 26 Patienten (15,8%) lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 42,3%. Die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv lag bei 17 (65%). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,007 in Bezug auf das Überleben statistisch signifikant.

In unserem Kollektiv lag bei 153 Patienten eine R0-Resektion vor, Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 73,7%. Ein Rezidiv kam bei 62 Patienten (40,5%) vor. Die Zahl der Patienten mit R1 ($n=7$), R2 ($n=1$) und Rx ($n=4$) betrug 12. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit R1-Resektion bei 28,6% und bei Patienten mit Rx Resektion bei 20,0%. Der Patient mit R2-Resektion hat 5 Jahre nicht überlebt. Die Datenanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (R0 und nicht R0) in Bezug auf das Überleben ($p<0,05$).

In unserem Kollektiv sind 16 Patienten jünger als 50 Jahre (Gruppe 1), die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 68,7%. Die Zahl der Patienten, die sich im Alter zwischen 50-59 Jahren befanden (Gruppe 2), betrug 47, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 82,9%. Die Zahl der Patienten im Alter von 60-69 Jahren betrug 71 (Gruppe 3) und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 63,3%. Die Zahl der Patienten in der Altersgruppe 70-79 betrug 28 (Gruppe 4) und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 64,3%. Die Zahl der Patienten in der Altersgruppe über 79 Jahre ist mit 3 Patienten (Gruppe 5) sehr gering, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 66,7%. Die Datenanalysen zeigen, dass der p-Wert zwischen den Altersgruppen 1/2, 1/3 und 1/4 in allen Fällen $>0,05$ ist. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Überlebenszeit. Dagegen ist der Unterschied zwischen der Altersgruppen 2 (50-59 J.) und 4 (70-79 J.) in Bezug auf das Überleben mit $p=0,008$ statistisch signifikant.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der 90 männlichen Patienten (54,5%) lag bei 67,8%, die der 75 Patientinnen (45,5%) bei 72,2%. Der Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit ist zwischen Frauen und Männer statistisch nicht signifikant ($p=0,67$).

Im Gesamtkollektiv wurden bei 154 Patienten (93,33%) Strahlenreaktionen festgestellt. Die Beschwerden haben wir in Grad I bis Grad IV nach den Common Toxicity Criteria (CTC) klassifiziert. Im Kollektiv der allein radiotherapeutisch behandelten Patienten kam es im Vergleich zum Kollektiv der radiochemotherapeutisch versorgten Patienten häufiger zu Grad I Nebenwirkungen (60,4% vs 24,6%). Grad II Nebenwirkungen traten in beiden Kollektiven gleich (30,1% vs. 30,1%) häufig auf. Die Nebenwirkungen Grad III waren im Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie häufiger (17,7% vs.7,8%). Die Verteilung der akuten Nebenwirkungen der Therapie war im oberen und im unteren GI-Trakt in beiden Therapiemodalitäten nach Fischer-Test statistisch signifikant und im Bereich der Cutis und im Urogenitaltrakt nicht signifikant.

Spätfolgen wurden bei 65 (45,7%) Patienten (n=142) beobachtet. Die Spätfolgen der Therapie liegen im Kollektiv mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung bei 25,3% (36 Patienten) und bei radiochemotherapeutisch versorgten Patienten bei 20,4% (29 Patienten). Die Spätfolgen im unteren GI-Trakt liegen bei 29,5% (42 Patienten) und im Urogenitaltrakt bei 16,1% (23 Patienten).

Schlussfolgerung: Als Schlussfolgerung aus unseren Studienergebnissen (wenngleich die Ergebnisse häufig nur einen Trend aufweisen) und im Vergleich zu den Literaturdaten kann die kombinierte Radiochemotherapie bei resektablen Tumoren (Stadium II und III) noch als Standardtherapie angesehen werden, da es durch den Einsatz kombinierter Radiochemotherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate kommt und ein signifikanter Überlebensvorteil bei insgesamt moderaten gut verträglichen Nebenwirkungen erreicht wird. Die Lokalrezidivquote kann durch systemischen Einsatz der TME und die Überlebensrate durch Anwendung modernerer und effektiverer Chemotherapieschemata sicher noch deutlich optimiert werden. Die Häufigkeit der präoperativen Radiochemotherapie, die wohl die postoperative Radiochemotherapie ablösen wird, ist in den letzten Jahren sprunghaft angewachsen.

2 Anatomische Grundlagen des Rektums

2.1 Definition

Per Definition der UICC reicht das Rektum von der Linea dentata bis 12 cm nach oral. Hier schließt sich das Rektosigmoid mit einer Länge von 3 cm an. Nach aboral schließt sich der Analkanal mit einer Länge von 3-4 cm gemessen von der Linea dentata bis zur Linea anocutanea an. Bei Männern reicht das Ende des Rektums wegen des längeren Analkanals bei 16 cm und bei Frauen bei 15 cm ab ano [59].

Das Rektum liegt im kleinen Becken und beginnt etwa in Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers als s-förmiger terminaler Anteil des Colons und wird in eine Ampulla recti und einen davon distal liegenden Canalis analis unterteilt. Das Rektum zeigt zwei konstante Krümmungen in der Sagittalebene. Die obere Krümmung, genannt „Flexura sacralis“, legt sich an die Beckenfläche des Os sacrum an. Die untere Krümmung, auch als „Flexura perinealis“ bezeichnet, weist mit ihrer Konvexität nach ventral [75].

Die Ampulla recti (Pars pelvina) ist 10-12 cm lang und liegt bei der Frau dorsal von Uterus und Vagina. Die Ampulla recti wird durch das Septum rectovaginale von Uterus und Vagina getrennt. Beim Mann liegt sie dorsal der Prostata, der Samenbläschen und der Ampulla ductus deferentis. Die Ampulla recti beginnt am Sigmoid und zieht sich entlang dem Os sacrum nach distal und ventral unter Bildung der Flexura sacralis oberhalb des Diaphragma pelvis.

In der Ampulla recti liegen 2-3 halbmondförmige Querfalten (Plicae transversales recti). Die größte Falte liegt ca. 7 cm ab ano in Höhe des Douglas'schen Raumes.

Der Canalis analis (Pars perinealis) ist 3-4 cm lang und zieht durch das Diaphragma pelvis.

Der Canalis analis wird in 3 Zonen aufgeteilt:

1. Zona columnaris: In diesem Bereich liegen 6-10 Längsfalten (Columnae anales) und zwischen ihnen die Sinus anales, in Form von Vertiefungen. Zwischen den columnae anales liegen Valvulae anales, die quer von einer Columnae zur anderen ziehen.
2. Zona hämorrhoidalis
3. Zona cutanea

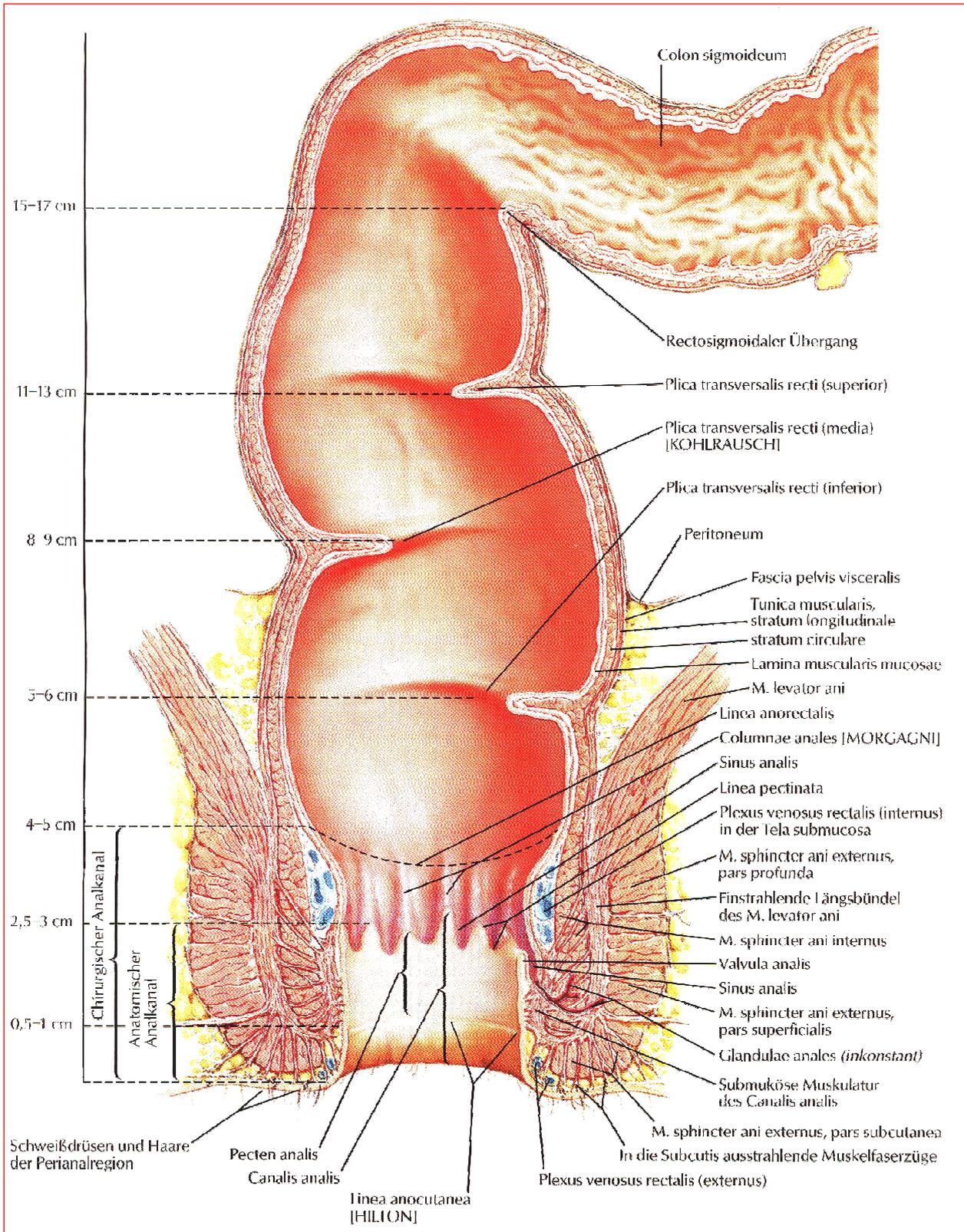


Abb. 1: Frontalschnitt durch das Becken in der Ebene des Rektums aus dem Buch: Atlas der Anatomie des Menschen, 2. Auflage, Frank H. Netter, Stuttgart; New-York Thieme 2000

2.2 Peritonealverhältnisse

Der proximale Anteil des Rektums ist vom Bauchfell überzogen und liegt retroperitoneal [75]. Der distale Anteil der Ampulla recti, unterhalb der Plica transversalis, liegt extraperitoneal, da das Peritoneum in dieser Höhe auf die Kuppen der Samenbläschendrüsen und die Rückfläche der Harnblase umschlägt. Hier wird die Excavatio retrovesicalis gebildet, bei der Fraue Excavatio rectouterina genannt.

2.3 Innervation des Rektums

Die sympathische Versorgung des Rektums erfolgt aus dem Plexus hypogastricus [57].

Parasympathisch wird das Rektum von den Nn. splanchnici pelvini innerviert.

2.4 Lymphabfluss

Der Lymphabfluss des Rektums ist ein wichtiges Kriterium bei der Planung des Bestrahlungsvolumens in Abhängigkeit von den befallenen Lymphknotenstationen. Die Lymphdrainage erfolgt über drei Abflusswege in drei verschiedene Lymphknotenstationen [75].

Die Lymphgefäße ziehen vom oberen Rektumdrittel parallel zur A. rectalis superior zu den Nodi lymphatici sacrales und vom mittleren Drittel zu den Nodi lymphatici interni um die A. und V. iliaca interna.

Das untere Drittel des Rektums hat seinen Abfluss zu den Nodi lymphatici inguinales superficiales.

2.5 Blutversorgung des Rektums

Die Versorgung des proximalen Rektums erfolgt aus der A. rectalis superior (s. Abb. 2). Diese ist paarig und entspringt aus der A. mesenterica inferior. Sie teilt sich am Rektum in einen linken und rechten Ast und übernimmt die Versorgung des oberen Abschnittes der Muskulatur und nahezu der gesamten Schleimhaut.

Der mittlere Teil des Rektums wird von der paarigen A. rectalis medialis, einem Ast der A. iliaca interna, versorgt [75, 57].

Der restliche distale Teil des Rektums wird von der paarigen A. rectalis inferior, einem Ast der A. pudenda interna, versorgt. Die Arterien bilden Anastomosen.

Der venöse Abfluss des Mastdarmes erfolgt aus dem Plexus venosus rectalis über zwei Wege:

1. Das Blut fließt von den oberen Anteilen des Rektums über die V. rectalis superior in die V. mesenterica inferior und V. lienalis. Anschließend führt der Weg in die V. portae hinein.
2. Der Abfluss aus der distalen Hälfte des Rektums erfolgt über Vv. rectales mediae und Vv. rectales inferiores zur V. iliaca interna, von dort über V. iliaca communis zur V. cava inferior.

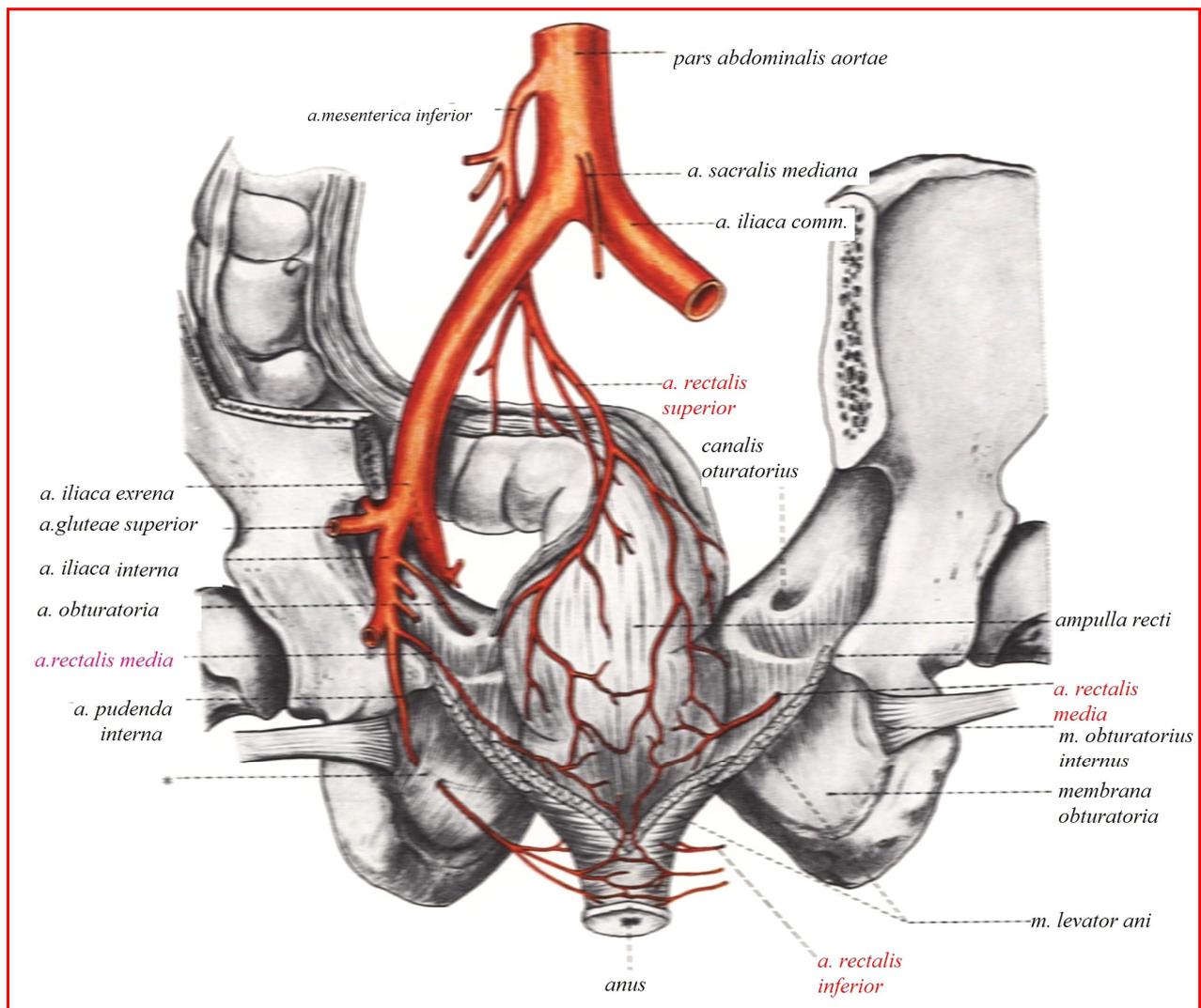


Abb. 2: Arterielle Versorgung des Rektums, Ansicht von dorsal. Aus: Atlas der Anatomie des Menschen Sobota 2; Brust, Bauch, Becken, untere Extremitäten, Haut, 18. Auflage 1982, herausgegeben von H. Ferner und J. Staubesand, Urban & Schwarzenberg

3 Erscheinungsbild des Rektumkarzinoms

3.1 Epidemiologie, Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Rektumkarzinom weist geographische Unterschiede auf. Die Inzidenz ist in westlichen Industrieländern deutlich höher als in den Agrarstaaten mit einem geringen sozialökonomischen Niveau.

Obwohl das Kolon- und des Rektumkarzinom vermutlich die gleiche Ätiologie und formale Pathogenese haben, wird das Rektumkarzinom als eigene Entität angesehen. Die Rektumkarzinome gehören zu den häufigsten Tumoren. Bei Frauen steht das Rektumkarzinom hinsichtlich der Inzidenz an der zweiten Stelle nach dem Mammakarzinom und bei Männern an der zweiten Stelle nach dem Bronchialkarzinom. [1, 7]. Die kolorektalen Karzinome machen ca. 15% aller Karzinome aus, mit einer Lokalisation von 30% im Rektum und von 70% im Kolon [7]. Die durchschnittliche Inzidenz neu diagnostizierter Fälle beträgt 30-40/100 000 Einwohner pro Jahr für Deutschland [69].

Die Zahl der neu erkrankten Patienten an einem kolorektalen Karzinom wird in Deutschland für das Jahr 1998 auf insgesamt 51.700 geschätzt; mit einer Inzidenz für Frauen von 27,4/100 000 und 34/100 000 für Männer. Beim Rektumkarzinom wird die Inzidenz für Männer auf 26,9/100 000 und für Frauen auf 16,7/100 000 geschätzt, somit haben Männer ein höheres Risiko für das Rektumkarzinom [34, 64, 69].

Das Rektumkarzinom rangierte 1995 in Deutschland in der Häufigkeit der Krebstodesursache bei Männern an siebenter Stelle und bei Frauen an achter Stelle mit 4400 bzw. 4 689 Todesfällen pro Jahr. Das entspricht einer Inzidenz von 8 Sterbefällen auf 100 000 Einwohner. Die Todeshäufigkeit ist bei Männern und Frauen gleich [59].

Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. Die Häufigkeit erkrankter Patienten einerseits an kolorektalen Karzinomen, andererseits an Rektumkarzinomen ist vor dem 40. Lebensjahr gering und liegt laut Literaturdaten bei etwa 5% [34, 69]. Im Kindesalter ist die Erkrankung extrem selten. Bis 1976 wurden insgesamt 81 Fälle publiziert, davon waren 10 Fälle bei Kindern unter dem 10. Lebensjahr [64].

Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz der betroffenen Patienten logarithmisch zu. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt [34].

3.2 Ätiologie

- Genetische Prädisposition:

1. Familiäre adenomatöse Polypose (FAP): Autosomal-dominant vererbte Krankheit:

Es treten 100 oder mehr adenomatöse Polypen im Alter von 15-25 Jahren in Kolon und Rektum auf, die mit 100%-iger Sicherheit bis zum 40. Lebensjahr zur Karzinommanifestation führen. Auf der Basis dieser Krankheit entstandene Karzinome machen ca. 1% der Gesamtzahl der Kolon- und Rektumkarzinome aus [59].

2. Hereditäre Nonpolyposis-kolorektale-Karzinome (HNPCC) bzw. Lynch-Syndrom:

Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken (4-8% der Kolon- und Rektumkarzinomerkrankungen) [59].

Eigenschaften:

1. Frühe Manifestation (mittleres Lebensalter 46 Jahre)
2. Häufiges Auftreten von metachronen/synchronen Zweitkarzinomen des Kolons und Rektums
3. Bevorzugte Lokalisation im re. Hemikolon
4. Häufung bestimmter sonstiger Tumormanifestationen (Endometrium, Magen, hepatobiliäres System, ableitende Harnwege, Mamma, Dünndarm, Ovar, Hirn, Haut)

Die klinische Diagnostik erfolgt mit Hilfe der Amsterdam I- (umfassen nur kolorektale Karzinome) und II-Kriterien (umfassen auch HNPCC-assoziierte Karzinome) [59].

Amsterdam I-Kriterien:

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem Kolon-/Rektumkarzinom
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose des Kolon-/Rektumkarzinoms vor dem 50. Lebensjahr

Ausschluss einer familiären Adenomatosis polyposis coli (FAP).

Amsterdam II-Kriterien:

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolon/Rektum, hepatobiliär)
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr

Bethesda-Kriterien zur Mikrosatelliten-Analyse:

Durch diese Analyse wird zumindest eine Verdachtsdiagnose einer HNPCC gestellt, wenn die Amsterdam-Kriterien nicht erfüllt sind, was aber eine molekularbiologische Abklärung erfordert.

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:

- a. positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
synchrone/metachrone Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen
- b. zwei betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Kolon/Rektumkarzinom und/oder HNPCC-assoziiertes Tumorerkrankung (einer < 45 Jahre) und/oder Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
- c. Kolon-/Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- d. Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
- e. undifferenziertes rechtsseitiges Kolonkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- f. histologische Kriterien: muzinös/Siegelring, entzündliches Infiltrat

• Adenom-Karzinom-Sequenz:

Aufgrund folgender Tatsachen sind die Adenome in sehr hohem Prozentsatz die Vorläufer des kolorektalen Karzinoms [64]:

- Auftreten von Karzinomen und Adenomen im gleichen Darmabschnitt
- Karzinome enthalten Reste benignen Adenome
- mit zunehmendem Alter nimmt die Relation Adenom/Karzinom zu
- die Karzinominzidenz nimmt mit zunehmender Adenomgröße zu.
- die Neigung der Adenome, sich in maligne Karzinome zu transformieren, nimmt vom tubulären über tubulovillösen zu den villösen Adenomen zu

• Präkanzerosen:

Dazu gehören die epithelialen Veränderungen auf dem Boden der chronischen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und radiogene Colitis.

- Diätische Faktoren:

Es spielt die einseitige Ernährung mit tierischem Fett und rotem Fleisch eine Rolle am Entstehen von kolorektalen Karzinomen. Bedeutung haben insbesondere die faserarme, gemüsearme Kost und erhöhter Bierkonsum.

- Rassistische Faktoren:

Unterschiedliche Inzidenz der kolorektalen Karzinome in verschiedenen geographischen Regionen. Hier spielen sicherlich die unterschiedlichen region- und völkerbezogenen Wohn- und Ess- Gewohnheiten eine wichtige Rolle.

- Cholezystektomie:

Dies kann zum jetzigen Zeitpunkt als möglicher Faktor für das Entstehen des Rektumkarzinoms weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

- Immundefekt:

Es besteht bei Patienten mit einem Immundefekt ein erhöhtes Risiko an Infektionen und Hyperplasie der lymphofollikulären Reihe und damit an der Entstehung von malignen Lymphomen zu erkranken. Ebenso ist das Risiko dieser Patienten, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, erhöht.

4 Klinik und Bildgebende Diagnostik zum präoperativen Staging beim Rektumkarzinom im Rahmen der Basisdiagnostik

Es fehlt eine Frühsymptomatik bei kolorektalen Karzinomen. Im fortgeschrittenen Stadium treten häufig Stuhlunregelmäßigkeiten, rektale Blutungen und Schmerzen auf [31]. Bei stenosierendem Wachstum des Tumors können Subileus- und Ileussympptome vorkommen. Im T4-Stadium kann aber auch, je nach befallenen Organen, entsprechend eine klinische Symptomatik auftreten. Meistens sind die Urogenitalorgane mit betroffen.

4.1 Anamnese

Die Anamnese spielt eine orientierende Rolle bei der Diagnostik des Rektumkarzinoms. Hiermit gewinnt man die nötigen Informationen, um eine vorläufige Verdachtsdiagnose stellen zu können.

4.2 Digitale Rektumuntersuchung

Man sucht nach knotigen Veränderungen und Unregelmäßigkeiten an der Rektumwand sowie nach exulzerativen Schleimhautveränderungen. Durch diese

Untersuchung in Seitenlage oder in Steinschnitt-Stellung kann orientierend die Arbeitsdiagnose Rektumkarziom gestellt werden, da ca. 15-30% der Rektumkarzinome durch eine digitale Austastung zugänglich sind [31].

Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik beim Rektumkarzinom dient zur Beantwortung klinisch relevanter Fragestellungen für weitere Therapieentscheidungen [36].

Hierzu gehören folgende therapielevanten Details:

- Tumorlokalisierung und Größe
- Länge der Tumorstenose
- Tumormorphologie bei partiell obstruierenden Tumoren (Indikation zur Anus-*praeter*-Anlage vor neoadjuvanter Radiochemotherapie)
- Befall des potenziellen zirkumferenziellen Resektionsrandes
- Ausmaß der Infiltration von und Relation zu benachbarten Organen
- Lymphknotenbefall
- Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Therapie

4.3 Endosonographie

Bei Verdacht auf Rektumkarzinom ist die Indikation zur endorektalen Sonographie gegeben, wenn der Wandprozess in 2-15 cm ab ano lokalisiert ist. Dieses Verfahren bietet derzeit die höchste Genauigkeit (ca. 80-90%) für das lokoregionäre Staging des Rektumkarzinoms.

Eine eindeutige Beurteilung der Wandstruktur innerhalb des Analkanals ist mittels Endosonographie nicht möglich.

Bei stenosierenden Rektumprozessen fehlt die Möglichkeit, Wasser als Vorlaufstrecke zu benutzen und somit ist die Bildqualität unzureichend, um die Wandverhältnisse genau beurteilen zu können.

Die sonographische Klassifikation des Rektumkarzinoms erfolgt nach TNM-Kriterien. Vereinbarungsgemäß wird statt pT-Stadium von einem uT-Stadium gesprochen. Sonomorphologisch erscheint ein Rektumkarziom als echoarme unregelmäßige Wandraumforderung mit inhomogenem Binnenmuster.

Neben dem Primärtumor können (Genauigkeit etwa 70-85%) regionäre Lymphknoten endosonographisch erkannt werden, wenn sie über 0,5 cm vergrößert sind [2]. Bildmorphologisch erscheinen die regionären LK als rundliche echoarme Strukturen im perirektalen Raum mit gleichem Binnenmuster wie beim Primärtumor.

4.4 3D-Endosonographie

Dieses neue Verfahren erlaubt die vollständige Darstellung des Rektums und der benachbarten anatomischen Strukturen in einer multiplanaren Ansicht oder als 3D-Rekonstruktion.

Es können neben der Tiefeninfiltration auch die genaue Längsausdehnung und die Beziehung des Tumors zum Sphinkterapparat und zu den Organen des kleinen Beckens in einem sonographischen Bild dargestellt werden [36].

Es werden spezielle 3D-Endorektalsonden mit einem integrierten schwenkbaren Volumenschallkopf verwendet.

4.5 Transabdominelle Sonographie

Die Sonographie stellt ein komplementäres Untersuchungsverfahren zur Endoskopie und der Computertomographie dar. Charakteristisch für einen malignen Tumor ist die exzentrische und unregelmäßig begrenzte pathologische Darmkardie mit fehlender Peristaltik.

Die Lebermetastasen können ab einer Größe von 1-1,5 cm in über 90% der Fälle sonographisch erkannt werden. Sie haben sonomorphologisch sehr unterschiedliche Formen [36].

4.6 Koloskopie und endoskopische Sonographie mit Minisonde

Von entscheidender Bedeutung sind die Lokalisation und die histologische Sicherung des Tumors, die durch Koloskopie und Biopsie gewährleistet werden. Die Minisonde erlaubt die gleichzeitige visuelle endoluminale Beurteilung der Schleimhaut und endosonographische Untersuchung von Rektumtumoren im Rahmen der endoskopischen Routinediagnostik, da die Sonde über den Arbeitskanal eines konventionellen Koloskops eingeführt werden kann.

Durch die Minisonde lassen sich sowohl die Rektumwand als auch das umgebende Gewebe darstellen [36]. Auf Grund der hohen Ultraschallfrequenz ist die Eindringtiefe auf 3 cm begrenzt.

4.7 Computertomographie

Zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung des Prozesses und der Beziehung des Tumors zu umgebenden Organen und zum Beckenskelett, ist die Computertomographie die geeignete Untersuchung der Wahl. Insbesondere vor allem, wenn die Frage nach der Operabilität beantwortet werden muss. Der Tumor kommt als unregelmäßig begrenzte Wandverdickung mit

Weichteildensitätswerten zur Darstellung [36, 51]. Das Darmlumen ist bei stenosierendem und zirkulärwachsenden Tumoren eingeengt. Ein organüberschreitendes Wachstum wird durch fehlende Abgrenzbarkeit der Rektumwand und Übergreifen des Prozesses auf das umgebende Gewebe charakterisiert. Eine bessere Differenzierung der vergrößerten metastasenverdächtigen Lymphknoten von Gefäßen wird durch intravenöse Kontrastmittelgabe ermöglicht.

4.8 Tumormarker

Die Rolle des Tumormarkers im Rahmen der Primärdiagnostik ist umstritten. Als Prognosefaktor hat sich nur das carcinoembryonale Antigen (CEA) in der Primärdiagnostik der kolorektalen Karzinome etabliert.

Das carcinoembryonale Antigen ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 000 Dalton. Der Normalwert beträgt je nach Bestimmungsmethode 0-2,5-5,0 ng/ml [64].

Bei erhöhtem Serumspiegel des CEA-Wertes ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass der Patient an einem malignen Prozess leidet, dies ist jedoch kein sicherer Beweis. Im präoperativen Stadium korreliert der CEA-Wert mit dem Tumor-Stadium. Ein erhöhter CEA-Serumspiegel kommt auch bei anderen Tumorerkrankungen vor. Erhöhte Werte sind auch bei nicht malignen Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Leberzirrhose, Pancreatitis oder beim Rauchen zu beobachten.

Die Bestimmung des CEA-Serumspiegels als Screening ist ungeeignet. An Bedeutung gewinnt diese Methode in der Nachsorge insbesondere bei Patienten, bei denen ein erhöhter CEA-Wert im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt worden ist [64]. Eine kontinuierliche CEA-Wert-Erhöhung im Rahmen der Nachsorge wird als erster Hinweis auf ein mögliches lokales Rezidiv oder eine hämatogene Metastasierung interpretiert [31]. Die CEA-Wertbestimmung hat keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Rektumkarzinoms in der postoperativen Phase.

4.9 Konsil-Untersuchungen

Bei Frauen ist eine gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss eines organüberschreitenden Wachstums erforderlich (Infiltration der Vagina und /oder des Uterus).

7 Stadieneinteilung der Rektumkarzinome

7.1 TNM-Klassifikation nach UICC (6. Auflage 2003):

T	Primärtumor
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum [59]

Anmerkung

1. Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.
2. Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigmas durch ein Zökalkarzinom.

N Regionäre Lymphknoten

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

Die Bewertung der pN-Kategorie setzt eine regionäre Lymphadenektomie und eine histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten voraus.

Anmerkung: Ein mehr als 3 mm großes Tumorknötchen im perirektalen Bindegewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der N-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert. Ein Tumorknötchen bis 3 mm Größe wird in T-Kategorie als diskontinuierliche Ausbreitung, d.h. T3, klassifiziert.

M Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

7.2 R-Klassifikation:

R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2a	Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht gesichert
R2b	Makroskopischer Residualtumor auch mikroskopisch gesichert

7.3 Stadiengruppierung:

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

Anmerkung: Dukes B setzt sich zusammen aus einer Gruppe mit besserer (T3 N0 M0) und schlechterer (T4 N0 M0) Prognose ebenso Dukes C (jedes T N1 M0 und jedes T N2 M0).

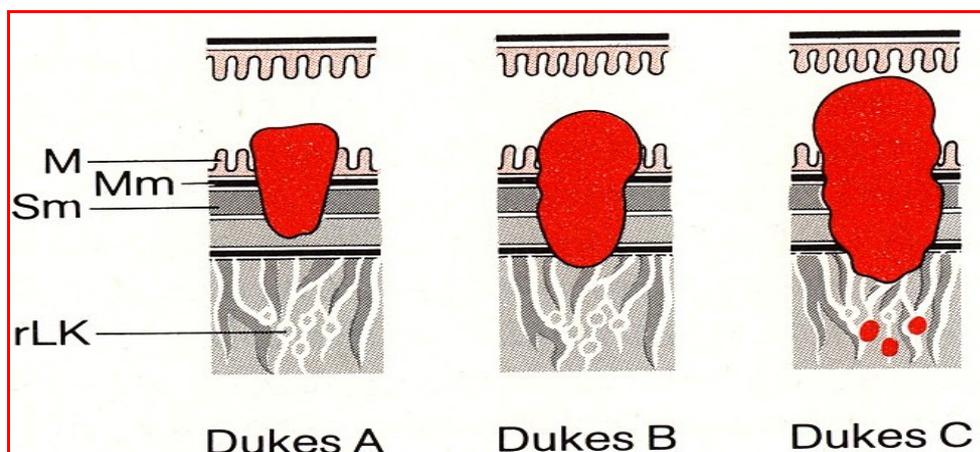


Abb. 3: Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms nach Dukes. Abbildung aus: Chirurgie mit Repetitorium 3. Auflage, Kolorektales Karzinom, U. Baer, Häring, Seite 540, Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin 1992.

7.4 Metastasierung

Kontinuierliches Wachstum:

Das Karzinom infiltrierte kontinuierlich das umgebende Fett- und Bindegewebe, die Harnblase, die Prostata, den Uterus und die Ovarien [4].

Lymphogene Metastasierung:

Das Rektumkarzinom metastasiert in die lokoregionären und mesenterialen Lymphknotenstationen entlang der versorgenden Gefäße.

Im oberen Drittel des Rektums geht der Lymphabfluß in cranialer Richtung entlang der A. rectalis superior und A. mesenterica inferior, im mittleren Drittel nach cranial und lateral in die Lymphknotenstationen im Becken und im distalen Drittel nach kranial, lateral und inguinal [4].

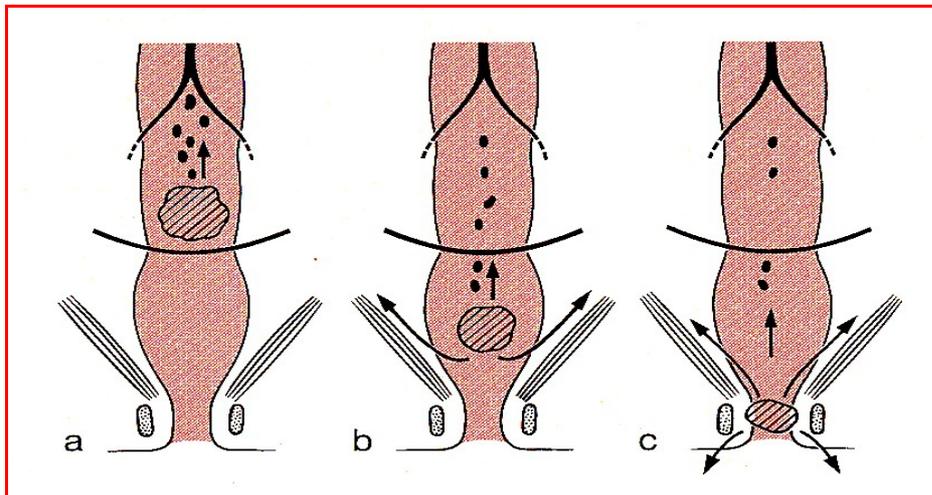


Abb. 4: Die verschiedenen Metastasierungsmöglichkeiten beim Rektumkarzinom je nach der Höhenlokalisierung des Tumors. Abbildung aus: Chirurgie mit Repetitorium 3. Auflage, Kolorektales Karzinom, U. Baer, Häring, Seite 540, Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin 1992.

Hämatogene Metastasierung:

Die Tumorzellen werden hämatogen transportiert. Betroffen sind die Leber und die Lunge. Die Tumoren im distalen Drittel des Rektums metastasieren primär über die V. cava inferior in die Lunge [4].

8 Behandlungsstrategien des Rektumkarzinoms

8.1 Chirurgische Therapieverfahren

Kurative Behandlung:

In Abhängigkeit der Tumorlokalisation werden unterschiedliche chirurgische Verfahren angewendet [4, 27]:

- **Anteriore Rektumresektion:**

Bei hochsitzenden Karzinomen wird in der Regel eine anteriore Rektumresektion nach Schloffer und Dixon mit intrapelviner End-zu-End-Anastomose durchgeführt (kontinenserhaltende abdominale Resektion). Das Sigma mit Rektum wird entfernt. Auch bei dieser Resektionsart ist auf die Tumorfreiheit der resezierten Ränder 5 cm nach aboral und distal zu achten [4, 27].

- **Tiefe oder ultratiefe anteriore Rektumresektion:**

Bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels wird in der Regel eine tiefe oder ultratiefe Resektion mit kompletter Entfernung des Mesorektums bis zur Puborektalisschlinge durchgeführt. Bei dieser Resektionsart ist auf die Tumorfreiheit der resezierten Ränder von 2 cm in situ nach aboral und distal zu achten [4, 27].

- **Abdomino-perineale Rektumextirpation:**

Wenn das Karzinom bis 6 cm Höhe ab ano im Rektum lokalisiert ist, wird eine abdominoperineale Rektumextirpation mit Anlage eines Anus praeter naturalis sigmoideus durchgeführt. Dabei wird der gesamte Mastdarm mit der distalen Sigmahälfte entfernt. Eine Kontinenzwiederherstellung ist nicht mehr möglich. Der Tumor soll R0 resektabel sein [4, 27].

