

**Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

**Neoadjuvante Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen
Adenokarzinoms des Rektums
Eine unizentrische Phase II-Studie**

Claudia Bachmann-Olinger

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. O. F. H. Nékarda
 2. Univ. – Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 07.01.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2008 angenommen.

**In Liebe
und Dankbarkeit
für die Geduld und Unterstützung
meiner Eltern
und Luc**

Inhaltsverzeichnis

I)	Einleitung.....	6
1.	Epidemiologie	6
2.	Ätiologie.....	6
2.1	Genetische Faktoren.....	6
2.2	Risikoerkrankungen.....	7
2.3	Ernährungsfaktoren.....	8
3.	Pathologie des Rektumkarzinoms.....	9
3.1	Tumorentstehung.....	9
3.2	Lokalisation.....	10
3.3	Morphologie und Differenzierungsgrad.....	10
3.4	Tumorausbreitung.....	11
4.	Klinik.....	12
5.	Diagnostik.....	12
5.1	Präoperatives Staging.....	12
5.2	TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung.....	15
5.3	Bestimmung des Regressiononsgrades nach neoadjuvanter Radiochemotherapie.....	16
6.	Therapie.....	17
6.1	Chirurgische Therapie.....	17
6.2	adjuvante Therapie.....	23
6.3	neoadjuvante Therapie.....	24
7.	Fragestellung der Studie.....	27
II)	Patienten und Methoden.....	28
1.	Patienten	28
1.1	Studienkollektiv.....	28
1.2	Vergleichskollektiv.....	30

2. Methoden.....	31
2.1 Präoperatives Staging.....	31
2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie.....	31
2.3 Operation.....	32
2.4 Postoperative Therapie.....	34
2.5 Postoperative Therapie des Vergleichskollektivs.....	34
2.6 Datendokumentation und Nachsorge.....	34
2.7 Statistische Analyse.....	37
III) Ergebnisse.....	38
1. Durchführbarkeit und Verträglichkeit der Radiochemotherapie.....	38
1.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie des Studienkollektivs.....	38
1.2 Postoperative Radiochemotherapie des Vergleichskollektivs.....	39
1.3 Adjuvante Therapie im Studien- und Vergleichskollektiv.....	40
2. Operation.....	41
2.1 Tumorlokalisierung und Resektionsverfahren.....	41
2.2 Postoperative Morbidität.....	43
2.3 Vergleich der chirurgischen Ergebnisse.....	46
3. Histopathologische Faktoren.....	47
3.1 Postoperative histopathologische Ergebnisse.....	47
3.2 Histopathologische Regression des Primärtumors.....	48
3.3 Vergleich von pT-Kategorie und Stadium.....	50
3.4 Vergleich von Tumorgröße und Tumorfläche der Resektate.....	52
3.5 Vergleich histopathologischer Faktoren.....	54
4. Tumorezidiv.....	55
4.1 Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit.....	55
4.2 Unmittelbarer Vergleich der Lokalrezidiv und Fernmetastasenrate	57

5.	Überlebensdaten.....	59
5.1	Histopathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Vorbehandlung und rezidivfreies Überleben.....	59
5.2	Überlebenskurven.....	61
6.	Prognosefaktoren.....	64
IV)	Diskussion	65
1.	Methodenkritik.....	65
2.	Entwicklung der zusätzlichen Behandlung.....	66
3.	Diskussion der Studie.....	71
3.1	Durchführbarkeit und Verträglichkeit.....	76
3.2	Operative Behandlung.....	79
3.3	Tumorregression.....	83
3.4	Auftreten von Rezidiven.....	86
3.5	Gesamtüberleben.....	90
3.6	Prognosefaktoren.....	94
V)	Zusammenfassung	95
VI)	Literaturverzeichnis	98
VII)	Anhang	104
1.	Abbildungsverzeichnis.....	104
2.	Tabellenverzeichnis.....	107
VIII)	Danksagung	109
IX)	Erfassungsbogen Kolorektales Karzinom	110

I) Einleitung

1. Epidemiologie

In den letzten 20 Jahren stieg die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Europa von 10–15 auf 15 – 25 je 100.000 Einwohner an. Damit ist sie in Europa niedriger als in den USA, jedoch höher als in Osteuropa und Japan (Ruf et al 2005).

Kolorektale Karzinome sind in Deutschland bei den Frauen die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Mammakarzinom, bei den Männern die dritthäufigste nach Prostata- und Bronchialkarzinom. Als häufigster gastrointestinaler Tumor überhaupt, stellt das kolorektale Karzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. In Deutschland gibt es jährlich etwa 50.000 Neuerkrankungen und die Mortalität liegt für Männer bei 30-35/100.000, für Frauen bei 20-25/100.000 Einwohner.

Da es sich beim kolorektalen Karzinom um einen Tumor des höheren Lebensalters handelt, steigt die Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr steil an und erreicht ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Dabei besteht keine Geschlechtspräferenz (Otto in Böcker et al 2000).

Das Lebenszeitrisiko an Darmkrebs zu erkranken liegt zur Zeit in Deutschland bei 4-6% (Knöpnadel et al 2003), das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu versterben bei 2,5-3%.

Trotz der steigenden Inzidenz war in den letzten Jahren eine Abnahme der Mortalität zu beobachten, was für eine zunehmend erfolgreiche Therapie und Frühdiagnostik spricht (Ruf et al 2005).

2. Ätiologie

2.1 Genetische Faktoren

Man geht heute davon aus, dass etwa 90% der kolorektalen Karzinome sporadisch entstehen. Die übrigen 10% treten aufgrund einer genetischen Prädisposition familiär gehäuft auf. Zu diesen genetisch determinierten Tumorerkrankungen gehören zum einen

das HNPCC-Syndrom (hereditary non-polyposis colorectal cancer), zum anderen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und deren Varianten.

Das Krankheitsbild der FAP zeigt sich in einer ausgeprägten Entwicklung von 100 und mehr Adenomen im gesamten Kolon und Rektum. Das Manifestationsalter beträgt 15 bis 25 Jahre und die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bis zum 40. Lebensjahr liegt bei fast 100 %. Außerdem bestehen extrakolonische Neoplasien mit deutlich erhöhtem Entartungsrisiko im oberen Gastrointestinaltrakt (Polypen im Magen, Duodenum, und im Gebiet der Papilla Vateri) sowie Zahnanomalien, Osteome und Hautneoplasien (Epidermoidzysten, Fibrome und Desmoide). Zusätzlich findet sich bei etwa 80 % der Patienten die sogenannte kongenitale Hypertrophie des retinalen Epithels (CHRPE). Die FAP wird autosomal-dominant vererbt; verantwortlich ist die APC-Genmutation, die molekulargenetisch zur Diagnostik und Früherkennung genutzt wird.

Beim HNPCC-Syndrom, auch als Lynchsyndrom bezeichnet, finden sich häufig mehrere Adenokarzinome im Kolon und Rektum. Diese Zweitkarzinome können gleichzeitig oder in verschiedenen zeitlichen Abständen in Erscheinung treten. Ein frühes Manifestationsalter ist bezeichnend für das HNPCC-Syndrom. Da die prädisponierenden Mutationen in allen Körperzellen vorliegen, kommt es zur Häufung bestimmter sonstiger Tumormanifestationen (Endometrium, Magen, hepatobiliäres System, ableitende Harnwege, Mamma, Dünndarm, Ovar, Gehirn). Die klinische Diagnose wird unter Anwendung der sogenannten Amsterdam-Kriterien gestellt (Vogelsang et al 2001).

2.2 Risikoerkrankungen

Zu den Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für einen Mastdarmkrebs zählen ein schon vorhandenes Kolonkarzinom sowie Adenome. Des Weiteren sind langjährige chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu nennen.

Bei der Colitis ulcerosa kann möglicherweise die Ursache für die Karzinomentstehung im chronischen Entzündungsprozess mit entsprechender Regeneration gefunden werden.

Außerdem scheinen eine genetische Prädisposition, Umgebungseinflüsse, in der Mukosa lokalisierte Immundefizite und nahrungsbedingte Ursachen ebenfalls Einfluss zu nehmen. Patienten mit Colitis ulcerosa haben eine deutlich höhere Karzinominzidenz als die Normalbevölkerung und erkranken daher schon wesentlich früher. Die Karzinomentwicklung beginnt etwa 10 Jahre nach Krankheitsbeginn und die Entartungsgefahr zeigt eine exponentielle Zunahme mit Andauern der Erkrankung (Herzog 1998).

Patienten mit Morbus Crohn besitzen ein geringfügig erhöhtes Karzinomrisiko gegenüber der Normalbevölkerung (Schalhorn et al 2001).

Die Auftretenswahrscheinlichkeit des kolorektalen Karzinoms erhöht sich auch wie bei allen Neoplasien durch das Vorkommen anderer Tumoren, hier insbesondere Karzinome von Mamma, Ovar und Corpus uteri. Des Weiteren sind der Zustand nach Ureterosigmoideostomie bei Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie Schistosomiasis ebenfalls als Risikofaktoren zu nennen.

Außerdem ist das Risiko für Verwandte ersten und zweiten Grades von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, selbst ein kolorektales Karzinom zu entwickeln um mindestens das 1,7 fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Lehnert et al 1999).

2.3 Ernährungsfaktoren

Die Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Ländern mit hohem Anteil an tierischen Eiweißen und Fetten und niedrigem Ballaststoffanteil gehen nicht nur mit weit verbreiteter Adipositas, sondern auch mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher.

Bei sehr eiweißreicher Kost treten vermehrt Peptide in den Dickdarm über. Die unter Bakterieneinwirkung entstehenden Ammoniumionen erwiesen sich im Tierversuch als zytotoxisch.

Nach dem Verzehr von Nahrungsfetten werden vermehrt primäre Gallensäuren ausgeschüttet, welche zu einem größeren Teil dem enterohepatischen Kreislauf entgehen und in den Dickdarm gelangen. Dort werden sie von Bakterien in die sekundären Gallensäuren Lithocholsäure und Desoxycholsäure umgewandelt. Diese werden bei

häufig an einem kolorektalen Karzinom erkrankenden Bevölkerungsgruppen in größeren Mengen im Stuhl gefunden und wirkten im Tierversuch stark karzinogen.

Ballaststoffe wirken durch verstärkte Bindung von Wasser und der damit verbundenen Vermehrung der Stuhlmasse protektiv. Die Konzentration der im Stuhl enthaltenen Karzinogene wird dadurch gesenkt. Außerdem vermindern die gesteigerte Peristaltik und der beschleunigte Transport die Kontaktzeit der Schadstoffe mit der Kolonschleimhaut. Zudem entsteht aus Ballaststoffen durch Einwirkung der Kolonflora Buttersäure, die den pH-Wert des Darminhalts senkt, wodurch die Umwandlung von primären in sekundäre Gallensäuren gehemmt wird. N-Butyrat ist überdies ein wichtiges energielieferndes Substrat der Mukosazellen des Dickdarms. In Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass es das Wachstum menschlicher Kolonkarzinomzellen verzögert (Wolfram 1999).

3. Pathologie

3.1 Tumorentstehung

Wie bereits erwähnt, gehen die meisten kolorektalen Karzinome aus Adenomen hervor. An diesem auch als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichneten Prozess sind sowohl Onkogene als auch Tumorsuppressorgene beteiligt. In Abb. 1 ist das genetische Tumorprogressionsmodell der kolorektalen Karzinogenese dargestellt.

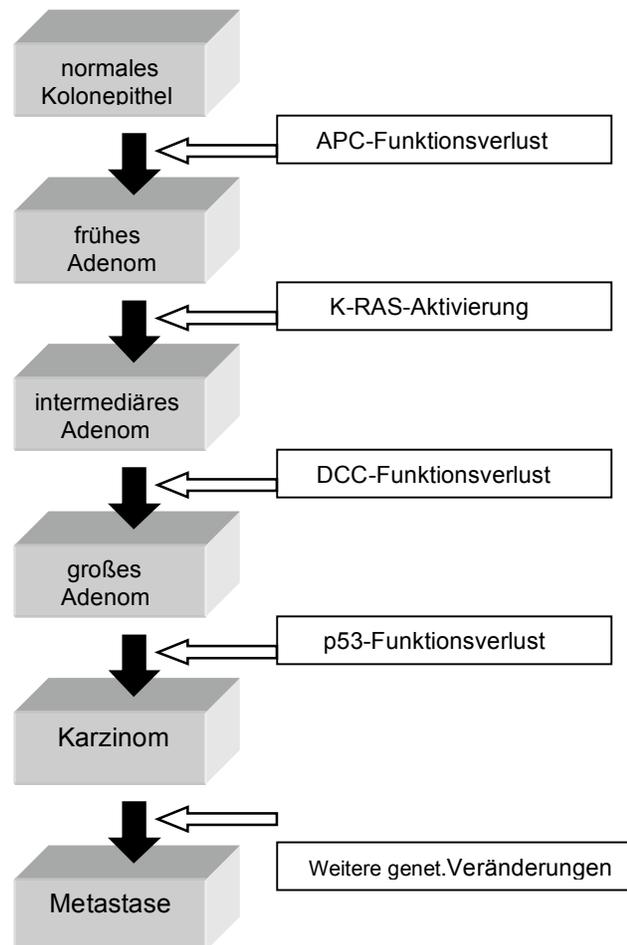


Abb.1: Genetisches Tumorprogressionsmodell der kolorektalen Karzinogenese nach Fearon und Vogelstein.

Dabei scheint nicht die Reihenfolge, sondern vielmehr die Anhäufung von Onkogenaktivierung, Tumorsuppressorgenmutationen und Verlust der Heterozygotie im Bereich des zweiten Allels betroffener Tumorsuppressorgene die entscheidende Rolle zu spielen (Fearon et al 1990).

Kolorektale Adenome sind präkanzeröse Läsionen, wobei das Entartungsrisiko nicht nur von der Adenomgröße und der histologischen Differenzierung abhängt, sondern auch vom Grad und Ausmaß der zellulären Atypien und von der Wuchsform. Deshalb sollte jedes endoskopisch nachgewiesene Adenom mittels endoskopischer Polypektomie in toto entfernt werden (Otto 2001).

3.2 Lokalisation

Etwa 60% aller kolorektalen Karzinome befinden sich im Rektum, 20% im Sigma, 10% im Coecum und Colon ascendens und 10% im übrigen Kolon. In 2-3% der Fälle tritt der Tumor auch multizentrisch auf.

Das Rektum wird in drei Drittel unterteilt und hat ab der Linea anocutanea eine Länge von etwa 15 cm. Individuelle Unterschiede in Höhe der peritonealen Umschlagfalte bestimmen die Anteile von extra- und intraperitonealem Rektum. Der untere Tumorrand wird daher mit dem starren Rektoskop ab der Linea anocutanea gemessen und so die Karzinomlokalisierung festgestellt (Siebeck et al 2001).

3.3 Morphologie und Differenzierungsgrad

Über 95% der Rektumkarzinome sind Adenokarzinome und stellen somit die am häufigsten gefundenen malignen Neoplasien. Etwa 4% sind muzinöse Adenokarzinome und weniger als 1% sind Siegelringzellkarzinome. Des weiteren sind noch histologische Sonderformen zu nennen (Riede et al 1999).

Makroskopisch unterscheidet man polypos-exophytisch wachsende, schüsselförmig-exulzierende (häufigster Typ) und diffus-infiltrierende (seltener Typ mit meist nur geringer Differenzierung) Tumoren.

Nach den Richtlinien der UICC werden die Adenokarzinome entsprechend ihres Differenzierungsgrades in vier Malignitätsgrade eingeteilt: G1- G4 (Grading).

- *niedrigmaligne Karzinome* (low-risk tumor):
gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2).
- *hochmaligne Karzinome* (high-risk tumor):
schlecht differenziert (G3), undifferenziert (G4).

3.4 Tumorausbreitung

Die Ausbreitung des Rektumkarzinoms geschieht auf verschiedenen Wegen.

Zum einen wächst der Tumor kontinuierlich in der Darmwand (Mukosa, Submukosa, Muscularis propria) und kann im fortgeschrittenen Stadium die umgebenden Gewebe infiltrieren.

Des weiteren kommt es auch zu einer diskontinuierlichen Karzinomausbreitung kleinerer Tumorzellabsiedlungen über die Lymphbahnen, sogenannte Satelliten. Sie stellen ein wichtiges Problem dar, weil es sich dabei um nur mikroskopisch sichtbare, isolierte Tumorzellnester außerhalb von Lymphknoten handelt. Am häufigsten werden diese Satelliten im perirektalen Fettkörper, dem Mesorektum gefunden (Köckerling et al 1994). Bei der lymphogenen regionalen Metastasierung liegen die Hauptmetastasierungsgebiete entlang der Aa. rectalis superior und mesenteria inferior (Dworak 1998). Dabei findet die Ausbreitung vorwiegend in kranialer Richtung statt. Erst bei Blockade des proximalen Lymphabflusses kommt es zu einer Metastasierung nach distal. Die befallenen Lymphknoten sind meist nicht weiter als 2-3 cm vom distalen Tumorrund entfernt, was eine entscheidende Rolle für das chirurgische Vorgehen spielt.

Später erfolgt auch eine hämatogene Metastasierung entsprechend dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem. Die häufigsten Metastasen werden bei Patienten mit Rektumkarzinom deshalb in der Leber gefunden, gefolgt von Lungenmetastasen (Siebeck et al 2001).

4. Klinik

Rektumkarzinome können relativ lange unbemerkt bleiben, da die ersten Symptome recht unspezifisch sind und meist erst spät in Erscheinung treten.

Manchmal geben die Patienten Veränderungen ihrer Stuhlgewohnheiten an, die sich durch Wechsel von Obstipation und Diarrhö und durch Tenesmen äußern. Aber auch Leistungsminderung, Müdigkeit, Anämie und Gewichtsverlust werden geäußert. Sichtbare Blutbeimengungen im Stuhl oder ein positiver Hämokult-Test sind stets malignitätsverdächtig. Hier sollte immer eine diagnostische Abklärung des gesamten Dickdarms erfolgen, auch dann, wenn es sich um einen Patienten mit gesichertem Hämorrhidenleiden handelt (Siebeck et al, 2001).

Leider kommen auch heute immer noch Patienten erst mit starken Schmerzen, einem Ileus oder einer unteren intestinalen Blutung als Symptome eines ausgedehnten kolorektalen Karzinoms zur Diagnostik in die Klinik (Stallmach 1998).

5. Diagnostik

5.1 Präoperatives Staging

Die präoperative Diagnostik beim Rektumkarzinom dient dazu, die Ausdehnung des Tumors festzustellen (das sogenannte Staging) und ggf. Fernmetastasen oder Zweitmalignome nachzuweisen. Gemäß des danach festgestellten Tumorstadiums kann die entsprechende Therapie eingeleitet werden. Von großer Bedeutung ist außerdem die Beurteilung der allgemeinen Operabilität.

Nach erfolgter Anamnese und klinischer Untersuchung ermöglicht es die digital-rektale Untersuchung bereits, Aussagen über das lokale Stadium des Rektumkarzinoms zu machen, soweit der Tumor auf diesem Weg erreichbar ist. Die Verschieblichkeit des Tumors mit der Darmwand ist dabei von entscheidender therapeutischer Bedeutung.

Durch die Rektoskopie mit dem starren Rektoskop wird die Beschaffenheit und Ausdehnung, sowie die genaue Lokalisation des Tumors bestimmt. Gleichzeitig sollten repräsentative Biopsien zur histologischen Differenzierung entnommen werden.

Zum Ausschluß von Kolonadenomen oder eines synchronen Zweitkarzinoms ist auch eine totale Koloskopie durchzuführen. Bei einem stenosierenden Rektumkarzinom muß ein Kolonkontrastmitteleinlauf erfolgen (Bruch et al 1998).

Mittels des transrektalen Ultraschalls werden die verschiedenen Darmschichten direkt dargestellt. Jeder der im 5-Schichten-Modell (Abb.2) hyper- bzw. hypoechogen erscheinenden Schichten können definitive anatomische Strukturen zugeordnet werden (Frenken et al 1998). Durch einen Tumor des Rektums wird die Darmwandarchitektur zerstört. Der Tumor stellt sich als echoarme Raumforderung dar. Die abgebildete Tiefeninfiltration des Tumors ermöglicht so eine ultrasonographische TNM-Klassifikation (Abb.3), die durch das Präfix „u“ gekennzeichnet wird (Degen et al 1997).

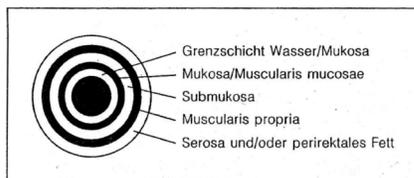


Abb.2: Endoluminale Sonographie

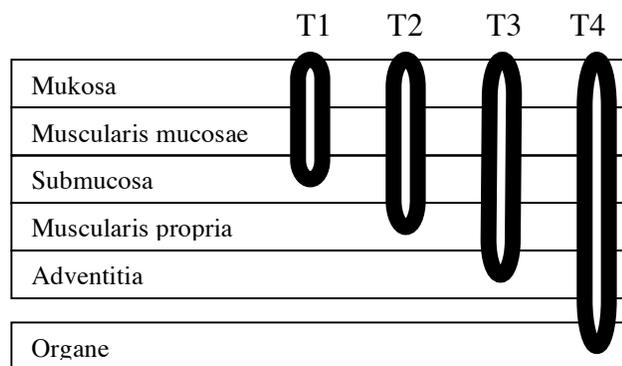


Abb.3: Klassifikation des Primärtumors nach TNM (Tumorstadium und Invasionsstiefe)

Es besteht jedoch eine generelle Tendenz zum Overstaging, einer Überschätzung des Tumorstadiums, da sonographisch zwischen den entzündlichen Veränderungen des tumornahen Gewebes und der tatsächlichen Karzinominfiltration nicht eindeutig unterschieden werden kann (Mödder et al 1998).

Um festzustellen, ob bereits Metastasen vorhanden sind, schließt die präoperative Diagnostik eine Sonographie des Abdomens, sowie Thoraxröntgen in 2 Ebenen mit ein. Ein fester Bestandteil des präoperativen Stagings sind ein CT und eine MRT von Abdomen und Becken, da mit Hilfe dieser beiden bildgebenden Verfahren die Infiltration des Tumors und die Beteiligung benachbarter Organe gut beurteilt werden können. Welches der Verfahren dabei sowohl aus diagnostischer als auch ökonomischer Sicht zu bevorzugen ist, steht noch nicht fest (Mödder et al 1998).

Der Tumormarker CEA (karzinoembryogenes Antigen) ist bei etwa 40-70% der Patienten mit kolorektalem Karzinom erhöht. Dabei ist eine gewisse Korrelation zwischen Tumorstadium, Karzinomgröße und CEA-Erhöhung. Der prätherapeutisch bestimmte CEA-Wert gilt also nicht nur als Referenzwert, sondern hat zugleich prognostische Bedeutung (Degen et al 1998).

Bei regelmäßiger Bestimmung kann der CEA-Wert als Verlaufsparemeter sowie zur postoperativen Therapiekontrolle genutzt werden. Steigt er nach Normalisierung wieder über den individuellen Basiswert an, besteht dringender Verdacht auf ein Lokalrezidiv sowie Meastasierung. Ein solcher Wiederanstieg kann der klinischen Diagnosesicherung Wochen bis Monate vorrausgehen (Lamerz et al 2001).

Die anorektale Funktionsdiagnostik ist ebenfalls ein fester Bestandteil der präoperativen Diagnostik. Dabei werden mit Hilfe der Endosonographie die Tumordinfiltration oder andere Defekte des Sphinkters beurteilt, sowie die Kontinenzleistung (Ruhe- und aktiver Kontraktionsdruck) durch Sphinktermanometrie bestimmt. Beide Ergebnisse nehmen entscheidenden Einfluss auf das chirurgische Vorgehen (Bruch et al 1998).

Bei Verdacht auf Infiltration in die umliegenden Gewebe wird außerdem eine präoperative gynäkologische und urologische Begleitdiagnostik durchgeführt.

5.2 TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung

Sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognose ist es von entscheidender Bedeutung, die Infiltration des Primärtumors in die Darmwand sowie seine Ausbreitung in benachbarte Gewebe (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M) zu beschreiben. Die daraus resultierende Tumorstadieneinteilung – unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren, bestimmt das therapeutische Vorgehen.

TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (UICC 2002)

T Primärtumor

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

N Regionäre Lymphknoten

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

pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

M Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (UICC 2002)

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

5.3 Bestimmung des Regressionsgrades nach neoadjuvanter

Radiochemotherapie

Nach erfolgter Radiochemotherapie müssen die therapieinduzierten Veränderungen des Tumors bei der Klassifikation berücksichtigt werden. Dabei kann zwischen spontanen therapieunabhängigen und therapieinduzierten Regressionsvorgängen nicht unterschieden werden.

Bei der Durchführung einer neoadjuvanter Radiochemotherapie ist lediglich eine klinische präoperative Stadieneinteilung des Primärtumors möglich. Allerdings ist jedoch die klinisch erfaßte Tumorgroße unter anderem wegen der den Primärtumor umgebenden begleitenden entzündlichen Reaktionen häufig nicht identisch mit der postoperativen histopathologischen Tumorausdehnung.

Die TNM- oder pTNM-Kategorien werden durch das Präfix “y” gekennzeichnet, wenn die Stadieneinteilung nach oder während einer initialen multimodalen Therapie

(neoadjuvanten Radio- und/oder Chemotherapie) erfolgt. Somit dokumentiert yTNM die Ausdehnung des Primärtumors zum Zeitpunkt der pathohistologischen Untersuchung. Regressionsveränderungen des Tumors und der Lymphknoten (z.B. Fibrose, Nekrose, Granulationsgewebe, Schleimseen) müssen im histopathologischen Untersuchungsbericht von Tumorresektaten nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie angegeben werden um eine Regressionsgraduierung vornehmen zu können. Bis jetzt gibt es noch keine internationale Vereinbarung über ein histologisches Regressionsgrading (Kreis et al 2006).

Unter anderem findet auch der Vorschlag von Becker (Becker et al 2003) Anwendung, dargestellt in Tabelle 1.

Tabelle 1: Histopathologische Regression des Primärtumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach der Klassifikation von Becker

Ansprechen auf neoadjuvante RCTX	Grad	Tumorregression
Responders	1a	Kein Residualtumor
	1b	< 10% Residualtumor
Non-Responders	2	10-50% Residualtumor
	3	> 50% Residualtumor

6. Therapie

6.1 Chirurgische Therapie

Die Auswahl des chirurgischen Therapieverfahrens richtet sich sowohl nach der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors, dem Tumorstadium, das klinisch und sonographisch sowie nach histopathologischen Charakteristika, wie Tumorgröße, Invasionstiefe und lymphatische Ausbreitung festgestellt wird (Tab.2) (Kreis et al 2006, Siebeck et al 2001, Köckerling et al 1994).

