

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ. – Prof. Dr. H. Friess)

## **Die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms über einen Zeitraum von 25 Jahren**

Jana Ariadne Höpfner

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. Priv.-Doz. Dr. R. Rosenberg
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 24.11.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die medizinische Fakultät am 09.02.2011 angenommen.



# INHALT

1	Einleitung .....	6
1.1	<i>Epidemiologie</i> .....	6
1.2	<i>Ätiologie und Risikofaktoren</i> .....	7
1.2.1	Familiäre Vorbelastung und hereditäre Syndrome.....	8
1.2.2	Lebensstil .....	8
1.3	<i>Pathologie</i> .....	9
1.3.1	Dysplasie-Karzinom-Sequenz .....	9
1.3.2	Lokalisation.....	9
1.3.3	Histologie .....	10
1.4	<i>Anatomie des Rektums</i> .....	10
1.5	<i>Tumordissemination und Metastasierung</i> .....	11
1.6	<i>Morphologie und Differenzierungsgrad</i> .....	11
1.7	<i>TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung nach UICC 2009 (nach: TNM Classification of Malignant Tumours 2010 (7.Edition))</i> .....	11
1.8	<i>Klinik und präoperatives Staging</i> .....	13
1.8.1	Symptomatik und Vorsorgeprogramm.....	13
1.8.2	Diagnostik.....	14
1.9	<i>Therapieentscheid</i> .....	15
1.10	<i>Therapie</i> .....	16
1.10.1	Chirurgische Therapie .....	16
1.10.2	Adjuvante Therapie .....	20
1.10.3	Neoadjuvante Therapie .....	21
1.11	<i>Prognosefaktoren</i> .....	23
1.12	<i>Fragestellung</i> .....	25
2	Patienten und Methodik .....	26
2.1	<i>Patienten des Gesamtkollektivs</i> .....	26
2.2	<i>Methodik</i> .....	28
2.3	<i>Datenerhebung</i> .....	30
2.4	<i>Statistische Auswertung</i> .....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	<i>Das Gesamtkollektiv</i> .....	31
3.1.1	Epidemiologie .....	31
3.1.2	Tumorlokalisierung .....	32

3.1.3	Operationsverfahren .....	32
3.1.4	Multimodale Therapie .....	34
3.1.5	Histopathologische Beschreibung .....	34
3.1.6	Tumorstaging.....	35
3.1.7	Überleben im Gesamtkollektiv.....	37
3.2	<i>Gruppe I: Patienten mit präoperativem UICC-Tumorstadium I (cT1/2N0M0)</i> .....	42
3.2.1	Epidemiologie .....	43
3.2.2	Tumorlokalisation .....	43
3.2.3	Chirurgische Therapie .....	44
3.2.4	Histologie und postoperatives Staging .....	45
3.2.5	Adjuvante Therapie .....	45
3.2.6	Überleben und Rezidivverlauf .....	46
3.2.7	Prognosefaktoren.....	47
3.2.8	Die Patienten mit lokaler Tumoresektion .....	48
3.2.9	Vergleich der Patienten mit lokaler Tumorexzision und radikaler Tumoresektion (Gruppe I, UICC-Stadium I).....	49
3.3	<i>Gruppe II: Vergleich von Patienten mit präoperativem UICC-Stadium II / III (cT3/4 oder N+) mit und ohne neoadjuvante Therapie</i> .....	50
3.3.1	Epidemiologie .....	53
3.3.2	Tumorlokalisation .....	54
3.3.3	Präoperatives Staging .....	54
3.3.4	Die primär operierte Gruppe IIA .....	55
3.3.5	Die neoadjuvant behandelte Gruppe IIB .....	56
3.3.6	Chirurgische Therapie .....	56
3.3.7	Histopathologische Beschreibung .....	58
3.3.8	Postoperatives Staging.....	59
3.3.9	Adjuvante Therapie .....	61
3.3.10	Überleben und Rezidivverlauf .....	61
3.3.11	Prognosefaktoren .....	67
4	Diskussion .....	69
4.1	<i>Das Gesamtkollektiv</i> .....	72
4.1.1	Epidemiologie .....	72
4.1.2	Chirurgische Therapie .....	73
4.1.3	Tumorlokalisation, Histologie, Tumorstadien .....	73
4.1.4	Überleben .....	74
4.2	<i>Gruppe I: Patienten mit präoperativem UICC-Tumorstadium I (cT1/2N0M0)</i> .....	74
4.2.1	Tumorlokalisation, Stadienverteilung und chirurgische Therapie .....	74
4.2.2	Überlebensanalyse.....	75
4.2.3	Prognostische Parameter .....	77

---

4.3	<i>Gruppe II: Vergleich von Patienten mit präoperativem UICC-Stadium II/III (cT3/4 oder cN+) mit und ohne neoadjuvante Therapie</i> .....	79
4.3.1	Präoperativer Gruppenvergleich .....	79
4.3.2	Neoadjuvante und chirurgische Therapie.....	80
4.3.3	Remissionsgrad und Downstaging.....	81
4.3.4	Überlebensanalyse.....	84
4.3.5	Prognostische Faktoren.....	86
4.4	<i>Kritische Betrachtung und Analyse von Fehlerquellen</i> .....	88
5	Zusammenfassung .....	90
6	Literaturverzeichnis.....	92
7	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen .....	104
7.1	<i>Verzeichnis der Tabellen</i> .....	104
7.2	<i>Verzeichnis der Abbildungen</i> .....	105
8	Abkürzungsverzeichnis .....	107
9	Danksagung.....	1099

# 1 Einleitung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Analyse der Daten von 1263 Patienten, welche in den Jahren von 1982 - 2006 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München auf Grund eines Rektumkarzinoms operiert worden sind. Dabei interessierten uns die chirurgisch-onkologischen Ergebnisse der Patienten, im Speziellen das krankheitsfreie Überleben und die Lokalrezidivrate, sowie die Identifikation von Prognosefaktoren. Untersucht wurden neben dem Gesamtkollektiv die beiden Subgruppen:

1. **Patienten mit einem Frühbefund (cT1/2N0M0-Tumor, bzw. UICC I)** und
2. **Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Befund (cT3/4NxM0 oder cTxN+M0-Tumor, bzw. UICCII/III)**

Im **Gesamtkollektiv** interessierte uns die Frage, inwieweit sich die Prognose von Patienten mit Rektumkarzinom über den Zeitraum 1982 bis 2006 verändert hat.

## 1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt im gastrointestinalen Trakt weltweit die häufigste Krebserkrankung dar. Es ist selten in den Entwicklungsländern, aber eine der häufigsten malignen Erkrankungen in den Industrienationen (Stewart and Kleihues, 2003, S. 198).

### **USA**

Die aktuellsten epidemiologischen Daten stammen aus den USA. Dort war das kolorektale Karzinom in den Schätzungen der American Cancer Society mit 148.810 erwarteten Neuerkrankungen und 49.960 Todesfällen für das Jahr 2008 sowohl der dritthäufigste Tumor, als auch die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache (nach dem Lungen- und Prostatakarzinom der Männer, bzw. dem Lungen- und Mamma-Karzinom der Frauen). Dabei werden die Karzinome als zu 72% im Kolon und zu 28% im Rektum lokalisiert angegeben (American Cancer Society, 2008, S. 3).

Allerdings ist das Auftreten regional sehr verschieden und diese regional unterschiedliche Inzidenz zeigt sich sowohl innerhalb der USA (American Cancer Society, 2008, S. 5), als auch weltweit (Hamilton et al., 2000, S. 105; Stewart and Kleihues, 2003, S.182).

## Deutschland

Im Gegensatz zu den Zahlen aus den USA steht das kolorektale Karzinom in Deutschland nach den Schätzungen des Robert Koch Instituts bei beiden Geschlechtern sowohl in der Häufigkeit der Erkrankung (nach dem Bronchial-, bzw. Mammakarzinom), als auch in der Häufigkeit der krebsbedingten Todesursachen an zweiter Stelle. Die geschätzten Erkrankungsraten von Männern und Frauen, welche bis zu Beginn der 90-er Jahre stetig zugenommen hatten, stagnieren seit diesem Zeitpunkt auf hohem Niveau (Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34). Das Risiko, im Laufe seines Lebens an einem KRK zu erkranken, liegt innerhalb Deutschlands zur Zeit etwa bei 6% (Knöpnadel et al., 2003, S. 270): Im Durchschnitt erkranken Männer mit 69 Jahren und Frauen mit 75 Jahren (Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34). Deutschland weist im internationalen Vergleich, innereuropäisch wie weltweit, die höchste Neuerkrankungsrate auf (Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34f).

Im Gegensatz zur stagnierenden Zahl der jährlichen Neuerkrankungen nimmt die Sterberate für beide Geschlechter bereits seit Mitte der 80-er Jahre stetig ab. Die kumulierte relative 5-JÜR für Männer und Frauen wird mit 60% angegeben (Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34). Die Lebenserwartung Darmkrebserkrankter hat sich im Verlauf der Zeit deutlich verbessert und beträgt im Mittel bei beiden Geschlechtern 6 Jahre. Nach wie vor ist das Überleben stark davon abhängig, in welchem Stadium die Krankheit diagnostiziert wird. In Anbetracht der relativen Zunahme der älteren Bevölkerungsgruppen steigen jedoch absolut betrachtet die Zahl der jährlichen Todesfälle an Darmkrebs weiterhin an (Knöpnadel et al., 2003, S. 271).

### 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Da das kolorektale Karzinom eine Erkrankung des höheren Alters ist - Inzidenz und Mortalität verdoppeln sich bei den über 50-jährigen alle 10 Jahre (Flieger et al., 2003, S.1902) - steigt die Zahl der Erkrankungen auch mit dem zunehmenden Alter der Bevölkerung. Aber auch andere Risikofaktoren sind beschrieben: Neben der Zugehörigkeit zu einer der drei großen bekannten Risikogruppen:

- Personen mit hereditärem Syndrom, welches für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms prädestiniert,
- Personen mit familiär gehäuften Auftreten kolorektaler Karzinome und
- Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen,

sind es v.a. lebensstilassoziierte Faktoren, und hier insbesondere die Ernährung, welche das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, signifikant erhöhen (Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34; Knöpnadel et al. 2003, S. 270f).

### 1.2.1 Familiäre Vorbelastung und hereditäre Syndrome

Das größte individuelle Risiko bergen genetische Faktoren, verantwortlich für 10-20% der kolorektalen Karzinome (Lynch und Lynch, 1998, S. 482). Die sämtlich dem autosomal-dominanten Erbgang folgenden hereditären Syndrome gehören zu den mit am besten untersuchten Erbkrankheiten der Medizin. Die zwei wichtigsten:

- Die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist gekennzeichnet durch das Auftreten von 100 und mehr Polypen im gesamten kolorektalen Trakt, deren Entartungsrisiko bis zum 40. Lebensjahr bei nahezu 100% liegt, und zählt damit zu den obligaten Präkanzerosen. Auch extrakolonische Manifestationen der FAP (Gardner-/ Turcot-Syndrom) gehen mit einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko einher.
- Das Hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC, auch Lynch-Syndrom) sorgt bei Nachkommen eines Betroffenen für ein 50% Risiko, bei den Genträgern selbst für ein 100% Risiko ein KRK zu entwickeln. Es ist assoziiert mit dem erhöhten Auftreten von Endometriumskarzinom (43%), gefolgt von Magen-, Urothel- und Ovarial-Karzinom (19-9%) (Aarnio et al., 1995, S.430).

Mit einer geringeren Gefahr der Entartung verbunden sind die hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Hierzu gehören das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom.

kolorektale Karzinome in der Familienanamnese, besonders bei Verwandten 1. Grades tragen ebenfalls zu einem signifikant erhöhten Risiko bei, selbst ein KRK zu entwickeln. Weitere Risikoerkrankungen sind kolorektale Adenome und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, insbesondere die Colitis ulcerosa (Porschen & Strohmeyer, 1991, S. 1682f; Hamilton et al, 2000, S. 106; Krebs in Deutschland 2003–2004, 2008, S. 34).

### 1.2.2 Lebensstil

Bei Betrachtung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten muss beachtet werden, dass zwischen den schädigenden Einflussfaktoren und dem Auftreten der ersten Krebszelle 10-20 Jahre liegen und bis zur klinischen Manifestation dann weitere 10-20 Jahre angenommen werden können. Es sind hier also die Lebenssituation und die Einflussfaktoren von vor 20-40 Jahren in Betracht zu ziehen.

Diverse Studien haben den Zusammenhang von Lebensstil-gebundenen Krankheiten mit einem signifikant erhöhten Risiko für das kolorektale Karzinom aufgezeigt: neben Alter scheinen BMI und Übergewicht entscheidende Faktoren, die sich auf das Risiko für ein Kolonkarzinom auswirken (Bergström et al., 2001, S. 427; Pischon et al., 2008, S. 3259;

Takahashi et al., 2007, S. 131). Auch Hyperinsulinämie scheint das Risiko für ein KRK zu erhöhen (Jenab et al., 2007, S. 375), während fehlende körperliche Aktivität und Fitness sich zwar auf das Risiko eines Kolonkarzinoms, aber weniger auf das Risiko, ein Rektumkarzinom zu entwickeln, auswirken (Chao et al., 2004, S. 2193; Friedenreich et al., 2006, S. 2402ff). Entgegengesetzt dazu bewirkt übermäßiger Alkoholkonsum besonders eine Risikoerhöhung für das Entstehen eines Rektumkarzinoms (Ferrari et al., 2007, S. 2070f). Auch das Rauchen scheint mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher zu gehen (Stewart & Kleihues, 2003, S. 199; Mizoue et al., 2006, S. 37; v.d. Hel et al., 2003, S. 295) und führt zudem zu einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate (Chao et al., 2000, S. 1890ff). Weitgehend als gesichert gilt heute, dass eine fett- und fleischreiche Ernährung - v.a. rotes und verarbeitetes Fleisch - (Chao et al., 2005, S. 179f; Sandhu et al., 2001, S. 444) und eine ballaststoffarme Ernährung (Bingham et al., 2003, S. 1500) zu erhöhtem Krebsrisiko führen (Hamilton et al., 2000, S.106; Stewart & Kleihues, 2003, S. 199).

Dahingegen gelten eine fett- und fleischarm, ballaststoffreiche, salat- und gemüsereiche Kost und eine schnelle Stuhlpassage als protektiv und werden den Leitlinien entsprechend empfohlen (Schmiegel et al., 2008, S. 1).

### 1.3 Pathologie

#### 1.3.1 Dysplasie-Karzinom-Sequenz

Für das kolorektale Karzinom gilt das Konzept der Adenom-Karzinom-Sequenz als gesichert. Der Karzinomentstehung geht eine Epitheldysplasie (als neoplastische Epithelproliferation ohne Invasion), zu 90% der Fälle in Form von Adenomen, voran. Nach dem Tumorprogressionsmodell führt eine Akkumulation von genetischen Veränderungen zu einer Tumorprogression vom Normalgewebe bis zum Karzinom, welche im Regelfall über 10 Jahre dauert. Diese genetischen Veränderungen betreffen v.a. die Aktivierung von Onko-Genen und die Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen, die nach Erreichen einer kritischen Anzahl die Transformation vom kontrollierten zum malignen Wachstum verursachen (Fearon und Vogelstein, 1990, S. 764f).

#### 1.3.2 Lokalisation

Knapp 60% aller KRK finden sich im Rektum und Sigma. An zweiter Stelle steht der proximale Abschnitt mit 13% im Zökum und 9% im Kolon ascendens. Seltener ist das Kolon transversum (11%) oder das Colon descendens (6%) Sitz des Tumors. Mehrfachkarzinome liegen in etwa 2-3% der Fälle vor (Schalhorn et al., 2006, S. 125).

### 1.3.3 Histologie

Die histologische Einteilung erfolgt nach der WHO. Den Hauptanteil bei den kolorektalen Karzinomen haben dabei die

- Adenokarzinome (85-90%) - tubulär, zirkulär oder papillär wachsend.

Des Weiteren finden sich:

- muzinöse Adenokarzinome (5-10%) mit mehr als 50% extra-zellulärer muzinöser Tumormasse,
- Siegelringkarzinome (1%), häufig assoziiert mit Colitis ulcerosa,
- Plattenepithelkarzinome (<1%), häufiger bei Karzinomen des Analkanals,
- adenosquamöse Karzinome (<1%), zu den Adenokarzinomen gehörend, aber Anteile eines Plattenepithelkarzinoms aufweisend,
- kleinzellige Karzinome (<1%), zu den hochmalignen neuroendokrinen Tumoren zählend, und
- undifferenzierte Karzinome (1%), die sich als maligne epitheliale Tumoren ohne jegliche Differenzierungszeichen präsentieren (Prozentangaben aus: Hirner & Weise, 2008, S. 616).

### 1.4 Anatomie des Rektums

Die UICC definiert das „anatomische Rektum“ von der Linea dentata 12 cm nach oral, gemessen mit dem starren Rektoskop. Bemisst man die Länge von der Anokutanlinie bis zur Linea dentata (Analkanal) mit ca. 4 cm, beträgt die Gesamtlänge des Rektums vom rektosigmoidalen bis zum anokutanen Übergang 16 cm. Die Abgrenzung des oralen Randes ist fließend zwischen Promontorium und peritonealer Umschlagfalte, kennzeichnend ist der Verlust des dorsalen Mesenteriums. Distal der Kohlrausch-Falte in etwa 10 cm Höhe ab ano ist das Rektum zur Ampulla recti erweitert und läuft trichterförmig in den Analkanal aus. Als chirurgische Grenze nach aboral dient die Linea dentata.

Das Rektum wird aus therapeutischen Gründen in 3 Drittel eingeteilt (distales Drittel: 0-6cm, mittleres Drittel 6-12 cm und proximales Drittel 12-16 cm). In den beiden proximalen Dritteln weist das Rektum ventral einen peritonealen Überzug auf, der im Bereich der Umschlagfalte beim Mann auf die Harnblase (Excavatio rectovesicalis), bei der Frau auf die Vaginal- und Uteruswand (Excavatio rectouterina) übergeht.

Die arterielle Versorgung erfolgt über die unteren Rami sigmoidales und die A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior, die beiden Aa. rectalis mediae und die beiden Aa. rectalis inferiores aus der A. iliaca interna. Analog verlaufen die 3 Hauptvenen: die V. rectalis superior drainiert in die Pfortader und die Vv. rectalis inferior leiten über die V. iliaca interna ins Cavastromgebiet.

### 1.5 *Tumordissemination und Metastasierung*

Das kolorektale Karzinom breitet sich in das perirektale oder parakolische Fettgewebe und weiter in benachbarte Strukturen aus. Mit Übergreifen des Tumors auf die Submukosa werden Lymphbahnen und Blutgefäße erreicht und können dementsprechend metastasieren. Eine lymphogene Metastasierung beginnt in der Regel mit Infiltration der Tumorzellen in die Submukosa. Proximal lokalisierte Karzinome metastasieren in Richtung des Pfortadergebiets entlang der V. rectalis superior und V. mesenterica inferior. Distal gelegene Tumoren metastasieren auch über das Abflussgebiet der V. iliaca interna und V. cava inferior.

Die hämatogene Metastasierung des Rektumkarzinoms erfolgt, den oben beschriebenen Blutabflusswegen entsprechend, nach dem sogenannten Kaskaden-Prinzip: Bei Abfluss über das Pfortadersystem - zuerst in Leber und Lunge, anschließend in die übrigen Organe, v.a. Skelett, Nebenniere und Gehirn. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann eine peritoneale Tumoraussaat auftreten. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom ist das Rektumkarzinom mit einer höheren Anzahl an Lungenmetastasen assoziiert.

Bei etwa einem Drittel der Patienten ist das Rektumkarzinom bei der Erstdiagnose noch auf die Darmwand beschränkt, etwas über ein Drittel der Patienten haben bereits Lymphknotenmetastasen und bei knapp einem Viertel der Patienten liegt bereits eine Fernmetastasierung vor (Hermanek P jr. et al., 1994, S. 295).

### 1.6 *Morphologie und Differenzierungsgrad*

Das histologische Grading teilt die Tumore nach ihrem histologischen Differenzierungsgrad ein, wobei folgende Abkürzungen gebräuchlich sind:

- G1 gut differenzierte
- G2 mäßig differenzierte
- G3 schlecht differenzierte und
- G4 undifferenzierte Karzinome.

Während G1 und G2 zu den Low-grade-Karzinomen mit besserer Prognose zählen, gehören G3 und G4 zu den high-grade- / high-risk-Karzinomen mit vergleichsweise schlechterer Prognose.

### 1.7 *TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung nach UICC 2009* (nach: TNM Classification of Malignant Tumours 2010 (7.Edition))

Die stadiengerechte Einteilung des kolorektalen Karzinoms erfolgt über das TNM-System der UICC, welche unmittelbare Bedeutung für Therapie und Prognose der Erkrankung hat,

---

wohingegen die Klassifikation nach Dukes im europäischen Raum nur noch selten Anwendung findet.

Das TNM-System:

**T Primärtumor**

- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert die Muscularis mucosa und reicht in die Submucosa
- T2 Tumor infiltriert die Submucosa und reicht in die Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria und die Subserosa, reicht bis in perikolisches/perirektales Gewebe
- T4a Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum
- T4b Tumor infiltriert benachbarte Organe
- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

**N Regionale Lymphknoten**

- N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
- N1a Metastasen in 1 regionalen Lymphknoten
- N1b Metastasen in 2 bis 3 regionalen Lymphknoten
- N1c Satellitenläsionen ohne regionalen Lymphknotenbefall
- N2a Metastasen in 4 bis 6 regionalen Lymphknoten
- N2b Metastasen in 7 oder mehr regionalen Lymphknoten
- Nx Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden

**M Fernmetastasen**

- M0 keine Fernmetastasen bekannt
- M1a Fernmetastasen in 1 Organen
- M1b Fernmetastasen in 2 oder mehr Organen, oder Infiltration des Peritoneum

Stadiengruppierung nach UICC 2010

Stadium I	T1-2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium IIIA	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3-4a	N1	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b

*1.8 Klinik und präoperatives Staging**1.8.1 Symptomatik und Vorsorgeprogramm*

Da es keine zuverlässigen Frühsymptome gibt, werden die meisten kolorektalen Karzinome oft in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. V.a. das Rektumkarzinom zeigt sich oft zunächst durch Blutbeimischungen im Stuhl (DD zu Hämorrhoiden, die somit immer eine weiterführende Diagnostik erfordern!). Weiterhin können plötzliche Veränderungen der Stuhlgewohnheiten im Alter über 40 (Symptom des falschen Freundes: Flatus mit Stuhlabgang infolge eines schlaffen Sphinktertonus), Leistungsminderung, Ermüdung, Gewichtsreduktion, Obstipation, zum Teil abwechselnd mit Durchfällen, auftreten. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen, kann ein Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung bestehen oder der Stuhl wird „bleistiftförmig“. Ileus-Symptomatik und chronische Blutungsanämie, Schmerzen oder ein tastbarer Tumor sind bereits Spätsymptome bei fortgeschrittener Erkrankung.

Da das KRK zu den häufigsten Tumorerkrankungen gehört, die Klinik aber besonders im gut therapierbaren Frühstadium äußerst unspezifisch ist, wurde in Deutschland seit 1977 ein Vorsorgeprogramm eingeführt, welches ab dem 45. Lebensjahr einen jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl und eine digital-rektale Untersuchung beinhaltet. Im Jahr 2002 wurde der Beginn der Vorsorge auf das 50. Lebensjahr heraufgesetzt, darüber hinaus aber durch eine Vorsorgekoloskopie in jeweils 10-jährigem Abstand ab dem 55. Lebensjahr erweitert. Neben diesen Screeninguntersuchungen stehen im Einzelfall, je nach Fragestellung oder

---

innerhalb entsprechender Studien auch weitere Untersuchungsmöglichkeiten wie CT, MRT oder molekulare Screeningverfahren zur Verfügung. Gesonderte Empfehlungen geben die Leitlinien für Personen, die Risikogruppen angehören (Schmiegel et al., 2008, S. 5ff).

### 1.8.2 Diagnostik

Eine exakte prätherapeutische Diagnostik ist Grundlage einer effektiven onkologischen Therapie. Entscheidend sind v.a. folgende Kriterien:

- die Tumorlokalisation,
- das prätherapeutische Staging (bzw.Re-Staging nach neoadjuvanter RCTx),
- die histologische Klassifizierung des Tumors,
- das individuelle Risikoprofil des Patienten und
- die Sphinkterfunktion.

Die Aufgabe des prätherapeutischen Staging ist es, nach Möglichkeit alle erforderlichen Informationen über Tumorausbreitung, Operabilität, Metastasierung und das eventuelle Vorhandensein von synchronen Zweit- oder Dritt-Tumoren zu liefern. Die Leitlinien (Schmiegel et al., 2008, S. 18ff) sehen dabei in Übereinstimmung mit dem Stand der aktuellen Forschung folgende Untersuchungen vor:

- Die digital rektale Untersuchung ermöglicht eine orientierende Beurteilung der Sphinkterfunktion und – bei tiefsitzenden Rektum-Karzinomen – auch der Tiefeninfiltration. Nach Mason unterscheidet man 5 Stadien. Diese Klassifikation beruht auf der manuellen Verschieblichkeit des Tumors gegenüber der Rektumwand bzw. dem Grad der Fixierung gegenüber den umgebenden Organen. Trotzdem spielt die Mason-Klassifikation aufgrund der mangelnden Objektivität, Überprüfbarkeit, fehlender Dokumentationsmöglichkeiten und der Restriktion auf distal lokalisierte Tumoren klinisch keine Rolle (Ghadimi et al., 2003, S. 186).
- Die rektale Endosonographie ist gerade beim Rektumkarzinom von zentraler Bedeutung, da sie zur Einschätzung der Tiefe der Rektumwandinfiltration und eines potentiellen regionalen Lymphknotenbefalls dient. Sie hat auf Grund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität maßgeblichen Einfluss auf die jeweilige operative Verfahrenswahl.
- Zwingend ist die komplette Koloskopie mit Biopsie. Sollte durch eine Stenose der Darm nicht passierbar sein, sollte die Koloskopie auch nach der Operation nachgeholt werden, da nur so synchrone Tumoren (in bis zu 5% der Fälle vorhanden) ausgeschlossen werden können (Schmiegel et al., 2008, S. 18).

- Empfohlen ist weiterhin speziell für Rektumkarzinome die starre Rektoskopie, welche eine genaue Bestimmung des (ggf. therapieentscheidenden) Abstandes des distalen Tumorrandes von der Linea dentata ermöglicht.
- Die Bestimmung des CEA fungiert v.a. als prognostischer Parameter und als Frühindikator eines Tumorrezidivs und sollte deshalb präoperativ unbedingt bestimmt werden.

Als orientierende Untersuchung des Abdomens v.a. bei fortgeschrittenen Rektumtumoren und zur Metastasensuche dienen:

- eine Becken-Computertomographie zur Abgrenzung gegenüber umgebenden knöchernen Strukturen und benachbarten Organen (Vagina, Uterus, Harnblase, Prostata und Samenbläschen),
- eine Abdomensonographie zum Ausschluss von Lebermetastasen, Aszites, sowie hinweisgebend für ein möglicherweise organüberschreitendes Tumorwachstum, und
- ein Röntgen-Thorax in 2 Ebenen zum Ausschluss von Lungenmetastasen.

Unterschiedlich wird der Wert der MRT eingeschätzt: während es beispielsweise in Norwegen allgemein für das Rektumkarzinom eingesetzt werden soll (Kjellmo & Drolsum, 2007, S. 2824), ist der Einsatz in Deutschland v.a. abhängig von der Gerätequalität. Im Klinikum rechts der Isar gehört es zur Routinediagnostik bei Tumoren ab uT2. Man erhofft sich vom MRT einen zusätzlichen Informationsgewinn zur Unterscheidung zwischen Tumoren der uT2- und uT3-Kategorie und das Verhindern eines Overstaging mit der Konsequenz der neoadjuvanten Übertherapie.

Während im Rahmen des Primärstaging keine Indikation zur Durchführung einer PET besteht, besitzt sie ihren Stellenwert v.a. bei der Metastasensuche oder Rezidivdiagnostik im Rahmen der Nachsorge. Wenngleich sie keinen prädiktiven Wert bezüglich dem Response bei neoadjuvanter Therapie zu haben scheint (Wieder et al., 2007, S. 883), erlaubt sie jedoch möglicherweise weitere Rückschlüsse bezüglich des Therapieansprechens des Tumors nach neoadjuvanter RCTx (Rosenberg et al., 2009, S. 199, Jauch et al., 2005, S. 818).

### 1.9 Therapieentscheid

Entsprechend den Ergebnissen des klinischen Stagings erfolgt nach folgendem Algorithmus der Therapieentscheid. Die Abbildung 1 zeigt das derzeitige Vorgehen bei gesichertem Rektumkarzinom im Klinikum rechts der Isar.

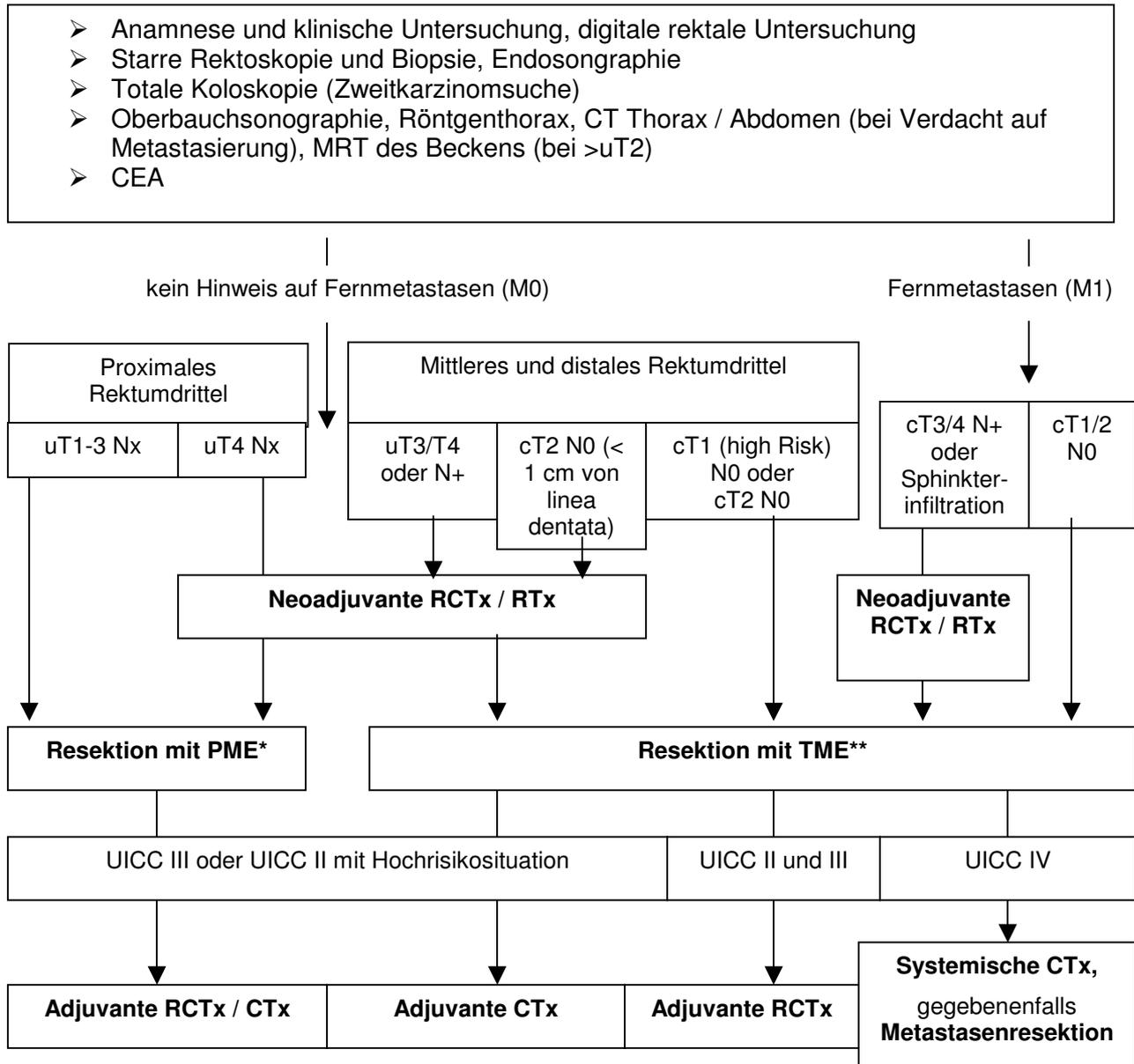


Abbildung 1: Derzeit gültiger Algorithmus zum Therapieentscheid am Klinikum rechts der Isar

\* PME: partielle mesorektale Exzision  
 \*\* TME: totale mesorektale Exzision  
 (Erläuterungen zu beiden Termini finden sich im folgenden Kapitel)

## 1.10 Therapie

### 1.10.1 Chirurgische Therapie

Ziel der kurativen chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms ist die R0-Resektion des Primärtumors verbunden mit einer radikalen Lymphadenektomie bei gleichzeitigem Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität. Beim Rektumkarzinom bedeutet das v.a. den

Erhalt der Kontinenzfunktion. Durch die radikale Lymphadenektomie lässt sich erstens eine bereits stattgehabte Lymphknotenmetastasierung, wie sie in fast der Hälfte aller Fälle vorliegt, chirurgisch therapieren, zweitens ist sie die Grundlage für die exakte Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation und damit ausschlaggebend für die Entscheidung zur adjuvanten Therapie. Als Mindestanforderung gelten gemeinhin 12 zu entfernende Lymphknoten (Schalhorn et al., 2006, S. 129).

Vorrangiges Prinzip bei jeder Operation ist die „no-touch-isolation-technique“, d.h. eine möglichst geringe intraoperative Tumormanipulation. Dies soll eine Tumorzellaussaat verhindern, die als Ausgangspunkt von Fernmetastasen gilt. Zweites wichtiges Prinzip ist die „en-bloc-Entfernung“ des gesamten Tumorsektats einschließlich des kompletten Lymphknotenpakets. Dies geschieht unter Schonung autonomer Nervenstränge, wie v.a. Plexus hypogastricus und Nervi hypogastrici.

Ein entscheidender Fortschritt in der Chirurgie des Rektumkarzinoms war die Einführung der inzwischen zum Standard zählenden totalen mesorektalen Exzision (TME) beim Karzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels und der partiellen mesorektalen Exzision (PME) beim Karzinom des oberen Rektumdrittels. Die Technik der TME wurde erstmals durch Heald im Jahr 1982 beschrieben (Heald et al., 1982, S. 613ff). Sie basiert darauf, dass das Mesorektum komplett entfernt wird. Es beinhaltet potentiell Lymphknoten- oder Mikrometastasen, die bei früherer „traditioneller“ Chirurgie oft im Becken belassen wurden und so für hohe Lokalrezidivraten sorgten. Im Rahmen der TME wird jetzt das gesamte Mesorektum um vorgegebene Hüllfaszien herum mit allen Lymphknoten und –gefäßen und den zu- und abführenden Blutgefäßen entfernt. Operiert wird dabei in den vorgegebenen Hüllfaszien, wodurch ein blutungsarmes Operieren möglich ist. Während in früheren Studien die Lokalrezidivrate bei nicht standardisierter konventioneller Operationstechnik zwischen 15 und 45% variierte (Harnsberger et al., 1994, S. 83; Phillips et al., 1984, S.14; Kapiteijn et al., 1998, S. 530), sanken diese Raten bei Anwendung der TME auf 10% oder weniger (Mac Farlane et al., 1993, S. 459; Aitken, 1996, S. 216; Heald & Ryall, 1986, S. 1481; Heald et al., 1998, S. 894). Die letztgenannte Studie berichtet auch über eine 30%-ige Erhöhung der allgemeinen- und tumorspezifischen Überlebensrate. Ähnliche Ergebnisse fand auch die holländische Studie bei Auswertung von Daten aus zwei randomisierten Studien: Die Einführung der TME führte hier zu einer erniedrigten Lokalrezidivrate von 16% auf 9% und die Anwendung der TME erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten (Kapiteijn et al., 2002, S. 1145). Im Klinikum rechts der Isar wird die TME seit etwa 1990 eingesetzt.