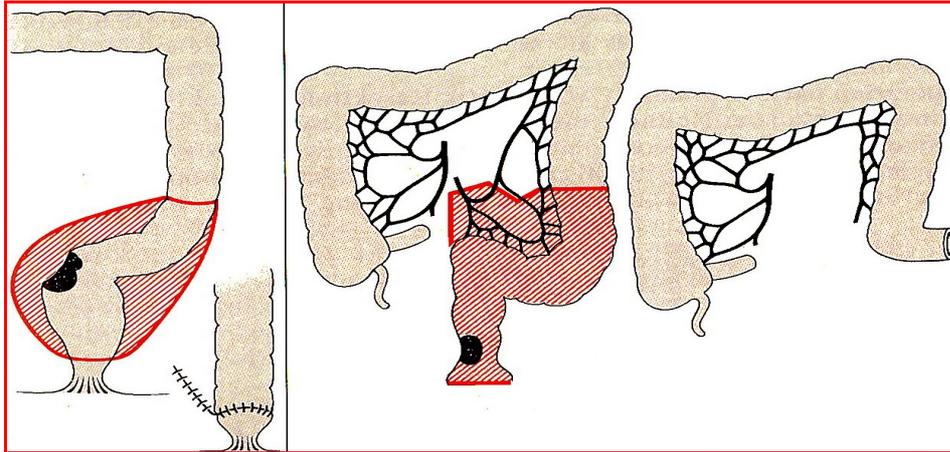


Abb. 5: Anteriore Rektumresektion mit End-zu-End-Anastomose (links) und abdomino-perineale Rektumexstirpation mit endständigem Anus praeter sigmoideus (rechts). Abbildung aus: Chirurgie mit Repetitorium 3. Auflage, Kolorektales Karzinom, U. Baer, Häring, Seite 533, Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin 1992.

- Sigmaresektion:
Resektion des Sigmas und End-zu-End-Anastomose zwischen Colon descendens und Rektum [4, 27].

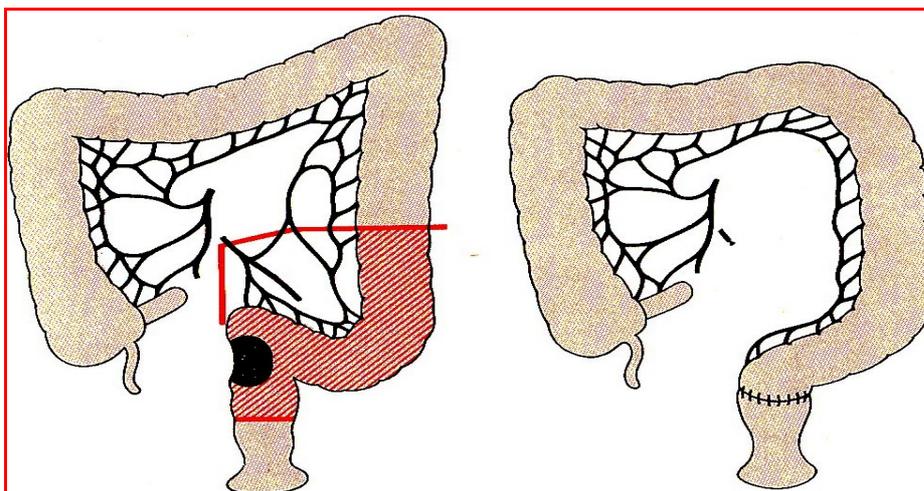


Abb. 6: Rektosigmoidresektion mit End-zu-End-Anastomose. Abbildung aus: Chirurgie mit Repetitorium 3. Auflage, Kolorektales Karzinom, U. Baer, Häring, Seite 533, Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin 1992.

- **Hartmann-Operation:**

Exstirpiert wird das Rektum unter Belassen eines anusnahen Rektumstumpfes mit Anlage eines doppelläufigen Neostomas. Eine Wiederherstellung der Darmkontinuität ist zu einem späteren Zeitpunkt möglich.

Diese Operationstechnik ist bei Patienten mit hohem Risiko für eine Standardoperation indiziert [4, 27].

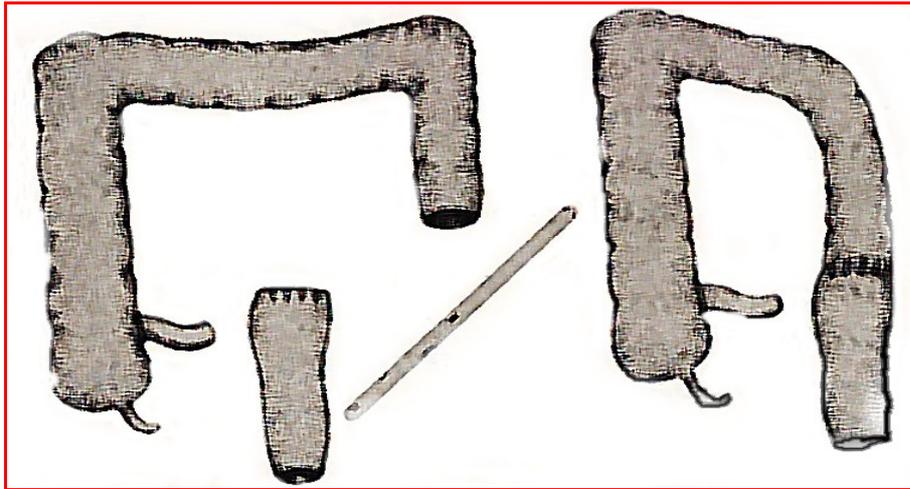


Abb. 7: Diskontinuitätsresektion nach Hartmann Abbildung aus: **Chirurgie mit Repetitorium 3. Auflage, Kolorektales Karzinom, U. Baer, Häring, Seite 533, Walter de Gruyter Verlag & Co. Berlin 1992.**

- **Transsphinktere posteriore Rektostomie nach Mason:**

Dabei wird das Rektum unter Durchtrennung der Sphinktermuskulatur vom Anus bis in die Ampulle geöffnet, um durch einen distalen Zugang kleinere Tumoren entfernen zu können. Die Sphinktermuskulatur wird schichtweise vernäht, die Kontinenz bleibt dabei erhalten [4, 27].

- **Lokale isolierte Tumorexstirpation:**

Eine endoskopische perianale Abtragung des Tumors ist bei sehr kleinen tiefsitzenden Adenokarzinomen des Rektums möglich. Wenn die Primärhistologie im Rahmen des Stagings ein undifferenziertes Karzinom zeigt, ist die endoskopische Abtragung des Tumors kontraindiziert.

Palliative chirurgische Behandlung:

Teilsanierung oder palliative Kolostomie werden wegen drohender Obstipation bei nicht kurativ operablen Karzinomen aufgrund ihrer Lokalausdehnung oder

nicht sanierbaren Fernmetastasierung durchgeführt [7]. Es werden Resektionen der Leber- und Lungenmetastasen, gelegentlich aber auch der isolierten lokoregionären Rezidive in kurativer oder palliativer Absicht vorgenommen, insbesondere bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit höherer Lebenserwartung [7].

8.1.2 Neoadjuvante Therapie

Die Rate der Lokalrezidive wird durch die neoadjuvante Therapie vermindert. Eine Verlängerung der Gesamtüberlebensrate ist möglich [59].

Die präoperative Radiotherapie des Rektumkarzinoms, häufig in Kombination mit einer Chemotherapie (z.B. 5-FU/Leukovorin), hat auch das Ziel, die Resektabilität der größeren, fixierten, primär nicht resektablen Tumoren (T4) zu verbessern. Es wird versucht, eine R0-Resektion zu ermöglichen. Bei tiefsitzenden, nicht fixierten Tumoren, wird der Erhalt des Sphinkters angestrebt [25].

Die angestrebte Strahlendosis beträgt 45-50 Gy, bei konventioneller Fraktionierung in Einzeldosis von 1,8 Gy 5-mal pro Woche. Die Chemotherapie (z.B. 1000 mg 5-FU/m²/d über 5 Tage) wird z.B. in der ersten und fünften Woche der Behandlung simultan zur Radiatio durchgeführt, kann aber auch als kontinuierliche Dauerinfusion während des gesamten Zeitraumes der präoperativen Radiotherapie erfolgen. Die Operation wird in der Regel 4-6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten kombinierten Behandlung durchgeführt [38].

In manchen Zentren wird eine Kurzzeitvorbestrahlung in Einzeldosen von bis zu 5,0 Gy und Gesamtdosen von 20-30 Gy bei verkürztem Abstand zur Operation vorgenommen. In dem Swedish Rectal Cancer Trial [72] wurden 1168 Patienten entweder präoperativ mit 25 Gy in 5 Fraktionen bestrahlt oder ausschließlich einer Operation unterzogen. Die Lokalrezidivrate betrug nach 75 Monaten 12 versus 27%. Die 5-Jahres-Überlebensrate war in der präoperativen Strahlentherapie signifikant höher (58 versus 48%). Insofern wird diese Art der präoperativen Kurzzeitbehandlung aufgrund relativ geringerer akuten Strahlenreaktionen einerseits und kürzerer Pause nach Abschluss der Radiotherapie andererseits in vielen Zentren als Standardverfahren akzeptiert.

8.1.3. Adjuvante Therapie

Bei nodalnegativen kleineren Rektumtumoren (T1 und T2), bei denen chirurgisch eine R0-Resektion erzielt wird, ist keine weitere adjuvante Therapie erforderlich [25, 38].

Die adjuvante Radiochemotherapie verbesserte im Vergleich zu nicht behandelten Patienten das 5-Jahres-Überleben im Stadium UICC II und III (GITSG) [28]: 59% vs.46%, $p=0,007$; in der norwegischen Studie [66] von Tveit et al. betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 64% vs. 50%, $p=0,05$. Die Rate der Lokalrezidive war verringert 11% vs. 24% und 12% vs. 30%, $p=0,01$. In beiden Studien fand sich ein Trend zur geringeren Fernmetastasierung (GITSG: 26% vs.35%, Tveit et al. 33% vs.39%, n.s.).

Die Effektivität der alleinigen Strahlentherapie, der alleinigen Chemotherapie und der kombinierten Radiochemotherapien ist im Rahmen der adjuvanten Therapie in Hinsicht auf Lokalrezidivrate und Überlebensrate in Studien untersucht. Es zeigte sich, dass eine Kombination von Chemo- und Radiotherapie im Stadium II (T3/4N0) und III (TxN1-2) nicht nur die Lokalrezidivrate senkt, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert (Studie 79-47-51 der NCCTG) [42]. Es verbesserte sich die 5-Jahres-Überlebensrate von 47% auf 56% ($p= 0,025$) und verminderte sich die Lokalrezidivrate von 25% auf 13,3%, $p=0,04$.

Eine alleinige Strahlentherapie senkt die Lokalrezidivquote, dagegen verbessert sie nicht die Gesamtüberlebensrate [23].

In der NSABP R02 Studie [76] wurde der Stellenwert der Bestrahlung innerhalb der Radiochemotherapie bei Patienten im Stadium Dukes B und C untersucht. Randomisiert wurde, ob eine zusätzliche postoperative Radiotherapie durchgeführt wurde. Die postoperative Bestrahlung plus Chemotherapie senkte nach 5 Jahren die Lokalrezidivrate von 13% auf 8% ($p=0,02$), hatte aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Rate der Fernmetastasen.

Die alleinige postoperative Chemotherapie führt im Stadium Dukes B und C nicht zur Reduktion der Lokalrezidiv-Wahrscheinlichkeit, wie in der GITSG- und NSABP- Studie geprüft wurde [28, 76]. In beiden Studien konnte eine Beeinflussung der Überlebensraten im Vergleich mit der alleinigen postoperativen Radiotherapie festgestellt werden; somit kommt es bei unbeeinflusster lokaler Kontrolle durch die Senkung der Fernmetastasierungsrate zu einem verbesserten Gesamtüberleben [19, 22, 28].

Eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie ist bei Tumoren im Stadium II und III indiziert, wenn durch die vorausgegangene Operation eine R0-Resektion erfüllt ist. Diese Vorgehensweise ist als Standardtherapie anzusehen. Mehrere Studien haben die postoperative Radiochemotherapie im Stadium UICC II und III als Standardbehandlung etabliert. (GITSG (7175), norwegische Studie von Tveit et al. sowie die Studie 79-47-51 der NCCTG).

Literatur	Therapie	Anzahl Patienten	Beobachtungsdauer (Jahre)	Lokalrezidivrate (%)	Überlebensrate (%)
DITSG 1985, 1986 (1) GITSG 7175	Operation	58	5	24	45
	Chemotherapie	48		27	46
	Radiochemotherapie	46		11a	58a
Krook et al. 1991 NCCTG 794751	Radiotherapie	101	5	25	43
	Radiochemotherapie	103		13a	55a
O'Connell et al.1994 (3) Intergroup 864751	Radiatio+5-FU Bolus	332	3	11	68
	Radiatio+5FU	332		8	76a
	Dauerinfusion				

Abb. 8: Postoperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms im Stadium Dukes B und C

a: $P < 0,05$, b: $P < 0,01$.

1: 4-armige Studie; 10 Jahres-Überlebensrate bei kombinierter Therapie 45% versus 26% mit alleiniger Operation ($p < 0,05$;61).

2: 3-armige Studie; Unterschiede in Überlebensraten signifikant für Männer < 65 Jahre.

3: Randomisation; 5FU mit oder ohne MEME-CCNU, kein Unterschied.

Als Chemotherapie im Rahmen einer adjuvanten kombinierten Behandlung sind die 5-FU-Bolus-Monotherapie in der 1. und 5. Bestrahlungswoche und die Chemotherapie mit 5-FU-Dauerinfusion zu diskutieren. Durch die Gabe von 5-FU als kontinuierliche Infusion konnte im Vergleich mit der Bolus-Injektion die 4-Jahres-Überlebensrate signifikant gesteigert werden [60].

Zyklus / Woche	1 / 1	2 / 5	3 / 9	4 / 13	5 / 17	6 / 21
Zytostatikum	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU
Therapietage	5	5	5	5	5	5
Dosis	500 mg/m ²	500 mg/m ²	500 mg/m ²	500 mg/m ²	450 mg/m ²	450 mg/m ²
Applikation	Kurzinfusion	Kurzinfusion	24Std.-Dauerinfusion		Kurzinfusion	Kurzinfusion
Strahlentherapie	-	-	Simultane Strahlentherapie		-	-

Abb. 9: Therapieschema der postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos und des Fernmetastasierungsrisikos nach Empfehlungen der deutschen Krebsgesellschaft (1994)

Zielvolumen	Technik	Strahlungs- energie	Bestr. pro Tag	Bestr.- Tage / Woche	ED [Gy]	GD [Gy]	
						von	bis
Ehemalige Tumorregion inkl. Pelvine Lymphabflusswege	3 oder 4- Felder-BOX, CT-gerechnet	12-18X	1	5	1,8	45,0 Gy	50,4
BOOST: ehemalige Tumorregion	Seitlich opponierende Gegenfelder	12-18X	1	5	1,8	45,0/50,4	50,4/55,8

Abb. 10: In vielen Kliniken übliches Therapiekonzept zur postoperativen Strahlenbehandlung des Rektumkarzinoms [39]

8.1.4 Palliative Strahlentherapie

Im Rahmen der Palliation wird die Strahlentherapie zur symptomatischen Behandlung der Blutungen, Tenesmen und Schmerzen, insbesondere bei primär nicht resektablen Rektumkarzinomen, eingesetzt. Inoperable lokoregionäre Rezidive können auch von einer Strahlentherapie zur Linderung der klinischen Beschwerden profitieren, wenn im Rahmen der Primärbehandlung keine Radiatio durchgeführt worden ist. Die palliative Dosis liegt bei 40-50 Gy [8]. Die palliative Gesamtdosis der perkutanen Strahlentherapie bei vorbestrahlten Patienten wird auf etwa 30 Gy begrenzt [59]. Die Rolle der Radiatio ist sowohl in der Behandlung der ossären Metastasen, insbesondere bei Frakturgefährdung, als auch bei Metastasen des Neurokraniums nicht zu übersehen.

8.2 Dosis, Fraktionierung und Therapiedauer

8.2.1 Alleinige Radiotherapie

Der Erfolg der alleinigen Strahlentherapie hängt vor allem von der Tumorgröße und der Dosishöhe ab. Die Tumorkontrolle liegt nach 5 Jahren bei fixierten T4-Karzinomen bei etwa 3%, dagegen wird bei Patienten mit einer Tumorgröße unter 4 cm nach einer applizierten Gesamtdosis von über 100 Gy in 90% der Fälle eine lokale Kontrolle erreicht (Abb. 11). Dies spricht für eine ausreichende Effektivität der Radiotherapie [12, 13, 63].

Autor	Tumorgroße	Therapie	Lokalkontrolle
Papillon 1975	<4 cm	>100Gy/4fx/2 Wo.	90%
Brierley et al.1995	>4 cm, mobil	52Gy/20fx/4Wo.	31%
Brierley et al.1995	<4 cm, teilfixiert	52Gy/20fx/4Wo.	13%
Brierley et al.1995	T4, fixiert	52Gy/20fx/4Wo.	3%

Abb. 11: Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie beim Rektumkarzinom

fx= Anzahl der Einzeldosen; Wo. =Woche

8.2.2 Präoperative Behandlung

Bei der präoperativen Radiotherapie beträgt die Dosis ca. 50 Gy. Bestrahlt wird in einer Fraktionierung von 1,8 Gy, 5-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 5,5 bis 6 Wochen. Von der Gesamtdosis wird 45 Gy auf das Zielvolumen 2. Ordnung appliziert. Die Strahlentherapie wird bis jetzt häufig von einer Chemotherapie mit 5 FU in einer Dosierung von 1000mg/m²/d als Dauerinfusion in der 1. und 5. Behandlungswoche begleitet [38].

Eine weitere Therapiemodalität ist die hypofraktionierte Kurzzeit-Bestrahlung unmittelbar vor der Operation (z.B. mit 5x5 Gy) mit dem Ziel, wenn auch vorübergehend, einer Devitalisierung von Tumorzellen im Operationsgebiet. Diese Therapie ist bei moderater Toxizität gut durchführbar, führt in einzelnen Fällen trotz des kurzen Zeitintervalls bis zur Operation zu Downstaging und zeigt einen positiven Effekt auf lokale Tumorkontrolle und Überleben [35, 45].

8.2.3 Postoperative Behandlung

Der Beginn der Radiotherapie ist unterschiedlich je nach festgelegtem Therapie-Schema (alleinige Radiotherapie oder Radiochemotherapie). In einem häufig angewandten Schema erhalten die Patienten in der 4. und 8. postoperativen Woche zwei Zyklen Chemotherapie mit 5-FU in einer Dosierung von 500mg/m²/d als Bolus über 5 Tage [39, 43]. Die Strahlentherapie erfolgt ab der 9. postoperativen Woche. Angestrebt wird eine Gesamtdosis von 50 (-54) Gy. Die Applikation erfolgt über einen Zeitraum von 6 Wochen in einer Fraktionierung von 1,8 Gy 5-mal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy im Zielvolumen 2. Ordnung. Die Restdosis wird in Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy in einer Woche als Boost in das Zielvolumen 1. Ordnung eingestrahlt [39, 43, 65]. Das Zielvolumen 3. Ordnung, wenn geplant, erhält eine Gesamtdosis von 45-50 Gy in einer Fraktionierung von 1,8 -2,0 Gy 5-mal wöchentlich [65].

Bei kombinierter Behandlung erfolgt nach Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft eine Chemotherapie mit 5-FU 500mg/m²/d als Dauerinfusion über 3 Tage in der 1. und letzten Bestrahlungswoche. In der Regel erhalten die Patienten nach Abschluss einer kombinierten Behandlung in der 2. und 6. Woche noch zwei weitere Zyklen Chemotherapie (20. und 24. Behandlungswoche) mit 5-FU 450mg/m²/d als Bolus über 5 Tage [38].

8.3 Strahlentherapie

8.3.1 Allgemeines zur Bestrahlungsplanung

Vor Beginn der Simulation erfolgt die Kontrastdarstellung des Dünndarmes und des Rektums (wenn nicht operativ entfernt). Die Patienten trinken ca. 70-130 ml Kontrastmittel einer Bariumsulfatlösung. Hiermit wird abgeschätzt, wieviel Dünndarmanteil sich im Bestrahlungsvolumen bei einer 4-Felder-Box-Technik befindet. Um die Dünndarmanteile aus dem Bestrahlungsvolumen zu verlagern, soll die Harnblase gefüllt sein (Planung und Bestrahlung mit voller Harnblase). So können die Früh- und Spätfolgen am Dünndarm abgeschätzt und durch eventuelle Änderung der Strahlentechnik verringert werden [65]. Nach einer erfolgten abdominoperinealen Resektion wird die perineale Narbe mit einem Draht markiert. Die Planung erfolgt anhand der angefertigten Planungs-CT-Bilder in Behandlungsposition. Das Planungs-CT wird vom 4. LWK bis zum Anus mit Schichtabstand und Schichtdicke von 0,5 cm angefertigt.

Um eine homogene Dosisverteilung zu erreichen, wird in der Regel bei einer Bestrahlung mit einer Photonenenergie von mindestens 6MV eine 4 Felder-Box-Technik verwendet (bei höherenergetischen Photonen kann eine 3-Feldertechnik genügen, um das Zielvolumen homogen zu erfassen).

8.3.2 Zielvolumen

In der Regel wird die Primärtumorregion in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen. Bei Tumorlokalisation im distalen Drittel des Rektums wird auch das Perineum in dem Photonenvolumen miterfasst. Die Bestrahlung des Perineums ist auch mit Elektronen möglich. Bei einer Bestrahlung des Perineums über ein isoliertes nach kaudal gerichteten Feldes können wegen einer möglichen Feldüberschreitung mit den Photonenfeldern Dosis Spitzen entstehen, dies betrifft insbesondere die tief liegenden Dünndarmanteile. Deshalb ist die Anwendung dieser Technik problematisch.

- Zielvolumen 1. Ordnung:

Es erfasst die Region des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von 1,5 cm. Dieses Zielvolumen ist für die Dosisaufsättigung (Boost) gedacht. Die Bestrahlung wird in 3- oder 4-Felder-Technik, je nach Tumorgröße und -lage, rechnerunterstützt geplant.

- Zielvolumen 2. Ordnung:

Es erfasst die Primärtumorregion (Tumorbett) oder das Tumorrestgewebe bei R1- und R2-Resektionen und die lokoregionären Lymphknotenstationen (A. iliaca interna- und präsakrale LK) mit einem Sicherheitsaum von 1,5 cm. Die Lymphknoten entlang der A.iliaca externa müssen in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen werden, wenn ein T4-Tumor vorliegt, d.h. wenn ein Nachbarorgan vom Primärtumor infiltriert ist (Prostata, Vesica urinaria, Uterus oder Vagina).

Zielvolumen nach anatomischen Kriterien:

Die kraniale Volumengrenze liegt im Zwischenwirbelraum L4/L5.

Die ventrale Volumengrenze liegt in der Regel in der Mitte oder in der vorderen Begrenzung des Acetabulums, so dass die Harnblasenhinterwand eingeschlossen ist (mindestens 2cm ventral der vorderen Tumorgrenze). Wenn auch die Lymphknoten der iliaca externa-Gruppe in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen sind, liegt die Grenze ca. 1cm vor der Symphyse. Die dorsale Feldgrenze der seitlichen Felder schließt das Os sacrum ein.

Die laterale Volumengrenze der a.-p. und p.-a.-Felder liegen etwa 2 cm lateral des knöchernen Beckenringes.

Die kaudale Grenze liegt bei Z. n. anteriorer Rektumresektion unterhalb der Foramina obturata und bei Zustand nach abdominoperinealer Resektion 1cm unterhalb der perinealen Narbe.

- Zielvolumen 3. Ordnung:

Hier wird die paraaortale Lymphknotenstation bis zum Ursprung der A. haemorrhoidalis sup. eingeschlossen. Die Indikation wird nur dann gestellt, wenn Lymphknotenmetastasen entlang des versorgenden Gefäßstammes (N3-Situation) vorliegen. Die Indikation zu dieser Behandlungsart ist fragwürdig, da dadurch keine Überlebensvorteile erzielt werden.

Zielvolumen nach anatomischen Kriterien:

Die obere Feldgrenze liegt in diesem Fall in Höhe des Zwischenwirbelraum L1/L2 und die kaudale Feldgrenze im Zwischenwirbelraum L4/L5 bei einer lateralen Feldbegrenzung 2 cm seitlich der lateralen Wirbelkörperkante. Die ventrale Feldbegrenzung liegt 2 cm vor der Wirbelsäulenvorderkante und die dorsale in der Mitte des Wirbelkörpers. Exakter und individueller ist die Planung anhand vom CT-Schnittbilder [65].

8.3.3 Bestrahlungstechnik

1. Isozenterische 4-Felder-Box-Technik: Verwendet werden ultraharte Röntgenstrahlen mit Optimierung der Felder mittels Multi-leaf-Kollimators oder gegossenen Abschirmblöcken zwecks besserer Schonung von Gewebe außerhalb des Zielvolumens.
2. Isozentrische 3-Felder-Technik: Homogenisierung der Dosisverteilung unter Verwendung von Keilfiltern. Verwendet werden zwei seitliche Felder sowie ein dorsales.
3. 3-Felder-Technik: Bestrahlung über ein dorsales und zwei schräge dorsale Felder im Winkel von 60-80° unter Verwendung von Keilfilter zur Optimierung der Dosisverteilung.
4. Damm-Feld: Bestrahlung des Perineums mit Elektronen entsprechender Energie bei Z. n. abdominoperinealer Resektion.

8.4 Bisherige Chemotherapieverfahren bei Rektumkarzinom

Die palliative Chemotherapie ist im metastasierten Stadium indiziert, bei dem ein alleiniger chirurgischer Eingriff nicht sinnvoll ist.

Die Chemotherapie soll bei Nachweis einer Progression möglichst früh begonnen werden, da dies die Überlebenszeit um ca. 6 Monate verlängern kann. Die mediane Lebenserwartung bei Applikation einer Standardchemotherapie beträgt 10-12 Monate, gegenüber 5 Monaten bei Patienten ohne Chemotherapie, bei Kombinationstherapieregime sogar 17-21 Monaten ab dem Beginn der palliativen Chemotherapie [7, 59, 69].

Die Therapie mit 5-FU als Dauerinfusion z.B. 300mg/m²/Tag oder mit den oral verfügbaren 5-FU Prodrugs Capecitabine und UFT kann bei guter Verträglichkeit zur objektiven Remission und bei mehr als 50% der Patienten zu einer Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik führen.

Bisher gibt es keine Standardtherapie zur Behandlung des metastasierten Rektumkarzinoms [7]. Als Standardtherapie wird 5-FU in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Rektumkarzinom verwendet. Um die Aktivität von 5-FU zu verbessern, wird die Therapie mit biochemischen Modulatoren, z.B. Methotrexat oder Folinsäure, kombiniert.

Die neueren Zytostatika Oxaliplatin und Irinotecan wurden in Kombination mit 5-FU im Rahmen einer first-line-Therapie im metastasierten Stadium im Vergleich zu einer Monotherapie mit 5-FU untersucht, wobei die Anspruchsraten und die medianen Zeiten bis zur Tumorprogression in den kombinierten Therapieregimes günstiger waren [17, 18, 43, 69].

8.4.1 Low Dose Leucovorin plus 5-FU (Mayo-Klinik-Protokoll)

Die Leucovorindosis beträgt 20mg/m²/d, die Dosis des 5-FU 425mg/m²/d. Die Behandlung wird als Bolus intravenös über einen Zeitraum von 5 Tagen täglich appliziert. Die Zyklen werden alle 4 Wochen bis zur Tumorprogression oder für 6-12 Monate wiederholt. Ansprechrate: 42% [7, 25, 69].

8.4.2 Medium Dose –Leucovorin + 5-FU-Bolus (MACHOVER)

Im Gegensatz zur Low dose -Therapie wird hier eine höhere Dosis Leucovorin, nämlich 200mg/m²/d appliziert. Die 5FU-Dosis beträgt 370mg/m²/d. Die Applikationsform ist intravenös über 5 Tage als Bolus. Die Therapiezyklen werden alle 22 Tage wiederholt und bei fehlender Tumoprogression 6-12 Monaten fortgeführt. Ansprechrate: 31% [25].

8.4.3 Hochdosis-5-FU + Leucovorin (Ardalan)

Dieses Schema kann als First-line-Therapie bei metastasiertem Rektumkarzinom eingesetzt werden [25]. Es wird zur Applikation ein venöses Port-System benötigt.

Die Folinsäure-Dosis beträgt 500mg/m²/dl. Die Tagesdosis von 5-FU beträgt 2600mg/m²/d. Beim Auftreten von toxischen Effekten kann die Dosis auf 2100 bis 1600mg/m²/d reduziert und das Therapieintervall auf 14 Tage verlängert werden. Die Therapie wird als 24-Std.-Infusion an den Therapietagen 1, 8, 15ff. über eine Pumpe injiziert.

8.4.4 Langzeitapplikation von 5-FU+/Folinsäure

Dieses Therapieverfahren ist zur Behandlung der neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome im metastasierten Stadium und zur Therapie der Rezidive indiziert, wenn das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten die Durchführung dieser Therapie erlaubt [25].

Es sind von verschiedenen Autoren unterschiedliche Therapieschemata entwickelt worden. Dazu gehört z.B. das Schema von Weh/Köhne, das in Deutschland die breiteste Anwendung findet. Es ist unter dem Namen AIO-Schema bekannt. Leucovorin wird in einer Dosierung von 500mg/m² als 1-2-stündige Infusion an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 gegeben.

Dagegen wird 5-FU als 24-stündige Infusion in einer Dosierung von 2600mg/m² appliziert. Pause ist in den Wochen 7 und 8.

Die anderen Therapieschemata unterscheiden sich in der Dosierung. Bei dem Löffler-Schema bleibt die Leucovorin-Dosis im Vergleich zum AIO-Schema unverändert. Die Applikation erfolgt als 24-Stunden-Infusion an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36. 5-FU wird mit 2000mg/m² dosiert und als 22stündige Infusion appliziert. Therapiepause ist in den Wochen 7, 8 und 9.

Nach dem Stoffregen Schema beträgt die Dosis von Leucovorin 200mg/m² und wird primär als i.v. Bolus am Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 appliziert. 5-FU wird als 24-stündige Infusion in einer Dosis von 2000mg/m² appliziert. Therapiepause ist in den Wochen 7 und 8.

8.4.5 5-FU(Bolus+Langzeit) + Folinsäure (De Gramont)

Im Gegensatz zu den o. g. Therapieverfahren wird hier 5-FU in Form von Bolus und in Kombination mit einer 22-stündigen 5FU Dauerinfusion an den Therapietagen 1 und 2 durchgeführt. Diese Therapie wird bis zur Tumorprogression alle 14 Tage wiederholt [25].

Substanz	Dosis (mg/m²/d)	Applikation	Therapietage
Folinsäure	200	2-Std.-Infusion	1 und 2
5-FU	400	i.v. Bolus in 5 min.	1 und 2
5-FU	600	22-Std.-Infusion	1 und 2

Abb. 12: Therapieschema nach De Gramont

Diese Therapie ist wirksamer als die Standardtherapie mit 5-FU+Low Dose Folinsäure. Die Toxizitätsraten sind geringer als die monatliche 5-FU+Low Dose Folinsäure-Standardtherapie. Dieses Schema findet eher im französischen Sprachraum Anwendung.

8.5 Neuere Zytostatika

8.5.1 Oxaliplatin (Eloxatin®)

Dieses Präparat ist seit 1999 in Deutschland zur Therapie der metastasierten kolorektalen Karzinome zugelassen.

Im Rahmen einer Monotherapie beträgt die Dosis 100-130mg/m² alle 3 Wochen oder 80-100mg/m² alle 2 Wochen [25, 77].

Die Kombination mit Folinsäure und 5-FU (De Gramont-Schema mit und ohne Oxaliplatin) wird als Standardtherapie durchgeführt.

8.5.2 Irinotecan (Campto®)

Irinotecan gehört in die Substanzgruppe der Topoisomerase-1-interaktiven Camptothecin-derivate mit antineoplastischer Aktivität.

Die Topoisomerase-1 ist ein Zellkernenzym, welches die räumliche Struktur der DNA moduliert, und bei der DNA-Replikation, Reparatur und Rekombination sowie für die Transkription benötigt wird [7, 25].

Die Therapie mit der Substanz Irinotecan erfolgt meist im Rahmen einer second-line Therapie im metastasierten Stadium der kolorektalen Karzinome. Dosierung: 350mg/m²/Tag. Die Applikation erfolgt an einem Tag und wird am 22.Tag wiederholt. Als First-line-Kombinationstherapie ist das Medikament zugelassen [25].

8.5.3 Ralitrexed (Tomudex®)

Diese Substanz ist ein Thymidilatsynthetase-Inhibitor. Es wird eine Dosierung von 3mg/m² alle 3 Wochen empfohlen. Im Vergleich zu Standardtherapie (Mayo-Clinic-Schema, Machover-Schema) ist diese Substanz für die First-line-Therapie geeignet, da sich hinsichtlich der Remissions- und Überlebensraten kein Unterschied im Ergebnis der Phase-III-Studien fand [22]. Im Rahmen einer multizentrischen Studie [16] konnten eine Ansprechrate von 19% und eine mediane Überlebenszeit von 45 Wochen in der oben genannten Dosierung durch 15 minütige Infusionen alle 3 Wochen nachgewiesen werden. Für den Kontrollarm (Mayo-Schema und Machover-Schema) wurden eine Ansprechrate von 17% und eine Überlebenszeit von 45 Wochen beobachtet.

8.5.4 Tegafur-UFT®

Diese Substanz gehört zu 5-FU Pro-drugs und hat die gleiche Wirkung wie 5-FU mit geringerer Toxizität. Sie ist für die orale Behandlung verfügbar und wird im

Körper in 5-FU und andere Metaboliten umgewandelt. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt 9 Stunden und ist als 5-FU 8-12 Stunden wirksam. Diese Substanz ist lipophil und überwindet die Blut-Hirn-Barriere [25].

Tegafur ist als Kombinationspräparat (Tegafur + Uracil) unter den Namen UFT erhältlich. Die Dosierung beträgt 600-800mg/Tag typischerweise (300-350mg/m²/d) über vier Wochen. Die Therapie wird dann nach einer Woche Pause fortgeführt. Die Behandlung mit dieser Substanz kann in einer Adjuvanssituation bis zu sechs Monate durchgeführt werden. Als biochemischer Modulator wird Folsäure eingesetzt [7, 25].

8.5.5 Capecitabine (Xeloda®)

Dieses Präparat gehört ebenfalls zu den Thymidilatsynthetasehemmern und ist ein Prodrug von 5-Fluoruracil. Die Behandlung mit dieser Substanz ist im metastasierten Stadium der kolorektalen Karzinome indiziert und ist in Deutschland zugelassen. Der Metabolismus erfolgt in der Leber. Das Medikament kumuliert stark im Tumorgewebe. Es wird in mehr als 70% durch die Nieren ausgeschieden.

Dosierung: 2500 mg/m² oral, verteilt auf zwei Gaben pro Tag, an den Tagen 1 bis 14 und Wiederholung ab Tag 21 [25].

In Studien ist belegt, dass die Ansprechrate im Vergleich zu Standardtherapie – Verfahren signifikant besser ist. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der progressionsfreien Zeit und der medianen Überlebenszeit festgestellt werden [7, 25, 38].

9 Komplikationen der Strahlentherapie

Akute Strahlennebenwirkungen sind Beschwerden und Reaktionen, die während der Behandlung oder direkt im Anschluss an eine Strahlenbehandlung auftreten. Bei der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms stehen akute Haut- und gastrointestinalen Reaktionen und damit verbundene klinische Beschwerden im Vordergrund. Betroffen ist auch das hämatopoetische System, insbesondere bei der kombinierten Radiochemotherapie [68]. Die Intensität der akuten Reaktionen ist abhängig von Energie, Strahlendosis, Fraktionierung, Therapiedauer sowie der Größe des Zielvolumens. Die Nebenwirkungen sind bei älteren Patienten und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Dickdarndivertikulitis und Colitis ulcerosa häufiger. Bedeutung haben ebenfalls eine Hypertonie und Diabetes mellitus auf Grund des chronischen Gefäßschadens sowie frühere Bauchoperationen [65].

9.1 Strahlenreaktion des Darmes

Eine akute Proktitis kann ab einer applizierten Dosis von ca. 25-30 Gy auftreten. Die radiogen bedingten Gewebsveränderungen sind durch die Beeinträchtigung des Endothels der kleinen Blutgefäße bedingt. Die ödematosen Veränderungen führen zu plötzlichen Tenesmen, Durchfällen, Schleimabsonderung und Blutungen. Diese Veränderungen können später zu Fibrosen, Stenosen und Fistelbildung führen.

Der Dünndarm reagiert auf die Bestrahlung im Vergleich zum Rektum empfindlicher. Es kommt zu Veränderungen im Bereich der Dünndarmzotten. Hier ist das Sekretionsepithel besonders proliferativ aktiv. Diese Veränderungen führen zu Resorptions- und Permeabilitätsstörungen. Eine Enteritis als akute Reaktion während der Radiatio tritt bei etwa 4-17% der Patienten auf [65]. Später kann ein Malabsorptions-Syndrom auftreten. Mit Zunahme des bestrahlten Volumens nimmt die Schwere dieser Veränderungen proportional zu. Die Schwere der akuten Darmreaktionen kann nach den CTC-Kriterien graduiert werden (Abb. 13).

Das Auftreten von Dünndarmstenosen als radiogene Spätfolge wird bei postoperativer Strahlenbehandlung in ca. 6% der Fälle angegeben. Wenn Patienten lediglich einer Operation zugeführt werden, treten Dünndarmstenosen in 5% der Fälle auf [65].

Abb. 13: Strahlenreaktion des unteren Darmes nach Common Toxicity Criteria (CTC)

Grad 0	keine Veränderungen
Grad 1	gering vermehrte Diarrhöe (2-3 Stühle / Tag)
Grad 2	mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe
Grad 3	stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe
Grad 4	mehr als 10 Stühle/Tag oder blutige Diarrhöe

9.2 Akute Radiodermatitis

Unter der Strahlenwirkung kommt es zu einer Regenerationsstörung der Epidermis. Der Zellenachschub aus dem Stratum basale in das Stratum spinosum ist gestört. Eine bedeutsame Rolle spielt auch die Endothelschädigung der Gefäße. Die Schwere der Hautreaktion ist abhängig von Strahlenenergie, Einzeldosis, Therapiedauer und Gesamtdosis.

Die Haut zeigt folgende Reaktionen:

- Lokales Erythem: Beginnend nach einer applizierten Dosis von ca. 8 x 2 Gy.
- Radiodermatitis sicca: Ab einer applizierten Dosis von ca. 40 Gy zeigt sich die Haut klinisch trocken, schuppig mit lokalem Haarausfall. Die Talg- und Schweißdrüsen sind geschädigt.
- Radiodermatitis exsudativa: Tritt nach einer Dosis von ca. 60 Gy auf.
- Radiodermatitis gangraenosa: Kommt nach ca. 70 Gy vor.