Tabelle 2: Kurzfassung der empfohlenen Therapie beim Rektumkarzinom

TNM-Klassifikation (klinisch und sonographisch)	Therapie
uT1, uN0, M0, G1, L0, V0 Tumor kleiner als 3 cm („low risk“)	lokale Verfahren mit Einschränkungen möglich
uT1 oder uT2, uN0, M0, L1 Tumor > 3 cm („high risk“)	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME
uT3 mit großem Primärtumor, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino- perineale Rektumexstirpation mit TME
uT4, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino- perineale Rektumexstirpation mit TME, kombiniert mit Resektion befallener Nachbarorgane
uN1 oder tastbare perirektale Lymphknoten, M0	kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie, danach anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME
M1(HEP) (solitäre, resektable Lebermetastase)	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME, kombiniert mit einseitiger oder zweiseitiger Leberresektion
M1(HEP) (multiple oder nicht- resektable Lebermetastasen)	anteriore Rektumresektion mit TME oder abdomino-perineale Rektumexstirpation mit TME, danach systemische Chemotherapie
Patienten, die für eine Tumorexzision oder Laparatomie nicht geeignet sind	palliative lokale Verfahren (peranale Kyrotherapie, Laserablation, perkutane Radiotherapie, Kontaktbestrahlung, Brachytherapie), laparoskopisch Ileo- oder Kolostomie

Die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms besteht in einer kompletten Tumorresektion mit aorto-pelviner Lymphadenektomie und verfolgt folgende Ziele:

1. Heilung durch R0-Resektion (mikro- und makroskopische Tumorfreiheit) und dadurch Verhinderung der lokalen und systemischen Ausbreitung.
2. Verhinderung des lokalen Tumorrezidivs, welches das Hauptproblem der Behandlung darstellt.
3. Erhaltung des Sphinkterapparats und somit der Kontinenz und der natürlichen anorektalen Funktion.
4. Aufrechterhaltung der Sexual- und Blasenfunktion durch Schonung der autonomen Nerven (Enker et al 1998).

Von entscheidender Bedeutung gilt daher die Einhaltung definierter Sicherheitsabstände zum Tumor. Der proximale Sicherheitsabstand sollte mehr als 5 cm betragen, in der Regel werden aber 15 cm und mehr normales Kolongewebe oralwärts entfernt (Maurer et al 1998). Außerdem wird die A. mesenterica inferior einerseits aus onkologischen und andererseits aus technischen Gründen zentral radikulär durchtrennt, da erst so eine spannungsfreie Anastomose ermöglicht wird (Ulrich et al 1999).

Wegen der angestrebten Kontinenzhaltung stellt der distale Sicherheitsabstand gerade bei Karzinomen des unteren Rektumdrittels für den Chirurgen eine größere Herausforderung dar. Verschiedene Studien konnten jedoch zeigen, dass ein minimaler aboraler Sicherheitsabstand von 2 cm onkologisch ausreichend ist, zumal das Mesorektum komplett mitentfernt wird (Bruch et al 1998).

Die bedeutende Rolle des Chirurgen als ein entscheidender Prognosefaktor wird deutlich, wenn man die Streuung der Lokalrezidivraten zwischen und in den behandelnden Kliniken vergleicht (Haensch et al 1998). Sie wird zwischen unter 5% und über 40% angegeben (Wannenmacher et al 2000). Eine Begründung hierfür kann in der Erfahrung des Operateurs sowie in der adäquaten Resektion von Primärtumor und Lymphbahnen gesehen werden. Komplikationen während der Operation wie z.B. eine Tumorperforation, führen oftmals zur intraoperativen Tumorzellverschleppung. Deshalb sollte stets „en bloc“ reseziert werden, d.h. das Rektum wird zusammen mit dem zu entfernendem umliegenden Gewebe in einem Stück entnommen (Hermanek 1998).

Die Beurteilung der Operationsradikalität erfolgt in enger Zusammenarbeit zwischen Pathologen und Chirurgen mittels der R-Klassifikation der UICC (2002):

R-Klassifikation (UICC 2002)

- R0: Kein Residualtumor
- R1: Histologischer Residualtumor
- R2: Makroskopischer Residualtumor

Lokale Tumorexzision

Bei nur etwa 4 bis 8% aller Rektumkarzinome kann die Indikation zur lokalen Tumorexzision gestellt werden. Hierbei handelt es sich um low-risk Tumoren (G1, G2) im Stadium T1, die in ihrer Tiefeninfiltration auf die Submukosa beschränkt sind und eine Größe von maximal 4 cm erreichen. Es dürfen histologisch keine Lymphgefäßeinbrüche nachweisbar sein. Die Abtragung erfolgt in der Regel durch Vollwandexzision „en bloc“ im Gesunden, d.h. die Resektionslinien sowohl seitlich als auch in der Tiefe müssen tumorfrei sein (Keller et al 1995, Hermanek 1998). Die beiden angewandten lokalen chirurgische Methoden der Tumorexzisionen sind zum einen die transanale lokale Exzision nach Parks und zum anderen die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) nach Buess (Liersch et al 2005).

Radikale chirurgische Therapie

Etwa 95% aller kolorektalen Karzinome werden in fortgeschrittenen Stadien (>pT2) diagnostiziert, die nur durch radikale resektive Therapie adäquat behandelt werden können (Hohenberg et al 2003).

Indikationen zur radikalen Resektion sind:

- nach lokaler Vollwandresektion (R1)
- High-grade-Karzinome (G3, G4)
- nachweisbare Lymphgefäßinvasion in der Histologie (L1)
- Invasion der Muscularis propria und mehr (pT2) (Eigler et al 1997).

Folgende chirurgische Techniken werden eingesetzt:

Die anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektion nach Dixon kommt bei Tumoren des oberen und mittleren Rektumdrittels zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um ein sphinktererhaltendes Therapieverfahren. Die Wiederherstellung der Kontinuität durch eine Anastomose erfolgt bei der anterioren Resektion oberhalb (koloanale Anastomose > 6 cm ab Anokutanlinie), bei der tiefen anterioren Resektion unterhalb (koloanale Anastomose < 6 cm ab Anokutanlinie) der peritonealen Umschlagsfalte (Köckerling et al 1994). Die Entscheidung für oder gegen die Anlage eines protektiven Anus praeter hängt von der jeweiligen intraoperativen Situation ab. Von entscheidender Bedeutung für die Radikalität zur Verhinderung eines Lokalrezidivs ist die radikale Lymphadenektomie im Sinne einer Totale Mesorektale Exzision (TME) (Siebeck et al 2001).

Die ebenfalls zu den radikalen Resektionen zählenden abdomino-perineale Rektumexstirpation wird auch als Miles Operation bezeichnet. Sie ist die Methode der Wahl bei Karzinomen des unteren Rektumdrittels, bei denen eine Sphinktererhaltung chirurgisch nicht möglich oder onkologisch nicht sinnvoll ist. Da sie mit einer kompletten Entfernung des Sphinkterapparates einhergeht, muß eine permanentes Colostoma angelegt werden.

Totale mesorektale Exzision (TME)

Das hohe Risiko eines lokoregionärem Rezidivs nach kurativer Resektion des Primärtumors stellt ein besonderes Problem für die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms dar. Die unter anderem von R. Heald propagandisierte totale mesorektale Exzision wird seit etwa 1985 angewendet und konnte die Lokalrezidivrate von bis zu 16-24% deutlich auf 5-10% senken (Hohenberg et al 2003).

Welche entscheidende Rolle diese chirurgische Technik spielt, zeigt sich auch in verschiedenen Studien aus Europa (Skandinavien, Niederlande und England) sowie aus Japan: Durch eine TME ergaben sich Lokalrezidivraten von 5 bis 10% und 5-Jahres-Überlebensraten von 55 bis 65% (Enker et al 1998).

Bei der TME wird das Mesorektum, ein definierter Gewebeblock durch vorsichtige scharfe Dissektion unter direkter Sicht exakt entlang der „heiligen Schicht“ (holy pale), d.h. entlang der Fascia pelvina visceralis oder Grenzlamelle, aus dem Becken entfernt (Abb. 4) (Heald 1988, MacFarlane et al 1993, Maurer et al 1999).

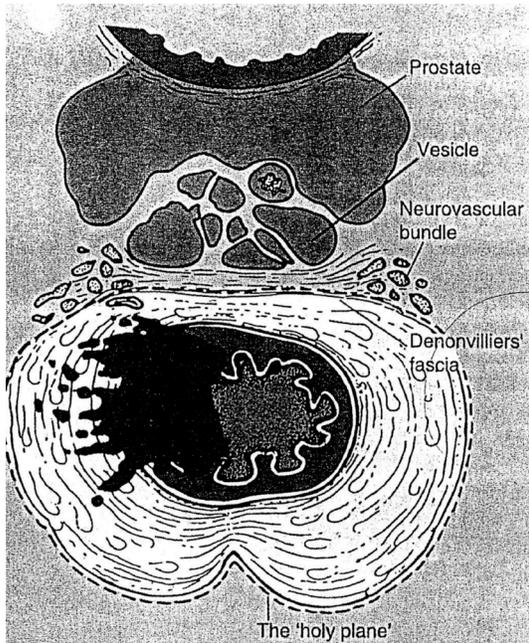


Abb. 4:
Schematische Darstellung der männlichen Kleinbeckenorgane im Querschnitt.
Das karzinomtragende Rektum wird zirkulär vom mesorektalen Fettkörper umgeben, eingeschlossen in der „heiligen Schicht“ (holy pale).

Wie bereits dargestellt finden sich im Mesorektum diskontinuierliche Tumorzellareale, sogenannte Satelliten, die oftmals Ursache für Lokalrezidive sind. Deshalb ist die TME bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels das Verfahren der Wahl. Die Mitentfernung des Mesorektums bis 5 cm unterhalb des aboralen Tumorrandes (gemessen in situ) ist bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels ausreichend (Hermanek 1998).

Durch die Technik der TME werden sowohl der Plexus hypogastricus inferior, als auch die Nervi erigentes geschont. Dies führt zu einer Abnahme der Blasenfunktionsstörung und der erektilen Dysfunktion (MacFarlane et al 1993).

Es ist davon auszugehen, dass die konsequente Einhaltung der „total mesorectal excision“ eine Senkung der Lokalrezidivrate beim Rektumkarzinom herbeiführen wird (Siebeck et al 2001).

6.2 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie wird nach erfolgter Operation zur Senkung des Lokalrezidivrate und der Fernmetastasierung eingesetzt.

In randomisierten Studien der letzten 2-3 Jahrzehnte konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil effektiver ist als eine alleinige Radiotherapie.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wird derzeit eine adjuvante Radiochemotherapie bei denjenigen Patienten im UICC-Stadium II und III empfohlen, bei denen keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Eine adjuvante Therapie ist im Stadium I nach erfolgter R0-Resektion nicht indiziert.

Nach R1-Resektion oder intraoperativem Tumoreinriss sollte auf Grund des hohen Lokalrezidivrisikos eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden. (AWMF-Leitlinien-Register 2006).

Als Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms gilt die kombinierte Radiochemotherapie. Nur bei Kontraindikation gegen eine der beiden Therapieformen kann eine alleinige Radio- oder Chemotherapie erfolgen. (Eine Vorbestrahlung im Becken wie z.B. im Rahmen der Behandlung eines Prostata- oder eines Zervixkarzinoms stellt eine Kontraindikation für eine Radiotherapie dar.)

Mit einer adjuvanten Therapie sollte 4-6 Wochen nach der Operation begonnen werden. Immer zeitgleich zum 1. und 2. Chemotherapiezyklus sollte die Strahlentherapie erfolgen. Als Standardchemotherapie gilt die 5-FU-basierte Chemotherapie in Form einer kontinuierlichen Infusion während der Radiotherapie.

Das NCI-Schema ist die gebräuchlichste Form der adjuvanten Radiochemotherapie und ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab.3: Adjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom nach dem NCI-Protokoll (1990)

Woche 1 und 5	Chemotherapie: 5-Fluorouracil 500 mg/m ² Bolus i.v. d1-5
Ab Woche 9	Radiochemotherapie: Strahlentherapie mit 45 Gy auf die Tumorregion und regionalen LK-Stationen, 5,4 Gy Boost auf das Tumorbett, Einzelfraktionen 1,8 Gy, Gesamtdauer ca. 6 Wochen 5-Fluorouracil 500 mg/m ² Bolus i.v. d1-3 während der ersten und letzten Woche der Bestrahlung
Woche 4 und 8 nach Radiatio	Chemotherapie: 5-Fluorouracil 450 mg/m ² Bolus i.v. d1-5

6.3 Neoadjuvante Therapie

Derzeit wird eine präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie im UICC-Stadium II und III in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfohlen. Bei Patienten mit cT3/4 cN0-2 ist eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie immer indiziert.

Durch Verkleinerung des Tumors und Stadiumreduktion (sog. Downsizing bzw. Downstaging) sollen die Chancen für eine kurative R0-Resektion verbessert werden (Wannenmacher et al 2000). Außerdem können bei Patienten mit tiefsitzenden Tumoren und intendiertem Spinktererhalt die Chancen für eine kontinenserhaltende Operation durch die neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert werden.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nach präoperativem Staging oder explorativer Laparotomie primär nicht oder nicht sicher R0-resektablem Tumoren wird zur Maximierung der Tumorschrumpfung derzeit empfohlen, vor der Operation die Radiotherapie konventionell fraktioniert zu verabreichen und zur Verbesserung der lokalen Kontrolle mit einer simultanen, 5-FU-basierten Chemotherapie zu kombinieren. Die Operation wird 4-6 Wochen nach Abschluß der Radiotherapie durchgeführt.

Bei Patienten mit R0-operablen Tumoren im UICC-Stadium II und III stehen zur Zeit zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: Zum einen die Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, unmittelbar gefolgt von der Operation. Zum anderen die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 50,4 Gy mit sechs Zyklen 5-FU-basierter Chemotherapie, gefolgt von der Operation nach 4-6 Wochen.

Zu Beginn der Phase II Studie am Klinikum rechts der Isar war eine neoadjuvante Radiochemotherapie nur bei kurativ resezierbaren Rektumkarzinomen mit Lymphknotenbefall oder mit Befall benachbarter Organe (T4) oder bei einem großen Tumor ohne Befall benachbarter Organe (T3) empfohlen (Siebeck et al 2001). Der Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen resektablen Rektumkarzinom (Stadium T3-T4) wurde bereits im Rahmen von Studien untersucht.

Es gibt theoretische rationale Überlegungen, die den Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie rechtfertigen. Sie werden im Studienprotokoll der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten unizentrischen Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms wie folgt aufgeführt:

Präoperative Radiotherapie:

- Durch die Abtötung der vorbestrahlten Tumorzellen soll die intraoperative Tumorzellverschleppung mit dem Risiko des späteren lokoregionären Rezidivs reduziert werden.
- Durch eine normale Oxygenierung wird präoperativ ein besseres Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie erwartet als im hypoxischen Milieu.
- Aufgrund der präoperativ geringeren Dünndarmadhärenz an den Beckenwänden und des geringeren Volumens von Dünndarm im nicht operierten Becken werden geringere Nebenwirkungen von Seiten des Darmes erwartet.
- Präoperativ ist eine geringere Gesamtdosis erforderlich, um eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erreichen.

Präoperative Chemotherapie:

- Durch die zusätzliche Chemotherapie wird die Empfindlichkeit der Tumorzellen auf die Radiotherapie erhöht und die Tumorresektabilität nimmt zu. Hierdurch kann die Rate der sphinktererhaltenden Operationen erhöht werden.
- Die Patienten tolerieren höhere Dosen an Chemotherapeutika präoperativ bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen.
- Es gibt keine Verzögerung der systemischen Therapie. Daher geht der nachgewiesene positive Effekt der systemischen Therapie auf das Überleben nicht verloren.
- Präoperativ liegen regelrechte Durchblutungsverhältnisse im Becken vor, so dass ein besseres Anfluten des Chemotherapeutikums zu erwarten ist.
- Kein Abbruch der Radiochemotherapie wegen postoperativen Komplikationen.

In bislang publizierten Studien der neoadjuvanten kombinierten Behandlung konnte gezeigt werden, dass die Toxizität bei mindestens gleich guter Effektivität wie mit der derzeit empfohlenen Standardbehandlung (postoperative Radiochemotherapie) nicht erhöht ist.

Basierend auf diesen Resultaten und den theoretischen Argumenten wurde eine prospektive unizentrische Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Rektums (T3 N0-2 M0) im Klinikum Rechts der Isar durchgeführt.

7. Fragestellung der Studie

Allgemeines Ziel der Studie ist es, den Effekt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom in Bezug auf das Auftreten von Lokalrezidiven und auf das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen.

Untersucht wurden folgende Fragen:

- Durchführbarkeit und Verträglichkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie:
Welche Nebenwirkungen traten auf und wie hoch war die Komplikationsrate durch die Toxizität der neoadjuvanten Radiochemotherapie.
- Operative Ergebnisse nach neoadjuvanter Radiochemotherapie:
R0-Resektionsrate, Rate an sphinktererhaltenden Operationen, sowie die intra- und postoperative Komplikationsrate.
- Histopathologisches Ansprechen:
Histopathologische Tumorregression (Responseevaluation) nach Radiochemotherapie.

Spezielle Ziele der Studie waren die Beantwortung folgender Fragen:

- Wird durch die neoadjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate gesenkt?
- Wie hoch ist das rezidivfreie – und das Gesamtüberleben nach präoperativer Radiochemotherapie?
- Wie ist die Korrelation der Tumorregression nach neoadjuvanter Vorbehandlung (histopathologischen Ansprechen) mit dem Gesamtüberleben?

Hierzu wurde das neoadjuvant vorbehandelte Studienkollektiv (9/97-12/01) mit einem historischen Vergleichskollektiv der Klinik, welches leitliniengerecht nach den NCI-Protokollen mit der postoperativen Radiochemotherapie behandelt worden war, verglichen.

II) Patienten und Methoden

1. Patienten

1.1 Studienkollektiv

Um das Studienkollektiv für diese Studie über die neoadjuvant Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Rektums festzulegen, wurden aus einem größeren Kollektiv Patienten nach bestimmten Kriterien ausgewählt.

In der Chirurgie des Klinikum rechts der Isar wurden im Zeitraum zwischen September 1997 und Dezember 2001 303 Patienten mit Rektumkarzinom behandelt. Bei 286 dieser Patienten befand sich das Karzinom 0 – 15 cm ab der Linea anocutanea.

Das präoperative Staging mittels Endosonographie ergab folgende Verteilung der lokalen Tumorinfiltration (T-Kategorie) für diese 286 Patienten:

Tabelle 4: Ultrasonographische Stadieneinteilung

uT	n (%)
uT 1/2	68 (24)
uT 3	209 (73)
uT 4	9 (3)
gesamt	286 (100%)

Nur die endosonographisch uT3 klassifizierten Patienten kamen für die Studie in Frage, das Kollektiv dieser 209 wird folgt untergliedert:

1. *Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden*

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Rektums mit Lokalisation 0 – 15 cm ab Anocutanlinie
- uT3 (oder bei Stenose cT3 (MRT, CT, etc.))
- cM0 (CT, Abdomensonosono)
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren

- Allgemeinzustand > 60% nach Karnofsky
- Normale Leber- und Nierenfunktion
- Kein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- Kein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus
- Keine Vorbehandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie
- Keine behandlungsbedürftigen Zweittumore mit Ausnahme eines nichtmelanomatösen, lokal begrenzten Hauttumors
- Schriftliches Einverständnis des Patienten
- In der interdisziplinären Tumorkonferenz (sogenanntes „Tumor-board“) Indikation zur Teilnahme an der Studie bestätigt

Insgesamt erfüllten 104 Patienten diese Kriterien. Diese 104 Patienten wurden in das Studienkollektiv aufgenommen.

2. Patienten, die von der Studie ausgeschlossen wurden

Als Ausschlußkriterien wurden festgelegt:

- Vorangegangene oder gleichzeitig bestehende sonstige maligne Erkrankung mit Ausnahme eines nichtmelanomatösen, lokal begrenzten Hauttumors oder Karzinoma in situ der Cervix
- Vorangegangene Bestrahlung oder Chemotherapiezyklen
- Rezidivtumor
- Fernmetastasen
- Mangelnde Kooperation und Compliance des Patienten
- Kontraindikationen für eine Chemotherapie
- Jede andere gleichzeitig bestehende Erkrankung oder Situation, die nach dem Urteil der Tumorkonferenz eine Radiochemotherapie oder einen chirurgischen Eingriff verbietet (z.B. schwere Herzinsuffizienz, entgleister Diabetes mellitus, dekompensierte Leberzirrhose, dekompensierte Niereninsuffizienz, HIV-Infektion, schwere psychiatrische Grunderkrankung des Patienten)
- Bestehende Schwangerschaft oder unzuverlässige Kontrazeption

Insgesamt wurden 105 Patienten wegen dieser Kriterien von der Studie ausgeschlossen.

Von ihnen wurden 63 Patienten als cM0 eingestuft, wobei 22 Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten. Diese Patienten wurden dennoch von der Studie ausgeschlossen, da sie in auswärtigen Kliniken mit zumeist falscher Strahlendosis und nicht gemäß dem Münchner Protokoll vorbehandelt worden waren oder die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

42 Patienten waren als cM1 klassifiziert worden. Von Ihnen erhielten 3 Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie.

Das durchschnittliche Alter der der Studiengruppe war 60 Jahren. Die Spannbreite lag zwischen 31 und 79 Lebensjahren. Unter diesen Patienten befanden 74 Männer und 34 Frauen.

1.2 Vergleichskollektiv

Im Zeitraum von 1988 – 9/97 wurden 991 Patienten in der Chirurgie des Klinikum rechts der Isar wegen eines Rektumkarzinoms behandelt. Um die erzielten Ergebnisse unserer Studiengruppe bewerten zu können, suchten wir in unserer klinikinternen kolorektalen Datenbank aus diesen Patienten ein historisches Vergleichskollektiv.

Folgende Kriterien mußten erfüllt werden:

- Adenokarzinom des Rektums mit Lokalisation 0 – 15 cm ab Anocutanlinie
- cM0
- Keine neoadjuvante Vorbehandlung
- Postoperative Radiochemotherapie
- Keine Notfallindikation zu Operation
- Keine Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, FAP
- Keine Hartmann Operation, keine Teilresektion
- Alter \leq 75 Jahre
- Allgemeinzustand $>$ 60% nach Karnofsky

Insgesamt 299 Patienten erfüllten diese Kriterien. Aus diesem Patientenkollektiv waren 114 Patienten endosonographisch uT3 oder mittels Magnetresonanztomographie cT3 klassifiziert worden. Sie werden der Studiengruppe als Vergleichskollektiv gegenübergestellt.

Das durchschnittliche Alter des Vergleichskollektivs lag bei 61 Jahren. Die Spannbreite erstreckte sich von 36 bis 83 Lebensjahren. Unter diesen Patienten waren 77 Männer und 35 Frauen.

2. Methoden

2.1 Präoperatives Staging

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung wurden Laboruntersuchungen durchgeführt. Zur histologischen Sicherung der Tumorerkrankung wurden während der Rektoskopie mehrere Biopsien von unterschiedlichen Lokalisationen entnommen.

Zur Bestimmung der lokoregionären Ausdehnung des Primärtumors wurden die Magnetresonanztomographie des Beckens und die Endosonographie eingesetzt.

Zum Ausschluß von Fernmetastasen wurden eine Abdomensonographie und ein Röntgenthorax in zwei Ebenen sowie gegebenenfalls ein CT-Abdomen angefertigt.

2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Bestrahlung erfolgte perkutan mit einem Linearbeschleuniger mit Photonen der Energie 6 bis 15 MeV. Es wurde eine Mehrfeldertechnik (3- oder 4-Feldertechnik) angewendet. Zur Schonung des Dünndarms lag der Patient in Bauchlage auf einem Lochbett. Der Tumor wurde mit einem craniocaudalen Sicherheitsabstand von jeweils 5 cm und einem ventralen Abstand von mindestens 3 cm erfaßt. Die Lymphknotenstationen entlang der Art. iliaca interna sowie die präsakralen und pararektalen Stationen wurden mitbestrahlt. Dagegen wurden die inguinalen Lymphknotenstationen sowie die entlang der Art. iliaca externa liegenden Lymphknoten nicht miterfaßt, es sei denn, es hatten sich entlang der Art. iliaca externae pathologische Veränderungen gezeigt.

Die Radiotherapie erfolgte perkutan in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 Gy/Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 Gy im Normierungspunkt entsprechend ICRU-Report 50.

Begleitend zur Radiotherapie wurde die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil kontinuierlich intravenös an jedem Wochentag (Montag bis Sonntag) 35 Tage lang appliziert. Die Dosierung betrug 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag. Auf die Gabe von Leukovorin wurde während der Radiotherapie verzichtet. Voraussetzungen für die Durchführung der Chemotherapie war eine ausreichende Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion. Zur besseren Applikationsmöglichkeit der Chemotherapie erhielten die Patienten zuvor ein Portsystem in die V. cephalica implantiert.

Folgender Abbruchkriterien wurden zur Beendigung der Radiochemotherapie festgesetzt:

- auf Wunsch des Patienten
- beim Auftreten von Tumorleiden unabhängigen lebensbedrohlichen und handlungsbedürftigen Erkrankungen
- beim Auftreten therapiebedingter Nebenwirkungen, die den Patienten vital gefährden
- bei Tumorprogression unter neoadjuvanter Therapie

2.3 Operation

Der Abstand des operativen Eingriffs zum Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie betrug 4 – 6 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt war mit einem optimalen Ansprechen des Tumors auf die Vorbehandlung zu rechnen. Außerdem wurde davon ausgegangen, dass dann die Gefahr von schweren Wundheilungsstörungen geringer ist, da die Reperaturvorgänge in den gesunden, den Tumor umgebenden Geweben weitgehend abgeschlossen waren.

Die Wahl des Resektionsverfahrens richtete sich nach dem Abstand des distalen Tumorrandes zur Linea dentata gemessen mit dem starren Rektoskop. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Wahl des Resektionsverfahrens in Abhängigkeit der Tumorlage, sowie über die Indikation zur Anlage eines Anus praeters.

Tabelle 5: Wahl des Resektionsverfahrens in Abhängigkeit der Tumorumlage

Lokalisation	Standard-Resektionsverfahren	Anus praeter
Proximales Rektumdrittel (10-15 cm)	Tiefe anteriore Rektumresektion mit End-End-Descendorektostomie	fakultativ
Mittleres Rektumdrittel (5-9 cm)	Tiefe anteriore Rektumresektion mit Pouch-Descendorektostomie oder Seit-End-Descendorektostomie	obligat
Distales Rektumdrittel (0-4 cm)	Intersphinkteräre Rektumresektion mit coloanaler Anastomose (End-Seit oder Pouch) oder Abdominoperineale Rektumexstirpation	obligat Anus descendens endständig

Es wurde generell im distalen und mittleren Rektumdrittel eine „totale mesorektale Exzision“ mit Schonung der Nn. hypogastrici und des Plexus pelvinus mit hoher Ligatur der A. mesenterica inferior und radikulärer Lymphadenektomie durchgeführt.

Auf der Basis der neoadjuvanten Vorbehandlung sollte versucht werden, sphinktererhaltend zu operieren. Es wurde immer eine komplette Tumorsektion (R0-Resektion) angestrebt.