## Operationsverfahren

Für die Therapie des Rektumkarzinoms sind folgende Operationsverfahren etabliert:

- Lokale Therapieverfahren wie die endoskopische Polypenabtragung und die endoskopische submuköse- oder Vollwandexzision für Low-risk-pT1-Rektum-Karzinome,
- limitierte Resektionen in palliativer Absicht unter teilweiser oder vollständiger Belassung des Lymphabflussgebietes,
- und radikale Resektionen.

Zu den radikalen Resektionen gehören die kontinenzerhaltenden Operationsverfahren, wie

- die anteriore Rektumresektion mit kolorektaler Anastomose und
- die tiefe anteriore Rektumresektion mit kolorektaler, koloanaler, kolopouchanaler oder intersphinktärer Anastomose.

Bei entsprechender Indikation erfolgt die *nicht* kontinenzerhaltende

- abdominoperineale Rektumexstirpation (Operation nach Miles).

Als Rektumersatz kommt v.a. der koloanale Pouch als Seit- zu End-Anastomose, der J-Pouch oder eine transverse Koloplastie zum Einsatz.

Die Indikationen zu den einzelnen Operationen sind abhängig von der Lokalisation, dem aboralen Sicherheitsabstand und der Nähe, bzw. Infiltration des Sphinkterapparates. Bevorzugt wird die sphinktererhaltende anteriore oder tiefe anteriore Resektion, aber bei aboral unter 1 cm möglichem Sicherheitsabstand zur Linea dentata, einer Infiltration des Sphinkterapparates, vorbestehender Inkontinenz oder lokoregionärem Rezidiv muss eine abdominoperineale Rektumexstirpation erfolgen.

## Laparoskopische Chirurgie

Während die primär offene Rektumchirurgie allgemein Routine ist, ist die Anwendung laparoskopischer Verfahren bisher kein allgemeiner Standard. Neben den Vorteilen eines minimal invasiven Eingriffes (geringerer postoperativer Schmerz, frühere Patientenmobilisierung, schnellere Wiederkehr einer regulierten Darmfunktion mit früherem Kostenaufbau, kürzere Hospitalisierung) sind die entscheidenden Outcome-Parameter (rezidivfreies- und allgemeines Langzeitüberleben) weiter Gegenstand laufender Studien (Ptok et al., 2006, S.711). Bisher deutet alles darauf hin, dass, in Expertenhänden, die laparoskopische Technik dem offenen Vorgehen gleichwertig ist. Coratti et al. fanden in ihrer Metaanalyse der Daten aus 7 prospektiven Studien mit 3580 Patienten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der tumorspezifischen Mortalität, dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen (Coratti et al., 2009, S. 377).

## **Operatives Vorgehen bei der primär offenen Chirurgie**

Zur operativen Vorbereitung vor einer Rektumresektion gehört trotz fehlender Evidenz eine orthograde Darmlavage mit ca. 2 l isotonischer Lösung peroral (ausgenommen bei Stenose) und eine perioperative Antibiotikaprophylaxe.

Für den gleichzeitigen Zugang von abdominal und perineal wird der Patient in Steinschnittlage gelagert. Standardzugriff ist die mediane Laparotomie unter linksseitiger Umschneidung des Nabels bis zur Symphyse. Es folgt die Exploration der Bauchhöhle zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose oder von Lebermetastasen und die Prüfung der lokalen Operabilität durch vorsichtige Palpation des Tumors.

Nach der Ligatur und Absetzung der A. und V. mesenterica inferior und der Lymphadenektomie nach distal, wobei das gesamte Lymphknotenpaket am Operationspräparat belassen wird (en-bloc-Prinzip), schließen sich die Mobilisation des Colon sigmoideums, descendens und der Flexura lienalis an.

Die Mobilisation des Rektums beginnt mit einer U-förmigen Umschneidung des Beckenbodenperitoneums in möglichst großem Abstand zum Tumor. Intraoperativ entscheidet sich endgültig, ob sich, bei Einhaltung der geforderten Sicherheitsabstände, eine kontinenserhaltende Resektion oder eine abdominoperineale Exstirpation anschließt.

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes, gemessen in vivo. Das Mesorektum sollte horizontal ohne proximalwärtige Ausdünnung durchtrennt werden (kein Coning). Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt die totale Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores. Bei Low-grade-Tumoren guter oder mäßiger Differenzierung des unteren Rektumdrittels ist ein Sicherheitsabstand von 1 cm in situ ausreichend. Als minimaler Abstand am frischen, nicht ausgespannten Präparat kann 1 cm gelten, um eine kontinenserhaltende Resektion zu ermöglichen. Bei High-grade-Tumoren (G3/4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben (Schmiegel et al., 2008, S. 21).

Es folgt die Wiederherstellung der Darmkontinuität zwischen Colon descendens und dem verbliebenen Teil des Rektums als End-zu-End- oder Seit-zu-End-Anastomose. Ein Ileostoma wird bei vorbehandelten Patienten und bei tiefer oder intersphinkterer Resektion angelegt, wo es, wie eine Meta-Analyse von Hüser et al. ergab, signifikant die klinisch relevanten Anastomoseninsuffizienzen und deren damit verbundenen Komplikationen reduzierte (Hüser et al., 2008, S. 52).

## Postoperative Komplikationen

Zu den wichtigsten postoperativen Komplikationen zählen neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Blutungen und Wundheilungsstörungen v.a. die Anastomosensuffizienz, die Stuhlinkontinenz und Störungen der Blasen- und Sexualfunktion. Die Letalität nach Rektumresektion liegt zwischen 0,5 und 3%.

### 1.10.2 Adjuvante Therapie

Die Einführung der adjuvanten Therapie ab Anfang der 90er Jahre ist nach der Durchsetzung der TME als ein weiterer entscheidender Fortschritt in der Therapie des Rektumkarzinoms zu werten. 1990 analysierte die NIH Consensus Conference die Daten der nordamerikanischen Chemotherapiestudien und ersah daraus die Indikation zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (NIH Consensus Statement, 1990, online).

Durch alleinige postoperative Strahlentherapie wurde, entsprechend der Tumorgöße, eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erreicht, das Risiko für ein Lokalrezidiv reduzierte sich um etwa 5% und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht (Budach et al., 1998, S. 41).

Die Arbeitsgemeinschaften der deutschen Krebsgesellschaft empfehlen daher seit 1999 die kombinierte Radio-Chemo-Therapie (RCTx) als adjuvante Standardtherapie für das fortgeschrittene Rektumkarzinom, um bei kurativ reseziertem Primärtumor (R0) bei Patienten im UICC-Stadium II (pT3/4, pN0, pM0) und III (pTx, pN1-3, pM0) die chirurgische Therapie durch Zerstörung eventueller Mikrometastasen und einzelner Tumorzellen zu komplettieren (Junginger et al., 1999, S. 698ff). In randomisierten Studien zeigte die kombinierte RCTx eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate von 6-10% gegenüber der chirurgischen Therapie alleine (Budach et al., 1998, S. 43 ff; Sauer, 2002, S. 9; Wolmark et al., 2000, S. 388).

Die adjuvante Therapie soll 4 - 8 Wochen postoperativ begonnen und über 6 Monate durchgeführt werden. Entsprechend dem NCI-Schema erfolgt zuerst die Applikation von zwei Chemotherapiezyklen 5-FU in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup>KO/Tag als Bolusapplikation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis 5 und 36 bis 40), gefolgt von der Radiotherapie. Das pelvine Lymphabflussgebiet erhält bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy und fünfmal wöchentlicher Bestrahlung eine Gesamtdosis von 45 Gy, anschließend erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis 50,4 Gy. In der ersten und fünften Bestrahlungswoche erhalten die Patienten eine simultane 5-FU-Chemotherapie über drei Tage in gleicher Dosierung und Applikationsform wie bei den initialen Kursen. Nach Beendigung der Radiotherapie folgen zwei weitere Kurse

Chemotherapie (Tag 134-138 und 169-173), allerdings mit einer reduzierten Dosis von 450 mg 5-FU/m<sup>2</sup>KO/Tag über fünf Tage. (Schmiegel et al., 2004, S. 49f; NIH Consensus Statement , 1990, online).

Als signifikanter Vorteil sowohl hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von Lokalrezidiven, als auch des Gesamtüberlebens erwies sich alternativ zur 5-FU-Bolusgabe eine niedrigdosierte 5-FU-Dauerinfusion in einer Dosierung von 225 mg/m<sup>2</sup>KO/Tag während der gesamten Bestrahlung (O'Connell et al., 1994, S. 502 ff).

### 1.10.3 Neoadjuvante Therapie

Für eine neoadjuvante Therapie sprechen v.a. strahlenbiologische Überlegungen:

- Präoperativ wird ein besseres Ansprechen der Tumorzellen erwartet, da postoperativ durch verschlechterte Durchblutung vermehrt hypoxische Verhältnisse im Tumorbett vorhanden sind.
- Die erforderliche Gesamtdosis zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ist damit geringer als bei postoperativer Therapie.
- Eine Verringerung der Tumorgöße erhöht die Chancen einer kurativen Resektion bzw. des Sphinktererhalts.
- Durch die Abtötung vitaler Tumorzellen wird das Risiko einer intraoperativen Verschleppung reduziert.
- Der Therapiebeginn wird nicht postoperativ durch eventuelle Wundheilungsstörungen verzögert.

Der schwedische Council of Technology Assessment in Health Care erstellte im Jahr 2003 einen umfassenden Bericht über alle Radiotherapiestudien. Die wichtigste Schlussfolgerung war, dass die präoperative Radiotherapie in einer biologisch effektiven Dosis von über 30 Gy das relative Risiko eines Lokalrezidivs um 50-70% vermindert, während dieses bei postoperativer Therapie und vergleichsweise höheren Dosen nur um 30-40% reduziert erscheint (Glimelius et al., 2003, S. 478).

Eine noch bessere lokale Tumorkontrolle erwartete man sich von der kombinierten Radio-Chemo-Therapie (RCTx). Die German Rectal Cancer Study Group verglich die Wirksamkeit der prä- versus der postoperativen Radiochemotherapie (Sauer et al., 2004, S. 1731ff) und die große vierarmige EORTC-22921 Studie untersuchte die Wirksamkeit von präoperativer Radio-, bzw. Radiochemotherapie jeweils mit oder ohne postoperative Chemotherapie (Bosset et al., 2006, S. 1114ff). Zusammenfassend zeigt sich auch hier, dass die präoperative multimodale Behandlung gegenüber der postoperativen insgesamt zu einer besseren lokalen Langzeit-Kontrolle des Tumors führt.

Auch in der Compliance und Toleranz ist die neoadjuvante der adjuvanten Therapie überlegen (Bosset et al., 2006, S. 1120).

Ziel der präoperativen Therapie ist es, durch eine Reduktion der Tumormasse, der Infiltrationstiefe und Invasionsbreite sowie der metastatischen Ausbreitung in Lymphknoten, Blut- und Lymphgefäßen zum Downsizing des Tumors zu führen und damit eine verbesserte Operabilität (sphinktererhaltende- oder R0-Resektion) zu erreichen (Liersch et al., 2003, S. 225). Daher ist sie Standard für cT3/T4-Tumore, wenn nach Information des präoperativen Stagings eine R0-Resektion nicht erreichbar erscheint. Hier kann v.a. die kombinierte RCTx nachweislich eine Tumorregression mit signifikant erhöhter Rate an kurativen Resektionen (Budach et al., 1998, S. 41; Glimelius et al., 2003, S. 479) erreichen.

Bei tiefsitzenden Tumoren, die der Chirurg als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, führt die neoadjuvante RCTx zudem zu einer Verdopplung der Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren im Vergleich zur sofortigen Operation (Sauer et al. 2004, S.1737; Küchenmeister et al., 2000, S. 561).

Wird eine neoadjuvante Therapie bei niedrigeren Tumor-Stadien (cT1-3) eingesetzt, besteht ihr vorrangiges Ziel in der Vernichtung von Mikrometastasen im umgebenden Gewebe des Resektionsgebietes und in den Lymphknoten. Dadurch erhofft man sich eine Verringerung des Risikos einer Tumorzell dissemination und damit eine Senkung der Lokalrezidivrate. In einigen Studien konnte diese, bzw. eine verbesserte Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie im Vergleich zur adjuvanten nachgewiesen werden (Glimelius et al., 2003, S. 479; Frykholm et al., 1993, S. 564; Sauer et al., 2004, S. 1738).

Ein Nachteil der neoadjuvanten Therapie ist ein möglicher systemischer Tumorprogress während der Vortherapie, der aber, in Kombination mit den Vorteilen, vermutlich höchstens für sehr wenige Patienten von prognostischem Nachteil ist (Gretschel et al., 2000, S. 450). Schwerer wiegt das potentielle „Overstaging“ von ca. 15-20% der Patienten (Kauer et al., 2004, S.1075) und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor diagnostiziert wurde.

Entsprechend den Leitlinien gilt heutzutage die neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III als Standard. Sie besteht entweder aus einer Radio- oder einer kombinierten Radio-Chemo-Therapie. Z. Zt. existieren beide Schemata nebeneinander:

- Alleinige Radiatio: Der Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an fünf aufeinander folgenden Tagen folgt innerhalb kurzer Zeit die Operation. Diese präoperative kleinvolumige hypofraktionierte Strahlentherapie lokal fortgeschrittener

Rektumtumoren führt nachweislich bei moderater Toxizität trotz des kurzen Zeitintervalls bis zur Operation bereits zu einem Downstaging (Lammering et al., 2000, S. 556; Ommer et al., 2002, S. 302) und einer signifikanten Reduzierung der Lokalrezidivrate (Swedish rectal Cancer Trial, 1997, S. 982). Die umfangreichste Studie zur Therapie der neoadjuvanten Kurzzeitbestrahlung bei Rektumkarzinom stellt die holländische Multicenterstudie dar, welche deren Effekt über alle Tumorstadien hin im Vergleich zur alleinigen Operation anhand der Daten von 1861 Patienten untersuchte (Kapiteijn et al., 2001, S. 638ff). Die Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft empfehlen heute die Kurzzeitbestrahlung v.a. als Option bei uT3- und/oder cT2,N+-Tumoren (Schmiegel et al., 2008, S. 28).

- Kombinierte Radio-Chemotherapie: Von wesentlicherer Bedeutung ist die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 50,4 Gy, kombiniert mit 6 Kursen 5-FU-basierter Chemotherapie (2 simultan zur Radiotherapie und 4 weitere postoperativ als adjuvante Chemotherapie). Die Operation folgt dann nach 4 - 6 Wochen. Diese Behandlung wird momentan für alle Tumoren im UICC-Stadium II und III, v.a. aber uT4-Tumoren und sphinkternahe Tumoren empfohlen (Schmiegel et al., 2008, S. 28f). Diese kombinierte RCTx zeigte im Gegensatz zur alleinigen RTx in verschiedensten europäischen Studien ein verbessertes Tumordownstaging, einen besseren histopathologischen Response und eine bessere lokale Tumorkontrolle. Bisher konnte aber kein signifikanter Vorteil hinsichtlich rezidivfreiem und allgemeinem Überleben nachgewiesen werden. Die Rate an Fernmetastasen bleibt ein zentrales, das Überleben limitierendes Problem (Glynne-Jones & Harrison, 2007, S. 1316).

Die neoadjuvante Behandlung als Standardtherapie des resektablen Rektumkarzinoms im Stadium II und III nach UICC wurde im Klinikum rechts der Isar seit 1997 routinemäßig eingesetzt.

### *1.11 Prognosefaktoren*

Die entscheidenden und allgemein anerkannten Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom sind das Tumorstadium nach UICC, darin inbegriffen die T-Kategorie (pT), das Vorhandensein regionaler Lymphknoteninfiltration (pN) oder/und Fernmetastasen (M), sowie die Resektionsrate (R). Das Grading (G), der Nachweis venöser (pV) und perinervaler Tumordinvasion und die Höhe des CEA-Spiegels korrelieren ebenfalls mit ungünstigem Verlauf.

Wichtig war der Nachweis, dass nicht nur die angewandte Operationstechnik, sondern auch Erfahrung und Qualität von Operateur und Klinik von signifikanter prognostischer Bedeutung sind (Hermanek, 1999, S. 560f). Allerdings scheint die allgemeine Behandlung der Rektumkarzinome in den letzten Jahren so weit standardisiert und verfügbar zu sein, dass eine neuere Untersuchung an deutschen Kliniken zu diesem Thema zu dem Schluss kam, dass die jährliche Anzahl von Operationen und damit die Erfahrung einer Klinik keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben und die Lokalrezidivrate hat (Engel et al., 2005, S. 519).

Als einer der wichtigsten prognostischen Parameter hat sich seit der Erstbeschreibung seiner klinischen Bedeutung 1986 der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) erwiesen: Nagtegaal und Quirke fanden in ihrem Review zur Rolle des CRM in der Behandlung des Rektumkarzinoms, dass der prädiktive Wert des CRM bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven nach neoadjuvanter Therapie (RTx wie RCTx) wesentlich höher ist als nach primärer Operation. Ein nicht tumorfreier Resektionsrand zeigte sich signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Fernmetastasen und dem allgemeinen Überleben der Patienten (Nagtegaal und Quirke, 2008, S. 303).

Weiterhin verschlechtert sich beim Rektumkarzinomen die Prognose je distaler der Tumor und je fixierter er ist. Die Infiltrierung der Nachbarorgane ist v.a. dann prognostisch ungünstig, wenn die Entfernung nicht en-bloc mit dem Ergebnis R0 möglich ist. Außerdem ist nicht nur der longitudinale Sicherheitsabstand von über 2 cm bedeutsam, sondern auch der laterale, der nur bei vollständiger Entfernung des Mesorektums gesichert werden kann. Notoperationen, besonders bei Ileus, haben eine schlechtere Prognose als elektive Eingriffe. Es gibt inzwischen diverse Studien die mit Erfolg nach mikrobiologischen und genetischen Markern mit prognostischem Aussagewert suchen (Lin et al., 2007, S. 498). Es fand sich, dass die Telomerlänge und die Expression der humanen Telomerase reverse Transkriptase hTERT signifikant mit dem Überleben korreliert (Rosenberg et al., 2003, S. 1811), ebenso scheint die Cytokeratin-20 reverse Transkriptase Polymerase Ketten-Reaktion in peritumoral gelegenen histopathologisch tumorfreien Lymphknoten prognostische Signifikanz für das Überleben von Patienten mit negativem Lymphknotenstatus zu besitzen (Rosenberg et al., 2002, S. 1053). Auf der Suche nach aussagekräftigen Parametern hinsichtlich des Ansprechens eines Patienten auf die neoadjuvante Therapie, welche sich ihrerseits als hoch signifikanter Parameter für das Überleben erwies (Rosenberg et al., 2007, S. 11f), zeigten sich eine Reihe von 42 Genen, die ihre Rolle entweder im Zellkern, im interzellulären Transport oder in der Regulation der Apoptose spielen, als prognostisch aussagekräftig (Rimkus et al., 2008, S. 53).

---

### 1.12 Fragestellung

Ziel dieser Untersuchung ist die Auswertung der über den Zeitraum von 25 Jahren operierten Patienten mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom. Folgende Fragestellungen haben uns interessiert:

1 **zum Gesamtkollektiv:**

- Hat sich das tumorspezifische Überleben und das Rezidivrisiko der Patienten über den Zeitraum von 25 Jahren verändert?

2 **zu Patienten mit einem cT1/2 N0 M0 Tumor (UICC I):**

- Wie ist das Überleben der Patienten nach radikaler Resektion?
- Welche Prognosefaktoren lassen sich identifizieren?
- Haben die Patienten nach Lokalexzision ein vergleichbares Outcome?

3 **zu Patienten mit einem cT3/4 Nx M0 oder cTx cN1/2 M0-Tumor (UICC II / III):**

- Wie ist das Überleben der Patienten nach radikaler Resektion?
- Welche Prognosefaktoren lassen sich identifizieren?
- Welchen Einfluss hat die Einführung der neoadjuvanten Therapie auf die Lokalrezidivrate und das Überleben der Patienten?

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Patienten des Gesamtkollektivs

Für die Auswertung standen Daten von 1263 Patienten zur Verfügung, welche in den Jahren von 1982 bis 2006 im Klinikum rechts der Isar in München auf Grund eines Rektumkarzinoms operiert und in der kolorektalen Datenbank prospektiv dokumentiert wurden. In der Zeit von 1982 bis 1990 wurden jährlich durchschnittlich 34 Patienten operiert, in den Jahren ab 1991 waren es durchschnittlich 63 pro Jahr, wobei das Jahr 2006 für diese Auswertung nur bis in den Monat Mai erfasst wurde.

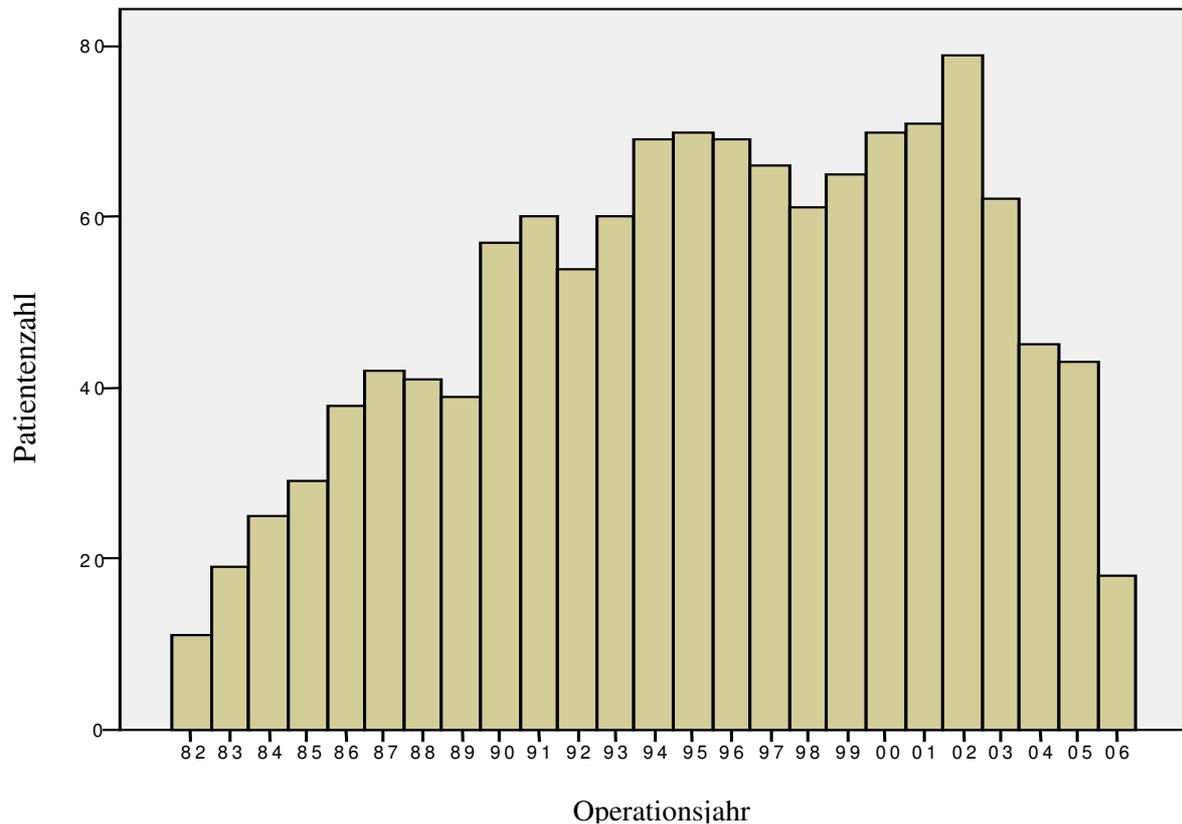


Abbildung 2: Patientenzahlen geordnet nach den Operationsjahren 1982 – 2006 (Mai)

Bei den 1263 Patienten handelt es sich um 775 Männer (61,4%) und 488 Frauen (38,6%), was einem Verhältnis Mann zu Frau von 1,6 zu 1 entspricht. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren bei den Männern und 66 Jahren bei den Frauen. Der jüngste Patient war 15, der älteste 93 Jahre alt.

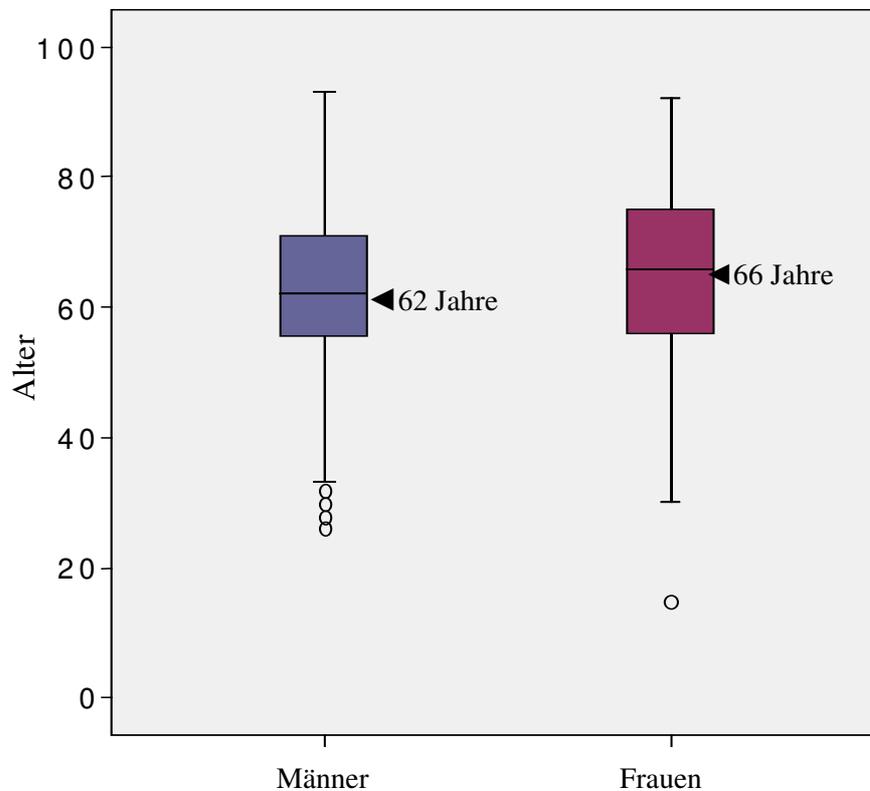


Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung

Von den in der Datenbank erfassten Daten wurden die folgenden für die Auswertung herangezogen:

- Patientendaten: Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Komorbiditäten
- klinische Daten: präoperatives Staging, Tumorage, Angaben zum Stenosegrad, Art, Dauer und Zeitpunkt einer Vorbehandlung
- Daten zur Operation: Art, Komplikationen, Zeitpunkt
- Tumordaten: Staging, Grading, Histologie, Remissionsgrad, makro- und mikroskopischer Resektionsstatus
- Daten zum Follow-up: Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, Zeitpunkt und Lokalisation der Rezidive, Progression, Lebensmonate, Todestatus, ggf. Art und Zeitpunkt des Todes, Loss to follow-up.

Das gesamte Patientenkollektiv gibt den Querschnitt des Behandlungsspektrums des Klinikums rechts der Isar wieder. Das bedeutet: mit diesen 1263 Patienten sind sowohl

jegliche Art von operativen Eingriffen (d.h. auch Notoperationen und palliative Eingriffe) als auch sämtliche Tumorstadien erfasst.

## 2.2 Methodik

Das Gesamtkollektiv (n=1263) wurde für Subgruppenanalysen in 2 Hauptgruppen, entsprechend dem präoperativen Staging, aufgeteilt. Dabei wurden der Gruppe I (n=203) alle Patienten mit einem Carcinoma in situ (cTis) oder einem UICC Stadium I (cT1/cT2, cN0, cM0) zugeteilt. Gruppe II (n=725) repräsentiert alle Patienten mit klinischem UICC-Stadium II und III (cT3/cT4, cNx, cM0 und cT2, cN+, cM0). Es verblieben die metastasierten Patienten (cM1) und diejenigen mit unzureichender Datenqualität (n = 335).

Um den Einfluss der neoadjuvanten Therapie bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor zu untersuchen, wurden die Patienten der Gruppe II weiter unterteilt in die Gruppe IIA (n=389) der primär operierten Patienten und in die Gruppe IIB (n=336) der Patienten, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten.

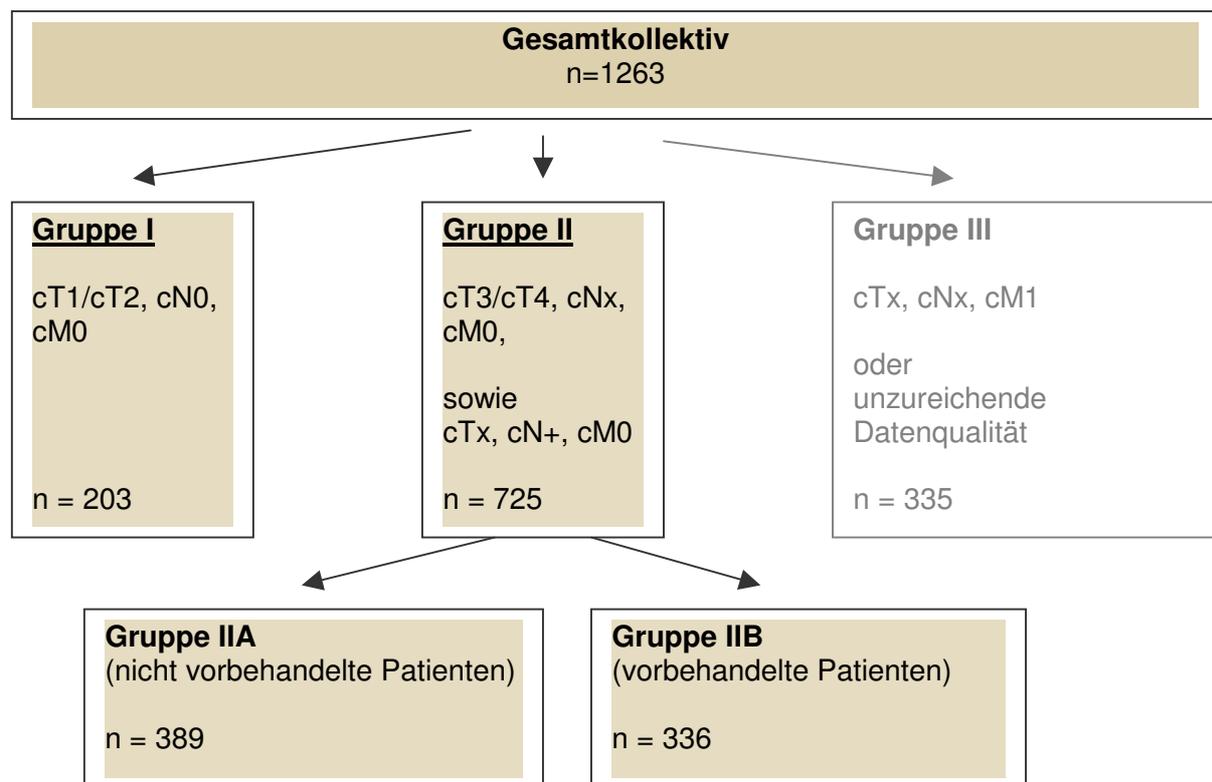
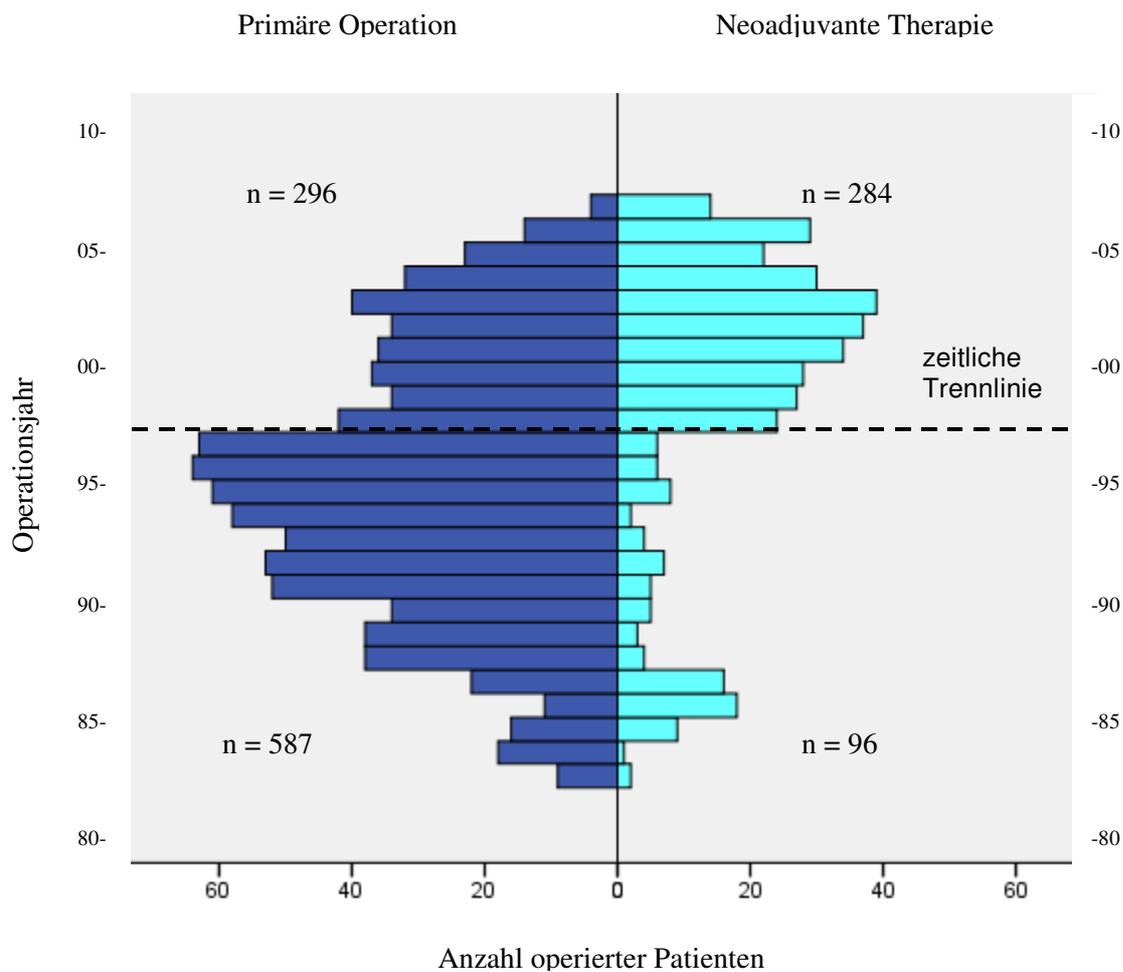


Abbildung 4: Gruppenaufteilung

Da es sich bei der Untersuchung um einen Zeitraum von insgesamt 25 Jahren Rektumchirurgie handelt, ist davon auszugehen, dass die Zeit einen wesentlichen Faktor bei

der Betrachtung der einzelnen Patientenkollektive und ihrer Prognose darstellt, welche durch Therapieveränderungen beeinflusst ist. Deshalb wurde hinsichtlich des Gesamtkollektivs eine Einteilung in 2 Zeitabschnitte vorgenommen. Diese wurden so gewählt, dass sie den geänderten Therapiestandards entsprechen. Die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) erfolgte ca. 1990. Die routinemäßige Verwendung der neoadjuvanten Therapie erfolgte ab 1997. Aus diesem Grund erfolgte die Trennung der beiden Gruppen 1997. Der erste Zeitabschnitt umfasst die Jahre 1982-1996, der zweite die Jahre 1997-2006.



**Abbildung 5:** Anzahl operierter Patienten pro Jahr, unterteilt nach primärer Operation oder neoadjuvanter Therapie mit anschließender Operation

Alle Rektumkarzinome wurden entsprechend ihrer Lage im Rektum dem proximalen, mittleren oder distalen Rektumdrittel zugeordnet. Dabei wurden diese in unserer Klinik wie folgt definiert:

- Proximales Rektumdrittel: alle Tumoren in einer Entfernung von 10,1-15 cm,
- Mittleres Rektumdrittel: alle Tumoren in einer Entfernung von 5,1-10 cm,

- Distales Rektumdrittel: alle Tumoren in einer Entfernung von 0-5 cm, gemessen mit dem starren Rektoskop ab der Linea anocutanea.