Schwere lokale Schäden wie feuchte Epitheliolysen und Nekrosen traten früher unter der Therapie mit konventionellen Röntgenstrahlen häufiger auf. Bei der heutigen Behandlung mit Hochvolt-Therapie und geeigneter Fraktionierung erhält die Haut weniger als 50% der Tumordosis und somit sind die Hautreaktionen geringer. Die Bestrahlungstechnik spielt ebenfalls eine Rolle. Die Reaktionen sind bei Verwendung von tangentialen Feldern stärker [65]. Die akuten Hautreaktionen können nach den CTC-Kriterien [11] graduiert werden (Abb. 14).

Abb. 14: Gradeinteilung der Strahlenreaktionen der Haut nach Common Toxicity Criteria

Grad 0	normale Hautverhältnisse
Grad 1	geringes Erythem, Epilation trockene Desquamation und reduzierte Schweißsekretion
Grad 2	mäßiges Erythem, vereinzelt Feuchte Epitheliolyse, mäßiges Ödem; lokale Therapie erforderlich
Grad 3	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse, starkes Ödem Intensive Therapie erforderlich
Grad 4	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose operative Therapie erforderlich

9.3 Chronische Radiodermatitis

Aufgrund besserer Bestrahlungstechnik und Verwendung von hochenergetischen Strahlen im Megavoltbereich sind die Spätreaktionen nur noch selten zu sehen [66].

Die Strahlenspätfolgen werden charakterisiert mit:

- Pigmentverschiebung
- Dauerepilation
- Hautatrophie
- Teleangiektasien
- subkutane Fibrose
- Ulzera und Narben

Je stärker die Haut akut während der Strahlenbehandlung betroffen ist, desto häufiger treten die atrophischen Veränderungen auf. Diese zeigen sich durch zunehmende Teleangiektasien und Indurationen bis hin zu Hautulzerationen.

9.4 Wirkung auf das hämatopoetische System

Das Knochenmark ist sehr empfindlich auf ionisierende Strahlen. Schon ab einer applizierten Dosis von 1 Gy sind bereits nach 2-3 Stunden Zeichen der Zellschädigung festzustellen [6]. Die Strahlen führen zur direkten Zellzerstörung oder Hemmung der Zellteilung im Knochenmark. Eine Veränderung der Zahl der hämatopoetischen Zellen folgt nach einer Latenzzeit.

Die zirkulierenden weißen und roten Blutzellen sind im Vergleich zu dem Stammzellen strahlenresistenter. Die Strahlenempfindlichkeit der Lymphozyten ist im Vergleich zu anderen Blutzellen höher.

Abb. 15: Klassifikation der akuten Strahlenreaktionen des hämatopoetischen Systems nach Common Toxity Criteria

Toxizität/Grad	0	1	2	3	4
Leukozyten	$\geq 4,0\mu/l$	3,0-3,99	2,0-2,99	1,0-1,99	$< 1,0$
Thrombozyten	$\geq 100/\mu/l$	100-75	75-50	50-25	< 25
Hämoglobin	$\geq 11,0g/dl$	normal-10	10-8	$< 8-6,5$	$< 6,5$
Granulozyten	$\geq 2,0\mu/l$	1,99-1,5	1,5-1	$< 1-0,5$	$< 0,5$
Lymphozyten	$\geq 2,0\mu/l$	1,99-1,5	1,5-1	$< 1-0,5$	$< 0,5$

9.5 Wirkung auf das Urogenitalsystem

Die akuten Strahlenreaktionen des Urogenitaltraktes kamen in Form von Dysurie, Pollakisurie, Algurie und Blasenreizung vor. Da nach Common Toxicity Criteria keine einheitliche Zuordnung der Nebenwirkungen im Urogenitaltrakt vorgesehen ist, haben wir versucht, die beschriebenen Beschwerden zwecks besserer Zusammenfassung als gering bis sehr stark einzustufen.

10 Zusammensetzung des Patientenkollektives

10.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs und der Ausschlußkriterien

Zwischen dem 01.01.1984 und dem 31.05.1997 wurden 244 Patienten mit Rektumkarzinom in der Abteilung für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt behandelt.

Patienten, die ein Rezidiv des Rektumkarzinoms hatten und bereits bei oder nach der Erstdiagnose strahlentherapeutisch behandelt wurden, haben wir aus der Untersuchungsgruppe ausgeschlossen, ebenso Patienten, die wegen Fernmetastasen bestrahlt wurden.

Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, wurden in unserer Untersuchungsgruppe aufgenommen:

- Tumorlokalisierung im Rektum- und Sigmabereich
- Zustand nach Operation des Rektum- bzw. Sigmakarzinoms
- durchgeführte adjuvante Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie mit ausreichend applizierter Strahlendosis
- histologische Sicherung
- bekannte TNM-Klassifikation bzw. Tumorstadium
- keine Zweitkarzinome
- keine Fernmetastasen
- keine andere schwerwiegende Organerkrankung oder psychische Störung

Im Rahmen des Ausschlussverfahrens haben 79 Patienten die Kriterien nicht erfüllt. Sie wurden aus den in Abb. 16 aufgeführten Gründen ausgeschlossen.

Ursache	Patientenzahl
Rezidivbestrahlung	10
Stadium IV	9
Ungenügende Strahlendosis	4
Unklares Tumorstadium	8
Doppelkarzinom	2
Informationsmangel	46
Summe	79

Abb. 16: Detaillierte Darstellung der Ausschlussgründe

Es konnten bei den Patienten im Krankheitsstadium IV folgende Fernmetastasen festgestellt werden.

Art der Metastasierung	Patientenzahl
Lebermetastasen	6
Leber- und Lungenmetastasen	1
vaginale Metastasen	1
ossäre Metastasen	1
Summe	9

Abb. 17: Art der Metastasierung bei Patienten im Krankheitsstadium IV.

Bei 8 Patienten waren Doppelkarzinome bekannt oder sind Zweitkarzinome im Nachbeobachtungszeitraum aufgetreten, so dass wir auch diese Patienten aus unserem Patientenkollektiv ausgeschlossen haben. Dabei handelte es sich um folgende in Abbildung 18 erfasste Zweitkarzinome.

Krankheiten	Patientenzahl
Prostatakarzinom	2
Colonkarzinom (pars descendens)	1
Cardiakarzinom	2
Rhabdomyosarcom	1
Mammakarzinom	2
Summe	8

Abb. 18: Detaillierte Darstellung der Patienten mit Doppelkarzinomen

Zwei Patienten haben die Fortsetzung der adjuvanten postoperativen Strahlenbehandlung bei einer erreichten GD von 25,2 Gy bzw. 34,2 Gy abgelehnt. Sie wurden aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Bei 45 Patienten war die Information über die Primärbehandlung und über den Krankheitsverlauf im Rahmen der Nachsorge mangelhaft, so dass eine Auswertung der Daten in vorliegender Arbeit nicht möglich war.

Insgesamt konnten **165 Patienten** in die Untersuchungsgruppe eingeschlossen und die Daten statistisch ausgewertet werden. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der Daten. Die benötigten Informationen haben wir initial mit Hilfe eines Erhebungsbogens aus den in der Abteilung vorliegenden Patientenakten entnommen. Es dienten als Informationsquelle nicht nur die Behandlungsunterlagen, sondern auch Befunde des Primärstaging, Operationsberichte und Entlassungsbriefe der chirurgischen Abteilungen. Um weitere Informationen über den Krankheitsverlauf zu erhalten, haben wir mit den weiterbehandelnden Haus- und Fachärzten und mit den Patienten selbst Kontakt aufgenommen. Die Informationen beinhalten Angaben über den aktuellen Zustand der Patienten, bildgebende, endoskopische und laborchemische Untersuchungen und deren Ergebnisse, Strahlenspätfolgen und eventuell aufgetretene Rezidive, sowie Metastasen und deren Therapien.

10. 2 Detaillierte Beschreibung der Patientenkriterien

Die Patienten wurden postoperativ je nach Tumorstadium entweder mit alleiniger Strahlenbehandlung (n=99) oder im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie (n=66) behandelt.

Zuerst wurden die Daten unabhängig von der Therapieform ausgewertet. Anschließend wurden die Daten der Patienten mit alleiniger postoperativer Behandlung und die Daten der Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie in zwei Subgruppen separat ausgewertet und miteinander verglichen.

10.2.1 Tumorlokalisation

Die Auswertung der Daten erfolgte bei 165 Patienten, bei denen im Rahmen des operativen Staging eine klare Tumorlokalisation vorlag. Bei 153 Patienten (92,7 %) war der Tumor im Rektum und bei 12 Patienten (7,3 %) im Sigma lokalisiert. In unserem Patientengut definierten wir das Rektum von 0-18 cm ab Linea anocutanea und teilten es in drei Abschnitte ein (distales Rektum-Drittel bis 6 cm nach oral, mittleres Drittel 7-12 cm und proximales Drittel 13-18 cm).

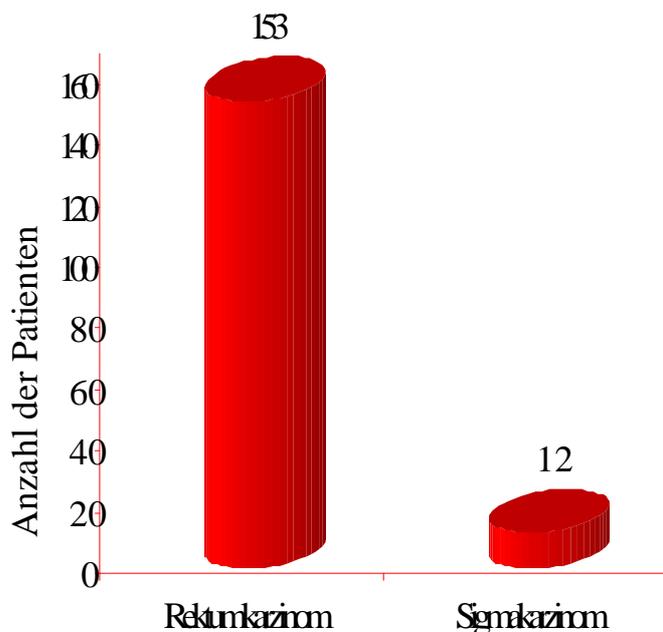


Abb. 19: Tumorlokalisation

Es wurde festgestellt, dass der Tumor bei 61 Patienten (36,9%) im distalen, bei 58 Patienten (35,1%) im mittleren Rektumdrittel und bei 27 Patienten (16,3%) im proximalen Rektum lokalisiert war. Bei 7 (4,4%) Patienten mit Rektumkarzinom ging die genaue Tumorlokalisation nicht aus den vorliegenden Unterlagen hervor.

Die Sigmakarzinome befanden sich in einem Abstand von mehr als 14 cm ab ano, wobei in 3 (1,8%) Fällen die genaue Tumorlokalisation nicht definiert war.

10.2.2 Geschlecht

Das Untersuchungskollektiv zeigt einen 10% höheren Anteil männlicher Erkrankter als weiblicher. Die Zahl der erkrankten Männer beträgt 90 (54,6%), die der Frauen 75 (45,4%).

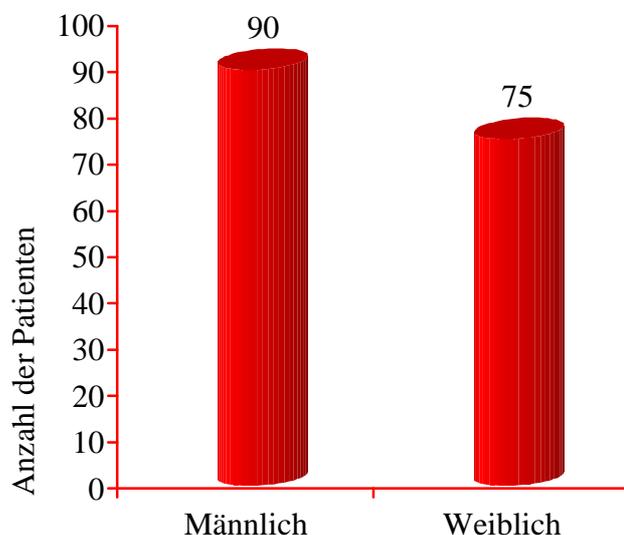


Abb. 20: Untersuchungsgruppe (n= 165) nach männlichen und weiblichen Erkrankten getrennt

10.2.3 Alter

Das Alter der untersuchten Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. auf das Operationsdatum. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 39 Jahre alt und der älteste Patient 82 Jahre. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe liegt bei 61 Jahren.

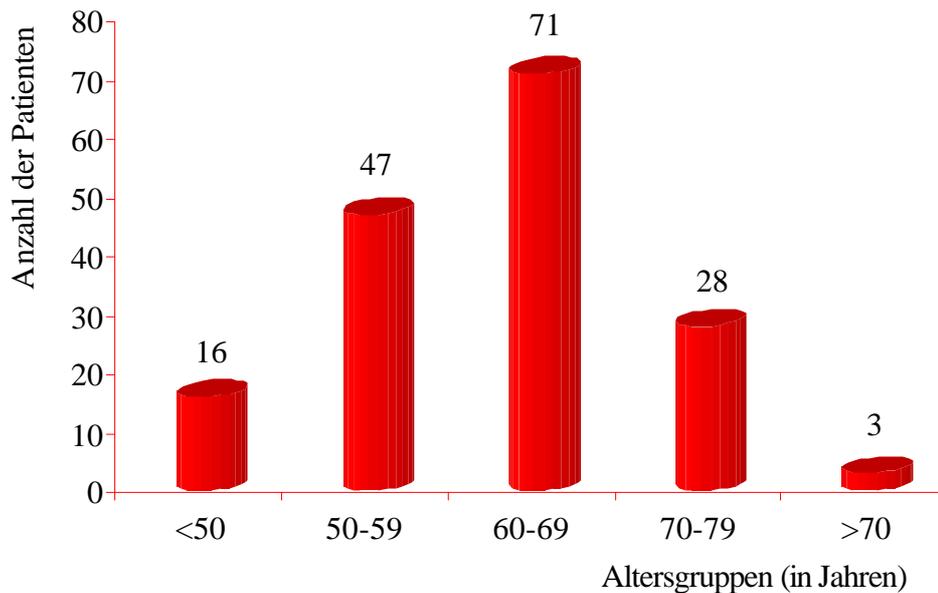


Abb. 21: Altersverteilung in Jahren (n=165)

Aus Abbildung 21 geht hervor, dass das Rektumkarzinom in unserer Untersuchungsgruppe am häufigsten im Alter zwischen 60-69 Jahren diagnostiziert bzw. behandelt wurde. Die zweithäufigste Gruppe sind die Patienten im Alter zwischen 50-59 Jahren.

In Abbildungen 22 und 23 ist die Altersverteilung bei den rein strahlentherapeutisch und den radiochemotherapeutisch behandelten Patienten getrennt aufgeführt.

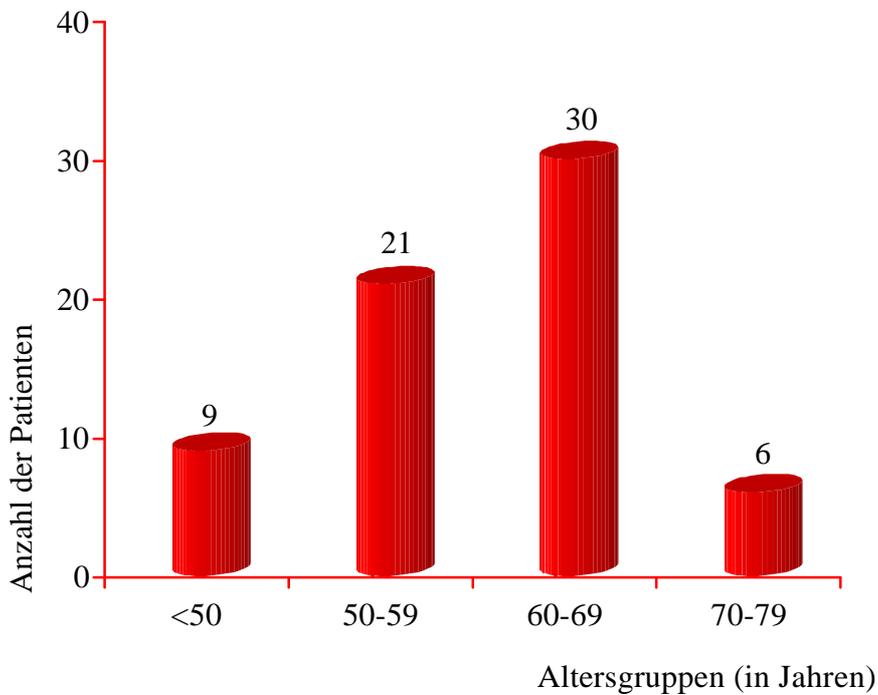


Abb. 22: Altersverteilung der 66 (40%) Patienten, die mit adjuvanter Radiochemotherapie behandelt wurden

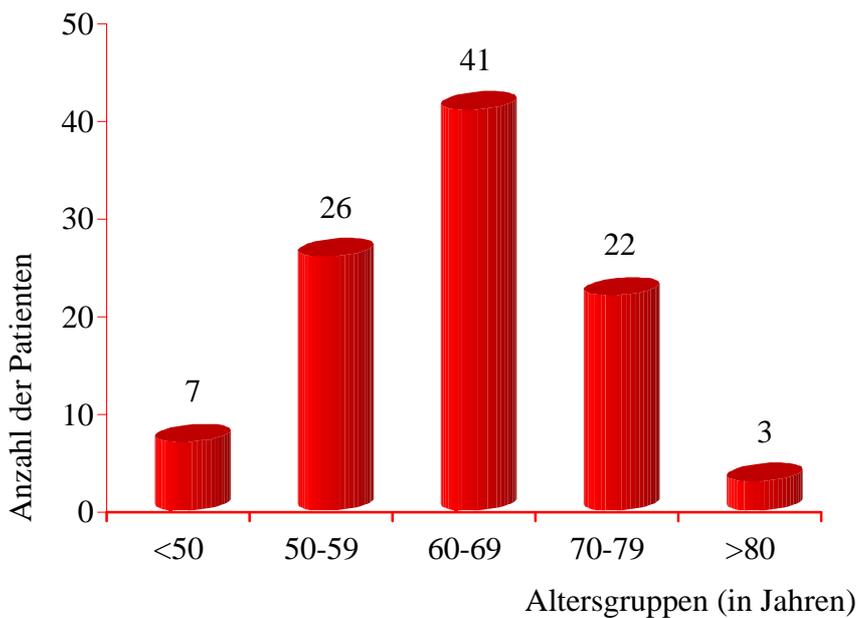


Abb. 23: Altersverteilung der 99 (60%) Patienten, die mit adjuvanter alleiniger Strahlentherapie behandelt wurden

10.2.4 Staging

Bei allen Patienten wurden im Rahmen der Primärdiagnostik und der präoperativen Vorbereitung die Staginguntersuchungen durchgeführt. Sie schlossen eine Koloskopie ein, die zum größten Teil durch die Hausärzte und niedergelassenen Kollegen durchgeführt wurden. Weitere Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen und zur Bestimmung des präoperativen Status waren Röntgen-Thorax-Aufnahmen, die Abdomen-Sonographie und die Skelett-Szintigraphie. In 41 Fällen wurde auch ein CT des Abdomen oder Thorax zur weiteren Abklärung unklarer abdominaler oder thorakaler Befunde durchgeführt.

Die Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) und CA19-9 waren bei einigen der Patienten unserer Zielgruppe im Rahmen der Primärdiagnostik bestimmt worden. Die Bestimmung des CEA-Wertes erfolgte präoperativ bei 81 Patienten. Erhöhte Werte konnten bei 29 Patienten festgestellt werden. Alle Patienten, die einen erhöhten Tumormarker zeigten, waren im Tumorstadium B oder C. Der Tumormarker CA 19-9 wurde bei 35 Patienten präoperativ bestimmt. Erhöhte Werte wurden bei 9 Patienten festgestellt (Abb. 24).

Tumorstadium nach Dukes	CEA	CA19-9
A	0	0
B	8	2
C	21	7
Summe	29	9

Abb. 24: Anzahl der Patienten mit erhöhten Tumormarkern in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach Dukes-Klassifikation

10.2.5 TNM-Klassifikation

Die Aufgliederung der Patienten nach dem histologisch gesicherten TNM-Stadium ist in den Abb. 25-27 detailliert dargestellt.

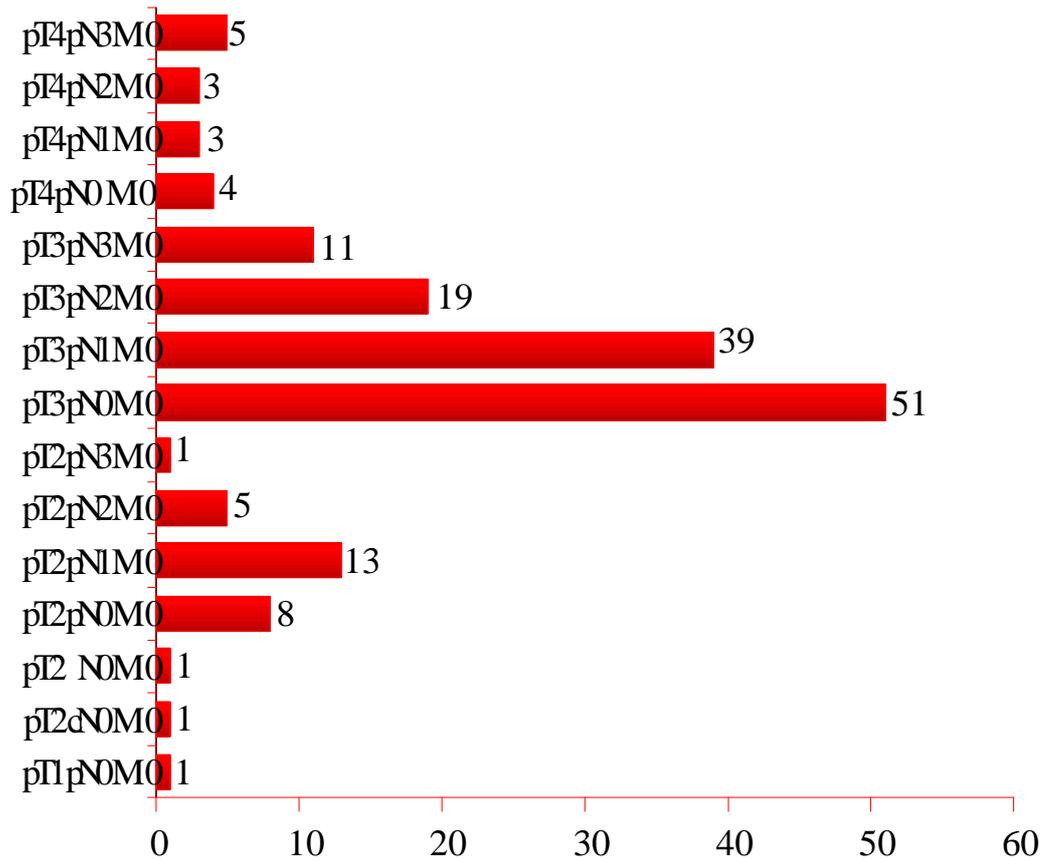


Abb. 25: TNM-Klassifikation des Gesamtkollektivs (n=165)

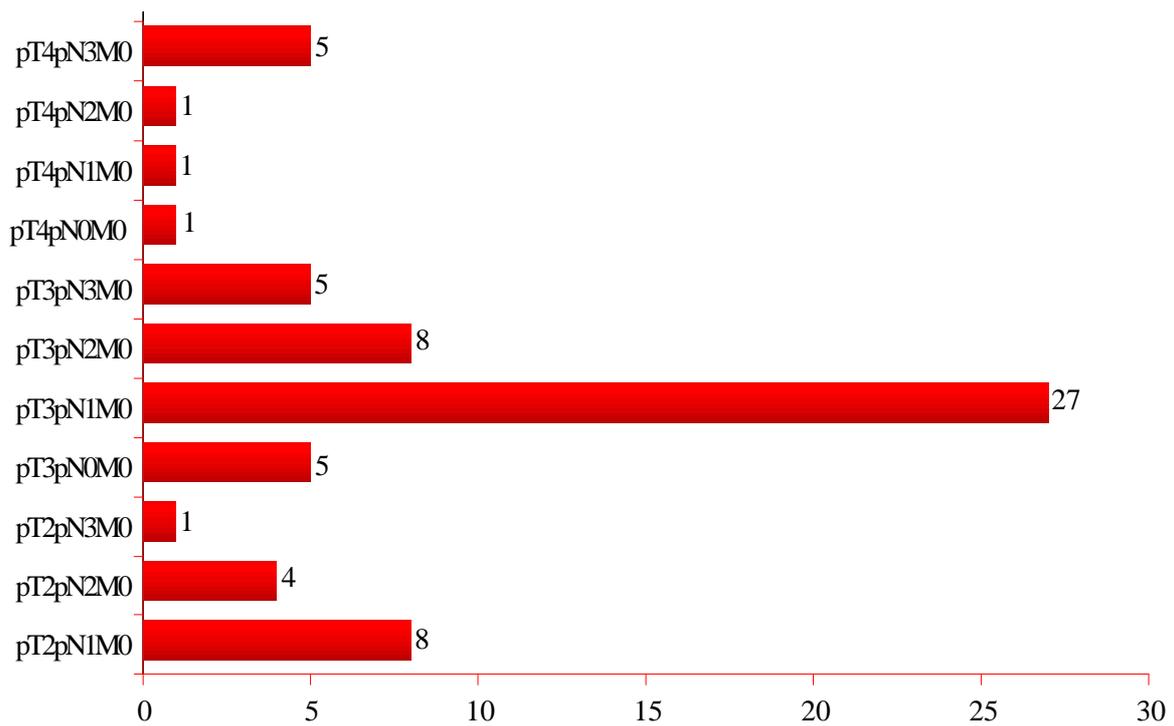


Abb. 26: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der postoperativ radiochemotherapeutisch behandelten Patienten (n=66)

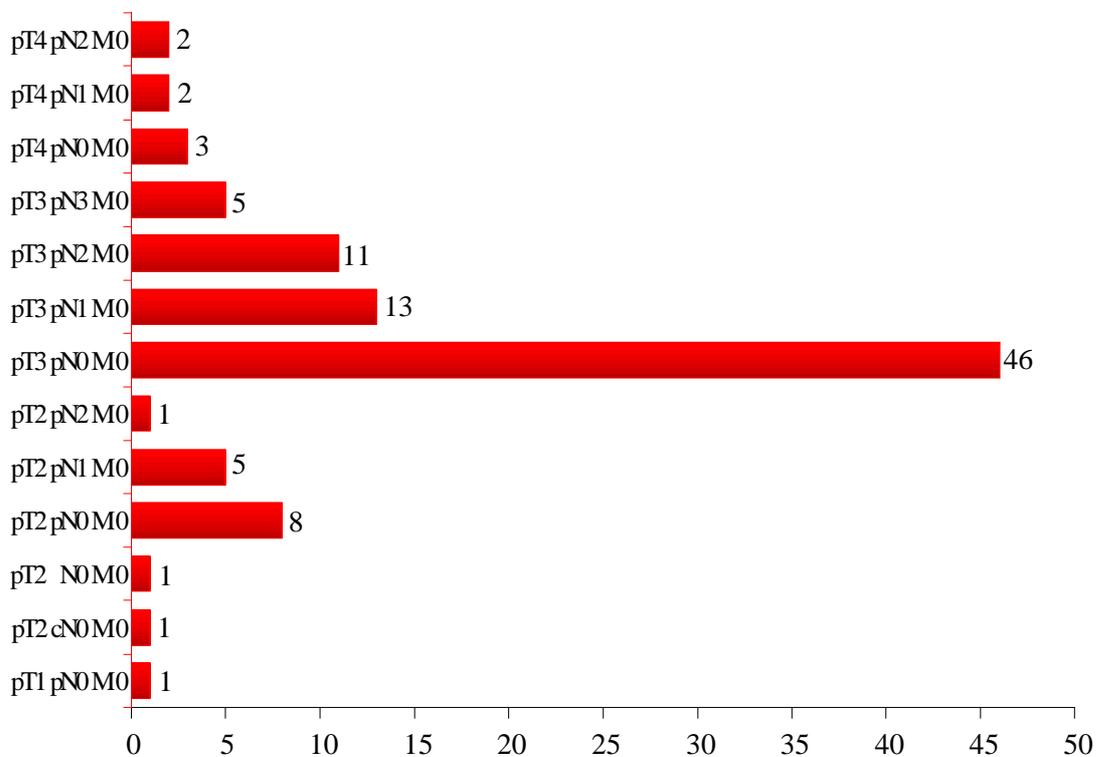


Abb. 27: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der postoperativ allein strahlentherapeutisch behandelten Patienten (n=99)

10.2.6 Histologischer Differenzierungsgrad

Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die Histologie des operierten Karzinoms vor. Es handelt sich bei allen in unserem Kollektiv eingeschlossenen Patienten um Adenokarzinome, die unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen.

Wie aus dem Diagramm zu entnehmen ist, lag bei 114 Patienten (69,0 %) des gesamten Kollektivs eine G2-Differenzierung und bei 49 Patienten (29,7 %) eine G3-Differenzierung vor.

Bei je einem Patient (0,6 %) lagen eine G1- und eine G4-Differenzierung vor.

Grading	Patientenzahl	%
G1	1	0,6
G2	114	69,0
G3	49	29,7
G4	1	0,6
Summe	165	100

Abb. 28: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Differenzierung (n=165)

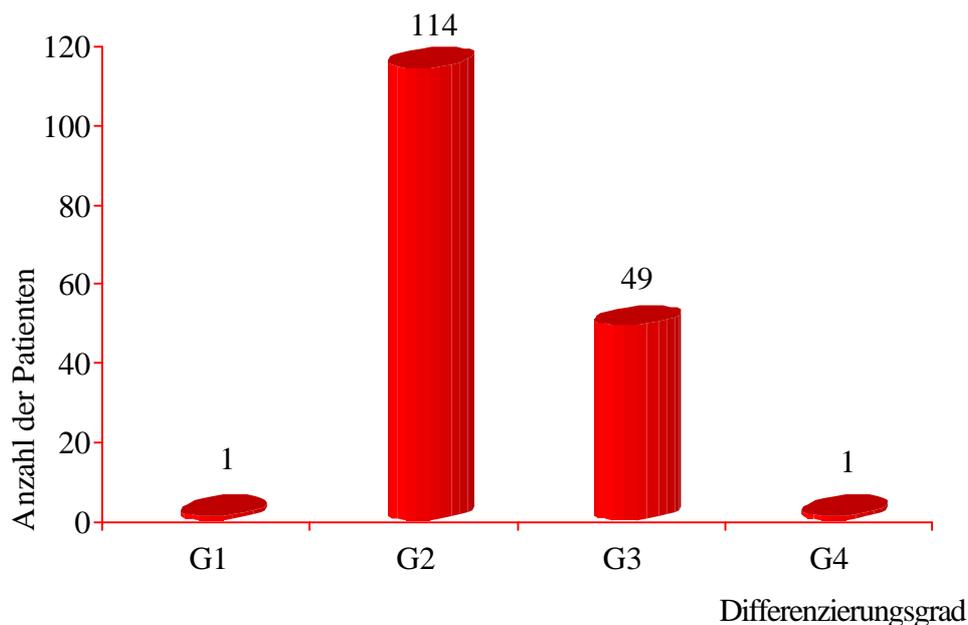


Abb. 29: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen (n=165)

Die Aufteilung der Differenzierungsgrade je nach Art der adjuvanten Therapie zeigen die Abbildungen 30 und 31.

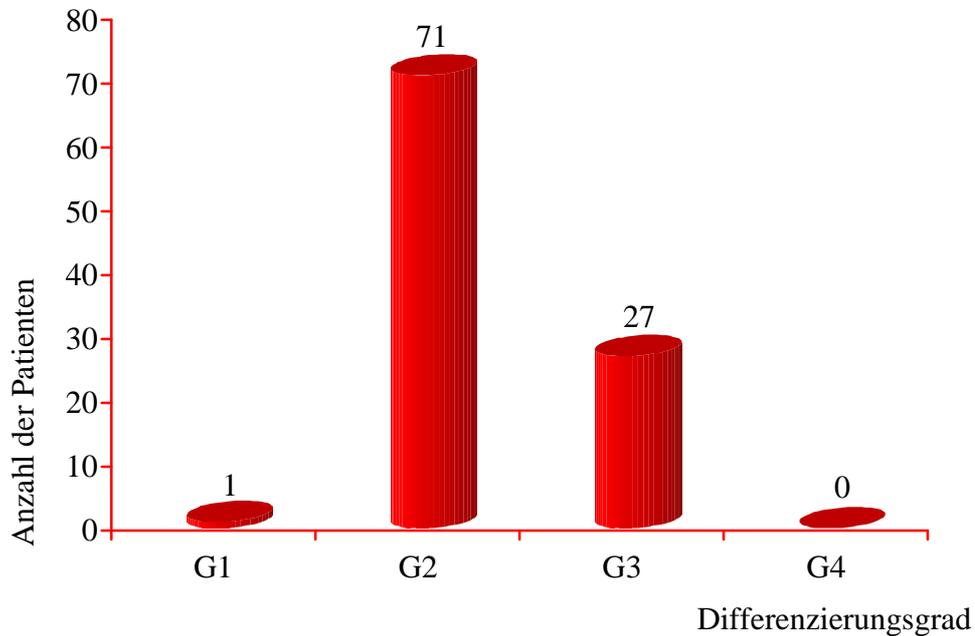


Abb. 30: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen unter den Patienten, die im Rahmen der postoperativen adjuvanten Therapie allein strahlentherapeutisch behandelt wurden (n=99)

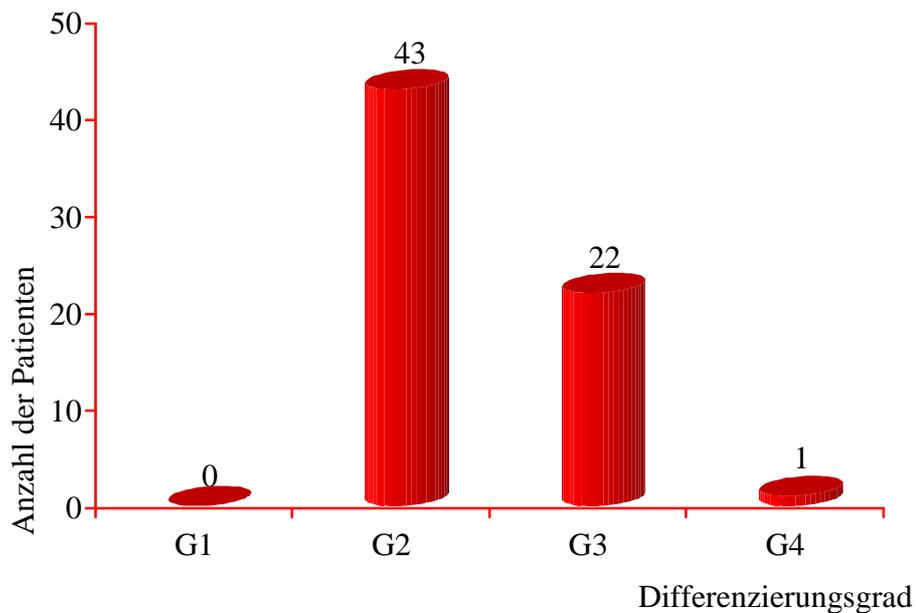


Abb. 31: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen unter den Patienten, die im Rahmen der postoperativen Therapie kombiniert radiochemotherapeutisch behandelt wurden (n=66)

10.2.7 Präoperative tumorbedingte Darmstenose

Bei 67 Patienten (40,6%) des gesamten Patientenkollektivs (n=165) lag nach der koloskopischen Beschreibung eine Darmstenose vor. Bei 2 (1,2%) Patienten waren subtotale Darmstenosen festgestellt worden. Bei 47 (28,5%) Patienten war der Grad der Stenosierung durch den Tumor unbekannt.

Stenose	Patientenzahl	%
Nein	49	29,7
Ja	67	40,6
subtotale Stenose	2	1,2
unbekannt	47	28,5
Summe	165	100

Abb. 32: Häufigkeit der Darmstenose durch das Karzinom in der präoperativen Diagnostik

10.2.8 Lymphangiosis carcinomatosa

Bei 26 Patienten (15,8 %) war histomorphologisch eine Lymphangiosis carcinomatosa in parakolischen Lymphgefäßen beschrieben.

Bei 21 Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa lag ein Tumorstadium III, bei 5 Patienten Stadium II und bei nur einem Patienten ein Stadium I vor.

Lymphangiosis carcinomatosa	Patientenzahl	%
Ja	26	15,8
Nein	139	84,2
Summe	165	100

Abb. 33: Häufigkeit der histologisch festgestellten Lymphangiosis carcinomatosa

10.2.9 Operationsart

Die Patienten wurden nach primärer Diagnostik und Operation in die Abteilung für Strahlentherapie und onkologische Radiologie des Klinikum Ingolstadts zur adjuvanten Therapie von 16 verschiedenen chirurgischen Kliniken zugewiesen, davon waren 102 Patienten in der chirurgischen Klinik I des Klinikums Ingolstadt operiert worden.

In unserem Patientenkollektiv (n=165) wurden unterschiedliche chirurgische Operationstechniken angewandt (Abb. 34). Bei 51 Patienten wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation durchgeführt, bei zwei Patienten dieser Gruppe mit begleitender Appendektomie. Bei einer Patientin wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation in Kombination mit Adnektomie vorgenommen. Bei einer Patientin war im Rahmen einer abdominoperinealer Rektumexstirpation eine vaginale Teilresektion notwendig.

Ein Patient erhielt eine abdominoperineale Rektum-Sigma-Resektion.

Abdominosacrle Rektumexstirpationen wurden bei vier Patienten durchgeführt. Bei einem dieser Patienten war die Operation mit einer ergänzenden Hysterektomie und Resektion der Scheidenhinterwand und bei einer weiteren Patientin mit einer Hysterektomie und Adnektomie kombiniert.

Bei 51 Patienten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt, wobei ein Patient ergänzend eine Sigmamanschettenresektion erhielt. Bei einer weiteren Patientin dieser Gruppe wurde eine Adnektomie beidseits wegen Hydrosalpinx notwendig. Bei einer weiteren Patientin wurde neben der tiefen anterioren Rektumresektion eine Hysterektomie und eine Adnektomie unter Mitnahme der Parametrien beidseits durchgeführt.

Eine ultratiefe anteriore Rektumresektion wurde bei einem Patienten durchgeführt.

16 Patienten bekamen eine tiefe anteriore Rektum-Sigma-Resektion.

Eine perineale Rektumexstirpation erfolgte bei nur einem Patienten.