Alle Operationspräparate wurden pathohistologisch nach einem standardisierten Protokoll unter folgenden Gesichtspunkten untersucht. (Histologiebogen in der Anlage):

- ypTNM Kategorie nach der UICC
- Anzahl der resezierten und befallenen Lymphknoten
- Tumordinfiltration des oralen, aboralen und tiefen Resektionsrandes
- Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern
- R-Stadien
- Regressionsstaging
- Lymphinvasion
- Gefäßinvasion
- Grading

2.4 Postoperative Therapie

Wurden in der histologischen Aufbereitung des Operationspräparates tumorbefallene Lymphknoten nachgewiesen, wurde entsprechend der Empfehlung des NCI Protokolls (1990) eine adjuvante Chemotherapie für weitere 6 Monate durchgeführt. Die Patienten erhielten 500 mg/m^2 5-Fluorouracil als Dauerinfusion über jeweils fünf Tage pro Woche alle vier Wochen. Parallel dazu bekamen die Patienten am jeweils ersten Behandlungstag Leukovorin in einer Dosierung von 20 mg/m^2 als Kurzinfusion.

Falls bei der histologischen Aufbereitung des Resektionspräparates keine tumorbefallene Lymphknoten gefunden wurden, existierte für eine adjuvante Chemotherapie keine Indikation.

2.5 Postoperative Radiochemotherapie des Vergleichskollektivs

Mit der postoperativen Radiochemotherapie der historischen Vergleichsgruppe wurde je nach postoperativ aufgetretenen Komplikationen 4 bis 8 Wochen nach der Operation begonnen.

Die Radiotherapie wurde nach dem gleichen Protokoll, wie die der Patienten der Studiengruppe, durchgeführt. Allerdings wurde das Tumorbett zusätzlich mit einem Boost von $5,4 \text{ Gy}$ bestrahlt.

Die Chemotherapie wurde entweder als kontinuierliche Infusion verabreicht, oder als Bolus.

2.6 Datendokumentation und Nachsorge

Während der Radiochemotherapie wurden alle Patienten wöchentlich auf Anzeichen einer akuten Toxizität untersucht. Falls notwendig wurde die Chemotherapie und die Radiotherapie reduziert und an die aufgetretenen Nebenwirkungen angepasst.

Mit einem speziell strukturierten Erfassungsbogen (siehe Anhang) wurden alle Daten der Patienten im chirurgisch-onkologischen Labor dokumentiert, auf ihre Vollständigkeit überprüft und in der klinikinternen kolorektalen Datenbank gespeichert.

Folgende Studienparameter wurden erfaßt:

Tabelle 6: Studienparameter

Alter	Patientenalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns
Tumorlokalisation	gemessen in cm ab anocutane Linie
Rektumdrittel	0 – 5 cm, 6 – 10 cm, 11 – 15 cm
uT	endosonographische Tumorausbreitung
uN	endosonographischer Lymphknotenbefall
Biopsiehistologie	tubuläres/papilläres Adenokarzinom
cT	klinisches Staging Tumorausbreitung
cN	klinisches Staging Lymphknotenbefall
cM	klinisches Staging Metastasen
RTX-Dosis	neoadjuvante Radiotherapiedosis
CTX-Dosis	neoadjuvante Chemotherapiedosis
Abbruch	vorzeitige Beendigung der Radio- und/oder Chemotherapie mit Begründung
Operation	gewählte Operationstechnik
Anusprotektion	Anlage eines protektiven Anus praeter
Lymphadenektomie	inkomplett/komplett/erweitert
TME	Durchführung der totalen mesorektalen Exzision
Multiviszerales Tumorresektion	Durchführung einer multiviszeralen Operation
intraoperative Komplikationen	z.B. Tumorperforation, Blutung
postoperative Komplikationen	z.B. Blutung, Fistelbildung, Wundheilungsstörung ect.
Anastomoseninsuffizienz	Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz
Resektionsränder	lateraler Abtragungsrand

lokale Operationsradikalität	R-Status des Tumors: RX, R0, R1, R2
gesamte Lymphknoten	Gesamtzahl der resezierten Lymphknoten
positive Lymphknoten	Gesamtzahl der entnommenen tumorbefallenen Lymphknoten
Lymphangiosis carcinomatosa	Tumoreinbruch in die Lymphgefäße
Angioinvasion	Gefäßinfiltration des Tumors
pT	postoperatives histopathologisches Staging
pN	postoperatives histopathologisches Staging
pM	postoperatives histopathologisches Staging
Remissionsgrading	histopathologische Tumorregression nach Becker, Grad 1 - 3

Die Nachsorgedaten zur Morbidität und Mortalität der Studienpatienten und des Vergleichskollektivs erhielten wir zum einen durch Recherche der Untersuchungsergebnisse in den verschiedenen Kliniken im eigenen Haus, falls der Patient seine Tumornachsorge im Klinikum Rechts der Isar erhielt. Zum anderen nahmen wir telefonisch persönlichen Kontakt zu den Patienten, deren Hausärzten sowie zu den den Tumorpatienten weiterbehandelnden Ärzten auf.

Die Patienten wurden die ersten 2 Jahre nach der Operation alle 3 Monate, die darauffolgenden 3 Jahre alle 6 Monate und schließlich 5 Jahre nach der Operation einmal jährlich zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt. Im Klinikum rechts der Isar fand diese im interdisziplinären Tumortherapezentrum gemäß eines standardisiertem Protokolls statt. Am 15. Januar 2005 waren diese Nachsorgedaten vollständig.

Die Untersuchungen umfaßten eine körperliche Untersuchung, eine komplette Blutanalyse, Tumormarker CEA, Rektoskopie, Abdomen Sonographie, Röntgen Thorax, sowie CT des Abdomens und Beckens gemäß der Richtlinie der German Cancer Society. Bei Verdacht auf Lokalrezidiv wurden Biopsien entnommen, die histopathologisch untersucht wurden.

2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS-Software Paket (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Alle R0-resezierten Patienten wurden in die Analyse des Gesamt- und Krankheitsfreien-Überlebens, sowie in die Inzidenzraten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen eingeschlossen.

Chi-Quadrat-Tests wurden zum Vergleich von Proportionen verwendet. Der Mann-Whitney-Test wurde eingesetzt um quantitative Variablen zu vergleichen.

Die univariate Analyse des Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier Kurven ausgeführt (Kaplan und Meier 1958). Mit dem lok-rank Test wurden die signifikanten Unterschiede der zu vergleichenden Gruppen berechnet (Peto und Peto 1972).

Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben waren, wurden in der Analyse zensiert.

Als multivariate Analyse wurde die Cox-Regressions-Analyse verwendet (Cox 1972).

Generell wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

III) Ergebnisse

1. Durchführbarkeit und Verträglichkeit

1.1 Neoadjuvante Radiochemotherapie des Studienkollektivs

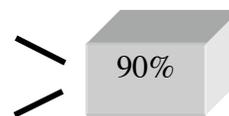
Eine Studiengruppe von 104 Patienten wurde protokollgerecht auf der „intent to treat“-Basis nach erfolgter neoadjuvante Therapie analysiert. Von diesen erhielten 80 Patienten (77%) die komplette Radiochemotherapie.

Bei den übrigen 24 Patienten wurde die Vorbehandlung nicht vollständig durchgeführt. Bei einem der 104 Patienten musste auch die Radiotherapie bei 39 Gy auf Grund einer Ulcus ventriculi Perforation mit aktiver Magenblutung abgebrochen werden. Dieser Patient mußte sich einer Bilroth II Magenresektion unterziehen und wurde 6 Wochen später am Rektum operiert. 6 Patienten (6%) erhielten wegen des Verdachts auf eventuelle Kardiotoxizität keine Chemotherapie.

Die folgende Tabelle 7 zeigt, bis zu welcher Dosis diesen Patienten die Radiochemotherapie verabreicht werden konnte.

Tabelle 7: Vollständigkeit der Radiochemotherapie der 104 Studienpatienten

CTX-Dosis	n (%)
100%	80 (77 %)
> 50%	14* (14 %)
< 50%	4 (4 %)
keine (Kardiotox.)	6 (6 %)
* unvollständige RTX: n = 1 (39 Gy)	



Es wird ersichtlich, dass insgesamt 90% der Patienten mehr als die Hälfte der CTX-Dosis erhalten haben.

Es traten bei 18 Patienten (17%) die in Tabelle 8 aufgeführten Komplikationen auf, die zum Abbruch der Chemotherapie mit 5-FU führten.

Tabelle 8: Abbruchkriterien der 5-FU Therapie

Abbruchkriterium	Anzahl der Patienten
Leukopenie (WHO > 2)	n = 2
Thrombozytopenie	n = 1
Diarrhoe (WHO > 2)	n = 4
Mukositis (WHO > 2), anale Ulcera	n = 4
Perforiertes Magenulcus *	n = 1
Hand-und-Fuß-Syndrom	n = 2
Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen	n = 3
Neurologische Symptomatik	n = 4
Quincke-Ödem	n = 1
Venenkatheterembolie	n = 3
Dermatitis (WHO > 2)	n = 3
* Abbruch der Therapie nach 39 Gy	n gesamt = 18

Insgesamt verweigerten 2 dieser 104 neoadjuvant vorbehandelten Patienten auf Grund fehlender Compliance die nachfolgende Operation.

1.2 Postoperative Radiochemotherapie des Vergleichskollektivs

In der Vergleichsgruppe war bei 81 (71%) Patienten mit UICC Stadium II und III eine postoperative Radiochemotherapie indiziert. Von diesen 81 Patienten erhielten 45 (56%) eine postoperative Behandlung. Mit postoperativer Radiochemotherapie wurden 39 (48%) Patienten behandelt, 6 Patienten erhielten nur eine systemische Chemotherapie. Wegen postoperativen Komplikationen in 11 Fällen oder Therapieverweigerung in 25 Fällen wurden 36 (44%) Patienten nicht mit der vorgesehenen postoperativen Radiochemotherapie behandelt.

Während 99% der Patienten des Studienkollektivs mit der kompletten Dosis der präoperativen Radiotherapie behandelt worden waren, erhielten nur 48% der Patienten des Vergleichskollektivs die vollständige Dosis der postoperativen Radiotherapie ($p < 0,001$).

1.3 Adjuvante Behandlung

Im Folgenden wird aufgezeigt, welche adjuvante Therapie nach erfolgter R0-Resektion sowohl im Studienkollektiv als auch in der Kontrollgruppe zur Anwendung kam.

99 Patienten des Studienkollektivs konnten R0-reseziert werden. 14 Patienten (64%) im Stadium III bekamen eine zusätzliche Chemotherapie, 3 Patienten (14%) eine Immuntherapie mit Panorex. Insgesamt 17 Patienten des Studienkollektivs im Stadium III wurden adjuvant therapiert (78% von allen Studienpatienten im Stadium III). Im Stadium IV wurde ein Patient (50% von allen im Stadium IV) mit Chemotherapie adjuvant behandelt werden.

Tabelle 9: Stadium und adjuvante Behandlung der 99 R0-resezierten Patienten des Studienkollektivs

Stadium	n (%)	Chemotherapie n (%)	Immuntherapie n (%)	gesamt n (%)
0	14 (14)	-	-	-
I	26 (26)	-	-	-
II	35 (35)	-	-	-
III	22 (22)	14 (64)	3 (14)	17 (78)
IV	2 (2)	1 (50)	-	1 (50)

Im Vergleichskollektiv waren 111 Patienten R0-reseziert worden.

10 Patienten (31%) im Stadium II hatten eine postoperative Radiochemotherapie erhalten, im Stadium III waren es 27 Patienten (59%) und im Stadium IV ein Patient (33%). 6 Patienten (13%) der Patienten im Stadium III bekamen eine zusätzliche Chemotherapie, ein Patient (33%) der Patienten im Stadium IV ebenfalls. Die Immuntherapie kam nicht zum Einsatz.

Tabelle 10: Stadium und adjuvante Behandlung der 111 R0-resezierten Patienten des Vergleichskollektivs

Stadium	n (%)	Radiochemo- therapie n (%)	Chemotherapie n (%)	Immuno- therapie n (%)	gesamt n (%)
I	30 (27)	-	-	-	-
II	32 (29)	10 (31)	-	-	10 (31)
III	46 (41)	27 (59)	6 (13)	-	33 (72)
IV	3 (3)	1 (33)	1 (33)	-	2 (66)

2. Operation

2.1 Tumorlokalisierung und Resektionsverfahren

2 Patienten des Studienkollektivs verweigerten den operativen Eingriff, die restlichen 102 Patienten wurden operiert.

Tabelle 10 zeigt die Lokalisation des Rektumkarzinoms der 104 Studienpatienten in Bezug auf die Linea dentata. Die Tumorlokalisierung zeigt in beiden Kollektiven keinen statistischen Unterschied.

Tabelle 11: Lokalisation und Verteilung des Rektumkarzinoms des Studienkollektivs

Lokalisation	n (%)	n(%) operiert
Proximales Drittel (11-15 cm)	17 (16 %)	17 (17 %)
Mittleres Drittel (6-10 cm)	50 (48 %)	49 (48 %)
Distales Drittel (0-5 cm)	37 (36 %)	36 (35 %)
	n gesamt = 104	n gesamt = 102

Bei einem der Studienpatienten, der die Operation verweigerte, befand sich das Rektumkarzinom im mittleren Rektumdrittel, beim anderen im distalen.

Insgesamt wurde in der Studiengruppe bei 14 Patienten eine anteriore Resektion durchgeführt und bei 61 Patienten eine tiefe anteriore Resektion. Bei 27 Patienten mußte das Rektum mittels abdomino-perinealer Rektumexstirpation entfernt werden. Bei 57 (56%) aller Studienpatienten wurde eine totale mesorektale Exzision durchgeführt.

Somit konnte bei 75 (74%) der neoadjuvant vorbehandelten Patienten eine Sphinktererhaltung erzielt werden.

Alle 114 Patienten des Vergleichskollektivs wurden operiert. Die Verteilung der Tumorlokalisation war wie folgt:

Tabelle 12: Lokalisation und Verteilung des Rektumkarzinoms des Vergleichskollektivs

Lokalisation	n (%)
Proximales Drittel (11-15 cm)	31 (27 %)
Mittleres Drittel (6-10 cm)	54 (47 %)
Distales Drittel (0-5 cm)	29 (26 %)
	n gesamt = 114

Bei 41 Patienten wurde eine anteriore, bei 37 eine tiefe anteriore Resektion und bei 46 Patienten eine abdomino-perineale Rektumexstirpation durchgeführt.

Also konnten 78 Patienten (68%) des Vergleichskollektivs sphinktererhaltend operiert werden.

Somit konnte die Rate der Sphinktererhaltung im Studienkollektiv nicht signifikant erhöht werden.

Die Rate der Rektumexstirpation war daher im Studienkollektiv mit 27 von 102 Patienten bei 26%, im Vergleichskollektiv mit 36 von 114 Patienten bei 32% annähernd gleich.

Betrachtet man jedoch das distale Rektumdrittel separat, so lässt sich ein deutlicher Unterschied in der Sphinktererhaltung zwischen den beiden Gruppen feststellen: Die Rate

lag mit 31% im Studienkollektiv, in dem 11 von 36 Patienten sphinktererhaltend operiert werden konnten, deutlich über der des Vergleichskollektivs, die hier nur 7% betrug (2 von 29) ($p < 0,002$).

In der Studiengruppe wurde bei 27 Patienten (26%) eine abdomino-perineale Rektumexstirpation mit permanentem Anus praeter durchgeführt. Von den übrigen 75 Patienten erhielten 61 (81%) eine vorübergehende protektive Ileostomie.

2.2 Postoperative Morbidität

Im Studienkollektiv zeigte sich unter den 75 Rektumresezierten und damit sphinktererhaltend operierten Patienten eine Morbiditätsrate von 41% im Vergleich zu 38% in der Kontrollgruppe. Die Erkrankungsrate nach Rektumexstirpation lag im Studienkollektiv bei 67%, in der Vergleichsgruppe bei 64%.

Die postoperative Morbidität war folglich in beiden Kollektiven etwa gleich (n.s.).

Tabelle 13: Postoperative Morbidität nach Rektumresektion und nach Rektumexstirpation

	Studienkollektiv	Vergleichsgruppe
Anzahl der Rektumresektionen	75	78
Postoperative Morbidität	31 (41 %)	30 (38 %)
Anzahl der Rektumexstirpationen	27	36
Postoperative Morbidität	18 (67 %)	23 (64%)
	n gesamt 102	n gesamt 114

Nach erfolgter Rektumresektion hatten aus dem Studienkollektiv 75 von 102 Patienten eine rektoanale bzw. kolorektale Anastomose bekommen, aus der Vergleichsgruppe waren es 78 von 114 Patienten.

Bei 61 (81%) Patienten aus der Studiengruppe wurde nach der Rektumresektion ein protektiver Anus praeter angelegt. In der Kontrollgruppe waren dagegen nur 19 Patienten betroffen, also 24%.

Die Verteilung der Anastomoseninsuffizienz mit und ohne vorübergehenden protektiven Anus praeter geht aus der folgenden Tabelle 14 hervor:

Tabelle 14: Anastomoseninsuffizienz nach erfolgter Rektumresektion

	Studienkollektiv n = 75	Vergleichsgruppe n = 78
Anastomoseninsuffizienz	17 (23 %)	20 (26%)
• ohne Anus	5 von 15 (36%)	13 von 59 (22 %)
• mit Anus	12 von 61 (20%)	7 von 19 (37%)

Die Rate der Anastomoseninsuffizienzen lag in der Studiengruppe bei 17 von 75 Patienten (23%), im Vergleichskollektiv bei 20 von 78 Patienten (26%) (n.s.). Es zeigte sich also kein signifikantes Ansteigen der Anastomoseninsuffizienzen nach präoperativer Radiochemotherapie. Allerdings mußten im Studienkollektiv auf Grund von Anastomoseninsuffizienz 3 Patienten relaparatomiert werden.

Folgende sonstige Komplikationen traten in den beiden Gruppen nach der Rektumresektion auf:

Tabelle 15: Komplikationen nach Rektumresektion

Komplikation	Studienkollektiv n = 75	Vergleichsgruppe n = 78
Relaparatomie (R.)	3 (3%)	9 (12%)
Blutung	1 (nach R.)	1 (nach R.)
Abd. Wundheilungsstörung	-	1 (nach R.)
Ileus	2	2
Vaginalfistel	-	1
Abdominaler Abszess	1	2
Beckenabszess	5 (7%)	10 (13%)
Blasenfunktionsstörung	8 (11%)	5 (6%)
Verletzung des N. peroneus	1	-
Abd. Wundinfektion	7 (9%)	12 (15%)

Nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation zeigten sich folgende Komplikationen:

Tabelle 16: Komplikationen nach Rektumexstirpation

Komplikationen	Studienkollektiv n = 27	Vergleichsgruppe n = 36
Relaparatomie (R.)	1	4 (11%)
Blutung	-	2 (nach R.)
Ileus	-	1
Vaginalfistel	1	-
Blasenfistel	1	-
Sakraler Abszess	11 (41%)	20 (56%)
Blasenfunktionsstörung	8 (30%)	2 (6%)
Verletzung des N. peroneus	1	-
Abd. Wundinfektion	1	5 (14%)
Anus praeter Komplikationen	2	1 (nach R.)

Aus diesen beiden Tabellen wird ersichtlich, dass die Rate an postoperativen Komplikationen insgesamt in beiden Kollektiven etwa gleich ist. In der Studiengruppe lag sie mit 43 von 102 Patienten bei 42%, im Vergleichskollektiv mit 53 von 114 Patienten bei 46% (n.s.).

Die postoperative Morbidität war identisch.

2.3 Vergleich der chirurgischen Ergebnisse

Im Studienkollektiv verweigerten 2 der 104 Patienten die Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Die komplette chirurgische Entfernung des Primärtumors (R0-Resektion) gelang bei 100 der 102 operierten Patienten der Studiengruppe. Jedoch wurden bei einem dieser Patienten inoperable Lebermetastasen gefunden, weshalb dieser Patient letztlich als R2-reseziert klassifiziert wurde. Die übrigen beiden Patienten des Studienkollektivs wurden postoperativ als R1 eingestuft, jedoch wurden bei einem dieser Patienten ebenfalls inoperable Lebermetastasen entdeckt. Auch dieser Patient wurde daher als R2-reseziert klassifiziert.

In der Vergleichsgruppe konnten von 114 Patienten 111 R0-reseziert werden. Bei 3 Patienten wurde eine R1-Resektion durchgeführt.

Tabelle 17 noch einmal einen Überblick über die lokale Radikalität der Tumorresektion:

Tab. 17: Lokale Radikalität der Tumorresektion

lokale Radikalität	Studienkollektiv n = 102	Vergleichskollektiv n = 114
R0	99 (97%)	111 (97%)
R1	1	3
R2	2	-

Die lokale Radikalität der Tumorresektion war somit mit jeweils 97% in beiden Kollektiven gleich (n.s.).

Der durchschnittliche laterale Abtragungsrand betrug im Studienkollektiv 1,5 cm (0,1 – 7 cm), in der Vergleichsgruppe 1,2 cm (0,1 – 4 cm). Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zur Tumorperforation kam es in der Studiengruppe bei 3 Patienten, in der Kontrollgruppe bei 2 Patienten (3% vs 2%; nicht signifikant).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in Hinblick auf die multiviszerale Resektion. Im Studienkollektiv musste sie bei nur 3 Patienten durchgeführt werden, in der Kontrollgruppe dagegen bei 11 Patienten (3% vs 10%; $p \leq 0,09$).

3. Histopathologische Faktoren

3.1 Postoperative histopathologische Ergebnisse

Die postoperativen histopathologischen Ergebnisse des Studien- und Vergleichskollektivs können in Tabelle 18 verglichen werden. Es wurden alle Patienten, die sich einer Operation unterzogen gegenübergestellt.

Tabelle 18: Postoperative histopathologische Ergebnisse beider Kollektive

	Studienkollektiv n = 102	Vergleichskollektiv n = 114	
(y) pT-Kategorie			
T0	14 (14%)	0 (0%)	
T1	7 (7%)	6 (5%)	
T2	25 (24%)	33 (29%)	
T3	51 (50%)	67 (59%)	
T4	5 (5%)	8 (7%)	p=0,002

	Studienkollektiv n = 102	Vergleichskollektiv n = 114	
(y) pN-Kategorie			
N0	75 (73%)	63 (55%)	p=0,035
N1	15 (15%)	24 (21%)	
N2	12 (12%)	27 (24%)	
cM-Kategorie			
M0	98 (96%)	111 (97%)	n.s.
M1	4 (4%)	3 (3%)	
Tumor Stadium (UICC)			
0	14 (14%)	0 (0%)	p<0,001
I	26 (25%)	30 (26%)	
II	35 (34%)	32 (28%)	
III	23 (23%)	49 (43%)	
IV	4 (4%)	3 (3%)	
Lymphgefäßinfiltration			
L0	95 (93%)	93 (82%)	p=0,0012
L+	7 (7%)	21 (18%)	

3.2 Histopathologische Regression des Primärtumors

Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie war es unter anderem eine Regression des Primärtumors herbeizuführen.

Diese histopathologische Tumorregression wurde nach den Kriterien der Klassifikation nach Becker (Becker et al 2003) beurteilt. Diese Einteilung basiert auf der Abschätzung des prozentualen Anteils des vitalen Residualtumors im makroskopisch erkennbaren Tumorbett. Die Einteilung erfolgt in drei Grade: Grad 1, komplette (0% Residualtumor; Grad 1a) oder subtotale Regression des Primärtumors (<10% Residualtumors im Tumorbett; Grad 1b), Grad 2, partielle Tumorregression (10-50% Residualtumor) und Grad 3, minimale oder keine Regression des Primärtumors (>50% Residualtumor im Tumorbett).

Bei insgesamt 14 (14%) der 102 neoadjuvant vorbehandelten und operierten Patienten wurde eine komplette Tumorregression, d.h. es war kein vitaler Tumor mehr vorhanden, erzielt (Grad 1a). Bei 28 (27%) Patienten fand sich ein Regressionsgrad 1b mit weniger als 10% des ursprünglichen Tumors. Diese beiden Gruppen mit insgesamt 42 Patienten wurden als histopathologische Responder, d.h. Patienten, die auf die neoadjuvante Radiochemotherapie angesprochen haben, bezeichnet.

Eine partielle Tumorregression und damit Regressionsgrad 2 zeigte sich bei 40 (39%) Patienten mit einem Anteil des vitalen Tumors von noch 10 – 50%. Bei 18 (18%) Patienten fand sich eine nur minimale Rückentwicklung mit mehr als 50% verbleibenden Tumors. Keine Tumorregression zeigte sich bei 2 (2%) der neoadjuvant therapierten Patienten (zusammen Regressionsgrad 3). Diese insgesamt 60 Patienten (59%) wurden als histopathologische Non-Responder bezeichnet (Tabelle 19).

Tab. 19: Histopathologische Regression des Primärtumors des Studienkollektivs nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach der Klassifikation von Becker

Ansprechen auf neoadjuvante RCTX	Grad	Tumorregression	n (%)	5-Jahres-Gesamtüberleben
Responders	1a	Kein Residualtumor	14 (14)	100%
	1b	< 10% Residualtumor	28 (27)	82,6%
Non-Responders	2	10-50% Residualtumor	40 (39)	68,3%
	3	> 50% Residualtumor	20 (20)	67,4%
			n = 102	

Die folgende Tabelle 20 zeigt die jeweilige Anzahl der Patienten mit dem nach der Becker Klassifikation prozentualen Anteil an verbliebenem vitalen Tumor in Gegenüberstellung mit der ypT-Einteilung (T-Stadium nach erfolgter Radiochemotherapie). Die 14 Patienten, die komplett auf die Therapie angesprochen haben, sind nicht mit aufgeführt.

Einen ypT1-Tumor hatten 7 Patienten (7%), 25 Patienten einen ypT2-Tumor (24%), 51 Patienten eine ypT3-Tumor (50%) und 5 Patienten einen ypT4-Tumor.

Tabelle 20: ypT-Einteilung im Zusammenhang mit der Becker Klassifikation

ypT	Verbliebener vitaler Tumor		
	< 10%	10-50%	> 50%
T1	6	1	-
T2	11	11	3
T3	11	26	14
T4	-	2	3

Die Tabelle soll zeigen, in wieweit die Größe bzw. das Alter des Primärtumors mit der dazugehörigen Tumorregression korreliert. Es wird ersichtlich, dass recht fortgeschrittene Karzinome ein schlechteres Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie aufweisen als Tumore mit Tumorstadium T1 oder T2.

Hier konnte eine statistisch hoch signifikant Korrelation aufgezeigt werden ($p < 0,0001$).

3.3 Vergleich von pT-Kategorie und Stadium

Die postoperative histopathologische Untersuchung des entnommenen Primärtumors kann im Allgemeinen keine Aussagen über die genaue ursprüngliche Größe des Karzinoms machen. Das Ausmaß des den Tumor umgebenden Bindegewebes muss nicht notwendigerweise die Regression des Karzinoms nach neoadjuvanter Vorbehandlung anzeigen. Denn auch die das Karzinom häufig umgebenden Entzündungsvorgänge hinterlassen peritumoröses Bindegewebe.