### 2.3 Datenerhebung

Grundlage dieser Arbeit sind die Daten aus der kolorektalen Datenbank (Microsoft Access® Version 2.0; Microsoft Corporation, Redmont, Washington, USA) des chirurgisch-onkologischen Labors der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar, welche zur weiteren Auswertung in einer Excel-Datei gespeichert wurde. Fehlende Parameter und Ereignisse zum Follow-up wurden durch Datenabgleich mit dem Münchener Tumorregister ([www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de)) gewonnen, den Unterlagen des klinikinternen SAP-Dokumentationssystems, bzw. den Krankenakten des Krankenblattarchivs des Klinikums rechts der Isar entnommen. Ein ausführliches Update der Nachsorgedaten (v.a. Datum und Ort der letzten Nachsorge, Bestehen bzw. Lokalisation eines Rezidivs, die Überlebenszeit oder das Todesdatum) wurde des Weiteren im Zeitraum von Oktober bis einschließlich Dezember 2006 (Stichtag 31.12.06) durch direkten telefonischen Kontakt zu Patienten, Gastroenterologen, Hausärzten und Kliniken gewonnen. Als Loss to follow-up galten Patienten mit mehr als 12 Monaten Nachsorgeausstand bei einer bis dato unter 100-monatigen Überlebenszeit. Dies waren insgesamt 6,3% (n=80) der Patienten.

### 2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung sämtlicher Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 16.0 für Windows Vista (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Mit dem Chi-Quadrat-Test erfolgte die Signifikanzberechnung der mittels Kreuztabellen analysierten kategoriellen Daten. Zur Erfassung signifikanter Differenzen bei kontinuierlichen Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Durch univariate Regressionsanalysen mittels der Kaplan-Meier-Kurven wurde der Einfluss sämtlicher Variablen in Bezug auf die Überlebens- und Rezidivdaten beurteilt. Die statistische Signifikanz ergab sich aus dem Log-Rank-Test. Um die Unabhängigkeit jeder Variabel für das Hauptkriterium zu untersuchen wurden multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Sowohl bei den univariaten Analysen als auch bei den multivariaten Analysen wurde durch binäre logistische Regression das relative Risiko mit 95,0% Konfidenzintervall berechnet. Bei allen statistischen Tests wurden p-Werte unter 0,05 als signifikant betrachtet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Das Gesamtkollektiv

#### 3.1.1 Epidemiologie

Bei den 1263 erfassten Patienten handelt es sich um 775 Männer (61,4%) und 488 Frauen (38,6%). Das mediane Alter der Männer lag bei 62 und das der Frauen bei 66 Jahren (Spanne min/max: 15-93). In beiden betrachteten Zeitintervallen war die Altersverteilung fast identisch: sowohl im Zeitraum von 1982-1996 (vor der standardmäßigen Einführung der neoadjuvanten Therapie für Patienten im UICC Stadium II und III), als auch im Zeitraum von 1997-2006 (nach standardmäßiger Einführung dieser Therapie) wiesen die Männer ein medianes Alter von 62 (26-93) Jahren auf. Das mediane Alter der Frauen lag im ersten Zeitabschnitt bei 67 (15-91) und im zweiten bei 64 (30-92) Jahren.

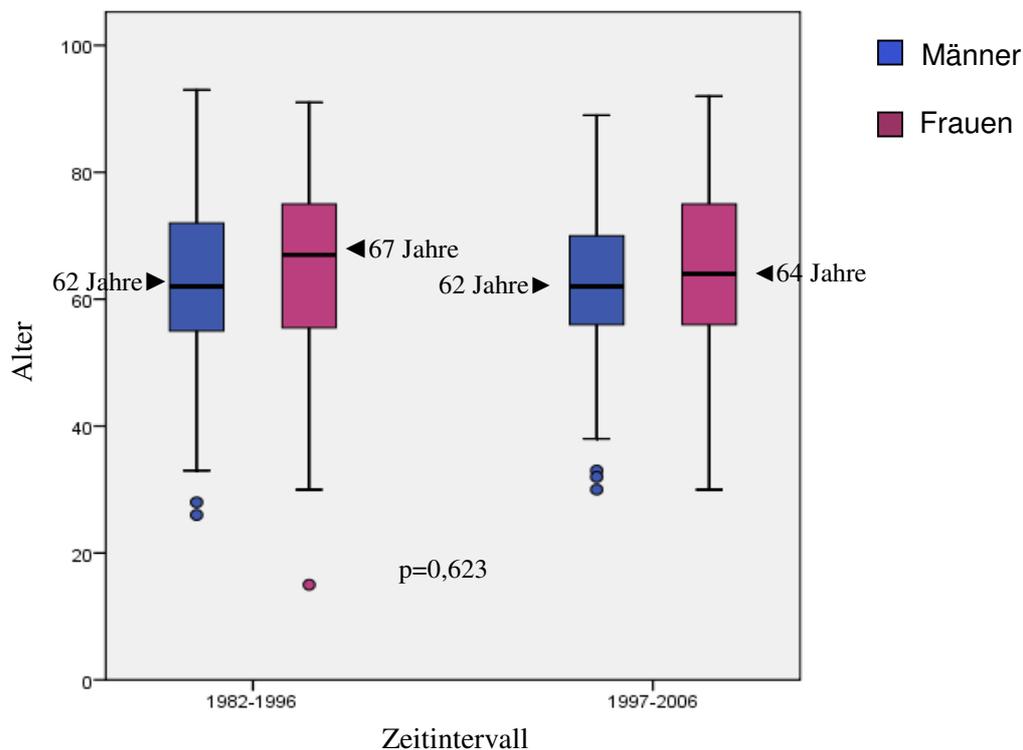


Abbildung 6: Alters- und Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv im Zeitvergleich

### 3.1.2 Tumorlokalisation

Bei 298 Patienten war der Tumor im proximalen (23,6%), bei 545 Patienten (43,2%) im mittleren und bei 420 Patienten (420%) im distalen Rektumdrittel lokalisiert.

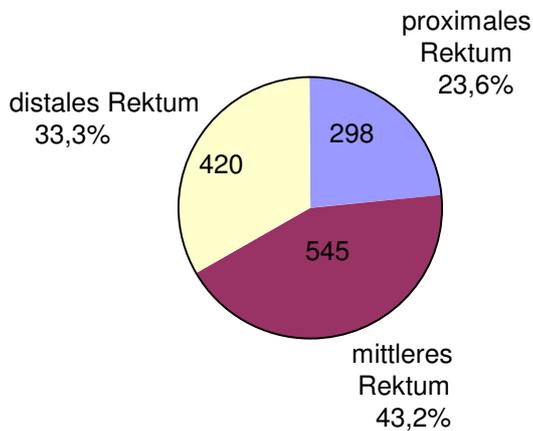


Abbildung 7: Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv

1161 Patienten (93,8%) präsentierten sich mit einem Ersttumor, in 71 Fällen (5,7%) handelte es sich um ein Zweit-, in drei (0,2%) um ein Dritt-Karzinom. Bei 12 Patienten (1%) lag synchron ein kolorektaler Zweit-, bei 71 (5,7%) ein nichtkolorektaler Zweittumor vor. In 37 Fällen (2,9%) fand sich ein kolorektales Doppelkarzinom.

### 3.1.3 Operationsverfahren

Unter den Operationen, die bei den 1263 Patienten durchgeführt wurden, waren 346 (27,4%) anteriore Rektumresektionen, 398 (31,5%) tiefe anteriore Rektumresektionen und 406 (32,1%) abdominoperineale Rektumresektionen. Eine Zusammenfassung aller angewandten Operationsverfahren enthält Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die angewandten Operationsverfahren

<i>Operationsverfahren</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Abdomino-perineale Rektumresektion mit Kolostoma	406	32,1
Tiefe anteriore Rektumresektion	379	30,0
Anteriore Rektumresektion	346	27,4
Transanale lokale Exzision	45	3,6
Palliatives Stoma	35	2,8
Tiefe anteriore Resektion mit koloanaler Anastomose	19	1,5
Operation nach Hartmann	17	1,3
Proktokolektomie	6	0,5
Totale Kolektomie	5	0,4
Posteriore Rektumresektion nach Mason	2	0,2
Subtotale Kolektomie	2	0,2
Lasertherapie	1	0,1
<b>Gesamt</b>	<b>1263</b>	<b>100</b>

In 25 Fällen (1,9%) handelte es sich um eine Notfall-Operation. 215 Patienten (17%) wurden auf Grund ihres fortgeschrittenen Tumorstatus mit palliativer Intention behandelt. Eine multiviszzerale Operation wurde bei 125 der Patienten (9,9%) durchgeführt.

Chirurgische postoperative Komplikationen traten insgesamt bei 492 Patienten auf (38,9%). Eine Aufstellung findet sich in Tabelle 2. Der Vergleich von Behandlungszeiträumen ergab, dass in den letzten Jahren die Rate an postoperativen Komplikationen signifikant niedriger war als in früheren Behandlungszeiträumen ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 2: Postoperative Komplikationen  
(Mehrfachzählung von Patienten sind möglich)

<i>Op-Komplikation</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Bauchdeckeninfekt	219	17,3
Sakraler Abszess	206	16,3
Anastomoseninsuffizienz	120	9,5
Blasenparese	94	7,4
Abdominaler Abszess	28	2,2
Nachblutung	24	1,9
Platzbauch	15	1,2
Anus Praeter - Einheilung	11	0,9

Die postoperative 30-Tagesmortalität lag bei 3,2% (n=40).

### 3.1.4 Multimodale Therapie

#### Neoadjuvante Therapie

Eine Vorbehandlung erhielten von den 1263 Patienten insgesamt 380 (30,1%) Patienten. Eine alleinige Radiotherapie erfolgte in 72 (5,7%) Fällen, 302 (23,9%) Patienten erhielten eine kombinierte Radio-Chemotherapie, sechs Patienten in metastasiertem Stadium eine alleinige Chemotherapie.

Während in den Jahren 1982-1987 nur etwa ein Drittel der Patienten eine Vorbehandlung (in Form einer alleinigen RTx) erhielten, waren es im Zeitraum 1997 – 2006 entsprechend der neuen Studienlage und den infolge geänderten Leitlinien fast die Hälfte aller Patienten, die einer neoadjuvanten RCTx unterzogen wurden.

Tabelle 3: Verteilung der Operationen und multimodalen Therapie in Korrelation zum Jahr der Operation

<i>OP-Zeitraum</i>	<i>Primäre Operation</i> (%)	<i>Neoadjuvante RTx / CTx</i> (%)	<i>Neoadjuvante RCTx</i> (%)	<b>Gesamt</b>
1982 – 1987	114 (59,5)	50 (30,5) / 0	0	164
1988 – 1996	473 (91,1)	14 (2,7) / 0	32 (6,2)	519
1997 – 2006	296 (51,0)	8 (1,4) / 6 ( 1,0)	270 (46,6)	580
<b>Gesamt</b>	883 (69,9)	78 (6,2)	302 (23,9)	1263

#### Adjuvante Therapie

Die Daten zur Durchführung der adjuvanten Therapie waren nicht zu erheben.

### 3.1.5 Histopathologische Beschreibung

Nach der WHO-Klassifikation handelte es sich bei den histologisch untersuchten 1229 Tumorsektaten in 87,1% (n=1100) um tubulo-papilläre Adenokarzinome. Weitere 8,2% (n=104) waren muzinöse Adenokarzinome.

Tabelle 4: Einteilung der Karzinome nach der WHO-Klassifikation

WHO – Klassifikation	n	%
Tubulo-papilläres Adenokarzinom	1100	87,1
Muzinöses Adenokarzinom	104	8,2
Siegelzellring-Karzinom	12	1,0
Adenosquamöses Karzinom	5	0,4
Neuroendokrines Karzinom	4	0,3
Undifferenziertes Karzinom	3	0,2
Plattenepithel-Karzinom	1	0,1
Unbekannt	34	2,7
<b>Gesamt</b>	<b>1263</b>	<b>100</b>

Das histologische Grading ergab für die insgesamt 1226 histologisch untersuchten Fälle folgende Verteilung: Zu den gut differenziert G1-Karzinomen gehörten 3,5% (n=44) und 64,4% (n=814) zu den mäßig differenzierten G2-Tumoren. Dahingegen zählten 28,7% (n=362) zu den schlecht differenzierten Adenokarzinomen und nur 0,3% (n=4) zur Gruppe der undifferenzierten (G4)-Tumore. Für 37 (2,9%) Fälle war das Grading nicht bekannt.

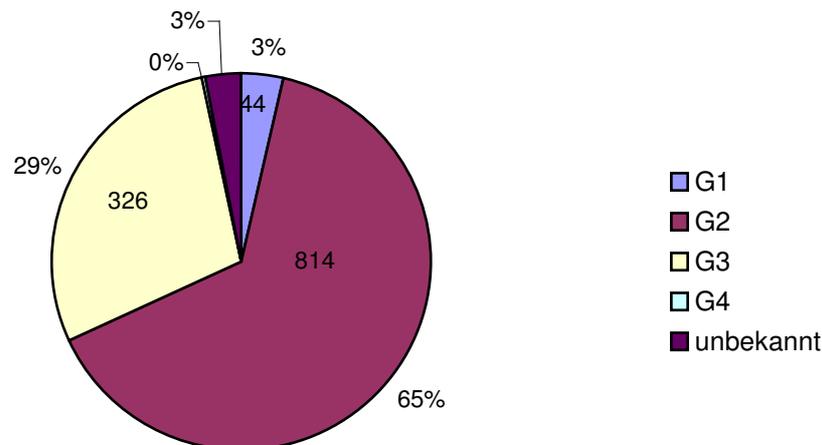


Abbildung 8: Tumorigradung im Gesamtkollektiv

In 272 (21,5%) Fällen wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa (L+) und in 102 (8,1%) eine Angioinvasion (V+) nachgewiesen.

### 3.1.6 Tumorstaging

In der histologischen Klassifikation der Tumorinfiltrationstiefe (pT) erwiesen sich 48 Tumore (3,8%) als pT0-Kategorie, 673 Patienten (53,2%) wiesen noch keine Lymphknoten- oder

Fernmetastasierung auf (UICC-Stadium I und II), in 526 Fällen (41,7%) waren die Lymphknoten bereits befallen (pN+) und bei 254 Patienten (20,1%) lag eine Fernmetastasierung vor (cM1). Zwei Tumore konnten auf Grund eines rein palliativen Eingriffes nicht klassifiziert werden.

Tabelle 5: Vergleich von prä- und postoperativem Staging im Gesamtkollektiv

		<i>präoperativ</i>		<i>postoperativ</i>	
		n	%	n	%
T	0	---	---	48	3,8
	1	87	6,9	150	11,9
	2	192	15,2	290	23,0
	3	815	64,5	607	48,1
	4	144	11,4	135	10,7
	unbekannt	25	2,0	33	2,6
N	0	516	40,9	655	51,9
	1	426	33,7	247	19,6
	2	32	2,5	279	22,1
	unbekannt	289	22,9	82	6,5
M	0	1018	80,6	1007	79,9
	1	240	19,0	254	20,1
	unbekannt	5	0,4	2	0,2
Stadium nach UICC	0	---	---	47	3,7
	I	210	16,6	358	28,3
	II	438	34,7	268	21,2
	III	312	24,7	334	26,4
	IV	240	19,0	254	20,1
	unbekannt	63	5,0	2	0,2

Zur vorangehenden Tabelle 5 muss festgestellt werden, dass der Vergleich des prä- und postoperativen Staging folgende Effekte beinhaltet: einerseits spiegeln sich hier die bekannten Unzulänglichkeiten präoperativer Stagingverfahren wieder, aber ebenso finden sich die Effekte der neoadjuvanten Therapie. Folgende Schlüsse seien erlaubt:

- Bei Vergleich der präoperativ diagnostizierten und postoperativ nachgewiesenen Tumordinfiltrationstiefe zeigt sich der Effekt der neoadjuvanten Therapie sehr deutlich: statt 7% cT1 finden sich fast 16% pT0/1. Während präoperativ 64,5% als cT3

diagnostiziert wurden, zeigten sich postoperativ nur noch 48% als pT3. Insgesamt findet sich eine deutliche Verschiebung zu niedrigeren Tumorkategorien.

- Der Vergleich des Lymphknotenstatus ist schwierig, da in 23% der Fälle der Lymphknotenstatus präoperativ nicht bekannt war.
- Bei der Beurteilung des Metastasenstatus divergieren dagegen prä- und postoperatives Staging nur um 1%.

### 3.1.7 Überleben im Gesamtkollektiv

Das mediane Follow-up betrug 82 Monate (95% Konfidenzintervall (KI): 77,3 - 86,7). Von den 1263 Patienten sind 642 (50,8%) Patienten verstorben, davon 40 (3,2%) postoperativ, 147 (11,7%) tumorunabhängig und 455 (36,1%) in Folge ihres Tumorleidens. Bei zwei Patienten ist der Todesstatus nicht bekannt.

Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren lag bei 54,7 (Standardabweichung:  $\pm 1,5$ )%. Nach 10 Jahren lebten noch 42,4 ( $\pm 1,7$ )% der Patienten. Die tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate beträgt 63,4 ( $\pm 1,5$ )%. Betrachtet man nur die Patienten, welche komplett R0-reseziert sind, ergibt sich ein tumorspezifisches 5-Jahresüberleben von 78,7 ( $\pm 1,5$ )%.

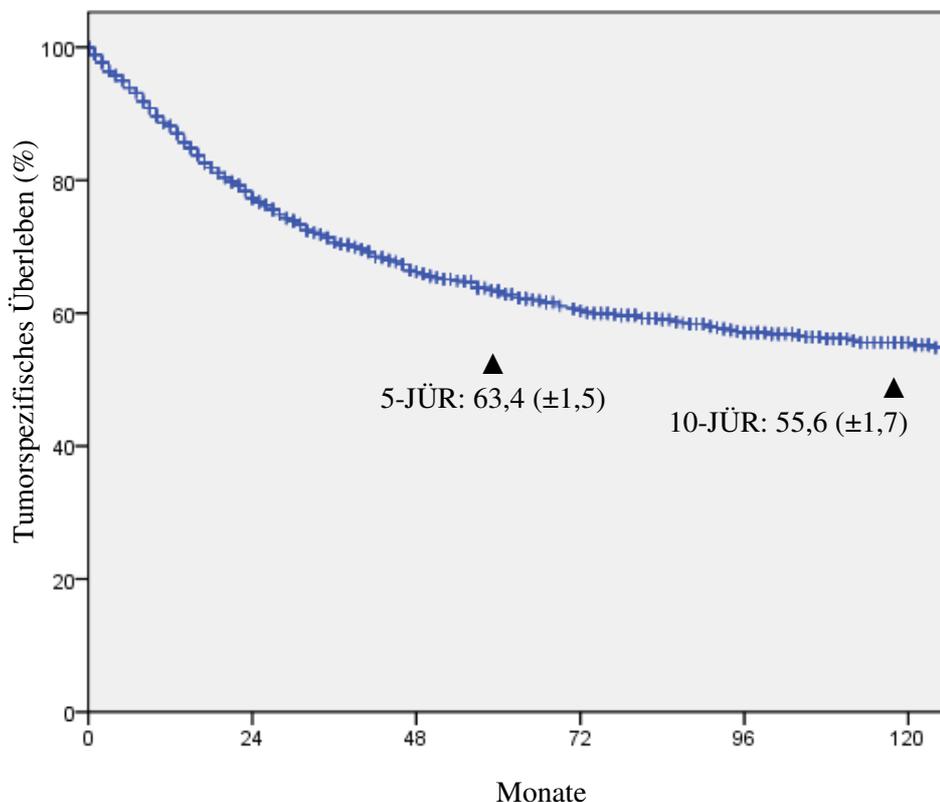


Abbildung 9: Tumorspezifisches Überleben im Gesamtkollektiv (n=1261)

Gesplittet nach den (postoperativen) UICC-Stadien stellt sich dies wie folgt dar:

Tabelle 6: Das tumorspezifische 5- und 10-Jahresüberleben der Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium mit und ohne R0-Resektion

	Stadium nach UICC	5-JÜR in % ( $\pm$ )	10-JÜR in % ( $\pm$ )
Gesamtkollektiv	0	100	100
	1	94,3 (1,4)	87,3 (2,4)
	2	78,2 (2,8)	66,9 (3,5)
	3	57,0 (3,0)	47,7 (3,4)
	4	6,1 (1,8)	
	<b>gesamt</b>		<b>63,4 (1,5)</b>
Patienten mit R0-Resektion	0	100	100
	1	94,5 (1,3)	88,4 (2,3)
	2	80,4 (2,7)	69,7 (3,5)
	3	61,1 (3,1)	51,2 (3,5)
	4	31,2 (9,2)	
	<b>gesamt</b>		<b>78,7 (1,5)</b>

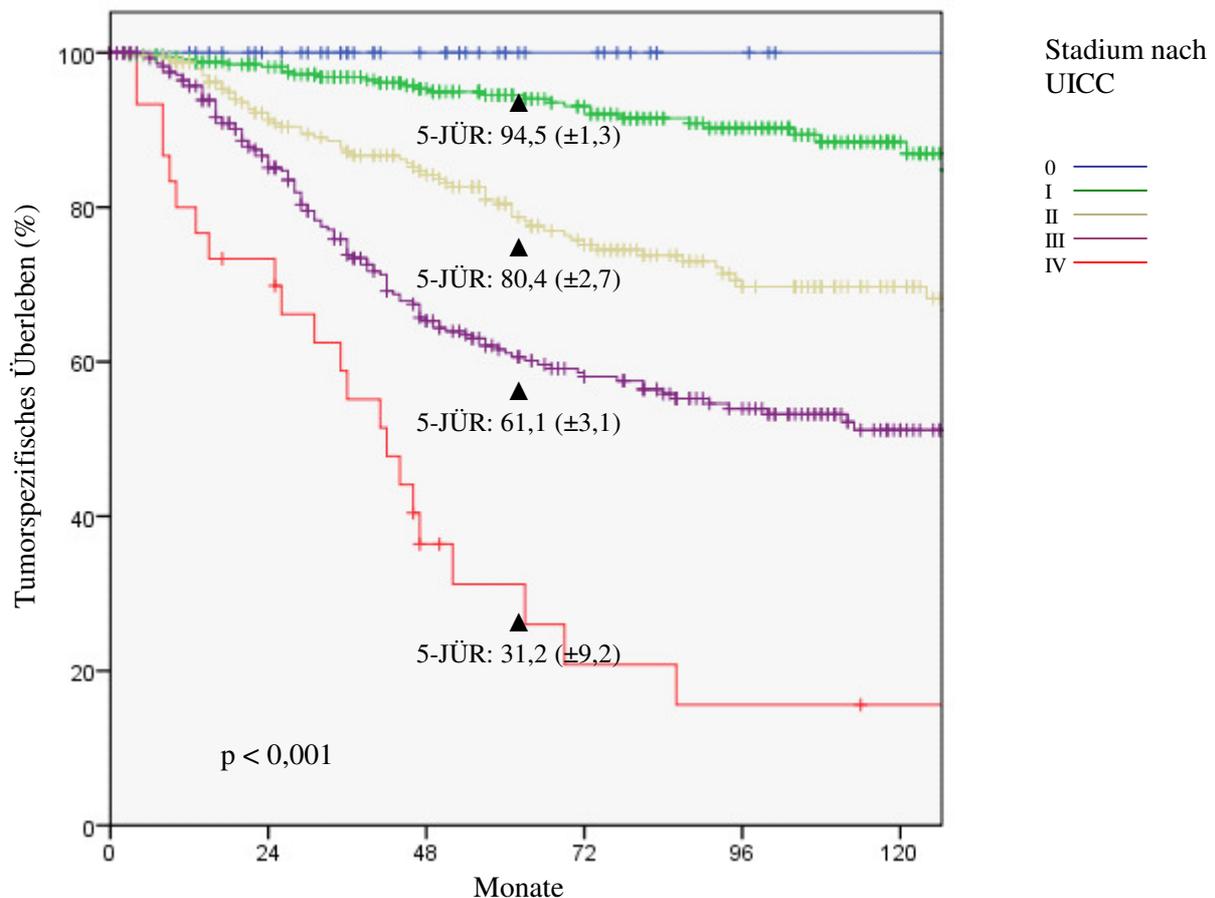


Abbildung 10: Tumorspezifisches Überleben nach lokaler R0-Resektion, aufgeteilt nach den postoperativen Stadien, Gesamtkollektiv

## Rezidive

Insgesamt entwickelten von den 1263 operierten Patienten 285 (22,6%) ein Rezidiv und 257 (20,3%) eine Tumorprogression. Bei 6 Patienten ist der Rezidiv-/Progressionsstatus nicht bekannt.

49 (17,2%) der Patienten von den 285 Patienten mit Rezidiv entwickelten ein alleiniges Lokalrezidiv, 56 (19,6%) sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen und 173 (60,7%) nur Fernmetastasen. Außerdem gab es noch drei Patienten mit nur paraaortalen Lymphknotenmetastasen, von welchen einer zusätzlich eine Peritonealkarzinose entwickelte, ein weiterer Patient entwickelte eine Peritonealkarzinose und bei drei Patienten ist das Rezidivmuster unbekannt.

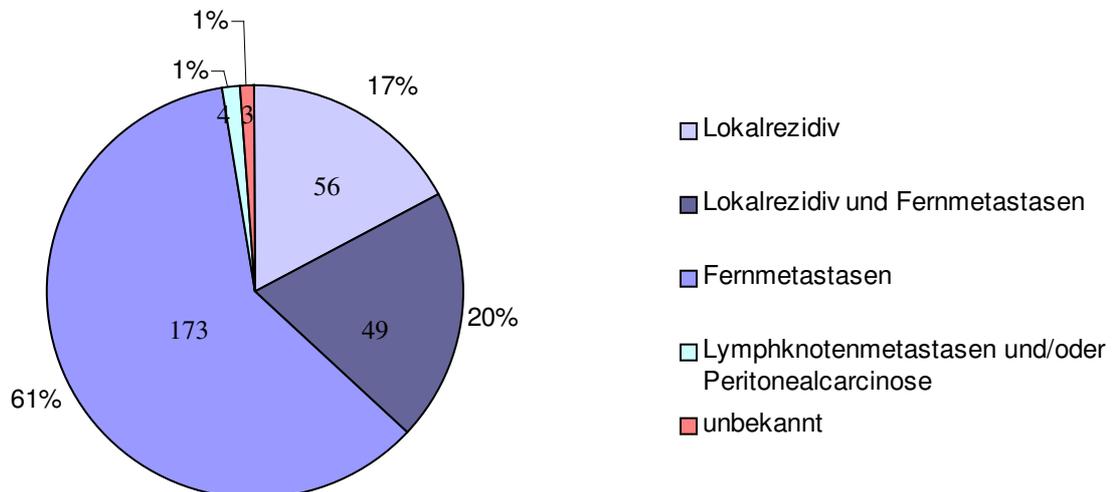


Abbildung 11: Verteilung der Rezidivlokalisierungen im Gesamtkollektiv

Das rezidivfreie Überleben 5 Jahre postoperativ lag bei 70,1 ( $\pm 1,6$ )%. 20 Patienten erlitten noch nach Ablauf der 5 Jahre ein Rezidiv. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren lag insgesamt bei 12,9 ( $\pm 1,2$ )%.

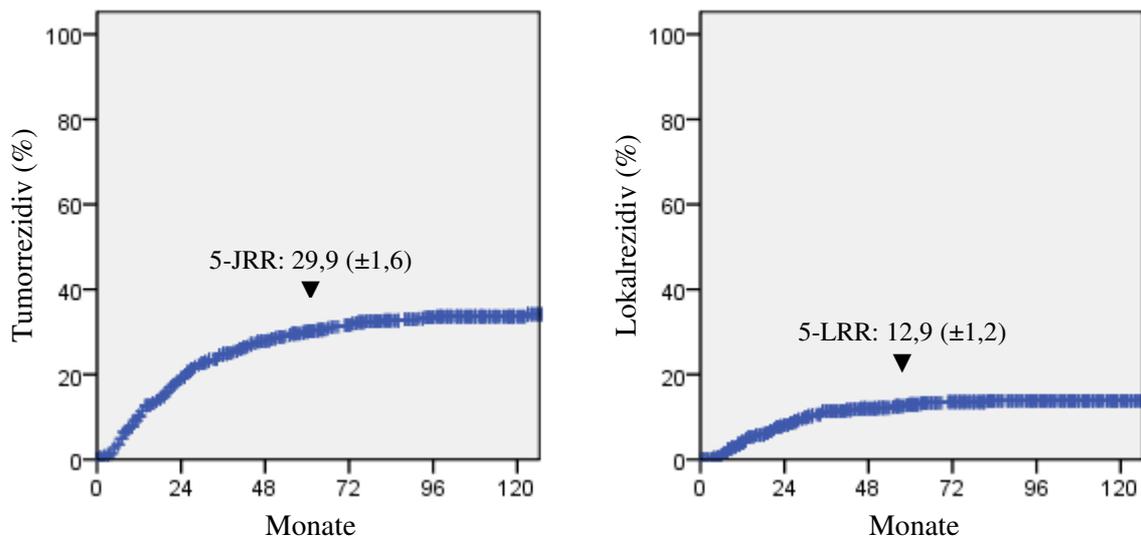


Abbildung 112: Rezidiv (JRR)- und Lokalrezidivrate (LRR) im Gesamtkollektiv

### Vergleich der Überlebenskurven von 1982 - 1996 und 1997 - 2006

Vergleicht man nun die tumorspezifischen Überlebenskurven in beiden erfassten Zeiträumen getrennt, so kann man eine deutliche Verschiebung hin zur besseren Prognose nachweisen (1982-1996: tumorspezifisches 5-Jahresüberleben 58,6 (±2,0)% versus 1997-2006: 70,7 (±2,2)% ( $p < 0,001$ , Abbildung 13)).

Die stadienbezogenen Überlebensraten sehen folgendermaßen aus: Im ersten Zeitraum 95,5%, 77,6% und 54,1% (UICC Stadien I-III), im zweiten Zeitraum 93,1%, 79,0% und 61,1%. Das 2-Jahresüberleben im Stadium IV beträgt 23,5% versus 35,5% (Abbildung 14).

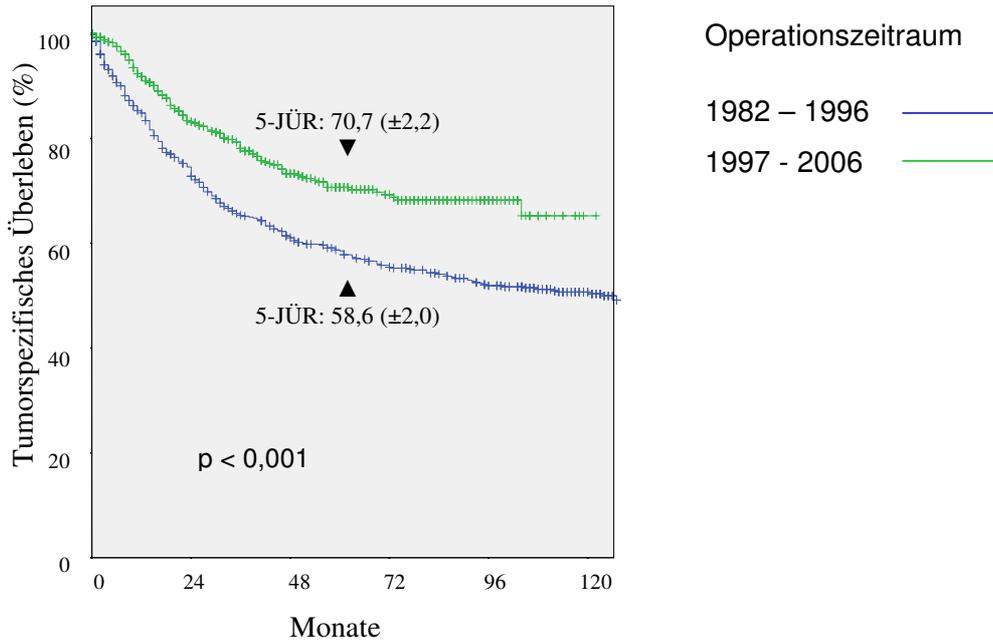


Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

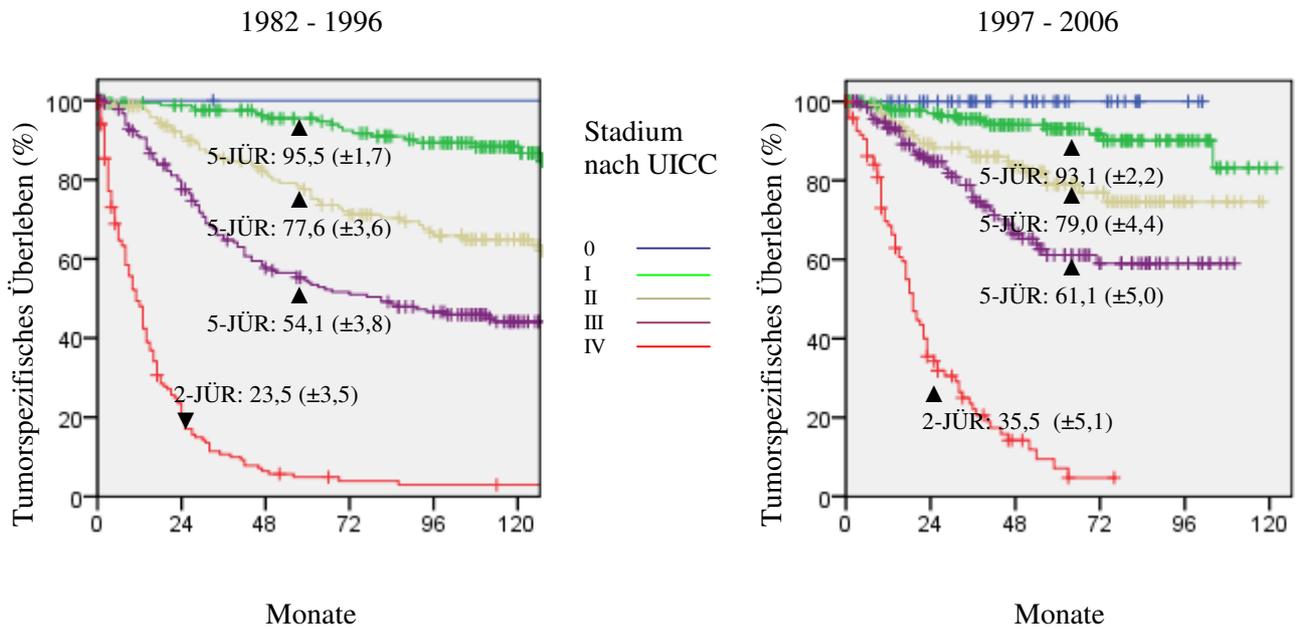


Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit vom Operationszeitraum, nach Stadien unterteilt

### 3.2 Gruppe I: Patienten mit präoperativem UICC-Tumorstadium I (cT1/2N0M0)

In der Gruppe I wurden die Daten von insgesamt 203 Patienten mit einem cT1/2, N0-Karzinom zusammengefasst. Von diesen wurden 39 Patienten durch eine lokale Tumorexzision behandelt, diese werden in der Auswertung nicht berücksichtigt und getrennt behandelt. Es verbleiben damit 164 Patienten, bei denen eine radikale Tumorresektion durchgeführt wurde.