Eine perianale Tumorexstirpation wurde bei zwei Patienten durchgeführt.

An acht Patienten wurde eine anteriore Rektumresektion vorgenommen, wobei die Operation bei einer Patientin laparoskopisch mit begleitender Hysterektomie durchgeführt wurde.

Bei drei weiteren Patienten wurden anteriore Rektum-Sigma-Resektionen durchgeführt.

Bei zwei Fällen wurde eine Operation nach Hartmann durchgeführt, wobei in einem Fall die Operation von einer Teilresektion des Harnblasendaches begleitet war.

Rektum-Sigma-Resektionen wurden bei 4 Patienten getätigt, wobei in einem Fall das Colon descendens mitentfernt werden musste.

Bei 7 Patienten wurden Sigmaresektionen vorgenommen, wobei in einem Fall die Operation von einer Hysterektomie, Adnektomie und Appendektomie und in einem weiteren Fall von der Entfernung der rechten Adenexe begleitet war. In einem weiteren Fall waren zusätzlich zur Sigmaresektion eine partielle Vulvektomie und eine Harnblasenteilresektion erforderlich.

Bei 6 Patienten wurde eine Hemikolektomie links vollzogen, wobei sich in zwei Fällen eine anteriore Rektumresektion anschloss.

Operationsart	Zahl	Resektion anderer Organe
Abdominoperineale Rektumexstirpation	51 (30,9%)	4 (7,87%)
Abdominoperineale Rektum-Sigma-Resektion	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Abdominosacrale Rektumextirpation	11 (6,6%)	2 (18,1%)
Perineale Rektumexstirpation	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Anteriore Rektumresektion	9 (5,4%)	1 (11,1%)
Tiefe anteriore Rektumresektion	51 (30,9%)	3 (5,8%)
Ultratiefe anteriore Rektumresektion	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Perianale Tumorexstirpation	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Tiefe anteriore Rektum-Sigma-Resektion	16 (9,6%)	0 (0,0%)
Sigmaresektion	7 (4,2%)	3 (42,8%)
Rektum-Sigma-Resektion	4 (2,4%)	1 (25%)
Anteriore Rektum-Sigma-Resektion	3 (1,8%)	0 (0,0%)
Operation nach Hartmann	2 (1,2%)	1 (50%)
Hemikolektomie links mit ant. Rektumexstirpation in 2 Fällen	6 (3,6%)	2 (33,3%)
Summe	165 (100%)	17 (10,3%)

Abb. 34: Detaillierte Darstellung der Operationsarten des gesamten Patientenkollektivs (n=165)

Bei 29 (17,5%) Patienten kam es zu postoperativen Komplikationen (Abb. 35). In 18 (10,9%) Fällen war ein erneuter chirurgischer Eingriff erforderlich. Bei 4 (2,4%) Patienten kam es zu Komplikationen perineal und in der Sacralhöhle mit sekundärer Wundheilung. Ein massives Ödem in Skrotum, Penis und Symphyse entwickelte 1 (0,6%) Patient. Blaseninkontinenz trat bei einem Patienten auf. Stuhlinkontinenz, Thrombose der Beckenbeinvenen, Peroneusläsion bds. mit Fußheberschwäche, nephrotisches Syndrom und Ileussyndrom kamen jeweils bei einem Patienten vor.

Art der Operation	Postoperative Komplikationen
Abdominoperineale RE *	Narbendehizienz mit Sekretion perineal
Abdominoperineale RE	2x Relaparotomien wegen Dünndarmileus
Abdominoperineale RE	Partielle sekundäre Wundheilung perineal
Abdominoperineale RE	Operative Sacralrevision bei Nachblutung
Abdominoperineale RE	Sekretion aus der Sacralhöhle, sekundäre Wundheilung an der Laparotomiestelle
Abdominoperineale RE	Massives Ödem im Skrotum, Penis und Symphyse
Abdominoperineale RE	AP-Korrektur, Relaparotomie, Revision bei V.a. mech. Ileus
Abdominoperineale RE	Dünndarmileus, Relaparotomie, Lösung von Adhäsionen, sekundäre Wundheilung
Abdominoperineale RE	Blaseninkontinenz und Impotenz
Abdominoperineale RE	Blutung aus der Sacralhöhle, sekundäre Wundheilung sakral
Abdominosacrale RE	Relaparotomie wegen Ileus u. Platzbauch
Abdominoperineale RE	Ileussymptomatik
Abdominosakrale RE /HE /AE*	Wundheilungsstörung perineal, Extirpation von nekrotischen Gewebe links iliacal
Abdominoperineale Rektum-Sigma-Resektion	Anastomoseninsuffizienz, AP-Anlage, therapieresistente rektovaginale Fistel, Op.
Anteriore Rektumresektion	Dünndarmileus am 10. postoperativen Tag, Adhäsionolyse
Tiefe anteriore Rektumresektion	Anastomoseninsuffizienz, AP-Anlage
Tiefe anteriore Rektumresektion	Peritonitis ==> Relaparotomie
Tiefe anteriore Rektumresektion	Übernähung der Anastomose bei Blutung
Tiefe anteriore Rektumresektion	Relaparotomie und Bridenbildung
Tiefe anteriore Rektumresektion	Anastomoseninsuffizienz
Tiefe anteriore Rektumresektion	Fieber, Stuhlinkontinenz
Tiefe anteriore Rektumresektion	Thrombose der Becken/Bein Venen
Tiefe anteriore Rektumresektion	Nahtinsuffizienz, Ap-duplexanlage
Tiefe anteriore Rektum-Sigma-Resektion	Peroneusläsion bds. mit Fußheberschwäche
Tiefe anteriore Rektumresektion	Nephrotisches Syndrom
Operation nach Hartmann, Teilresektion des Blasendaches	Stumpfsuffizienz mit Douglasabszess, perineale Inzision
Operation nach Hartmann	Tiefsitzender Bauchdeckenabszess, Revision mit abdominoperinealer Rektumamputation
Abdominosacrale RE	Am 5. postoperativen Tag Nachresektion des minderdurchbluteten AP, offene Wundbehandlung sakral
Kontinenzhaltende Rektosigmoid-Resektion	Relaparotomie wegen abdominaler Blutung

Abb. 35: Detaillierte Darstellung der postoperativen Komplikationen des gesamten Patientenkollektivs (n=165)

* RE=Rektumexstirpation, HE=Hysterektomie, AE=Adnektomie, AP=Anus praeter

10.2.10 Vollständigkeit der Resektion

Nach der histologischen Untersuchung lag bei 153 Patienten (92,73%) eine R0-Resektion vor. Bei 7 Patienten (4,24 %) war eine R1-Resektion erzielt worden. Ein (0,61%) Patient konnte nur R2-reseziert werden. Bei den übrigen 4 Patienten (2,42%) war eine sichere Zuordnung des Resektionsstatus nach den vorliegenden Unterlagen nicht möglich (Abb. 36).

Resektion	Patientenzahl	%
R0	153	92,7
R1	7	4,3
R2	1	0,6
Rx	4	2,4
Summe	165	100

Abb. 36: Erzielte intraoperative Tumorresektion des gesamten Patientenkollektivs (n=165)

Den Resektionsstatus innerhalb des Patientenkollektivs je Art der adjuvanten Therapie zeigen die Abbildungen 37 und 38.

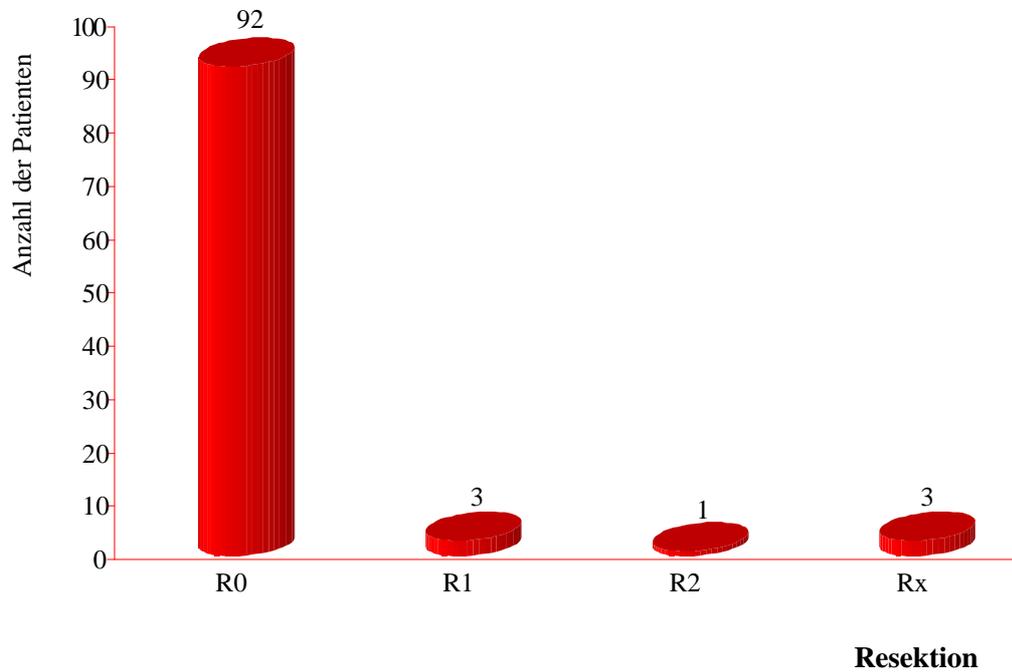


Abb. 37: Erzielte Resektion innerhalb des Patientenkollektivs mit alleiniger postoperativer Strahlentherapie (n=99)

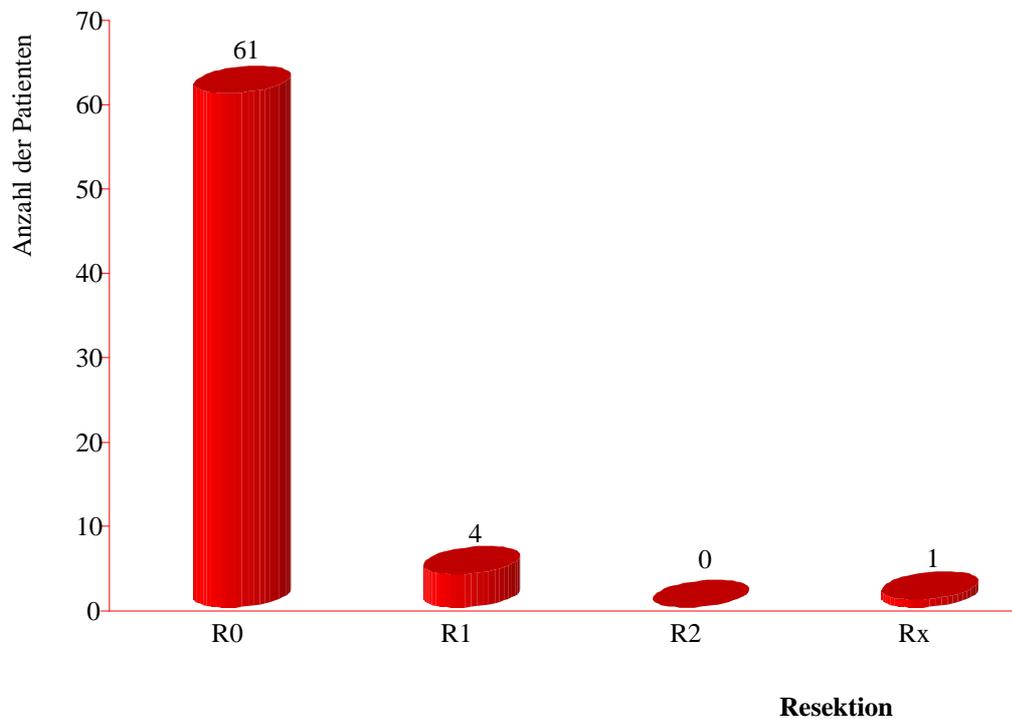


Abb. 38: Resektionssituation innerhalb des Patientenkollektivs mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie (n=66)

10.2.11 Netzplastik

Bei 20 Patienten (12,12 %) von insgesamt 165 Patienten war im Rahmen der Tumoroperation eine zusätzliche Netzplastik durchgeführt worden (Abb. 39).

Diese Patientengruppe setzte sich wie folgt zusammen:

- Stadium I: ein Patient
- Stadium II: elf Patienten
- Stadium III: acht Patienten

Netzplastik	Patientenzahl	%
Ja	20	12,1
Nein	145	87,9
Summe	165	100

Abb. 39: Häufigkeit von durchgeführten Netzplastiken im Gesamtkollektiv (n=165)

10.2.12 Beginn der adjuvanten Therapie

Die adjuvante Therapie begann, je nach Allgemeinzustand der Patienten, in der Regel nach einer Erholungsphase. In der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie konnte der Beginn der Chemotherapie nach Durchsicht der Unterlagen nur bei 55 Patienten ermittelt werden. Die Chemotherapie begann frühestens 9 Tage und spätestens 161 Tage nach der Operation. Im Median betrug der zeitliche Abstand bis zum Chemotherapiebeginn 53 Tage.

In der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie erfolgte die Strahlenbehandlung frühestens am 18. und spätestens am 430. postoperativen Tag. Im Median betrug der zeitliche Abstand 58 Tage. Wir haben die mögliche Ursache der länger als 90 Tage andauerenden postoperativen Pause überprüft. Die Zahl dieser Patienten betrug 21. Nur in 11 Fällen war die Pause durch behandlungsbedürftige postoperative Komplikationen bedingt.

10.2.13 Therapieform

Wie aus der Abbildung 40 zu entnehmen ist, wurde bei 99 (60%) Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie eine alleinige Strahlenbehandlung durchgeführt. Die übrigen 66 (40%) Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie.

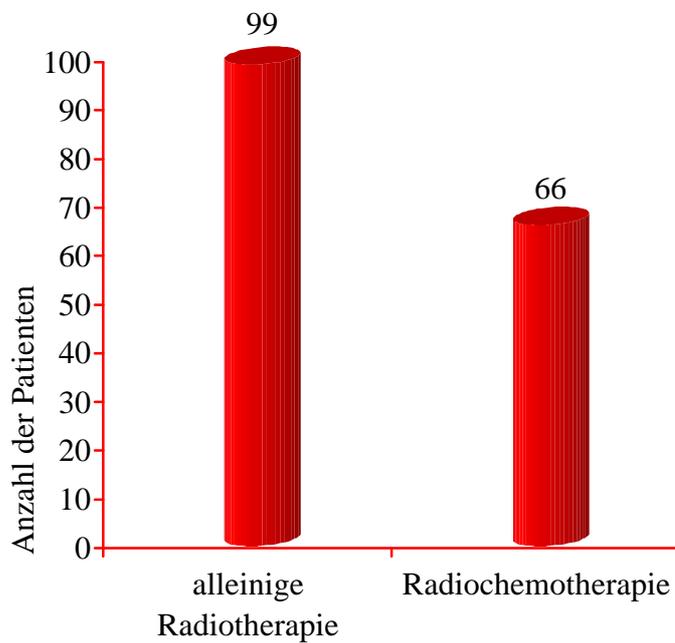


Abb. 40: Schematische Darstellung der Patientenzahl nach Therapiegruppen (Radiatio/Radiochemotherapie) aufgeteilt

Die Abb. 41 zeigt die Aufteilung der postoperativen Therapieformen je nach Tumorstadium.

Therapie Stadium	Patientenzahl	Alleinige Radiotherapie	Radiochemotherapie
Stadium I	11 (6,6%)	11 (100%)	0 (0,0%)
Stadium II	55 (33,3%)	49 (89%)	6 (10,9%)
Stadium III	99 (60%)	39 (39,3%)	60 (60,6%)
Summe	165 (100%)	99 (60%)	66 (40)

Abb. 41: Detaillierte Darstellung des gesamten Patientenkollektivs (n=165), bezogen auf adjuvante Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium

10.2.14 Strahlentherapiekriterien

Alle Patienten wurden in 4-Felder-Box-Technik nach computergestützter, CT-basierter Planung bestrahlt. Die Einzeldosis betrug meist 1,8 Gy; der Mittelwert des gesamten Kollektivs lag bei 1,79 Gy. Bei 12 Patienten wurde eine niedrigere ED zwischen 1,5-1,7 Gy ausgewählt. Hierbei handelte sich um Patienten mit früheren Operationen oder Patienten, bei denen eine Dosisreduzierung auf Grund aufgetretener Strahlenreaktionen während der Behandlung erforderlich war. Die Behandlung wurde fünf Mal wöchentlich durchgeführt. Die applizierte Dosis im Zielvolumen 1 betrug im Median 41,42 Gy. Nach Verkleinerung und Anpassung des Bestrahlungsvolumens mittels neuer Planung wurde die Behandlung des Zielvolumens 2. Ordnung fortgeführt, die in den meisten Fällen bis Ende der Strahlenbehandlung beibehalten wurde. Die gesamte applizierte Volumendosis lag im Median bei 51,32 Gy. Die niedrigste Dosis betrug 39,60 Gy; die höchste applizierte Dosis lag bei 57,6 Gy.

Nur bei 8 Patienten wurde eine Dosis-Aufsättigung im Rahmen eines Zielvolumens 3. Ordnung durchgeführt.

Bei einem Patienten wurde ab einer erreichten perkutanen Dosis im Zielvolumen 1. Ordnung von 39,6 Gy zweimalig eine Afterloading-Therapie (AL) mit Iridium 192 (2x4 Gy=8 Gy) durchgeführt. Bei einem Patienten wurde der Tumor im Rahmen einer präoperativen Strahlenbehandlung zusätzlich mit 5 Gy perkutan behandelt.

10.2.15 Chemotherapiekriterien

Es wurde bei 66 Patienten (40%) eine kombinierte Radiochemotherapie im Rahmen der adjuvanten Behandlung durchgeführt. Bei 60 Patienten (90,9%) lag ein Tumor-Stadium III und nur bei 6 Patienten (9,1%) ein Tumor-Stadium II vor.

Es wurden bei 42 Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie 6 Zyklen Chemotherapie mit 5-FU in Kombination mit Folinsäure appliziert. 3 Patienten bekamen 5 Zyklen und 2 Patienten 4 Zyklen Chemotherapie nach gleichem Schema. Zwei Patienten bekamen 2 Zyklen Chemotherapie. Ein Patient hat die Chemotherapie nach Applikation des ersten Zyklus abgelehnt. Bei einem Patienten lief die Chemotherapie als Dauerinfusion während der gesamten Strahlenbehandlung.

In zwei Fällen erfolgte die Chemotherapie nach dem Machover-(Schema) und in 4 Fällen nach dem Petrelli-Schema. In 6 Fällen war die Zahl der applizierten Chemotherapiezyklen nach Durchsicht der vorhandenen Unterlagen und nach Auskunft der Hausärzte nicht bekannt.

11 Ergebnisse

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug mindestens fünf Jahre.

Die Überlebensraten wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens ermittelt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem SPSS-Programm nach Beratung durch das Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München.

11.1 Einfache Überlebensrate

Das Gesamtüberleben aller Patienten (n=165) betrug median 132 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 69,7%. 73 (44,2%) Patienten sind im Laufe der Nachbeobachtungszeit verstorben.

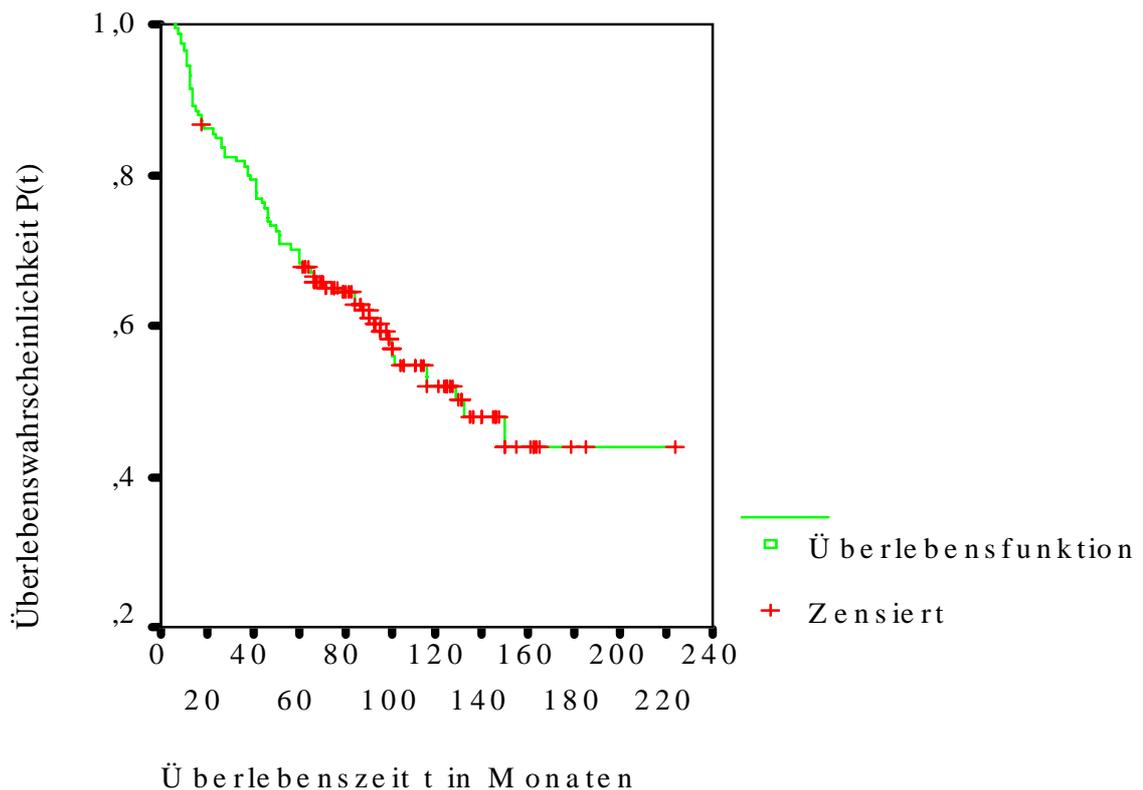


Abb. 42: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs (n=165) unabhängig von der Therapieform

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Gesamt- kollektiv	165	92 (55,7%)	73 (44,3%)	133,8	132,00

Abb. 43: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv unabhängig von der Therapieform

Gruppe	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
Gesamtkollektiv	165	115	69,7

Abb. 44: Fünfjahresüberlebensraten des gesamten Patientenkollektivs unabhängig von der Therapieform

11.2 Tumorspezifische Überlebenszeit

Die Zahl der Patienten, die an anderen Ursachen im Laufe der Nachbeobachtungszeit gestorben sind, betrug 13 (7,8%). Diese Patienten wurden zur Ermittlung der tumorspezifischen Überlebenszeit vom gesamten Patientenkollektiv (n=165) ausgeschlossen.

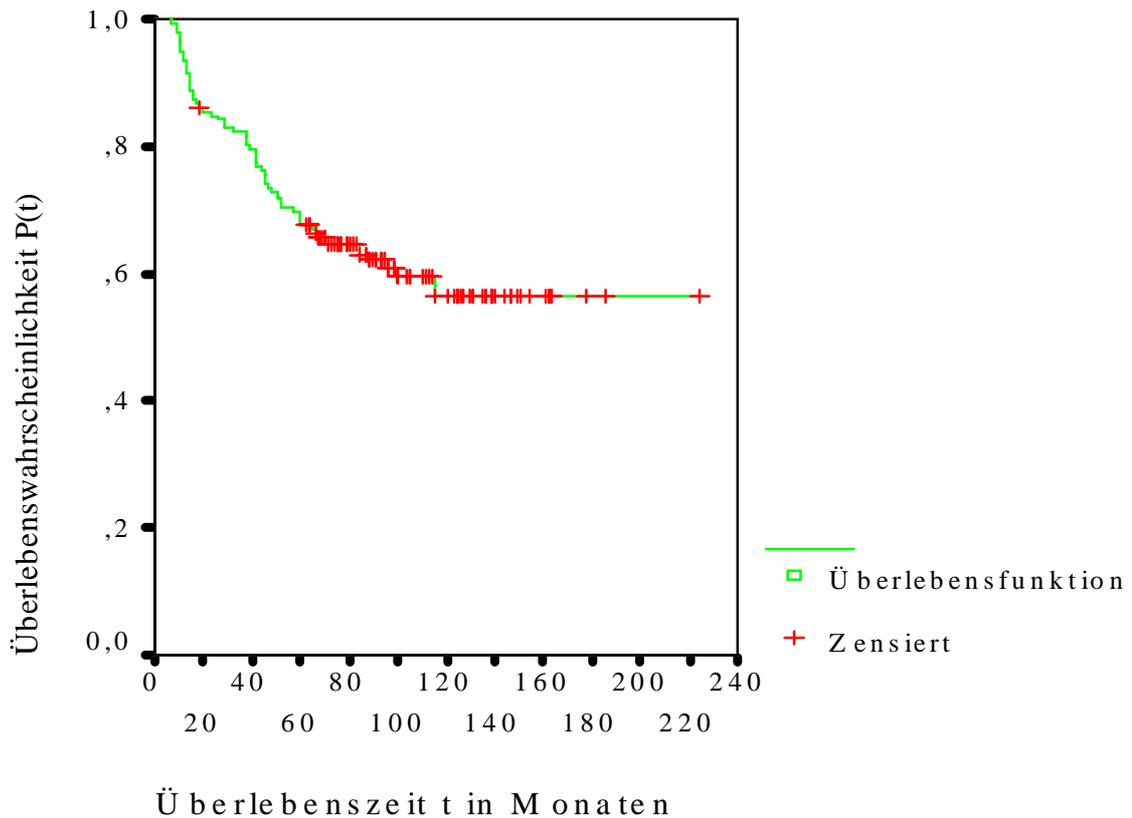


Abb. 45: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs ($n = 152$) unabhängig von der Therapieform

Gruppe	n	zensiert	gestorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Tumorspez. Kollektiv	152	92 (60,5%)	60 (39,5%)	146,4	--

Abb. 46: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Patientenkollektivs unabhängig von der Therapieform

Gruppe	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
Tumorkollektiv	152	105	69,0

Abb. 47: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs nach Ausschluss der Patienten mit anderen Todesursachen unabhängig von der Therapieform

11.3 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapieform

Es wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs in der Gruppe mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung und in der Gruppe mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie analysiert und miteinander verglichen.

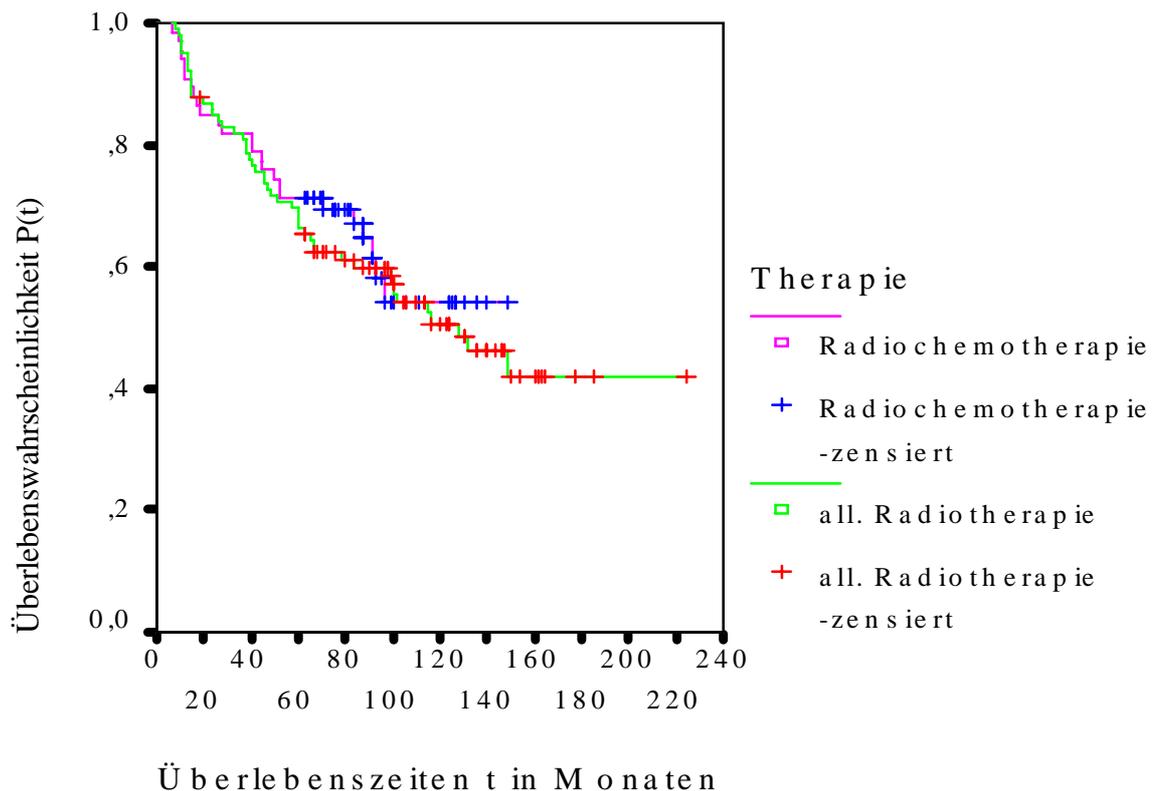


Abb. 48: Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Therapieform

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
alleinige Radiotherapie	99	51 (51,5%)	48 (28,5%)	130,7	128,00
Radiochemotherapie	66	41 (62,1%)	25 (37,9%)	103,5	---

Abb. 49: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Therapieform

Gruppe	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
Radiatiotherapie	99	68	68,7
Radiochemotherapie	66	47	71,3

Abb. 50: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Therapieform

Nach Analyse der Ergebnisse wurde statistisch festgestellt, dass der Unterschied zwischen beiden Therapieformen in Bezug auf das Überleben eine statistische Signifikanz von $p=0,61$ hat.

11.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

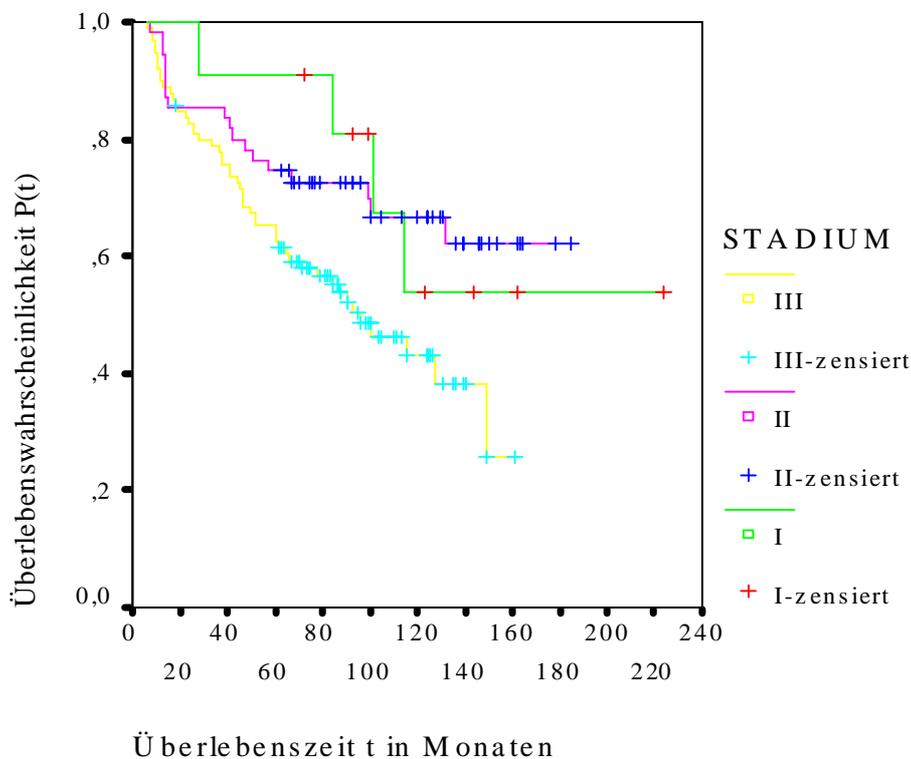


Abb. 51: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Stadium I	11	7 (63,6%)	4 (36,4%)	160,9	--
Stadium II	55	37 (67,2%)	18 (32,8%)	135,1	--
Stadium III	99	48 (48,5%)	51 (51,5%)	94,8	96

Abb. 52: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Der Unterschied zwischen Tumorstadium I und II sowie Tumorstadium I und III ist in Bezug auf das Überleben mit $p=0,94$ bzw. $p=0,125$ wohl auf Grund der geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Dagegen ist der Unterschied zwischen den Patienten mit Tumorstadium II und III in Bezug auf das Überleben mit einem p-Wert von 0,01 statistisch signifikant.

Gruppe	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
Stadium I	11	10	90,9
Stadium II	55	41	74,6
Stadium III	99	64	64,4

Abb. 53: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium

11.5 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

In unserem Patientenkollektiv hatte nur ein Patient den histologischen Differenzierungsgrad I und ein Patient eine Differenzierung Ggrad IV, so dass auf eine statistische Auswertung der Patienten mit diesen Differenzierungsgraden auf Grund der geringen Fallzahl verzichtet wurde. Verglichen und analysiert wurden nur die Patienten mit histologischem Differenzierungsgrad II und III.

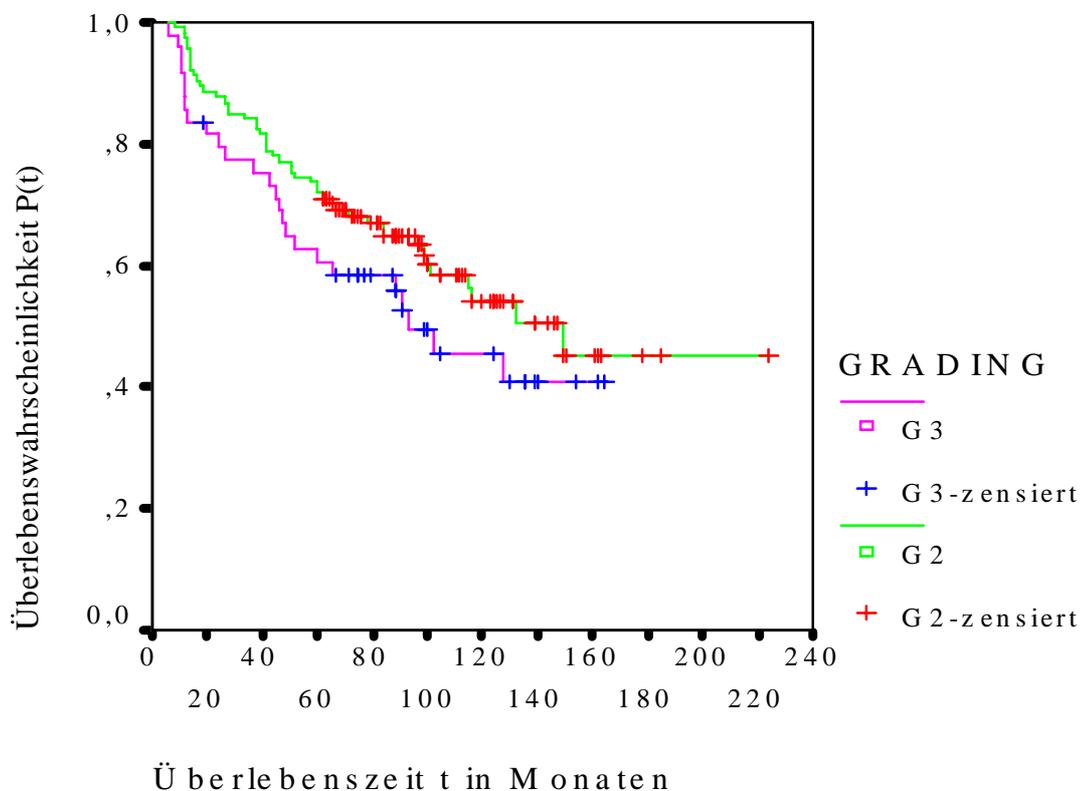


Abb. 54: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
G II	114	67 (58,7%)	47 (41,2%)	138,9	149,00
G III	49	24 (48,9%)	25 (51,1%)	97,7	93,00

Abb. 55: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

Der Unterschied zwischen beiden Differenzierungsgrad-Gruppen G2 und G3 ist in Bezug auf die Überlebenszeit mit $p=0,18$ nicht signifikant.

Grading	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
G I	1	1	100
G II	114	84	73,7
G III	49	30	61,3
G IV	1	0	0,0

Abb. 56: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung

11.6 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der T-Kategorie

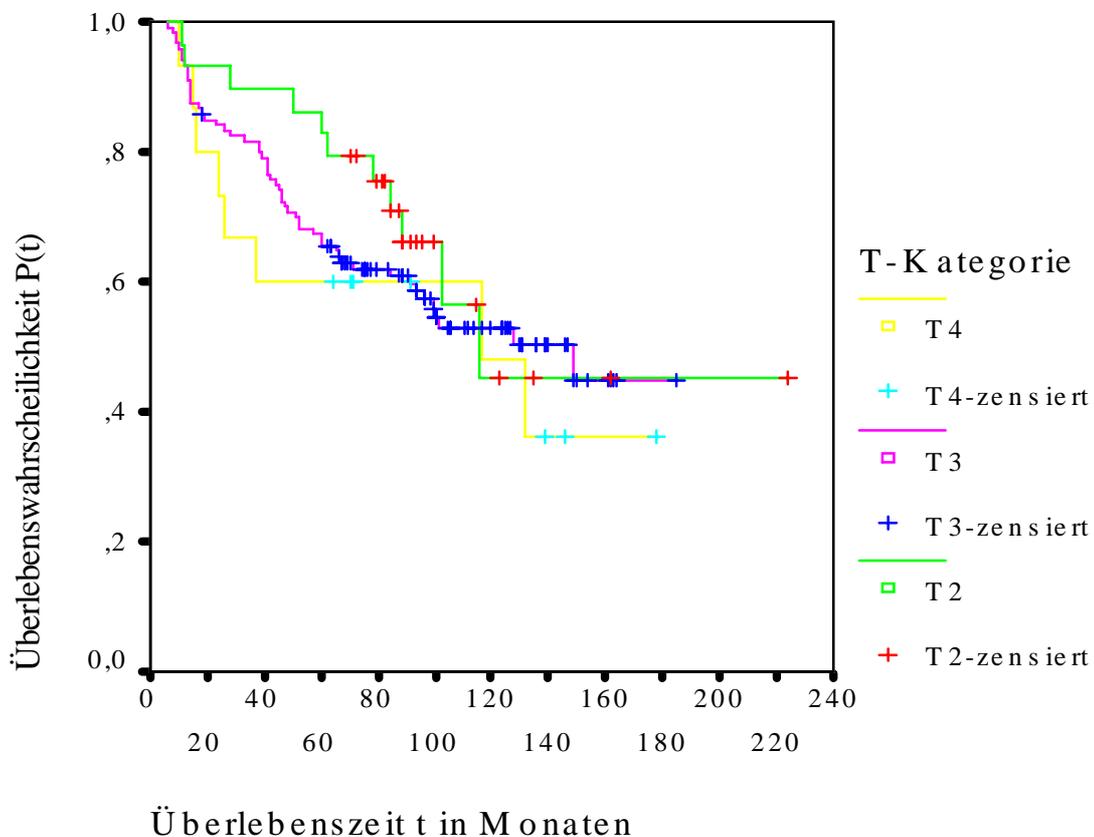


Abb. 57: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der T-Kategorie

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (In Monaten)
T2	29	18 (62,1%)	11 (37,9%)	142,8	115,0
T3	120	66 (55,0%)	54 (45,0%)	115,8	149,0
T4	15	7 (46,6%)	8 (53,3%)	102,3	116,0

Abb. 58: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Die Unterschiede zwischen den Gruppen T2 und T3, T2 und T4 sowie T3 und T4 sind in Bezug auf die Überlebenszeit mit $p=0,43$, $p=0,43$ bzw. $p=0,53$ statistisch nicht signifikant.