Um aufzuzeigen, welches Downstaging hinsichtlich der pT-Kategorie bei den komplett auf die Vorbehandlung angesprochenen Patienten ($n = 14$) stattgefunden hat, wurde eine Subtraktionsanalyse angefertigt. Diese 14 Patienten wurden hierzu dem Studienkollektiv entzogen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich der pT-Kategorie ohne die 14 komplett angesprochenen Patienten des Studienkollektivs

	Vergleichskollektiv n = 114	Studienkollektiv n = 88
pT1	5%	8%
pT2	29%	28%
pT3	59%	58%
pT4	7%	6%

In diesem Vergleich sind keine eindeutigen Unterschiede (n.s.) der Prozentanteile festzustellen, d.h. es finden sich in den einzelnen pT-Kategorien keine Lücken. Dies stützt die Annahme, dass die 14 Patienten mit kompletter Tumorregression ursprüngliche in allen der vier pT-Kategorien verteilt waren.

Eine weitere Hypothese ergibt sich aus der folgenden Tabelle. Hier wird der prozentuale Patientenanteil der jeweiligen Tumorstadien der beiden Gruppen miteinander verglichen. Auch hier werden die 14 Patienten, die komplett auf die neoadjuvante Radiochemotherapie angesprochen haben, im Studienkollektiv nicht aufgeführt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich des Tumorstadiums ohne die 14 komplett angesprochenen Patienten des Studienkollektivs

	Vergleichskollektiv n = 114	Studienkollektiv n = 88
Stadium I	26 %	30 %
Stadium II	28 %	40 %
Stadium III	43 %	26 %
Stadium IV	3 %	4 %



Die Ergebnisse dieser Tabelle bestärken die Hypothese, dass im Studienkollektiv ein Downstaging der Patienten mit Stadium III in Richtung Stadium II stattgefunden hat ($p=0,08$).

3.4 Vergleich von Tumorgröße und Tumorfläche der Resektate

Im Studienkollektiv wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne präoperative Therapie durch die neoadjuvante Radiochemotherapie eine statistisch signifikante Schrumpfung des Tumors (Downsizing) erreicht ($p < 0,001$).

In der Abbildung 5 wird die Größe des Primärtumors des Vergleichskollektivs der Größe des Primärtumors nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenübergestellt. Befand sich der Median für die Tumorgröße der Kontrollgruppe bei 4,5 cm (1,5 – 10 cm), so lag er für das Studienkollektivs bei 3 cm (1 – 7 cm) deutlich darunter.

Tumorgröße (cm)

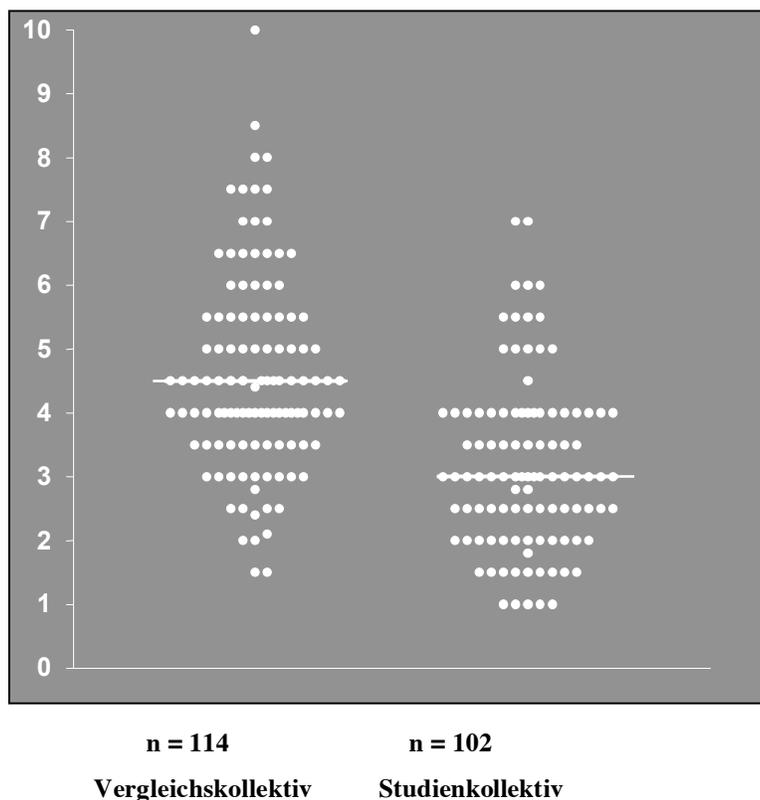


Abb. 5: Graphische Darstellung der Größe des Primärtumors in cm des Vergleichskollektivs und des Studienkollektivs nach neoadjuvanter RCTX

Ebenso verhält es sich mit der Fläche des Primärtumors (Abbildung 6). Auch hier wurde ein statistisch signifikante Verkleinerung (Downsizing) erreicht ($p < 0,001$).

Der Median für das Tumorgebiet befand sich für das Studienkollektiv bei $6,3 \text{ cm}^2$ ($0,8 - 35 \text{ cm}^2$), für das Kontrollkollektiv bei 18 cm^2 ($2,3 - 98 \text{ cm}^2$).

Tumorfläche (cm^2)

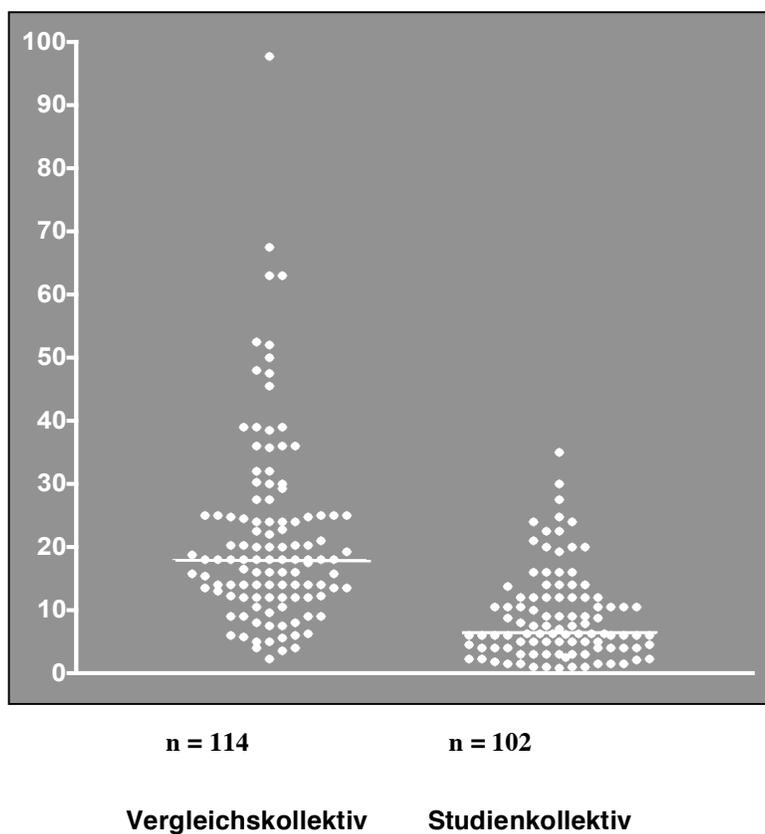


Abb. 6: Graphische Darstellung der Tumorfläche in cm^2 des Vergleichskollektivs und des Studienkollektivs nach neoadjuvanter RCTX

3.5 Vergleich histopathologischer Faktoren

Der Vergleich histopathologischer Faktoren zwischen Studienkollektiv und Vergleichsgruppe erbrachte einige signifikante Ergebnisse.

Insgesamt wurden der Studiengruppe durchschnittlich 12 Lymphknoten mit einer Bandbreite von 3 bis 32 Lymphknoten entnommen. Das waren statistisch signifikant weniger als in der Vergleichsgruppe mit 19 Lymphknoten (Bandbreite 3 bis 67) ($p < 0,001$).

In der Studiengruppe wurde bei 27 Patienten histopathologisch ein Befall der Lymphknoten (pN+) festgestellt. Das waren deutlich weniger als im Vergleichskollektiv, in dem 51 Patienten pN+ klassifiziert wurden (26% vs 45%; $p = 0,005$). Die Anzahl der positiven Lymphknoten betrug im Studienkollektiv im Median 3 (Bandbreite 1-15), in der Kontrollgruppe 4 (Bandbreite 1-25) ($p = 0,937$). Bei nur 7 Patienten des Studienkollektivs trat eine Lymphangiosis in Erscheinung, in der Kontrollgruppe waren es jedoch 21 Patienten (7% vs 18%; $p < 0,012$) (Tabelle 15).

Die Angioinvasion wies dagegen keinen signifikanten Unterschied auf. In der Studiengruppe trat sie bei 3 Patienten auf, im Vergleichskollektiv bei 4 Patienten (3% vs 4%; n.s.).

Postoperativ wurden bei 4 Patienten des Studienkollektivs Fernmetastasen (pM1) festgestellt, in der Kontrollgruppe waren es 5 Patienten. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden (4% vs 3%; n.s.).

4. Tumorrezidive

4.1 Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit

Im Studiekollektiv lag die mittlere Nachbeobachtungszeit der 79 überlebenden Patienten bei 55 Monaten mit einer Bandbreite von 36 bis 88 Monaten. Von diesen 79 Patienten waren 45% mindestens 3 Jahre, 19% mindestens 4 Jahre und 46% mindestens 5 Jahre nachgesorgt worden.

Ein Tumorrezidiv trat innerhalb dieser mittleren Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten bei 24 der 99 R0-resezierten Patienten (24%) des Studienkollektivs auf.

Bei 6 Patienten (6%) entwickelte sich ein Lokalrezidiv, welches jedoch statistisch signifikant seltener in der Studiengruppe auftrat, als im Vergleichskollektiv ($p < 0,05$). Von diesen 6 Patienten hatten 4 Patienten ein alleiniges Lokalrezidiv (4%), bei den anderen beiden Patienten traten sowohl ein Lokalrezidiv, als auch Fernmetastasen auf (2%). Ein Lokalrezidiv trat nach 21 Monaten, 3 Lokalrezidive innerhalb von 3 Jahren, ein Lokalrezidiv innerhalb von 4 Jahren und ein weiteres Lokalrezidiv innerhalb von 5 Jahren der Nachsorgezeit in Erscheinung.

Alleinige Fernmetastasen wurden bei 18 Patienten (18%) gefunden.

Nach R0-Resektion verstarben 20 von 99 Patienten des Studienkollektivs innerhalb der Nachbeobachtungszeit, davon 15 Patienten an Tumorrezidiv. Ein Patient verstarb postoperativ und 4 Patienten erlagen anderen Erkrankungen, die nicht mit dem Karzinom im Zusammenhang standen.

Die beiden Patienten, die die Operation verweigert hatten und alle 3 Patienten, die nicht R0-reseziert worden waren, verstarben an Tumorprogression.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der 62 überlebenden Patienten des Vergleichskollektivs betrug 100 Monate mit einer Spannbreite von 6 bis 156 Monaten.

Von den 111 R0-resezierten Patienten erlitten 42 Patienten ein Tumorrezidiv (38%). Darunter befanden sich 17 Patienten mit einem Lokalrezidiv (15%). Bei 9 von diesen Patienten handelte es sich um ein alleiniges Lokalrezidiv (8%), bei 8 Patienten trat es in Kombination mit Fernmetastasen auf (7%). Von diesen Lokalrezidiven traten 8 innerhalb

des ersten Nachbeobachtungsjahres in Erscheinung, 5 innerhalb des zweiten, eines innerhalb des dritten, ein weiteres innerhalb des vierten und eines innerhalb des fünften Nachbeobachtungsjahres. Alleinige Fernmetastasen wurden bei 25 Patienten (23%) gefunden.

Von den 50 Todesfällen, die nach erfolgter R0-Resektion im Vergleichskollektiv auftraten, verstarben 36 Patienten an Tumorrezidiv und 14 Patienten auf Grund anderer Begleiterkrankungen.

Alle 3 Patienten, die in der Vergleichsgruppe R1-reseziert worden waren verstarben an Tumorprogression.

Tabelle 23: Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit der R0-resezierten Patienten des Studien- und Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv R0-Resezierte n=99	Vergleichskollektiv R0-Resezierte n=111
mittlere Nachbeobachtungszeit	55 Monate (36-88)	100 Monate (6-156)
Überleben	79 (79%)	62 (56%)
Tumorrezidiv	24 (24%)	42 (38%)
Lokalrezidiv	6 (6%)	17 (15%)
alleiniges Lokalrezidiv	4 (4%)	9 (8%)
Lokalrezidiv und Fernmetastasen	2 (2%)	8 (7%)
alleinige Fernmetastasen	18 (18%)	25 (23%)
Todesfälle nach R0-Resektion	20 (20%)	50 (45%)
Tod durch Tumorprogression	15 (15%)	36 (32%)
Tod postoperativ	1 (1%)	-
Tod durch andere Erkrankungen	4 (4%)	14 (13%)

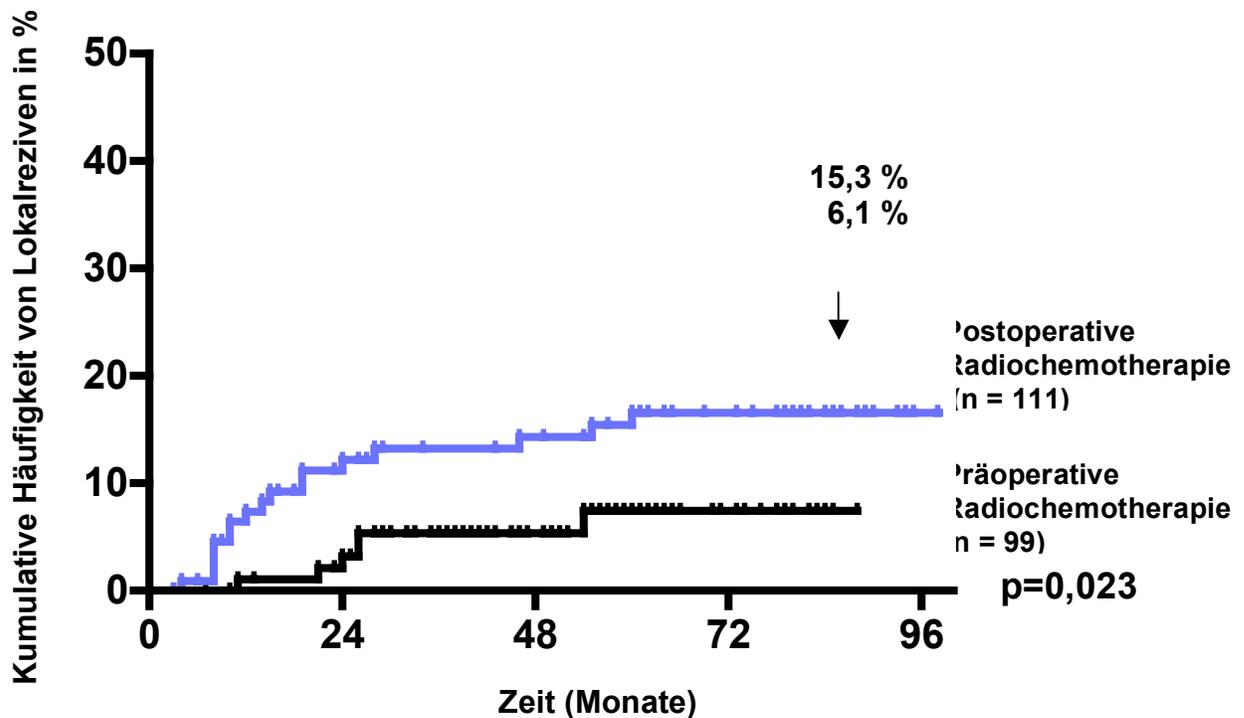
4.2 Unmittelbarer Vergleich der Lokalrezidiv- und Fernmetastasenrate

Zum Vergleich der Lokalrezidiv- und der Fernmetastasenrate wurden die 99 R0-Resezierten der Studiengruppe den 111 R0-Resezierten des Vergleichskollektivs gegenüber gestellt.

In der Studiengruppe entwickelten 24 Patienten ein Lokalrezidiv und 15 dieser Patienten verstarben auf Grund von Tumorprogression während der Nachbeobachtungszeit.

Im Vergleichskollektiv trat bei 42 Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit ein Lokalrezidiv auf und 36 von ihnen verstarben an Tumorprogression.

Abbildung 7 veranschaulicht diesen Zusammenhang.



Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten

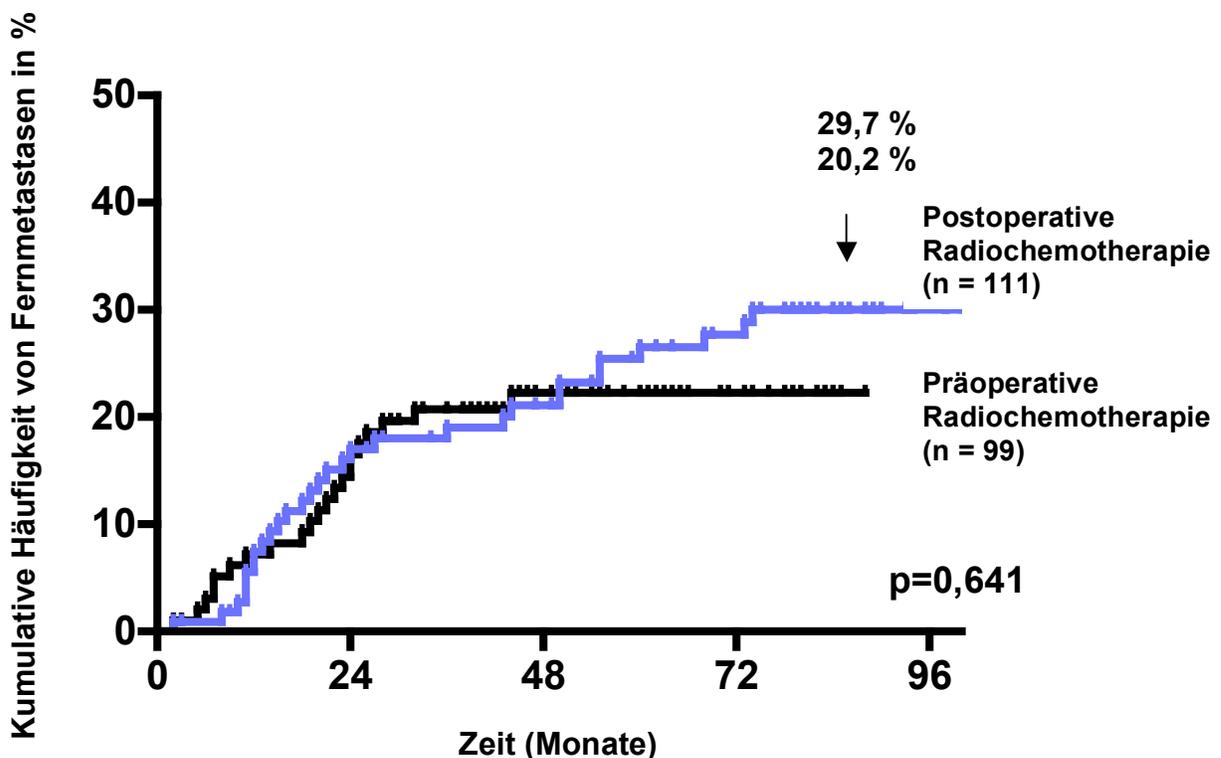
Postoperative (111)			
Radiochemotherapie	89	80	68
Präoperative (99)			
Radiochemotherapie	91	54	16

Abb. 7: Auftreten eines Lokalrezidivs in der Studien- und Vergleichsgruppe nach R0-Resektion

Es wird ersichtlich, dass im Studienkollektiv nach präoperativer Radiochemotherapie ein Lokalrezidiv signifikant seltener auftrat als im Vergleichskollektiv nach postoperativer Radiochemotherapie (6,1% vs. 15,3%; $p=0,023$).

In der Studiengruppe entwickelten 18 der 99 R0-resezierten Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten Fernmetastasen. In der Vergleichsgruppe waren es 25 von 111 Patienten innerhalb von 72 Monaten (Abb. 8).

Es zeigte sich hinsichtlich der Entwicklung von Fernmetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied (20,2% vs. 29,7%; $p=0,641$).



Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten

Postoperative (111)			
Radiochemotherapie	87	76	63
Präoperative (99)			
Radiochemotherapie	82	47	16

Abb. 8: Auftreten von Fernmetastasen in der Studien- und Vergleichsgruppe nach R0-Resektion

5. Überlebensdaten

5.1 Histopathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Vorbehandlung und rezidivfreies Überleben

Von den 99 R0-Resezierten der Studienpatienten hatten 14 Patienten ein komplettes Ansprechen auf die neoadjuvante Vorbehandlung gezeigt. Bei diesen trat im Rahmen der Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv auf.

28 Patienten waren nach Becker als Responder Grad 1b mit Residualtumor <10% nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bezeichnet worden. Bei 2 von ihnen wurde ein Rezidiv festgestellt.

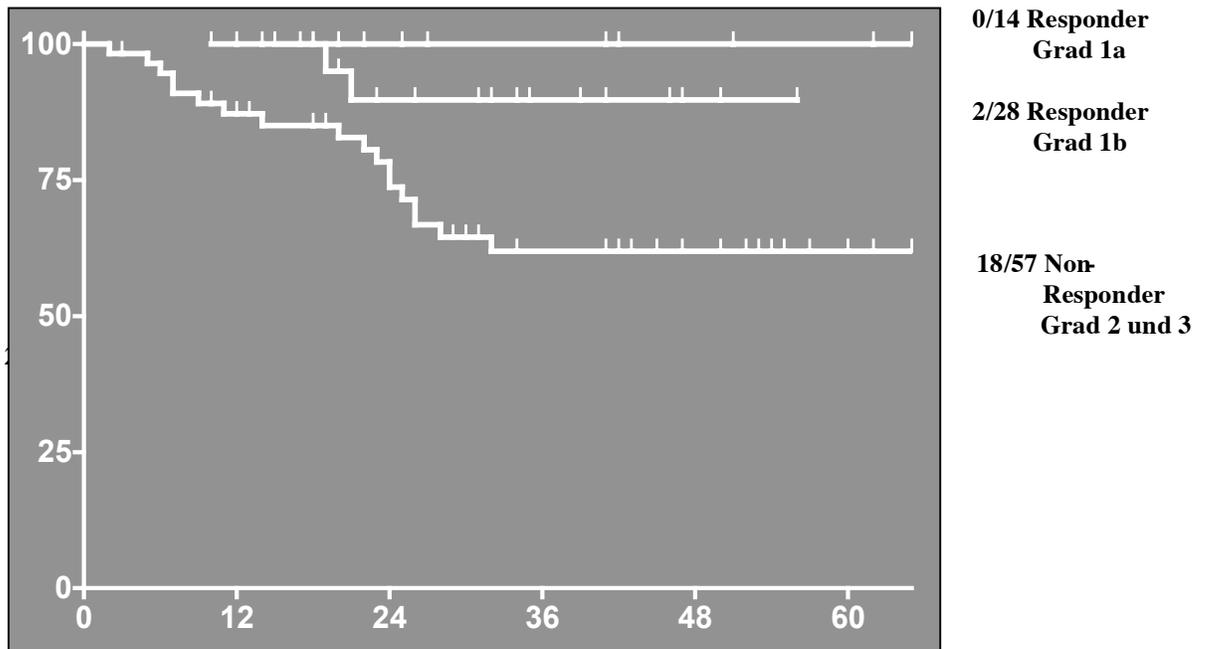
Bei den übrigen 57 Patienten hatte sich partielles, minimales oder überhaupt kein Ansprechen gezeigt (Non-Responder Grad 2 und 3). Von diesen Patienten erlitten 18 ein Rezidiv.

Die folgenden Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Überlebenszeit für die soeben beschriebenen drei Gruppen (Abb.9).

Dabei ist zu beachten, dass die Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenszeiten die Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten für jeden beliebigen Zeitpunkt nach der Operation erlaubt. Denn auch sogenannte zensierte Beobachtungen, d.h. nicht jeder Patient konnte komplett nachbeobachtet werden, werden bei dieser Schätzung mitberücksichtigt (Kaplan und Meier 1958).

Dieser Zusammenhang war statistisch hoch signifikant ($p = 0,007$).

Rezidivrate (%)



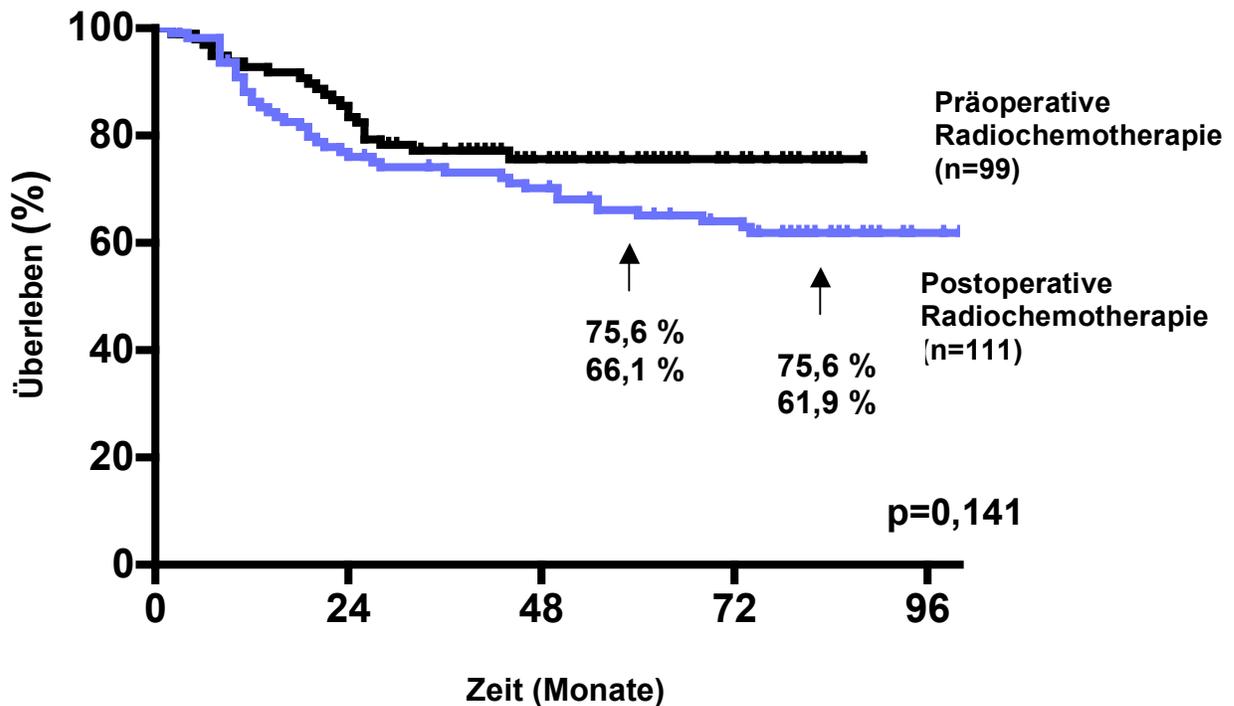
Nachbeobachtungszeit (Monate)

Abb. 9: Histopathologisches Ansprechen und rezidivfreies Überleben der 99 R0-Resizierten Patienten der Studiengruppe

5.2 Überlebenskurven

Das rezidivfreie Überleben lag nach 5 Jahren in der Studiengruppe bei 75,6% (+/- 4,5%), im Vergleichskollektiv bei 66,1% (+/- 4,6%) (p=0,141).