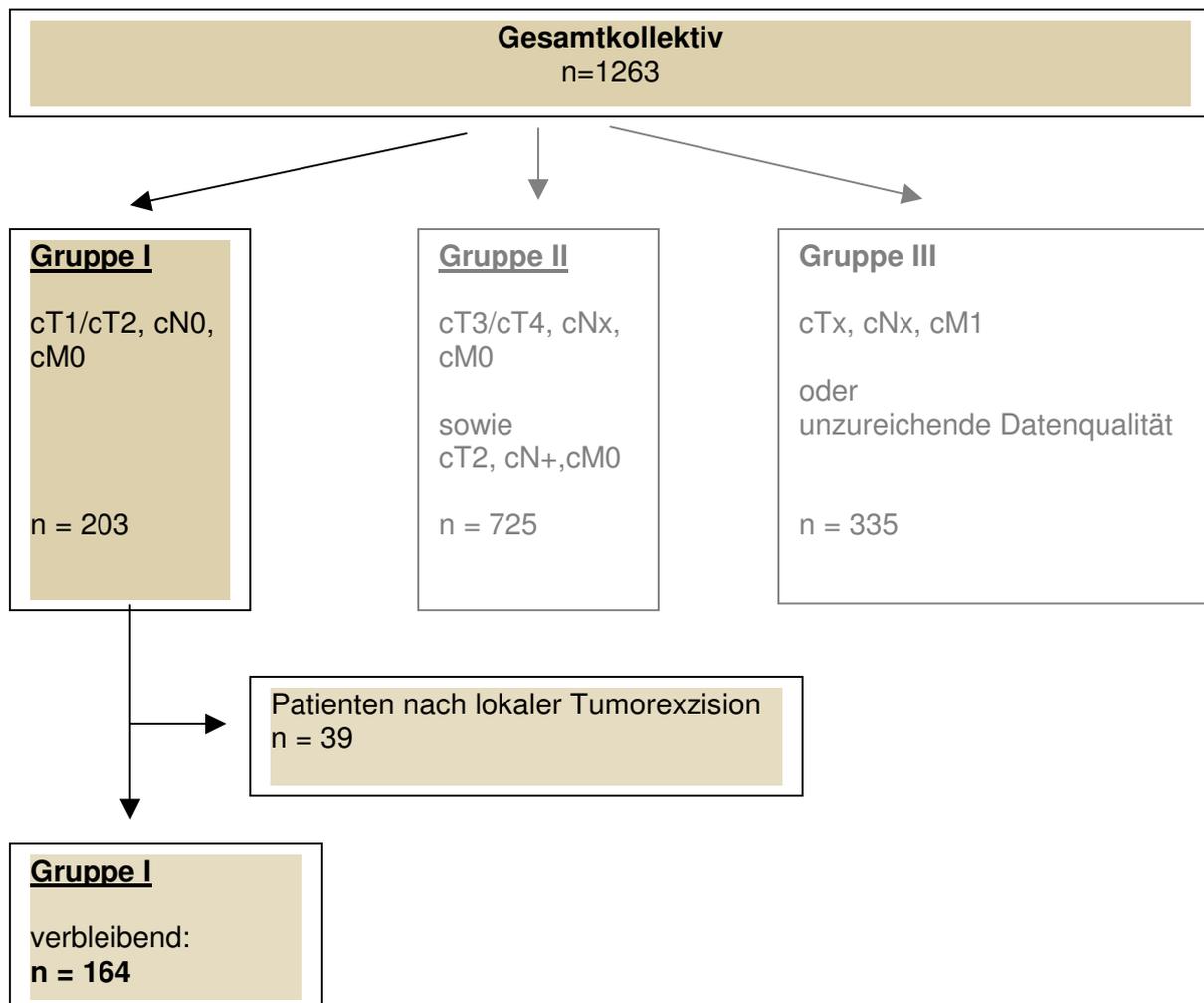


Abbildung 15: Gruppenaufteilung zu Gruppe I

### 3.2.1 Epidemiologie

Von den 164 Patienten sind 100 (61%) Männer und 64 (39%) Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis Mann zu Frau von etwa 1,5 zu 1. Das mediane Alter liegt in beiden Geschlechtern bei 62 Jahren, der jüngste Patient war 26, der älteste 86 Jahre.

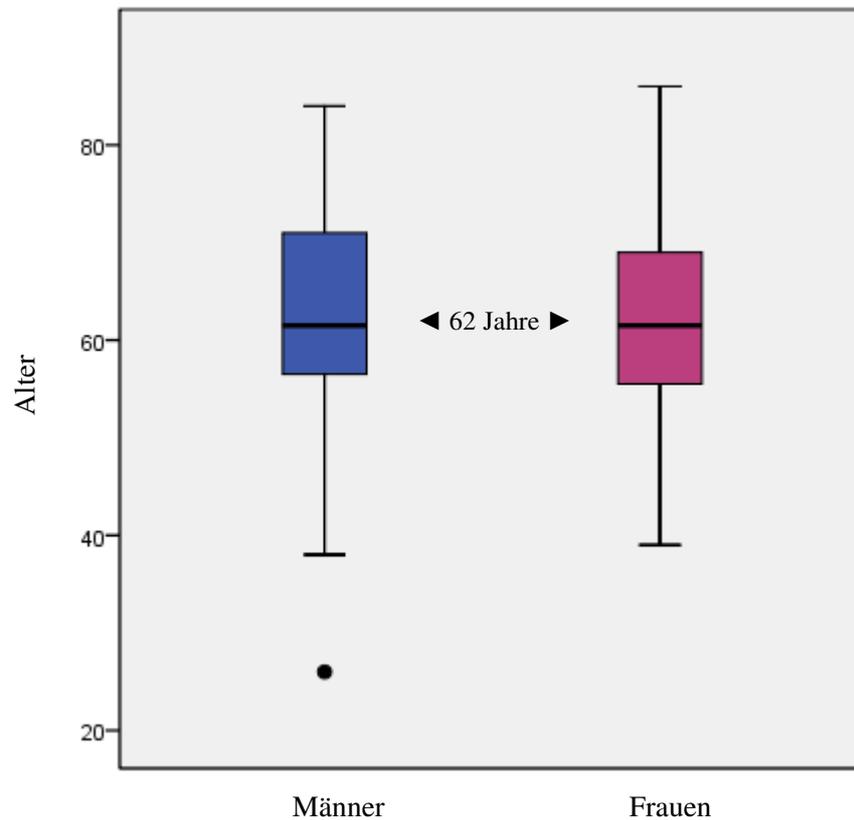


Abbildung 16: Alters- und Geschlechterverteilung in Gruppe I

### 3.2.2 Tumorlokalisation

Die Tumore waren zu 32,3% (n=53) im proximalen Rektum, zu 45,1% (n=74) im mittleren Rektum und zu 22,6% (n=37) im distalen Rektumdrittel lokalisiert. 1,8% (n=3) dieser Tumore waren multizentrisch.

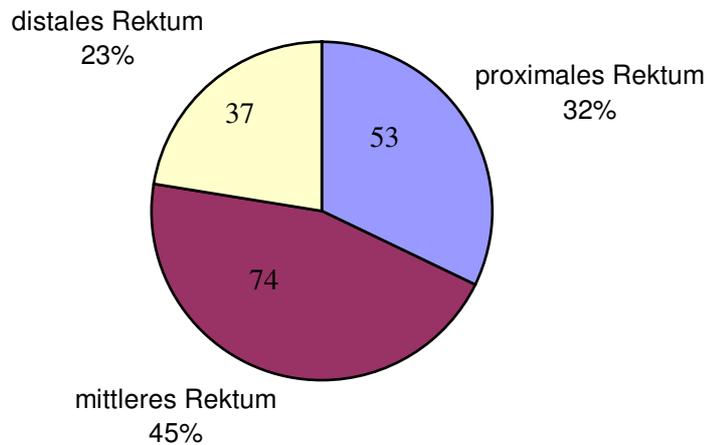


Abbildung 17: Tumorlokalisationen in Gruppe I

### 3.2.3 Chirurgische Therapie

Es wurden 65 (39,6%) anteriore Rektumresektionen, 62 (37,8%) tiefe anteriore Rektumresektionen und 31 (18,9%) abdominoperineale Rektumresektionen durchgeführt. Insgesamt waren 133 (81,1%) Operationen kontinenzershaltend. Im Mittel wurden 15 Lymphknoten histologisch untersucht. Die postoperative Mortalität lag bei 3,0% (n=5).

Tabelle 7: Operationsverfahren in Gruppe I

Operationsverfahren	n	%
Anteriore Rektumresektion	65	39,6
Tiefe anteriore Rektumresektion	62	37,8
Abdominoperineale Rektumresektion mit Kolostoma	31	18,9
Tiefe anteriore Rektumresektion mit koloanaler Anastomose	6	3,7
<b>Gesamt</b>	<b>164</b>	<b>100</b>

Eine Anastomoseninsuffizienz trat in 20 Fällen (12,2%) auf, eine Relaparatomie war in 16 Fällen (9,8%) nötig.

### 3.2.4 Histologie und postoperatives Staging

Das Verhältnis von präoperativem und postoperativem Staging stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 8: Prä- und postoperatives Staging in Gruppe I

	<i>präoperativ</i>		<i>postoperativ</i>	
	n	%	n	%
T 1	50	30,5	67	40,9
2	114	69,5	71	43,3
3			24	14,6
4			2	1,2
N 0	164	100	127	77,4
1			28	17,1
2			9	5,5
Stadium nach UICC I	164	100	112	68,3
II			15	9,1
III			37	22,6

Aus Tabelle 8 ergibt sich, dass bei knapp einem Viertel der Patienten (n=37, bzw. 22,6%) postoperativ ein Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde und bei fast 16% (n=26) der Grad der Tumorausbreitung unterschätzt wurde. Insgesamt gehört nahezu ein Drittel der Patienten (n=52, bzw. 31,7%) dem UICC-Stadium II oder III an, obwohl sie präoperativ als Tumorstadium I eingeschätzt wurden.

Entsprechend der WHO-Klassifikation waren 92,1% Adenokarzinome (n=151), acht (4,9%) muzinöse Adenokarzinome, drei (1,8%) Siegelringkarzinome und ein (0,6%) adenosquamöses Karzinom. Ein Tumor konnte nicht klassifiziert werden. Nach histologischem Grading gehörten 9 (5,5%) zu den G1- und 116 (70,7%) zu den G2-Tumoren und damit zu den low-grade-Karzinomen. 37 (22,6%) Karzinome gehören zu den high-risk-G3-Tumoren. Zwei Fälle wurden nicht klassifiziert. Eine Lymphangiosis carcinomatosa konnte für 22 (13,4%) der Patienten nachgewiesen werden - bei 13 dieser Patienten wurde ein positiver Lymphknotenstatus erhoben.

### 3.2.5 Adjuvante Therapie

Die Daten zur Durchführung der adjuvanten Therapie waren nicht zu erheben.

### 3.2.6 Überleben und Rezidivverlauf

Das mediane Follow-up beträgt 86 Monate (95%KI: 76,3 - 95,7). Alle Patienten wurden R0-reseziert.

#### Tumorspezifisches und Gesamtüberleben

Die 5-Jahresüberlebensrate der 164 untersuchten Patienten beträgt 87,6 ( $\pm 2,8$ )%.

44 (26,8%) Patienten der Gruppe I sind während der Nachsorge verstorben: 5 (3,0%) postoperativ, 18 (11,0%) tumorunabhängig und 21 Patienten (12,8%) tumorbedingt.

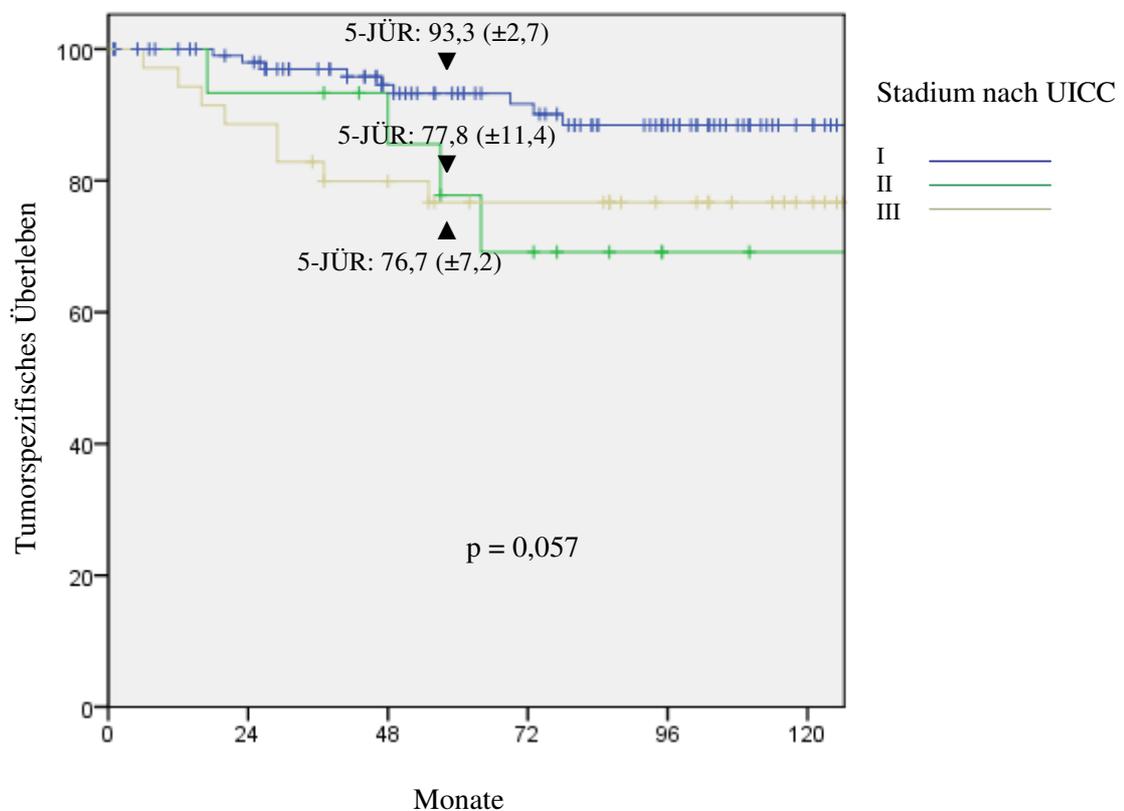


Abbildung 18: Tumorspezifisches Überleben in Gruppe I

#### Rezidive

25 Patienten (15,2%) entwickelten ein Rezidiv. Sechs (3,7%) Patienten entwickelten ein alleiniges Lokalrezidiv, zehn (6,1%) Patienten sowohl Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen und neun (5,5%) Patienten alleinig Fernmetastasen. Das rezidivfreie Überleben nach 12 Monaten beträgt 94,8 ( $\pm 1,8$ )% und nach 5 Jahren 84,9 ( $\pm 3,3$ )%.

Tabelle 9: Rezidivraten

	12 Monate % ( $\pm$ )	60 Monate % ( $\pm$ )
Rate an Lokalrezidiven*	3,9 (1,6)	9,7 (2,5)
Rate an Fernmetastasen*	4,0 (1,6)	12,7 (2,8)
Rezidivfreies Überleben	94,8 (1,8)	84,9 (3,3)

\* bei gleichzeitigem Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen Zweifachzählung

### 3.2.7 Prognosefaktoren

Die Ergebnisse der univariaten Analysen finden sich in Tabelle 10, signifikante Parameter wurden grau unterlegt:

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analysen

<i>Parameter</i>		<b>p-Wert</b>
Geschlecht	männlich / weiblich	0,176
Alter		0,732
ASA	0 bis 3	0,387
Begleiterkrankung	nein / ja	0,296
Rektumdrittel	distales / mittleres /proximales	0,032
Sphinktererhalt	nein / ja	0,350
Operationsverfahren	abd.-perineale Rektumresektion / TAR mit koloanaler Anastomose / TAR / AR	0,107
Anzahl entfernter Lymphknoten		0,538
Postoperative Komplikationen	nein / ja	0,182
Operationszeitraum	bis 1996 / ab 1997	0,510
Grading	1+2 / 3+4	0,024
Lymphangiosis carcinomatosa	nein / ja	0,006
pT	0+1 / 2 / 3+4	0,009
pN	negativ / positiv	0,094
Anastomosensuffizienz	nein / ja	<0,001

Bei der Überprüfung der signifikanten Parameter auf ihre Unabhängigkeit voneinander ergaben sich in der multivariaten Analyse folgende Werte (Tabelle 11):

Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Analyse

Parameter		n	Signifikanz	Hazard ratio	95% - Konfidenzintervall
Geschlecht	m / w	99 / 63	0,243	0,523	0,176 - 1,553
Alter		152	0,854	0,996	0,951 - 1,043
Lokalisation im Rektumdrittel	distales /	37	0,029		
	mittleres /	73	0,548	1,370	0,491 - 3,821
	proximales	52	0,015	0,130	0,025 - 0,668
Anastomosen- insuffizienz	nein / ja	143 / 19	0,000	6,671	2,292 - 19,417
Grading	1+2 / 3+4	125 / 37	0,012	3,757	1,333 - 10,594
Lymphangiosis carcinomatosa	nein / ja	140 / 22	0,608	1,331	0,447 - 3,960
pN	neg / pos	125 / 37	0,901	1,065	0,395 - 2,867
pT	0+1	65	0,016		
	2	71	0,737	1,247	0,344 - 4,526
	3+4	26	0,019	5,545	1,332 - 23,080

### 3.2.8 Die Patienten mit lokaler Tumorexzision

39 Patienten im Stadium I wurden einer lokalen Tumorexzision unterzogen. Es handelte sich hier um 20 Männer und 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren, welche in den Jahren zwischen 1991 und 2006 operiert wurden. Die histologische Untersuchung der Resektate ergab fünf (12,8%) Karzinome mit einem Differenzierungsgrad G1 und 31 (79,5%) G2-Karzinome. Nur ein Tumor (2,6%) erwies sich als schlecht differenzierter G3-Tumor und für zwei weitere Resektate (5,1%) ist das Grading nicht bekannt. 18 Karzinome waren im distalen, 20 im medialen und nur eines im proximalen Rektumdrittel lokalisiert.

Das postoperative Staging bestätigte für alle Patienten das UICC-Stadium I. Für die Tumorkategorie ergab sich folgende Verteilung (Tabelle 12):

Tabelle 12: Tumorkategorie der Patienten nach Lokalexzision

Tumorkategorie	n	%
T0	3	7,7
T1	30	76,9
T2	6	15,4
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Elf Patienten sind inzwischen verstorben, fünf von diesen infolge ihres Tumorleidens.

### 3.2.9 Vergleich der Patienten mit lokaler Tumorexzision und radikaler Tumorresektion (Gruppe I, UICC-Stadium I)

Im Vergleich der Patienten mit lokaler Tumorexzision und denjenigen der Gruppe I (radikale Resektion) im postoperativem UICC-Stadium I, ergeben sich weder im Gesamtüberleben, noch in den Rezidivraten signifikante Unterschiede.

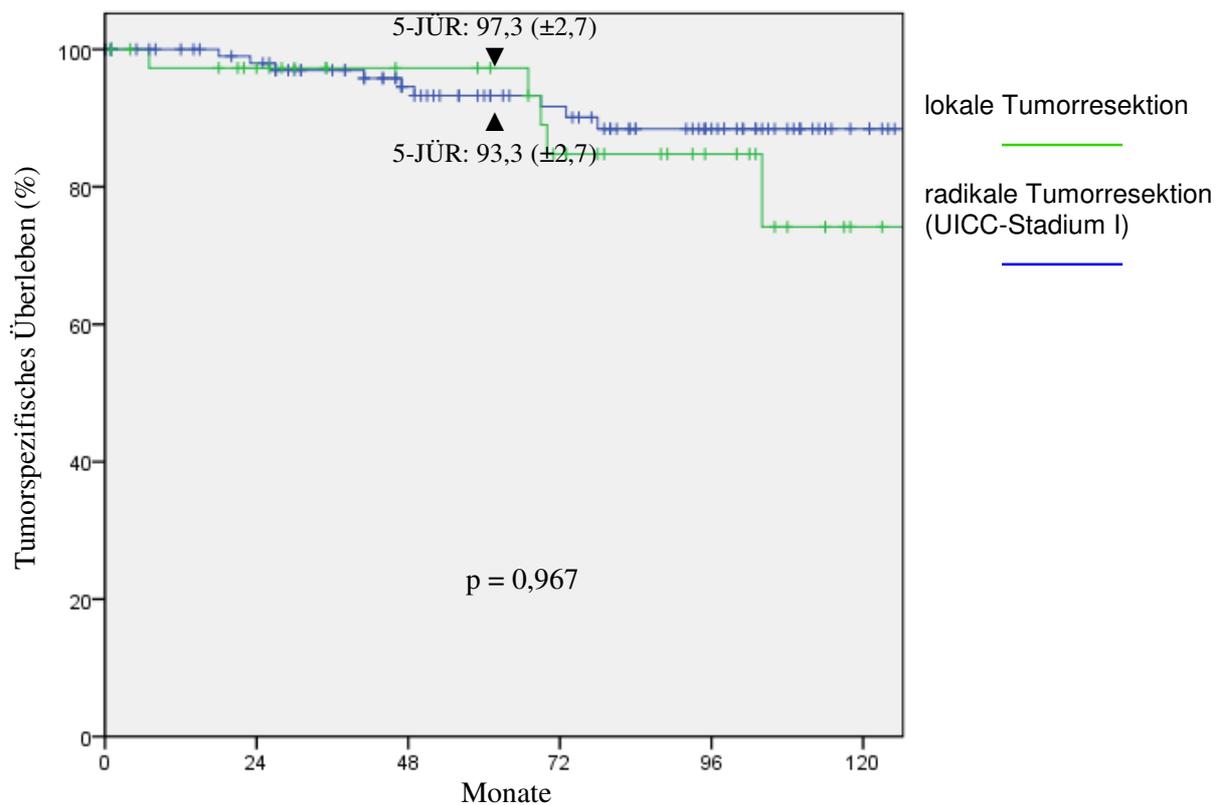


Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben von Patienten im Stadium I nach radikaler (aus Gruppe I) und nach lokaler (transanaler) Tumorresektion

Tabelle 13: 5-jahresbezogene Überlebens- und Rezidivdaten der Patienten nach lokaler oder radikaler Tumorresektion (alle Stadium I nach UICC)

	Patienten mit lokaler Tumorresektion (n = 39) % (±)	Patienten der Gruppe I nur Stadium I (n = 112) % (±)	p
Überlebensrate (5-JÜR)	97,3 (2,7)	93,3 (2,7)	0,384
rezidivfreies Überleben (5-RFÜ)	86,9 (6,1)	90,8 (2,9)	0,371
Lokalrezidivrate (5-LRR)	7,1 (4,9)	7,4 (2,7)	0,618
Rate an Fernmetastasen (5-FMR)	6,5 (4,4)	8,1 (2,8)	0,675

### 3.3 Gruppe II: Vergleich von Patienten mit präoperativem UICC-Stadium II / III (cT3/4 oder N+) mit und ohne neoadjuvante Therapie

In Gruppe II sind alle Patienten zusammengefasst, deren präoperatives Staging einen cT3/4, Nx, M0- oder einen cT2, N+, M0-Tumor (entsprechend den Tumorstadien II und III nach UICC) ergab. Es handelt sich dabei um insgesamt 725 Patienten.

Diese wurden in zwei Untergruppen aufgeteilt: Gruppe IIA erfasst alle Patienten, die primär operiert wurden (n = 389), Gruppe IIB alle die Patienten, welche zuvor einer neoadjuvanten Therapie unterzogen wurden (n = 336).

Da sich erhebliche Unterschiede in der Art und Durchführung der neoadjuvanten Therapie fanden, wurde eine Subgruppe abgespalten und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen: 55 Patienten, welche präoperativ eine alleinige RTx erhielten. Bei Betrachtung der Bestrahlungsdosis ergab sich in diesen Fällen ein sehr inhomogenes Bild:

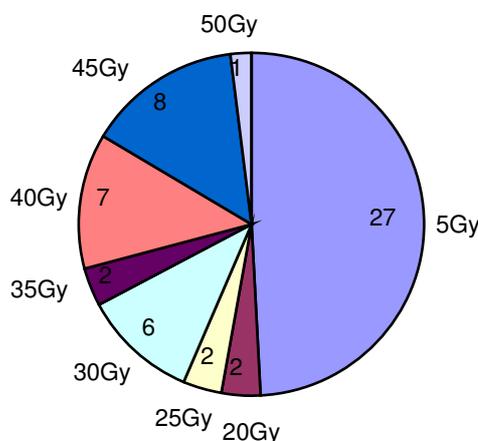


Abbildung 20: Bestrahlungsdosen der Patienten mit alleiniger neoadjuvanter RTx (n=55)

Die z.T. sehr niedrige Dosis erklärt sich daraus, dass 73% (n=40) dieser Patienten vor 1988 bestrahlt wurden. In dieser Zeit wurde die neoadjuvante Bestrahlung in unserer Klinik etabliert. Somit spiegelt sich in der steigenden Dosis das damalige Herantasten an die endgültige Strahlendosis wieder.

Des weiteren wurde in der Auswertung die zeitliche Aufteilung um einen dritten Zeitabschnitt entsprechend dem zunehmenden Einsatz der neoadjuvanten Therapie erweitert: Während es in den Jahren 1982 – 1987 noch keine neoadjuvante Behandlung gab, waren es in den

Jahren 1988 – 1996 immerhin schon durchschnittlich etwa 10% und in den Jahren 1997 – 2006 etwa dreiviertel aller operierten Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden.

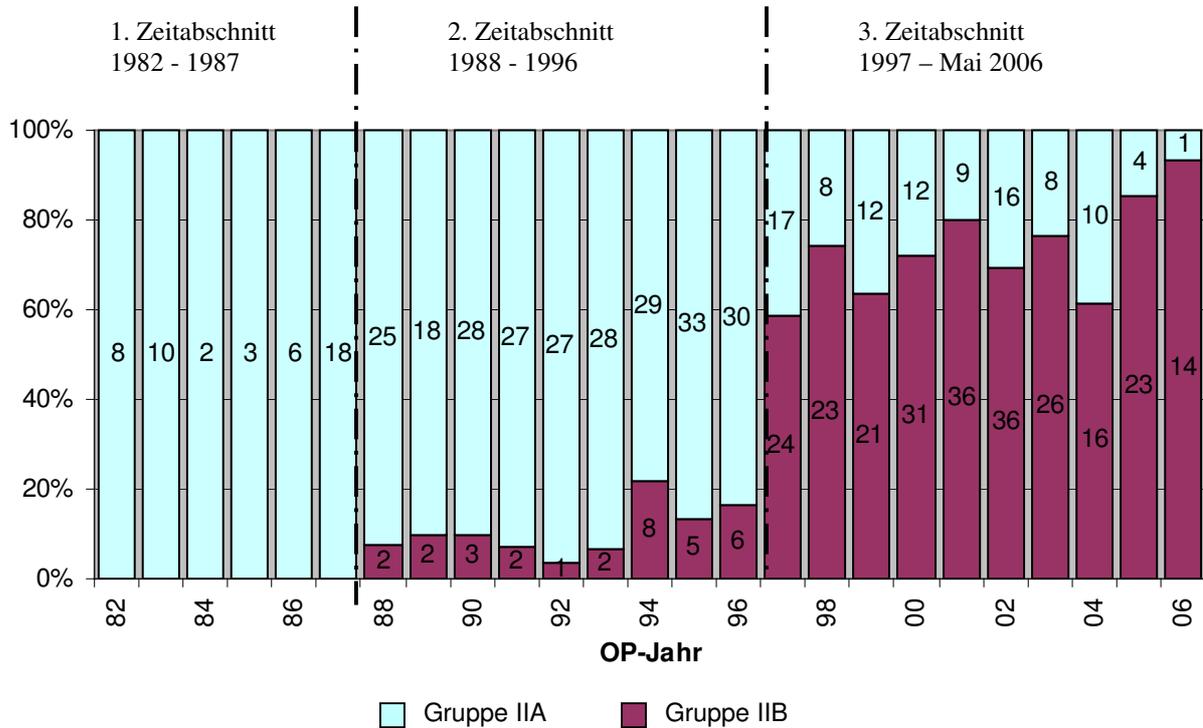


Abbildung 21: Aufstellung von Gruppe IIA (primäre Operation) und IIB (neoadjuvante RCTx) in Korrelation zum Jahr der Operation

Demzufolge gehen diese 3 Zeitperioden unter der Bezeichnung „OP-Jahr“ in die statistischen Berechnungen ein. Es ergibt sich folgende Verteilung (Tabelle 14):

Tabelle 14: Anzahl der in den einzelnen Zeitabschnitten operierten Patienten in Bezug auf ihre jeweilige Gruppenzuordnung

OP-Jahr	Gruppe IIA (primäre Operation)	Gruppe IIB (neoadjuvante RCTx)	Gruppe II (gesamt)
1982 – 1987	47 (12%)	0	47 (7%)
1988 – 1996	245 (63%)	31 (11%)	276 (41%)
1997 – 2006	97 (25%)	250 (89%)	347 (52%)
<b>Gesamt</b>	<b>389 (100%)</b>	<b>281 (100%)</b>	<b>670 (100%)</b>

Die detaillierte Gruppeneinteilung ergibt sich aus Abbildung 22:

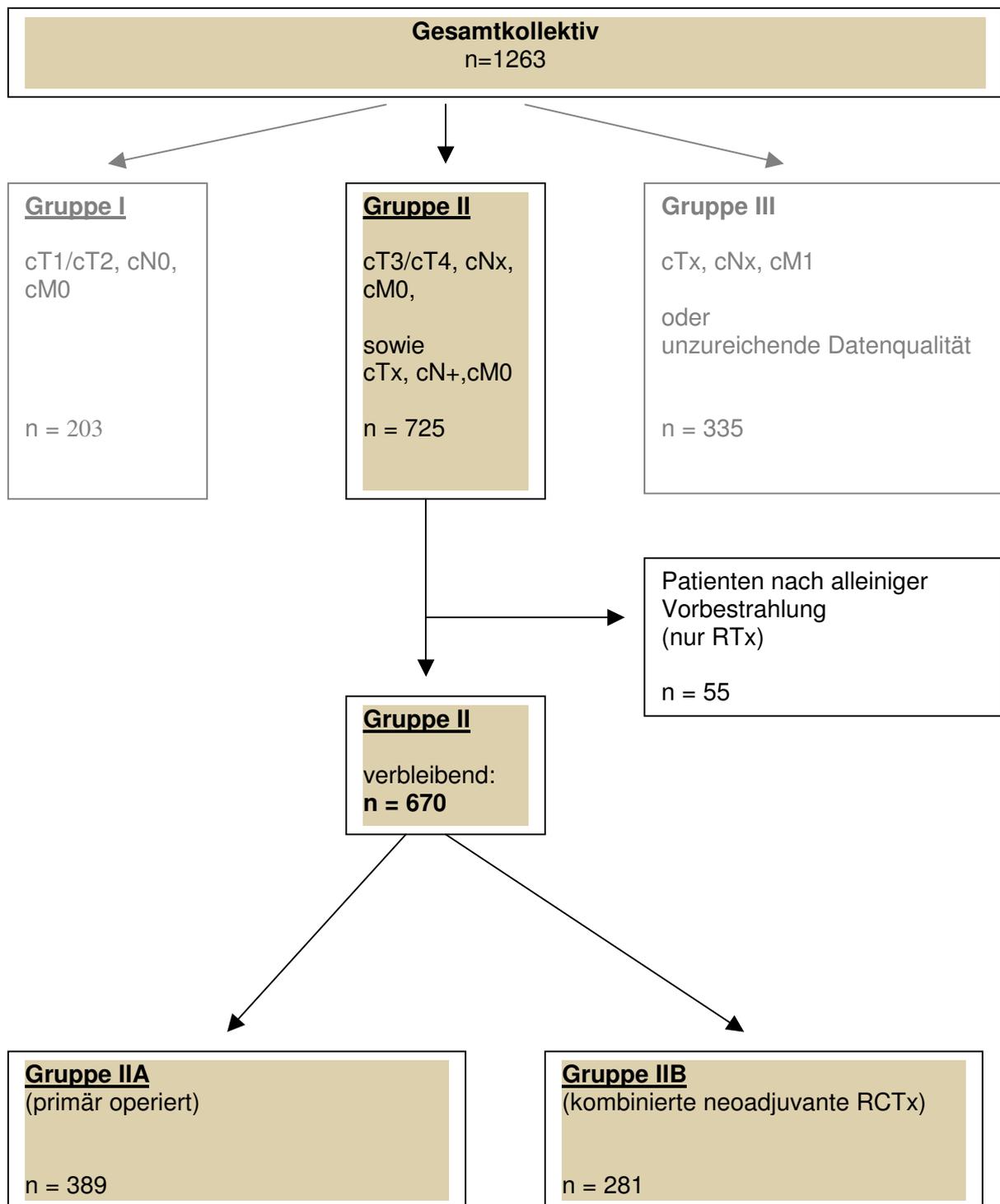


Abbildung 22: Gruppeneinteilung zu Gruppe II

### 3.3.1 Epidemiologie

Die 389 primär operierten Patienten der Gruppe IIA sind zu 57,3% (n=223) Männer mit einem medianen Alter von 63 (zwischen 35 und 93 Jahren) und zu 42,7% (n=166) Frauen mit einem medianen Alter von 68 Jahren (zwischen 30 und 88 Jahren). In der neoadjuvant behandelten Gruppe IIB waren 66,2% (n=186) Männer und 33,8% (n=95) Frauen. Bei den Männern lag das mediane Alter bei 62 (32 – 93 Jahre), und bei den Frauen bei 66 (30 – 88) Jahren.

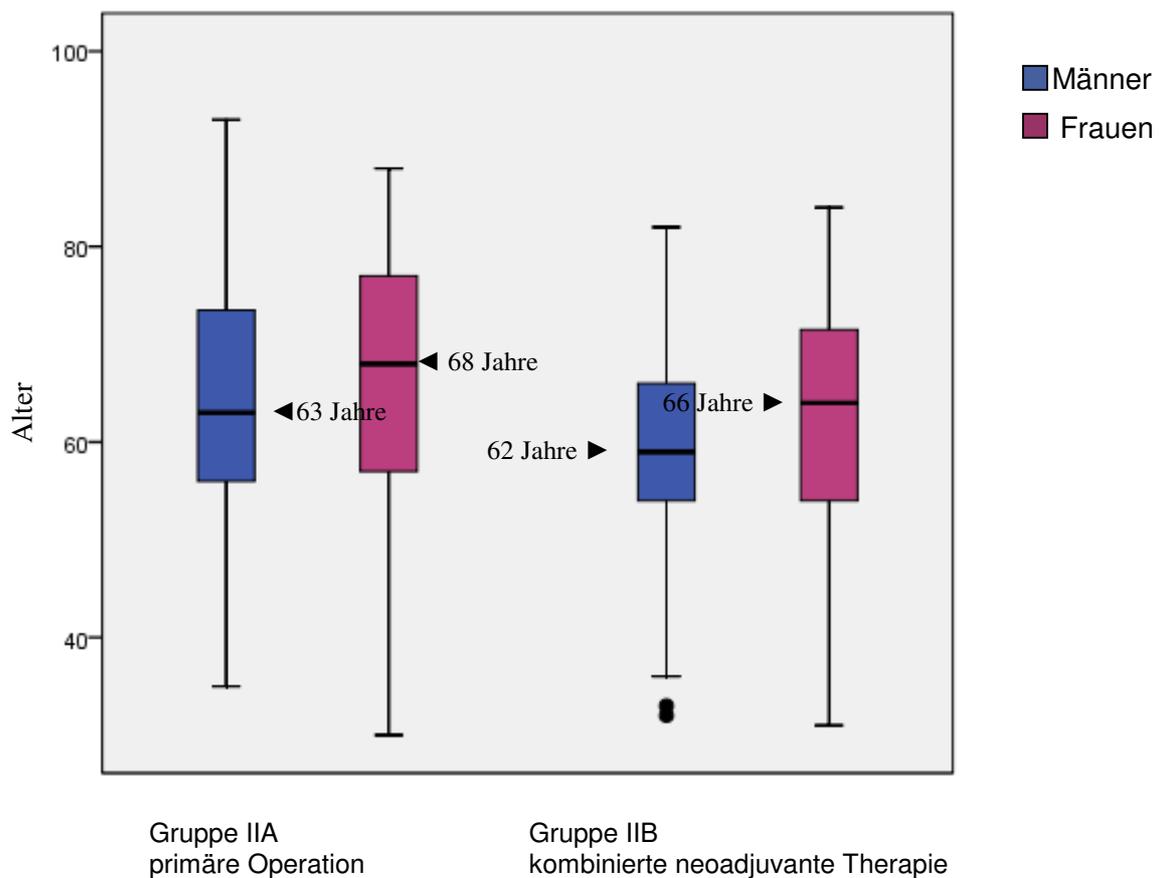


Abbildung 23: Alters- und Geschlechterverteilung in Gruppe IIA und IIB

Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung ( $p=0,02$ ) und hinsichtlich der Altersverteilung ( $p<0,001$ ) signifikant.