Tumorgröße	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
T1	1	1	100
T2	29	25	86,2
T3	120	80	66,6
T4	15	9	60,0

Abb. 59: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Tumorgröße

11.7 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

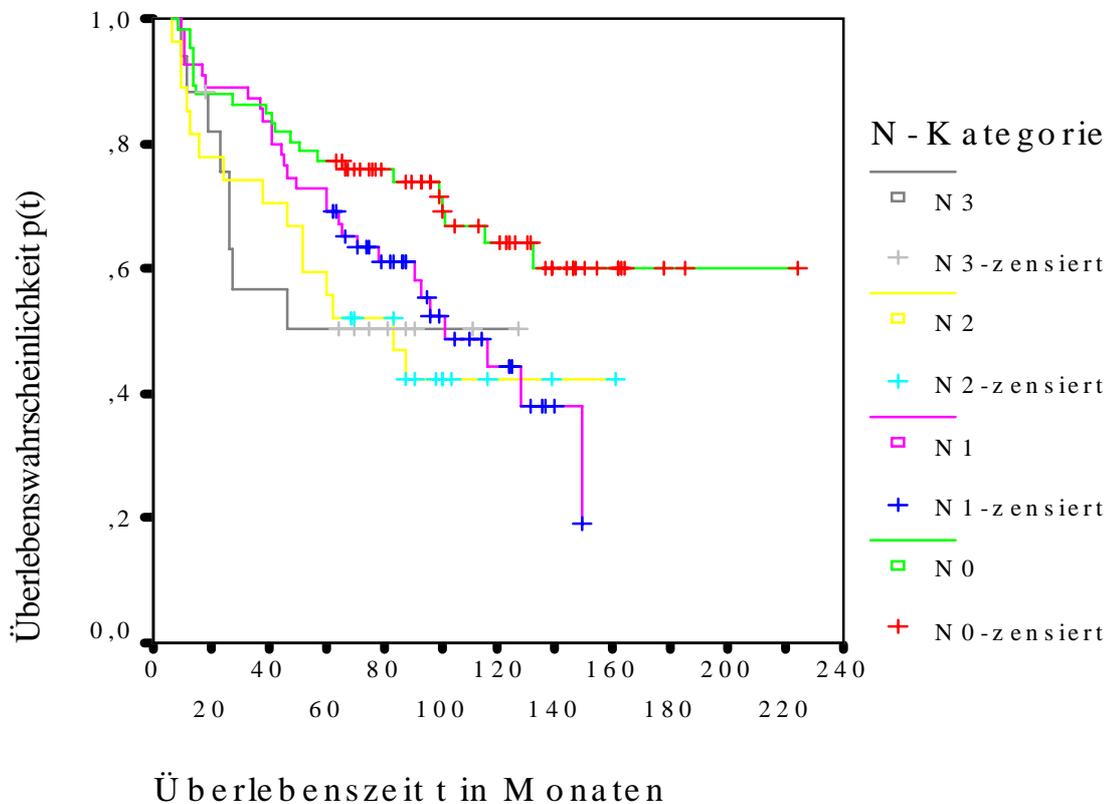


Abb. 60: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der N-Kategorie

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
N0	66	44 (66,6%)	22 (33,3%)	158,9	--
N1	55	27 (49,0%)	28 (50,9%)	97,6	101,0
N2	27	12 (44,4%)	15 (55,5%)	91,1	84,0
N3	17	9 (52,9%)	8 (47,0%)	75,9	--

Abb. 61: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen (N0 und N1) ist in Bezug auf die Überlebenszeit mit einem Wert von $p=0,02$ statistisch signifikant.

Die Gruppen N0 und N2 unterscheiden sich auf Grund eines p-Wertes von 0,01 statistisch signifikant von einander im Hinblick auf die Überlebenszeit.

Auch der Unterschied zwischen N0 und N3 erwies sich bezüglich des untersuchten Merkmals „Überlebenszeit“ als statistisch signifikant ($p=0,05$).

Vergleicht man die Gruppen N1 und N2 bzw. N3 in diesem Zusammenhang miteinander, so ergeben sich statistisch nicht signifikante Wahrscheinlichkeiten ($p=0,41$ und $P=0,35$).

N	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
N0	66	51	77,2
N1	55	40	72,7
N2	27	16	59,2
N3	17	8	47,0

Abb. 62: 5-Jahresüberlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der LK-Kategorie

11.8 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Tumorresektion

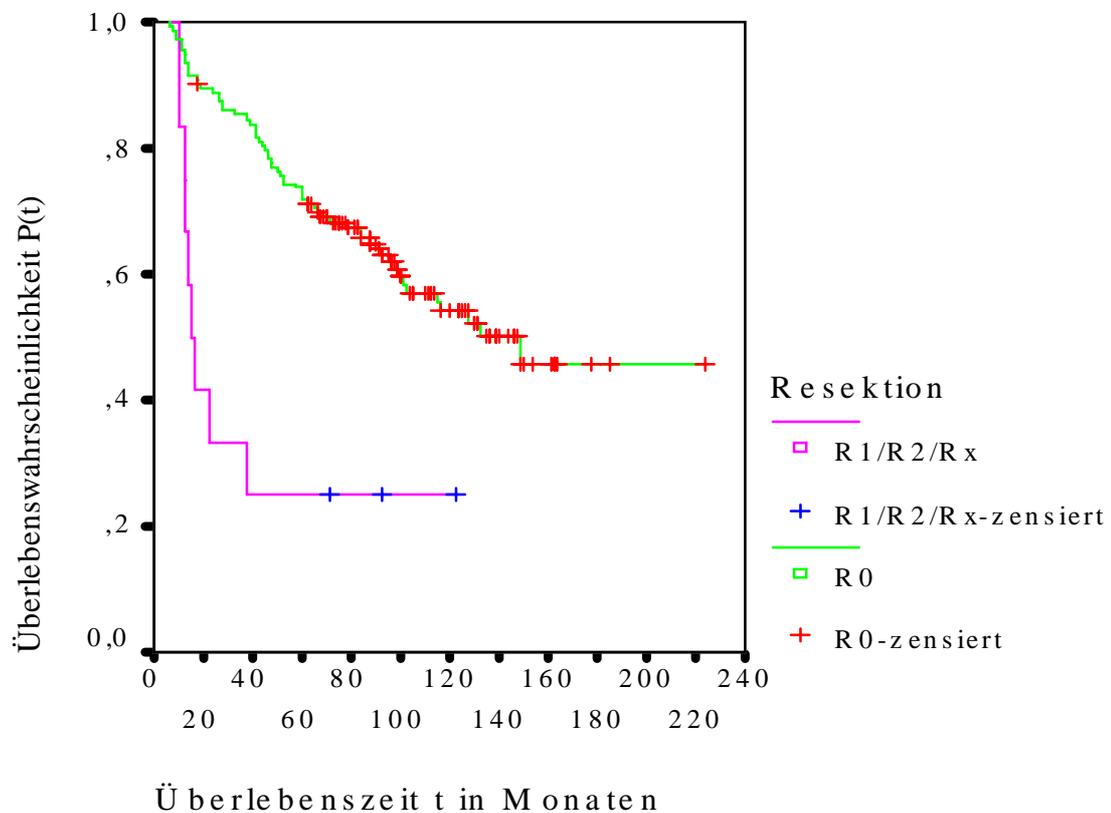


Abb. 63: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Tumorresektion

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
R0	153	89 (58,1%)	64 (41,8%)	139,4	149,0
R1,R2,Rx	12	3 (25,0%)	9 (75,0%)	43,2	15,0

Abb. 64: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Tumorresektion

R	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
R0	153	112	73,6
R1	7	2	28,5
R2	1	0	0,0
Rx	4	1	20,0

Abb. 65: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Resektionssituation

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen (R0 und R1/R2/Rx) ist in Bezug auf die Überlebenszeit nach Log Rank-Test statistisch mit einem Wert von $p=0,000$ signifikant.

11.9 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

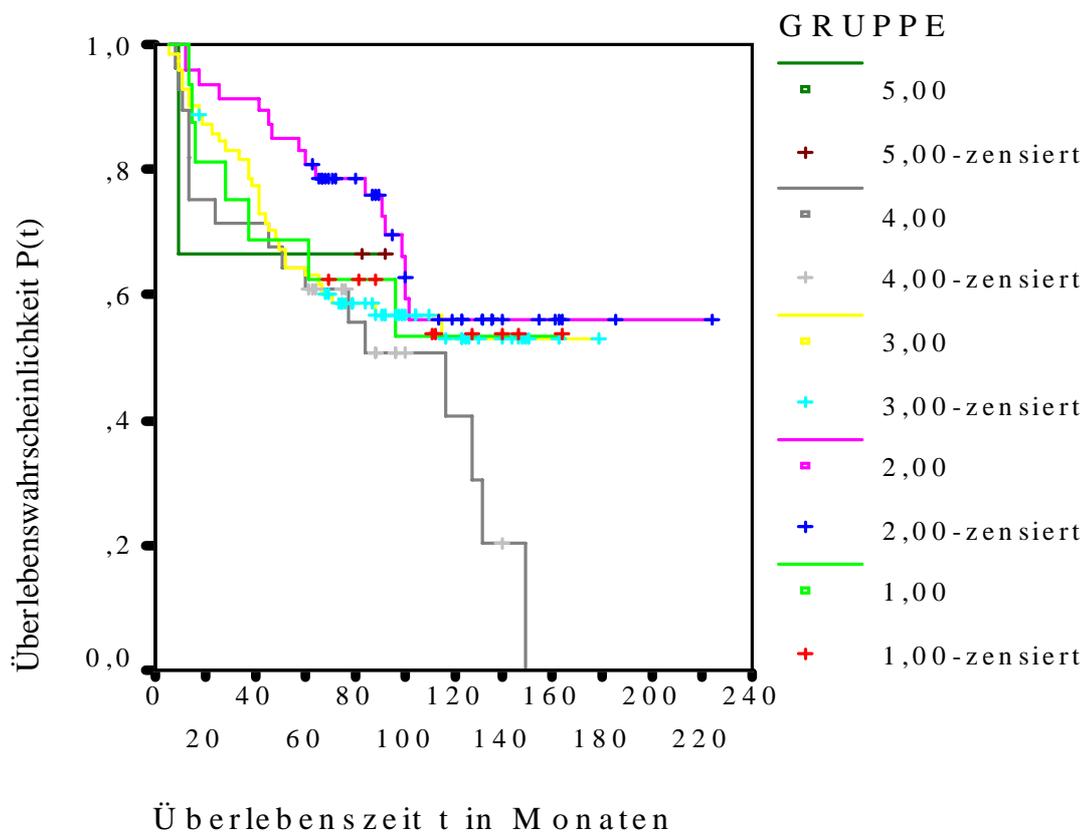


Abb. 66: Alterskorrelierte Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs

Legende: 1= <50 Jahre, 2= Alter 50-59 Jahre, 3= Alter 60-69 Jahre, 4= Alter 70-79 Jahre, 5 = >79 Jahre.

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
<50 J	16	9 (56,2%)	7 (43,7%)	106,6	--
50-59	47	30 (63,8%)	17 (36,1%)	155,3	--
60-69	71	40 (56,3%)	31 (43,6%)	114,9	--
70-79	28	11 (39,2%)	17 (60,7%)	85,7	116,0
>79 J	3	2 (66,6%)	1 (33,3%)	65,3	--

Abb. 67: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter

Der Unterschied ist nur zwischen der Gruppe 2 (50-59 J) und der Gruppe 4 (70-79 J) in Bezug auf das Überleben mit dem Wert $p=0,008$ statistisch signifikant. Zwischen den übrigen Altersgruppen (Gruppe 1/2, 2/3 und 1/4) sind die Unterschiede bezogen auf das Überleben in allen Fällen mit $p=0,48$ und $p=0,99$ sowie $p=0,24$ statistisch nicht signifikant.

Gruppe	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
<50 J	16	11	68,7
50-59	47	39	82,9
60-69	71	45	63,3
70-79	28	18	64,2
>79 J	3	2	66,6

Abb. 68: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Alter

11.10 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

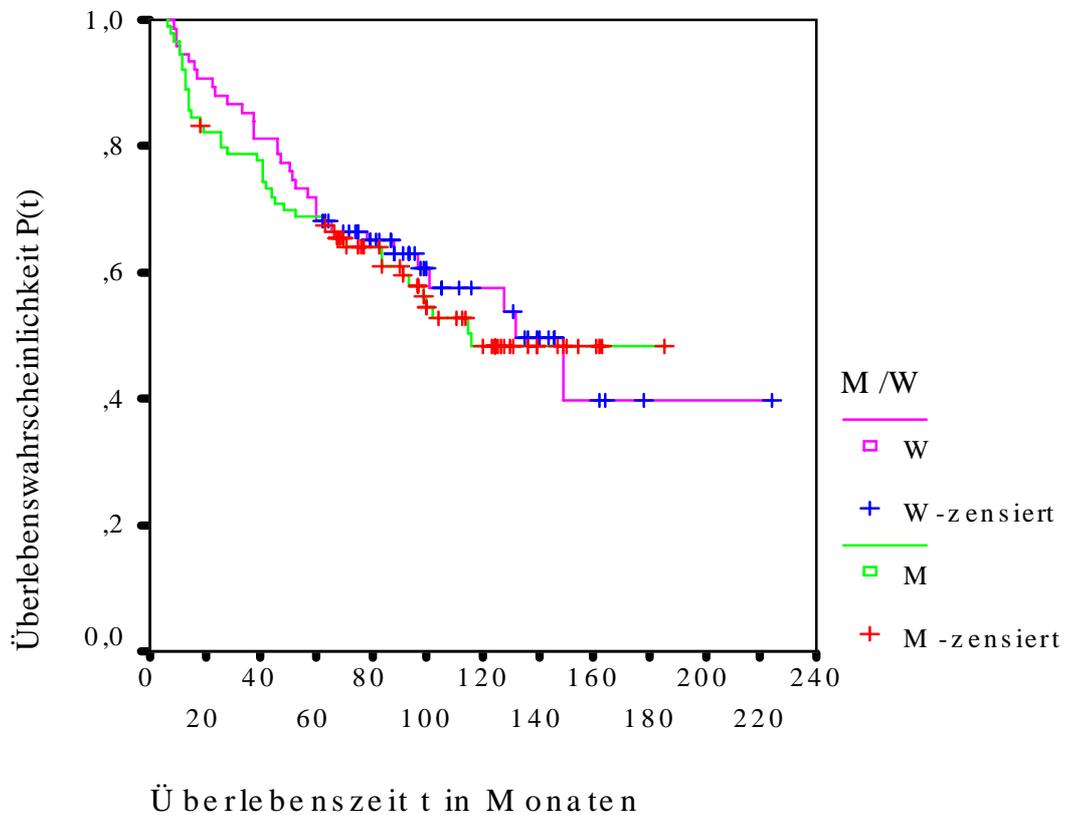


Abb. 69: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht ($p=0,67$)

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
M	90	49 (54,4%)	41 (45,5%)	115,6	116,0
W	75	43 (57,3%)	32 (42,6%)	134,3	132,0

Abb. 70: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist in Bezug auf die Überlebenszeit mit einem $p=0,67$ statistisch nicht signifikant.

Geschlecht	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
männlich	90	61	67,7
weiblich	75	54	72,0

Abb. 71: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht

11.11. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lymphangiosis carcinomatosa

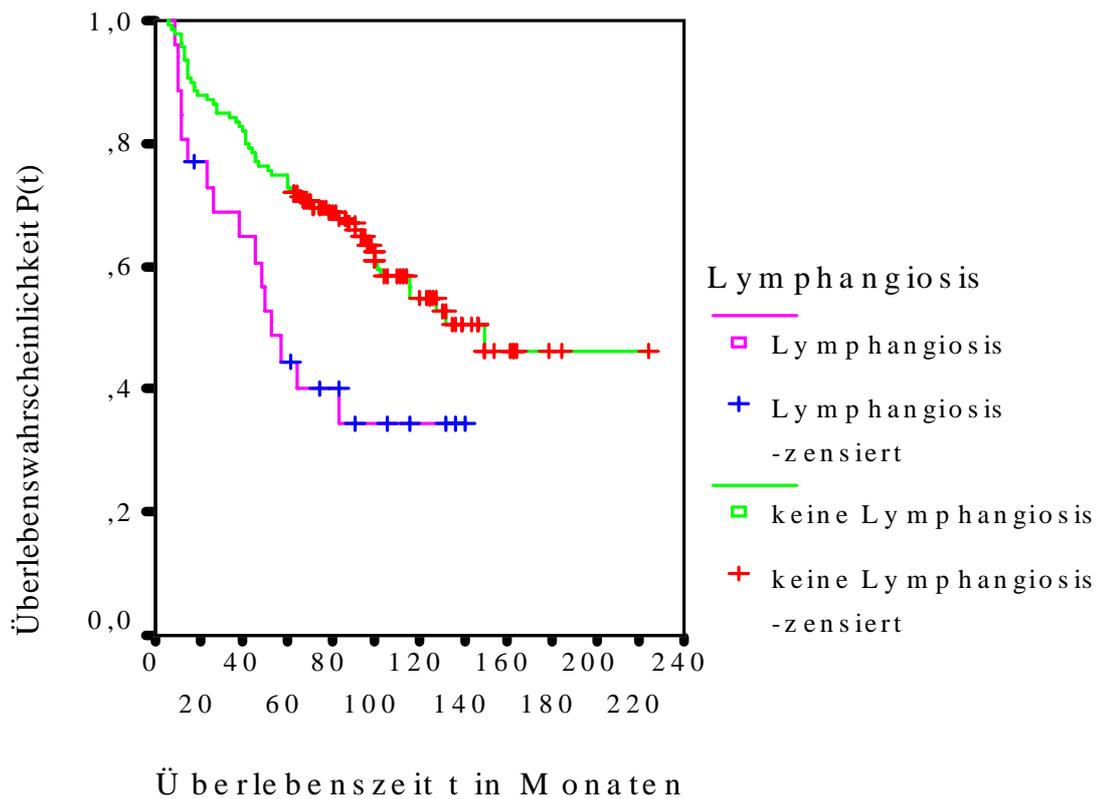


Abb. 72: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von einer diagnostizierten Lymphangiosis carcinomatosa

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Lymph- angiosis	26	10 (38,4%)	16 (61,5%)	72,1	52,0
keine Lymphangiosis	139	82 (58,9%)	57 (41,0%)	140,1	149,0

Abb. 73: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Lymphangiosis carcinomatosa

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,007 statistisch hochsignifikant.

Lymphang.	Patientenzahl	Überlebende	5-Jahres-ÜLR in %
Keine Lymphang.	139	104	74,8
Lymphangiosis	26	11	42,3

Abb. 74: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von einer gesicherten Lymphangiosis carcinomatosa

11.12 Rezidivrate

Eine entscheidende Rolle für Lokalrezidive spielen der tiefe Sitz, die Infiltration des Karzinoms (T-Kategorie), die Lymphknotensituation (N-Kategorie) und das anatomisch engere Becken beim männlichen Geschlecht.

Die Rezidivhäufigkeit des Rektumkarzinoms ist andererseits von der Radikalität der Primäroperation und von zusätzlichen Maßnahmen wie der (neo)adjuvanten Behandlung abhängig. Je intensiver die Nachsorge ist, desto mehr nimmt die Zahl der erkannten Rezidive zu. Außerdem ist die Lokalrezidivrate um das 3 bis 4 fache bei Allgemeinchirurgen höher als bei speziell ausgebildeten Chirurgen; die Eingriffshäufigkeit des Operateurs spielt für die Entstehung der Lokalrezidive eine Rolle, d.h. je häufiger Rektumkarzinome von einem Chirurgen pro Jahr operiert werden, desto geringer ist die Rezidivrate [47].

Die Lokalrezidivrate beträgt im Stadium UICC II und III nach einer R0-Resektion 18-34% [48, 49]. Die Lokalrezidivrate konnte durch die Änderung der Operationstechnik im Sinne einer totalen mesorektalen Exzision (TME) in monozentrischen Studien auf Werte um 5% gesenkt werden [33, 37, 58].

In der vorliegenden Auswertung sind alle Patienten eingeschlossen, die in irgendeiner Form ein Rezidiv erlitten haben, nämlich Patienten mit einem lokalen Rezidiv und/oder Fernmetastasierung.

Das rezidivfreie Intervall betrug in unserem Patientenkollektiv median 28,1 Monate. Das früheste Rezidiv trat nach 3,1 Monaten und das späteste nach 108 Monaten auf. Es kam in 70 (42,4 %) Fällen zu einem Rezidiv. Bei den restlichen 95 (57,6 %) Patienten konnte im Nachbeobachtungszeitraum kein Rezidiv festgestellt werden.

Ein lokales Rezidiv ist bei 35 (21,2%) Patienten aufgetreten, wobei es sich in 34 Fällen (21,6%) um ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb des ehemaligen Bestrahlungsvolumens und bei einem Patienten (0,6%) um ein Rezidiv unterhalb der Aortenbifurkation, knapp außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsvolumens handelte. In 29 Fällen (17,5%) war das lokale Rezidiv mit Fernmetastasen kombiniert und in den restlichen 6 Fällen (3,6%) handelte es sich um ein reines Lokalrezidiv.

Insgesamt konnten bei 64 Patienten (38,7%) Fernmetastasen festgestellt werden, wobei es sich in 35 Fällen (21,2%) um eine reine Fernmetastasierung handelte. Bei den restlichen 29 Fällen trat, wie schon erwähnt, die Fernmetastasierung gleichzeitig mit einem lokalen Rezidiv auf. Von den 70 Patienten mit Rezidiv war in 27 (38,5%) Fällen eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt worden. Dies macht 40,9% des Patientenkollektivs in der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie (n=66) aus. Bei 43 (61,5%) der insgesamt 70 Rezidiv-Fälle war eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt worden. Dabei handelt es sich um 43,4% des Patientenkollektivs in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie. Die nähere Beschreibung der Rezidive in beiden Therapiegruppen und ihre Verteilung in den Subgruppen sind in der Tabelle 75

zusammengefasst. Um zu prüfen, ob sich die Verteilung verschiedener kategorialer Merkmale in den Therapiegruppen unterscheidet, kam der Fischer-Test zum Einsatz. Alle Auswertungen wurden zu einem Signifikanzniveau von 5% vorgenommen.

Gruppe	Gesamtzahl (%)	Therapie		Rezidiv (%)	Rezidiv		p-Wert
		all. RT	RCHT		all. RT	RCHT	
Alter							
Gruppe 1	16 (9,7)	7 (7,0)	9 (13,6)	7 (4,2)	2 (4,6)	5 (18,5)	0,109
Gruppe 2	47 (28,4)	26 (26,2)	21 (31,8)	13 (7,8)	8 (18,6)	5 (18,5)	
Gruppe 3	71 (43,0)	41 (41,4)	30 (45,5)	35 (21,2)	20 (46,5)	15 (55,6)	
Gruppe 4	28 (16,9)	22 (22,2)	6 (9,0)	14 (8,4)	12 (27,9)	2 (7,4)	
Gruppe 5	3 (1,8)	3 (3,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (2,4)	0 (0,0)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Geschlecht							
M	90 (54,5)	55 (55,6)	35 (53,0)	40 (24,2)	24 (55,8)	16 (59,3)	0,777
W	75 (45,4)	44 (44,4)	31 (46,9)	30 (18,8)	19 (44,2)	11 (40,7)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Stadium							
Stadium I	11 (6,6)	11 (11,1)	0 (0,0)	4 (2,4)	4 (9,3)	0 (0,0)	0,329
Stadium II	55 (33,3)	49 (49,5)	6 (9,0)	19 (11,5)	17 (39,5)	2 (7,4)	
Stadium III	99 (60)	39 (39,4)	60 (90,9)	47 (28,4)	22 (51,2)	25 (92,6)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Grading							
G 1	1 (0,61)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,591
G 2	114 (69,0)	71 (71,7)	43 (65,1)	45 (27,2)	27 (62,8)	18 (66,7)	
G 3	49 (29,7)	27 (27,3)	22 (33,3)	24 (14,5)	16 (37,2)	8 (29,6)	
G 4	1 (0,61)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Summe	165 (100%)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Tumorgröße							
T 1	1 (0,60)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,274
T 2	29 (17,5)	16 (16,2)	13 (19,6)	9 (5,4)	5 (11,6)	4 (14,8)	
T 3	120 (72,7)	75 (72,8)	45 (68,1)	52 (31,5)	35 (81,5)	17 (62,9)	
T 4	15 (9,0)	7 (7,0)	8 (12,1)	9 (5,4)	3 (6,9)	6 (22,3)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Lymphangiosis carcinomatosa							
Ja	26 (15,75)	13 (13,1)	13 (19,6)	17 (10,3)	9 (20,9)	8 (29,7)	0,410
Nein	139 (84,24)	86 (86,9)	53 (80,4)	53 (32,1)	34 (79,1)	19 (70,3)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Lymphknotenstatus							
N 0	66 (40,0)	60 (60,6)	6 (9,0)	23 (13,9)	21 (48,8)	2 (7,4)	0,003*
N 1	55 (33,33)	20 (20,2)	35 (53,0)	23 (13,9)	12 (27,9)	11 (40,7)	
N 2	27 (16,36)	14 (14,2)	13 (19,6)	15 (9,0)	7 (16,3)	8 (29,7)	
N 3	17 (10,30)	5 (5,0)	12 (18,1)	9 (5,4)	3 (6,9)	6 (22,2)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	
Tumorresektion							
R 0	153 (92,73)	92 (92,9)	61 (92,4)	62 (37,5)	39 (90,8)	23 (85,1)	0,135
R 1	7 (4,24)	3 (3,0)	4 (6,0)	5 (3,0)	1 (2,3)	4 (14,8)	
R 2	1 (0,61)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (2,3)	0 (0,0)	
R x	4 (2,42)	3 (3,0)	1 (1,5)	2 (1,2)	2 (4,6)	0 (0,0)	
Summe	165 (100)	99 (100)	66 (100)	70 (42,4)	43 (100)	27 (100)	

Abb. 75: Zusammenfassung der Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieform in Subgruppen bezogen auf die Gesamtzahl des Kollektives

* = Verteilung statistisch signifikant

Die Rezidivfälle haben wir in Subgruppen in Abhängigkeit vom Tumorstadium in beiden Patientenkollektiven mit alleiniger Radiotherapie (n=66) und kombinierter Radiochemotherapie (n=99) detailliert in Tabelle 76 zusammengefasst.

Stadium	Therapie							
	alleinige Radiotherapie				Radiochemotherapie			
	kein Rezidiv	lokales Rezidiv	LR+Metastasen	Fernmetastase	Kein Rezidiv	Lokales Rezidiv	LR+Metastasen	Fernmetastase
I	7 63,6%	1 9,0%	1 9,0%	2 18,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
II	32 65,3%	0 0,0%	9 18,3%	8 16,3%	4 66,6%	0 0,0%	0 0,0%	2 33,3%
III	17 43,5%	3 7,7%	11 28,2%	8 20,5%	35 58,3%	2 3,4%	8 13,3%	15 25,0%
Summe	56 56,5%	4 (4,0%) 25 (25,2%)	21(21,2%)	18 18,1%	39 59,0%	2(3,0%) 10 (15,2%)	8 (12,2%)	17 25,8%

Abb. 76: Detaillierte Darstellung des Lokalrezidivs, des Lokalrezidivs in Kombination mit Fernmetastasen sowie der alleinigen Fernmetastasierung im Tumorstadium I-III in Abhängigkeit von der Therapieform

Erwartungsgemäß ist die Anzahl der Patienten mit einem Lokalrezidiv in Stadium I (2 Patienten) und Stadium II (9 Patienten) in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie im Vergleich mit dem Tumorstadium III (14 Patienten) kleiner, wobei die Gesamtzahl der Rezidive unabhängig vom Tumorstadium 25 Patienten (25,2%) beträgt.

Lokalrezidive sind in der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie mit 10 Patienten (15,5%) nur in Tumorstadium III aufgetreten.

Der Vergleich beider Therapieformen in den Tumorstadien I-III ergab mittels Chi-Quadrat-Test folgende p-Werte: Im Stadium I war ein Vergleich nicht möglich. Im Stadium II und III ergaben sich p-Werte von 0,47 und 0,17 und ein Gesamt p-Wert von 0,32 und somit ist die Verteilung der Rezidive im Bezug auf die Therapieform in allen Tumorstadien statistisch nicht signifikant.

Der Test ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Lokalrezidive in den Therapiegruppen unabhängig vom Tumorstadium (25,2% vs. 15,2%, $p=0,185$).

Die Fernmetastasenquote ist im Kollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie (25 Patienten) im Vergleich zum Patientenkollektiv mit alleiniger Radiotherapie (39 Patienten) nicht signifikant unterschiedlich (38,0% vs. 39,3%).

Wie aus dem Diagramm (Abb.77) zu entnehmen ist, beträgt die mittlere Überlebenszeit von 70 Patienten mit einem Rezidiv 23,5 Monate, die mediane Überlebenszeit 10,0 Monate.

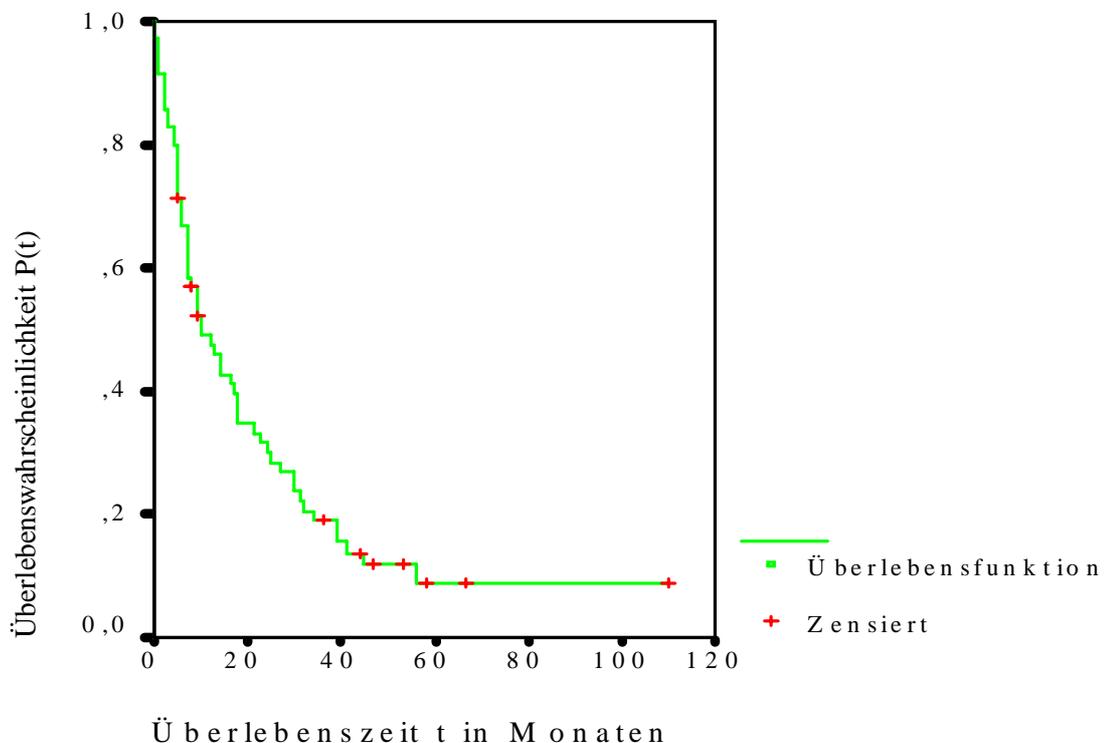


Abb. 77: Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs nach Rezidiv (n=70)

Gruppe	n	zensiert	verstorben	mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	mediane Überlebenszeit (in Monaten)
Gesamt- kollektiv	70	11 (15,7%)	59 (84,3%)	23,5	10,0

Abb. 78: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das Überleben nach einem Rezidiv (n=70)

Wie es aus der Tabelle 75 zu entnehmen ist, wird die Verteilung der Rezidivquote in Hochrisikogruppen wie Lymphangiosis carcinomatosa, G3, T3 und T4 sowie Tumorstadium II und III statistisch nicht von der Therapieform beeinflusst. Es konnte ein signifikanter Unterschied nur in der N-Kategorie in Bezug auf die Rezidivquote in Abhängigkeit von der Therapieform mit einem p-Wert von 0,003 festgestellt werden.

Abb. 79: Zusammenfassung der Daten der Patienten mit Rezidiv, bezogen auf die Gesamtzahl der jeweiligen Untergruppe

Gruppe	Gesamtzahl (%)	Rezidiv (%)	Kein Rezidiv (%)
Therapieform			
Radiochemotherapie	66 (100)	27 (40,9)	39 (59,0)
alleinige Radiotherapie	99 (100)	43 (42,5)	56 (56,5)
Gesamtkollektiv	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Alter			
Gruppe 1	16 (100)	7 (43,8)	9 (56,2)
Gruppe 2	47 (100)	13 (27,6)	34 (72,3)
Gruppe 3	71 (100)	35 (49,3)	36 (50,7)
Gruppe 4	28 (100)	14 (50,0)	14 (50,0)
Gruppe 5	3 (100)	1 (33,3)	2 (66,7)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Geschlecht			
M	90 (100)	40 (44,5)	50 (55,5)
W	75 (100)	30 (40,0)	46 (61,3)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Stadium			
Stadium I	11 (100)	4 (36,3)	8 (72,7)
Stadium II	55 (100)	19 (34,5)	36 (65,5)
Stadium III	99 (100)	47 (47,5)	52 (52,5)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Grading			
G 1	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)
G 2	114 (100)	45 (39,5)	69 (60,5)
G 3	49 (100)	24 (48,9)	25 (51,1)
G 4	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Tumorgröße			
T 1	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)
T 2	29 (100)	9 (31,1)	20 (68,9)
T 3	120 (100)	52 (43,3)	68 (56,7)
T 4	15 (100)	9 (60,0)	6 (40,0)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Lymphangiosis carcinomatsa			
Ja	26 (100)	17 (56,4)	9 (34,6)
Nein	139 (100)	53 (38,2)	86 (61,8)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Lymphknotenstatus			
N 0	66 (100)	23 (34,8)	43 (65,2)
N 1	55 (100)	23 (41,8)	32 (58,2)
N 2	27 (100)	15 (55,5)	12 (44,5)
N 3	17 (100)	9 (52,9)	8 (47,1)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)
Tumorresektion			
R 0	153 (100)	62 (40,6)	91 (59,4)
R 1	7 (100)	5 (71,4)	2 (28,6)
R 2	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)
R x	4 (100)	2 (50,0)	2 (50,0)
Summe	165 (100)	70 (42,5)	95 (57,5)

Am Ende der Studie (Stichtag 30.05.2002) waren vom gesamten Patientenkollektiv (n=165) noch 92 Patienten (55,76%) und von den Patienten mit einem Rezidiv (n=70) noch 11 Patienten (15,71%) am Leben.

12 Akute Nebenwirkungen der Therapie

Die akuten Strahlennebenwirkungen haben wir nach der CTC-Klassifikation bewertet.

Wir haben das gesamte Kollektiv (n=165) auf mögliche in Zusammenhang mit der Strahlenbehandlung stehende Reaktionen, überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass bei 154 Patienten (93,3%) lokale und allgemeine Strahlenreaktionen entstanden sind, während bei 11 (6,7%) Patienten keine Nebenreaktionen festgestellt werden konnten.

Akute Strahlennebenwirkungen	Patientenzahl	%
Ja	154	93,3
Nein	11	6,7
Summe	165	100

Abb. 80: Akute Strahlennebenwirkungen

12.1 Oberer GI-Trakt

12.1.1 Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv

Von den 165 Patienten hatten 138 (83,6%) keine Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt. In 13 (7,8%) Fällen konnte eine geringe, in 4 (2,4%) Fällen mäßige und in 10 (6,0%) Fällen starke Nausea festgestellt werden. Begleitend traten zur starken Nausea in 4 Fällen Vomitus und in 2 Fällen Magen-Darm-Krämpfen auf. Bei keinem Patienten entstanden lebensbedrohliche Komplikationen.

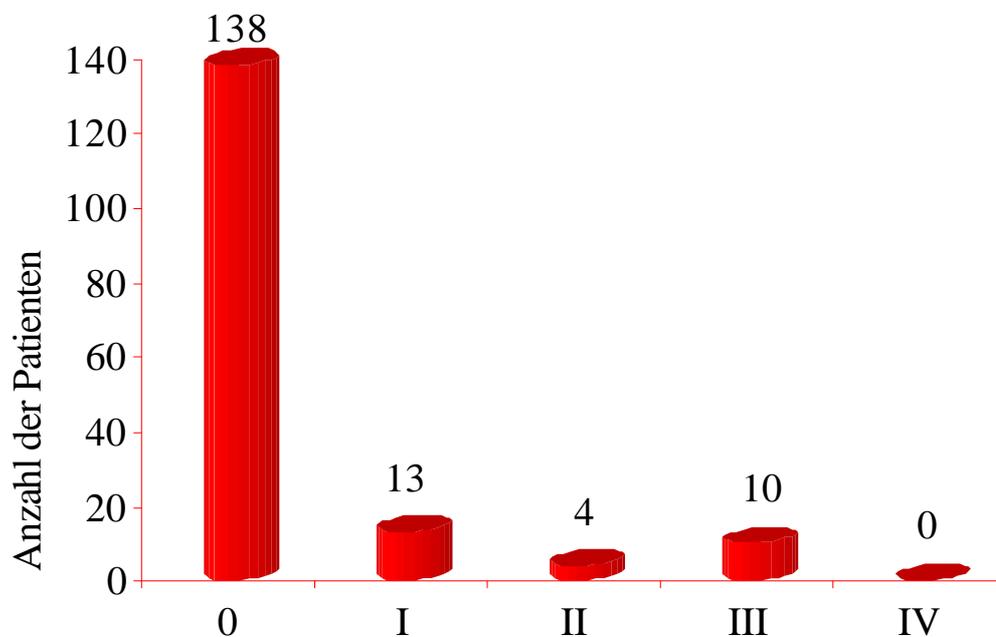


Abb. 81: Häufigkeit der akuten Strahlennebenwirkungen im oberen GI-Trakt unabhängig von der Therapieform

12.1.2 Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie

Wie es aus der Abbildung 82 zu entnehmen ist, hatten 89 (89,8%) Personen des gesamten Kollektivs (n=99) mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung keine Beschwerden. Acht Patienten (8,0%) gaben geringe (Grad I), ein Patient (1,0%) mäßige (Grad II) und ein Patient (1,0%) starke Nausea (Grad III) an.