Abbildung 10 veranschaulicht diesen Zusammenhang:



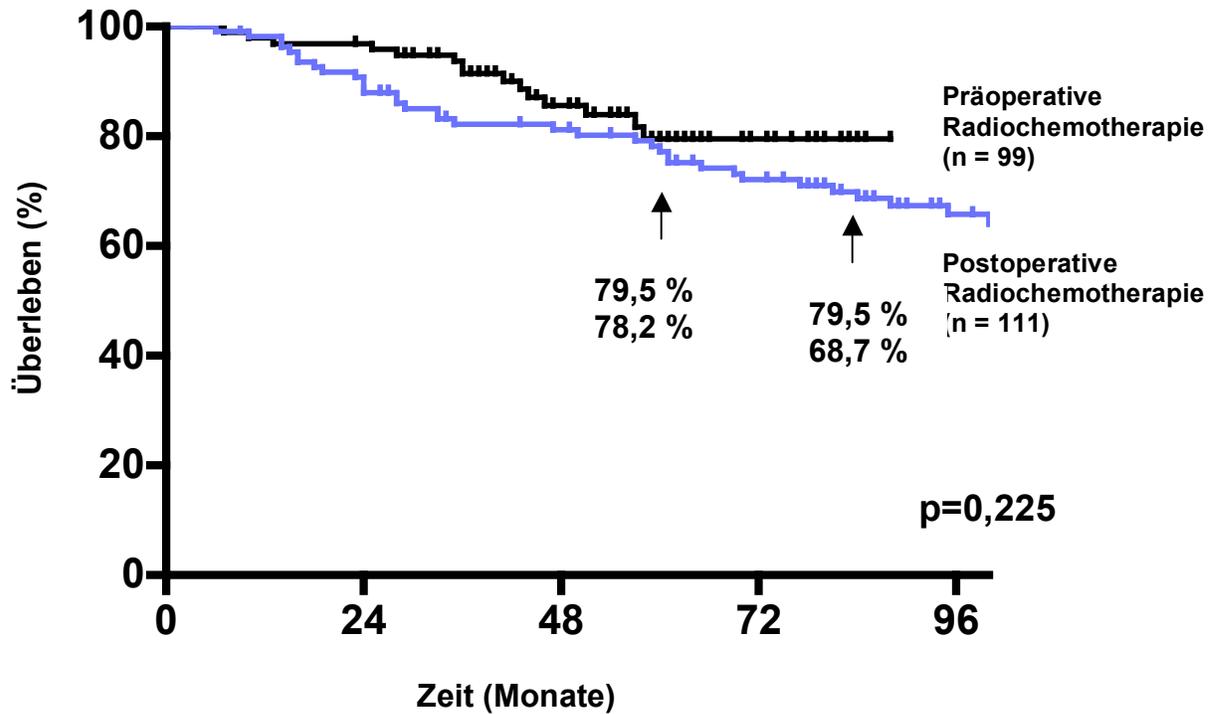
Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten

Präoperative (99)			
Radiochemotherapie	82	46	16
Postoperative (111)			
Radiochemotherapie	82	72	61

Abb. 10: Rezidivfreies Überleben der R0-resezierten Patienten der Studien- und Vergleichsgruppe

Die Gesamt-Überlebensrate nach 5 Jahren lag in der Studiengruppe bei 79,5% (+/- 5,0%) und im Vergleichskollektiv bei 78,2% (+/- 4,0%) (p=0,225).

Abbildung 11 veranschaulicht diesen Zusammenhang:



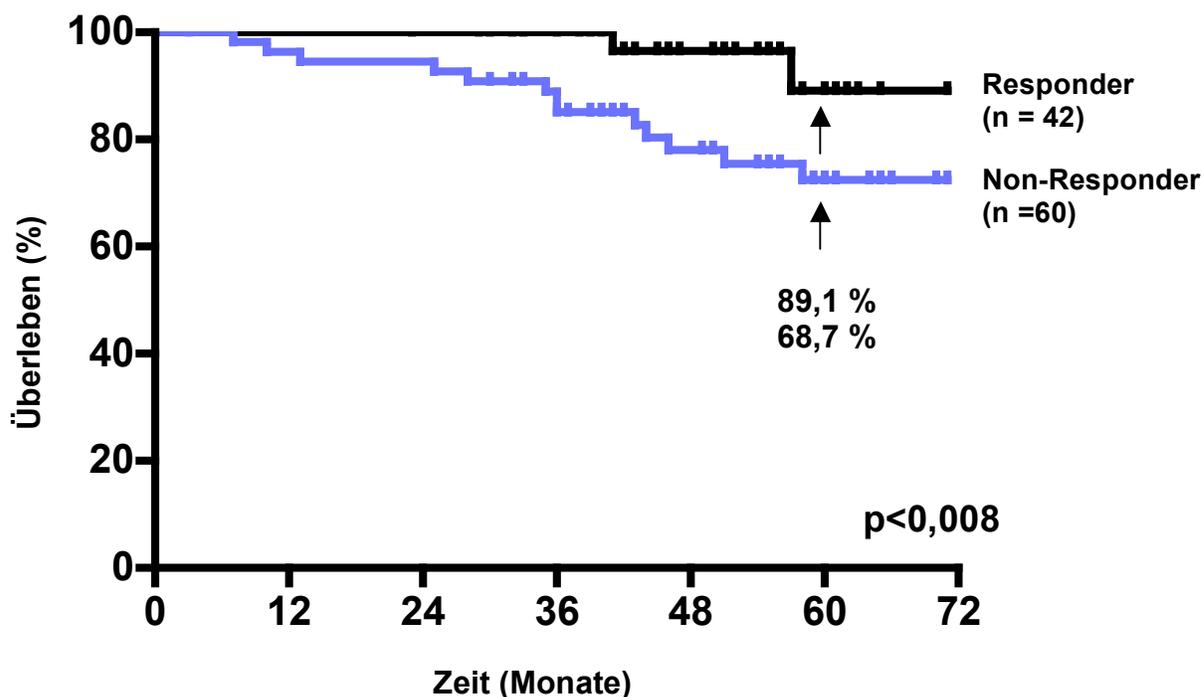
Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten

Präoperative (99) Radiochemotherapie	84	55	12
Postoperative (111) Radiochemotherapie	86	84	69

Abb. 11: Gesamt-Überleben der Studien- und Vergleichsgruppe nach R0-Resektion

Somit konnte weder für das rezidiefreie noch für das Gesamt-Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In Abbildung 12 wird das Gesamt-Überleben der histopathologisch als Responder (Klassifikation nach Becker Grad 1a und 1b) und Non-Responder (Grad 2 und 3) bezeichneten Patienten nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie dargestellt. Es konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens der Responder im Vergleich zu den Non-Respondern aufgezeigt werden.



Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten

Responder (42)	42	22	5
Non-Responder (57)	53	34	11

Abb. 12: Gesamtüberleben der histopathologischen Responder und Non-Resonder nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (n=102)

6. Prognosefaktoren

In der multi- und univariaten Cox-Analyse des Gesamtkollektivs zeigten sich sowohl der nodale Status (pN) (univariate $< 0,001$; multivariate $< 0,01$) als auch der Grad der Tumorregression (univariate 0,003; multivariate 0,02) als Prognosefaktoren.

Dagegen erwiesen sich weder pT (univariate 0,06; multivariate n.s.), noch pM (univariate $< 0,004$; multivariate n.s.), noch die Tumorlokalisation (univariate 0,03; multivariate n.s.) als Prognosefaktoren.

Bei Patienten mit kurativ reseziertem Rektumkarzinom nach präoperativer Radiochemotherapie konnte die multivariate Analyse das Vorkommen von Fernmetastasen (relativer Risiko 8,1; Konfidenzintervall 1,8-36,6; $p < 0,01$) und das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen (relatives Risiko 3,1; Konfidenzintervall 1,1-9,3; $p < 0,015$) als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren.

IV) Diskussion

1. Methodenkritik

In der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Rektums handelte es sich um eine prospektive unizentrische Phase II Studie. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wurde bereits bei T4 Tumoren erfolgreich eingesetzt. Nun wurde die Frage aufgeworfen, ob auch Patienten mit T3 Tumoren von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie profitieren würden. Dazu wurde dem Studienkollektiv ein historisches Vergleichskollektiv, welches mittels postoperativer Radiochemotherapie behandelt wurde, gegenübergestellt.

An den Operationen sowohl des Studien- als auch des Vergleichskollektivs waren viele unterschiedliche Chirurgen beteiligt, deren persönliche Erfahrung den Erfolg der operativen Therapie maßgeblich beeinflusste. Dazu kommt, dass es sich bei der totalen mesorektalen Exzision um ein neueres Operationsverfahren handelte, in dem die Chirurgen im Laufe der Zeit mehr Routine bekamen. Außerdem erfolgte keine Kontrolle der TME hinsichtlich des lokalen seitlichen Resektionsrandes, da histopathologisch keine Transversalschnitte, sondern nur Longitudinalschnitte in der Resektatanferigung durchgeführt wurden.

Dass es im Verlauf der Studiendurchführung zu einem Lerneffekt gekommen sein muss, spiegelt sich auch im Auftreten von Komplikationen wieder. Die Komplikationsrate war zu Beginn der Studie höher und nahm dann deutlich ab.

Des Weiteren ist die Vergleichbarkeit der beiden Kollektive hinsichtlich der chirurgischen Resektionstechnik durch die Einführung der TME fraglich. Die Technik der totalen mesorektalen Exzision wurde 1998 im Klinikum rechts der Isar eingeführt. Nicht alle Patienten des Vergleichskollektivs profitierten daher vom neuen chirurgischen Ansatz der TME.

Da es sich um eine unizentrische Studie handelte erfolgten das präoperative Staging, die Therapieplanung und die Bestätigung zur Teilnahme an der Studie im interdisziplinärem

Tumorboard sowie die Applikation der Radiochemotherapie immer auf die selbe Weise. Die Radiotherapie wurde stets mit dem gleichen Gerät durchgeführt. Im Vergleich zu multizentrischen Studien sind somit die Ergebnisse über einen Therapieerfolg aussagekräftiger.

Außerdem handelt es sich beim Studien- (n=104) und beim Vergleichskollektiv (n=114) um relativ große Kollektive. Damit ergibt sich eine größere Aussagekraft der Studienergebnisse. In beiden Gruppen ist das Patientengut homogen und weist hinsichtlich des Allgemeinzustandes und des Alters keine Unterschiede auf.

Alle Patienten, die an der Studie teilgenommen hatten, wurden in festgesetzten Zeitabständen zur Nachuntersuchung einbestellt. Diese Nachsorge verlief standartisiert. Da die Nachbeobachtungszeit dieser Studie einen recht langen Zeitraum nach erfolgter Operation erfaßt sind die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und des 5-Jahres-Rezidivfreien-Überlebens als sehr zuverlässig anzusehen.

2. Entwicklung der zusätzlichen Behandlung des Rektumkarzinoms

Eine längere studiengestützte Entwicklung geht derzeit von den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten empfohlenen adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom voraus.

Adjuvante Radiochemotherapie

Die Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) führte 1975 eine randomisierte Studie zur postoperativen adjuvanten Therapie bei 227 Patienten im Stadium II und III durch. Die erste Gruppe erhielt die alleinige Operation, die zweite wurde mit einer Chemotherapie mit 5-FU und Semustine (Methyl-CCNU) 18 Monate lang behandelt, die dritte Patientengruppe wurde nur mit Bestrahlung therapiert und die vierte erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Semustine. Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate der kombiniert

behandelten Patienten im Vergleich zu den nur mit Operation therapierten Patienten (33% vs. 55%; $p < 0.009$).

1980 führte die North Central Center Treatment Group (NCCTG) in einer randomisierte Studie mit 204 Patienten mit Rektumkarzinom den Vergleich der postoperativen Radiotherapie als alleinige Behandlung mit der postoperativen kombinierten Radiochemotherapie mit 5-FU und Semustine durch. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der 5-Jahresrezidivrate (42% vs 63%; $p = 0,002$) und der 5-Jahresüberlebensrate (59% vs 50%; $p = 0,03$) für die kombinierte Therapie. Außerdem wurden sowohl die Lokalrezidivrate (14% vs 25%), als auch die Fernmetastasenrate (29% vs 46%) signifikant gesenkt ($p < 0,04$) (O`Connell 1998).

In einer 2001 veröffentlichten Metaanalyse über 22 randomisierte Studien mit 8507 Patienten (Colorectal cancer collaborative Group 2001) konnte aufgezeigt werden, dass eine alleinige postoperative Radiotherapie die Lokalrezidivrate reduziert, aber im Gegensatz zur kombinierten Radio- und Chemotherapie keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben hat. Eine alleinige Chemotherapie senkt zwar das Lokalrezidivrisiko, die Kombination mit einer Radiotherapie zeigte sich in weiteren Studien der alleinigen Chemotherapie jedoch überlegen .

Basierend auf diesen Ergebnissen wird sowohl von der National Cancer Institut Consensus Conference in den USA (NIH Consensus Conference 1990) als auch von der Deutschen Krebsgesellschaft 1999 empfohlen, Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III ($pT3/4 N0$ oder $N+$) mit einer kombinierten Radiochemotherapie als adjuvantes Standardverfahren zu behandeln (Wannenmacher et al 2000).

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Eine Metaanalyse von 22 randomisierte Studien, die prä- oder postoperative Radiotherapie mit alleiniger Operation vergleichen, konnte aufzeigen, dass präoperative Radiotherapie (biologisch effektive Dosis > 30 Gy) sowohl das Lokalrezidivrisiko senkt, als auch die Überlebensrate erhöht. Die postoperative Radiotherapie senkt ebenfalls die Lokalrezidivrate gegenüber alleiniger Operation (Gray et al 2001).

In der Schwedischen Studie (Swedish Rectal Cancer Trail 1997) wurden Patienten mit resektablem Rektumkarzinom randomisiert entweder mit intensiver präoperativer Kurzzeitradiotherapie, gefolgt von der Operation nach einer Woche, oder mit alleiniger Operation behandelt. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren zeigte sich eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate (12 % vs 27 %) und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (58 % vs 48 %) der Patienten, die mit präoperativer Kurzzeitradiotherapie behandelt worden waren (Church et al 2003). Es konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass eine auf das Tumorbett fokussierte präoperative Bestrahlung mit relativ geringer Dosis effektiver ist, als eine hoch dosierte postoperative Radiotherapie (Janjan et al 2001).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche 5-FU-Therapie im Vergleich zur Bolus Applikation im Zusammenhang mit einer parallelen Radiotherapie effektiver ist. Es zeigte sich für die kontinuierliche 5-FU-Infusion eine signifikante Senkung der Gesamtrezidivrate (37 % vs 47%; $p = 0,01$), der Fernmetastasenrate (31 % vs 40 %; $p = 0,03$) und eine Verbesserung der 4-Jahres-Überlebensrate (70 % vs 60 %; $p = 0,005$) (Minsky 1998).

Eine amerikanische Studie zeigte, dass es nur bei 4 % der Patienten, die eine kontinuierliche 5-FU-Infusion erhalten hatten, zu einer hämatologischen Toxizität kam, jedoch bei 31 % der Patienten, die mit Bolus Infusion behandelt wurden ($p < 10^{-16}$). Allerdings trat das Hand-und-Fuß-Syndrom bei 34 % vs 13 % in der Gruppe der mit kontinuierlicher 5-FU-Infusion behandelten Patienten deutlich häufiger auf ($p < 10^{-7}$) (Piedbois et al 1998).

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) präsentierte die erste randomisierte Studie über kombinierte präoperative Radiochemotherapie versus alleinige präoperative Radiotherapie. Allerdings zeigte sich hier ein negativer Einfluss der kombinierten Therapie auf das Überleben (46 % vs 59 %; $p = 0,06$). Dieses Ergebnis ist jedoch schwer einzuordnen, da sowohl die Technik der Bestrahlung unkonventionell war,

als auch keine für eine systemische Therapie ausreichende 5-FU-Dosis (375 mg/m² Bolus vom 1. bis 4. Tag) verabreicht wurde (Minsky 1998).

Die Einführung der totalen mesorektalen Exzision brachte einen weiteren Fortschritt für die Therapie des Rektumkarzinoms und war in der Schwedischen Studie noch nicht angewendet worden. In Deutschland resultierte durch die Einführung dieser speziellen Technik eine Senkung der Lokalrezidivrate von 39 % auf 10 % (Kockerling et al 1998).

Die randomisierte Holländische Studie (Kapiteijn et al 2001) verglich neoadjuvante intensive Kurzzeitradiotherapie, gefolgt von der totalen mesorektalen Exzision mit alleiniger Operation mit totaler mesorektaler Exzision. In der bisweilen veröffentlichten Analyse innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren ergab sich in der neoadjuvant bestrahlten und mittels TME operierten Gruppe eine Lokalrezidivrate von 2,4 %, in der Vergleichsgruppe lag diese bei 8,2 % (p < 0,001).

Basierend auf der Überlegung die akute Toxizität zu senken und sphinktererhaltend zu operieren wurden 3 randomisierte Studien entwickelt, die die präoperative Radiochemotherapie mit der postoperativen vergleichen. Es handelt sich hierbei um 2 amerikanische Studien (INT 0147 und NSABP R-30) und eine deutsche (CAO/ARO/AIO 94). Leider mussten beide amerikanischen Studien aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen werden (Minsky et al 1998).

Eine von Camma et al 2000 veröffentlichte Meta-Analyse umfaßt 14 Studien zwischen 1975 und 1997, die neoadjuvante Radiotherapie mit anschließender Operation mit alleiniger operativer Behandlung beim Adenokarzinom des Rektums vergleichen.

Diese 14 Studien umfassen 6426 Patienten, von denen 3081 durch alleinige operative Behandlung therapiert wurden. Allerdings wiesen die Radiotherapieschemen zwischen den einzelnen Studien große Unterschiede auf, die Gesamtdosis reichte von 5 bis 45 Gy.

Zu den Ergebnissen dieser Meta-Analyse zählte die gute Verträglichkeit der Radiotherapie. Nur 8,1% der 2204 bestrahlten Patienten vollendete das geplante Radiotherapieprotokoll nicht und nur 1,3% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion der Bestrahlung. Außerdem wurden als die drei häufigsten postoperativen Komplikationen

Sepsis (18,3%), Anastomoseninsuffizienz (5,2%) und Darmobstruktion (5,2%) aufgezeigt. Dabei erlitt allerdings eine signifikant größere Anzahl an Patienten aus der vorbestrahlten Gruppe eine Sepsis (21% vs 15,2%) und andere Komplikationen (21% vs 17,8%), als im alleinig durch Operation behandelten Patientenkollektiv. Des Weiteren wurde die krebsbezogene Mortalität durch die präoperative Radiotherapie in allen Studien außer einer gesenkt, ein signifikanter Unterschied wurde in 5 Studien beobachtet. Im Vergleich zu alleiniger Operation verbessert nach dieser Meta-Analyse die neoadjuvante Radiotherapie also das Gesamt- und das 5-Jahres-Krebsspezifische-Überleben (odds ratio 0,84; 95% confidence interval, 0,72-0,98; p=0,03). Außerdem wurde eine eindrucksvolle Senkung der Lokalrezidivrate in beinahe allen Studien aufgezeigt (odds ratio 0,49; 95% confidence interval; 0,38-0,62; p<0,001), während jedoch keine signifikante Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen gefunden wurde (odds ratio 0,93; 95% confidence interval; 0,73-1,18; p=0,54).

Wie oben bereits erwähnt ist der Einsatz der kontinuierlichen 5-FU-Chemotherapie wissenschaftlich gesichert. Derzeit wird in weiteren Studien der Einsatz zusätzlicher Substanzen wie Oxaliplatin und Folinsäure getestet. Als vorrangiges Ziel gilt das Erreichen einer weiteren Verbesserung der Rate an Patienten mit kompletten Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie.

3. Diskussion der Studie

Zu Beginn der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten Studie war die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie die Behandlungsmethode der Wahl bei primär nicht resektablen (uT4) lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen. Auf Grund des Therapieerfolgs bei T4-Tumoren war nun in dieser Studie die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim resektablen, aber lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom gestellt worden.

In der Studie am Klinikum rechts der Isar konnten eine gute Verträglichkeit und Durchführbarkeit der neoadjuvante Radiochemotherapie gezeigt werden. Es wurde ein signifikantes "Down-sizing" des Tumors erzielt. Die Lokalrezidivrate wurde in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um das 7-fache gesenkt. Allerdings konnte hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens keine Verbesserung aufgezeigt werden, jedoch war in Hinblick auf das Gesamtüberleben ein tendenzieller Vorteil erkennbar.

Im Folgenden werden die Studienergebnisse der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten Phase II Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim primär resektablen fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit weltweiten aktuellen Studien verglichen.

In den Tabellen 24 und 25 sind alle derzeit aktuellen Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie in einer Synopse gegenüber gestellt. Diese werden in Hinblick auf die Art der neoadjuvanten Vorbehandlung, sowie R0-Resektion, Rezidivraten, Ansprechen auf die präoperative Vorbehandlung und Gesamtüberleben im Folgenden diskutiert.

In der Tabelle 23 sind die randomisierten kontrollierten Studien dargestellt, die auf Grund des Studienaufbaus große wissenschaftliche Bedeutung haben, da sie dem Studienkollektiv ein Vergleichskollektiv gegenüber stellen. Außerdem weisen diese auf Grund ihrer hohen Patientenzahl eine zuverlässige Datenerfassung auf.

Tabelle 24: Synopse der randomisierten kontrollierten Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie

Autor	Journal	Jahr	Anzahl n	neoadj RTX/CTX vs Vergleichskollektiv	T M E	R0- Resek	Lokal rez	Fern meta s	cR/ pR	overall survival
Pahlman	N Engl J Med	1997	553 vs 557	RTX: GD 25 Gy 5x/Wo vs alleinige Operation	--- ---	82% vs 82%	11% vs 27%	23% vs 20%		58% nach 5 Jahren vs 48% nach 5 Jahren
Kapiteijn	N Engl J Med	2001	897 vs 908	RTX: GD 25 Gy vs alleinige Operation mit TME	ja vs ja	77% vs aller Pat.	2,4% vs 8,2%	14,8 % vs 16,8 %	cR 2% vs aller Pat.	82% nach 2 Jahren vs 81,2% nach 2 Jahren
Martling	Cancer	2001	272 vs 285	RTX: GD 25 Gy vs alleinige Operation	--- ---	85% vs 88%	12% vs 25%	29% vs 28%	-----	39% vs 36% nach median 8,8 Jahren
Sauer	N Engl J Med	2004	405 vs 394	RTX: GD 50,5 Gy CTX: 5-FU 1000mg vs postOP +5,4Gy boost RTX: GD 50,5 Gy CTX: 5-FU 1000mg	ja vs ja	91% vs 90%	4% vs 10%	24% vs 25%	cR 8% vs 0%	76% vs 74% nach 5 Jahren

In der Tabelle 25 sind die übrigen analysierten Studien in einer Synopse aufgelistet. Studiendesign und Zielsetzung der einzelnen Studien weichen zum Teil erheblich voneinander ab, so dass ein direkter Vergleich nicht immer möglich und sinnvoll ist. In dieser Analyse wurde das Augenmerk besonders auf diejenigen Ergebnisse der Studien gerichtet, die in der Studie am Klinikum rechts der Isar hervorgehoben worden waren.

Tabelle 25: Synopse weitere Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms

Autor	Journal	Jahr	Anzahl I N	neoadj RTX/CTX	R0- Resek	Lokal rez	Fern metas	cR/pR	overall survival
Rau	Strahlenther Onkol	1998	37	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU 300-350mg + Leucovorin 50mg+ Hyperthermie	84% mit TME	4%	22% der R0	cR: 14% RespRate 59%	65% 4JahresgesamtÜberleben
Horie	Surg Today	1999	29	RTX: GD 40,5 Gy CTX: 5-FU 200mg		3%			80,1% kumm 5Jahreürate
Bosset	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2000	66	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU 370-425mg + Leucovorin 20mg	80%	1,8%	19%	cR: 15,6%	60% nach 5 Jahren
Tjandra	Dis Colon Rectum	2001	42	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU bolus 350mg, Leucovorin 20mg				cR: 14% pR: 42%	
Rullier	Ann Surg	2001	60	RTX: GD 50 Gy Frakt+Boost CTX: 5-FU Bolus/kontinu		2% nach 30 Mo	12%	cR: 9% pR: 33%	85% nach 3 Jahren
Janjan	Am J Clin Oncol	2001	117	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU 300mg				pR: 27%	
Onaitis	Ann of Surgery	2001	141	RTX: 54 P. GD 45 Gy, 87 P. GD 50,4% CTX: 54 P. 5-FU+Cisplatin,		10%		cR: 10 %	78% nach 5 Jahren
Theodoropoulos	Dis Colon Rectum	2002	88	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU 250-400 mg+Leucovorin 20mg		3,4%	6,8%	cR 18% TD 41%	cRP 100% ohne cR 89,3% nach 5 Jahren
Uzudun	Dis Colon Rectum	2002	38	RTX: GD 45 Gy CTX: Leucoovorin iv 250mg, oder 7,5mg, UTF 300-350mg	R0/1 95%	8%	5%	cR: T3: 50% T4: 17%	90% 3Jahresüberlebensrate
Reerink	Eur J Cancer	2003	43 irresekt able	RTX: GD 50-65 Gy CTX: 5 FU 350mg Leucovorin 20mg	74% der 34 operie	14% der T3/T4	47% der T3/T4	cR: 18% pR: 20,5%	Median 6,3 Jahre
Chau	Brit J Cancer	2003	36	RTX: GD 45 Gy CTX: 5-FU 300mg, Mitomycin 20mg	82%	8%	28%	cR: 4%	70,3% nach 2 Jahren
Gerad	J Clin Oncol	2003	40	RTX: GD 50 Gy CTX: Oxalipltin 130mg, 5-FU 350mg, L-Folinsäure 100mg	95% mit TME	noch keine	noch keine	cR: 15% pC: 30%	noch keine Todesfälle
Rödel	J Clin Oncol	2003	32	RTX: GD 50,4 Gy CTX: Capecitabine 825mg, Oxaliplatin 50mg – 60mg	94%	9%	8%	cR:19% pR: 62%	
Brown	Dis Colon Rectum	2003	89	RTX: GD 50,4 Gy CTX: 5-FU 225mg Leucovorin 20mg	100% mit TME	9%	8%	cR: 24%	CRP: 95,2% 5Jahre NCRP: 74,4% 5J
Mendenhall	Seminars in surg oncol	2003	109	RTX: GD 30 Gy CTX: 5-FU 300-500mg, Leucovorin 20mg UNEINHEITLICH		5%			87% nach 5 Jahren
Gambacorta	Int J Rad Oncol Biol	2004	54	RTX: GD 50,4 Gy CTX Raltitrexed 3mg		4%	13%	cR: 5,5% pR:	

Beschreibung einzelner der analysierten Studien

Für den Swedish Rectal Cancer Trail (Pahlman et al 1997) wurden zwischen 1978 und 1990 an 70 unterschiedlichen Kliniken in Schweden 1168 Patienten rekrutiert und randomisiert auf zwei Behandlungsgruppen verteilt. Die Studiengruppe erhielt eine neoadjuvante Bestrahlung mit anschließender Operation, die Kontrollgruppe wurde durch alleinige Operation behandelt. 553 Patienten der Studiengruppen erhielten eine Kurzzeit-Radiotherapie mit 25 Gy in fünf Fraktionen mit 5 Gy fünf mal in einer Woche. Die Patienten erhielten keine zusätzliche Chemotherapie. In dieser Studie wurden die Patienten nach einer Woche operiert. Die totale mesorektale Exzision gehörte damals noch nicht zur Standardtherapie. In den meisten übrigen Studien, sowie auch in unserer wurden die Patienten erst nach 6 Wochen nach Vollendung der neoadjuvanten Radiochemotherapie operiert.