### 3.3.2 Tumorlokalisation

Der Tumor war bei den nicht vorbehandelten 389 Patienten in Gruppe IIA zu 28,3% (n=110) im proximalen Rektumdrittel (10,1-15 cm), zu 42,2% (n=164) im mittleren (5,1-10 cm) und zu 29,6% (n=115) im distalen Rektumdrittel (0-5 cm) lokalisiert. Bei 29 Patienten (7,5%) handelte es sich um einen Zweit- oder Dritttumor und in 11 Fällen (2,8%) um einen multizentrischen Tumor.

Bei den vorbehandelten 281 Patienten der Gruppe IIB lagen die Tumore zu 12,5% (n=35) im proximalen, 40,6% (n=114) im mittleren und 47,0% (n=132) im distalen Rektumdrittel. Hier hatten 15 (5,6%) Patienten einen Zweit- oder Dritttumor. Ein multizentrischer Tumor fand sich in dieser Gruppe nicht.

Beide Gruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Tumorlokalisation nach Rektumdrittel ( $p < 0,001$ ).

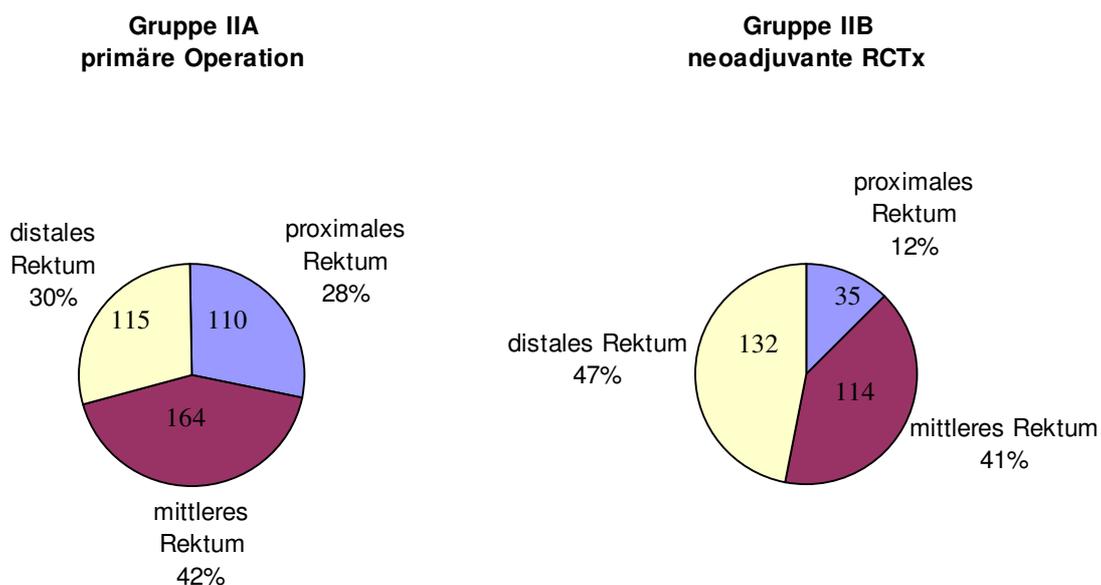


Abbildung 24: Tumorlokalisationen in Gruppe IIA und IIB

### 3.3.3 Präoperatives Staging

Das präoperative Staging ist schwer zu vergleichen, da in Gruppe IIA die Zahl der Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus hoch ist.

Tabelle 15: Ergebnisse des präoperativen Stagings im Gruppenvergleich

		Gruppe IIA (primäre Operation)		Gruppe IIB (neoadjuvante RCTx)		Signifikanz (p-Wert)
		n	%	n	%	
cT	2	16	4,1	0	0	0,001
	3	343	88,2	252	89,7	
	4	30	7,7	29	10,3	
cN	0	154	39,6	100	35,6	<0,001
	1	113	29,0	168	59,8	
	2	5	1,3	10	3,6	
	x	117	30,1	3	1,0	

### 3.3.4 Die primär operierte Gruppe IIA

Wie in Abbildung 24 dargestellt, wurde mit einer neoadjuvanten Therapie erst ab 1988 begonnen. Zunehmend angewandt wurde sie ab 1997 im Rahmen des Münchner Studienprotokolls. Daher stammen die meisten Patienten der Gruppe IIA aus dem Zeitraum vor 1997. Ab 1997 waren Gründe, weshalb auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet wurde: Alter des Patienten, verminderter Allgemeinzustand, gravierende Begleiterkrankungen (v.a. schwere Herzinsuffizienz), ein synchroner Zweitumor, Ablehnung der Vorbehandlung durch den Patienten, eine hochgradige Tumorstenose, sowie eine tumornegative präoperative Histologie.

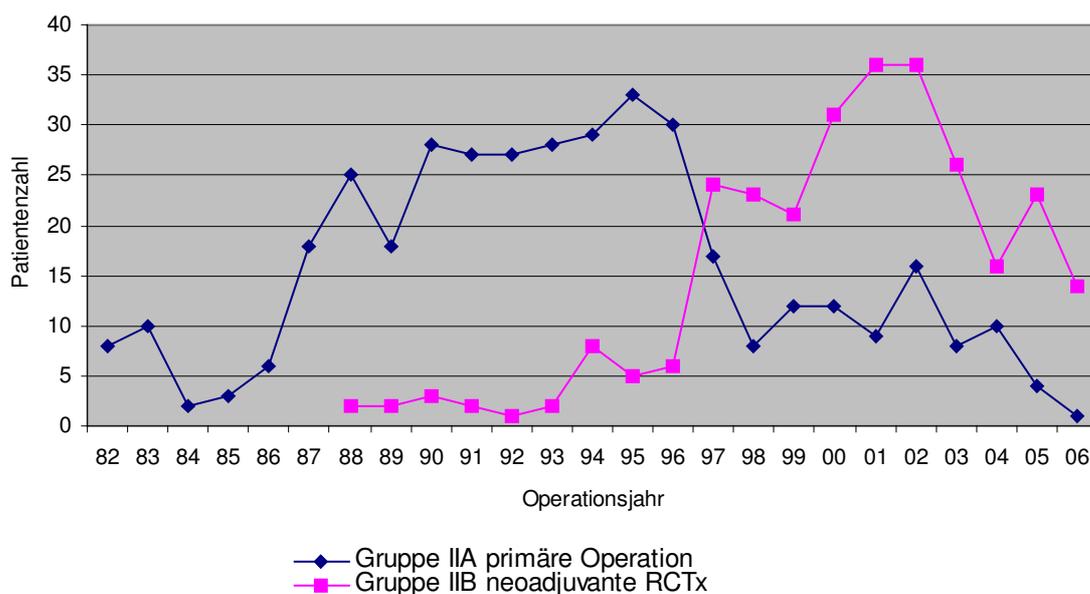


Abbildung 25: Zahl der Patienten von Gruppe IIA und IIB in Korrelation zum Jahr der Operation

### 3.3.5 Die neoadjuvant behandelte Gruppe IIB

Alle 281 Patienten der Gruppe IIB wurden neoadjuvant radiochemotherapiert. Die Radiotherapie bestand in 230 (81,8%) Fällen aus einer Gesamtdosis von 45 Gy, 24 (8,5%) mal aus der Dosis von 40 Gy, vier mal (1,5%) durch Abbruch der Therapie aus einer Dosis von nur 20, bzw. 32 Gy und 23 mal (8,2%) aus einer Dosis von 50 Gy.

Die Chemotherapie bestand in 244 (86,9%) Fällen aus der Gabe von 5-FU kontinuierlich, in sechs Fällen (2,1%) aus der Gabe von 5-FU diskontinuierlich, 23 mal (8,2%) wurde 5-FU kombiniert mit Leukoverin gegeben, vier mal (1,4%) Xeloda und in drei Fällen (1,1%) Oxaliplatin und Capecitabin. Bei einem Patienten ist das genaue Therapieprotokoll nicht dokumentiert. Die Dosen lagen in 223 (79,4%) Fällen bei 250 mg, in 22 (7,8%) Fällen bei 300 mg und in 25 (8,9%) Fällen bei 350 mg und darüber. In 11 Fällen (3,9%) ist die genaue Dosis nicht bekannt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der weitaus überwiegende Anteil der Patienten, nämlich ca. 80% mit einer Therapie von 45 Gy + 250 mg 5FU kontinuierlich behandelt wurden und insgesamt alle Dosen im wirksamen Bereich liegen.

Die Vorbehandlung war in 253 Fällen (90,1%) vollständig, in 22 (7,8%) wurde die Chemotherapie alleine, in 6 Fällen (2,1%) die gesamte Radiochemotherapie abgebrochen. Die Gründe für den Abbruch lagen bei sieben Patienten in der kardiotoxischen Wirkung des 5-FU, bei sechs Patienten wurde Knochenmarks-Depression angegeben, bei den übrigen 15 Patienten sind die Gründe nicht näher differenziert.

### 3.3.6 Chirurgische Therapie

Alle 670 Patienten der Gruppen IIA und IIB wurden operiert. Eine abdominoperineale Rektumresektion wurde in Gruppe IIA bei 143 (36,8%) Patienten durchgeführt, eine anteriore oder tiefe anteriore Rektumresektion in 241 (61,9%) Fällen. In Gruppe IIB waren es 118 (42,0%) abdominoperineale Rektumresektionen und 158 (56,3%) anteriore oder tiefe anteriore Rektumresektionen ( $p < 0,001$ ). Eine sphinktererhaltende Resektion bei sphinkternah gelegenen Tumoren (distales Rektumdrittel) erfolgte in 11 Fällen (9,6%) in Gruppe IIA und in 29 Fällen (22,0%) in Gruppe IIB. Tumore im distalen Drittel konnten nach neoadjuvanter Vorbehandlung signifikant häufiger kontinenzershaltend operiert werden ( $p = 0,009$ ).

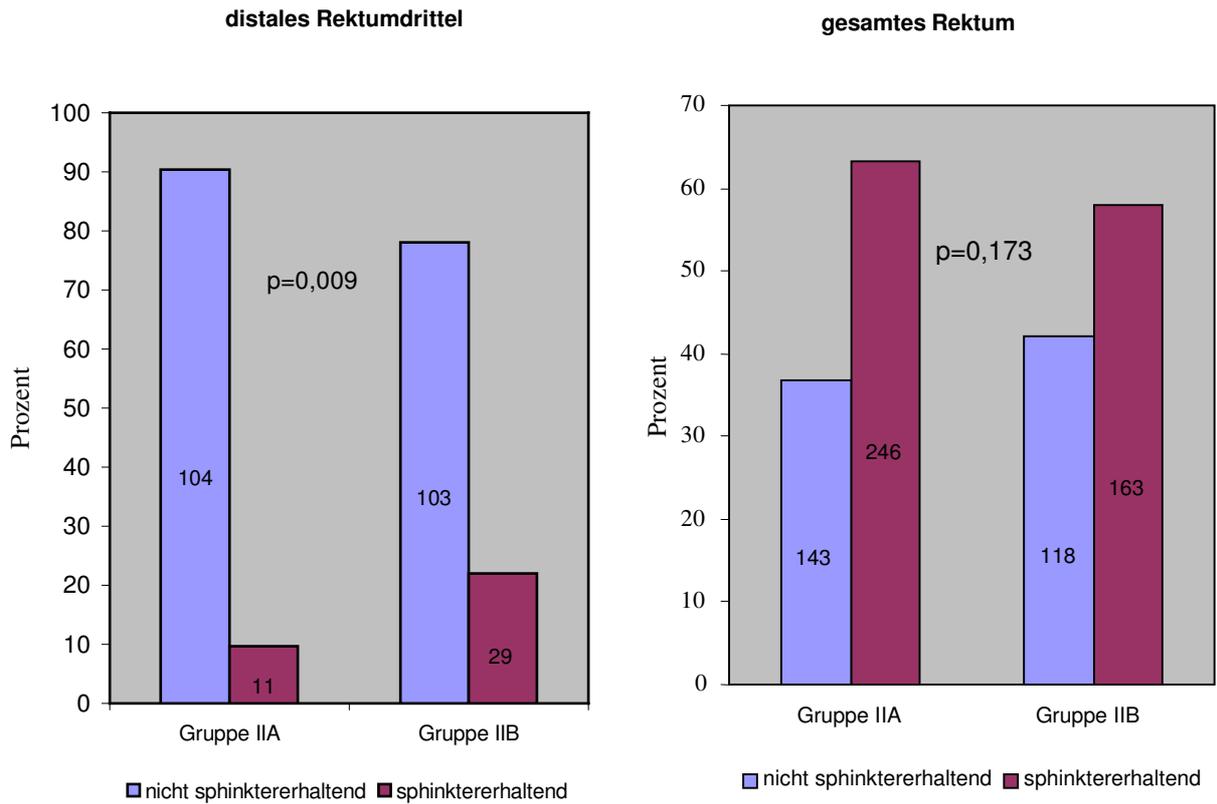


Abbildung 26: Anteil und Anzahl sphinktererhaltender Operationen in Gruppe IIA und IIB

Eine lokale R0-Resektion gelang in den nicht vorbehandelten Fällen bei 94,6% (n=368), bei den vorbehandelten Patienten waren es 94,7% (n=266) (p=0,146).

Zu den im einzelnen durchgeführten Operationen siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Operationsverfahren

	Gruppe IIA (primäre Operation)		Gruppe IIB (neoadjuv. RCTx)		Gesamt		Signifi- kanz p
	n	%	n	%	n	%	
Abd.-perineale Rektumresektion mit Kolostoma (Operation nach Miles)	143	36,8	118	42,0	261	39,0	
Tiefe anteriore Rektumresektion mit koloanaler Anastomose	5	1,3	5	1,8	10	1,5	
Tiefe anteriore Rektumresektion	107	27,5	128	45,6	235	35,1	
Anteriore Rektumresektion	134	34,4	30	10,7	164	24,5	
<b>Gesamt</b>	<b>389</b>	<b>100</b>	<b>281</b>	<b>100</b>	<b>670</b>	<b>100</b>	<b>&lt;0,001</b>

### Komplikationen

Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ) findet sich in der Zahl der aufgrund einer Komplikation indizierten postoperativen Relaparatomien: diese war in Gruppe IIA (primär operiert) in 56 Fällen (14,4%) nötig, in Gruppe IIB (vorbehandelt) waren dies nur 20 Fälle (7,1%).

Eine Anastomoseninsuffizienz trat in der Gruppe IIB mit 22 (7,8%) Fällen gegenüber 38 (9,8%) Fällen in Gruppe IIA auf ( $p=0,234$ ).

Bei den Patienten der Gruppe IIB sind vier Patienten (1,4%) postoperativ verstorben, in Gruppe IIA waren es 16 Patienten (4,1%).

### 3.3.7 Histopathologische Beschreibung

Nach der WHO-Klassifikation handelte es sich bei den histologisch untersuchten Tumorresektaten in jeweils 90,0% ( $n=350$  in Gruppe IIA und  $n=253$  in Gruppe IIB) um tubulopapilläre Adenokarzinome. Die genaue Aufstellung ergibt sich aus Tabelle 17.

Tabelle 17: WHO-Klassifikation der Resektate

WHO - Klassifikation	Gruppe IIA (primäre Operation)		Gruppe IIB (neoadjuvante RCTx)		Signifi- kanz p
	n	%	n	%	
Tubulo-papilläres Adenokarzinom	350	90,0	253	90,0	
Muzinöses Adenokarzinom	37	9,5	20	7,1	
Siegelringkarzinom	1	0,3	3	1,1	
Adenosquamöses Karzinom	0	0,0	3	1,1	
Plattenepithel-Karzinom	0	0,0	1	0,4	
Neuroendokrines Karzinom	1	0,3	0	0,0	
Fehlend	0	0,0	1	0,4	
<b>Gesamt</b>	<b>389</b>	<b>100</b>	<b>281</b>	<b>100</b>	<b>0,055</b>

Das histologische Grading ergab: in Gruppe IIA der nicht vorbehandelten Patienten hatten 2,6% ( $n=10$ ) ein gut differenziertes G1-Karzinom, 67,9% ( $n=264$ ) ein mäßig differenziertes G2-Karzinom und 39,6% ( $n=115$ ) ein schlecht differenziertes Karzinom(G3).

In der Gruppe IIB der vorbehandelten Patienten hatten 69,4% ( $n=193$ ) ein G2-Karzinom und 29,9% ( $n=83$ ) ein G3-Karzinom. Außerdem gab es noch zwei (0,7%) G4-Tumore und drei nicht klassifizierte Tumore. Der Unterschied ist gruppenbezogen signifikant ( $p=0,008$ ).

Eine Lymphangiosis carcinomatosa (L+) findet sich in der Gruppe der primär operierten Patienten in 90 Fällen (23,1%), in der Gruppe der vorbehandelten nur in 23 Fällen (8,2%) ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu ist eine Angioinvasion (V+) in Gruppe IIA mit 22 (5,7%) und Gruppe IIB mit 7 (2,5%) mit  $p = 0,054$  nicht signifikant unterschiedlich nachweisbar.

### 3.3.8 Postoperatives Staging

In der histologischen Klassifikation wiesen in Gruppe IIA 210 (54,0%) Patienten keine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung auf. Bei 168 (43,2%) Patienten waren die Lymphknoten bereits befallen und 11 (2,8%) hatten bereits Fernmetastasen.

In der Gruppe IIB hingegen zeigten sich 40 (14,2%) Tumore postoperativ als T0-Kategorie, 198 (70,4%) Patienten wiesen noch keine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung auf, in 75 (26,7%) Fällen waren die Lymphknoten bereits befallen, bei 8 (2,8%) Patienten lag bereits eine Fernmetastasierung vor ( $p < 0,001$ ).

Der Remissionsgrad nach Becker ist von den 281 neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten in 258 Fällen (91,8%) dokumentiert worden und ergab ein gutes Ansprechen (Grad 1 und 2) in 130 Fällen (46,2%). Eine partielle Tumorregression (Grad 3) war bei 90 (32,0%) Patienten nachweisbar. 38 Patienten (11,4%) sind als Non-responder (Grad 4 und 5) zu werten. Bei 23 Patienten die zwischen 1988 bis 1997 operiert wurden, sind keine Angaben zum Remissionsgrad dokumentiert.

Tabelle 18: Remissionsgrad nach Becker (Gruppe IIB)

<i>Remissionsgrading nach Becker</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1 - komplette Tumorremission, keine vitalen Tumorzellen	51	18,1
2 – subtotale Tumorremission, <10% vitale Tumorzellen	79	28,1
3 – partielle Tumorremission, 10-50% vitale Tumorzellen	90	32,0
4 – minimale Tumorremission, >50% vitale Tumorzellen	29	10,3
5 – keine Tumorremission, Tumor ist gleich dem Tumorknoten	9	3,2
fehlend	23	8,2
<b>Gesamt</b>	<b>281</b>	<b>100</b>

Tabelle 19: Verteilung der histopathologischen Parameter postoperativ in beiden Gruppen

Histopathologische Parameter	Gruppe IIA (primäre Operation)		Gruppe IIB (neoadjuvante RCTx)		Signifikanz
	n	%	n	%	
(y)pT	0	0	41	14,6	p
	1	13	18	6,4	
	2	88	73	26,0	
	3	237	139	49,5	
	4	51	10	3,6	
(y)pN	0	212	200	71,2	p<0,001
	1	96	44	15,7	p<0,001
	2	81	37	13,2	
(y)pM	0	387	273	97,2	p=1,0
	1	11	8	2,8	
Stadium nach UICC	0	0	40	14,2	p<0,001
	I	77	81	28,8	
	II	133	77	27,4	
	III	168	75	26,7	
	IV	11	8	2,8	
Lokaler Resektionsstatus	0	368	266	94,7	p=0,146
	1	17	7	2,5	
	2	2	2	0,7	
	x	2	6	2,1	
Gesamter Resektionsstatus	0	364	261	92,9	p=0,090
	1	18	7	2,5	
	2	5	9	3,2	
	x	2	4	1,4	
Lymphangiosis (L)	0	299	258	91,8	p<0,001
	+	90	23	8,2	

Aus dem Vergleich der Daten aus Tabelle 19 wird deutlich, dass bei den neoadjuvant behandelten Patienten in 14,6% (n=41) postoperativ kein Primärtumor mehr nachweisbar ist. Ebenfalls findet sich eine deutlich niedrigere Zahl an Lymphknotenmetastasen (54,5% versus 71,2%) (p<0,001). Auch das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa ist bei den neoadjuvant behandelten Patienten niedriger (8,2% versus 23,1%) (p<0,001).

### 3.3.9 Adjuvante Therapie

Die Daten zur Durchführung der adjuvanten Therapie waren nicht zu erheben.

### 3.3.10 Überleben und Rezidivverlauf

Das mediane Follow-up beträgt insgesamt 78 (95%KI: 72,1-83,9) Monate: in Gruppe IIA 106 (95%KI: 100,2-111,8) Monate und in der Gruppe IIB 60 (95%KI: 55,5-64,5) Monate.

#### **Rezidivlokalisierung**

Von den 389 primär operierten Patienten wurden 368 Patienten lokal R0-reseziert, 364 erreichten den Gesamtstatus R0. Von diesen 364 (100%) Patienten entwickelten 123 (33,9%) Patienten ein Rezidiv. Es handelt sich hier um 23 (6,35%) isolierte Lokalrezidive, davon zwei Patienten mit zusätzlichen Lymphknotenmetastasen und ein Patient mit zusätzlicher Peritonealkarzinose. 19 (5,2%) Patienten entwickelten sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen und 76 (20,9%) Patienten alleinig Fernmetastasen, drei davon in Verbindung mit einer Peritonealkarzinose. Bei weiteren zwei Patienten wurde nur ein Lymphknotenbefall nachgewiesen und bei drei Patienten ist die genaue Rezidivlokalisierung nicht bekannt.

In der Gruppe der 281 neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten liegt die Zahl der lokal R0 resezierten Patienten bei 266, die der auch gesamt R0 resezierten bei 261 (92,9%). Von diesen 261 (100%) Patienten erlebten 69 (26,4%) ein Rezidiv. In neun (3,4%) Fällen handelte es sich um ein alleiniges Lokalrezidiv (eines davon in Verbindung mit einem Lymphknotenbefall), in acht (3,1%) Fällen um das Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen (eines davon in Verbindung mit Peritonealkarzinose) und in 50 (19,2%) Fällen um das Auftreten von Fernmetastasen (zwei davon in Verbindung mit Lymphknotenbefall). Zwei Patienten sind mit isoliertem Lymphknotenbefall und/oder Peritonealkarzinose dokumentiert.

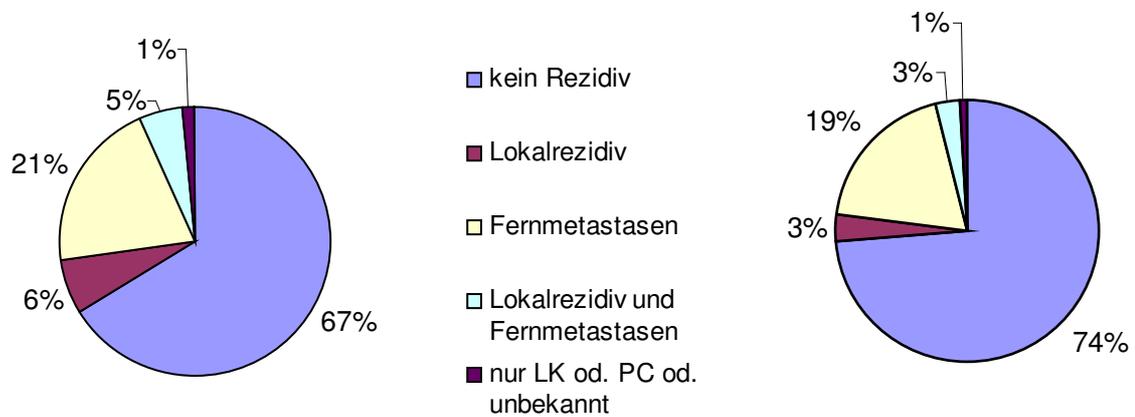
Gruppe IIA  
(primäre Operation)Gruppe IIB  
(neoadjuvante RCTx)

Abbildung 27: Rezidivlokalisationen in Gruppe IIA und IIB

Im Vergleich beider Gruppen wird ersichtlich, dass die Zahl der Lokalrezidive in Gruppe IIB (n=17, 6%) deutlich unter der der Gruppe IIA (n=42, 11%) liegt ( $p=0,038$ ), während die Anzahl der Rezidive in Form von Fernmetastasen sich mit 95 (26%) Fällen in Gruppe IIA und 58 (21%) in Gruppe IIB nicht signifikant unterscheidet ( $p=0,300$ ).

### Rezidivfreies Überleben

Die rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate bei R0-Resektion beträgt in Gruppe IIA der nicht vorbehandelten Patienten bei 65,0 ( $\pm 2,7$ )% und in der Gruppe IIB der kombiniert vorbehandelten bei 70,2 ( $\pm 3,1$ )%. Damit scheint das rezidivfreie Überleben in der Gruppe der vortherapierten Patienten zwar insgesamt besser, es ergibt sich jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,155$ ).

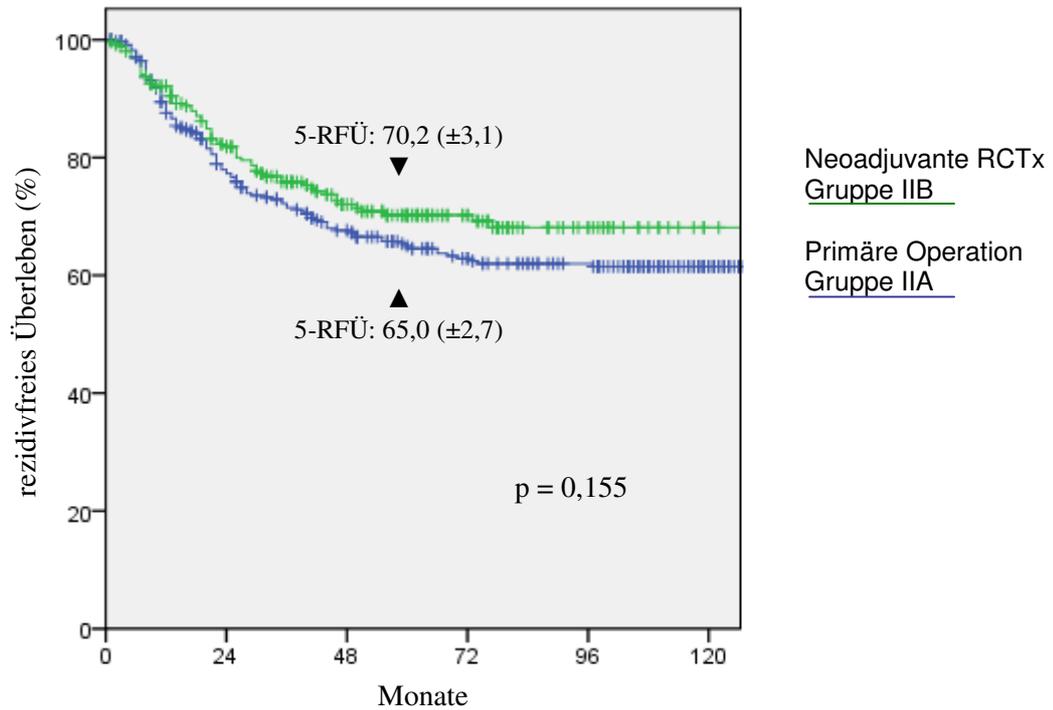


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB

Deutlicher fällt der Unterschied in Bezug auf die Rate der Lokalrezidive aus: hier wird eine statistische Signifikanz von  $p=0,028$  erreicht.

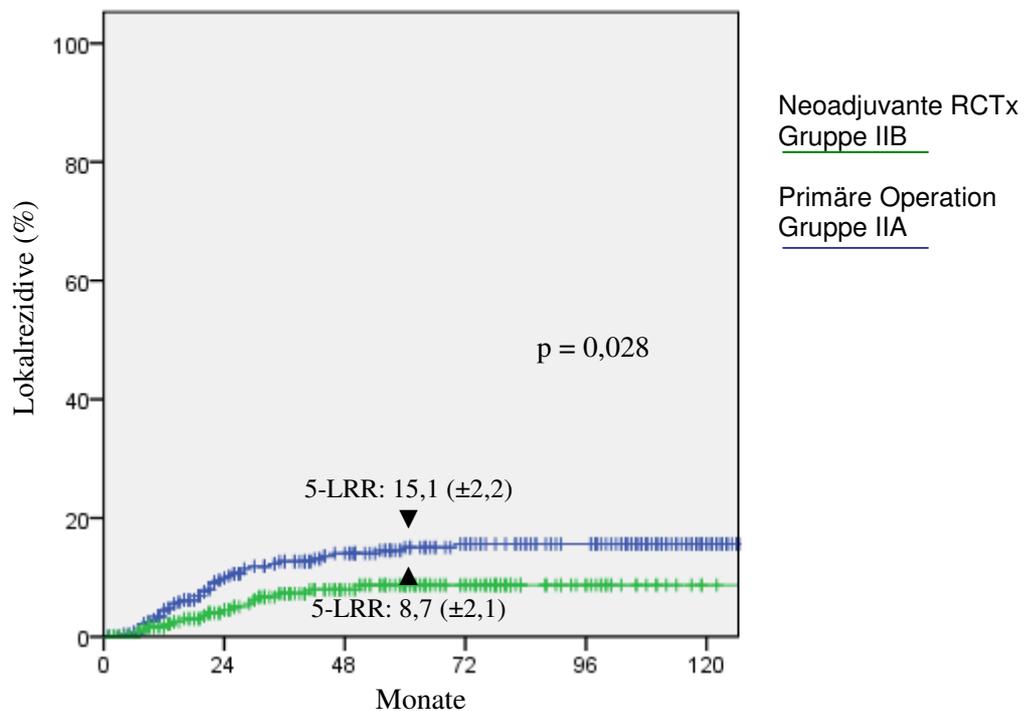


Abbildung 29: Lokalrezidivrate nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB

Die Rate der Fernmetastasen unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,432$ ).

Tabelle 20: 5-Jahresrate an Fernmetastasen nach R0-Resektion

Gruppe Vorbehandlung	IIA keine	IIB RCTx	$p$
5-FMR	28,4 (2,7)%	25,8 (3,0)%	0,432

### Tumorspezifisches Überleben

Das tumorspezifische 5-Jahresüberleben beträgt in der Gruppe der R0-resezierten Patienten ohne neoadjuvante Therapie 73,4 ( $\pm 2,5$ )%, in der Gruppe mit Vorbehandlung 81,5 ( $\pm 2,5$ )%. Dieser Unterschied ist mit  $p=0,001$  statistisch signifikant. Die weiteren Überlebensraten ergeben sich wie folgt:

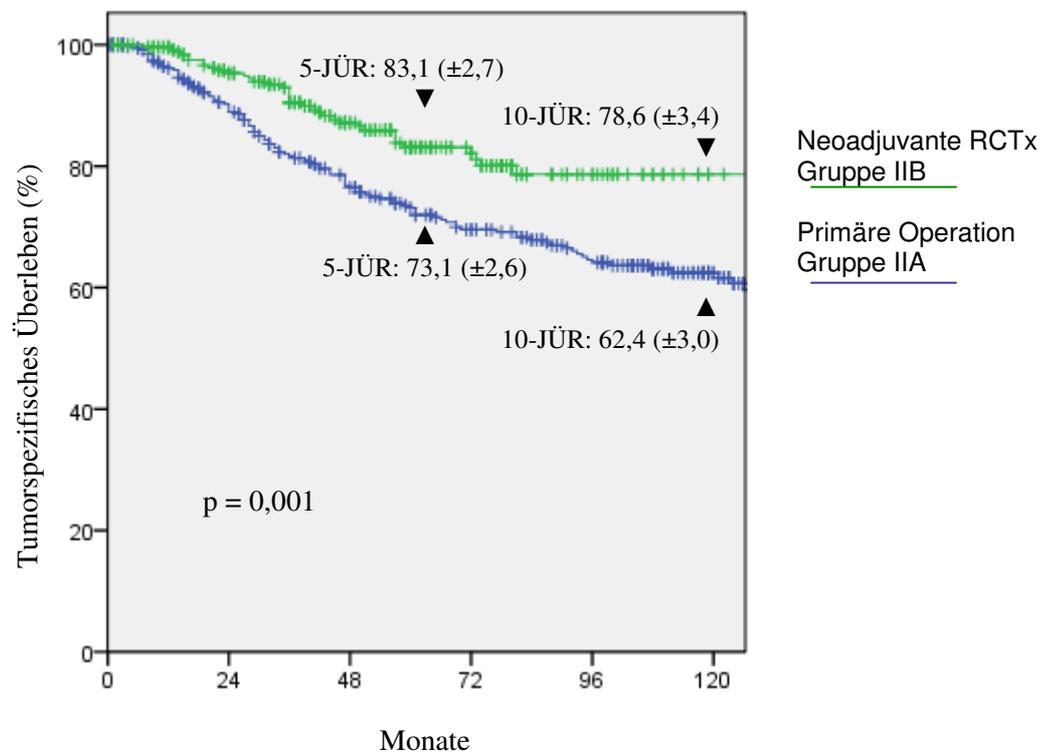


Abbildung 30: Tumorspezifisches Überleben nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB

Tabelle 21: Tumorspezifische Überlebensraten mit Angabe der Standardabweichung ( $\pm$ )

	5-JÜR ( $\pm$ )	7-JÜR ( $\pm$ )	10-JÜR ( $\pm$ )	Signifikanz
<u>Gruppe IIA</u> : Patienten primär operiert	69,2 (2,6)	64,2 (2,7)	59,1 (2,9)	p=0,001
<u>Gruppe IIB</u> : Patienten mit neoadjuvanter RCTx	79,0 (2,9)	74,7 (3,4)	74,7 (3,4)	
<u>Gruppe IIA</u> : primär operierte Patienten nach R0-Resektion	73,1 (2,6)	67,9 (2,8)	62,4 (3,0)	p=0,001
<u>Gruppe IIB</u> : neoadjuvant RCTx-therapierte Patienten nach R0-Resektion	83,1 (2,7)	78,6 (3,4)	78,6 (3,4)	

### Vergleich der Rezidiv- und Überlebensraten von histopathologischen Respondern und Nonrespondern in Gruppe IIB

Von den 258 kombiniert vorbehandelten Patienten mit dokumentiertem Remissionsgrad erreichten postoperativ 240 (93%) Patienten einen R0-Status (R0-gesamt), von denen ein Patient allerdings postoperativ verstarb. Von den verbleibenden 239 Patienten gehören 51 (21,3%) zu den histopathologisch kompletten Respondern (Grad 1 nach Becker) und 75 (31,4%) zu den partiellen Respondern (Grad 2 nach Becker). Von diesen 126 Patienten blieben 105 (83,3%) rezidivfrei, acht Patienten (6,3%) entwickelten ein Lokalrezidiv, teils mit Fernmetastasen und 13 Patienten (10,3%) alleinig Fernmetastasen. 9 Patienten (7,1%) verstarben tumorbedingt.

Im Vergleich dazu blieben bei den 113 (47,3%) R0-resezierten Non-respondern (Remissionsgrad 3-5) nur 73 (64,6%) Patienten rezidivfrei. Bei 11 Patienten (9,7%) kam es zu einem Lokalrezidiv, oft mit synchronen Fernmetastasen, bei 27 (23,9%) zu isolierten Fernmetastasen und 21 Patienten (18,6%) verstarben tumorbedingt.

Ein deutlicher Unterschied ( $p < 0,001$ ) ergibt sich, wie folgende Abbildung zeigt, ebenfalls in den Überlebensraten.

Damit gehört der Remissionsgrad zu den wichtigsten Prognosefaktoren innerhalb der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten.