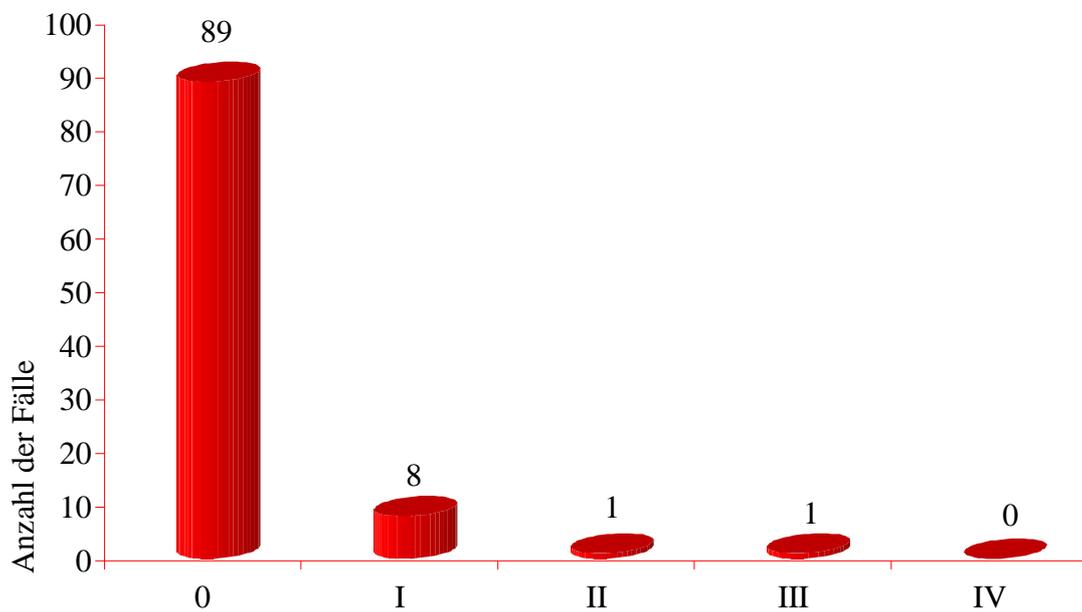


Abb. 82: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im oberen GI-Trakt bei Patienten mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung

12.1.3 Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie

Im Patientenkollektiv der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie (Abb. 83) gaben 49 Patienten (74,2%) keine Nebenwirkungen (Grad 0) an.

Fünf Patienten (7,5%) klagten über geringe (Grad I) Beschwerden.

Im Gegensatz zum Patientenkollektiv mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung gaben 3 Patienten (4,5%) mäßige (Grad II) Nausea an. Auch die Zahl der Patienten mit starker Nausea (Grad III) ist mit 9 (13,6%) deutlich höher als in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie. Bei 4 Patienten war die starke Nausea von Erbrechen begleitet. Lebensbedrohliche, akute Reaktionen kamen nicht vor.

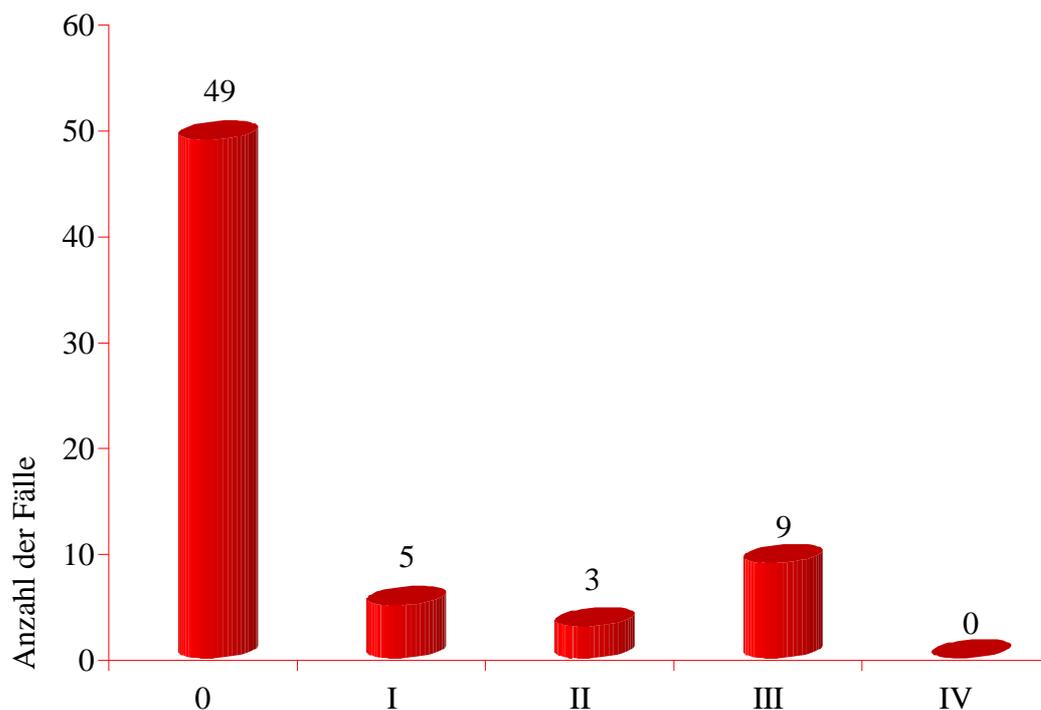


Abb. 83: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im oberen GI-Trakt bei Patienten mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie

Der Unterschied in beiden Therapieformen in Bezug auf die Nebenwirkungen der Behandlung im oberen GI-Trakt ist nach Fischer-Test statistisch mit einem P-Wert von 0,009 signifikant.

12.2 Unterer GI-Trakt

12.2.1 Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv (n=165)

Wie aus Abbildung 84 zu entnehmen ist, sind die Strahlenreaktionen im unteren Gastrointestinaltrakt ausgeprägter. Die Beschwerden kamen in Form von Diarrhoen und Meteorismus vor, die wir in Grad I bis Grad IV nach Common Toxicity Criteria (CTC) klassifiziert haben (s. Komplikationen der Strahlentherapie, Kapitel 9). Die Quote der Patienten ohne Reaktionen ist hier geringer als die Quote der Patienten ohne Reaktionen im oberen GI-Trakt. Es handelt sich nur um 52 Patienten (31,5%). Bei 54 (32,8%) konnte eine geringe (Grad I) und bei 29 Patienten (17,5%) eine mäßige (Grad II) Strahlennebenwirkungen festgestellt werden, wobei in 4 Fällen die Diarrhoe von mäßigen Darmkrämpfen begleitet wurde. In 25 (15,2%) Fällen waren die Beschwerden als stark (Grad III) einzustufen. Sehr starke Beschwerden (Grad IV) traten in 5 Fällen (3,0%) des Kollektivs auf.

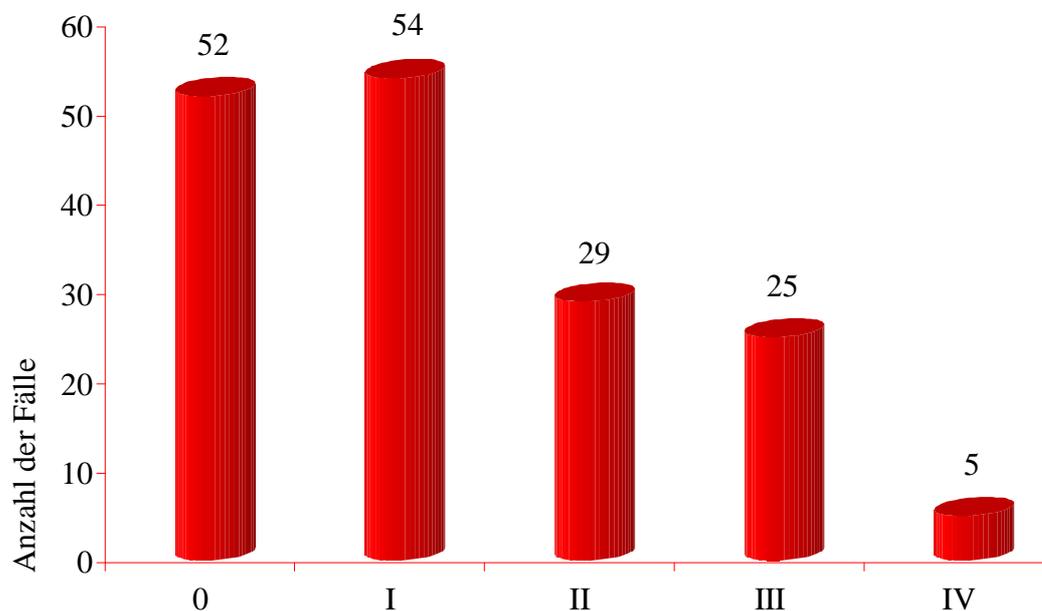


Abb. 84: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im unteren GI-Trakt unabhängig von der Therapieform (n=165)

12.2.2 Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie (n=99)

In der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (n=99) gaben 36 Patienten (36,3%) keine Beschwerden an (Abb. 85). Die Zahl der Patienten mit Beschwerden ersten Grades betrug 38 (38,4%). 13 Patienten (13,1%) gaben Beschwerden Grad II und neun Patienten (9,0%) Grad III an. Bei drei Patienten (3,0%) kam es zur erheblichen Diarrhoen (Grad IV), wobei bei einem Patienten die Diarrhoe von einer Panzytopenie begleitet war. Die Therapiepause betrug zwei Wochen.

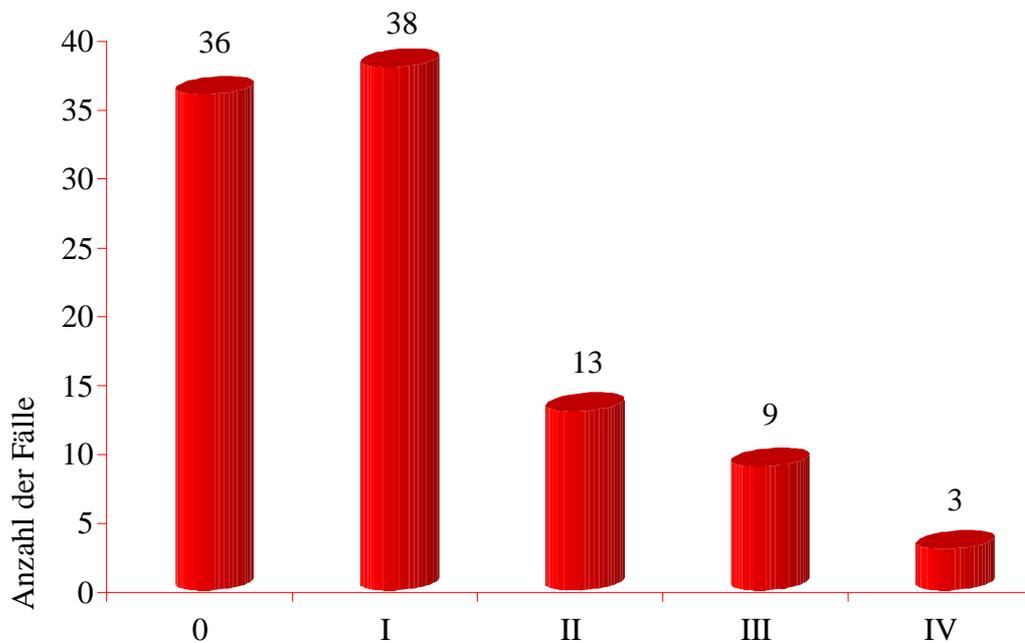


Abb. 85: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im unteren GI-Trakt bei der Patientengruppe mit alleiniger Strahlenbehandlung (n=99)

12.2.3 Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie

Von insgesamt 66 Patienten hatten 16 (24,2%) keine Nebenwirkungen im Rahmen der postoperativen kombinierten Behandlung.

Bei 16 der Patienten (24,2%) sind Beschwerden ersten Grades festgestellt worden. Die Zahl der Patienten mit mäßigen und starken Beschwerden ist im Gegensatz zu den Patienten mit alleiniger Strahlentherapie signifikant höher.

16 (24,2%) Patienten gaben Beschwerden zweiten Grades und 16 Patienten (24,2%) Beschwerden Grad III an. Nebenwirkungen schwersten grades (IV) wurden bei zwei Patienten (3,0%) festgestellt (Abb. 86).

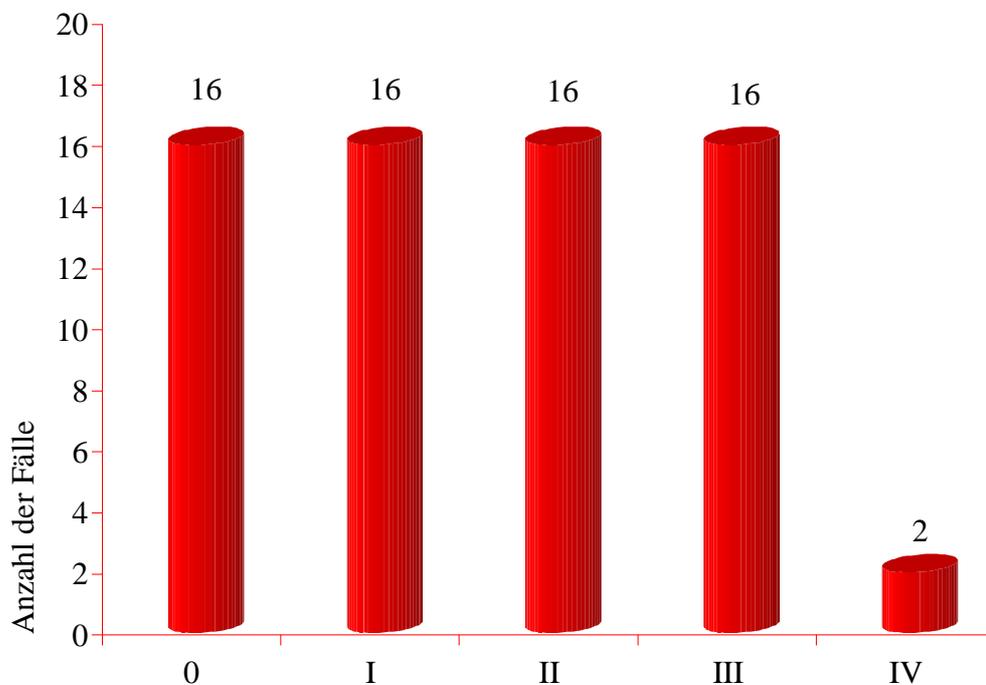


Abb. 86: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im unteren GI-Trakt bei der Patientengruppe mit kombinierter Radiochemotherapie (n=66)

Die Verteilung der Reaktionen in beiden Therapiearmen ist im unteren GI-Trakt nach Fischer-Test mit einem p-Wert von 0,011 statistisch signifikant.

12.3. Urogenitaltrakt

12.3.1. Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv

Die Beschwerden des Urogenitaltraktes kamen in Form von Dysurie, Pollakisurie, Algurie und Blasenreizung vor. Da nach Common Toxicity Criteria keine einheitliche Zuordnung der Nebenwirkungen im Urogenitaltrakt vorgesehen ist, haben wir versucht, die beschriebenen Beschwerden zur besserern Zusammenfassung als gering bis sehr stark einzustufen.

Bezüglich des Urogenitaltraktes gaben 95 (57,5%) Patienten keine Beschwerden an. Bei 40 (24,2%) wurden geringe und bei 25 Patienten (15,1%) mäßige Beschwerden festgestellt. Zwei Patienten (1,2%) gaben starke Beschwerden an (Abb. 87). Lebensbedrohliche Reaktionen kamen bei keinem Patienten vor. Ein Patient (0,6%) war primär auf Grund einer, im Rahmen der Operation entstandener, Harnblaseninkontinenz mit suprapubischem Katheter versorgt. Ein anderer Patienten (0,6%) mit R2-Resektion des Haupttumors erlitt im Rahmen der Strahlenbehandlung eine Nierenstauung beidseits, wobei im Abdomen-CT eine deutliche Progression des Resttumors vor Beginn der Radiotherapie festgestellt worden war. Ein weiterer Patient (0,6%) hatte eine postoperative Harninkontinenz bei Zustand nach Harnblasenteilresektion wegen T4-Karzinom. Diese drei Einzelfälle sind bei Auswertung der akuten Nebenwirkungen nicht berücksichtigt.

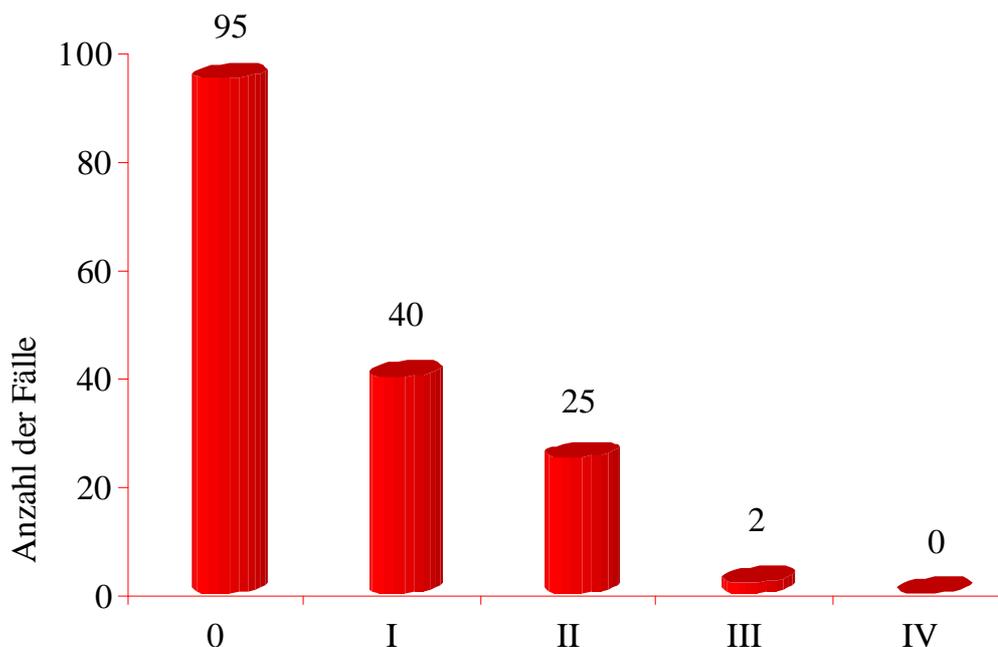


Abb. 87: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im UG-Trakt unabhängig von der Therapieform (n=162)

12.3.2 Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlenbehandlung

Wie aus Abbildung 88 zu entnehmen ist, waren 56 (56,5%) Patienten in dieser Gruppe beschwerdefrei. Insgesamt gaben 30 (30,3%) Patienten geringe und 12 (12,1%) Patienten mäßige Beschwerden an.

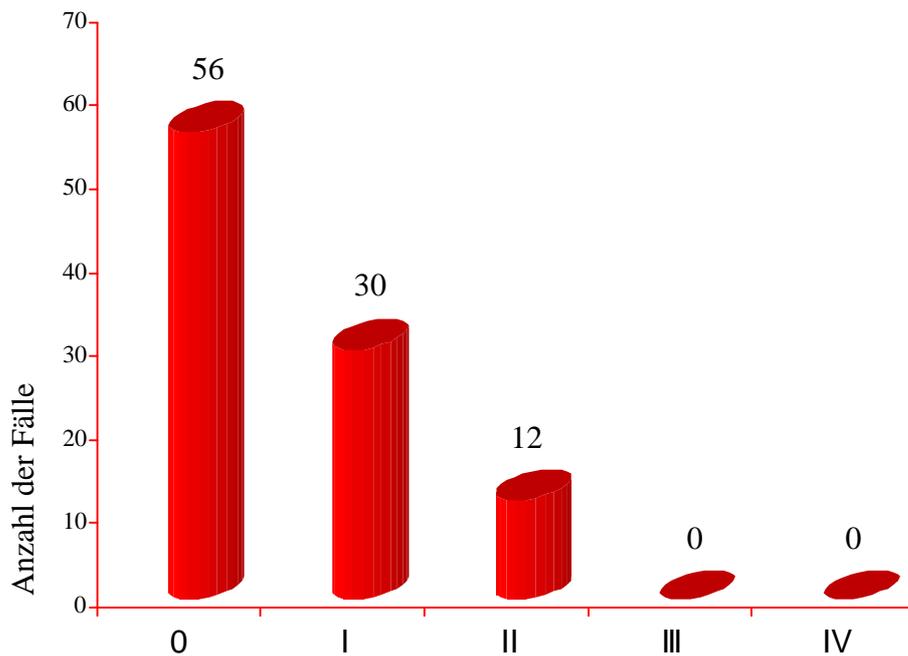


Abb. 88: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im UG-Trakt bei Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie (n=98)

12.3.3 Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie

Wie aus Abbildung 89 zu entnehmen ist, gaben 39 (59,0%) Patienten in der Gruppe mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie keine Beschwerden an.

Insgesamt kam es bei 10 (15,1%) Patienten zu geringen und bei 13 (19,6%) zu mäßigen Beschwerden. In 2 (3,0%) Fällen war die Beschwerdesymptomatik als stark einzustufen. Die zwei Patienten mit Harninkontinenz und mit Katheter sind in Abbildung 89 nicht erfasst.

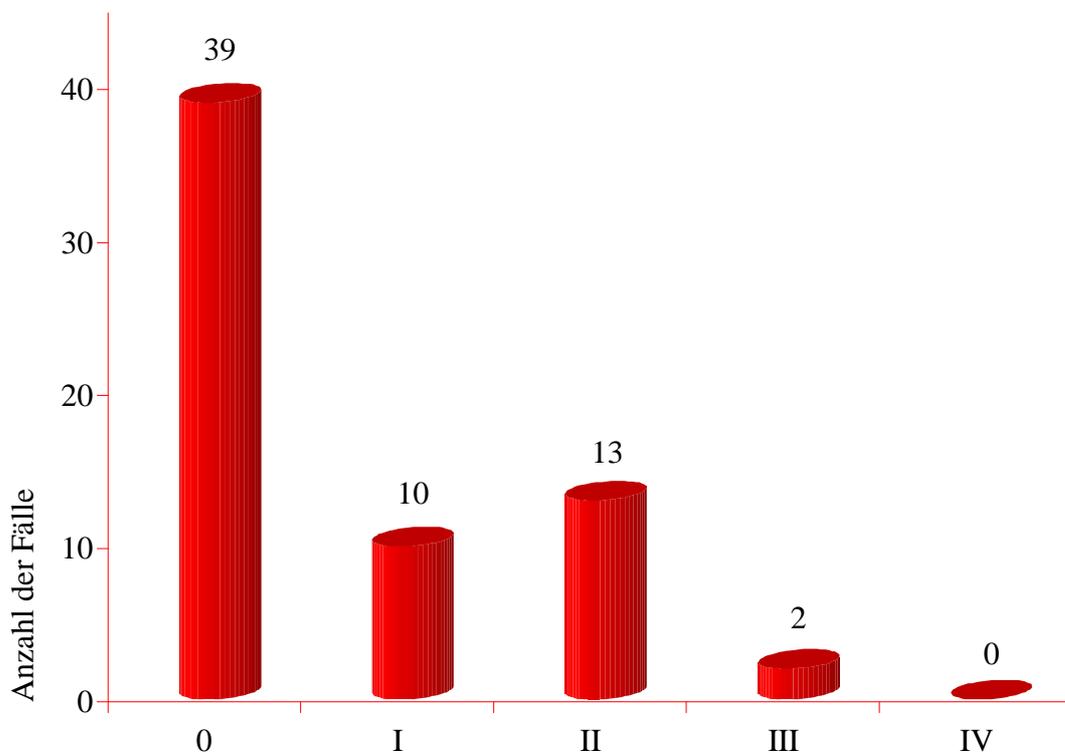


Abb. 89: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im UG-Trakt bei Patientenkollektiv mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie (n=64)

Die Verteilung der akuten therapiebedingten Nebenwirkungen ist im Urogenitaltrakt in beiden Therapieformen nach Fischer-Test mit einem p-Wert von 0,081 statistisch nicht signifikant.

12.4 Cutis

12.4.1 Akute Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv

Bei 84 Patienten (50,9%) konnte keine kutane Reaktion festgestellt werden (Abb. 90). Bei 34 Patienten (20,6%) trat ein leichtes Erythem im dorsalen Bestrahlungsfeld auf, nach CTC-Klassifikation dem Grad I entsprechend.

Bei 42 Patienten (25,4%) wurde ein mäßiges Hauterythem mit vereinzelt feuchten Eptheliolysen im dorsalen Bestrahlungsfeld bzw. in der Analfalte (nach CTC II^o) festgestellt. Die Zahl der Patienten mit ausgeprägtem Erythem und konfluierenden feuchten Eptheliolysen (nach CTC III^o) betrug 5 (3,0%). Die Hautreaktion war bei allen Patienten auf die Analfalte beschränkt.

Tiefe Ulzera, Hämorrhagien oder Nekrosen (nach CTC IV^o) kamen bei keinem Patienten vor.

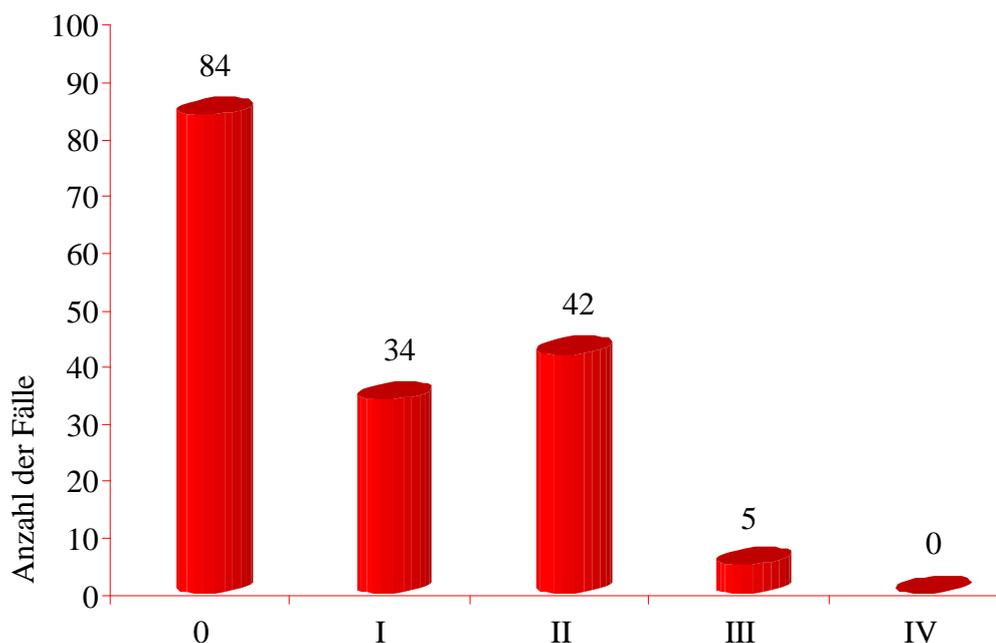


Abb. 90: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen der Haut unabhängig von der Therapieform (n=165)

12.4.2 Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlenbehandlung

In der Patientengruppe mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung betrug die Zahl der Patienten ohne Hautreaktionen 48 (48,4 %).

Wie die Abbildung 91 zeigt, entwickelte sich bei 24 Patienten (24,2%) geringes Erythem im dorsalen Bestrahlungsfeld (nach CTC I°).

In 24 Fällen (24,2%) kam es zu einem mäßigen Erythem mit vereinzelt feuchten Epitheliolysen in der Analfalte (nach CTC II°).

3 Patienten (3,0%) klagten über konfluierende feuchte Epitheliolysen (Grad III) im dorsalen Feld bzw. in der Analfalte.

Hautreaktionen IV. Grades (tiefe Ulzerationen oder Nekrosen) traten bei keinem Patienten auf.

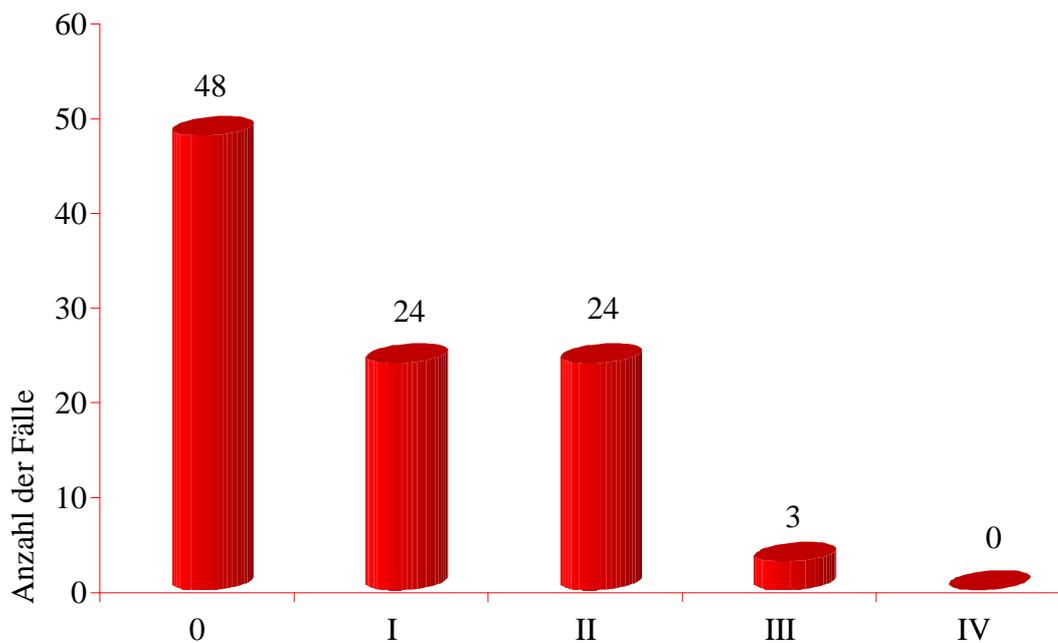


Abb. 91: Häufigkeit der akuten Hautreaktionen bei Patienten mit alleiniger Strahlenbehandlung (n=99)

12.4.3 Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie

Bei 36 Patienten (54,5%) in der Gruppe mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie kam es zu keinen Hautreaktionen (Abb. 92).

Hautreaktionen mit geringem Erythem (nach CTC I°) gab es in 10 Fällen (15,1%). Bei 18 Patienten (27,2%) konnten Hautreaktionen II. Grades festgestellt werden. Nur bei 2 Patienten (3,3%) entwickelte sich ein ausgeprägtes Erythem mit konfluierenden feuchten Epitheliolysen (nach CTC III°). Lebensbedrohliche Ulzerationen und Nekrosen waren nicht feststellbar.

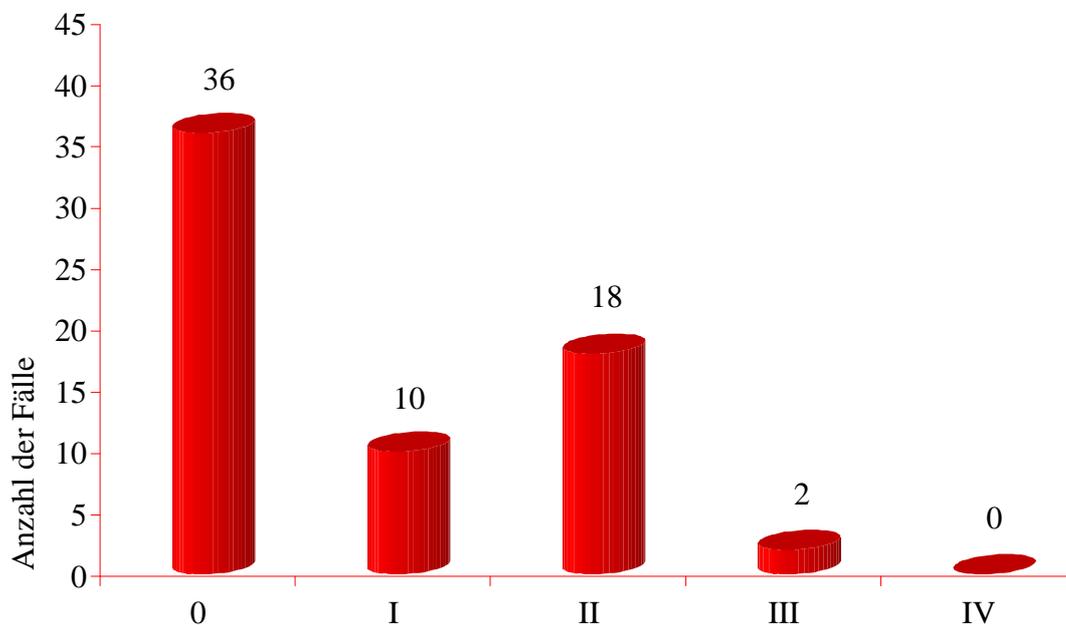


Abb. 92: Häufigkeit der akuten Hautreaktionen bei Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie (n=66)

Die Verteilung der Hautreaktionen in beiden Therapiearmen ist nach Fischer-Test mit einem p-Wert von 0,732 statistisch nicht signifikant.

Schwere der Reaktion	Therapie		p-Wert	alle Therapieformen
	all. Radiatio	RCHT		
Obere GI-Trakt				
Grad 0	89 (89,8)	49 (74,2)	0.009*	138 (83,6)
Grad I	8 (8,0)	5 (7,5)		13 (7,9)
Grad II	1 (1,0)	3 (4,5)		4 (2,4)
Grad III	1 (1,0)	9 (13,6)		10 (6,0)
Grad IV	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
Summe	99 (100%)	66 (100%)		165 (100%)
Untere GI-Trakt				
Grad 0	36 (36,4)	16 (24,2)	0.011*	52 (31,2)
Grad I	38 (38,4)	16 (24,2)		54 (32,8)
Grad II	13 (13,1)	16 (24,2)		29 (17,6)
Grad III	9 (9,1)	16 (24,2)		25 (15,2)
Grad IV	3 (3,0)	2 (3,0)		5 (3,0)
Summe	99 (100%)	66 (100%)		165 (100%)
Cutis				
Grad 0	48 (48,5)	36 (54,6)	0.732	84 (50,9)
Grad I	24 (24,2)	10 (15,2)		34 (20,6)
Grad II	24 (24,2)	18 (27,2)		42 (25,5)
Grad III	3 (3,0)	2 (3,0)		5 (3,0)
Grad IV	0 (0,00)	0 (0,00)		0 (0,00)
Summe	99 (100%)	66 (100%)		165 (100%)
Urogenitaltrakt				
Grad 0	56 (57,1)	39 (60,9)	0.081	95 (58,6)
Grad I	30 (30,6)	10 (15,6)		40 (24,6)
Grad II	12 (12,2)	13 (20,3)		25 (15,5)
Grad III	0 (0,00)	2 (3,1)		2 (1,2)
Grad IV	0 (0,00)	0 (0,00)		0 (0,00)
Summe	98 (100%)	64 (100%)		162 (100%)

Abb. 93: Zusammenfassung der akuten Nebenwirkungen der Therapie und deren Häufigkeit

*= Verteilung statistisch signifikant

Bei Auswertung der Nebenwirkungen in Bezug auf den Urogenitaltrakt sind 3 Patienten nicht berücksichtigt worden.

Ein Patient war auf Grund einer im Rahmen der Operation entstandenen Blaseninkontinenz primär mit suprapubischem Katheter versorgt. Bei einem Patienten mit R2-Resektion kam es durch die Strahlenbehandlung zu Nierenstauung bds.. Unter Harninkontinenz litt ein Patient.

13 Spätfolgen der Therapie

Es ist zu erwähnen, dass die Datenerhebung bezüglich des Auftretens der posttherapeutischen Spätfolgen zum Teil mittels eines Fragebogens über die Hausärzte und die niedergelassenen Onkologen erfolgte. Daher ist die Schwere der klinischen Symptomatik nur schwer zu beurteilen und die Daten sind nur eingeschränkt verwertbar.

Es konnten nach Durchsicht der Unterlagen die Spätfolgen der Therapie nur bei 142 Patienten (86,0%) des gesamten Kollektivs (n=165) erhoben werden. Spätfolgen der Therapie kamen bei 65 (45,8%) Patienten (n=142) vor. Sie wurden separat für den unteren Gastrointestinaltrakt und für den Urogenitaltrakt ausgewertet. Bei 77 (54,2%) Patienten konnten keine Spätfolgen der Therapie diagnostiziert werden. Zum Teil sind auch mehrere Nebenwirkungen bei einzelnen Patienten aufgetreten. Nach Durchsicht der Patientenunterlagen konnten bei keinem chronische Hautveränderungen innerhalb der ehemaligen Bestrahlungsfelder festgestellt werden.

Die Spätfolgen der Therapie waren in 13 (20%) Fällen (n=65) durch ein lokales Rezidiv in Form von rezidivierender Ileusymptomatik (5 Patienten) und Nierenstauung durch Ureterstenosen und Ureterkompression (6 Patienten) bedingt (37,1% des Patientenkollektivs mit Lokalrezidiven, n=35). Die Quote der nichtrezidivbedingten Spätwirkungen beträgt also 80% (n=65).

13.1 Spätfolgen der Therapie im unteren GI-Trakt

Bei 18 (12,6%) Patienten (n=142) kam es zu einer rezidivierenden Subileussyptomatik, wobei bei einem Patienten die Beschwerdesymptomatik von massiven Durchfällen begleitet wurde. Unter Ausschluss aller postoperativ vor Beginn der adjuvanten Therapie aufgetretenen Ileusformen, entwickelten in der Nachbeobachtungszeit 7 Patienten (4,9%) des Patientenkollektivs (n=142) einen Ileus.