Auch in der holländischen multizentrischen Studie von Kapiteijn et al 2001 wurde eine neoadjuvante Kurzzeit-Radiotherapie mit anschließender Operation mit dem Einsatz von alleiniger Operation verglichen. In dieser Studie wurden 1805 Patienten analysiert, wovon 846 die Gesamtdosis von 25 Gy der Kurzzeit-Radiotherapie erhielten. Die anschließende Operation folgte in den meisten Fällen nach einer Woche. Die Durchführung einer totalen mesorektalen Exzision gehörte in dieser Studie zur Standardtherapie.

Die erweiterte schwedische Folgestudie von Martling et al 2001 verteilte 557 Patienten zufällig zur Studiengruppe mit präoperativer Radiotherapie und anschließender Operation nach einer Woche oder zur Vergleichsgruppe mit alleiniger Operation bei gleichzeitig durchgeführter totaler mesorektaler Exzision. Die 272 Patienten des Studienkollektivs erhielten eine Kurzzeit-Radiotherapie von 25 Gy.

Die “ German rectal cancer study group” (Sauer et al 2004, Sauer et al 2003) bestehend aus einem Forscherteam deutscher und österreichischer Ärzte rief eine prospektive Phase-III-Studie (the German trial CAO/ARO/AIO-94) ins Leben. 421 Patienten erhielten eine präoperative Radiochemotherapie. Von diesen wurden dann 405 Patienten einem Vergleichskollektiv von 394 Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie gegenübergestellt.

Janjan et al 2001 veröffentlichten eine Studie, in der 117 Patienten mit einer präoperativen Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 45 Gy in 25 Fraktionen fünf mal pro Woche behandelt wurden. Während dieser fünf Wochen wurde gleichzeitig fünf Tage pro Woche eine kontinuierliche Infusion mit 300 mg/m^2 5-Fluorouracil verabreicht. Sechs Wochen nach Vollendung der Radiochemotherapie wurde die Operation durchgeführt. Die Studie ist auf Grund des Therapieregimes der unseren vergleichbar.

Bei Rau et al 1998 kam neben einer präoperativen Radiochemotherapie eine regionale Hyperthermie mit dem Sigma-60-Ring des Systems BSD-2000 wöchentlich vor der Bestrahlung und während der Chemotherapie zum Einsatz. Eine Prüfung dieser regionalen Hyperthermie wurde auch in einer Studie mit Patienten mit Lokalrezidiv (Rau et al 2000) sowie in einer Phase III Studie fortgesetzt (Rau et al 2001).

Gerad et al 2003 setzten in ihrer Studie als Chemotherapie neben 5-FU auch Oxaliplatin und L-Folinsäure ein. Die meisten Ergebnisse dieser Studie mit einem recht kleinem Patientenkollektiv von nur 40 Patienten stehen jedoch noch aus.

Bei Gambacorta et al 2004 kam das neue Chemotherapeutikum Raltitrexed anstelle von 5-Fluorouracil zum Einsatz. Es handelt sich hierbei um einen Thymidilatsynthase-Inhibitor, der in Deutschland noch nicht zugelassen ist (Handelsname Tomudex ®), jedoch inzwischen im Rahmen von Studien in der Kombinationstherapien mit 5-FU geprüft wird. Beim kolorektalen Karzinom wird Raltitrexed in der First-line-Therapie etwa als ebenso effektiv wie ein klassisches Folinsäure/5-FU-Bolusprotokoll angesehen (Schalhorn et al 2003). Zwischen 1998 und 2004 wurden in der Studie von Gambacorta et al 2004 54 Patienten durch eine Kurzinfusion mit 3 mg/m^2 Raltitrexed alle 19 Tage behandelt. Die Gesamtdosis der gleichzeitig verabreichten Strahlentherapie betrug bei diesen Patienten 50,5 Gy.

3.1 Durchführbarkeit und Verträglichkeit

In Hinblick auf die Durchführbarkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie lagen wir im Vergleich zu den analysierten Studien im vorderen Bereich, da 80 % der Studienpatienten die vollständige Chemotherapie erhielten und nur bei einem Patienten (<1%) die Radiotherapie vorzeitig abgebrochen werden mußte.

Tabelle 26 ermöglicht einen Überblick über die publizierten Ergebnisse zur Durchführbarkeit und Verträglichkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom.

Tabelle 26: Synopse zur Durchführbarkeit und Verträglichkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

Autor, Jahr	Durchführbarkeit und Verträglichkeit
Pahlman et al 1997	555 von 573 (97%) der Pat. erhielten die geplante RTX
Kapiteijn et al 2001	bei 14 Patienten die neoadjuvante Radiotherapie wegen Neurotoxizität unterbrochenn
Rau et al 1998	Durchfall, Tenesmen, Proktitis Erythem bis hin zur feuchten Epitheliolyse speziell der Rima ani, Zystitis
Horie et al 1999	-----
Bosset et al 2000	Über 95% der geplanten 5-FU Dosis applizierbar Besonders Grad II Diarrhoe Ein toxischer Todesfall: Diarrhoe und Dehydratation
Martling et al 2001	-----
Janjan et al 2001	Weniger als 10% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion der CTX
Onaitis et al 2001	Weniger als 50% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion der CTX Häufigste Toxizität war Diarrhoe bei 7% der Patienten
Tjandra et al 2001	86% der Patienten erhielten die Gesamtdosis der CTX, alle Patienten vollendeten die RTX, aber Unterbrechung der Behandlung bei 2 Patienten wegen Grad III febriler Neutropenie; häufigste Toxizitäten: Diarrhoe, vermehrter Harndrang, Uebelkeit und Erbrechen, perineale Dermatitis
Rullier et al 2001	Alle Patienten vollendeten die geplante RTX Häufigste Komplikation Diarrhoe bei 54% Dysurie 18%, Stomatitis 18%, Erbrechen 12% Keine hämatologische Toxizität
Theodoropoulos et al 2002	-----

Uzedun et al 2002	Hohe GIT-Toxizität führte zur Dosisreduktion der CTX RTX und Leucovorin unverändert Diarrhoe, Zystitis, Hautreaktionen
Reerink et al 2003	95% der Patienten komplette RCTX geringe hämatologische und GIT-Toxizität Diarrhoe 11%, Übelkeit 11%, Mukositis 5%
Chau et al 2003	Keine Todesfälle während CTX; am häufigste Grad III/IV Toxizitäten: Hautreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Infektion, Stomatitis
Gerad et al 2003	Alle Patienten vollendeten die Behandlung, Unterbrechung der RTX bei einem Patient Grad III/IV Toxizität bei 17% Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen
Rödel et al 2003	91% erhielten volle RTX Dosis GIT-Toxizität bei etwa 50% der Patienten, besonders Diarrhoe und Übelkeit Häufigste 5: Leukopenie, Diarrhoe, Übelkeit u Erbrechen, perineale Hautreaktion, Müdigkeit und Asthenie
Brown et al 2003	-----
Mendenhall et al 2003	-----
Gambacorta et al 2004	Alle Patienten vollendeten CTX Am häufigsten GIT-Toxizitäten 80% Grad III Toxizitäten bei 16,6% Hämatologische Grad III Toxizität bei 11%
Sauer et al 2004	92% komplette RTX , 89% koplette CTX erhalten; in-hospital Mortalität 0,7%; Toxizitäten: Diarrhoe 11%, Dermat.Effekte 11%, GIT Störungen 9%; Gesamtttox-Rate in der präop weniger als in der postop behandelten Gruppe, besonders Diarrhoe!

Sauer et al 2004 berichten, dass 92% die komplette neoadjuvante Radiotherapie und 89% die komplette neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, obwohl die Gesamtdosis mit 1000 mg/m² um mehr als das Doppelte höher war, als in den anderen Studien. Außerdem wurde eine geringere Gesamtttoxizitätsrate in der präoperativ behandelten Patientengruppe als in der postoperativen publiziert.

Janjan et al publizierten 2001 in ihrer Studie, dass weniger als 10% der Patienten eine Dosisreduktion der präoperativen Chemotherapie benötigten. In der Studie von Onaitis et al 2001 waren es weniger als 50% der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten.

Keine der beiden großen schwedischen Studien von Pahlman et al 1997 und von Martling et al 2001 gehen näher auf eine eventuelle Dosisreduktion ihrer neoadjuvanten Vorbehandlung ein. Bei Pahlman et al 1997 wird erwähnt, dass 555 von 573 (97%) Patienten mit der geplanten Radiotherapie behandelt wurden ohne Gründe für den Verzicht auf die geplante Radiotherapie der übrigen Patienten (3%) zu nennen. Die holländische Studie von Kapiteijn et al 2001 berichtet, dass bei 14 Patienten die neoadjuvante Radiotherapie wegen Neurotoxizität unterbrochen werden mußte.

Die anderen aktuellen Studien stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen. Gerad et al publizierte 2003 sogar eine vollständige Applikation der geplanten Chemotherapie, ebenso wie Gambacorta et al 2004, die jedoch, wie oben beschrieben, das neue Chemotherapeutikum Raltitrexed einsetzten.

Tendenziell ist jedoch eine bessere Toleranz der neoadjuvanten Radiotherapie erkennbar, die nicht so häufig wie die Chemotherapie reduziert oder gar abgebrochen werden musste, Tjandra et al veröffentlichten 2001, Rullier et al 2001 und Uzedun et al 2002 jeweils die vollständige Applikation der geplanten Radiotherapie bei allen Studienpatienten. Berücksichtigt werden sollten aber in jedem Fall die teilweise von Studie zu Studie divergierenden neoadjuvanten Behandlungskonzepte.

Zu den häufigsten Toxizitäten der neoadjuvanten Vorbehandlung, die oftmals auch zur Dosisreduktion der Chemotherapie führten, zählte, so wie auch in unserer Studie, die Diarrhoe (Rau et al 1998, Bosset et al 2000, Onaitis et al 2001, Tjandra et al 2001, Rullier et al 2001, Uzedun et al 2002, Reerink et al 2003, Rödel et al 2003, Sauer et al 2004), die manchmal auch als Grad III oder IV Toxizität auftrat (Chau et al 2003, Gerad et al 2003). Sauer et al 2004 und Reerink et al 2003 publizierten jeweils Diarrhoe bei 11% der Patienten, Rullier et al sogar bei 54% der Patienten. Rödel et al veröffentlichten eine Toxizität des Gastrointestinaltraktes bei etwa 50% der Patienten, besonders Diarrhoe und Übelkeit. Bei Bosset et al 2000 ist ein toxischer Todesfall auf Grund von Diarrhoe und Dehydratation beschrieben. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen spielen demnach die entscheidende Rolle in der neoadjuvanten Vorbehandlung und wurden von Gambacorta et al 2004 sogar bei 80% der Patienten angegeben. Zu den weiteren am häufigsten publizierten Toxizitäten zählen dermatologische Nebenwirkungen wie perineale Dermatitis, Erythem und Epitheliolyse (Rau et al 1998, Kapiteijn et al 2001, Tjandra et al

2001, Uzedum et al 2002, Chau et al 2003, Rödel et al 2003, Sauer et al 2004), Zystitis und vermehrter Harndrang, sowie Müdigkeit und Asthenie. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den unseren. Hämatologische Toxizität wurde ebenso wie in unserer Studie selten oder gar nicht beobachtet. Lediglich Gambacorta et al berichten eine hämatologische Grad III Toxizität bei 11% der Patienten. In dieser Studie kam jedoch, wie zuvor erwähnt, anstelle von 5-Fluorouracil das neue Chemotherapeutikum Raltitrexed in einer Bolus i.v. Infusion von 3mg/m² zum Einsatz.

3.2 Operative Behandlung

In Tabelle 27 sind die Aussagen über die operative Behandlung der einzelnen analysierten Studien zusammengefasst.

Tabelle 27: Synopse zur operativen Behandlung der einzelnen Studien

Autor, Jahr	Operative Behandlung
Pahlman et al 1997	R0-Resektion 82%, Mortalität im Krankenhaus 4%
Kapiteijn et al 2001	R0-Resektion 77%, keine OP 2%, tiefe anter. Resekt 65%, Miles OP 28%; Blutverlust während Op größer, mehr perineale Komplikationen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Mortalität und Morbidität.
Rau et al 1998	R0-Resektion 84%, postop. Kompl: Anastomoseninsuffizienz 5%, Wundheilungsstörung 24%, Pneumonie 8%, Strangulationsileus 4%
Horie et al 1999	postop. Kompl: Aufplatzen der perinealen Wunde 33%, postoperativer Ileus 7%, verzögerte Wundheilung signifikant
Bosset et al 2000	R0-Resektion 80%, keine OP 9%, tiefe anter. Resekt 53%, Miles OP 38%; postop Kompl: perineale Heilungsstörungen 4%, Dysurie 4%, Anastomosenfistel 1%, Phlebitis 1%, Herz-Kreislauf 1%
Martling et al 2001	R0-Resektion 85%, postop Kompl-Rate 41% signifikant höher in der vorbehandelten Gruppe, mehr Auftreten von Wundinfektionen, postop Todesrate 30 Tage nach OP 2%. Interkurrenter Tod nach preop RTX häufiger als ohne RTX: 19% vs 12% n.s.; häufigste Ursache: Herz-Kreislaufversagen
Janjan et al 2001	Sphinktererhaltung 59%, nur 30% der Patienten, die nicht auf die neoadj RCTX angesprochen hatten, hatten sphinktererh OP

Onaitis et al 2001	Sphinktererhaltung 20% vor 1996, 76% nach 1996, immer mehr anter. Resekt, immer weniger Miles Ops; postop. Kompl 22%: Wundinfektionen, Aufplatzen der Wunde, Darmverschluss, prolongierter Ileus ect, 9% Anastomoseninsuff nach anter. Resekt.
Tjandra et al 2001	5% keine OP, Miles OP 55%, anter. Resekt. 39% , Hartmann 5%, Sphinktererhaltung 39%, postop Kompl: 38%, große Kompl 18%, Dünndarmileus, Anastomoseninsuff ect
Rullier et al 2001	Sphinktererhaltung 72% (43Pat), postop Kompl: Anastomosenfistel, Anastomosenstenose, Wundabszeß ect
Theodoropoulos et al 2002	64% Sphinktererhaltung, 36% Miles OP; postop Kompl: Wundinfektion 9%, Dünndarmileus 6%, Anastomoseninsuff 5% u.a.
Uzedun et al 2002	Sphinktererhaltung 60% mit anter Resekt., Miles OP 40%, R2-Resekt 5%, R0/1 95%, Sphinkterfunktion 87% gut/exzellente, postop Kompl 29%: Anastomoseninsuff 10,5%, Abszeß 8%, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr 7,8%, Harninkontinenz 3%
Reerink et al 2003	R0-Resektion 74% der 34 Operierten, Sphinktererhaltung 6% mit anter Resekt, Miles OP 62%, Hartmann 32%, postop Kompl: Fistel 18%, Abszeß 9%, Wundheilungsstörung 6%, Infektion 6%, Blutung 3%
Chau et al 2003	R0-Resektion 82%; 2 Pat keine OP (inoperabel, verweigert), 15 Pat Miles OP (42%), 19 Pat anter. Resekt. (53%); postop Kompl: 1 Todesfall durch Anastomoseninsuff. (4%), Beckenansammlungen (8%), verzögerte Wundheilung (6%)
Gerad et al 2003	R0-Resekt 95%, R1-Resekt 5%, 11Chirurgen, keine Überwachung der chirurgischen Technik, aber alle beschrieben als TME, Sphinkterehaltung 63% mit anter Resekt, Miles OP 35%; postop Kompl: ReOP 10%, Anastomosenfistel 5%, Beckenabszeß 5%, keine postop Todesfälle
Rödel et al 2003	R0-Resektion 94%, Sphinktererhaltung 25%, postop Kompl 39%: Wundheilungsstörungen 16%, Anastomoseninsuff 6%, Darmdysfunktion 6%, Basendysfunktion 3%, postop Blutung 3%, keine op. Todesfälle
Brown et al 2003	R0-Resekt 100% (negative radiale und distale Ränder)
Mendenhall et al 2003	-----
Gambacorta et al 2004	Alle Patienten OP, anter Resekt 76%, Miles OP 17%, lok Exzision 7%, Sphinktererhaltung 83%; postop Kompl 6%: Aastomoseninsuff 4%, Fistel 2%
Sauer et al 2004	R0-Resekt 91%, kein Unterschied in beiden Gruppen; signifikante Erhöhung der sphinktererhaltenden OPs, anter Resekt 69%, Miles OP 26%; Gesamt-Kompli-Rate 36%, Anastomoseninsuff 11%, sakrale Wundheilungsstörung 10%, postop. Blutung 3%, Ileus 2% (alles n.s.)

Hinsichtlich der Operationsradikalität lagen wir mit einer R0-Resektionsrate von 97% in unserer Studie über dem Durchschnitt. Pahlman et al geben ihre R0-Resektionsrate mit 82% und Marting et al mit 85% an. Bei Kapiteijn et al wird von tumorfreien Rändern bei 77% der Patienten gesprochen, jedoch handelt es sich hierbei um eine andere Definition, da von einem tumorfreien lateralen Rand von einem Millimeter ausgegangen wird. Weder Janjan et al noch Onaitis et al äußern sich zur kurativen Resektionsrate. Bei Sauer et al wird eine R0-Resektionsrate von 91% beschrieben.

Die übrigen publizierten R0-Resektionen liegen zwischen 74% und 95%. Brown et al 2003 sprechen nicht direkt von einer sogenannten R0-Resektion, sondern geben für alle Resektate negative radiale und distale Resektatränder an.

In unserem Studienkollektiv erzielten wir eine Sphinktererhaltungsrate von 74%, in unserem Vergleichskollektiv lag sie dagegen bei 68%. In der internationalen Literatur sind ähnliche Resultate beschrieben. Kapiteijn et al 2001 publizierten eine Sphinktererhaltung durch tiefe anteriore Resektion von 65%, Sauer et al 2004 sprechen von einer signifikanten Erhöhung der sphinktererhaltenden Operationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und führten bei 69% der Patienten eine anteriore Resektion durch. Während Onaitis et al 2001 eine Sphinktererhaltung von 20% vor 1996 beschrieben, berichten sie über immer mehr anteriore Resektionen und weniger Miles Operationen nach 1996 und eine Sphinktererhaltung von 76%. Janjan et al 2001 publizierten eine Sphinktererhaltung in 59% der Fälle wegen Tumor down-staging. Dagegen konnten nur 30% der Patienten, die nicht auf die präoperative Radiochemotherapie angesprochen hatten, sphinktererhaltend operiert werden.

In den übrigen Studien lag die Sphinktererhaltung zwischen 25% und 76% (Bosset et al 2000 (53%), Tjandra et al 2001 (39%), Rullier et al 2001 (72%), Theodoropoulos et al 2002 (64%), Uzedun et al 2002 (60%), Chau et al 2003 (53%), Gerad et al 2003 (63%), Rödel et al 2003 (25%)). Lediglich Reerink et al 2003 berichten über eine Sphinktererhaltung von nur 6%, da nur zwei der 43 Patienten mittels anteriore Resektion operiert wurden. Allerdings muß dieses Resultat positiv bewertet werden, da es sich in dieser Studie ausschließlich um Patienten mit als irresektabel eingeschätzten

Rektumkarzinomen handelte, die nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie dennoch operiert werden konnten.

Insgesamt wäre es sinnvoll die Rate der sphinktererhaltenden Operationen separat bei Patienten mit Rektumkarzinom im unteren Rektumdrittel zu betrachten. Einen entscheidenden Einfluß hierzu nimmt außerdem die teilweise voneinander abweichende Definition der Einteilung der Rektumdrittel. In der analysierten Literatur werden hierzu keine genauen Aussagen gemacht.

In Hinblick auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen wurden recht unterschiedliche Ergebnisse publiziert. Bei uns lag die postoperative Morbidität im Studienkollektiv insgesamt bei 48%. Die Häufigsten waren Anastomoseninsuffizienz (17%), Blasenfunktionsstörungen (16%), Beckenabszesse (16%) und abdominale Wundinfektionen (8%).

Sauer et al 2004 geben eine Gesamtrate an postoperativen Komplikationen von 36% der vorbehandelten Patienten an (Anastomoseninsuffizienz 11%, sakrale Wundheilungsstörung 10%, postoperative Blutung 3%, Ileus 2%). Diese Ergebnisse unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Vergleichsgruppe. Bei Martling et al 2001 betrug die postoperative Komplikationsrate 41% in der vorbehandelten Gruppe und war statistisch signifikant erhöht im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne neoadjuvante Radiotherapie mit 28%. Hauptsächlich lag das an vermehrtem Auftreten von Wundinfektionen in der bestrahlten Patientengruppe. Die Todesrate bis zu 30 Tagen nach der Operation lag bei 2% vs 1% (n.s.). Onaitis et al 2001 publizierten eine postoperative Komplikationsrate von 22%, vor allem Wundinfektionen, Dünndarmileus und Aufplatzen der Wunde. Bei 9% der Patienten kam es zur Anastomoseninsuffizienz. Pahlman et al 1997 (Swedish rectal cancer trail) geben lediglich eine Mortalitätsrate im Krankenhaus von 4% an. Kapiteijn et al beschreiben zwar, dass die präoperativ behandelten Patienten bei der Operation etwas mehr Blutverluste erlitten, jedoch gab es bei ihnen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer Mortalität und Morbidität.

In den übrigen Studien werden postoperative Komplikationen zwischen 6% (Gambacorta et al 2004) und 39% (Rödel et al 2003) angegeben (29% Uzedun et al 2002, 38% Tjandra et al 2001). Das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen wird zwischen 4% (Gambacorta

et al 2004 und Chau et al 2003) und 10,5% (Uzedun et al 2001) publiziert (5% bei Rau et al 2001, Theodoropoulos et al 2002 und Gerad et al 2003, 6% bei Rödel et al 2003). Bosset et al 2000 beschreiben einen perinealen Wundinfekt bei 33% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Ansonsten finden sich in den publizierten Studien ähnlich postoperative Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Blasenfunktionsstörungen und Abszesse.

3.3 Tumorregression

Als ein Ziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie steht die Regression des Primärtumors im Vordergrund. In unserer Studie konnten wir eine subtotale Rückbildung mit weniger als 10% vitaler Tumorzellen des ursprünglichen Tumors durch die Vorbehandlung bei 41% der Patienten erreichen. Bei 14% der Patienten erzielten wir ein komplettes Ansprechen mit Tumorfreiheit (complete response) durch präoperative Radiochemotherapie. Während sich die Hypothese eines down-stagings von Patienten mit Stadium III in Richtung Stadium II bestärkte, wurde in unserer Studie ein down-sizing des Primärtumors sicher erreicht.

Tabelle 28 faßt die publizierten Fakten bezüglich der Tumorregression nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom in einer Synopse zusammen.

Tabelle 28: Synopse zur Tumorregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

Autor, Jahr	Tumorregression
Pahlman et al 1997	Mehr Patienten hatten einen Tumor in Dukes Stadium A oder B in der RTX+OP Gruppe als in der alleinige-OP Gruppe, statistisch signifikant, am ehesten auf down-staging zurückzuführen
Kapiteijn et al 2001	cR 2% aller Patienten beider Arme
Rau et al 1998	T-Kategorie Rückbildung 17/32 53%, für uT4-Tumoren hohe Zurückdrängung der Organinfiltration (8 von 10) 80%, down-staging bei uT3-Tumoren bei (9 von 22) 40%, komplette Remission des Primärtumors bei (5 von 32 Patienten) 16%, Responderate von 59% (22 von 37 Patienten), cR Rate (5 von 37) 14%
Horie et al 1999	-----

Bosset et al 2000	Sterilisationsrate (kein Tumor, keine befallenen Lymphknoten) 15,6%
Martling et al 2001	Signifikantes down-staging in Richtung früherer Dukes Stadien nach praoperativer Radiotherapie
Janjan et al 2001	Tumor down-stgng 62%, cR 27%, T-Kategorie-Rückbildung 44% der down staged Patienten, Tumorprogression 3%
Onaitis et al 2001	57% der Stadien II Pat zeigten down-stagig, davon 26% (6Pat) T0; 82% der Stadien III Pat zeigten down-staging, davon 20% (8Pat) T0; cR 10%
Tjandra et al 2001	Patholog. cR 16%, Stadium I 18%, Stadium II 24%, Stadium III 42%; CT down-staging 45% partiell, 14% komplett
Rullier et al 2001	Tumor down-staging 42% (18/43), cR 9% (4/43), pR 33% (14/43), 3 Pat tumor down-staging ohne nodales down-staging; Gesamt Tumor down-staging-Rate 49%
Theodoropoulos et al 2002	cR 18%, hier kein Rez während Nachbeobachtungszeit; Tumor down-staging 41%; 42 Pat N+, davon 27 Pat kein Nachweis von Lymphknotenbeteiligung mehr; Lymphknoten down-staging 64%; Gesamtansprechensrate 51%
Uzedun et al 2002	cR: T3 50% (16 von 32), T4 17% (1 von 6), cR gesamt: 45%; postoperativ histologisch bestätigtes down-staging 60% (23Pat); 3 Pat Tumorreduktion, aber bestehende positive Lyphknoten; bei 2 Ptienten im Stadium IV neoadj RCTX völlig erfolglos
Reerink et al 2003	pT0: cR 18%, pT1-2 21%, pT3-4 62% der 34 operierten Patienten
Chau et al 2003	cR 4%, down-staging 74%, kein Patient hatte während der Studie Tumorprogression
Gerad et al 2003	cR 15%, wenige Tumorzellen 30%, komplette/fast komplette Response 45%
Rödel et al 2003	cR 19%, gute Regression 39%, angemessene Regression 23%, minimale Regression 19%
Brown et al 2003	cR 24%, nCR 76%, mehr Stadium III in der nCR Gruppe
Mendenhall et al 2003	Pat der late era hatten signifikant mehr patholog down-staging des Primärtumors 58%, Vorkommen von negativen Lymphknoten war in beiden Gruppen gleich
Gambacorta et al 2004	Gesamt-Ansprechens-Rate 89%, pR 83%, cR 6%, wenig Ansprechen 9%, Tumorprogression 0%, 24% (13 Patienten) pT0
Sauer et al 2004	cR 8%, positive Lymphknoten TNM III 25%, signifikante Verschiebung in Richtung früherer TNM-Stadien

Im Swedish Rectal Cancer Trail 1997 wird berichtet, dass mehr Patienten aus der Gruppe mit Radiotherapie und anschließender Operation behandelten Patienten einen Tumor im

Dukes Stadium A und B hatten als in der Gruppe der alleinig mit Operation behandelten Patienten. Es handelte sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied, der am ehesten auf down-staging zurückgeführt wurde.