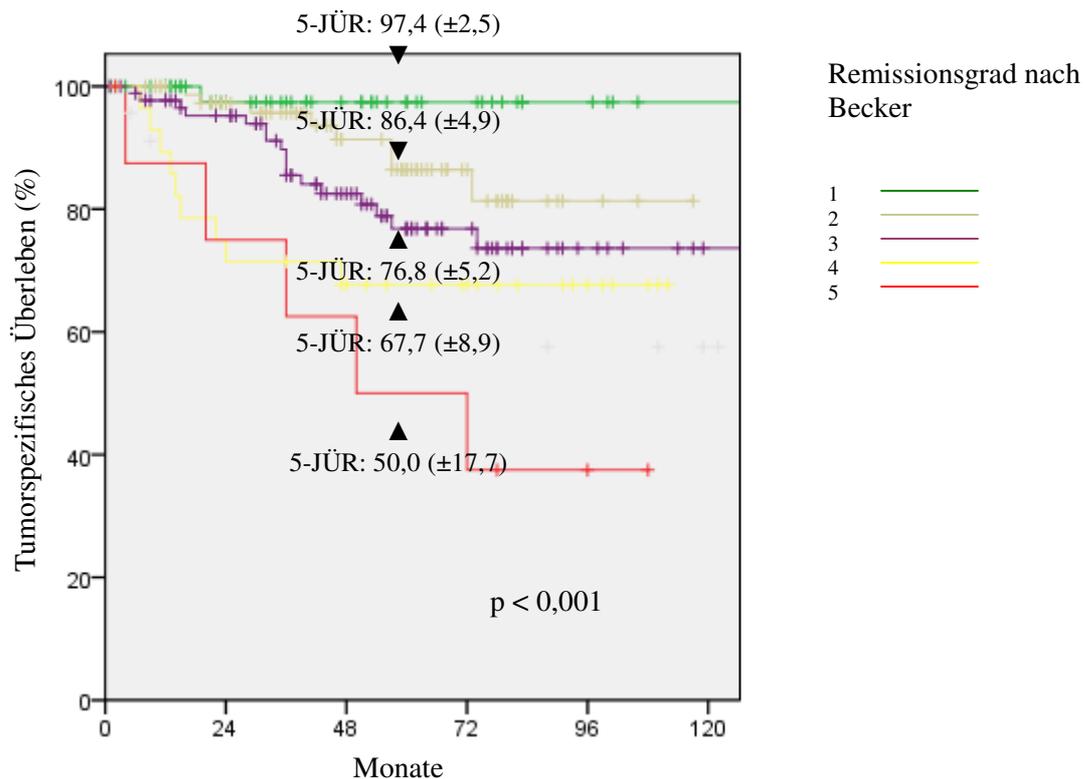


Abbildung 31: Tumorspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten aus Gruppe IIB entsprechend ihrem Remissionsgrad

Das 5-Jahresüberleben der Patienten mit gutem Ansprechen (Grad 1-2) lag insgesamt bei 90,0 (±3,5)%, das der Patienten mit schlechtem, bzw. keinem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie (Grad 3-5) bei 72,7 (±4,4)%. Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben der Responder war 80,8 (4,0)%, das der Non-responder 61,8 (±5,1)%.

## 3.3.11 Prognosefaktoren

In der univariaten Analyse korrelierten innerhalb der 670 Patienten der Gruppe II folgende Parameter mit dem Überleben:

Tabelle 22: Ergebnisse der univariaten Analysen

<i>Untersuchungsparameter</i>	<i>Univariate Analyse</i>
Geschlecht (männlich / weiblich)	0,209
Alter	0,123
Rektumdrittel (distales / mittleres / proximales)	0,189
Neoadjuvante Therapie (ja / nein)	0,001
Operationsverfahren (Miles / sphinktererhaltende Verfahren)	0,002
Zahl der operativ entnommenen Lymphknoten	<0,001
OP-Jahr (bis 1987 / 1988 – 1996 / ab 1997)	0,004
Grading (1+2 / 3+4)	<0,001
Lymphangiosis cacinomatosa (ja /nein)	<0,001
pT (0+1 / 2 / 3 / 4)	<0,001
pN (0 / 1 / 2 / 3)	<0,001
pM (0 / 1)	<0,001
UICC-Stadium (0 / I / II / III / IV)	<0,001
Lokaler Resektionsstatus (negativ / positiv)	<0,001
Gesamt-Resektionsstatus (negativ / positiv)	<0,001

In der multivariaten Analyse stellten folgende Parameter einen unabhängigen Prognosefaktor dar:

Tabelle 23: Ergebnisse der multivariaten Analyse

		Signifikanz	Hazard Ratio	95%- Konfidenzintervall
<i>Geschlecht</i>		0,687	0,937	0,683 – 1,285
<i>Alter</i>		0,039	1,015	1,001 – 1,030
<i>OP-Jahr</i>	1982 - 1987	0,011		
	1988 - 1996	0,005	0,461	0,268 – 0,793
	1997 - 2006	0,005	0,418	0,228 – 0,768
<i>Vorbehandlung</i>	primäre OP / neoadjuvante RCTx	0,801	1,059	0,678 – 1,656
<i>Grading</i>	1+2 / 3+4	0,006	1,583	1,142 – 2,194
<i>entnommene Lymphknoten</i>	n	0,275	1,009	0,993 - 1,026
<i>Lymphangiosis carcinomatosa</i>	nein / ja	0,042	1,455	1,015 - 2,088
<i>pT</i>	0 / 1	0,000		
<i>pN</i>	2	0,301	2,177	0,498 - 9,516
	3	0,008	6,723	1,628 - 27,752
	4	0,004	9,029	2,052 - 39,738
	0	0,000		
	1	0,039	1,498	1,021 - 2,198
	2	0,000	2,555	1,695 - 3,850
<i>pM</i>		0,059	1,958	0,974 - 3,933
<i>Resektionsstatus (lokal)</i>	R0 / R1+2	0,001	2,834	1,552 - 5,176
<i>Rektumdrittel</i>	distales	0,662		
	mittleres	0,399	0,857	0,599 - 1,227
	proximales	0,476	0,855	0,556 - 1,316

Somit erweisen sich auch in Gruppe II die tumorspezifischen Parameter pT, pN und der Differenzierungsgrad als prognostisch relevant. Aber auch die lokale R0-Resektion, der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa, das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt und das Operationsjahr selber stellen unabhängige Prognosefaktoren dar. Der Einsatz einer neoadjuvanten Therapie war zwar in der univariaten Analyse der primären Operation definitiv überlegen – diese Überlegenheit setzt sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht durch.

## 4 Diskussion

Die vorliegenden Daten zur Therapie des Rektumkarzinoms am Klinikum rechts der Isar wurden über einen Zeitraum von 25 Jahren gewonnen. Ziel dieser Arbeit war es, zum einen anhand der als Frühbefunde (cT1/2NxM0) klassifizierten Rektumkarzinome Überlebensdaten und Prognosefaktoren zu bestimmen. Zum anderen sollte in der Gruppe der als lokal fortgeschritten (cT3/4N0M0 oder cTxN1/2M0) klassifizierten Rektumkarzinome neben dem Überleben und den Prognosefaktoren auch die Rolle der neoadjuvanten Radiochemotherapie untersucht werden. Als wesentliches Ergebnis zeigte sich, dass sich die Prognose der lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinome durch die Optimierung der chirurgischen Therapie (Totale mesorektale Exzision) sowie durch die Einführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie signifikant verbesserte. Dies spiegelt sich im Prognosefaktor Zeit, d.h. Jahr der Diagnose und Erstbehandlung, wieder.

Die Daten der Chirurgischen Klinik bestätigen, dass das Rektumkarzinom im Stadium I nach UICC bei radikaler Tumorresektion eine sehr gute Prognose besitzt. Als Standardtherapie gilt die radikale Rektumresektion. Da diese jedoch ein perioperatives Mortalitäts- und Komplikationsrisiko besitzt - die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen postoperativ wird in der Literatur mit bis zu 7%, die operative Morbidität mit 35% beschrieben (Tytherleigh et al., 2008, S. 409) - und low risk Tumore (T1, G1, L0) ein sehr niedriges Lymphknotenmetastasierungsrisiko besitzen, sind in der Gruppe der Low-risk T1 Rektumkarzinome auch limitierte Tumorresektionen (transanale endoskopische Mukosa- oder Vollwandresektion) gerechtfertigt. Ein wichtiger Teil gegenwärtiger Forschung beim T1/T2-Rektumkarzinom konzentriert sich auf die Identifikation klinischer Parameter für eine verlässliche prognostische Aussage und somit die exakte Identifizierung von Risiko-Patienten. So z.B.:

1. Die Studie von Chok and Law et al. untersuchte die Daten von 164 Patienten mit pT1/2 Rektumkarzinom und 101 Patienten mit pT1/2 Kolonkarzinom nach radikaler chirurgischer Tumorresektion zwischen 1996 und 2004 in der chirurgischen Abteilung des University of Hongkong Medical Centre mit dem Ziel, prognostische Faktoren für Überleben und Rezidivraten zu gewinnen (Chok and Law, 2007, S. 1486).
2. Nissan et al. untersuchten die Daten von 97 Patienten mit einem pT2/3N0-Karzinom nach primärer Operation, um Prognosefaktoren für das Auftreten von Rezidiven zu identifizieren. Die klinischen Daten und die des Überlebens basierten auf der prospektiv geführten New Yorker Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) kolorektalen

---

Datenbank mit einem medianen Follow-up von 97,5 Monaten (Nissan et al., 2006, S. 4079).

3. 303 Patienten, diagnostiziert und operiert zwischen 1971 – 1996 am St. Marks Hospital London mit pT1/2-Tumoren und nach radikaler chirurgischer Tumoresektion, wurden auf die Frage hin untersucht, ob die Tumordinfiltrationstiefe eine Vorhersage über den Lymphknotenstatus ermöglicht (Rasheed et al., 2007, S. 232f).

Eine größere Anzahl von Studien befasste sich mit dem Vergleich des Outcomes nach radikaler Tumorchirurgie und nach lokaler (transanaler) Tumoresektion:

4. Eine Kohorten-Studie basierend auf den Daten der National Cancer Database (NCDB) untersuchte die Überlebensdaten von insgesamt 2124 Patienten, diagnostiziert von 1989 – 2003, mit UICC-Stadium I: 756 Patienten nach Lokalexzision wurden verglichen mit 1359 Patienten nach konventioneller Resektion (You et al., 2007, S. 727).
5. Eine Studie aus Minnesota verglich 108 Patienten mit einem T1/2-Tumor nach transanaler Resektion mit 153 Patienten nach radikaler Resektion, operiert zwischen 1987 und 1996. Keiner dieser Patienten erhielt eine zusätzliche adjuvante Therapie (Mellgren et al., 2000, S. 1065).
6. Bentrem et al. erfassten 151 pT1-Tumore nach transanaler Exzision und 168 pT1-Tumore nach radikaler Tumoresektion. Entsprechend dem pathologischen Staging wurde bei einem kleinen Teil der Patienten beider Gruppen eine adjuvante Therapie angeschlossen. Die Daten aus den Jahren 1987 - 2004 entstammen einer prospektiv geführten Datenbank (Bentrem et al., 2005, S. 473f).
7. Eine norwegische Studie umfasste 291 Patienten mit T1M0-Tumor, welche in den Jahren 1993 - 1999 an 50 verschiedenen Kliniken operiert wurden. 256 Patienten wurden konventionell reseziert, 35 per Lokalexzision, keiner erhielt eine neoadjuvante, vier erhielten eine adjuvante Therapie (Endreseth et al., 2005, S. 1381)

Der direkte Vergleich dieser Studien ist jedoch schwierig, da die Patientenzusammensetzung innerhalb der Studien sehr unterschiedlich ist. Die Studienergebnisse werden im folgenden noch diskutiert.

Großen Einfluss auf die Lokalrezidiv- und Überlebensdaten hatten beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) sowie die Einführung der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie. Hier sind v.a. folgende Studien richtungsweisend:

1. In der holländischen randomisierten Multicenter-Studie wurde anhand der Daten von 1805 Patienten untersucht, welchen Vorteil die präoperative Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy und anschließende TME) gegenüber der primären Operation (TME) besitzt.

---

Eingeschlossen waren alle Tumorstadien, 908 Patienten wurden primär operiert, 897 vorbestrahlt (Kapiteijn et al., 2001, S. 638f).

2. Die German Rectal Cancer Study Group verglich die kombinierte präoperative RCTx (50,4 Gy + 5-FU) (n=405) mit einer postoperativen RCTx (n=394) (Sauer et al., 2004, S.1732f).
3. Die EORTC 22921 untersuchte als vierarmige randomisierte Studie die Gabe von 45 Gy präoperativ mit/ohne Bolus von 5FU/Leukoverin mit postoperativer mit/ohne Gabe von 4 Zyklen 5FU/Leukoverin. In die Analyse gingen die Daten von 1011 Patienten, aufgeteilt zu gleichen Teilen in die 4 Gruppen, ein (Bosset et al., 2006, S. 1115).
4. Eine französische Multi-Center Studie (FFCD 9203) verglich an 733 Patienten die präoperative Bestrahlung (45 Gy) mit oder ohne Bolus von 5FU/Leukoverin. Alle Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie (Gérard et al., 2006, S. 4620).
5. Eine deutsche Multi-Center Phase II Studie untersuchte weiterführend die Wirkung einer intensivierten kombinierten neoadjuvanten Therapie in Form von 50,4 Gy + Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX-RT-Schema) (Rödel et al., 2007, S. 1008).
6. Eine Single-Center Studie aus New York untersuchte an 297 Patienten mit einem T3/4M0-Tumor, welche zwischen 1988 und 2002 im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit 50,4 Gy + 5FU vorbehandelt wurden, die Wirksamkeit dieser Therapie im Hinblick auf prognostische Parameter (Guillem et al., 2005, S. 830).
7. Den Vergleich zwischen neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung (5x5Gy) (n=573) versus primärer Operation (n=574) für die kurativ resezierbaren Stadien I bis III führte die Schwedische Rektumkarzinomstudie (Swedish Rectal Cancer Trial, 1997, S. 982) bis zu einem Follow-up von 13 Jahren (Folkesson et al., 2005, S. 5644).
8. Eine polnische Studie führte anhand der Daten von 312 Patienten mit einem cT3/4-Tumor den Vergleich zwischen präoperativer Radiotherapie (n=155) und Radiochemotherapie (n=157) (25 Gy versus 50,4 Gy + 5FU/Leukoverin) (Bujko et al., 2006, S. 1216).
9. Auch eine neuere randomisierte englische Multi-Center-Studie (MRC CR07 und NCIC-CTG C016) untersuchte an 1350 Patienten aus 80 Kliniken in 4 Ländern die präoperative Radiotherapie (5 x 25 Gy) versus die primäre Operation und selektive (Patienten mit positivem CRM) postoperative Chemoradiotherapie (25 x 1,8 Gy + 5FU) (Sebag-Montefiore et al., 2009, S. 811; Quirke et al., 2009, S. 821).
10. Eine amerikanische Studie (NSABP R-03) untersuchte, ähnlich wie die deutsche, die präoperative (45 Gy + 5FU/Leukoverin) versus die postoperative Radiochemotherapie. Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, sind hier nur die Daten von 254 Patienten mit einem T3/4 oder T2N+-Tumor ausgewertet worden (Roh et al., 2009, S. 5124).

Die Studienergebnisse werden im folgenden noch diskutiert.

---

Heutzutage empfehlen unsere Leitlinien beim Rektumkarzinom Stadium II und III nach UICC die neoadjuvante Therapie (Schmiegel et al., 2008, S. 28f). Diese Empfehlung basiert auf den übereinstimmenden Erkenntnissen, dass die neoadjuvante R(C)Tx das Lokalrezidivrisiko signifikant senkt. Trotzdem bleibt das Überleben der Patienten unbeeinflusst: ca. 30% der Patienten entwickeln nach wie vor Fernmetastasen. Offen ist daher, inwieweit sich der nachgewiesene positive Effekt der Vorbehandlung durch eine Intensivierung potenzieren lässt. Dies ist Gegenstand der aktuell laufenden deutschen CAO-AIO-Studie. Weiterhin stellt sich die Frage, ob überhaupt alle Patienten im Stadium II / III eine neoadjuvante Therapie benötigen (Ulrich et al., 2009, S. 266ff).

Interessant ist die Suche nach verlässlichen präoperativ erhebbaren Prognoseparametern, um eine neoadjuvante Therapie individuell (maßgeschneidert) einsetzen zu können. Wir wissen, dass ca. 40% der Patienten auf die neoadjuvante Behandlung histopathologisch ansprechen (Responder) und damit von dieser profitieren, während der Rest der Patienten vermutlich einen nur geringen Benefit der Vorbehandlung besitzt (Non-Responder). In der Literatur werden verschiedene Klassifikationssysteme verwendet, um das Therapieansprechen nach einer neoadjuvanten Therapie zu klassifizieren. Responder besitzen einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu den Non-Respondern (Rosenberg et al., 2007, S. 11; Guillem et al., 2005, S. 831; Rödel et al., 2005, S. 8692).

Grundsätzlich ist bei dem Vergleich der im Klinikum rechts der Isar erzielten Ergebnisse mit anderen z.T. randomisierten Studien die Vollständigkeit des Patientenkollektivs zu beachten. Während in den meisten Studien anhand von Einschluss- und Ausschlusskriterien eine gewisse Selektion betrieben wird, erfolgte in dieser Analyse die Auswertung von Daten *aller* operierter Patienten. Das betrifft z.B. die Einbeziehung sämtlicher Altersklassen und von Patienten mit teils schwerwiegenden Begleiterkrankungen. Mag dieses rein statistisch gesehen ein Nachteil sein, ist es hinsichtlich der Widerspiegelung der realen Patientenversorgung ein wahres Abbild.

#### 4.1 *Das Gesamtkollektiv*

##### 4.1.1 Epidemiologie

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag eine Geschlechtsverteilung zugunsten der Männer (1,6 zu 1) vor. Das mediane Alter von 62 für Männer, bzw. 66 Jahren für Frauen liegt unter den statistischen Angaben des Robert Koch Instituts für das Rektumkarzinom: Dort wird das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 69 und 75 Jahren angegeben (Krebs in Deutschland

2003-2004, 2008, S. 34). Aber sowohl Alter als auch Geschlechtsverteilung decken sich mit den Angaben aus anderen Studien, welche ein medianes Alter zwischen 62 und 66 Jahren und einen Frauenanteil zwischen 27% und 36% berichten (Sauer et al., 2004, S. 1733; Bosset et al., 2006, S. 1118; Kapiteijn et al., 2001, S. 640).

#### 4.1.2 Chirurgische Therapie

Kontinenzerhaltende Operationen (anteriore und tief anteriore Rektumresektion) erfolgten in 57% der Fälle, die abdominoperineale Rektumresektion in 32% der Fälle. Es wurden im Klinikum rechts der Isar im untersuchten Zeitraum keine laparoskopischen Eingriffe zur Resektion des Rektumkarzinoms durchgeführt. Die Technik der totalen mesorektalen Exzision (TME) ist ca. 1990 standardmäßig eingeführt worden.

#### 4.1.3 Tumorlokalisation, Histologie, Tumorstadien

##### Lokalisation

Die Verteilung der Tumore im Rektumdrittel gestaltet sich mit 24% proximalen, 43% mittleren und 33% distal gelegenen Tumoren ausgewogen und deckt sich mit den Angaben der holländischen Studie. Andere Vergleichsstudien zeigen unterschiedliche Verteilungen, wobei dies auch mit einer nicht einheitlichen Einteilung der Rektumdrittel in Zusammenhang steht.

Tabelle 24: Ergebnisse zur Lokalisation der Rektumkarzinome im Literaturvergleich

<i>Studie / Rektumdrittel</i>	<i>proximales (%)</i>	<i>mittleres (%)</i>	<i>distales (%)</i>
Eigene Ergebnisse	298 (23,6)	545 (43,2)	420 (33,3)
Holländische Studie ( <i>Kapiteijn et al., 2001</i> )	547 (30,3)	748 (41,4)	507 (28,1)
Deutsche Studie ( <i>Sauer et al., 2004</i> )	116 (14,5)	334 (41,8)	274 (34,3)
EORTC ( <i>Bosset et al., 2006</i> )	67 (6,6)	441 (43,6)	503 (49,8)
Rödel et al., 2007	3 (3)	45 (43)	53 (51)

##### Histologie

In 87% lagen tubulo-papilläre Adenokarzinome und in 8,2% muzinöse Adenokarzinome vor. Das entspricht einem erwarteten Anteil. Neuroendokrine Tumoren waren sehr selten. In der Literatur finden sich Angaben von 85-90% für das tubulo-papilläre Adenokarzinom und 5-10% für das muzinöse Adenokarzinom (Hirner und Weise, 2008 S. 616).

## Tumorstadien

Im postoperativen Staging waren 3,7% der Tumore nicht mehr nachweisbar, was als Folge der neoadjuvanten Behandlung anzusehen ist: für diese 47 Patienten ist ein Remissionsgrad 1 nach Becker (complete response) angegeben. Bei 49,5% der Patienten war der Tumor auf die Darmwand beschränkt, aber 42% wiesen bereits einen Lymphknotenbefall (pN+), und 20% (teils zusätzlich) eine Fernmetastasierung (cM) auf.

Die holländische Multicenter-Studie, deren Patientengut sich ebenfalls über alle Tumorstadien erstreckt, zählt 1,6% postoperativ nicht mehr nachweisbare Tumore, 56% der Tumore waren auf die Darmwand beschränkt, bei 42% waren bereits Lymphknoten und/oder Fernmetastasen vorhanden (Kapiteijn et al., 2001, S. 640). Hier bestätigt sich, dass nur etwa die Hälfte aller Tumoren bei Ersttherapie noch auf die Darmwand beschränkt ist.

### 4.1.4 Überleben

Bei einer medianen Nachuntersuchungszeit von 82 Monaten lag die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate aller in der Datenbank erfassten 1263 Patienten bei 63,4%, die 10-Jahresüberlebensrate bei 55,6%. Die Rate an Rezidiven betrug 29,9%. V.a. das Auftreten von Fernmetastasen wirkt nach wie vor limitierend auf die Lebenserwartung. Damit ist die Prognose des Rektumkarzinoms durchaus als ernst zu bezeichnen, da sie immerhin für 37% der Patienten unter 5 Jahren liegt. Fast alle Rezidive (93%) ereignen sich dabei innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ. Kommt es einmal zu Rezidiv oder Tumorprogression, ist die Lebenserwartung schlecht.

## 4.2 Gruppe I: Patienten mit präoperativem UICC-Tumorstadium I (cT1/2N0M0)

### 4.2.1 Tumorlokalisation, Stadienverteilung und chirurgische Therapie

Die Verteilung innerhalb der Rektumdrittel war ausgewogen (ähnlich dem Gesamtkollektiv), den größten Anteil hatten die im mittleren Drittel gelegenen Tumoren.

Im Vergleich von prä- und postoperativem Staging ergab sich bei 10,4% der Patienten ein Overstaging. Siebzehn ursprünglich als T2 klassifizierte Tumore stellten sich postoperativ als T1-Kategorie dar. Bei 14,6% ergab sich postoperativ eine T3- und bei 1,2% eine T4-Kategorie (Understaging). Bei 22,6% waren bereits die Lymphknoten befallen, obwohl die präoperative Diagnostik keinen Anhalt für Lymphknotenmetastasen erbrachte.

Insgesamt zeigt sich, dass bei 31,7% der Patienten entgegen dem präoperativen Staging eines Stadium I postoperativ ein UICC-Stadium II / III nachgewiesen wurde. Dies entspricht den Ergebnissen von Kauer et al. aus unserer Klinik: Beobachtet wurde bei der

---

Untersuchung zur Genauigkeit des endoskopischen Ultraschall-Stagings im Verhältnis zum postoperativen Stadium eine starke Abhängigkeit der Vorhersage von der T-Kategorie des Tumors, aber auch von der Erfahrung des Untersuchers und dem Auflösungsvermögen des Scanners. Die Gesamtrate für korrekt klassifizierte Tumoren lag in dieser Untersuchung bei 69% in Bezug auf die T-Kategorie und 68% in Bezug auf die N-Kategorie. Das Overstaging war mit 19% sehr viel häufiger als das Understaging (12%) (Kauer et al., 2004, S.1075).

#### 4.2.2 Überlebensanalyse

Bei einem Follow-up von 86 Monaten betrug die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten nach chirurgischer radikaler Tumoresektion 87,6% und die Rezidivrate lag nach 5 Jahren bei 15,2%. Es zeigte sich, dass die Rate der Lokalrezidive 3% unter der Fernmetastasenrate liegt. Nach Ablauf von etwa 7 Jahren ging das Risiko für ein Rezidiv gegen Null. Während die Prognose für die Patienten mit postoperativem UICC-Stadium I mit einer 93,3% tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensrate sehr gut war, war sie für Patienten in den höheren Stadien mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 77,8% (postoperatives Stadium II), bzw. 76,7% (postoperatives Stadium III) deutlich schlechter ( $p=0,057$ ). Hier wäre nach unseren Richtlinien eine Vorbehandlung indiziert gewesen. Es besteht die Herausforderung, mittels weiterer Verbesserungen des präoperativen Stagings die Patienten mit fortgeschritteneren Tumoren besser zu erkennen, um sie dann gezielter den möglichen Therapiekonzepten zuführen zu können: Die 52 Patienten mit einem Stadium II und III hätten möglicherweise von einer neoadjuvanten RCTx profitiert.

Bei den 39 Patienten mit einem als low-risk klassifizierten Rektumkarzinom und einer transanal lokalen Tumorexzision (Subgruppe) ergaben sich eine tumorspezifische 5-Jahresüberlebensrate von 97,3% und eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 7,1%.

Tabelle 25 fasst die Überlebens- und Rezidiv-Daten der Studien zum Rektumkarzinom im UICC Stadium I zusammen und vergleicht sie mit den eigenen Ergebnissen.

Mit Ausnahme der ersten beiden Studien von Chok and Law und Nissan et al., welche die Untersuchung von Prognosefaktoren zum Ziel hatten, verglichen alle weiteren Studien das Outcome nach radikaler Rektumchirurgie mit dem nach transanaler Tumoresektion.

Tabelle 25: Überlebens- und Rezidivdaten ausgewählter Studien zum Rektumkarzinom im Stadium I nach UICC

Quelle (Diagnose- Zeitraum)	pT	Patienten (n)		Tumorspezif. Überleben (5-JÜR in %)		Lokalrezidivrate (5-LRR in %)		Rezidivrate (5-JRR in %)	
		LR	RT	LR	RT	LR	RT	LR	RT
<b>Eigenes Kollektiv</b> (1982-2006)	T1-4		164		87,6		9,7		15,2
<b>Chok and Law, 2007</b> (1996-2004)	T1/T2		44/120		93,4		--		13,4
<b>Nissan et al., 2006</b> (1992-1995)	T2		45		73,3		--		26,7
	T3 (N0)		49		71,4		--		32,9
Studien mit Vergleich von radikaler Tumorchirurgie (RT) versus lokaler Tumorresektion (LR):									
<b>Eigenes Kollektiv (Subgruppe!)</b> (1982-2006)	nur T1/2	39	112	97,3	93,3	7,1	7,4	13,1	9,2
<b>Bentrem et al., 2005</b> (1987-2004)	T1	151	168	93	97	<u>15</u>	<u>3</u>	<u>23</u>	<u>6</u>
<b>You et al., 2007</b> (1994-1996)	T1	601	493	<u>93</u>	<u>97</u>	<u>12,5</u>	<u>7</u>	--	--
	T2	164	866	90	92	<u>22</u>	<u>15</u>	--	--
<b>Endreseth et al., 2005</b> (1993-1999)	T1	35	256	<u>70</u>	<u>80</u>	<u>12</u>	<u>6</u>	36	23
<b>Mellgren et al., 2000</b> (1987-1996)	T1	69	30	95	95	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>21</u>	<u>9</u>
	T2	39	123	81	91	<u>47</u>	<u>6</u>	<u>47</u>	<u>16</u>

LR: lokale Tumorresektion / RT: radikale Tumorchirurgie  
 \_\_\_ statistisch signifikant (jeweils im Vergleich LR versus RT)

Es muss beachtet werden, dass in der Studie Bentrem et al. nur T1-Karzinome erfasst wurden. Diejenigen, welche einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen, wurden einer adjuvanten Radio- / Radiochemotherapie unterzogen (Bentrem et al., S. 473f). Auch die norwegische Studie hat nur T1M0-Tumore eingeschlossen. Von den 256 mittels Standardresektionsverfahren behandelten Patienten hatten trotzdem 29 (11%) zum Operationszeitpunkt bereits Lymphknotenmetastasen. Das 5-Jahresüberleben lag bei 80% für die radikale Resektion (Endreseth et al., 2005, S. 1382).

Bei You et al. kommt es zu einem statistisch signifikanten Unterschied im Outcome beider Gruppen: so steht einer 5-jahresbezogenen Lokalrezidivrate von 12,5% eine von 6,9% zu Gunsten der klassischen Chirurgie gegenüber. Das entsprechende tumorspezifische Überleben lag bei 93% versus 97% zu Gunsten derselben Gruppe. Die Studie kommt daher zu dem Schluss, dass neben einem gewissenhaften Staging das individuelle Abwägen von persönlichen Risiken und des zu erwartenden Benefits unabdingbar ist und die lokale Exzision trotz der unbestreitbaren v.a. perioperativen Vorteile bisher nicht als Standardverfahren anzusehen ist (You et al., 2007, S. 732). Nicht eingeschlossen waren, wie auch bei Mellgren et al., Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Das 5-jahresbezogene tumorspezifische Überleben der Patienten im postoperativen Stadium I nach UICC in unserem Patientenkollektiv liegt mit 93% im Bereich der Literatur.

Insgesamt bestätigt sich in der eigenen Untersuchung das gute chirurgische Outcome der Patienten in einem frühen Stadium des Rektumkarzinoms.

Hinsichtlich der Lokalrezidivrate kommt der Unterschied in der Patientenzusammensetzung bezüglich der Tumorkategorien in den einzelnen Studien deutlich zum tragen. Hier spielt ein akkurates Staging eine wesentliche Rolle.

In den vergleichenden Studien zeigte sich für Patienten nach Lokalexzision ein signifikant schlechteres Outcome hinsichtlich des Überlebens (You et al., 2007; Endreseth et al., 2005) und der Rezidivraten (signifikant in allen erwähnten Studien) gegenüber Patienten nach radikaler Tumoresektion. In unserem Kollektiv findet sich ein solch schlechteres Outcome nicht: sowohl die Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens, als auch jene bezüglich Rezidiv- und Lokalrezidivrate decken sich weitgehend. Für einen aussagekräftigen Vergleich ist die Zahl von 39 Patienten mit lokaler Tumoresektion in unserem Kollektiv allerdings zu gering. Trotzdem kann festgehalten werden, dass die 39 lokal exzidierten Patienten sehr exakt selektioniert wurden und somit wirklich low-risk Tumoren entsprachen.

#### 4.2.3 Prognostische Parameter

Als signifikant für das Überleben der Patienten nach radikaler Rektumkarzinomchirurgie ergab die multivariate Analyse einerseits die tumorspezifischen Parameter wie Grading (G), lokale Tumordinfiltration (pT) und die Lokalisation im Rektumdrittel. Auch das Vorhandensein einer Anastomoseninsuffizienz, die bei dem überwiegenden Teil der Betroffenen eine Relaparatomie erforderlich machte, war hochsignifikant mit dem Überleben korreliert. Damit bestätigt sich, dass die begleitende Morbidität der großen Operationen einen wesentlichen Risikofaktor darstellt, was die Suche nach chirurgischen Alternativen berechtigt, die für das Individuum weniger belastend und riskant sind. Andererseits bestätigt dies auch die Bedeutung des Chirurgen selbst als wichtigen Prognosefaktor.

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN+) oder einer Lymphangiosis carcinomatosa (L+) sind anerkannte Prognosefaktoren, waren aber in unserem Kollektiv, möglicherweise auf Grund der Kollektivgröße, nicht mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert. In anderen Studien ist ihre Bedeutung oft größer als die Infiltrationstiefe des Tumors: Die Studie von Chok and Law kam zu dem Ergebnis, dass das Vorhandensein einer Lymphangioinvasion mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit eines positiven Lymphknotenstatus' assoziiert ist, und dieser wiederum mit einem schlechteren Überleben (Chok and Law, 2007, S. 1485). Allerdings waren in dieser Analyse ausschließlich pT1/2-Tumore einbezogen.

Bei Rasheed et al. wurden Tumortyp, Differenzierungsgrad, Angioinvasion und die Tiefe der Tumordinfiltration auf ihre prognostische Bedeutung hin bezüglich des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen untersucht. Das Ergebnis erbrachte eine Signifikanz für Angioinvasion und Tumordifferenzierung, aber nicht für die Tiefe der Tumordinfiltration (Rasheed et al., 2007, S. 234).

Nissan et al. identifizierten bei der Untersuchung von pT2/3N0-Tumoren einen präoperativen CEA-Spiegel von über 5 ng/ml und das Vorhandensein einer Lymphangioinvasion als stärkste prognostische Parameter für das allgemeine und rezidivfreie Überleben. Auch ein Alter über 70 Jahre war mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet, nicht aber die Distanz des Tumors vom Resektionsrand (alle Patienten waren R0-reseziert) oder die Zahl (<12 versus ≥12) der resezierten Lymphknoten (Nissan et al., 2006, S. 4080).

In den Studien, die den Vergleich von radikaler Chirurgie und Lokalexzision zum Inhalt hatten, sind es v.a. die nicht-onkologischen Parameter, die für das Outcome entscheidend waren: Bei You et al. waren ein Alter über 75 Jahre und die Präsenz von 2 oder mehr Komorbiditäten signifikant für das allgemeine Überleben, nicht aber der Typ der Operation (Lokalexzision versus radikale Chirurgie) (You et al., 2007, S. 731). Bentrem et al. fand als signifikant für das Auftreten von Rezidiven in der univariaten Analyse eine Lokalisation unter 6 cm von der anokutanen Linie und die Art der Operation (LR vs. RT), nicht aber Alter, Differenzierungsgrad oder das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa (Bentrem et al., 2005, S. 475). Geschlecht und Alter zeigten sich hingegen bei Endreseth et al. als signifikant für das allgemeine Überleben – nicht die Art der Operation (LR vs. RT) (Endreseth et al., 2005, S. 1382).

Die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse zeigt, wie schwierig verlässliche Prognoseparameter zu gewinnen sind – zu viele Details und Unterschiede in den jeweiligen Studien prägen das jeweilige Ergebnis mit. Trotzdem ist die Suche nach solchen Parametern essentiell für die Entwicklung künftiger Therapiestrategien: es geht dabei sowohl um die Rolle der lokal resezierenden Operationsverfahren, als auch um adjuvante Therapiemöglichkeiten zur

Verbesserung des Outcomes insbesondere von Risiko-Patienten. Das Ziel ist eine individualisierte Risiko-adaptierte Chirurgie für Patienten mit Rektumkarzinom.

#### 4.3 Gruppe II: Vergleich von Patienten mit präoperativem UICC-Stadium II/III (cT3/4 oder cN+) mit und ohne neoadjuvante Therapie

##### 4.3.1 Präoperativer Gruppenvergleich

Unsere Untersuchung dieses Kollektivs konzentrierte sich auf den Vergleich von neoadjuvant therapierten Patienten mit solchen nach primärer Operation. Neoadjuvante Therapiekonzepte wurden vor 1988 nicht durchgeführt. 89% der neoadjuvanten Behandlungen erfolgten nach 1997.

Tabelle 26: zeitliche Verteilung der untersuchten Gruppen IIA und IIB

<i>Operationsjahr</i>	<i>Gruppe IIA primäre Operation n=389</i>	<i>Gruppe IIB neoadjuvante RCTx n=281</i>
1982 - 1987	47 (12%)	0
1988 -1996	245 (63%)	31 (11%)
1997 – 2006	97 (25%)	250 (89%)

Dies spiegelt die Einführung der neoadjuvanten Therapie als Standard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom in unserer Klinik nach 1996 wieder. Die Einführung der TME in unserer Klinik um 1990 führte dazu, dass im Gegensatz zu den meisten primär operierten Patienten ein Großteil der vorbehandelten Patienten bereits mit dieser Technik operiert wurden. Der Unterschied im Therapiestandard in Abhängigkeit zur Zeit wurde in unserer Analyse unter dem Auswertungspunkt „OP-Jahr“ ( $p < 0,001$ ) berücksichtigt.

Während in der Gruppe IIB (neoadjuvant behandelte Patienten) mit 47% deutlich die distalen Tumore und die eher fortgeschrittenen Stadien (63,4% waren als cN+ und 10,3% als cT4 klassifiziert) überwogen, zeigte sich in der Gruppe IIA (primär operierte Patienten) eine gleichmäßige Verteilung innerhalb der Rektumdrittel und 4,1% cT2-, aber nur 7,7% cT4-Tumore (Tumorlokalisation:  $p < 0,001$  und präoperative Stadienverteilung:  $p < 0,001$ ).