Eine Adhäsiolektomie wurde bei zwei Patienten durchgeführt. Bei einer weiteren Person war ein chirurgischer Eingriff wegen Stenose in der Anastomosenregion notwendig. Er entwickelte im weiteren Verlauf eine Fistel an der Darmhinterwand. Ein anderer Patient hatte eine Darmstenose bei 12 cm ab ano und entwickelte eine Blasen-Darmfistel; wegen einer begleitenden Ureterstenose erhielt er einen Doppel-J-Katheter.

Eine Hartmann-Operation wurde in einem Fall wegen narbiger Stenose in der Anastomosenregion durchgeführt. Bei einem anderen Patienten war eine Dünndarmresektion wegen Verwachsungen notwendig, wobei der betroffene Patient im weiteren Verlauf über Subileussyptomatik klagte. Ein Patient bekam ein Kolostoma wegen Adhäsionsileus.

In 10 Fällen (7,0%) konnte eine Neigung zu Durchfällen festgestellt werden, wobei die Beschwerden bei einem Patienten von Tenesmen und bei einem weiteren Patienten von Harninkontinenz begleitet wurden.

Über chronische Diarrhöen klagten 4 Patienten (2,8%), wobei bei einem von ihnen eine Strahlencolitis diagnostiziert wurde. Die Histologie ergab jedoch keinen Anhalt für ein Lokalrezidiv.

Ein Patient (0,7%) entwickelte eine radiogene Enteritis; ein anderer Patient (0,7%) eine erosive Colitis (histologisch gesichert).

Weiterhin konnte in einem Fall (0,7%) eine chronische Anitis mit begleitender Stuhlinkontinenz beobachtet werden. Stuhlinkontinenzen kamen noch bei zwei weiteren Patienten (1,4%) vor.

13.2 Spätfolgen der Therapie im Urogenitaltrakt

Insgesamt 23 (16,1%) von 142 Patienten klagten noch über bestehende Beschwerden nach Abschluss der Therapie innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Ureterstenosen konnten bei 8 (5,6%) Patienten diagnostiziert werden, wobei in 6 Fällen ein lokales Rezidiv festgestellt wurde (Abb. 94).

Eine Ureterotomie wurde bei einem Patienten wegen Ureterstriktur durchgeführt. Ein Fall wurde wegen Ureterstenose mit Doppel-J-Katheter versorgt. Ein weiterer Patient hat eine Doppel-J-Schiene wegen Ureterstenose und Nierenstauung III° erhalten. Daneben trat bei einem Teilnehmer Nierenstauung links wegen Ureterstenose auf. Zwei Patienten bekamen Nierenstauung beidseits; ein anderer musste wegen Nierenstauung mit perkutaner Nierenfistel versorgt werden.

Zwei mal kam es zu rezidivierenden Cystitiden, wobei der Befund bei einem Patienten als hämorrhagische Cystitis eingestuft wurde. Ein Patient entwickelte eine möglicherweise therapiebedingte dekompensierte dialysepflichtige Niereninsuffizienz ohne Nachweis eines Lokalrezidivs. Harninkontinenz trat als Spätfolge bei drei Patienten auf. Makrohämaturien kamen in zwei Fällen vor. Ein Patient litt unter rezidivierender Prostatitis und geringem Stuhldrang; ein anderer hatte eine Blasenentleerungsstörung.

Drei Patienten (1,8%) entwickelten nach Abschluss der adjuvanten Therapie eine Impotenz. Diese Kleingruppe hatte postoperativ keine derartigen Beschwerden, so dass die Situation als Folge der adjuvanten Therapie gesehen werden muss.

Therapie-Spätfolge	Patientenzahl (%)	Zahl der Rezidive
Ureterstenose mit Nierenstauung	8 (5,6)	6
Dekomp. Niereninsuffizienz	1 (0,7)	0
Harninkontinenz	4 (2,8)	0
Impotenz	3 (2,1)	0
Rezidivierende Prostatitis	1 (0,7)	0
Rezidivierende Cystitis	2 (1,4)	0
Hämorrhagische Cystitis (1x)	1 (0,7)	0
Blasenentleerungsstörung	1 (0,7)	0
Makrohämaturie	2 (1,4)	0
Summe	23 (16,1%)	6

Abb. 94: Zusammenfassung der Spätfolgen der Therapie im Urogenitaltrakt

Ein Patient entwickelte ein chronisches Lumbalsyndrom. Möglicherweise wurde dies durch narbige Veränderungen in Folge von Operation und Bestrahlung bei erkennbarer solider prä-sacraler Raumforderung im Abdomen-CT mit negativem histologischen Befund (falsch-negativer Befund?). Ein Patient klagte über chronische prä-sacrale Schmerzen ohne Rezidivnachweis (radiogen?). bedingt

14 Therapieunterbrechungen

Bei 141 (85,5%) Patienten konnte die Strahlenbehandlung ohne Unterbrechung durchgeführt werden. 24 Patienten (14,5%) benötigten wegen akuter therapiebedingter Reaktionen eine Therapiepause, jedoch ohne signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit in beiden Therapieregime. In nur einem Fall musste die Therapie bei einer erreichten Gesamtdosis von 46,8 Gy wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes beendet werden.

Aus Planungsgründen wurde bei 4 Patienten eine Strahlenpause gemacht. Die Gründe für die Therapieunterbrechungen beider Behndlungsmodalitäten (alleinige Radiotherapie und kombinierte Radiochemotherapie) sind detailliert in Abbildung 95 dargestellt.

Gründe für die Therapiepause	all. Radiotherapie	Radiochemotherapie
Feuchte Epitheliolysen	7	3
Erhebliche Diarrhoe	3	2
AZ Verschlechterung	1	2
Schmerzen im Sacralbereich	1	-
Panzytopenie	-	1
Panzytopenie +Diarrhoe	-	1
Vaginitis + Diarrhoe	-	1
Starke Nausea und Vomitus	-	1
Pneumonie	-	1
Summe	12	12

Abb. 95: Detaillierte Darstellung der Gründe für die Therapiepause in beiden Therapiemodalitäten

15 Diskussion und Stellenwert der verschiedenen Therapiemodalitäten

Das Rektumkarzinom ist verbunden mit hohen Lokalrezidivraten und schweren klinischen Komplikationen. Daher bleibt diese nosologische Einheit eine große Herausforderung der modernen Medizin, nicht nur in Hinblick auf Früherkennung und bildmorphologische Diagnostik, sondern auch im Hinblick auf primäre chirurgische Versorgung, (neo)adjuvante Behandlung und adäquate Therapie der Lokalrezidive und deren Komplikationen.

Diese Überlegungen führten zu einer Reihe von Studien, die die Rolle verschiedener Therapiemodalitäten und deren Einsetzbarkeit im Rahmen einer adäquaten Behandlung zu klären hatten.

Durch (neo)adjuvante Therapieschemata wird versucht, die Anzahl der Lokalrezidive und die Rate an Fernmetastasen zu vermindern, die einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Nach Literaturdaten [43] beträgt das 5-Jahresüberleben im Tumorstadium III (T3N2 und T4N1-2) jeweils 44% und 35-37%. Bei etwa 1/3 der Patienten wird mit Fernmetastasen gerechnet. Lokale Rezidive wurden in den 80er Jahren mit einer Häufigkeit von z.T. deutlich über 20% angegeben. Diese Rate hat sich in der letzten Zeit durch eine verbesserte Operationstechnik auf <1% bzw. <6% im Stadium I und II deutlich verringert, liegt aber im Stadium III mit alleiniger Chirurgie bei noch 15%.

Es sind durch Studien prinzipiell zwei Fraktionierungsregime in der präoperativen Radiotherapie des Rektumkarzioms zu diskutieren. Einerseits gibt es die Kurzzeitherapie mit relativ hohen Einzeldosen (z. B. 5,0 Gy) über wenige Tage direkt vor der Operation mit der Zielsetzung der Devitalisierung der Tumorzellen, um einer intraoperativen Kontamination durch Tumorzellen vorzubeugen; diese Form hat vor allem in Schweden und Holland durchgesetzt. Andererseits ist da die konventionell fraktionierte Radiotherapie in Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30-50Gy [43]. Diese Therapieform wird insbesondere in Frankreich, Italien, den USA und weiten Teilen Deutschlands bevorzugt. Welches Schema wann zu bevorzugen ist, steht national und international immer noch zur Debatte.

Durch retrospektive und randomisierte Studien konnte eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate im Stadium Dukes B und C durch die präoperative Radiotherapie nachgewiesen werden, wobei die Höhe der Rezidivrate abhängig von der applizierten Gesamtdosis ist. Bei einer Dosis unterhalb von 20 Gy konnte kein signifikanter Effekt beobachtet werden. Die Metaanalyse von 8790 Patienten ergab, dass eine präoperative Bestrahlung mit effektiver Dosis von ≥ 30 Gy die Rate an Lokalrezidiven von 22% auf 13% verringert ($p=0,00001$) und die Häufigkeit der Tumorrezidive (53% vs. 46%, $p<0,00001$) senkt [15, 23]. Obwohl die Rate an tumorbedingten Todesfällen nach 5 Jahren von 52% auf 44% gesenkt wurde, war der Einfluss auf das

Gesamtüberleben wegen nicht tumorbedingter Todesfälle (14,6% vs. 17,9% $p=0,001$) geringer.

In der Stockholm-II-Studie wurde durch Vergleich eines Therapieregims mit alleiniger Operation versus präoperativer Radiotherapie in einer Fraktionierung von 5x5 Gy nachgewiesen, dass die Anwendung von modernen Linearbeschleunigern mit exakter Planung des Zielvolumens in 3 oder 4 Feldertechnik eine geringere Belastung im Bereich des Dünndarms und der anderen Risikoorgane zur Folge hat. Dies führt zu einer Verringerung der Mortalität. Es konnte in dieser Studie trotz einer geringen Patientenzahl eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate erreicht werden (48% zu 58%; $p=0,004$) [13, 55, 72].

Als Sonderfall für den Einsatz der präoperativen Strahlentherapie gelten die fixierten, primär nicht resektablen Tumoren, bei denen die initiale Tumorgroße eine R1/R2-Situation wahrscheinlich macht. Es wird mindestens eine Gesamtdosis von 45 Gy benötigt, die in 5 Wochen in Einzeldosen von je 1,8 Gy appliziert wird. Die Rate der R0-Resektionen liegt dann zwischen 48% und 64%, muss aber mit hohen Raten von Lokalrezidiven zwischen 24% und 55% in Abhängigkeit von Tumorausdehnung und Fixation erkauft werden [13].

Es besteht laut Literaturdaten kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben bei Anwendung einer präoperativen hypofraktionierten Radiotherapie mit 5x5 Gy bis 25 Gy in einer Woche im Vergleich zur postoperativen Radiotherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Die Lokalrezidivrate ist beim präoperativen Therapiekonzept signifikant geringer als in der postoperativen Gruppe (13% vs. 22%, $p=0,02$), obwohl eine perianale Wundheilungsstörung in der präoperativen Gruppe öfter auftrat [13, 62].

Der Stellenwert einer Kombination aus prä- und postoperativer Strahlentherapie ist im Therapiekonzept des Rektumkarzinoms ebenfalls klar. Durch die Kombination von 5 Gy präoperativ und 45 Gy postoperativ (RTOG) konnte weder eine Senkung der Lokalrezidivrate noch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Die Resektabilität des Tumors wurde durch die 5 Gy präoperativ nicht beeinflusst [56].

In der Mehrzahl der durchgeführten Studien konnte keine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate durch alleinige postoperative Radiotherapie erkannt werden. In drei Studien konnte ein Trend zur verbesserten lokalen Tumorkontrolle durch Radiotherapie im Stadium Dukes B und C beobachtet werden. (Abb. 95). Nur in die MRC-Studie konnten signifikant 12% weniger Lokalrezidive bei Patienten mit postoperativer Radiotherapie gegenüber den chirurgisch behandelten Patienten festgestellt werden.

Zusammenfassend kommt es zu einer insgesamt Schwachen Reduktion des Lokalrezidivrisikos um etwa 5,5%. Potentielle Ursache für den geringen Einfluss der Radiotherapie könnte die relativ lange Wartezeit von etwa 6-8 Wochen zwischen Operation und dem Beginn der Strahlenbehandlung sein [13, 27].

Studie	Patientenzahl	Dosis	all. Op.	Op+RT
Dänemark 1986-1988	494	50 Gy	B: 11% C: 20%	B 11% C: 25%
GITSG1985+1986+1988	108	40 Gy	24%	20%
NSABP RO1 1988	368	47Gy	25%	16%
Niederlande 1991	172	50 Gy	33%	24%
MRC 1996	469	40 Gy	38%	26%*
EORTC 1997	172	46 Gy	36%	35%

*= statistisch signifikanter Unterschied

Abb. 96: Resultate der randomisierten Studien zur alleinigen postoperativen Radiotherapie in Bezug auf die Lokalrezidivraten beim Rektumkarzinom in den Stadien Dukes B und C

Die postoperative adjuvante Radiochemotherapie hat sich im Behandlungskonzept des Rektumkarzinoms in den UICC Stadien II und III bisher als Standardverfahren etabliert. Hierdurch verbesserte sich nach dem Ergebnis der GITSG-Studien die 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur nicht behandelten Kontrollgruppe (59% vs. 46%, $p=0,007$) und die Lokalrezidivrate verringerte sich von 24% auf 11% signifikant ($p=0,008$) [28, 73]. Auch die norwegische Studie von Tveit et al. zeigte bei der Patientengruppe mit adjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zu nicht behandelten Patienten eine signifikant verlängerte 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium UICC II und III (64% vs. 50%, $p=0,05$) und eine signifikant verringerte Rate an Lokalrezidiven (12% vs. 30%, $p=0,01$). In beiden Studien fand sich ein Trend zur geringeren Fernmetastasierung (GITSG: 26% vs. 35%, Tveit et al.: 33% vs. 39%).

In einer anderen Studie (79-47-51 der NCCTG) konnte die Effektivität der adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nachgewiesen werden. Es verbesserte sich die 5-Jahres-Überlebensrate von 47%

auf 56% ($p=0,025$) und die Lokalrezidivrate verminderte sich von 25% auf 13,3% ($p=0,04$) [42].

In der NSABP R02 Studie wurde der Stellenwert der Bestrahlung innerhalb der Radiochemotherapie bei Patienten im Stadium Dukes B und C untersucht [76]. Die postoperative Bestrahlung plus Chemotherapie senkte im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie nach 5 Jahren die Lokalrezidivrate von 13% auf 8% ($p=0,02$), hatte aber keinen Einfluss auf die Rate der Fernmetastasen, der Gesamtüberlebensrate und auf das krankheitsfreie Überleben.

Die alleinige postoperative Chemotherapie führt im Stadium Dukes B und C nicht zur Reduktion der Lokalrezidiv-Wahrscheinlichkeit, wie in der GITSG- und NSABP-Studie geprüft wurde. In beiden Studien konnte eine Beeinflussung der Überlebensraten im Gegensatz zur alleinigen postoperativen Radiotherapie festgestellt werden, somit kommt es bei unbeeinflusster lokaler Kontrolle durch die Senkung der Fernmetastasierungsrate zu einem verbesserten Gesamtüberleben [19, 22, 28].

Eine 5-FU-Dauerinfusion im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie verbessert im Vergleich zu 5FU-Bolusgabe das Gesamtüberleben (70% vs. 60%, $p=0,005$), verringert die Rate der Fernmetastasen und verbessert das rezidivfreie Überleben (63% vs. 53%, $p=0,01$). Hierbei wird die Lokalrezidivrate durch diese Infusionstherapie nicht beeinflusst, dies wurde 1994 mit 680 Patienten [54, 60, 71] im Rahmen einer randomisierten Studie untersucht.

Bei der Infusionsdauertherapie traten häufiger Diarrhoen Grad 3 oder 4 auf (24% vs. 11%, $p<0,001$), dagegen waren die Neutropenien Grad 3 oder 4 seltener (2% vs. 11%, $p<0,001$). Eine zusätzliche Applikation von Levamisol oder Folinsäure erhöhte nur die Toxizität, ohne das Gesamtüberleben zu beeinflussen.

In unserem Patientenkollektiv ist ein solcher Vergleich in der Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie auf Grund zu geringer Fallzahlen und teilweise fehlender Informationen zur Durchführung der Chemotherapie nicht möglich.

Eine weitere bedeutende Frage in der Behandlung des Rektumkarzinoms bleibt die Rolle der präoperativen Strahlenbehandlung im Therapiekonzept des Rektumkarzinoms bei einer geplanten totalen mesorektalen Exzision. Die neue Operationstechnik der totalen mesorektalen Exzision senkte die Rate an Lokalrezidiven in Deutschland von 39% auf 10% [23, 41]. In einer Studie mit 1851 Patienten [40] wurde festgestellt, dass allein durch die Operation die Lokalrezidivrate auf 8,4% gesenkt wurde, so dass eine Reduktion der Lokalrezidive im Becken um etwa 50% zu erzielen war. Durch die präoperative hypofraktionierte Radiotherapie konnte eine höhere Rate an R0-Resektionen ermöglicht werden, die zu einer weiteren Senkung der Lokalrezidivrate auf 2,4% führte (2,4% vs. 8,4%, $p<0,001$). Nach einer

Beobachtungszeit von 25 Monaten konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben (2-Jahres-Überleben 82% und 81,1%) oder auf die Häufigkeit der Fernmetastasen (16,8% und 14,8%, $p=0,9$) nachgewiesen werden. Ein Update dieser Studie beim ASCO 2005 GI-Cancer-Symposium belegte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 4,8 Jahren weiterhin die signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle durch die vorgeschaltete hypofraktionierte Radiotherapie für das Gesamtkollektiv (5-Jahres-Lokalrezidivrate 5,8% vs. 11,4%, $p<0,001$). In Subgruppenanalysen wurde aber deutlich, dass dieser Effekt insbesondere für Tumoren mit einem kaudalen Tumorrand bei 5-10 cm ab Linea anokutanea galt (3,9% versus 14,9%), während der Effekt der Radiotherapie bei Tumoren in unteren (0-5 cm) und oberen Rektumabschnitten (10-15 cm ab Linea anokutanea) nicht mehr Bezüglich der Lokalrezidivrate statistisch signifikant nachweisbar war [52].

Der Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde bei primär nicht resektablen Tumoren im Rahmen nicht randomisierter Studien getestet.

Durch die Applikation von 5-FU und Leukovorin und Methotrexat im Vergleich zur alleinigen Radiotheapie (50 Gy) erhöht sich die Resektabilität von 34% auf 71%. Es wurde eine Zunahme der kompletten Tumorresektionen von 0 auf 20% beobachtet. Bei komplett erfassten Tumoren im Resektat sind Lokalrezidive sehr selten und es sind 4-Jahres-Überlebensraten von über 90% beobachtet worden [13]. Die Therapieempfehlung beinhaltet eine Strahlentherapie bis 50,4 Gy in 5 Wochen mit Einzeldosen von 1,8 Gy 5-mal pro Woche in 3-4 Feldertechnik mit simultaner Applikation von 1000mg/m² 5-FU als 24h Infusion über 5 Tage in der 1. und 5. Bestrahlungswoche. Die Operation soll 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen [13].

Laut Literaturdaten blieb bisher offen im Hinblick auf das Überleben und die Lebensqualität der Patienten, ob die konventionelle Radiochemotherapie oder die kurzzeitige hypofraktionierte präoperative Radiotherapie wirksamer ist. Erst 2004 lieferte die polnische Studie [14] die ersten wichtigen Daten in Bezug auf die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms im klinischen Stadium II und III als alleinige hypofraktionierte Radiotherapie (5x5 Gy) im Vergleich zur konventionellen Radiochemotherapie. Durch die präoperative Radiochemotherapie konnte eine signifikant ausgeprägtere Tumor-„Downsitzung“ erreicht werden und die Rate inkompletter (R1) Resektionen signifikant verringert werden. Die Zahl sphinktererhaltender Operationen in der Radiochemotherapiegruppe war im Vergleich zur hypofraktionierten Radiotherapiegruppe nicht höher. Bei T3- und T4-Tumoren, mit knappem Abstand zum Resektionsrand (z.B. <2mm in der MRT) und tiefsitzenden Läsionen mit beabsichtigtem Sphinktererhalt wird der präoperativen Radiochemotherapie vor der hypofraktionierten Radiotherapie der Vorzug gegeben (DGVS- Konsensuskonferenz, Februar 2004 in Bochum). Es konnte

sich die präoperative hypofraktionierte Radiotherapie bis zum jetzigen Zeitpunkt trotz höherer Dosiseffektivitäten international nicht als Standardbehandlung in der alltäglichen klinischen Praxis durchsetzen.

Die präoperative Radiochemotherapie bei resektablen Tumoren bleibt ein weiterer Diskussionsgegenstand. Im Rahmen einer zweiarmigen EORTC Studie wurde diese Behandlungsstrategie bei 247 Patienten getestet. Verglichen wurden Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 34,5 Gy mit einer Kombination von gleicher Radiotherapie mit Gabe von 375mg/m² 5-FU an den ersten 4 Bestrahlungstagen. Die kombinierte Radiochemotherapie war mit einer höheren Toxizität und einer Verschlechterung der Gesamtüberlebensrate verbunden (46% vs. 59%, p=0,06) [10]. Möglicherweise liegt die Verschlechterung der Gesamtüberlebensrate an der niedrigeren 5-FU Dosis (375mg/m²) und der Bestrahlungstechnik über große ventrodorsale Felder (34,5 Gy) und den damit verbundenen hohen Nebenwirkungsquoten. Beim ASCO 2005 in Orlando wurden erstmals die Ergebnisse zweier französisch-europäischer Studien vorgestellt (EORTC 22921; FFCD 9203), die den Stellenwert der Kombination der präoperativen Radiotherapie mit einer simultanen 5-FU-basierten Chemotherapie in einem randomisierten Vergleich untersuchten (in der EORTC-Studie zusätzlich die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie). Wesentliches Ergebnis beider Studien ist die signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die kombinierte präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen präoperativen Bestrahlung (EORTC 22921: 8% vs. 17%; FFCD 9203: 8% vs. 16,5%). Dieser Vorteil hat sich in beiden Studien allerdings bislang nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil übertragen [9, 29].

In einer weltweit einzigartigen Studie der deutschen multizentrischen Phase-III-Studie (CAO/ARO/AIO-94), wurde [67] der Stellenwert der Radiochemotherapie im Therapiekonzept des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III als neoadjuvante und adjuvante Therapieoption untersucht. Das Ergebnis wurde Ende 2003 mit mehr als 820 randomisierten Patienten aus 26 beteiligten Zentren analysiert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 46 Monaten wurde eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate im präoperativen Radiochemotherapie-Arm (6% nach 5 Jahren im Vergleich zu 13% im postoperativen Radiochemotherapie-Arm, p=0,006) festgestellt. Die Rate der Komplikationen war im Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zum sofort operierten Patientenkollektiv nicht höher und die akute und chronische Toxizität im präoperativen Radiochemotherapie-Arm erniedrigt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die präoperative Radiochemotherapie die Rate der sphinktererhaltenden Operationsverfahren bei tiefsitzenden Tumoren, die vom Chirurgen vor der Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt wurden, verdoppelt werden konnte (von 19% auf 39%, p=0,004). Das krankheitsfreie

Überleben sowie das Gesamtüberleben konnten durch die präoperative Radiochemotherapie nicht verbessert werden. Die Rate der Fernmetastasen betrug in beiden Armen nach 5 Jahren über 30%.

Eine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensrate wäre durch Einsatz von systemisch effektiveren Zytostatika (z.B. Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan) gegenüber der Standardtherapie mit 5-FU im Rahmen weiterer prospektiver randomisierter Studien denkbar. Auch wenn in dieser Studie das Gesamtüberleben durch die präoperative RCT im Vergleich zur postoperativen Standardtherapie nicht verbessert werden konnte, wird aufgrund der genannten Vorteile die präoperative Radio(chemo-)therapie als neuer Standard in der DGVC - Konsensuskonferenz im Februar 2004 in Bochum empfohlen [68].

Aus den bisher dargestellten Ergebnissen unterschiedlicher Therapiemodalitäten, die in zahlreichen Studien geprüft wurden, bleiben viele Fragen immer noch offen und Gegenstand zukünftiger Studien. Zu nennen wären in diesem Zusammenhang risikoadaptierte (neo)adjuvante Therapie bei Tumoren in UICC-Stadium II und III sowie die Senkung der Rate der Fernmetastasen durch eine verbesserte systemische Therapie und dadurch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

16 Eigenes Patientenkollektiv im Vergleich zu internationalen Literaturdaten

Die gewonnenen Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf retrospektiv, statistisch ausgewerteten Daten von 165 Patienten, die zwischen 01.01.1984 und 31.05.1997 mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom in der Abteilung für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt adjuvant behandelt wurden.

Das Ziel war, den Stellenwert der adjuvanten Behandlung bei Patienten mit Rektumkarzinom unter Berücksichtigung der Therapieform als alleinige Radiotherapie oder als kombinierte Radiochemotherapie zu untersuchen. Außerdem wurde der Stellenwert des Tumorstadiums, der Tumordifferenzierung, der Tumorgröße, des Lymphknotenstatus, der Lymphangiosis carcinomatosa sowie die Bedeutung der Alterskategorien in Subgruppen nicht nur im gesamten Kollektiv, sondern auch im jeweiligen Patientenkollektiv mit alleiniger Radiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate und Lokalrezidive untersucht.

In unserem Patientenkollektiv (n=165) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 69,7%. Am Ende der Studie sind 92 Patienten (55,7%) am Leben und 73 Patienten (44,2%) innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate des bereinigten Kollektivs (n=152) beträgt nach Ausschluss der Patienten mit anderen Todesursachen 69,0%.

In der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie (n=99) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 68,7% und die Lokalrezidivrate, unabhängig vom Tumorstadium, bei 25,2%.

Laut Literaturdaten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Stadium Dukes B und C nach alleiniger postoperativer Radiotherapie zwischen 45% und 50% und die Lokalrezidivrate zwischen 15% und 24% (Abb. 96), so dass die 5-Jahres-Überlebensrate in unserem Kollektiv mit 68,7% im Vergleich dazu deutlich höher liegt. Die Lokalrezidivrate schneidet in Stadium II und III mit 23,2% im Vergleich zu den Literaturdaten ebenfalls gut ab.

Literatur	Konzept Radiatio	Dosis	Patientenzahl	Lokalrezidivrate (%)		5-J-ÜL (%)	
				Kontrollarm	Strahlentherapie	Kontrollarm	Strahlentherapie
DITSG 1985, 1986 (1) GITSG 7175	postop.	48	108	24	20	45	50
Fisher et al. 1988 (2) NCCTG R-01	postop.	47	250	25	16	43	41
Balsjev et al. 1986	postop.	50	494	18	16	n.a.	n.a.
Higgins et. al	präop.	31,5	361	n.a.	n.a.	47	43
Gerard et. al	präop.	34,5	341	35	20	49	52
Dahl et. al	präop.	31,5	300	21	14	58	57
Stockholm et al	präop.	25	850	28	9	42	52
Pahlman et al	präop.	25 vs 60	471	12 (präop.)	21 (präop.)	43 (präop.)	37 (präop.)
Swedisch	präop.	25	1168	23	9	28	58
Treunert-Donker et al.	postop.	50	172	33	24	57	45

Abb. 97: Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Studien mit adjuvanter und neoadjuvanter Strahlentherapie des Rektumkarzinoms in den Stadien Dukes B und C

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie (n=66) liegt in unseren Kollektiv bei 71,3% und die Lokalrezidivate bei 15,2%.

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Stadium Dukes B und C liegt bei Radiochemotherapie nach Literaturdaten zwischen 55% und 81% (Abb. 97) und die Lokalrezidivrate zwischen 7% und 17%. Unsere Ergebnisse passen sich sehr gut ein.

Literatur	Therapie	n	Beobachtungsdauer (Jahre)	Lokalrezidivrate (%)	Überlebensrate (%)
GITSG 1985-1986 ¹ GITSG 7175	Operation	58	5	24	45
	Chemotherapie	48		27	56
	Chemoth. + Best.	46		11 ^a	58 ^a
Fisher et al. ² NSABP R-01	Operation	137	5	25	43
	Chemotherapie	178		21 ^b	53 ^b
Krook et al 1991 NCCTG 794751	Bestrahlung	101	5	25	43
	Bestrahlung + Chemotherapie	103		13 ^a	55
Rockerre et al.1994 ³ NSABP R-02	Chemotherapie	370	3	11	81
	Chemotherapie + Bestrahlung	371		7 ^a	81
GITSG 1992 GITSG 7180	Chemoth. + Best.	95	3	17	66
	ibidem ohne Me-CCNU	104		16	75
O'Connell et al.1994 ⁴ Intergroup 864751	Bestrahlung + 5FU-Bolus	332	3	11	68
	Bestrahlung + 5-FU-Dauerinf.	332		8	76 ^a
Tepper et al. 1997 Intergroup 0114	Bestrahlung+5FU	421	4	12	78
	Bestrahlung+5FU/LV	425		9	80
	Bestrahlung+5FU/Lev	426		13	79
	Bestrah.+5FU/LV/Lev	424		9	79

Abb. 98: Ergebnisse einiger Studien, die den Stellenwert der adjuvanten Radiochemotherapie in verschiedenen Kombinationen in Bezug auf die Überlebens- und Lokalrezidivrate im Stadium Dukes B und C untersucht haben

^a P<0,05

^b P<0,10

1 4- armige Studie; 10 Jahres-Überlebensrate bei kombinierter Therapie 45% versus 26% mit alleiniger Operation (p<0,05)

2 3- armige Studie; Unterschied in Überlebensraten signifikant für Männer < 65 Jahre

3 2. Randomisation; MOF versus 5-FU plus Leucovorin bei Männern

4 2. Randomisation; 5-FU mit oder ohne Me - CCUN, kein Unterschied

Die Datenanalyse ergibt, dass zwischen beiden Therapiemodalitäten in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate besteht (p=0,61) und ein Trend zur niedrigeren Lokalrezidivquote nachweisbar ist. Es ist aus der Literatur bekannt, dass für Patienten mit Tumorstadium I (pT1-2pN0), low risk Karzinom (gut bis mäßige Differenzierung, keine Lymphgefäßinvasion), nach R0-Resektion eine adjuvante Therapie nicht indiziert ist [39]. Die Lokalrezidivrate bei kleinen T1/T2 Tumoren liegt bei Zustand nach alleiniger Exzision zwischen 20%-30% [13] und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90-100%. Daher spielten die adjuvante

Radiotherapie und die Radiochemotherapie im Behandlungskonzept der kleinen T1 und T2 Rektumkarzinome keine Rolle [38].

In unserem Patientenkollektiv wurden 11 Patienten (6,6%) im Tumorstadium I eingeschlossen, die eine alleinige postoperative Radiotherapie bekamen. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 90,9% und die Rezidivrate 36,3% (4/11), wobei es sich in zwei Fällen (18,1%) um ein Lokalrezidiv, in 2 weiteren Fällen (18,1%) um Fernmetastasen handelte, davon in einem Fall (9,0%) in Form einer Kombination von lokalem Rezidiv und Fernmetastasierung. Vergleicht man diese Angaben im Stadium I mit den Literaturdaten, kommt man zu dem Ergebnis, dass die Rate der Lokalrezidive in unserem Kollektiv mit 18,1% geringer ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt mit 90,9% im unteren Grenzbereich des in der Literatur bekannten Prozentsatzes von etwa 90-100%. Die geringe Patientenzahl schränkt aber die Vergleichsmöglichkeiten erheblich ein.

In unserem Kollektiv lag bei 55 (33,3%) Patienten ein Stadium II vor. Bei 49 von ihnen (89,0%) wurde eine alleinige Radiotherapie durchgeführt, wobei es in 9 Fällen (18,3%) zu einem Lokalrezidiv und in 8 Fällen (16,3%) zu einer Fernmetastasierung kam. 6 Patienten erhielten eine postoperative Radiochemotherapie. Ein Lokalrezidiv entwickelte sich bei keinem Patienten, dafür bei 2 (33,3%) Patienten wurden Fernmetastasen festgestellt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II lag mit 74,6% unterhalb des in der Literatur angegebenen Prozentsatzes von 80-85% [38]. Der Unterschied zwischen Tumorstadium I und II ist in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate statistisch nicht signifikant ($p=0,94$).

Eine Einordnung in das Tumorstadium III erfolgte für 99 (60,0%) Patienten ($n=165$), wobei 39 (39,3%) von ihnen eine alleinige Radiotherapie und 60 (60,6%) eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. In der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie kam es bei 22 (56,4%) Patienten zu einem Rezidiv, wobei es sich in 14 Fällen (35,8%) um Lokalrezidive und in 8 Fällen (20,5%) um Fernmetastasen handelte. Bei 11 Patienten (28,2%) war das Lokalrezidiv mit Fernmetastasen kombiniert. Der Blick auf die andere Gruppe mit kombinierter Radiochemotherapie zeigt, dass hier 25 Patienten (41,6%) Rezidiv entwickelten, wobei es sich in 10 Fällen (16,6%) um Lokalrezidive und in 15 Fällen (25,0%) um Fernmetastasen handelte. Bei 8 Patienten (13,3%) war das Lokalrezidiv mit Fernmetastasen kombiniert.

Laut Literaturdaten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium III bei alleiniger postoperativer Radiotherapie zwischen 45% und 51% und die Lokalrezidivrate bei 20%-25% (Abb. 97). Die Analyse unserer Daten ergibt im Stadium III eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 64,4% bei einer höheren Lokalrezidivrate von 35,8%. Die 5-Jahres-Überlebensrate laut Literatur in den Stadien II und III nach kombinierter Radiochemotherapie liegt zwischen 55% und 81% und die

Lokalrezidivrate zwischen 7% und 17% (Abb. 98). Im Vergleich zu diesen Daten schneiden beide Werte der vorliegenden Arbeit (die 5-Jahres-Überlebensrate mit 71,3% und die Lokalrezidivrate von 15,2%) sehr gut ab.

Die Datenanalyse zeigt eine höhere Rate an Lokalrezidiven in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie im Vergleich zur kombinierten Radiochemotherapie (25,2% vs 15,2%, $p=0,185$) unabhängig vom Tumorstadium. Dementsprechend ist anzunehmen, dass die adjuvante Chemotherapie die Rate der Lokalrezidive durch Sensibilisierung der Tumorzellen für die Bestrahlung senkt. Sie hat erstaunlicherweise keinen Einfluss auf die Rate der Fernmetastasen, möglicherweise durch eine Chemotherapieunterdosierung bedingt.

Der Unterschied zwischen Tumorstadium I und III ist in Bezug auf das Überleben mit $p=0,125$, wohl aufgrund der geringen Patientenzahl, nicht signifikant. Dagegen ist der Unterschied zwischen Tumorstadium II und III in Bezug auf das Überleben mit $p=0,01$ statistisch signifikant.

Das Vergleichen beider Therapiemodalitäten (alleinige Radiotherapie und Radiochemotherapie) in Bezug auf die Häufigkeit der Rezidivrate mittels Chi-Quadrat-Test ergibt im Stadium II einen p-Wert von 0,47 und im Stadium III einen p-Wert von 0,17 sowie einen Gesamt-p-Wert- unabhängig vom Tumorstadium- von 0,32. Damit unterscheidet sich das Therapieergebnis in Bezug auf die Rezidivrate in beiden Gruppen nicht signifikant. Der Test ergab außerdem keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Lokalrezidive in den Therapiegruppen unabhängig vom Tumorstadium (25,2% vs 15,2, $p=0,185$).

Laut Literaturdaten ist die Prognose der entdifferenzierten Karzinome schlechter. Bei Karzinomen mit einem Differenzierungsgrad I liegt die Quote der Lymphknotenmetastasen bei 25% und bei GII und G III Tumoren jeweils bei 50% und 80%. Die 5-Jahres-Überlebensrate unterscheidet sich dementsprechend signifikant und liegt bei gut differenzierten Tumoren bei 80%, bei mäßig differenzierten bei 60% und bei schlecht differenzierten bei 25% [34]. Für die Lokalrezidivrate ergibt sich bei gut differenzierten Karzinomen ein Prozentrang von 8,1%, bei mäßig differenzierten Tumoren ein Wert von 19,8% und bei schlecht differenzierten Tumoren steigt die Wahrscheinlichkeit auf 32,9% an [26].

Verglichen und analysiert wurden in unserem Kollektiv aus Fallzahlgründen nur die Patienten mit histologischem Differenzierungsgrad GII und GIII.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der 114 Patienten mit GII betrug 73,7%, die im Vergleich zu den Literaturdaten deutlich höher liegt. Bei 45 (39,4%) Patienten kam es zu einem Rezidiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate der 49 Patienten mit histologischer Differenzierung Grad III lag mit 61,3% ebenfalls deutlich höher als die in der Literatur angegebene Rate von 25%. Hier trat in 24 Fällen (48,9%) ein Rezidiv auf. Die beiden histologischen Gruppen (GII und GIII) sind in

Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate mit $p=0,18$ statistisch nicht signifikant zu unterscheiden.

Die Tumorgröße hat einen Einfluss auf die Prognose des Rektumkarzinoms. Die 5-Jahresüberlebensrate bei T1-2 Tumoren liegt laut einer amerikanischen Metaanalyse von fünf Studien bei etwa 75% [61]. Mit zunehmender Tumorgröße nimmt die 5-Jahres-Überlebensrate entsprechend ab, so dass die Quote bei Tumoren der Größe T3 und T4 jeweils bei 60% bzw. 47% liegt. Nach Angaben dieser Studie liegt die Rezidivrate nach 5 Jahren bei T1/T2-Tumoren unabhängig von der Lokalisation bei 27% (lokales Rezidiv 7% und Fernmetastasierung 20%). Die Rezidivrate bei T3-Tumoren, unabhängig von der Lokalisation, liegt bei 46% (Lokalrezidiv 12% und Fernmetastasierung 34%) und bei T4-Tumoren bei 57% (Lokalrezidiv 16% und Fernmetastasierung 41%).

In unserem Patientenkollektiv lag bei 29 Patienten eine Tumorgröße T2 vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 86,2%, es kam zum Rezidiv bei 9 Patienten (31,0%). Die Zahl der Patienten mit T3 betrug 120, die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 66,6%. 52 Patienten (43,3%) entwickelten ein Tumorrezidiv. Dieses Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der in der Literatur angegebenen Rezidivquote von etwa 46% [61]. Die Patientenzahl mit Tumorgröße T4 betrug 15. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 60%, in 9 (60%) Fällen ($n=15$) kam es zu einem Tumorrezidiv.