Kapiteijn et al 2001 publizierten lediglich, daß bei 2% der Patienten im resezierten Präparat kein Tumor gefunden wurde, obwohl durch eine präoperative Biopsie ein Adenokarzinom nachgewiesen worden war. Allerdings werden keine Angaben darüber gemacht, ob es sich hierbei tatsächlich um neoadjuvant vorbehandelte Patienten handelt.

Bei Martling et al 2001 finden sich keine Angaben zur Tumorregression.

Janjan et al 2001 geben jedoch ein komplettes Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie bei 27% der Patienten an. Sie berichten über den histopathologischen Beweis für Tumor down-staging bei 62% der Patienten, ohne jedoch genauer zu belegen, wie dieser Beweis aussieht. Des Weiteren beschreiben sie eine Tumorprogression bei nur 3% der Patienten.

Bei Onaitis et al 2001 liegt die Rate des vollständigen Ansprechens bei 10%. 57% der Stadium II Patienten zeigten down-staging, wovon 26% als T0 klassifiziert wurden. Bei den Stadium III Patienten wurde sogar ein down-staging bei 80% der Patienten erreicht, wovon 20% als T0 klassifiziert wurden. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit unserer Hypothese, dass besonders Patienten im Stadium III von der neoadjuvanten Radiochemotherapie profitieren, da es hier offensichtlich gehäuft zu down-staging und auch komplettem Ansprechen zu kommen scheint.

Bei Sauer et al 2004 kam es bei 8% der Patienten zum kompletten Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Auch in dieser Studie wird über eine signifikante Verschiebung in Richtung früherer TNM-Stadien gesprochen. Im Vergleich zur postoperativ behandelten Patientengruppen mit 40%, hatten in der neoadjuvant vorbehandelten Studiengruppe nur 25% der Patienten positive Lymphknoten und damit TNM-Stadium III.

In den anderen Studien liegt das histopathologische Ansprechen auf die jeweilige präoperative Therapie zwischen 4% (Chau et al 2003) und 24% (Brown et al 2003, 6% bei Gambacorta et al 2004, 9% bei Rullier et al 2001, 14% bei Rau et al 1998, 15% bei Gerad et al 2003, 16% bei Tjandra et al 2001, 18% bei Theodoropoulos et al 2002 und Reerink et al 2003, 19% bei Rödel et al 2003). Uzcudun et al 2002 publizierten eine komplette

Ansprechensrate von sogar 50% bei den als T3 und von 17% bei den als T4 klassifizierten Tumoren. Diese herausragenden Ergebnisse könnten jedoch durch das relativ kleine Patientenkollektiv verzerrt worden sein. Bosset et al 2000 sprechen von einer Sterilisationsrate (kein Tumor, keine befallenen Lymphknoten) von 15,6%, allerdings werden keine genauen Angaben zur Tumorregression gemacht. Es bleibt also fraglich, ob es sich hierbei um ein komplettes Ansprechen im Sinne einer complete response, wie in den übrigen Studien handelt.

Die Hypothese, dass eine intensivere Chemotherapie eine bessere complete response mit sich bringt, lässt sich mittels der Analyse der genannten Studien nicht stützen.

Tumor down-staging wurde in den übrigen Studien bei 41% (Theodoropoulos et al 2002) bis 74% (Chau et al 2003) der Patienten erreicht (49% bei Rullier et al 2001, 60% bei Uzcudun et al 2002). Mendenhall et al 2003 veröffentlichten, dass die Patienten, die in der sogenannten späten Ära neoadjuvant vorbehandelt worden waren, signifikant mehr histopathologisches down-staging des Primärtumors zeigten als die Patienten der frühen Behandlungsära. Dies spricht für eine Lernkurve mit Verbesserung der neoadjuvanten Therapie.

Rau et al 1998 fanden insbesondere für uT4-Tumoren eine hohe Zurückdrängung der Organinfiltration in 80% der 10 beschriebenen Fälle. Die down-staging Rate für Patienten mit uT3-Tumoren lag dagegen nur bei 41% der 22 Fälle. Aber auch hier sei noch einmal auf das kleine Patientenkollektiv von nur 37 Patienten hingewiesen.

3.4 Auftreten von Rezidiven

Um das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen genauer einschätzen zu können, werden nur die kurativ, d.h. R0-resezierten Patienten untersucht. Während in unserer Studie nur 6,1 % der neoadjuvant vorbehandelten und R0-resezierten Patienten ein Lokalrezidiv bekamen, waren es im Vergleichskollektiv mit 15,3 % fast drei mal so viele. Hinsichtlich der Fernmetastasen zeigte sich zwischen den beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied (20,2% vs. 29,7%; n.s.).

In Tabelle 29 werden die Angaben über das Auftreten von Rezidiven nach neoadjuvanter Radiochemotherapie der einzelnen analysierten Studien zusammengefaßt.

Tabelle 29: Synopse zum Auftreten von Rezidiven nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

Autor, Jahr	Auftreten von Rezidiven
Pahlman et al 1997	28% der (454) kurativ behandelten Patienten hatten ein Rezidiv. 5% (22Pat) nur Lokalrez, 19% (84Pat) nur Fernmetastasen, 4% (19Pat) Lokalrez u Fernmetastasen; signifikante Reduktion der Lokalrez Rate in allen Dukes-Stadien bei praeop RTX
Kapiteijn et al 2001	2,4% Lokalrez u 14,8% Fernmetastasen nach 2 Jahren; eine signifikant günstige Auswirkung in Hinsicht des Auftretens von Lokalrezidiven hatte die praeop RTX für Tumoren der TNM Stadien II und III;.....
Rau et al 1998	Von den 27 R0-resizierten Patienten entwickelten 22% (6Pat) innerhalb 1,5 Jahren Fernmetastasen und 3% (1Pat) ein Lokalrezidiv innerhalb von 5 Jahren
Horie et al 1999	Die kumulative 5-Jahres-Lokalrezfrei-Rate war signifikant günstiger für die Patienten mit praeop RCTX und Chirurgie als für die Vergleichsgruppe (95,7% vs 62,4%); 3% (1Pat) Lokalrez; Die kumulative 5-Jahres-Fernmetastasenfrei-Rate war jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (74,9% vs 69,3%)
Bosset et al 2000	Lokalrez 1,8%: kein Pat der R0-Resezierten, 1 Pat der R1-Resezierten; Fernmetast 19%: 9 Pat der R0-Res, 2 Pat der R1-Res; Beides 1,7%: 1 Pat der R0-Res
Martling et al 2001	Nach kurativer OP: Dukes A 6%, Dukes B 16%, Dukes C 21%; Fernmetastasenrate n.s. zwischen beiden Gruppen
Janjan et al 2001	-----
Onaitis et al 2001	7 Pat (5%) hatten ein Lokalrez; rechnerische 5-Jahres Lokalrez Rate 10%
Tjandra et al 2001	-----
Rullier et al 2001	Lokalrez-Rate nach 30 Monaten 2% (1/43Sphinktererhaltende); dabei handelte es sich um einen Patienten mit GD 40 Gy und 5-FU Bolus ohne down-staging; Fernmetastasen bei 4 Pat 9,3%
Theodropoulos et al 2002	Lokalrez 3,4%, Fernmetastasen 6,8%, Gesamt-Rez-Rate 10% (9 von 88), jedoch keine Angaben über R0-Resektion

Uzedun et al 2002	Lokalrez 8% (3Pat mit inkompletter Tumorresekt, entdeckt nach 5-6 Monaten nach OP), Fernmetastasen 5% (2Pat); Lokale Kontroll-Rate 92%
Reerink et al 2003	Lokalrez 14% (3Pat) der pT3-4; Fernmetast 47% (10Pat) der pT3-4, 5% (1Pat) pT0-2; jedoch nicht nach Radikalität der Resektion geordnet
Chau et al 2003	2 Pat Lokal Rez, 9 Pat Fernmetras, 1 Pat beides; Lokarez-Rate 8%, Fernmetastasenrate 28%
Gerad et al 2003	Noch keine Lokalrez/Fernmetastasen, kurze Nachbeobachtungszeit!
Rödel et al 2003	-----
Brown et al 2003	8 Pat Lokalrez (9%), 7 Pat Fernmetastasen (8%)
Mendenhall et al 2003	Lokalrezidivfreiers Überleben nach 5 Jahren 85% für alle Patienten, das gleiche für Patienten der late und early era
Gambacorta et al 2004	8 von 54 Pat Rez.: 1 Lokalrez, 6 Fernmetast, 1 Lokalrez u Fernmetastasen; Lokalrez 4%, Fernmetastasen 13%, jedoch keine Angaben über R0-Resektion
Sauer et al 2004	Lokalrez 4%, Fernmetastasen 24%; 102 von 405 Pat Rez, 77 Todesfälle; kumulatives auftreten von Rez nach 5 Jahren: Lokalrez 6%, Fernmetast 36%. postop. behandelte Pat: Lokalrez. 9%, Fernmetastasen 25%

Der Swedish Rectal Cancer Trail publizierte 1997 für sein neoadjuvant vorbehandeltes Studienkollektiv eine Rezidivrate von 28% der kurativ behandelten Patienten. 5% dieser Patienten hatten ein alleiniges Lokalrezidiv, 19% nur Fernmetastasen und 4% der Patienten sowohl Fernmetastasen, als auch ein Lokalrezidiv. Die Lokalrezidivrate des durch alleinige Operation behandelten Patientenkollektivs lag mit 13% bei mehr als dem Doppeltem. Die Fernmetastasenrate lag jedoch im Vergleichskollektiv bei nur 14%, aber dem gegenüber hatten 10% sowohl Fernmetastasen, als auch ein Lokalrezidiv. In dieser Studie konnte bei den mit präoperativer Radiotherapie vorbehandelten Patienten also ebenfalls eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate in allen drei Dukes Stadien gefunden werden.

Die holländische Studie von Kapiteijn et al 2001 publizierte für das Auftreten von Rezidiven ihre Ergebnisse für alle makroskopisch komplett, mit den als R1-beurteilten Patienten. Nach einer Nachbeobachtungszeit von nur zwei Jahren gibt sie für ihr durch Radiotherapie vorbehandeltes Studienkollektiv eine Lokalrezidivrate von 2,4% und eine

Fernmetastasenrate von 14,8% an. Im Vergleich dazu lagen die jeweiligen Ergebnisse des durch alleinige Operation behandelten Patientenkollektivs bei 8,2% und 16,8%. Es wurde also ebenfalls eine signifikant günstige Auswirkung durch die präoperative Radiochemotherapie in Hinblick des Auftretens von Lokalrezidiven für Tumoren der TNM Stadien II und III aufgezeigt. Für TNM Stadium I und V konnte dieser Effekt jedoch nicht beobachtet werden.

Auch Martling et al 2001 geben für ihre neoadjuvativ bestrahlten und kurativ operierten Patienten weitaus bessere Lokalrezidivraten an, als für die nur durch Operation behandelten Patienten (13% vs 27%). Nach Dukes Stadien eingeteilt publizierten sie für Dukes A 6% vs 9%, Dukes B 16% vs 34%, und für Dukes C 21% vs 37%. Auch sie konnten für die Fernmetastasenrate keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven feststellen (27% vs 32%).

Onaitis et al 2001 veröffentlichten in ihrer Studie, daß 5% der Patienten ein Lokalrezidiv erlitten. Da nicht auf eine etwaige R0-Resektion eingegangen wird, muß davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesen nicht unbedingt um kurativ operierte Patienten handelt. Daraus ergab sich eine rechnerische 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 10%.

Auch Sauer et al 2004 erzielten durch ihre neoadjuvante Radiochemotherapie eine Lokalrezidivrate von nur 4%. Dem gegenüber steht bei den durch postoperative Radiochemotherapie behandelten Patienten eine Lokalrezidivrate von mehr als dem Doppelten, nämlich 9%. Das Auftreten von Fernmetastasen war dagegen in beiden Kollektiven annähernd gleich und lag bei 24% und 25%.

Bei Bosset et al 2000 erlitten 1,8% der R0-resezierten Patienten ein Lokalrezidiv und 19% Fernmetastasen.

Brown et al 2003 erzielten dagegen mit ihrem großen Patientenkollektiv von den zuvor untersuchten Studien abweichende Ergebnisse. Alle Patienten waren R0-reseziert worden und ihre Lokalrezidivrate lag bei 9%, ihre Fernmetastasenrate bei nur 8%.

Rau et al 1998 publizieren, daß von den R0-resezierten Patienten nur 3% ein Lokalrezidiv innerhalb von 5 Jahren entwickelten und 22% Fernmetastasen innerhalb von 1,5 Jahren. Allerdings ist hierbei nur die Rede von 27 R0-resezierten Patienten, die außerdem noch mit Hyperthermie behandelt worden waren.

Horie et al 1999 geben für ihr kleines Studienkollektiv von 29 Patienten eine Lokalrezidivrate von 3% an. Es werden jedoch keine Angaben zu Ergebnissen der jeweiligen Resektion in Bezug auf makroskopische und mikroskopische Tumorfreiheit gemacht. Die kumulative 5-Jahres-Lokalrezfrei-Rate war signifikant günstiger für die Patienten mitpräoperativer Radiochemotherapie und Chirurgie, als für die Vergleichsgruppe mit alleiniger Chirurgie (95,7% vs 62,4%). Jedoch war die kumulative 5-Jahres-Fernmetastasenfrei-Rate nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (74,9% vs 69,3%).

Die Angaben zu Lokalrezidiv und Fernmetastasen in den übrigen Studien sind leider größtenteils sehr uneinheitlich. Bei Rullier et al 2001, Theodoropoulos et al 2002, Reerink et al 2003, Chau et al 2003, Mendenhall et al 2003 und Gambacorta et al 2004 werden entweder keine Angaben über etwaige R0-Resektion gemacht, oder die Patienten wurden für die Ergebnisaufstellung nicht nach Radikalität der Resektion geordnet. Deswegen können sie hier nicht in die Untersuchung miteinfließen.

Folglich scheint die neoadjuvante Radiochemotherapie im Bezug auf das Auftreten von Lokalrezidiven sowohl der alleinigen operativen Behandlung, als auch einer postoperativen adjuvaten Radiochemotherapie überlegen zu sein. In Hinblick auf das Auftreten von Fernmetastasen zeigt keine der beiden Therapieansätze einen entscheidenden Vorteil. Die Fernmetastasenrate liegt meist um 20%.

3.5 Gesamtüberlebensdaten

Durch unsere Studie konnten wir zeigen, dass sich das rezidivfreie Überleben durch neoadjuvante Radiochemotherapie verbessern läßt. Allerdings ist in Hinblick auf das Gesamtüberleben nur ein tendentieller Vorteil erkennbar. In unserer Studie erzielten wir ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 79,5%. Das 5-Jahres-Rezidivfreie-Überleben lag bei 75,6%.

In Tabelle 30 sind die publizierten Überlebensdaten der analysierten Studien nach neoadjuvanter Radiochemotherapie aufgelistet.

Tabelle 30: Synopse der Überlebensdaten der analysierten Studien nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

Autor, Jahr	Gesamtüberleben und Überlebensdaten
Pahlman et al 1997	Gesamtüberleben und Karzinom-spezifisches. Überleben nach kurativer Resektion war signifikant höher in der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe; 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 58% vs 48%, Radiotherapie war also mit einer Verbesserung von 21% verbunden
Kapiteijn et al 2001	2-Jahres-Gesamtüberleben 82% (im Vergleich der OP-allein Gruppe 81,8%)
Rau et al 1998	4-Jahres-Gesamtüberleben 65%, 4-Jahres-krankheitsfreies Überleben 57%
Horie et al 1999	Kumulative 5-Jahres-Überlebensrate 80.1% (besser als die der Patienten mit alleiniger Operation),
Bosset et al 2000	5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 60%; 21 Todesfälle (11 Pat Rektum Ca)
Martling et al 2001	Median follow up 8,8 Jahre; Gesamt-Überleben 39%, nach kurativer Resekt 46 % signifikant gebessert; Tod durch Rektum Ca wurde signifikant gebessert
Janjan et al 2001	-----
Onaitis et al 2001	5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 78%, 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate 74%
Tjandra et al 2001	-----
Rullier et al 2001	3-Jahres-Gesamtüberlebensrate 85%, 3-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate 85%
Theodoropoulos et al 2002	Gesamtüberleben der cR Patienten nach 5 Jahren 100%; Gesamtüberleben ohne cR nach 2 Jahren 89,3% und nach 5 Jahren 82,5%
Uzedun et al 2002	3-Jahres-Krankheitsfreies-Überlebensrate 83%, 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate 90%; 4 Todesfälle (10,5%): 3 Tumorprogression, 1 Schlaganfall
Reerink et al 2003	Median Gesamt-Überleben 76 Monate (6,3 Jahre)
Chau et al 2003	6 Todesfälle durch Tumorprogression 17%, 1-Jahres-gesamt-Überleben 93,5%, 2-Jahres-gesamt-Überleben 70,3%
Gerad et al 2003	Keine Todesfälle; kurze Nachbeobachtungszeit
Rödel et al 2003	-----
Brown et al 2003	2-Jahres- / 5-Jahres-Gesamt-Krebspezifisches-Überleben: CRP: 95,2% / 95,5%; NCRP 94,6% / 74,4%; CRP: 1 krebsbezogener Todesfall, NCRP: 9 krebsbezogene T. 2-Jahres-krankheitsfreies-Überleben CRP: 95,2%, NCR 82,1%

Mendenhall et al 2003	5-Jahres-Überlebensrate 87%, signifikant gebessert für Patienten der late era
Gambacorta et al 2004	-----
Sauer et al 2004	Todesfälle: 77 vs 80 Patienten 5-Jahres-Gesamtüberleben 76% 5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben 68%

Auch der Swedish Rectal Cancer Trail publizierte 1997, dass im neoadjuvant vorbehandelten Patientenkollektiv sowohl das Gesamtüberleben aller Patienten, als auch das Krebspezifische-Überleben der Patienten mit kurativer Resektion signifikant höher war, als bei den durch alleinige Operation behandelten Patienten. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der vorbestrahlten Studiengruppe lag bei 58% vs 48% des Vergleichskollektivs. Die neoadjuvante Radiotherapie war also mit einer Verbesserung von 21% verbunden.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von nur 24 Monaten konnten Kapiteijn et al 2001 keinen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens ihrer beiden Patientenkollektive feststellen. Das 2-Jahresgesamtüberleben lag jeweils bei 82%.

Onaitis et al 2001 publizierten eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 78%. Ihre 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate lag bei 74%. Auch hier stellten sich kein signifikanter Unterschied heraus.

Ähnliche Ergebnisse publizierten auch Sauer et al 2004. Ihre 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 76%, ihre 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate bei 68%.

Martling et al 2001 publizierten ein Gesamt-Überleben von 39% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,8 Jahren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur nicht vorbestrahlten Vergleichsgruppe mit einem Gesamt-Überleben von 36%. Allerdings wurde eine signifikante Verbesserung der Gesamt-Überlebensrate nach kurativer Operation deutlich. Sie lag beim Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Radiotherapie bei 46% und beim nicht bestrahlten Vergleichskollektiv bei nur 39%. Die Todesfallrate auf Grund von Rektumkarzinom wurde durch präoperative Radiotherapie also signifikant gebessert.

Horie et al 1999 geben eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate ihrer mit Radiochemotherapie und nachfolgender Operation behandelten Patienten von 80,1% an. Diese war besser als die der durch alleinige Operation behandelten Patienten von 59,8%.

Bosset et al 2000 veröffentlichte dagegen eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von nur 60%, da 21 Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren verstarben, 11 davon an Rektumkarzinom, 4 Patienten erlitten einen unerwarteten Tod und die restlichen 5 verstarben wegen anderer Ursachen.

Mendenhall et al 2003 geben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87% für ihre Patienten der "späten Ära" an. Im Vergleich zur 5-Jahres-Überlebensrate von 58% für Patienten der "frühen Ära", zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Behandlung in der "späten Ära".

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit komplettem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie war bei Theodoropoulos et al 2003 100%. Bei den Patienten ohne vollständiges Ansprechen lag es bei nur 82,5%. Auch hier wird der positive Effekt der Radiochemotherapie deutlich.

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das 5-Jahres-Krebspezifische-Überleben wurden von Brown et al publiziert. Es lag bei Patienten mit komplettem Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie bei 95,5%, bei den Patienten, die nicht vollständiges Ansprechen gezeigt hatten bei 74,4%.

Auch bei Rau et al 1998 war das 4-Jahres-Gesamtüberleben mit 65% besser als das 4-Jahres-Krankheitsfreie-Überleben mit 57%.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten zeigen sich bei Rullier et al 2001 noch keine Unterschiede, denn sowohl die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate, als auch die 3-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate liegen beide bei 85%.

Bei Uzcudun et al 2002 dagegen sind nach 36 Monate schon deutliche Hinweise zur Bestätigung unserer Hypothese erkennbar, denn die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate wird mit 90% angegeben, während die 3-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate bei 85% liegt. Auch hier scheint die neoadjuvante Radiochemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu bewirken, während das rezidivfreie Überleben nicht verbessert werden konnte.

3.6 Prognosefaktoren

Wir konnten in unserer Studie sowohl den nodalen Status (pN), als auch den Grad der Tumorregression als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren.

Lediglich Rau et al 1998 äußerten sich zu signifikanten prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Es handelte sich hierbei um histopathologische Merkmale wie Nodalsstatus (ypN0/ypN+) mit einem progressionsfreien 3-Jahres-Überleben von 95% vs 25% ($p < 0,001$), Infiltration von Lymphgefäßen (L0/L1) mit 75% vs 30% ($p = 0,015$) und Gefäßinfiltrationen (V0/V1) mit 70% vs 0% ($p = 0,0008$).

V) Zusammenfassung

Ziel dieser prospektiven unizentrischen Phase II Studie war es, den Effekt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom in Bezug auf das Auftreten von Lokalrezidiven und auf das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen. Besonders analysiert wurden daneben die Durchführbarkeit und Vertäglichkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie, die Operationsergebnisse sowie das histopathologische Ansprechen.

Dazu wurde ein neoadjuvant vorbehandeltes Studienkollektiv (n=104) einem historischen Vergleichskollektiv (n=114), das mit einer postoperativen Radiochemotherapie nach dem NCI-Schema behandelt worden war, gegenübergestellt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie von den Patienten gut toleriert und vertragen wurde. Bei 18 von 104 Patienten (17%) musste die Chemotherapie aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen abgebrochen werden. 6 Patienten (6%) wurden wegen Kardiotoxizität von der 5-FU-Therapie ausgeschlossen.

77 % der Studienpatienten erhielten jedoch die komplette Chemotherapie. Bei 90 % der Patienten konnte mehr als 50 % der 5-FU-Dosis verabreicht werden.

Bei lediglich einem Patienten musste die Radiotherapie bei einer Gesamtdosis von 39 Gy aufgrund einer Ulcus ventrikuli Perforation abgebrochen werden.

Insgesamt zeigte sich eine geringe Komplikationsrate der neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Hinsichtlich der lokalen Operationsradikalität ließen sich keine Unterschiede in den beiden Gruppen nachweisen. Die komplette chirurgische Entfernung des Primärtumors (R0-Resektion) gelang sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe in 97 % der Fälle.

Auch die Rate der abdomino-perinealen Rektumexstirpationen war mit etwa 30 % annähernd gleich.

Allerdings konnte in dieser Studie für die Tumorlokalisierung im distalen Rektumdrittel eine deutlich höhere Spinktererhaltungsrate mit 31 % vs 7 % erzielt werden.

In der Studiengruppe wurden signifikant weniger multiviszzerale Resektionen durchgeführt.

Die postoperativen Gesamtkomplikationsraten waren mit 42% im Studienkollektiv versus 46% im Vergleichskollektiv bei beiden Patientenkollektiven etwa identisch.

Bei 14 (14%) der 102 neoadjuvant vorbehandelten Patienten wurde eine komplette Tumorregression erzielt. Bei insgesamt 42 (41 %) Patienten fand sich eine subtotale Rückbildung mit weniger als 10% vitalen Tumors.

Das Studienkollektiv wies im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verringerung der Tumorgröße und -fläche auf. Folglich wurde ein „Downsizing“ erreicht. Ein „Downstaging“ war tendenziell erkennbar.

Die Lokalrezidivrate nach erfolgter R0-Resektion war nach neoadjuvanter Radiochemotherapie deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. Im Studienkollektiv lag die Lokalrezidivrate der R0-Resezierten bei 6% versus 15% im Vergleichskollektiv und konnte damit beinahe um das 3-fache gesenkt werden.

In Hinblick auf die Fernmetastasenrate konnte keine Verbesserung aufgezeigt werden. Sie liegt unverändert bei etwa 20 %.

Durch die Studie konnte gezeigt werden, dass sich das rezidivfreie Überleben durch neoadjuvante Radiochemotherapie verbessern lässt. In der Studiengruppe lag das rezidivfreie 5-Jahresüberleben bei 75,6%, in der Vergleichsgruppe nach postoperativer Radiochemotherapie bei 66,1%.

In Hinblick auf das Gesamtüberleben ist ein tendenzieller Vorteil erkennbar. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lag in unserer Studie bei 79,5% im Vergleich zu 78,2% nach postoperativer Radiochemotherapie.

Zu den unabhängigen Prognosefaktoren zählen der nodale Status und der Grad der Tumorregression.

Zusammenfassend konnte diese Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom die Ergebnisse der deutschen multizentrischen Studie zur adjuvanten versus neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom der CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al 2004) bestätigen.

Ausblick

Mittlerweile wird auf Grund der deutlichen Senkung der Lokalrezidivrate sowie der Tumorregression und der damit verbundenen verbesserten Resektabilität die neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen resektablen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten als Therapiestandard empfohlen.