### 4.3.2 Neoadjuvante und chirurgische Therapie

#### **Neoadjuvante Therapie**

In den ersten Jahren nach Einführung erhielten die Patienten unterschiedliche Behandlungsregimes. Danach galt die Radiochemotherapie mit der fraktionierten Bestrahlung von 45 Gy und einer Chemotherapie mit 5FU (Münchener Protokoll) als etabliertes Standardverfahren. Der maßgebliche Teil (ca. 80%) der Patienten in unserem Kollektiv wurde mit 45 Gy und einer kontinuierlichen Infusion von 250 mg 5FU behandelt, ca. 10% erhielten eine intensiviertere Radiochemotherapie (5FU+Leukoverin, Xeloda, bzw. Oxaliplatin/Capecitabin). Die Abbruchrate der neoadjuvanten Therapie war mit insgesamt knapp 10% niedrig (8% Abbruch der CTx + 2% Abbruch der gesamten RCTx, zumeist auf Grund von Unverträglichkeiten). Somit ist trotz der nicht ganz homogenen Form der Vorbehandlung eine gute Vergleichbarkeit mit anderen monozentrischen Studien zur neoadjuvanten Therapie fortgeschrittener Rektumkarzinome gegeben.

Da in den Anfangsjahren die biologisch effektiven Dosen bei einem erheblichen Teil des Kollektivs der nur bestrahlten Patienten deutlich unterhalb der (heute bekannten) Wirksamkeitsgrenzen von mindestens 25-30 Gy (Bölke et al., 2005, S. 825; Camma et al., 2000, S. 1012; Gray et al., 2001, S. 1296) lagen, wurde diese Gruppe aus der Analyse ausgeschlossen.

#### **Chirurgische Therapie**

Das Ziel der kurativen chirurgischen Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist immer die R0-Resektion in „no-touch Technik“ und einer vollständigen „en-bloc-Entfernung“ des gesamten Tumorpräparates, einschließlich einer systematischen Lymphadenektomie und unter Schonung der autonomen Nervenstränge.

Da heute bei der insgesamt verbesserten Prognose der Rektumkarzinome auch die postoperative Lebensqualität immer mehr in den Vordergrund tritt, ist auch der Sphinktererhalt von wesentlicher Bedeutung: er sichert dem Betroffenen eine gewisse individuelle Unabhängigkeit und ein vergleichsweise Unversehrtheitsgefühl. In unserem Kollektiv ergab sich eine signifikant höhere Zahl sphinktererhaltender Operationen bei distalen Tumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie: Eine sphinktererhaltende Resektion bei sphinkternah gelegenen Tumoren (distales Rektumdr Drittel) erfolgte in 9,6% in Gruppe IIA (primär operiert) und in 22,0% in Gruppe IIB (neoadjuvante Vorbehandlung) ( $p=0,009$ ).

In den Ergebnissen der German Rectal Cancer Study Group war ebenfalls der Unterschied an sphinktererhaltenden Operationen bei den zuvor vom Chirurgen für eine abdominoperineale Rektumresektion vorgesehenen Patienten beider Gruppen signifikant:

bei den vorbehandelten Patienten waren 39% sphinktererhaltend operiert worden, bei den primär operierten waren es nur 19% ( $p=0,004$ ) (Sauer et al., 2004, S. 1736).

Die Studien, welche die präoperative Radiotherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie verglichen, konnten keine signifikant unterschiedlichen Sphinktererhaltungsraten in den Vergleichsgruppen feststellen (Bosset et al., 2006, S. 1117; Gérard et al., 2006, S. 4624; Bujko et al., 2006, S. 1217). Die holländische Studie kam zu dem Schluss, dass die alleinige präoperative Kurzzeit-Radiotherapie nicht geeignet ist, die Rate an sphinktererhaltenden Operationen zu erhöhen, da sie nicht zum gewünschten Downstaging führt (Kapiteijn et al., 2001, S. 644; Marijnen et al., 2001, S. 1978).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Kurzzeitbestrahlung kaum, die kombinierte Vorbehandlung dagegen eher geeignet ist, über ein Downsizing die Wahrscheinlichkeit eines Sphinktererhalts zu erhöhen.

### 4.3.3 Remissionsgrad und Downstaging

#### **Remissionsgrad**

Der histopathologische Response auf die durchgeführte Radiochemotherapie wurde nach Becker (Becker et al., 2003, S. 1523f; Rosenberg et al., 2007, S. 10) klassifiziert und ergab ein gutes Ansprechen (Responder: Grad 1 & 2 nach Becker) in 46,2% der Fälle. Eine partielle Tumorremission (Grad 3) wurde bei 32,0% der Patienten beobachtet und 11,4% waren als Non-responder (Grad 4 & 5) zu werten. Die Prognose in den Gruppen mit differierendem Remissionsgrad unterschied sich hochsignifikant ( $p<0,001$ ). Der Remissionsgrad erwies sich in der univariaten Analyse als prognostisch relevant innerhalb des neoadjuvant behandelten Kollektivs. Die rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit gutem Ansprechen lag bei 80,6%, mit einem mäßigen bis schlechten Ansprechen bei nur 62,2%.

In der Erlanger Studie zum prognostischen Wert der Tumorregression fanden sich ähnliche Zahlen: dort waren bei 10,4% der therapierten Patienten keine Tumorzellen mehr nachweisbar (Responder), 37,4% erwiesen sich als Nonresponder (Grad 4 & 5) (Rödel et al., 2005, S. 8690). Ebenfalls fand sich ein signifikant verbessertes 5-Jahresbezogenes rezidivfreies Überleben für die Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie und nach R0-Resektion: 86% bei kompletter Remission, 83% bei  $< 50\%$  vitalen Tumorzellen, 73% bei 50-75% vitalen Tumorzellen und 63% bei  $>75\%$  vitalen Tumorzellen (Rödel et al., 2005, S. 8693). In der Literatur werden für die Dokumentation des Tumoransprechens (Tumorregression) unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet. Dies erschwert direkte Vergleiche.

Guillem et al. fanden nach kombinierter Vorbehandlung bei 15% der Patienten ein komplettes Ansprechen und bei weiteren 6% ein Ansprechen von mehr als 95%. Diese Gruppe von Patienten hatte in der univariaten Analyse ein signifikant verbessertes Überleben und auch in der multivariaten Analyse blieb der Response von >95% ein unabhängiger Prognoseparameter (Guillem et al., 2005, S. 831). In der EORTC-Studie lag die Rate an kompletten Remissionen nach alleiniger Radiotherapie bei 5,3% gegenüber 14% nach Radiochemotherapie, der Unterschied war hochsignifikant (Bosset et al., 2004, S. 3504). Auch in der französischen Studie zeigten sich in der radiochemotherapierten Gruppe erheblich höhere Responseraten und ein signifikant höheres Downsizing nach neoadjuvanter RCTx gegenüber der präoperativ nur radiotherapierten Gruppe (Gérard et al., 2006, S. 4623).

Die Intensivierung der präoperativen Radiochemotherapie mit Oxaliplatin oder CPT-11 verdoppelte im Vergleich zu allein auf 5FU basierten Schemata die pathologische komplette Remissionsrate (Fietkau und Klautke, 2005, S. 119), so dass dies möglicherweise in der Zukunft ein Weg sein könnte, Ansprechraten zu vergrößern.

Eine der wichtigsten Aufgaben für die weitere Forschung bleibt demnach, Methoden zu finden, nach welchen sich eine Voraussage über den individuellen Response eines Patienten machen lassen, um anschließend diejenigen herauszufiltern, welche von einer neoadjuvanten Behandlung tatsächlich profitieren werden.

### **Downstaging**

Aufmerksamkeit verdient die besonders in Gruppe IIB (neoadjuvant behandelten Patienten) vorhandene Tendenz zu postoperativ niedrigeren Tumorstadien ( $p < 0,001$ ): Während sich bei den primär operierten Patienten fast 20% der Karzinome als UICC-Stadium 0/I herausstellten (präoperatives Overstaging), waren es bei den vorbehandelten 43% der Patienten (Effekt des Downstaging + präoperatives Overstaging). Auch bei über 30% der ursprünglich als Stadium III klassifizierten Tumoren zeigte sich in der vorbehandelten Gruppe postoperativ kein Lymphknotenbefall. Dies muss sowohl als klinisches Overstaging, als auch als Effekt der neoadjuvanten Behandlung im Sinne eines „Downstagings“ interpretiert werden.

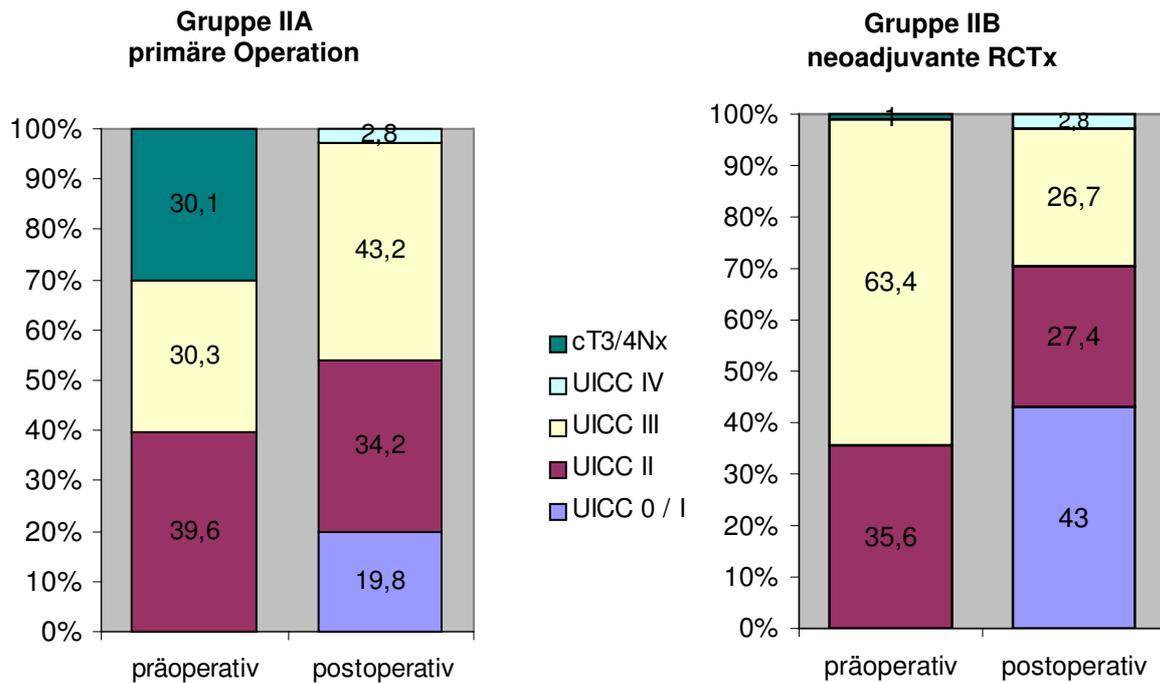


Abbildung 32: Prä- und postoperative Stadien in Gruppe IIA und IIB

Der Effekt des „Downsizing“, bzw. „Downstaging“ für die kombinierte neoadjuvante Therapie wurde bereits in diversen Studien nachgewiesen (Sauer et al., 2004, S. 1736; Francois et al., 1999, S. 2398; Minsky et al., 1992, S. 79 ; Rödel et al., 2000, S. 163f). Auch in der Studie der German Rectal Cancer Study Group zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien in der postoperativen Klassifizierung der neoadjuvant behandelten Therapiegruppe: 8% dieser Patienten wurden als komplette Responder klassifiziert und nur 25% (versus 40% der adjuvanten Therapiegruppe) von klinisch 54% N+-diagnostizierten Patienten wiesen postoperativ noch einen Lymphknotenbefall auf (Sauer et al., 2004, S. 1736).

In der EORTC-Studie 22921 waren die Tumore bei vergleichbaren Ausgangsdaten nach präoperativer Radiochemotherapie kleiner ( $p < 0,0001$ ), weniger fortgeschritten in der T-Kategorie ( $p < 0,001$ ), wiesen weniger Lymphknotenbefall auf ( $p < 0,001$ ) und weniger Lymphangioinvasion ( $p = 0,008$ ) als in der Gruppe der nur vorbestrahlten Patienten (Bosset et al., 2005, S. 1118). Allerdings wurde in dieser Studie der Lymphknotenbefall präoperativ nicht dokumentiert.

In der Untersuchung zum prognostischen Wert des Tumorregressionsgrades zeigte sich bei den 385 Patienten des kombiniert vorbehandelten Arms der CAO/ARO/AIO-94-Studie ein direkter Zusammenhang zwischen niedrigen Tumorstadien, negativem Lymphknotenstatus und lokaler Ausbreitung des Tumors (Rödel et al., 2005, S. 8692).

Es wurden in unserem Kollektiv jedoch auch 19,8% der primär operierten Patienten mit einem pT1/2N0-Tumor klinisch overstaged - eine neoadjuvante Behandlung wäre bei ihnen,

derzeit gültigen Richtlinien entsprechend, eine Übertherapie gewesen. In der Studie der German Rectal Cancer Study Group waren es 18% der Patienten aus der primär operierten Gruppe, die entgegen dem präoperativen Staging in der histologischen Untersuchung ein Stadium I zeigten und statt der erwarteten 51% mit positivem Lymphknotenstatus zeigten sich postoperativ nur bei 40% der Patienten die Lymphknoten befallen (Sauer et al., 2004, S. 1736). Neben dem möglichen Zeitverlust zwischen Diagnose und Therapiebeginn ist dieses klinisches Fehl- bzw. Overstaging ein weiterer nachteiliger Aspekt der neoadjuvanten Therapie: durchschnittlich 20% der Patienten mit einem nicht präoperativ diagnostizierten Stadium I erhalten eine neoadjuvante Behandlung, von welcher sie kein entscheidendes Benefit erwarten können, deren unerwünschten Nebenwirkungen sie aber ausgesetzt sind. Zusammenfassend: Die präoperative Diagnostik führt derzeit zu einem Fehlstaging in 15-20% der Fälle. Nach neoadjuvanter Behandlung sind deutliche Effekte durch „Downstaging“ des Tumors nachweisbar.

#### 4.3.4 Überlebensanalyse

Insgesamt findet sich bei einem medianen Follow-up von 78 Monaten ein allgemeines 5-Jahresüberleben von 73% in der kombiniert vorbehandelten Gruppe versus 57% in der primär operierten Gruppe ( $p < 0,001$ ), bzw. ein tumorspezifisches 5-Jahresüberleben von 79% versus 69% ( $p < 0,001$ ).

Das rezidivfreie Überleben zeigt im Gegensatz nur einen leichten Vorteil der RCTx-vorbehandelten Gruppe: 70% versus 65% ( $p = 0,155$ ). Gesondert betrachtet: die Rate der Lokalrezidive differiert mit  $p = 0,028$  zu Gunsten der RCTx-vorbehandelten Gruppe deutlich (15% versus 9%), nicht aber die Rate an Fernmetastasen (28% versus 26%,  $p = 0,432$ ).

Das signifikant bessere Überleben der vorbehandelten Gruppe des eigenen Kollektivs erscheint v.a. multifaktorieller Genese: Die statistische Analyse ergab nicht die neoadjuvante Behandlung als entscheidenden prognostischen Faktor - wohl aber das Jahr der Operation. Dieses beinhaltet die Einführung der neoadjuvanten Therapie, aber auch der standardisierten Operationstechnik (TME) und die breitere Durchsetzung der adjuvanten Therapie.

Als eine von wenigen zeigte die schwedische Studie nach Follow-up von 13 Jahren im Ergebnis ein für die Gruppe der neoadjuvant radiotherapierten (25 Gy) Patienten verbessertes 5-jahresbezogenes allgemeines (58% versus 48%,  $p = 0,004$ ) und tumorspezifisches Überleben (Swedish Rectal Cancer Trial, 1997, S. 982f) - nach längerem medianen Follow-up von 13 Jahren signifikant aber nur über alle Stadien betrachtet, bzw. tumorspezifisch innerhalb des Stadium I (Folkesson et al., 2005, S. 5646). Die

---

amerikanische Studie berichtet im kleinen Kollektiv über ein signifikant verbessertes rezidivfreies 5-Jahresüberleben (64,7% versus 53,4%,  $p=0,011$ ) zu Gunsten der neoadjuvanten RCTx (Roh et al., 2009, S. 5124).

Die augenblicklich maßgeblichen großen Studien erbringen übereinstimmend eine signifikant verringerte Rate an Lokalrezidiven, aber kein gleichermaßen verbessertes Gesamtüberleben: Die German Rectal Cancer Study Group fand keinen Vorteil der präoperativ radiochemotherapierten gegenüber den primär operierten, adjuvant therapierten Patienten hinsichtlich des allgemeinen (76% versus 74%,  $p=0,8$ ) oder rezidivfreien (68% versus 65%,  $p=0,32$ ) Überlebens, aber ein signifikant erniedrigtes 5-Jahres-Risiko für ein Lokalrezidiv: 6% versus 13% ( $p=0,006$ ). Das Risiko für Fernmetastasen wurde mit 36% versus 38% angegeben (Sauer et al., 2004, S. 1738).

In der EORTC-Studie 22921 gab es zwischen den jeweiligen Gruppen mit einfacher oder kombinierter Vorbehandlung keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des allgemeinen oder rezidivfreien Überlebens - eine Vergleichsgruppe mit primärer Operation existierte hier nicht. Die 5-JÜR in den beiden vorbestrahlten Gruppen lag bei 65%, in den beiden Gruppen mit kombinierter Vorbehandlung bei 66%. Eine Signifikanz ( $p=0,002$ ) erreichten auch hier nur die Raten für das Lokalrezidiv nach 5 Jahren: 17% nach neoadjuvanter RTx, 9% nach RCTx, 10% nach neoadjuvanter RTx + adjuvanter CTx und 8% nach neoadjuvanter RCTx + adjuvanter CTx. Ohne Signifikanz blieben wiederum die Raten an Fernmetastasen (Bosset et al., 2006, S. 1119f).

Auch in der FFCD 9203-Studie wiesen beide Gruppen, einfach oder kombiniert vorbehandelt, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des allgemeinen (68% versus 67%) und des rezidivfreien 5-Jahresüberlebens (55% versus 59%) auf. Für die kombiniert vorbehandelten Patienten lag die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren bei 8%, bei der nur vorbestrahlten Gruppe bei signifikant höheren 16% ( $p=0,004$ ) (Gérard et al., 2006, S. 4622). Guillem et al. beschrieben bei den kombiniert vorbehandelten Patienten nach einem Follow-up von 44 Monaten ein 5-Jahresüberleben von 76% und ein rezidivfreies 5-Jahresüberleben von 73% (Guillem et al., 2005, S. 831). Auch die polnische Studie fand zwischen beiden Gruppen (einfach und kombiniert vorbehandelt) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens (Bujko et al., 2006, S. 1218). In der holländischen Studie konnte nur nachgewiesen werden, dass die präoperative Kurzzeit-Radiotherapie das Lokalrezidivrisiko in Subgruppen signifikant gegenüber der alleinigen Operation senkt (Kapiteijn et al., 2001, S. 641f) - ein Überlebensvorteil aber konnte auch bei einer Nachbeobachtung von über 6 Jahren nicht festgestellt werden (Peeters et al., 2007, S. 695).

Tabelle 27: Überlebens- und Rezidivraten ausgewählter Studien

Studie	Therapiearme (n)	Allgemeines 5-JÜR	5-RFS	5-LRR	5-FMR
<b>Eigene Ergebnisse</b>	RCTx+OP (281) / primäre OP (389)	<u>73/57</u> (p<0,001) bzw. <u>79/69*</u> (p=0,001)	70/65 (p=0,155)	<u>9/15</u> (p=0,028)	74/72 (p=0,432)
<b>Sauer et al., 2004</b>	RCTx+TME (421) / TME+RCTx (402)	76/74 (p=0,80)	68/65 (p=0,32)	<u>6/13</u> (p=0,006)	36/38 (p=0,084)

Studien mit Vergleich von Präoperativer Radio- versus präoperativer Radiochemotherapie:

<b>Bosset et al., 2006 (EORTC)</b>	RTx+OP (252) / RCTx+OP (253)	65/66	55/56	<u>17/9</u>	34
<b>Guillem et al., 2005</b>	RCTx+OP (297)	76	73		
<b>Gérard et al., 2006 (FFCD 9203)</b>	RTx+OP (367) / RCTx+OP (375)	68/67 (p=0,684)	55/59	<u>16,5/8,1</u> (p=0,004)	
<b>Bujko et al., 2006</b>	RTx+OP (155) / RCTx+OP (157)	67/66** (p=0,960)	58/56** (p=0,820)	11/16** (p=0,210)	

\* tumorspezifisches 5-Jahresüberleben

\*\* 4-Jahresraten

\_\_signifikant

#### 4.3.5 Prognostische Faktoren

In der multivariaten Analyse zeigten sich die Parameter Tumordinfiltrationstiefe (pT) und der Lymphknotenstatus (pN) - jeweils mit  $p < 0,001$ , der residuale Tumorstatus (R-Status) ( $p = 0,001$ ), das Grading ( $p = 0,006$ ), das Operationsjahr ( $p = 0,011$ ), das Alter ( $p = 0,039$ ) und das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa ( $p = 0,042$ ) als signifikante unabhängige Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens der Patienten.

Die Signifikanz der tumorspezifischen Parameter für das Überleben (pT, pN, Grading Lymphangiosis carcinomatosa) entspricht im Wesentlichen denen der Literatur und unterstreicht die Bedeutung der neoadjuvanten Therapie hinsichtlich Downsizing. Ein signifikanter Unterschied besteht in der Zahl der operativ entnommenen Lymphknoten – aber prognostische Relevanz ergab nur die univariate Analyse. Dies unterstützt das anhand eines Patientenkollektivs von 216 uT3-Tumoren gefundene Ergebnis von Doll et al. aus unserer

---

Klinik, dass sich nach neoadjuvanter Therapie signifikant weniger Lymphknoten im Resektat finden, dieses aber bei gleicher chirurgischer Qualität ohne negative prognostische Bedeutung bleibt (Doll et al., 2009, S. 340).

In einer weiteren Analyse von 3026 Patienten mit kolorektalem Karzinom, welche auch das hier untersuchte Patientenkollektiv einschloss, fanden Rosenberg et al. zusätzlich eine hohe prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten (LNR), der sich aus der Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten und der Zahl der positiven Lymphknoten zusammensetzt. Dieser Quotient besaß eine höhere Relevanz, als die pN-Kategorie selbst. Diese Relevanz galt in der Analyse für Kolon- und Rektumkarzinome (Rosenberg et al., 2008, S. 976).

Hohe prognostische Bedeutung kommt auch dem Resektionsstatus zu: nicht R0-resezierte Patienten haben demzufolge ein fast dreifach schlechteres Überleben. Zur Bedeutung des circumferentiellen Resektionsrandes für die Prognose der Patienten sind in jüngerer Zeit bereits mehrere Untersuchungen durchgeführt worden, die diesen Parameter als einen der wichtigsten unmittelbar postoperativ erfassbaren Parameter in seiner Bedeutung identifizierten (Nagtegaal & Quirke, 2008, S. 303ff). Eine verfehlte R0-Resektion lässt sich auch nicht durch eine präoperative Therapie kompensieren (Marijnen et al., 2003, S. 1317), und auch nicht durch eine postoperative RCTx, wie die Ergebnisse der britischen Studie bestätigten (Quirke et al., 2009, S. 824; Madorff, 2009, S. 790f). In unserem Kollektiv konnte keine Signifikanz bezüglich der Rate an R0-Resektionen im Vergleich beider Gruppen festgestellt werden.

Die Durchführung einer neoadjuvanen RCTx erwies sich nicht als unabhängiger Prognosefaktor. Demnach kommt dem Zeitpunkt der Operation eine größere Signifikanz zu als der neoadjuvanen Therapie. Patienten, die in den Jahren 1982-1986 operiert wurden, hatten eine vielfach schlechtere Prognose als die Patienten der späteren Jahre. Hier wird klar, dass die Prognoseverbesserung über die Zeit multifaktorieller Genese ist: sie umfasst die Einführung der neoadjuvanen Therapie (ab etwa 1997) ebenso, wie die der totalen mesorektalen Exzision (TME), (ab etwa 1990) und die Verbesserung der adjuvanen Therapie. Es relativiert sich hier der Effekt, der sich im Vergleich des Überlebens beider Gruppen ergab: Eine solche Signifikanz konnte in den großen Vergleichsstudien nicht nachgewiesen werden und erscheint auch in unserem Kollektiv maßgeblich durch die unterschiedlichen Zeitintervalle beider Gruppen beeinflusst.

Auch das Alter hat sich als signifikanter Parameter durchgesetzt. Zudem zeigte sich der Remissionsgrad in der univariaten Analyse als hochsignifikant für das Überleben der Patienten in Gruppe IIB. Dies bestätigt auch das Ergebnis der Analyse von 104 Rektumkarzinom-Patienten des Klinikums rechts der Isar zum histopathologischen Response nach neoadjuvanter RCTx: auch dort war ein signifikant verbessertes Überleben der Tumor-Responder zu verzeichnen (Rosenberg et al., 2007, S. 12).

Ähnliche Prognosefaktoren wie die oben genannten werden in der Literatur beschrieben: In der multivariaten Analyse der präoperativ radiochemotherapierten Patienten zeichneten sich bei Guillem et al. ein pathologischer Response >95%, eine Lymphangiainvasion und/oder Perineuralinvasion und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen als prognostisch entscheidend (Guillem et al., 2005, S. 832). In der deutschen Untersuchung zur prognostischen Bedeutung der Tumorregression nach kombinierter Vorbehandlung zeigten sich der Grad der lokalen Tumordinfiltration (pT) und der Lymphknotenstatus (pN) als stärkste das rezidivfreie Überleben bestimmende Faktoren (Rödel et al., 2005, S. 8692). In der holländischen Studie werden als prognostische Faktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bei mikroskopisch R0-resezierten Patienten die präoperative Bestrahlung, die Lokalisation des Tumors im Rektumdrittel, das Tumorstadium und der circumferentielle Resektionsrand (CRM) benannt (Peeters et al., 2007, S. 697). Als Ergebnis der deutschen Studie beschreiben Fietkau et al. noch einen weiteren prognostischen Parameter: die zeitlich und dosisgerechte Durchführung der neoadjuvanten Bestrahlung als entscheidender Faktor v.a. hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle (Fietkau et al., 2007, S. 1008).

#### *4.4 Kritische Betrachtung und Analyse von Fehlerquellen*

Diese Arbeit zeichnet sich durch die Zusammenstellung der chirurgischen und onkologischen Ergebnisse eines großen unizentrischen Kollektivs aus. Durch die große Zahl der Patienten waren aussagekräftige Subgruppenanalysen möglich. Es handelt sich um ein klinisch repräsentatives Kollektiv, dessen Patienten nicht nach bestimmten Einschluss- und Ausschlusskriterien a priori ausgelesen wurden, es spiegelt in seiner Gesamtheit die Realität der Rektumchirurgie einer großen deutschen Universitätsklinik im Laufe von 25 Jahren wieder. Aber was einerseits Vorteil und Reiz ist, ist gleichzeitig auch eine Quelle möglicher Fehler und Verzerrungen und erfordert bei der Interpretation und dem Vergleich der gewonnenen Daten entsprechende Achtsamkeit.

Die wichtigsten Punkte hierzu:

- Datenbank: Die vorliegende Datenbank wurde mittels eines Dokumentationsbogens und einer eindeutigen Kodierung erhoben. Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass sich Dokumentationsfehler eingeschlichen haben. V.a. ältere Fälle sind nicht immer in gleicher Qualität erfasst worden, so ist z.B. die Durchführung der TME in vielen Operationsberichten nur unvollständig dokumentiert. Das Gleiche betrifft Parameter wie Karnofsky-Index, Art der im Einzelfall durchgeführten Staginguntersuchungen, CEA-Werte, Stenosegrad, klinisch nachweisbare Tumorperforation usw. Einige dieser

---

Parameter wären durchaus prädestiniert, eine statistische Signifikanz unter den Prognosefaktoren zu erreichen. Höchste Verlässlichkeit ist hingegen allen operativen und histopathologisch erhobenen Parametern zu bescheinigen, da diese prospektiv dokumentiert wurden.

- Nachsorge und Follow-up: Im Gegensatz zu den Patienten, welche Teil großer Studien sind und einer geregelten Nachsorge unterstehen, lag die Nachsorge in unserem Kollektiv großteils auch in der Verantwortung des einzelnen Patienten bzw. Hausarztes. Nur ca. 1/3 des Patientenkollektivs erhielten Ihre Tumornachsorge über das Tumortherapiezentrum des Klinikum rechts der Isar. Dies führt dazu, dass die entsprechenden Daten nicht immer vollständig erhebbbar sind, bzw. eine nicht genau quantifizierbare Anzahl von Patienten den empfohlenen Nachsorgestandards nicht nachkommt. Dies entspricht jedoch der Versorgungsqualität. Daraus folgt, dass auch der Rezidivverlauf hinsichtlich des Auftretens, der Lokalisation und des Zeitpunkts nicht immer mit absoluter Sicherheit festzustellen ist, ebenso die Todesursache. Trotzdem wurde in dieser Arbeit versucht, im Gegensatz zu den Nachsorgedaten des Tumorzentrums München exakte Rezidivmuster zu erfassen. Es wurden eine Vielzahl von Arztbriefen aus verschiedenen Krankenhäusern eingesehen. Weiterhin wurden Daten zu Rezidivverlauf und Todesstatus, bzw. Todesursache per telefonischer Nachfrage über Hausarzt oder Familienangehörige gewonnen.
- der lange Erfassungszeitraum: 25 Jahre sind in der modernen Medizin eine außerordentliche Spanne. Auch große prospektive Studien haben häufig mit dem Problem der schnellen Veränderung auf medizinischem Gebiet zu tun: eine lange Rekrutierungszeit hat häufig zur Folge, dass sich im Verlauf der Studie die gültigen Standards verändern. Prominentes Beispiel - die EORTC-Studie: während in den 90er Jahren sich die TME zunehmend als operativer Standard etablierte, wurde sie in der genannten Studie erst ab 1999 empfohlen, so dass nur etwa ein Drittel aller Patienten eine solche erhielten (Schaefer et al., 2007, S. 272).

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden die klinischen und histopathologischen Daten der Patienten ausgewertet, die in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar von 1982 – (Mai) 2006 aufgrund eines Rektumkarzinoms operiert wurden. Wir untersuchten:

1. das Patientenüberleben des Gesamtkollektivs der in diesem Zeitraum an einem Rektumkarzinom operierten Patienten – alle Stadien eingeschlossen,
2. die Prognose und Prognosefaktoren der primär operierten Patienten mit einem cT1/2N0M0 -Tumor (UICC Stadium I) und
3. die Prognose, Prognosefaktoren sowie den Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie von Patienten mit einem cT3/4NxM0 oder cTxN1/2M0 Rektumkarzinom (UICC Stadium II und III).

Unsere Ergebnisse:

Zu 1.: Im genannten Zeitraum wurden 1263 Patienten operiert und in der Datenbank erfasst. Die Gesamtüberlebensrate aller Patienten nach 5 Jahren lag bei 54,7 ( $\pm 1,5$ )%, nach 10 Jahren lag die Überlebensrate bei 42,4 ( $\pm 1,7$ )%. Das tumorspezifische 5-Jahresüberleben betrug für die R0-resezierten Patienten 78,7 ( $\pm 1,5$ )% und das rezidivfreie 5-Jahresüberleben 70,1 ( $\pm 1,6$ )%. Die alleinige Lokalrezidivrate nach 5 Jahren lag korrelierend zur Literatur bei 12,9 ( $\pm 1,2$ )%. Vergleicht man die Überlebenskurven von 1982-1996 und 1997-2006, so ist eine deutliche Verbesserung der Prognose über alle Stadien hinweg nachweisbar.

Zu 2.: Es wurden insgesamt 164 Patienten mit einem cT1/2N0M0-Tumor in die Analyse einbezogen. Das tumorspezifische 5-Jahresüberleben lag bei 87,6 ( $\pm 2,8$ )%, das rezidivfreie Überleben bei 84,9 ( $\pm 3,3$ )%. Ein alleiniges Lokalrezidiv entwickelten 3,7% der Patienten, ein Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen war bei 6,1% nachweisbar. Patienten im postoperativen UICC-Stadium I hatten ein sehr gutes tumorspezifisches 5-Jahresüberleben von 93,3 ( $\pm 2,7$ )%.

Als unabhängige Prognoseparameter ergaben sich in dieser Gruppe neben der lokalen Tumordinfiltrationstiefe (pT), der Differenzierungsgrad (G), die Lokalisation nach Rektumdrittel auch das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

Zu 3.: In die Analyse der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen resezierbaren Rektumkarzinom (cT3/4NxM0 oder cTxN1/2M0) wurden insgesamt 670 Patienten einbezogen. 389 Patienten wurden primär operiert, 281 Patienten erhielten neoadjuvant eine Radiochemotherapie.

Die vorbehandelten Patienten hatten eine signifikant geringere Rate an Lokalrezidiven 8,7 ( $\pm 2,1$ )% versus 15,1 ( $\pm 2,2$ %) und auch das tumorspezifische 5-Jahresüberleben war signifikant verbessert mit 79,0 ( $\pm 2,9$ )% versus 69,2 ( $\pm 2,6$ %), bzw. für die Patienten nach R0-Resektion 89,1 ( $\pm 2,7$ )% versus 73,1 ( $\pm 2,6$ %).

In der multivariaten Analyse war das Überleben maßgeblich von den Faktoren lokale Tumordinfiltrationstiefe (pT), Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN), Differenzierungsgrad (G) und Resektionsstatus (R) abhängig. Aber auch das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt und das Jahr der Operation stellten unabhängige Prognosefaktoren dar. Letzteres beinhaltet die vermehrte Anwendung der neoadjuvanten Therapie, die optimierte und standardisierte Operationstechnik (TME) und die breitere Durchsetzung der adjuvanten Therapie in den 10 Jahren.

Eindeutigen Effekt zeigte die kombinierte neoadjuvante Therapie in einem deutlichen Downstaging und einer erhöhten Rate an sphinktererhaltenden Operationen bei distal gelegenen Tumoren. Erfolgsentscheidend für die neoadjuvante Therapie war der histopathologische Tumorremissionsgrad, der mit dem Überleben korreliert war.

Zusammenfassend hat sich die Prognose der Patienten mit Rektumkarzinom über den Zeitraum von 25 Jahren signifikant verbessert. Im klinischen Stadium I ist die Prognose der Patienten insgesamt sehr gut, so dass die alleinige Operation als ausreichend anzusehen ist. Anhand der Prognosefaktoren können low-risk Patienten identifiziert werden, bei denen ein weniger radikales Vorgehen im Sinne einer lokalen Tumorexzision möglich ist. Im klinischen Stadium II/III hat die konsequente Einführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie sowie der totalen mesorektalen Exzision zu einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate geführt. Über den langen Zeitraum und sicherlich multifaktoriell bedingt ist in unserem Kollektiv eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisbar. Dies konnte jedoch in den großen randomisierten Studien nicht nachvollzogen werden. Die Fernmetastasenrate ist jedoch mit ca. 30% auch bei uns unverändert hoch.

In der Zukunft sollte daran gearbeitet werden, durch die Anwendung relevanter Prognosefaktoren und prognostischer Subgruppenstratifizierung unseren Patienten eine „maßgeschneiderte“ individualisierte Therapie anbieten zu können. So wie Subkollektive im Stadium I durch eine lokale Exzision kurativ behandelt werden können, benötigen möglicherweise nicht alle Patienten im Stadium II / III eine neoadjuvante Vorbehandlung, andere gegebenenfalls eine intensiviertere.