Die beiden T-Kategorien T2 und T3 unterscheiden sich in unserem Kollektiv in Bezug auf die Überlebenszeit statistisch nicht signifikant ($p=0,43$). Es besteht allerdings ein Trend zu einer niedrigeren Überlebensrate bei T3-Tumoren. Die Unterschiede zwischen T2 und T4 ($p=0,43$) sowie T3 und T4 ($p=0,53$) sind statistisch ebenfalls bezüglich des Überlebens nicht signifikant.

Die Tumorprognose verschlechtert sich generell im Falle eines Lymphknotenbefalls, besonders bei mehr als 3 betroffenen Lymphknoten [34]. Laut Angaben einer amerikanischen Metaanalyse [61] liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in N0, N1 und N2 jeweils bei 74%, 64% und 48%. Die Lokalrezidivrate liegt laut Literaturdaten in N1-Situation bei 26,6%, in N2-Situation bei 32,8% und in N3-Situation bei 37,3%. In unserem Kollektiv befanden sich 66 (40%) Patienten in einer N0-Situation. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe liegt bei 77,2%. In 34,8% Fälle (23/66) kam es zu einem Rezidiv. Die Zahl der Patienten mit N1 betrug 55 und hier 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 72,7%. Ein Rezidiv musste in 23 Fällen (41,8%) diagnostiziert werden. 27 Patienten wurden in die N2-Situation eingeordnet, wobei deren 5-Jahres-Überlebensrate bei 59,3% lag, 15 (55,5%) von ihnen hatten ein Rezidiv. Die Zahl der Patienten mit N3 betrug 17, Sie erreichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 47%, in 9 Fällen (52,9%) kam es zu einem Rezidiv.

Die Unterschiede zwischen den Kategorien N0/N1, N0/N2 bzw. N0/N3 sind in Bezug auf die Überlebensrate mit $p=0,02$, $p=0,01$ und $p=0,05$ statistisch

signifikant. Die Unterschiede zwischen N1 und N2 bzw. N3 sind in Bezug auf das Überleben mit den Werten $p=0,41$ und $p=0,35$ statistisch nicht signifikant.

Die Vollständigkeit der Tumorresektion ist neben Tumorgröße, Lymphknotenbefall und histologischer Differenzierung von entscheidender Bedeutung für die Prognose und die weitere Therapieplanung. In unserem Kollektiv lag bei 153 Patienten eine R0-Resektion vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 73,7%. Ein Rezidiv zeigte sich bei 62 Patienten (40,5%) vor. Die Zahl der Fälle mit R1 ($n=7$), R2 ($n=1$) und Rx ($n=4$) ergab 12. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei der Gruppe mit R1-Resektion bei 28,6% und bei der mit Rx-Resektion bei 20,0%. Der Patient mit R2 Resektion hat 5 Jahre nicht überlebt. Die Datenanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (R 0 und R1, R 2, R x) bezüglich des Überlebens ($p<0,05$).

Wie aus der Literatur bekannt ist, liegt der Häufigkeitsgipfel der Kolorektalkarzinome zwischen der 6. und 7. Lebensdekade mit einem Anstieg ab dem 45. Lebensjahr [69]. In unserem Patientenkollektiv ($n=165$) lag das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs bei 61 Jahren. Dieser Wert liegt an der unteren Grenze des in der Literatur angegebenen Bereiches. Jünger als 50 Jahre (Gruppe 1) sind in unserem Kollektiv 16 Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 68,7%. Die Zahl der Patienten, die sich im Alter zwischen 50-59 befanden (Gruppe 2), betrug 47. Hier erreicht die 5-Jahres-Überlebensrate 82,9%. Die Altersgruppe 60-69 umfasste 71 Mitglieder (Gruppe 3), die 5-Jahres-Überlebensrate pendelte sich hier bei 63,3% ein. Für die Gruppe 4 konnten 28 Patienten zwischen 70-79 Jahren gewonnen werden, hier die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 64,3%. Die Zahl der Patienten in der Altersgruppe über 79 Jahren betrug 3 (Gruppe 5) und die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 66,7%. Die Datenanalysen zeigen, dass der p-Wert zwischen den Altersgruppen 1/2, 1/3 und 1/4 in allen Fällen $>0,05$ ist. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit. Dagegen ist der Unterschied zwischen der Altersgruppe 2 (50-59 J) und 4 (70-79 J) in Bezug auf die Überlebenszeit mit $p=0,008$ statistisch signifikant.

Die Männer haben ein gering höheres Risiko, an einem Rektumkarzinom zu erkranken als Frauen (Ratio f/m 1,5:2,0) [69]. Auch in unserem Patientenkollektiv ist die Zahl der erkrankten Männer ($n=90$) höher als die der Frauen ($n=75$). Männer erreichen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67,8%, die 75 Frauen dagegen einen Wert von 72,2%. Der Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit ist zwischen Frauen und Männer jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,67$).

Die Venen-, Lymphgefäß- und Perineuralscheideninfiltration verschlechtert die Prognose des Rektumkarzinoms [69]. Bei 139 (84,2%) Patienten lag nach dem

histopathologischen Befund keine Lymphangiosis carcinomatosa vor, die 5-Jahres-Überlebensrate erreichte 74,8%. Es kam in 53 Fällen (38,1%) zu einem Rezidiv. 26 Patienten (15,75%) litten unter einer Lymphangiosis carcinomatosa, deren 5-Jahres-Überlebensrate war bei 42,3%. Die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv umfasst 17 (65%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,007 in Bezug auf das Überleben statistisch signifikant.

Bei der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie haben mehrere Faktoren, wie die Bestrahlungstechnik, die gewählte Einzeldosis und Fraktionierung, die Dauer der Behandlung und die Größe des zu behandelnden Zielvolumens einerseits und die gewählten Zytostatika mit entsprechender Dosierung andererseits einen entscheidenden Einfluss, sowohl in Bezug auf die akuten und Spätfolgen der Therapie als auch auf den Therapieerfolg, wie Senkung der Lokalrezidivrate und Steigerung des Gesamtüberlebens, was bei der Therapieplanung akkurat abgewogen werden sollte.

Im Gesamtkollektiv wurden bei 154 Patienten (93,3%) akute Strahlenreaktionen festgestellt. Die Beschwerden haben wir in Grad I bis Grad IV nach Common Toxicity Criteria (CTC) klassifiziert.

Im Kollektiv der allein radiotherapeutisch behandelten Patienten kam es akut im Vergleich zum Kollektiv mit radiochemotherapeutisch versorgten Patienten häufiger zu Grad I Nebenwirkungen (60,4% vs. 24,6%). Akute Grad-II-Nebenwirkungen waren in beiden Kollektiven gleich häufig beobachtbar (30,1% vs. 30,1%). Im Patientenkollektiv mit kombinierter Radiochemotherapie war die akuten Nebenwirkungen Grad III häufiger vertreten (17,7% vs. 7,8%). Die Verteilung der akuten Nebenwirkungen der Therapie war im oberen und unteren GI-Trakt in beiden Therapiemodalitäten nach Fischer-Test statistisch signifikant. Dagegen war die Verteilung der akuten Reaktionen im Bereich der Cutis und im Urogenitaltrakt statistisch nicht signifikant.

Es konnten anhand der vorliegenden Unterlagen die Spätfolgen der Therapie bei 142 Patienten (86,1%) des gesamten Kollektivs erhoben werden. Spätfolgen wurden bei 65 (45,7%) Patienten (n=142) beobachtet. Die Wirkungen der Therapie lagen im Kollektiv mit alleiniger postoperativer Behandlung bei 25,3% (n=36) und bei radiochemotherapeutisch versorgten Patienten bei 20,4% (n=29). Die Spätreaktionen im unteren GI-Trakt lagen bei 29,5% (n=42) und in Urogenitaltrakt bei 16,1% (n=23). Die Spätfolgen der Therapie waren in 13 (20%) Fällen (n=65) durch ein lokales Rezidiv in Form von rezidivierender Ileusymptomatik (n=5) und Nierenstauung durch Ureterstenosen und Ureterkompression (n=6) bedingt (37,1% der Patientenkollektiv mit Lokalrezidive, n=35). Die Quote der nichtrezidivbedingten Spätwirkungen beträgt also 80%. Es ist zu erwähnen, dass die Quote der Nebenwirkungen im Urogenitaltrakt und im unteren Gastrointestinaltrakt auch durch

Operationsfolgen (Narbenbildung und Verwachsungen) beeinflusst werden kann.

Nach Einsicht der Daten, Fakten und Studienergebnissen schneiden unsere Ergebnisse im Vergleich mit der internationalen Literaturdaten gut ab und zwar in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate, Lokalrezidivrate und Häufigkeit der akuten und Spätreaktionen der Therapie bei resektablem Rektumkarzinom. Die qualitative Versorgung der Patienten mit Rektumkarzinom in der Chirurgischen Klinik I (in welcher die meisten Patienten operiert wurden) und im Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt kann somit als durchschnittlich, d.h. im Normbereich liegend, bewertet werden.

Abschließend kann aus unseren Studienergebnissen (wenngleich die Ergebnisse häufig nur einen Trend aufweisen) und im Vergleich zu den Literaturdaten die kombinierte Radiochemotherapie bei resektablen Tumoren (Stadium II und III) noch als Standardtherapie angesehen werden. Als Gründe sind anzuführen, dass durch den Einsatz kombinierter Radiochemotherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate kommt und ein signifikanter Überlebensvorteil bei insgesamt moderaten, gut verträglichen Nebenwirkungen erreicht wird. Die Lokalrezidivquote kann durch systemischen Einsatz der TME und die Überlebensrate durch Anwendung modernerer und effektiverer Chemotherapieschemata sicher noch deutlich optimiert werden. Die präoperative Radiochemotherapie, die wohl die postoperative Radiochemotherapie ablösen wird, ist in den letzten Jahren sprunghaft angewachsen (auch im Klinikum Ingolstadt) und wird als neuer Standard empfohlen [68].

17 Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Frontalschnitt durch das Becken in der Ebene des Rektums
- Abb. 2: Schematische Darstellung der arteriellen Versorgung des Rektums
Ansicht von dorsal
- Abb. 3: Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms nach Dukes
- Abb. 4: Die verschiedenen Metastasierungsmöglichkeiten beim
Rektumkarzinom je nach der Höhenlokalisierung des Tumors
- Abb. 5: Anteriore Rektumresektion mit End zu End Anastomose (links) und
abdomino-perineale Rektumextirpation mit endständigem Anus
praeter sigmoideus (rechts)
- Abb. 6: Rektosigmoidresektion mit End zu End Anastomose
- Abb. 7: Diskontinuitätsresektion nach Hartmann
- Abb. 8: Postoperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie des
Rektumkarzinoms im Stadium Dukes B und C
- Abb. 9: Therapieschema der postoperativen adjuvanten
Radiochemotherapie zur Senkung des Lokalrezidivrisikos und des
Fernmetastasierungsrisikos nach Empfehlungen der deutschen
Krebsgesellschaft (1994)
- Abb. 10: In vielen Kliniken übliches Therapiekonzept zur postoperativen
Strahlenbehandlung des Rektumkarzinoms
- Abb. 11: Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie beim Rektumkarzinom
- Abb. 12: Therapieschema nach De Gramont
- Abb. 13: Strahlenreaktion des unteren Darmes nach Common Toxity Criteria
(CTC)
- Abb. 14: Gradeinteilung der Strahlenreaktionen der Haut nach Common
Toxity Criteria (CTC)
- Abb. 15: Klassifikation der akuten Strahlenreaktionen des hämatopoetischen
Systems nach CTC
- Abb. 16: Detaillierte Darstellung der Ausschlussgründe
- Abb. 17: Art der Metastasierung bei Patienten im Krankheitsstadium IV
- Abb. 18: Detaillierte Darstellung der Patienten mit Doppelkarzinomen
- Abb. 19: Tumorlokalisierung
- Abb. 20: Untersuchungsgruppe (n=165) nach männlichen und weiblichen
Erkrankten getrennt
- Abb. 21: Altersverteilung in Jahren (n=165)
- Abb. 22: Altersverteilung der 66 (40 %) Patienten, die im Rahmen der
adjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden
- Abb. 23: Altersverteilung der 99 (60%) Patienten, die im Rahmen der
adjuvanten alleinigen Strahlentherapie behandelt wurden
- Abb. 24: Anzahl der Patienten mit erhöhten Tumormarkern in Abhängigkeit
vom Tumorstadium nach Dukes-Klassifikation
- Abb. 25: TNM-Klassifikation des gesamten Patientenguts (n=165)

- Abb. 26: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation postoperativ radiochemotherapeutisch behandelten Patienten (n=66)
- Abb. 27: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der postoperativ strahlentherapeutisch behandelten Patienten (n=99)
- Abb. 28: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Differenzierung (n=165)
- Abb. 29: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen (n=165)
- Abb. 30: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen unter den Patienten, die im Rahmen der postoperativen adjuvanten Therapie allein strahlentherapeutisch behandelt wurden (n=99)
- Abb. 31: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen unter den Patienten, die im Rahmen der postoperativen Therapie kombiniert radiochemotherapeutisch behandelt wurden (n=66)
- Abb. 32: Häufigkeit der Darmstenose durch das Karzinom in der präoperativen Diagnostik
- Abb. 33: Häufigkeit der histologisch festgestellten Lymphangiosis cacinomatosa
- Abb. 34: Detaillierte Darstellung der Operationsart des gesamten Patientenkollektivs (n=165)
- Abb. 35: Detaillierte Darstellung der postoperativen Komplikationen des gesamten Patientenkollektivs (n=165)
- Abb. 36: Erzielte intraoperative Tumorresektion des gesamten Patientenkollektivs (n=165)
- Abb. 37: Erzielte Resektion innerhalb des Patientenkollektivs mit alleiniger postoperativer Strahlentherapie (n = 99)
- Abb. 38: Resektionssituation innerhalb des Patientenkollektivs mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie (n=66)
- Abb. 39: Häufigkeit von durchgeführten Netzplastiken im Gesamtkollektiv (n=165)
- Abb. 40: Schematische Darstellung der Patientenzahl nach Therapiegruppen (Radiatio/Radiochemotherapie) aufgeteilt
- Abb. 41: Detaillierte Darstellung des gesamten Patientenkollektivs (n=165), bezogen auf adjuvante Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium
- Abb. 42: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs (n=165) unabhängig von der Therapieform
- Abb. 43: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv unabhängig von der Therapieform
- Abb. 44: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs unabhängig von der Therapieform
- Abb. 45: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs (n=152) unabhängig von der Therapieform

- Abb. 46: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Patientenkollektivs unabhängig von der Therapieform
- Abb. 47: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs nach Ausschluss der Patienten mit anderen Todesursachen unabhängig von der Therapieform
- Abb. 48: Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Therapieform
- Abb. 49: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Therapieform
- Abb. 50: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Therapieform
- Abb. 51: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium
- Abb. 52: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium
- Abb. 53: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Tumorstadium
- Abb. 54: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung
- Abb. 55: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung
- Abb. 56: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung
- Abb. 57: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der T-Kategorie
- Abb. 58: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Tumorgröße
- Abb. 59: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Tumorgröße
- Abb. 60: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der N-Kategorie
- Abb. 61: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus
- Abb. 62: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der N-Kategorie
- Abb. 63: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Tumorresektion
- Abb. 64: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Tumorresektion
- Abb. 65: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Resektionssituation

- Abb. 66: Alterskorrelierte Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs
- Abb. 67: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter
- Abb. 68: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Resektionssituation
- Abb. 69: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht (p=0,67)
- Abb. 70: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abb. 71: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Abb. 72: Überlebenswahrscheinlichkeit des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von einer diagnostizierten Lymphangiosis carcinomatosa
- Abb. 73: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Lymphangiosis carcinomatosa
- Abb. 74: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von einer gesicherten Lymphangiosis carcinomatosa
- Abb. 75: Zusammenfassung der Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieform in Subgruppen, bezogen auf die Gesamtzahl des Kollektivs
- Abb. 76: Detaillierte Darstellung des Lokalrezidives, des Lokalrezidives in Kombination mit Fernmetastasen sowie der alleinigen Fernmetastasierung im Tumorstadium I-III in Abhängigkeit von der Therapieform
- Abb. 77: Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs nach Rezidiv (n=70)
- Abb. 78: Ausführliche Analyse der Daten der Kaplan-Meier-Kurve in Bezug auf das Überleben nach einem Rezidiv (n=70)
- Abb. 79: Zusammenfassung der Daten der Patienten mit Rezidiv, bezogen auf die Gesamtzahl der jeweiligen Untergruppe
- Abb. 80: Akute Strahlennebenwirkungen
- Abb. 81: Häufigkeit der akuten Strahlennebenwirkungen im oberen GI-Trakt unabhängig von der Therapieform
- Abb. 82: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im oberen GI-Trakt bei Patienten mit alleiniger postoperativer Strahlenbehandlung
- Abb. 83: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im oberen GI-Trakt bei Patienten mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie
- Abb. 84: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im unteren GI-Trakt unabhängig von der Therapieform (n=165)
- Abb. 85: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im unteren GI-Trakt bei der Patientengruppe mit alleiniger Strahlenbehandlung (n=99)

- Abb. 86: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in unteren GI-Trakt bei der Patientengruppe mit kombinierter Radiochemotherapie (n=66)
- Abb. 87: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in UG-Trakt unabhängig von der Therapieform (n=165)
- Abb. 88: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im UG-Trakt beim Patientenkollektiv mit alleiniger Strahlentherapie
- Abb. 89: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen im UG-Trakt beim Patientenkollektiv mit kombinierter postoperativer Radiochemotherapie
- Abb. 90: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen der Haut unabhängig von der Therapieform (n=165)
- Abb. 91: Häufigkeit der akuten Hautreaktionen bei Patienten mit alleiniger Strahlenbehandlung (n=99)
- Abb. 92: Häufigkeit der akuten Hautreaktionen bei Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie (n=66)
- Abb. 93: Zusammenfassung der akuten Nebenwirkungen der Therapie (n=165) und deren Häufigkeit
- Abb. 94: Zusammenfassung der Spätfolgen der Therapie im Urogenitaltrakt
- Abb. 95: Detaillierte Darstellung der Gründe für die Therapiepause in beiden Therapiemodalitäten
- Abb. 96: Resultate der randomisierten Studien zur alleinigen postoperativen Radiotherapie in Bezug auf die Lokalrezidivrate beim Rektumkarzinom in den Stadien Dukes B und C
- Abb. 97: Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Studien mit adjuvanter und neoadjuvanter Strahlentherapie des Rektumkarzinoms in den Stadien Dukes B und C
- Abb. 98: Ergebnisse einiger Studien, die den Stellenwert der adjuvanten Radiochemotherapie in verschiedenen Kombinationen in Bezug auf die Überlebens- und Lokalrezidivrate in den Stadien Dukes B und C untersucht haben

18 Literaturverzeichnis

1. Achenbach, W.

Kolorektale Karzinome (Kolon, Rektum- und Analkarzinom)

In: „Rationale Praxis Onkologie“

Detmer,

Balingen 1997, 361-372.

2. Arlt G.

Endorektale Sonographie

In: „Chirurgische Sonographie“

Truong S., Arlt G., Schumpelick V. (Hrsg.),

Enke,

Stuttgart 1991, 144-149.

3. Arnaud JP, Ordlinger B, Bosset IF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F (1997)

Rectal surgery and postoperative radiotherapy in rectal cancer. Final results of a Phase III study of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer,

Br J Surg 84: 352-357.

4. Baer U., Häring R.

Kolon und Rektum

In: „Lehrbuch Chirurgie mit Repetitorium“

Häring R. und Zilch H. (Hrsg.),

de Gruyter,

Berlin, New York 1992, 529-545.

5. Bates B.

Anus und Rektum

In: „Klinische Untersuchung des Patienten“

Berger M. (Hrsg.),

Schattauer,

Stuttgart, New York 1989, 306-313.

6. Becker J., Kuhn H. M., Wenz W., Willich E.

In: „Radiologie und Strahlenschutz“

Radiologisches Zentrum der Uni. Heidelberg (Hrsg.),

Springer,

Berlin, Heidelberg, New-York 1981, 33-40.

7. Blijham G. H.
Rektumkarzinom
In : „Therapiekonzepte Onkologie“
Seeber S., Schütte J. (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg, New York 1998, 655-693.
8. Bosset JF, Horiot JC (1993)
Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials,
Eur J Cancer 29A: 770-774.
9. Bosset J.F., Calais G., Mineur L., Maingon P., Collette L. (2005)
Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial,
Proc Am Soc Clin Oncol, abstract #3505.
10. Boulis Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N (1984)
Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by rectal surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group,
Cancer 53:1811-1818.
11. Breitbach, G.P., Distler L., Dornoff W., Hagmann V., Preiß J.
Kolorektale Karzinome (1996)
In: „Onkologie, Empfehlungen zur Therapie“,
Preiß-Dornoff, Hagmann, Schmieder (Hrsg.)
Onkologische Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel e.V.,
Trier, 98-100.
12. Brierley JD, Cummings BJ, Wong CS, Keane TJ, o`Sullivan B, Catton CN, Googman P (1995)
Adenocarcinoma of the rectum treated by rectal external radiation therapy,
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:255-259.
13. Budach W. Belka C. Bamberg M. (1998)
Stellenwert der Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom,
Onkologie 4: 40-48 [Suppl 1].

14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudełko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Słuszniaik J, Serkies K, Kładny J, Pamucka M, Kukołowicz P (2004)
Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy,
Radiother Oncol 72:15-24.
15. Colorectal Cancer Collaborative Group (2001)
Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials,
Lancet 358: 1291-1304.
16. Cunningham D, Zalcborg J.R., Rath U., oliver I., van Cutsem E., Svensson C., Seitz J.F., Harper P., Kerr D., Perez-Manga G. (1997)
Final results of a randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-Fluorouacil plus leucovorin in advanced colorectal cancer,
Ann Oncol 7: 961-965.
17. De Gramont A, Louvet C, Carola E, Lotz JP, Maino F, Andre A (1998)
Bi-monthly CPT11 with leucovorin (LV) and 5-Fluorouracil in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFIRI),
Proc Am Soc Clin Oncol 17: 273a (Abstr.).
18. De Gramont A, Figer A, Seymour Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvert C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A (2000)
Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer,
J Clin Oncol 18: 2938-2947.
19. Douglas HO, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW (1986)
Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer (letter),
N Engl J Med 315: 1294-1295.
20. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P (2000)
Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial,
Lancet 355: 1041-1047.

21. Ferner H., Staubesand J.
In: „Atlas der Anatomie der Menschen“, Sobotta, Band 2,
Ferner H., Staubesand J. (Hrsg.),
Urban & Schwarzenberg,
München, Wien, Baltimore, 1982, 169.
22. Fisher Bernad, Norman Wolmark, Howard Rockette, Carlo Redmond,
Melvin Deutsch, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Richard Caplan,
Judith Jones, Harvey Lerner philip Gordon, Merrill Feldman, Anatolio Cruz,
Sandra Legault-Poisson, Marvin Wexler, Walter Lawrence, Andre Robidoux,
(1988)
Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer:
results from NSABP protocol R-01,
J Natl Cancer Inst 80: 21-29.
23. Folprecht G, Köhne C.-H (2004)
Prinzipien der postoperativen Therapie beim Rektumkarzinom,
Chirurg 75: 32-37.
24. Frank H. Netter
Atlas der Anatomie des Menschen,
Thieme,
Stuttgart, New York, 2000, 2. Auflage.
25. Fuchs R., Guggenberger D., Wiegend J.
Rektumkarzinom,
In: „Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Tumoren“
Wyeth Lederle,
Eschweiler 2001, 111-123.
26. Fuchs R.
Rektumkarzinom, Therapiestrategie
In: „Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Tumoren“,
Wyeth-Lederle,
Eschweiler 1997, 85-88.
27. Fuchs R., Guggenberger D, .Wiegend J
Palliative Chemotherapie
In: „Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Tumoren“
Wyeth Lederle,
Eschweiler 2001, 134.

28. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985)
Prolongation of the disease- free interval in surgically treated rectal carcinoma,
N Engl J Med 312: 1465-1472.
29. Gérard J.P., Bonnetain F, Conroy T, Chapet O., Bouché O., Closon Dejardin M. T., Untereiner M., Leduc B., Francois E., Bosset J. F. (2005)
Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial,
Proc Am Soc Clin Oncol, abstract # 3504.
30. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ (2003)
A new TNM staging strategy for node-positiv (stage III) rectal cancer: an analysis of 5,988 patients,
Proc Am Soc Clin Oncol 22: 251.
31. Herold G. und Mitarbeiter
Kolon- und Rektumkarzinom,
In: „Innere Medizin“
Gerd Herold,
Köln 1990, 231B-231E.
32. Haas R.
Funktion der Verdauungsorgane, Rektum
In: „Physiologie“
Kurzlehrbuch und Antwortkatalog zum Gegenstandskatalog mit Einarbeitung der Prüfungsfakten, 7. Auflage,
Hass R. (Hrsg.),
Jungjohann,
Neckarsulm 1988, 142.
33. Heald RJ, Karanjia ND (1992)
Results of rectal surgery for rectal cancer,
World J Surg 16: 848-857.
34. Hiddemann W., Bartram H.
Kolon- und Rektumkarzinom
In: „Die Onkologie“
Springer,
Berlin, Heidelberg 2004, 876-917.

35. Hermann Th., Petersen S., Hellmich G., Baumann M., Ludwig K. (1999)
Spättoxizität nach präoperativer Kurzzeitbestrahlung und risikoadaptierter
Nachbestrahlung bei operablem Rektumkarzinom,
Strahlentherapie und Onkologie 175: 430-436.
36. Hohenberger P., Hüherbein M., Gebauer B., Stroszczyński Ch. (2004)
Bildgebende Diagnostik im präoperativen Staging beim Rektumkarzinom
Chirurg 2004, 75:3-12.
37. Hohenberger W, Schick CH, Göhl J, (1998)
Mesorectal lymph node dissection: is it beneficial?
Langenbecks Arch Chir 383: 402- 408.
38. Höffken K., Kolb G., Wedding U.
Kolorektales Karzinom
In: „Geriatrische Onkologie“
K. Höffken (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg, New York 2002, 610-628.
39. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer
Arbeitsgemeinschaft, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der
Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten,
Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen,
Rektumkarzinom 2002.
40. Kapteijan E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H., Steup WH., Wiggers T.,
Rutten Harm J. T., Pahlman L., Glimelius B., J Han J. M. van Krieken, Jan W.
H. Leer, Cornelis j. H. van de Velde, (2001)
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal
cancer,
N Engl J Med 345: 638-46.
41. Kockerling 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.

42. Krook JE, Gunderson, Leonard L., Moertel, Charles G., Veeder, Michael H., Mailliard, James A., Wieand, Harry S., Twito, Donald I., Collins, Roger T., Beart, Robert W., Kubista, Theodore P., Poon, Michael A., Meyers, William C., Morton, Roscoe F., Witzig, Thomas E., Cha, Stephen, Vidyarthi, Subash C. (1991)

Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma,
N Engl J Med 324: 709-15.

43. Koswig S., Kretzschmar A., Schlag P.M.

Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

In: „Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie“

Schlag K. Sterk S (Hrsg.),

Urban & Fischer,

München 2003, 149-187.

44. Kühnel W.

Dickdarm-Colon

In: „Taschenatlas der Zytologie und mikroskopischen Anatomie“

Thieme,

Stuttgart, New York 1985, 216.

45. Lammering G., Hartmann, K.A., Frenken M., Aryus B., Döker R (2000)

Kleinvolumige hypofraktionierte Radiotherapie vor totaler mesorektaler

Exzision,

Strahlentherapie und Onkologie 2000; 176:555-9.

46. Lee Jung-Hee, Lee Je-Hwan, Ahn JH, Hyeseung Bahng, Tae-Won Kim, Yoon-Koo Kang, Kyoo-Hyung Lee, Jin-Cheon Kim Chang-Sik Yu, Jong-Hoon Kim, Seung-Do Ahn, Woo-Kun Kim, Sang-Hee Kim, Jung-Shin Lee (2002)

Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II und III rectal cancer to define optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report,

J Clin Oncol 20: 1751.

47. Lehnert Th. Golling M. Buchholz J., (2004)

Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms,

Chirurg, 75: 38-44.

48. Link K.H., (2001)

Wandel der Therapie bei resektablem Rektumkarzinom,

Internist, 42: 910-912.

49. Link KH, Staibl L, Schatz M, Suhr P, Röttinger E, Beger HG, (1998)
Adjuvant radiotherapy. What is the patient benefit?
Langenbecks Arch Chir 383: 416-426.
50. Link KH, Staibl L, Schatz M, Suhr P, Röttinger E, Beger HG, (1998)
Multimodal therapy in rectal cancer,
Jpn J Cancer Chemother 25: 2167-2192.
51. Lünig M., Felix R.
Tumoren des Dickdarms
In: „Komplexe bildgebende Diagnostik Abdomen“
Lünig M. (Hrsg.),
Thieme,
Leipzig 1989, 171-174.
52. Marijnen CA, Peeters K, Putter H, Klein Kranenbarg E. (2005)
Long term results, toxicity and quality of life in the TME trial,
Proc Am Soc Clin Oncol, abstract #166.
53. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (1996)
Randomised trial of surgery alone versus followed by radiotherapy for mobile
cancer of the rectum,
Lancet 348: 1610-1614.
54. Meta-analysis Group in cancer (1998)
Efficiency of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with
bolus administration in advanced colorectal cancer,
J Clin Oncol 16: 301.
55. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B,
Salz L, Sigurdson ER, Frankel J (1992)
Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil
and high-dose leucovorin chemotherapy,
J Clin Oncol 10: 79-84.
56. Mohiuddin M, Lingareddy V, Marks G (1994)
Long term results of "selective sandwich" adjuvant radiotherapy for cancer of the
rectum,
J Clin Oncol 17:264-268.

57. Moll K.-J.

Rektum

In: „Anatomie, Kurzlehrbuch und Antwortkatalog zum Gegenstandskatalog mit Angabe wichtiger Prüfungsfakten“

Jungjohann,

Neckarsulm 1986, 439-442.

58. Mori T, Takahashi K, Yasuno M (1998)

Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection,

Langenbecks Arch Chir 383: 409-415.

59. Nekarda H., Böttcher K., Zimmermann F., Fink U., Bauer M., Roder J. D., Vogelsang H., Grundei T., Ott K., Keller G.

Kolon-/Rektumkarzinom

In: „Therapie gastrointestinaler Tumoren“

Roder J. D., Stein H. J., Fink U. (Hrsg),

Springer,

Berlin, Heidelberg, New York 2000, 66 und 336-364.

60. 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 radiotherapy after curative surgery,

N Engl J Med 331: 502.

61. O'Connell MJ., Gunderson LL., Sargent DJ., Tepper JE., Wolmark N., Michael J., Begovic M., Allmer C. (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.

62. Pahlman L., Glimelius B. (1990)

Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial,

Ann Surg 211: 187-195.

63. Papillon J. (1975)

Intracavitary irradiation of early cancer for cure. A series of 186 cases,

Cancer 36: 696-701.

64. Rommele W.
Kolorektale Tumoren
In: „Pathologie“, Band 2 Verdauungstrakt
Bettendorf U., Gebbers J.-O., Möller P., Morgenroth K., Otto H. F., Rommele W. (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg 1996, 631-656.
65. Sack H. Thesen N.
Rektosigmoid
In: „Bestrahlungsplanung“
Horst Sack, Norfried Thesen (Hrsg.),
Thieme,
Stuttgart, New York 1998, 153-160.
66. Sauer R.
Spezielle Organtoxizität
In: „Strahlentherapie und Onkologie für Technische Assistenten in der Medizin
und andere an Radioonkologie Interessierte“
3. Auflage, Urban & Schwarzenberg,
München 1993, 148-155.
67. Sauer R. (2003)
Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced
rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-
94),
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57: 124-5.
68. Schmiegel W., Pox C., Adler G., Fleig W., Fölsch U. R., Fröhmann P.,
Graeven U., Hohenberger W., Holstege A., Junginger T., Kühlbacher T.,
Porschen R., Propping P., Riemann J. F., Sauer R., Sauerbruch T., Schmoll H.-
J., Zeitz M., Selbmann H.-K.
Neue Leitlinie "Kolorektales Karzinom"
Gastroenterol 2004, 42: 1129-77.
69. Schmoll H.-J.
Kolorektales Karzinom
In: „Kompendium Internistische Onkologie“
Scholl H.-J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg 1999, 3. Auflage, 940-1027.

70. Schulz U.
Kolon, Rektum, Analkanal
In: „Strahlentherapie, Radiologische Onkologie“
Scherer E., Sack H. (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg 1996, 4. Auflage, 495-508.
71. Smalley SR., Benedetti J., Williamson S., Robertson S., Cripps B. C., MacDonald J. (2003)
Intergroup 0144-phase III trial of 5- FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PIV) before and after XRT+PVI vs bolus 5FU+leucovorin (LV) +levamisole (LEV) before and after XRT+bolus 5FU+LV,
Proc Am Soc Clin Oncol 22: 251.
72. Swedish Rectal Cancer Trial (1997)
Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer,
N Engl J Med 336: 980-987.
73. Tveit KM., Guldvog I., Hagen S., Trondsen E., Harbitz T., Nygaard k., Nilsen J. B., Wist E., On behalf of the Norwegian adjuvant Rectal Cancer Projekt Group (1997)
Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouacil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group,
Br J Surg 84: 1130-5.
74. Vogelsang H., Grundei T., Otto K. und Keller G.
Hereditäre Tumordispositionserkrankungen
In: „Therapie gastrointestinaler Tumoren“
Roder J.D., Stein H. J., Fink U. (Hrsg.),
Springer,
Berlin, Heidelberg, New York 2000, 67-72.
75. Waldeyer A.
Der Mastdarm (Rektum)
In „Anatomie des Menschen“
Waldeyer A., Mayet A. (Hrsg.),
De Gruyter,
Berlin, New York 1987, 297-301.

76. Wolmark Norman., H. Samuel Wieand, Daivid M. Hyams, Linda Colangelo, Nikolay V. Dimitrov, Edward H. Romond, Marwin Wexler, David Prager, Anatolio B. Cruz, Jr., Philip H. Gordon, Nicholas J. Petrelli, Melvin Deutsch, Eleftherios Mamounas, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Howard Rockette, Bernard Fisher (2000)

Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02,
J Natl Cancer Inst 92: 388-396.

77. Zimmermann F., Molls M. (2003)

Indikation zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom,
Chirurg, 74: 887-896.

19 Verwendete Abkürzungen

A., Aa.	= arteria, arteriae
Abb.	= Abbildung
AE	= Adnektomie
AIO	= Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AL	= Afterloading-Therapie
all. RT	= alleinige Radiotherapie
AP	= Anus praeter
a.- p.	= anterior-posterior
AZ	= Allgemeinzustand
Bestr.	= Bestrahlung
Ca.	= Carcinom
ca.	= circa
CEA	= carzinoembryonales Antigen
cm	= centimeter
CT	= Computertomographie
CTC	= Common Toxicity Criteria
d	= Tag
3D	= dreidimensional
DNA	= Desoxiribonuklid acid
DGVS	= Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie
ED	= Einzeldosis
FAP	= familiäre adenomatöse Polypose
5-FU	= 5- Fluorouracil
fx	= Anzahl der Einzeldosen
GI	= Gastrointestinaltrakt
Gy	= Gray
HE	= Hysterektomie
HNPCC	= Hereditäre Nonpolyposis-kolorektale-Karzinome
HWZ	= Halbwertszeit
LK	= Lymphknoten
LWK	= Lendenwirbelkörper
M	= Metastase
MLC	= Multi-leaf-Kollimator
MV	= Megavolt
n	= Patientenzahl
N	= Nodus
o.g.	= oben genannte
Op.	= Operation
p.- a.	= posterior-anterior
R	= Resektion
RCHT	= Radiochemotherapie

RE	= Rektumexstirpation
RT	= Radiotherapie
Std.	= Stunde
T	= Tumor
Tis	= carcimoma in situ
TME	= totale mesorektale Exzision
UICC	= Union International Contre Cancer
UG	= Urogenitaltrakt
ÜLR	= Überlebensrate
V., Vv.	= vena, venae
Vs.	= versus
Wo.	= Woche

20 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Lindner danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die großzügige Unterstützung und Förderung bei der Erstellung dieser Arbeit. Hierbei hatte ich auch die Möglichkeit mir umfangreiche Kenntnisse auf dem Gebiet der Therapie des Rektumkarzinoms anzueignen.

Darüber hinaus möchte dem Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München (Fr. Hollweck) danken, die mir bei der statistischen Auswertung der Daten mit freundlichen Ratschlägen zur Seite stand.

Hervorzuheben ist an diesem Ort meine liebe Frau, die mir in schwierigsten Momenten meines privaten und beruflichen Lebens stets zu Seite stand. Ohne ihre Unterstützung hätte ich meine Dissertation gar nicht angehen können.

Curriculum vitae

Name	Asskaryar
Vorname	Ahmad Khalid
Geburtsdatum	19.01.1966
Geburtsort	Kabul / Afghanistan
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
03/73 - 11/78	Grundschule in Kabul / Afghanistan
03/79 - 11/84	<i>Habibya High - School</i> in Kabul / Afghanistan
11/84	Abitur mit der Note sehr gut
12/84 - 12/87	Wehrdienst in Kabul / Afghanistan
03/88 - 08/88	Studium der Humanmedizin an der Universität <i>Abu Alisina Balchi</i> in Kabul / Afghanistan
10/88 - 08/89	Studiumkolleg, <i>Gamal Abdul Nasser</i> , in <i>Sofia/Bulgarien</i>
09/89 - 10/95	Studium der Humanmedizin an <i>Faculty of Medicine-Higher Medical Institute - Plovdiv / Bulgarien</i>
09/94 - 10/95	Praktisches Jahr in Plovdiv / Bulgarien
	<u>Innere Medizin</u> : Endokrinologie , Nephrologie und Gastroenterologie
	<u>Chirurgie</u> : Allgemein- und Visceral-Chirurgie, Traumatologie
	<u>Gynäkologie und Geburtshilfe</u>
	<u>Kinderheilkunde</u>
	<u>Hygiene, Epidemiologie und Infektiologie</u>
23.10.1995	Staatsexamen mit der Note sehr gut
01/96 - 12/96	Vertiefung der Deutschen Sprachkenntnisse in der <i>Harnack - Sprachschule</i> in Berlin
03/97 - 09/98	Aip und Assistenzarzt im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, Abteilung für Radioonkologie beim Prof. Dr. Hinkelbein

10/99 – 07/01 Assistenzarzt im Klinikum Ingolstadt, Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie beim Prof. Dr. Lindner

seit 08/01 Assistenzarzt im Klinikum Deggendorf, Abteilung für Diagnostische Radiologie

28.06.2007 Facharzt für Diagnostische Radiologie

Sprachen Deutsch, Bulgarisch, Persisch, Englisch

Regensburg, 16.02.2009