---

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aarnio, M., Mecklin, J.P., Aaltonen, L.A., Nyström-Lahti, M., Järvinen, H.J.  
Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome.  
Int J Cancer. 64 (1995) 430-3
2. Aitken R.J.  
Mesorectal excision for rectal cancer.  
Br J Surg. 83 (1996) 214-216
3. American Cancer Society.  
Colorectal Cancer Facts & Figures 2008 – 2010.  
Atlanta: American Cancer Society. 2008
4. Becker, K., Mueller, J.D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Böttcher, K., Siewert, J.R., Höfler, H.  
Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.  
Cancer. 98(7) (2003) 1521-1530
5. Bentrem, D.J., Okabe, S., Wong, W.D., Guillem, J.G., Weiser, M.R., Temple, L.K., Ben-Porat, L.S., Minsky, B.D., Cohen, A.M., Paty, P.B.  
T1 Adenocarcinoma of the Rectum - Transanal Excision or Radical Surgery?  
Ann Surg. 242 (2005) 472-479
6. Bergström, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A., Adami, H.O.  
Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe.  
Int J Cancer. 91 (2001) 421-430
7. Bingham S.A., Day N.E., Luben R., Ferrari, P., Slimani, N., Norat, T., Clavel-Chapelon, F., Kesse, E., Nieters, A., Boeing, H., Tjønneland, A., Overvad, K., Martinez, C., Dorronsoro, M., Gonzalez, C.A., Key, T.J., Trichopoulou, A., Naska, A., Vineis, P., Tumino, R., Krogh, V., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H.M., Berglund, G., Hallmans, G., Lund, E., Skeie, G., Kaaks, R., Riboli, E.  
Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study.  
Lancet 361 (2003) 1496-1501
8. Bölke, E., Wettstein, M., Budach, W.  
Neoadjuvante und adjuvante Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom  
Onkologe. 11 (2005) 822-831

9. Bosset, J.-F. , Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., Collette, L., Briffaux, A.  
Does the addition of chemotherapy (CT) to preoperative radiotherapy (preopRT) increase the pathological response in patients with resected rectal cancer : Report of the 22921 EORTC phase III trial.  
J Clin Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), (2004) 3504
10. Bosset, J.-F. , Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., Collette, L., Briffaux, A.  
Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921.  
J Clin Oncol. 23 (2005) 5620-5627
11. Bosset, J.F., Collette, L., Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., Ollier, J.-C.  
Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer.  
N Engl J Med. 355 (2006) 1114-1123
12. Budach, W., Belka, C., Bamberg, M.  
Stellenwert der Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom.  
Onkologe. 4, Suppl.1 (1998) 40-48
13. Bujko, K., Nowacki, M.P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Kryj, M.  
Long-term results of a randomized trial comparing preoperativeshort-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.  
Br J Surg. 93 (2006) 1215–1223
14. Cammà, C., Giunta, M., Fiorica, F., Pagliaro, L., Craxì, A., Cottone, M.  
Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer. A Meta-analysis.  
JAMA. 284 (2000) 1008-1015
15. Chao, A., Thun, M.J., Jacobs, E.J., Henley, S.J., Rodriguez, C., Calle, E.E.  
Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II.  
J Natl Cancer Inst. 92 (2000) 1888-1896
16. Chao, A., Connell, C.J., Jacobs, E.J., McCullough, M.L., Patel, A.V., Calle, E.E., Cokkinides, V.E., Thun, M.J.  
Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort.  
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 13 (2004) 2187-2195
17. Chao, A., Thun, M.J., Connell, C.J., McCullough, M.L., Jacobs, E.J., Flanders, W.D., Rodriguez, C., Sinha, R., Calle, E.E.  
Meat consumption and risk of colorectal cancer.  
JAMA. 293 (2005) 172-182
18. Chok, K.S.H., Law, W.L.  
Prognostic Factors Affecting Survival and Recurrence of Patients with pT1 and pT2 Colorectal Cancer,  
World J Surg. 31 (2007) 1485 – 1490

- 
19. Colorectal Cancer Collaborative Group  
Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials.  
*Lancet* 358 (2001) 1291–1304
  20. Coratti, F., Coratti, A., Malatesti, R., Testi, W., Tani, F.  
Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: meta-analysis of the chief trials.  
*G Chir.* 30 (2009) 377-384
  21. Doll, D., Gertler, R., Maak, M., Friederichs, J., Becker, K., Geinitz, H., Kriner, M., Nekarda, H., Siewert, J.R., Rosenberg, R.  
Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance  
*World J Surg.* 33 (2009) 340–347
  22. Endreth, B.H., Myrvold, H.E., Romundstad, P., Hestvik, U.E., Bjerkeset, T., Wibe, A.  
Transanal Excision vs. Major Surgery for T1 Rectal Cancer.  
*Dis Colon Rectum.* 48 (2005) 1380–1388
  23. Engel, J., Kerr J., Eckel R., Günther B., Heiss M., Heitland W., Siewert J.R., Jauch K.-W., Hölzel D.  
Influence of hospital volume on local recurrence and survival in a population sample of rectal cancer patients.  
*EJSO.* 31 (2005) 512-520
  24. Fearon, E.R., Vogelstein, B.  
A genetic model for colorectal tumorigenesis.  
*Cell.* 61 (1990) 759-767
  25. Ferrari, P., Jenab, M., Norat, T., Moskal, A., Slimani, N., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., Jensen, M.K., Boutron-Ruault, M.C., Clavel-Chapelon, F., Morois, S., Rohrmann, S., Linseisen, J., Boeing, H., Bergmann, M., Kontopoulou, D., Trichopoulou, A., Kassapa, C., Masala, G., Krogh, V., Vineis, P., Panico, S., Tumino, R., van Gils, C.H., Peeters, P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ocké, M.C., Skeie, G., Lund, E., Agudo, A., Ardanaz, E., López, D.C., Sanchez, M.J., Quirós, J.R., Amiano, P., Berglund, G., Manjer, J., Palmqvist, R., Van Guelpen, B., Allen, N., Key, T., Bingham, S., Mazuir, M., Boffetta, P., Kaaks, R., Riboli, E.  
Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC).  
*Int J Cancer.* 121 (2007) 2065-2072
  26. Fietkau R., Klautke, G.,  
Möglichkeiten und Entwicklungen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms.  
*Chir Gastroenterol.* 21 (2005) 119-129
  27. Fietkau, R., Rödel, C., Hohenberger, W., Raab, R., Hess, C., Liersch, T., Becker, H., Wittekind, C., Hutter, M., Hager, E., Karstens, J., Ewald, H., Christen, N., Jagoditsch, M., Martus, P., Sauer, R.  
Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: Results of study CAO/ARO/AIO-94.  
*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 67, (2007) 1008–1019

- 
28. Flieger, D., Keller, R., Fischbach, W.  
Therapeutische Strategien beim kolorektalen Karzinom.  
Dtsch Med Wochenschr. 128 (2003) 1902-1907
29. Folkesson, J., Birgisson, H., Pahlman, L., Cedermark, B., Glimelius, B., Gunnarsson, U.  
Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate.  
J Clin Oncol. 23 (2005) 5644-5650
30. Francois, Y., Nemoz, Ch.J., Baulieux, J., Vignal, J., Grandjean, J.-P., Partensky, C., Souquet, J.C., Adeleine, P., Gerard, J.-P.  
Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial.  
J Clin Oncol. 17 (1999) 2396-2402
31. Friedenreich, C., Norat, T., Steindorf, K., Boutron-Ruault, M.C., Pischon, T., Mazuir, M., Clavel-Chapelon, F., Linseisen, J., Boeing, H., Bergman, M., Johnsen, N.F., Tjønneland, A., Overvad, K., Mendez, M., Quirós, J.R., Martinez, C., Dorronsoro, M., Navarro, C., Gurrea, A.B., Bingham, S., Khaw, K.T., Allen, N., Key, T., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Orfanou, N., Krogh, V., Palli, D., Tumino, R., Panico, S., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Monninkhof, E., Berglund, G., Manjer, J., Ferrari, P., Slimani, N., Kaaks, R., Riboli, E.  
Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition.  
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 15 (2006) 2398-2407
32. Frykholm, G.J., Glimelius, B., Pahlman, L.  
Preoperative or Postoperative Irradiation in Adenocarcinoma of the Rectum: Final Treatment Results of a Randomized Trial and an Evaluation of Late Secondary Effects.  
Dis Colon Rectum. 36 (1993) 564-572
33. Gérard, J.-P., Conroy, T., Bonnetain, F., Bouché, O., Chapet, O., Closon-Dejardin, M.-Th., Untereiner, M., Leduc, B., Francois, E., Maurel, J., Seitz, J.-F., Buecher, B., Mackiewicz, R., Ducreux, M., Bedenne, L.  
Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203  
J Clin Oncol. 24 (2006) 4620-4625
34. Ghadimi, B.M., Langer, C., Liersch, T., Becker, H.  
Primäres Rektumkarzinom. Prinzipien prätherapeutischer Diagnostik und chirurgischer Behandlung.  
Onkologe. 9 (2003) 184-198
35. Glimelius, B., Grönberg, H., Järhult, J., Wallgren, A., Cavallin-Ståhl, E.  
A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer.  
Acta Oncologica. 42 (2003) 476-492
36. Glynne-Jones, R., Harrison, M.  
Locally Advanced Rectal Cancer : What Is the Evidence for Induction Chemoradiation?  
The Oncologist. 12 (2007) 1309-1318

- 
37. Gretschel, S., Rau, B., Wust, P., Riess, H., Schlag, P.M.  
Bedeutung der Wartezeit bei Tumorpatienten am Beispiel der Vorbehandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.  
Strahlenther Onkol. 176 (2000) 448–451
38. Guillem, J.G., Chessin, D.B., Cohen, A.M., Shia, J., Mazumdar, M., Enker, W., Paty, P.B., Weiser, M.R., Klimstra, D., Saltz, L., Minsky, B.D., Wong, W.D.  
Long-term Oncologic Outcome Following Preoperative Combined Modality Therapy and Total Mesorectal Excision of Locally Advanced Rectal Cancer.  
Ann Surg. 241 (2005) 829–838
39. Hamilton, S.R., Rubio, C.A., Vogelstein, B., Sobin, L.H., Kudo, S., Fogt, F., Riboli, E., Winawer, S.J., Nakamura, S., Goldgar, D.E., Hainaut, P., Jass, J.R.  
Carcinoma of the Colon and Rectum.  
In: "World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System",  
Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. (Hrsg.), IARC Press: Lyon 2000, 105-119
40. Harnsberger, J.R., Vernava, A.M., Longo, W.E.  
Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer.  
Dis Colon Rectum. 37 (1994) 73-87
41. Heald, R.J., Ryall, R.D.  
Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer.  
The Lancet. (1986) 1479 – 1482
42. Heald, R.J., Moran, B.J., Ryall, R.D.H., Sexton, R., MacFarlane, J.K.  
Rectal Cancer. The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997.  
Arch Surg. 133 (1998) 894-899
43. Hermanek, P. jr, Wiebelt, H., Riedl, S., Staimmer, D., Hermanek, P.  
Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Coloncarcinoms.  
Chirurg. 65 (1994) 287-297
44. Hermanek, P.  
Impact of Surgeon's Technique on Outcome After Treatment of Rectal Carcinoma.  
Dis Colon Rectum. 42 (1999) 559–562
45. Hirner, A., Weise, K.  
Kolon- und Rektumkarzinom.  
In: „Chirurgie: Schnitt für Schnitt“.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. überarb. Auflage, 2008, 616-617
46. Hoos, A., Nissan, A., Stojadinovic, A., Shia, J., Hedvat, C.V., Leung, C.H.Y., Paty, P.B., Klimstra, D., Cordon-Cardo, C., Wong, W.D.  
Tissue Microarray Molecular Profiling of Early, Node-negative Adenocarcinoma of the Rectum: A Comprehensive Analysis.  
Clin Cancer Res. 8 (2002) 3841-3849
47. Hüser, N., Michalski, C.W., Erkan, M., Schuster, T., Rosenberg, R., Kleeff, J., Friess, H.  
Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery.  
Ann Surg. 248 (2008) 52-60

- 
48. Jauch, K.-W., Iesalnieks, I., Kreis, M.E., Fürst, A.  
Prätherapeutische Diagnostik und operative Therapiestrategien beim  
Rektumkarzinom.  
Onkologe. 11 (2005) 814–821
49. Jenab, M., Riboli, E., Cleveland, R.J., Norat, T., Rinaldi, S., Nieters, A., Biessy, C.,  
Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Grønbaek, H., Clavel-Chapelon, F., Boutron-  
Ruault, M.C., Linseisen, J., Boeing, H., Pischon, T., Trichopoulos, D., Oikonomou, E.,  
Trichopoulou, A., Panico, S., Vineis, P., Berrino, F., Tumino, R., Masala, G., Peters,  
P.H., van Gils, C.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ocké, M.C., Lund, E., Mendez, M.A.,  
Tormo, M.J., Barricarte, A., Martínez-García, C., Dorronsoro, M., Quirós, J.R.,  
Hallmans, G., Palmqvist, R., Berglund, G., Manjer, J., Key, T., Allen, N.E., Bingham,  
S., Khaw, K.T., Cust, A., Kaaks, R.  
Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the  
European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.  
Int J Cancer. 121 (2007) 368-376
50. Junginger T., Hossfeld D.K., Sauer R., Hermanek P.  
Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom.  
Dt Ärztebl. 96 (1999) 698-700
51. Kapiteijn, E., Marijnen, C.A.M., Colenbrander, A.C., Klein Kranenbarg, E., Steup, W.  
H., van Krieken, J.H.J.M., van Houwelingen, J.C., Leert, J.W.H., van de Velde, C.J.H.  
Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a  
population-based study in the west Netherlands  
EJSO. 24 (1998) 528-535
52. Kapiteijn, E., Marijnen, C.A.M., Nagtegaal, I., Putter, H., Steup, W.H., Wiggers, T.,  
Rutten, H.J.T., Pahlman, L., Glimelius, B., van Krieken, H.J.M., Leer, J.W.H., van de  
Velde, C.J.H.  
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable  
rectal cancer.  
N Engl J Med. 345 (2001) 638-646
53. Kapiteijn, E., Putter, H., van de Velde, C.J.  
Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and  
survival in rectal cancer in The Netherlands.  
Br J Surg 89 (2002) 1142- 1149
54. Kauer, W.K., Prantl, L., Dittler, H.J., Siewert, J.R.  
The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-  
year analysis.  
Surg Endosc. 18 (2004) 1075-1078
55. Kjellmo, A., Drolsum, A.  
Diagnosis and staging of colorectal cancer  
Tidsskr Nor Laegeforen. 27 (2007) 2824-2828
56. Knöpnadel, J., Altenhofen, L., Brenner, G.  
Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung des Darmkrebses in  
Deutschland.  
Internist 44 (2003) 268–277

- 
57. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends.  
6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2008
58. Küchenmeister, U., Kirchner, R., Mellert, J., Klautke, G., Mücke, R., Hopt, U.-T., Fietkau, R.  
Erste Ergebnisse der neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen.  
Strahlenther Onkol 176 (2000) 560–566
59. Lammering, G., Hartmann, K.A., Frenken, M., Aryus, B., Döker, R., Ulrich, B.  
Kleinvolumige hypofraktionierte Radiotherapie vor totaler mesorektaler Exzision.  
Strahlenther Onkol 176 (2000) 555–559
60. Liersch, T., Langer, C., Jakob, C., Müller, D., Ghadimi, B.M., Siemer, A., Markus, P.M., Füzési, L., Becker, H.  
Präoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ( $\geq T3$  oder N+).  
Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)?  
Chirurg 74 (2003) 224–234
61. Lin, Y.H., Friederichs, J., Black, M.A., Mages, J., Rosenberg, R., Guilford, P.J., Phillips, V., Thompson-Fawcett, M., Kasabov, N., Toro, T., Merrie, A.E., van Rij, A., Yoon, H.S., McCall, J.L., Siewert, J.R., Holzmann, B., Reeve, A.E.  
Multiple gene expression classifiers from different array platforms predict poor prognosis of colorectal cancer.  
Clin Cancer Res. 13 (2007) 498-507
62. Lynch, H.A.T., Lynch, J.F.  
Genetics of colonic cancer.  
Digestion 59 (1998) 481-492
63. MacFarlane, J.K., Ryall, R.D., Heald, R.J.  
Mesorectal excision for rectal cancer.  
Lancet 341 (1993) 457-460
64. Madorff (Hrsg.)  
Rectal cancer: optimum treatment leads to optimum results  
Lancet 373 (2009) 790-792
65. Marijnen, C.A.M., Nagtegaal, I.D., Klein Kranenbarg, E., Hermans, J., van de Velde, C.J.H., Leer, J.W.H., van Krieken J.H.J.M.  
No Downstaging After Short-Term Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer Patients  
J Clin Oncol. 19 (2001) 1976-1984
66. Marijnen, C.A.M., Nagtegaal, I.D., Kapiteijn, E., Klein Kranenbarg, E., Noordijk, E.M., van Krieken, J.H.J.M., van de Velde, C.J.H., Leer, J.W.H.,  
Radiotherapy does not compensate for margins in rectal cancer patients: Report of a multicenter randomized trail.  
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 55 (2003) 1311–1320
67. Mellgren, A., Sirivongs, P., Rothenberger, D.A., Madoff, R.D., Garcia-Aguilar, J.  
Is Local Excision Adequate Therapy for Early Rectal Cancer?  
Dis Colon Rectum. 43 (2000) 1064–1072

- 
68. Minsky, B.D., Cohen, A.M., Kemeny, N., Enker, W.E., Kelsen, D.P., Reichman, B., Saltz, L., Sigurdson, E.R., Frankel, J.  
Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy.  
J Clin Oncol. 10 (1992) 79-84
69. Mizoue, T., Inoue, M., Tanaka, K., Tsuji, I., Wakai, K., Nagata, C., Tsugane, S.  
Research Group for the Development, Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan.  
Tobacco smoking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population.  
Jpn J Clin Oncol. 36 (2006) 25-39
70. Nagtegaal, I.D., Quirke, P.  
What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer?  
J Clin Oncol. 26 (2008) 303-312
71. NIH Consensus Statement  
Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer.  
NIH consensus statement online (1990) Apr16-18; 8(4):1-25
72. Nissan, A., Stojadinovic, A., Shia, J., Hoos, A., Guillem, J.G., Klimstra, D., Cohen, A.M., Minsky, B.D., Paty, P.B., Wong, W.D.  
Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone.  
J Clin Oncol. 24 (2006) 4078-4084
73. O'Connell, M.J., Martenson, J.A., Wieand, H.S., Krook, J.E., Macdonald, J.S., Haller, D.G., Mayer, R.J., Gunderson, L.L., Rich, T.A.  
Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery.  
N Engl J Med 331 (1994) 502-507
74. Ommer, A., Girona-Johannkemper, M., Jung, K.-P., Lange, S., Berg, E.  
Präoperative Kurzzeitbestrahlung beim tief sitzenden Rektumkarzinom.  
Komplikationen und funktionelle Ergebnisse.  
Coloproctology 24 (2002) 295-303
75. Peeters, K.C.M.J., Marijnen, C.A.M., Nagtegaal, I.D., Kranenbarg, E.K., Putter, H., Wiggers, T., Rutten, H., Pahlman, L., Glimelius, B., Leer, J.W., van de Velde, C.J.H.  
The TME Trial After a Median Follow-up of 6 Years: Increased Local Control But No Survival Benefit in Irradiated Patients With Resectable Rectal Carcinoma.  
Ann Surg 246 (2007) 693-701
76. Phillips, R.K.S., Hittinger, R., Blesovsky, L., Fry, J.S., Fielding, L.P.  
Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture  
Br J Surg. 71 (1984) 12-16

- 
77. Pischon, T., Boeing, H., Weikert, S., Allen, N., Key, T., Johnsen, N.F., Tjønneland, A., Severinsen, M.T., Overvad, K., Rohrmann, S., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Zoi, G., Trichopoulos, D., Pala, V., Palli, D., Tumino, R., Sacerdote, C., Bueno-de-Mesquita, H. B., May, A., Manjer, J., Wallström, P., Stattin, P., Hallmans, G., Buckland, G., Larranaga, N., Chirlaque, M.D., Martínez, C., Cornejo, M.L.R., Ardanaz, E., Bingham, S., Khaw, K.-T., Rinaldi, S., Slimani, N., Jenab, M., Riboli, E.  
Body Size and Risk of Prostate Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17 (2008) 3252–3261
78. Porschen, R., Strohmeyer, G.  
Dysplasie und Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa.  
*Dtsch med Wschr.* 116 (1991) 1682-1688
79. Ptok, H., Steinert, R., Meyer, F., Kröll, K.-P., Scheele, C., Köckerling, F., Gastinger, I., Lippert, H.  
Operative Behandlung von Rektumkarzinomen im Vergleich. Onkologische Langzeitergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie nach laparoskopisch-assistierter, konvertierter und primär offener Operation.  
*Chirurg.* 77 (2006) 709–717
80. Quirke, P., Steele, R., Monson, J., Grieve, R., Khanna, S., Couture, J., O’Callaghan, C., Sun Myint, A., Bessell, E., Thompson, L.C., Parmar, M., Stephens, R.J., Sebag-Montefiore D., et al, on behalf of the MRC CR07/NCIC-CTG CO16 trial investigators and the NCRI colorectal cancer study group.  
Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial.  
*Lancet* 373 (2009) 821–828
81. Rasheed, S., Bowley, D.M., Aziz, O., Tekkis, P.P., Sadat, A.E., Guenther, T., Boello, M.L., McDonald, P.J., Talbot, I.C., Northover, J.M.A.  
Can depth of tumor invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers  
*Colorectal Disease.* 10 (2008) 231–237
82. Rimkus, C., Friederichs, J., Boulesteix, A.L., Theisen, J., Mages, J., Becker, K., Nekarda, H., Rosenberg, R., Janssen, K.P., Siewert, J.R.  
Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer.  
*Clin Gastroenterol Hepatol.* 6 (2008) 53-61
83. Rödel, C., Grabenbauer, G.G., Schick, C., Papadopoulos, T., Hohenberger, W., Sauer, R.  
Preoperative Radiation with Concurrent 5-Fluorouracil for Locally Advanced T4-Primary Rectal Cancer.  
*Strahlenther Onkol.* 176 (2000) 161-167
84. Rödel, C., Martus, P., Papadopoulos, T., Füzesi, L., Klimpfinger, M., Fietkau, R., Liersch, T., Hohenberger, W., Raab, R., Sauer, R., Wittekind, C.  
Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.  
*J Clin Oncol.* 23 (2005) 8688-8696

- 
85. Rödel, C., Liersch, T., Hermann, R.M., Arnold, D., Reese, T., Hipp, M., Fürst, A., Schwella, N., Bieker, M., Hellmich, G., Ewald, H., Haier, J., Lordick, F., Flentje, M., Sülberg, H., Hohenberger, W., Sauer, R.  
Multicenter Phase II Trial of Chemoradiation With Oxaliplatin for Rectal Cancer.  
J Clin Oncol. 25 (2007) 110-117
86. Roh, M.S., Colangelo, L.H., O'Connell, M.J., Yothers, G., Deutsch, M., Allegra, C.J., Kahlenberg, M.S., Baez-Diaz, L., Ursiny, C.S., Petrelli, N.J., Wolmark, N.  
Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03.  
J Clin Oncol. 27 (2009) 5124-5130
87. Rosenberg, R., Hoos, A., Mueller, J., Baier, P., Stricker, D., Werner, M., Nekarda, H., Siewert, J.R.  
Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients.  
J Clin Oncol. 20 (2002) 1049-1055
88. Rosenberg, R., Gertler, R., Stricker, D., Lassmann, S., Werner, M., Nekarda, H., Siewert, J.R.  
Telomere length and hTERT expression in patients with colorectal carcinoma.  
Recent Results Cancer Res. 162 (2003) 177-181
89. Rosenberg R, Herrmann K, Gertler R, Künzli B, Essler M, Lordick F, Becker K, Schuster T, Geinitz H, Maak M, Schwaiger M, Siewert JR, Krause B.  
The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT.  
Int J Colorectal Dis. 24 (2009)191-200
90. Rosenberg, R., Friederichs, J., Schuster, T., Gertler, R., Maak, M., Becker, K., Grebner, A., Ulm, K., Höfler, H., Nekarda, H., Siewert, J.R.  
Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period.  
Ann Surg. 248 (2008) 968-978.
91. Rosenberg, R., Nekarda, H., Zimmermann, F., Becker, K., Lordick, F., Höfler, H., Molls, M., Siewert, J.R.  
Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival.  
J Surg Oncol. 97 (2008) 8-13
92. Sandhu, M.S., White, I.R., McPherson, K.  
Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach.  
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 10 (2001) 439-446
93. Sauer, R.  
Adjuvant and Neoadjuvant Radiotherapy and Concurrent Radiochemotherapy for Rectal Cancer.  
Pathol Oncol Res. 8 (2002) 7-17
94. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C.F., Karstens, J.-H., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R.  
Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer  
N Engl J Med. 351 (2004) 1731-1740

- 
95. Schaefer, C., Dietl, B., Koelbl, O.  
Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom. Nutzen der Chemotherapie bei präoperativer Radiotherapie.  
Onkologe. 13 (2007) 271–274
96. Schalhorn, A., Kolligs, F., Tympner, C., Gross, M., Wagner, A., Wichmann, M., Lerschi, C., Zellmann, K.  
Kolonkarzinom.  
In: "Manual. Gastrointestinale Tumoren".  
Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. (2006) 117-162
97. Schmiegel, W., Pox, C., Reinacher-Schick, A., Adler, G., Fleig, W., Fölsch, U.R., Frühmorgen, P., Graeven, U., Hohenberger, W., Holstege, A., Junginger, T., Kopp, I., Köhlbacher, T., Porschen, R., Propping, P., Riemann, J.F., Rödel, C., Sauer, R., Sauerbruch, T., Schmitt, W., Schmoll, H.-J., Zeitz, M., Selbmann, H.-K.,  
S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" 2004/2008  
Z Gastroenterol. 46 (2008) 1-73
98. Sebag-Montefiore, D., Stephens, R.J., Steele, R., Monson, J., Grieve, R., Khanna, S., Quirke, P., Couture, J., de Metz, C., Sun Myint, A., Bessell, E., Griffiths, G., Thompson, L.C., Parmar, M., on behalf of all the trial collaborators.  
Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial.  
Lancet 373 (2009) 811–820.
99. Stamos, M.J., Murrell, Z.  
Management of Early Rectal T1 and T2 Cancers,  
Clin Cancer Res. 13 (22 Suppl) (2007) 6885-6889
100. Stewart, B. W., Kleihues, P. (Hrg.)  
Human Cancers by organ site. Colorectal Cancer.  
In: World Cancer Report  
IARCPress. Lyon 2003. 198-202
101. Swedish Rectal Cancer Trial.  
Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer  
N Engl J Med 336 (1997) 980-987
102. Takahashi, H., Yoneda, K., Tomimoto, A., Endo, H., Fujisawa, T., Iida, H., Mawatari, H., Nozaki, Y., Ikeda, T., Akiyama, T., Yoneda, M., Inamori, M., Abe, Y., Saito, S., Nakajima, A., Nakagama, H.  
Life style-related diseases of the digestive system: colorectal cancer as a life style-related disease: from carcinogenesis to medical treatment.  
J Pharmacol Sci. 105 (2007) 129-132
103. TNM Classification of Malignant Tumours (7.Edition)  
Sobin, L., Gospodarowicz, M., Wittekind, C. (Hrsg.)  
Willery-Blackwell; A John Wilery & Sons Ltd. Publikation (2010)
104. Tytherleigh, M.G., Warren, B.F., Mortensen, N.J.McC.  
Management of early rectal cancer.  
Br J Surg. 95 (2008) 409 – 423

- 
105. Ulrich, A., Weitz, J., Büchler, M.W.  
Strahlentherapie bei Rektumkarzinom. Wird zu viel bestrahlt?  
Chirurg 80 (2009) 266–273
106. v.d. Hel, O.L., Bueno-de-Mesquita, H.B., Sandkuijl, L., v. Noord, P.A.,  
Pearson, P.L., Grobbee, D.E., Peeters, P.H.  
Rapid N-acetyltransferase 2 imputed phenotype and smoking may increase risk of  
colorectal cancer in women (Netherlands).  
Cancer Causes Control. 14 (2003) 293-298
107. Wieder, H.A., Geinitz, H., Rosenberg, R., Lordick, F., Becker, K., Stahl, A.,  
Rummeny, E., Siewert, J.R., Schwaiger, M., Stollfuss, J.  
PET imaging with [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine for prediction of response to  
neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 34 (2007) 878 – 883
108. Wolmark, N., Wieand, H.S., Hyams, D.M., Colangelo, L., Dimitrov, N.V.,  
Romond, E.H., Wexler, M., Prager, D., Cruz Jr., A.B., Gordon, P.H., Petrelli, N.J.,  
Deutsch, M., Mamounas, E., Wickerham, D.L., Fisher, E.R., Rockette, H., Fisher, B.  
Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without  
Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and  
Bowel Project Protocol R-02.  
J Natl Cancer Inst 92 (2000) 388-396
109. You, Y.N., Baxter, N.N., Stewart, A., Nelson, H.  
Is the increasing rate of Lokal Excision for Stage I Rectal Cancer in the United States  
Justified? A Nationwide Cohort Study from the National Cancer Database.  
Ann Surg. 245 (2007) 726-733

# 7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

## 7.1 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über die angewandten Operationsverfahren .....	33
Tabelle 2: Postoperative Komplikationen.....	33
Tabelle 3: Verteilung der Operationen und multimodalen Therapie in Korrelation zum Jahr der Operation.....	34
Tabelle 4: Einteilung der Karzinome nach der WHO-Klassifikation.....	35
Tabelle 5: Vergleich von prä- und postoperativem Staging im Gesamtkollektiv .....	36
Tabelle 6: Das tumorspezifische 5- und 10-Jahresüberleben der Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium mit und ohne R0-Resektion .....	38
Tabelle 7: Operationsverfahren in Gruppe I.....	44
Tabelle 8: Prä- und postoperatives Staging in Gruppe I.....	45
Tabelle 9: Rezidivraten.....	47
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analysen .....	47
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Analyse .....	48
Tabelle 12: Tumorkategorie der Patienten nach Lokalexzision .....	48
Tabelle 13: 5-jahresbezogene Überlebens- und Rezidivdaten der Patienten nach lokaler- oder radikaler Tumorsektion (alle Stadium I nach UICC) .....	49
Tabelle 14: Anzahl der in den einzelnen Zeitabschnitten operierten Patienten in Bezug auf ihre jeweilige Gruppenzuordnung .....	51
Tabelle 15: Ergebnisse des präoperativen Stagings im Gruppenvergleich .....	55
Tabelle 16: Operationsverfahren .....	57
Tabelle 17: WHO-Klassifikation der Resektate .....	58
Tabelle 18: Remissionsgrad nach Becker (Gruppe IIB) .....	59
Tabelle 19: Verteilung der histopathologischen Parameter postoperativ in beiden Gruppen	60
Tabelle 20: 5-Jahresrate an Fernmetastasen nach R0-Resektion .....	64
Tabelle 21: Tumorspezifische Überlebensraten mit Angabe der Standardabweichung ( $\pm$ ) ...	65
Tabelle 22: Ergebnisse der univariaten Analysen .....	67
Tabelle 23: Ergebnisse der multivariaten Analyse .....	68
Tabelle 24: Ergebnisse zur Lokalisation der Rektumkarzinome im Literaturvergleich .....	73

Tabelle 25: Überlebens- und Rezidivdaten ausgewählter Studien zum Rektumkarzinom im Stadium I nach UICC .....	76
Tabelle 26: zeitliche Verteilung der untersuchten Gruppen IIA und IIB .....	79
Tabelle 27: Überlebens- und Rezidivraten ausgewählter Studien .....	86

## 7.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Derzeit gültiger Algorithmus zum Therapieentscheid am Klinikum rechts der Isar .....	16
Abbildung 2: Patientenzahlen geordnet nach den Operationsjahren 1982 – 2006 (Mai) .....	26
Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung .....	27
Abbildung 4: Gruppenaufteilung .....	28
Abbildung 5: Anzahl operierter Patienten pro Jahr, unterteilt nach primärer Operation oder neoadjuvanter Therapie mit anschließender Operation .....	29
Abbildung 6: Alters- und Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv im Zeitvergleich .....	31
Abbildung 7: Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv .....	32
Abbildung 8: Tumorgrading im Gesamtkollektiv .....	35
Abbildung 9: Tumorspezifisches Überleben im Gesamtkollektiv (n=1261) .....	37
Abbildung 10: Tumorspezifisches Überleben nach lokaler R0-Resektion, aufgeteilt nach den postoperativen Stadien, Gesamtkollektiv .....	38
Abbildung 11: Verteilung der Rezidivlokalisationen im Gesamtkollektiv .....	39
Abbildung 12: Rezidiv (JRR)- und Lokalrezidivrate (LRR) im Gesamtkollektiv .....	40
Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit vom Operationszeitraum .....	41
Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit vom Operationszeitraum, nach Stadien unterteilt .....	41
Abbildung 15: Gruppenaufteilung zu Gruppe I .....	42
Abbildung 16: Alters- und Geschlechterverteilung in Gruppe I .....	43
Abbildung 17: Tumorlokalisationen in Gruppe I .....	44
Abbildung 18: Tumorspezifisches Überleben in Gruppe I .....	46
Abbildung 19: Tumorspezifisches Überleben von Patienten im Stadium I nach radikaler (aus Gruppe I) und nach lokaler (transanaler) Tumorresektion .....	49
Abbildung 20: Bestrahlungsdosen der Patienten mit alleiniger neoadjuvanter RTx (n=55) .....	50
Abbildung 21: Aufstellung von Gruppe IIA (primäre Operation) und IIB (neoadjuvante RCTx) in Korrelation zum Jahr der Operation .....	51
Abbildung 22: Gruppenaufteilung zu Gruppe II .....	52
Abbildung 23: Alters- und Geschlechterverteilung in Gruppe IIA und IIB .....	53

---

Abbildung 24: Tumorlokalisationen in Gruppe IIA und IIB.....	54
Abbildung 25: Zahl der Patienten von Gruppe IIA und IIB in Korrelation zum Jahr der Operation.....	55
Abbildung 26: Anteil und Anzahl sphinktererhaltender Operationen in Gruppe IIA und IIB ...	57
Abbildung 27: Rezidivlokalisationen in Gruppe IIA und IIB .....	62
Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB.....	63
Abbildung 29: Lokalrezidivrate nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB.....	63
Abbildung 30: Tumorspezifisches Überleben nach R0-Resektion in Gruppe IIA und IIB.....	64
Abbildung 31: Tumorspezifisches Überleben der neoadjuvant behandelten Patienten aus Gruppe IIB entsprechend ihrem Remissionsgrad.....	66
Abbildung 32: Prä- und postoperative Stadien in Gruppe IIA und IIB.....	83

## 8 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body–Mass-Index
KRK	Kolorektales Karzinom
DD	Differentialdiagnose(n)
RKI	Robert Koch Institut
UICC	Unio internationalis contra cancrum (internationale Union gegen den Krebs)
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
OP	Operation
TME	Totale mesorektale Exzision
PME	Partielle mesorektale Exzision
LR	Lokale Tumorresektion
RT	Radikale Tumorchirurgie
TAR	Tiefe anteriore Rektumresektion
AR	Anteriore Rektumresektion
Abd.-perineal	Abdomino-perineal
RTx	Radiotherapie
CTx	Chemotherapie
RCTx	Kombinierte Radiochemotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
KO	Körperoberfläche
5-JÜR	5-Jahresbezogene Überlebensrate
5-RFÜ	5-Jahresbezogenes rezidivfreies Überleben
5-JRR	5-Jahresbezogene Rezidivrate
5-LRR	5-Jahresbezogene Lokalrezidivrate
5-FMR	5-Jahresbezogene Rate an Fernmetastasen

m / w	männlich / weiblich
neg / pos	negativ / positiv
min / max	minimal / maximal
KI	Konfidenzintervall
LNR	Lymphknotenquotient

## 9 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt allen, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit zu erstellen.

An erster Stelle danke ich Herrn **Univ.-Prof. Dr. med. H. Friess** für die Möglichkeit, an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik meine Dissertationsarbeit zu absolvieren. Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. R. Rosenberg** danke ich für die Überlassung des Themas, die enge Zusammenarbeit und freundliche Betreuung während der gesamten Arbeit.

Herrn **Dr. T. Schuster**, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, danke ich für die Hilfe und geduldige Beantwortung aller Fragen zur statistischen Auswertung.

Meinem Mann **Pawel Czekala** und meinen Eltern **Dr. Karin Höpfner** und **Jürgen Höpfner** danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mir alle begleitenden Voraussetzungen geschaffen haben, das Studium zu beenden und diese Arbeit zu schreiben.

Meinem Töchterchen **Joanna Antigone** (5 Jahre) danke ich besonders, für die Geduld, die sie mit ihrer studierenden und schreibenden Mama hatte.