VI) Literaturverzeichnis

Becker K., Müller J.D., Schuhmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.K. Höfler H.: Histomorphology and Grading of Regression in Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy.
Cancer 2003; 98: 1521-1530

Bosset J., Magnin V., Maingon P., Pelissier E., Mercier M., Chaillard G., Horiot J.: Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(2): 323–327

Brown C.L., Terner C.A., Thorson A.G., Christensen M.A., Blatchford G.J., Shashidharan M., Haynatzki G.R.: Response to Preoperative Chemoradiation in Stage II and III Rectal Cancer.
Dis Colon Rectum 2003; 46(9): 1189-1193

Bruch H.-P., Schwander O.: Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Standard der totalen mesorektalen Exzision
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 104- 111

Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M.: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis.
JAMA 2000; 284: 1008–1015

Chau I., Allen M., Cunningham D., Tait D., Brown G., Hill M., Sumpter K., Rhodes A., Wotherspoon A., Norman A., Hill A., Massey A., Prior Y.: Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation in an effective strategy in locally advanced rectal cancer.
Brit J Cancer 2003; 88: 1017-1024

Church J.M., Gibbs P., Chao M.W., Tjandra J.J.: Optimizing the outcome for patients with rectal cancer.
Dis Colon Rectum, March 2003; 46(3): 389–402

Colorectal Cancer Collaborative Group:
Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials
The Lancet, 2001 Oct 20; 358(9290): 1291-1304

Cox D.R.: Regression models and life-tables.
J R Stat Soc 1972; 34: 187-220

Degen L.P. und Beglinger C.: Präoperatives Staging des Rektumkarzinoms
In: Rektumchirurgie: Sphinktererhaltung und Rektumersatz
Hrsg.: von Flüe M., Harder F.; Springer, 1997, S. 35- 41

Dworak O.: Staging und Metastasenstraßen unter besonderer Berücksichtigung des Mesorektums
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M.W., Heald R.J., Maurer C.A., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 27-32

Eigler F., Gabbert H., Herfarth C., Hermanek P., Hohenberg W., Hossfeld D.K., Junginger T., Kruck P., Meyer H.J., Pichlmaier H., Sauer R., Stock W.: Leitlinien zur Therapie des Rektumkarzinoms
In: Grundlagen der Chirurgie, Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heft 4/1997

Enker W.E., Laffer U.T.: Standardisierte Operationen gewährleisten optimale Therapie beim Rektumkarzinom. Situation in den Vereinigten Staaten
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 112- 121

Fearon E.R., Vogelstein B.: A genetic model for colorectal tumorigenesis
Cell 1990 Jun 1; 61(5): 759-767

Frenken M., Schellen B., Ulrich B.: Endosonographie des Rektums
Stellenwert für das Staging des Rektumkarzinoms
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 73-81

Gambacorta M.A., Valentini V., Morganti A.G., Mantini G., Micciche F., Ratto C., Di Miceli Dario, Rotondi F., Alfieri S., Doglietto G.B., Vargas J.G., De Paoli A., Rossi C., Cellini N.: Chemoradiation with Raltitrexed (Tomudex) in Preoperative treatment of stage II-III respectable Rectal Cancer: A phase II study.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2004; 60(1): 130-138

Gerard J.-P., Chapet O., Nemoz C., Romestaing P., Mornex F., Coquard R., Barbet N., Atlan D., Adeleine P., Freyer G.: Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer With High-Dose Radiation and Oxaliplatin. Containing Regime: The Lyon R0-04 Phase II Trial.
J Clin Oncol 2003; 21(6): 1119-1124

Haensch W., Slisow W.: Prognostische Faktoren des Rektumkarzinoms
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 43- 51

Heald RJ: The „holy pale“ of rectal surgery.
J Roy Soc Med 1988; 81: 503- 508

Hermanek P.: Qualität der Chirurgie aus der Sicht des Pathologen
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 211- 219

Herzog U.: Epidemiologie und Pathogenese des Rektumkarzinoms
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M.W., Heald R.J., Maurer C.A., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S.8-16

Hohenberger W., Nömayr A., Merkel S.: Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome
Der Internist, Springer-Verlag 2003; 44(3): 311-321

Horie H., Kashiwagi H., Konishi F., Furuta K., Ozawa A., Kanazawa K.: Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum.
Surg Today 1999; 29(10): 992–998

Janjan N., Cramer C., Feig B., Cleary K., Dubrow R., Curley S., Vauthey J.-N., Lynch P., Ellis L., Wolff R., Lenzi R., Abbruzzese J., Pazdur R., Hoff P., Allen P., Brown T., Skibber J.: Improved Overall Survival Among Responders to Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer.
Am J Clin Oncol 2001; 24(2): 107–112

Kapiteijn E., Marijnen C., Nagtegaal I., Putter H., Steup W., Wiggers T., Rutten H., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J., Leer J., van de Velde C.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.
N Engl J Med 2001; 345: 638–646

Kaplan E.L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481

Keller H., Isenberg J., Pichlmaier H.: Rektumkarzinom: Rektumamputation, Kontinenzresektion und lokale Tumorabtragung
Dt Ärzteblatt 1995; 92(47): A-3316-3321

Knöpnadel J., Althofen L., Brenner G.: Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung des Darmkrebses in Deutschland
Der Internist, Springer-Verlag 2003; 44(3): 268-277

Kockerling F., Reymond M.A., Altendorf-Hofmann A., Dworak O., Hohenberger W.: Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer.
J Clin Oncol 1998; 16(1): 324-329

Köckerling F., Gall F.: Chirurgische Standards beim Rektumkarzinom
Der Chirurg, Springer-Verlag, 1994; 65(7): 593-603

Kreis M. E., Siebeck M., Adam M., Gross M., Tympner C., Zimmermann K., Jauch K.
W.: Rektumkarzinom
In: Manual Gastrointestinale Tumore: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und
Nachsorge
Hrsg.: Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New
York, 7. Auflage 2006, S. 161- 182

Lamerz R., Stieber P., Borlinghaus P., Schmid L.: Tumormarker
In: Manual Gastrointestinale Tumore: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und
Nachsorge
Hrsg.: Tumorzentrum München, 6. Auflage 2001, S. 43- 49

Lehnert T., Kadmon M., Herfarth C.: Hereditäres kolorektales Karzinom – Ansatz zur
präventiven Chirurgie
In: Kolon- und Rektumchirurgie Kurs der DGVC. Bilanz zur Jahrtausendwende
Hrsg.: Berger H.G., Rühlend D., Siewert J.R., Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 116.
Kongreß, München, 6.-10. April 1999, S. 19-25

Liersch T., Langer C., Ghadimi B.M., Becker H.: Aktuelle Behandlungsstrategien beim
Rektumkarzinom.
Der Chirurg 2005; 76: 309-334

MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J.: Mesorectal excision for rectal cancer.
Lancet 1993; 341: 457- 460

Martling A., Holm T., Johansson H., Rutqvist L., Cedermark B.: The Stockholm II Trial
on Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma. Long-term Follow-Up of a
Population-Based Study.
Cancer 2001; 92(4): 896–902

Maurer C.A., Büchler M.W.: Mesorektale Resektion beim Rektumkarzinom: Hypothese
oder kontrollierter Benefit?
In: Kolon- und Rektumchirurgie Kurs der DGVC. Bilanz zur Jahrtausendwende
Hrsg.: Berger H.G., Rühlend D., Siewert J.R.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 116. Kongreß, München, 6.-10. April 1999, S. 58-63

Maurer C.A., Renzulli P., Büchler M.W.: Bedeutung des Sicherheitsabstandes für die
Rektumchirurgie
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 33-42

Mendenhall W.M., Vauthey J.-N., Zlotecki R.A., Marsh R.D., Copeland E.M.: Preoperative Chemoradiation for Lokally Advanced Rectal Adenocarcinoma – The University of Florida Experience.
Seminars in Surg Oncol 2003; 21: 261-264

Minsky B.: Adjuvant therapy of rectal cancer –radiation therapy considerations
In: American Society of Clinical Oncology Education Book
Editor: Perry M.C.
American Society of Clinical Oncology, 34th Annual Meeting, Spring 1998: 425–439

Mödder U., Cohen M.: Radiologische Diagnostik des kolorektalen Karzinoms
In: Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Hrsg.: Büchler M., Heald R., Maurer C., Ulrich B.; Karger Basel, 1998, S. 54- 72

NIH Consensus Conference 1990. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.
JAMA 1990; 264: 1444-1450

O'Connell M.J.: Surgical adjuvant therapy of rectal cancer: Chemotherapy considerations
In: American Society of Clinical Oncology Education Book
Editor: Perry M.C.
American Society of Clinical Oncology, 34th Annual Meeting, Spring 1998: 419–424

Onaitis M., Noone R., Hartwig M., Hurwitz H., Morse M., Jowell P., McGrath K., Lee C., Anscher M., Clary B., Mantyh C., Pappas T., Ludwig K., Seidler H., Tyler D.: Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Analysis of Clinical Outcomes from a 13-Year Institutional Experience.
Ann of Surg 2001; 233(6): 778–785

Otto H. F.: Kolon und Rektum, Kolorektale Karzinome.
In: Pathologie
Hrsg.: Böcker W., Denk H., Heitz P. U.
Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2001, 2. Auflage, S. 677-699

Peto R., Peto J.: Asymptomatically efficient Rank invariant Test Procedures.
J R Stat Soc 1972; 135: 185-207

Piedbois P., Rougier P., Buyse M., Pignon J.-P. Ryan L., Hansen R., Zee B., Weinerman B., Pater J., Leichmann C., MacDonald J., Benedetti J., Lokich J., Fryer J., Brufman G., Isacson R., Laplanche A., Levy E.: Efficacy of intravenous continuous infusion of Fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer
Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 1 (January), 1998: 301–308

Rau B., Wust P., Gellermann J., Tilly W., Hünerbein M., Löffel J., Stahl H., Riess H., Budach V., Felix R., Schlag P.: Phase-II-Studie zur präoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom.
Strahlenther Onkol 1998; 174: 556–565

Rau B., Wust P., Riess H., Schlag P.M.: Radiochemotherapie plus Hyperthermia in Rectal Carcinoma.
Schweiz Rundsch Med Prax 2001 Apr 5; 90 (14): 587-592

Rau B., Wust P., Tilly W., Gellermann J., Harder C., Riess H., Budach V., Felix R., Schlag P.M.: Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Sep 1;48(2):381-91.

Reerink O., Verschueren R., Szabo B., Hospers G., Mulder N.: A favourable pathological stage after neoadjuvant radiochemotherapy in patients with initially irresectable rectal cancer correlates with a favourable prognosis.
Eur J Cancer 2003; 39: 192-195

Riede U., von Herbay A., Schaefer H.: Dickdarm
In: Allgemeine und spezielle Pathologie
Hrsg.: Riede U., Schaefer H.
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1999, 4. Auflage, S. 718- 734

Rödel C., Grabenbauer G., Papadopoulos T., Hohenberg W., Schmoll H., Sauer R.: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer.
J Clin Oncol 2003; 21: 3098–3104

Ruf G., Hopt U., Otto F., Deschler B., Werner M., Barke A., Langer M., Schäfer O., Moser E., Brink I., Henß H.: Kolorektales Karzinom: Empfehlungen zu standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Hersg.: Tumorzentrum Freiburg am Universitätsklinikum, 4. Auflage Juni 2005

Rullier E., Goffre B., Bonnel C., Zerbib F., Caudry M., Sarie J.: Preoperative Radiochemotherapie and Sphincter-Saving Resection for T3 Carcinomas of the lower Third of the Rectum.
Ann Surg 2001; 234(5): 633–640

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 Chemoradiotherapie for Rectal Cancer.
N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740

Sauer R., Fietkau R., Wittekind C., Rödel C., Martus P., Hohenberger W., Tschmelitsch J., Sabitzer H., Karstens J.-H., Becker H., Hess C., Raab R. for the German Rectal Cancer Group: Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94.
Colorectal Disease 2003; 5: 406-415

Schalhorn A., Heinemann V.: Wann sind die neuen Therapieregime indiziert? – Moderne Ansätze in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms
Karl Demeter Verlag, Klinikarzt 2003; 32: 248-254

Schalhorn A., Siebeck M., Bumm R., Gross M., Günther B., Heiss M.M., Huber F.T., Lamerz R., Lau-Werner U., Lersch C., Roder J.D., Sackmann M., Sander R., Stieber P., Waldner H., Weber B., Wiebecke B., Zoller W.G.: Kolonkarzinome
In: Manual Gastrointestinale Tumore: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Hrsg.: Tumorzentrum München, 6. Auflage 2001, S.215-243

Siebeck M., Aust D., Gross M., Lau-Werner U., Lersch C., Ruppert R., Sackmann M., Schalhorn A., Schmidbauer S., Wilkowski R., Zimmermann F.: Rektumkarzinome
In: Manual Gastrointestinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Hrsg.: Tumorzentrum München, 6. Auflage 2001, S.244 – 265

Stallmach A., Köhne G.: Dickdarmerkrankungen, Kolorektale Karzinome.
In: Thiemes Innere Medizin
Hrsg.: Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurer H. H., Michel B.A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G.W., Wofram G., Zeitz M.
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1999, 1. Auflage, S. 591-605

Swedish Rectal Cancer Trail. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.
N Engl J Med 1997; 336: 980–987 (Erratum, N Engl J Med 1997; 336: 1539)

Theodoropoulos G., Wise W., Padmanabhan A., Kerner B., Taylor C., Aguilar P., Khanduja K.: T-Level Downstaging and Complete Pathologic Response after Preoperative Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer Result in Decreased Recurrence and Improved Disease-Free Survival.
Dis Colon Rectum 2002; 45(7): 895-903

Tjandra J., Reading D., McLachlan D., Gunn I., Green M., McLaughlin S., Millar J., Pedersen J.: Phase II Clinical Trial of Preoperative Combined Chemoradiation for T3 and T4 Resectable Rectal Cancer. Preliminary Results.
Dis Colon Rectum 2001; 44(8): 1113–1122

Ulrich B., Schütz G.: Resektionsgrenzen beim kolorektalen Karzinom
In: Kolon- und Rektumchirurgie Kurs der DGVC. Bilanz zur Jahrtausendwende
Hrsg.: Berger H.G., Rühlend D., Siewert J.R.
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 116. Kongreß, München, 6.-10. April 1999, S. 19-25

Uzcudun A., Batlle J., Velasco J., Santos M., Carpeno J., Grande A., Juberitas A., PineiromE., Olivar L., Garcia A.: Efficacy of Preoperative Radiation Therapy for Resectable Rectal Adenocarcinoma When Combined with Oral Tegafur-Uracil Modulated With Leucovorin. Results From a Phase II Study.
Dis Colon Rectum 2002; 45(10): 1349-1358

Vogelsang H., Holinski-Feder E., Gross M., Keller G., Keller M., Kopp R., Lohse P., Müller-Koch Y., Neutzling A.: Hereditäre Tumorerkrankung des Gastrointestinaltraktes
In: Manual Gastrointestinale Tumore: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Hrsg.: Tumorzentrum München, 6. Auflage 2001, S. 10-24

Wannenmacher M., Herfarth C.: Belegtes zur präoperativen Therapie des Rektumkarzinoms
Der Chirurg, Springer-Verlag 2000, 71: 1440-1446

Wolfram G.: Ernährung, Ernährungsmitbedingte Krankheiten, Dickdarmkarzinom.
In: Thiemes Innere Medizin
Hrsg.: Alexander K., Daniel W. G., Diener H.-C., Freund M., Köhler H., Matern S., Maurer H. H., Michel B.A., Nowak D., Risler T., Schaffner A., Scherbaum W. A., Sybrecht G.W., Wofram G., Zeitz M.
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1999, 1. Auflage, S. 1987- 2023

VII) Anhang

1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Genetisches Tumorprogressionsmodell der kolorektalen Karzinogenese nach Fearon und Vogelstein
- Abbildung 2: Endoluminale Sonographie
- Abbildung 3: Klassifikation des Primärtumors nach TNM (Tumorstadium und Invasionstiefe)
- Abbildung 4: Schematische Darstellung der männlichen Kleinbeckenorgane im Querschnitt
- Abbildung 5: Graphische Darstellung der Größe des Primärtumors in cm des Vergleichskollektivs und des Studienkollektivs nach neoadjuvanter RCTX
- Abbildung 6: Graphische Darstellung der Tumorfläche in cm^2 des Vergleichskollektivs und des Studienkollektivs nach neoadjuvanter RCTX
- Abbildung 7: Auftreten eines Lokalrezidivs in der Studien- und Vergleichsgruppe nach R0-Resektion
- Abbildung 8: Auftreten von Fernmetastasen in der Studien- und Vergleichsgruppe nach R0-Resektion
- Abbildung 9: Histopathologisches Ansprechen und rezidivfreies Überleben der 99 R0-resezierten Patienten der Studiengruppe
- Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben der R0-resezierten Patienten der Studien- und Vergleichsgruppe
- Abbildung 11: Gesamt-Überleben der Studien- und Vergleichsgruppe
- Abbildung 12: Gesamtüberleben der histiopathologischen Responder und Non-Responder nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (n=102)

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histopathologische Regression des Primärtumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach der Klassifikation von Becker
Tabelle 2:	Kurzfassung der empfohlenen Therapie beim Rektumkarzinom
Tabelle 3:	Adjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom nach dem NCI-Protokoll (1990)
Tabelle 4:	Ultrasonographische Stadieneinteilung
Tabelle 5:	Wahl des Resektionsverfahrens in Abhängigkeit der Tumorage
Tabelle 6:	Studienparameter
Tabelle 7:	Vollständigkeit der Radiochemotherapie der 104 Studienpatienten
Tabelle 8:	Abbruchkriterien der 5-FU Therapie
Tabelle 9:	Stadium und adjuvante Behandlung der 99 R0-resezierten Patienten des Studienkollektivs
Tabelle 10:	Stadium und adjuvante Behandlung der 111 R0-resezierten Patienten des Vergleichskollektivs
Tabelle 11:	Lokalisation und Verteilung des Rektumkarzinoms des Studienkollektivs
Tabelle 12:	Lokalisation und Verteilung des Rektumkarzinoms des Vergleichskollektivs
Tabelle 13:	Postoperative Morbidität nach Rektumresektion und nach Rektumexstirpation
Tabelle 14:	Anastomosensuffizienz nach erfolgter Rektumresektion
Tabelle 15:	Komplikationen nach Rektumresektion
Tabelle 16:	Komplikationen nach Rektumexstirpation
Tabelle 17:	Lokale Radikalität der Tumorresektion
Tabelle 18:	Postoperative histopathologische Ergebnisse beider Kollektive

Tabelle 19:	Histopathologische Regression des Primärtumors des Studienkollektivs nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach der Klassifikation von Becker
Tabelle 20:	ypT-Einteilung im Zusammenhang mit der Becker Klassifikation
Tabelle 21:	Vergleich der pT-Kategorie ohne die 14 komplett angesprochenen Patienten des Studienkollektivs
Tabelle 22:	Vergleich des Tumorstadiums ohne die 14 komplett angesprochenen Patienten des Studienkollektivs
Tabelle 23:	Ereignisse während der Nachbeobachtungszeit der R0-resezierten Patienten des Studien - und Vergleichskollektivs
Tabelle 24:	Synopse der randomisierte kontrollierte Studien zur neoadjuvanter Radiochemotherapie
Tabelle 25:	Synopse weitere Studien zur neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rectumkarzinoms
Tabelle 26:	Synopse zur Durchführbarkeit und Verträglichkeit der neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom
Tabelle 27:	Synopse zur operativen Behandlung dereinzeln Studien
Tabelle 28:	Synopse zur Tumorregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom
Tabelle 29:	Synopse zum Auftreten von Rezidiven nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom
Tabelle 30:	Synopse der Überlebensdaten der analysierten Studien nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom

VIII) Danksagung

Anlässlich der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich Herrn Univ.-Prof Dr. med. Dr. h. c. J. R. Siewert, Direktor der Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar, an dessen Klinik ich meine Doktorarbeit erstellen durfte, für die Überlassung des Themas meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. med. H. Nekarda, ehemaliger Oberarzt der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar und jetziger Chefarzt der Allgemein- und Visceralchirurgie des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen, für die kritische und geduldige Betreuung bei der Planung und Durchführung dieser Studie. Seine wertvollen Anregungen und wissenschaftlichen Erfahrungen haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Des weiteren danke ich Herrn PD Dr. med. R. Rosenberg für die tatkräftige Unterstützung sowie die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie im Journal of Surgical Oncology.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei der medizinisch technischen Assistentin Frau Carmen Marthen für ihre vortreffliche Assistenz am Computer beim Aktualisieren der Datenbank.

Mein größter Dank jedoch gilt meinen Eltern und Luc, ohne deren Unterstützung und Verständnis dies alles nicht möglich gewesen wäre.

Relevante Begleiterkrankungen: 0 Nein, Karnofsky-Index: 1Normal (100 %)					
1 Ja ASA laut Index eintragen (1 – 4)					
Herz	Lunge	Arterien	Venen	Leber	Niere
Gehirn/RM	Diabetes mellitus	Adipositas	Skelett	sonstiges	

Karnofsky-Index:	OP-Zeitpunkt / Therapie beeinflusst:
2 Leichte Allgemeinschränkung (90 - 80 %)	1 Ja OP-Zeitpunkt
3 Hauspflege/ AU (70 - 50 %)	2 Ja Therapie
4 Krankenhauspflege (40 - 30%)	3 Ja beides
5 Intensivpflege / moribund (20 - 10 %)	

Freitext:

.....

Abdominelle Voroperationen: 0 Nein	
1 Ja, ohne Bezug zur aktuellen Tumorerkrankung	2 Ja, mit Bezug zur aktuellen Tumorerkrankung
VOR OP1	VOR OP2:
Freitext:	1 Polypektomie (Rezidiv / Karzinom) 2 inkomplette offene Primärtumorresektion 3 inkomplette Lymphadenektomie 4 inkomplette Multiviszerale Resektion 5 sonstiges (Weitere Tumordokumentation als vollständige Erfassung hinsichtlich Tumorstadium und Ablauf)

Anamnese und Aufnahmebefund					
Schmerzen: 0 Nein	Blutung: 0 Nein	Allgemein: 0 unauffällig	Defäkation: 0 unauffällig	Ileus: 0 Nein	Perforation: 0 Nein
1 unspezifisch 2 lokalisiert 3 Defäkation 4 akutes Abdomen, kein Ileus	1 sichtbar 2 Hämoecult 3 Nur Anämie	1 Inappetenz 2 Gewichtsverlust 3 Tumorvorsorge	1 unregelmäßig 2 Obstipation 3 paradoxe Diarrhoe 4 imperativer Stuhldrang	1 Ja, Subileus 2 Ja, klinisch Ileus d. Tumor	1 frei 2 gedeckt

Primärtumorlokalisation:				
Loka1:	Loka2:	Multizentrisch:	0 Nein;	1 Ja

- | | |
|--------------|---------------------|
| 1 Appendix | 8 Sigma |
| 2 Coecum | 13 Rektosigmoid |
| 3 Ascendens | 9 Proximales Rektum |
| 4 Re. Flexur | 10 Mittleres Rektum |
| 5 Tranversum | 11 Distales Rektum |
| 6 Li. Flexur | 12 Analkanal |
| 7 Descendens | |

Laborwerte:

CEA	,	CA 19-9	,	CA 125	,
-----	---	---------	---	--------	---

Lebermetastasen (cM_Hep):			
0 Nein		Ja, nach Schlüssel	
1 solitär	2 <= 3 Metastasen	3 > 3 unter 50 %	4 disseminiert über 50 %

Klinisch Metastasen außer Leber (cM1):				
0 Nein		Ja, nach Schlüssel		
1 Peritoneum	2 Lymphknoten	4 Pulmo	8 Ovar	15 Andere

Freitext:

.....

Klinisches Staging		
cT (TIS=0, 1 -4)	cN (0 -3)	cM (0-1)

Vorbehandlung:	
0 Nein	

Vorbehandlung:	Vollständig:	Abbruchsgrund:	CTX-TYP:
1 RTX alleine 2 RTX/CTX 3 CTX alleine RTX-Dosis: Gy CTX-Dosis (5-FU): 1 250 mg 3 350 mg 2 300 mg	1 Ja (Beides) Nein Abbruch RTX: 2 Abbruch CTX: 3 Abbruch beides: 4 Nebenwirkungen:.....	1 Komplience 2 Allgemeininfekt 3 KM-Depression 4 Hautschäden 5 Abszeß 6 Kardiotox-5-FU 7 Sonstiges	1 5-FU diskont. alleine 2 5-FU- kontin. alleine 3 5-FU / Leukoverin 4 Xeloda 5 Folfox 6 Oxaliplatin + Capecitabin Erlanger Protokoll

Protektive Ileus-OP:	0 Keine	1 Ileostoma	2 Kolostoma	3 Laparotomie mit Stoma	4 Hartmann
-----------------------------	---------	-------------	-------------	-------------------------	------------

Primäroperation:	1 Hauseigen	2 Ausw.(3 Uni,	4 Maximal-,	5 Schwerpkt-,	6 Regelversorg.)
-------------------------	-------------	----------	--------	-------------	---------------	------------------

OP-Typ:	OP-Intention:	OP_Int2	Operateur:
1 elektiv - einzeitig	1 Resektion u. kompl. Lymphadenektomie	1 kurativ	1 Chef
2 elektiv - mehrzeitig	2 Resektion ohne kompl.Lymphadenektomie	2 palliativ	2 KonsiliarOA
3 Notfall - einzeitig	3 Lokale Exzision		3 FunktionsOA
4 Notfall - mehrzeitig	4 Stoma oder diag. Laparotomie/ -skopie mit/ohne Stoma		4 Assistent

OP1:	OP2 (Zusatz / Folge-OP):	(1 synchronen CA, 2 Nach-OP, 3 metachron<3Mo)
------	--------------------------	--

- | | |
|--|---|
| 1 Abd.-perineale Rektumampuation mit Colostoma | 14 Proktokolektomie mit Ileostoma (evtl. Pouch) |
| 2 Abd.-peranale Resektion mit colo-analer Anastomose | 15 OP n. Hartmann (Endständiges Kolostoma) |
| 3 Posteriore Rektumresektion (OP n. Mason) | 16 Transanale lokale Exzision (Vollwand) |
| 4 Tiefe ant. Rektumresektion (Anastomose unter 6 cm) | 17 Segmentresktion ohne Lymphadenektomie |
| 5 Ant. Rektumresektion (Anastomose über 6 cm) | 18 Standardsigmaresektion |
| 6 Radikale (erweiterte) Sigmaresektion | 19 Palliatives endgültiges Stoma |
| 7 Hemikolektomie li | 20 Leberresektion-synchron-therapeutisch |
| 8 Erweiterte Hemikolektomie li (Ascendorektostomie) | 21 Lungenresektion-synchron-therapeutisch |
| 9 Transversumresektion | 22 Debulking bei PC (Peritonektomie etc.) |
| 10 Hemikolektomie re | 23 (sekundäre)Lymphadenektomie |
| 11 Erweiterte Hemikolektomie re | 24 Metastasenresektion-sonstige (syn/metachron) |
| 12 Subtotale Kolektomie (Coecorektostomie) | 25 Extirpation-Rezidiv |
| 13 Totale Kolektomie (Ileorektostomie) | 26 Diskontinuitätsresektion (2 passagere Stoma) |
| | 27 Laser |

Anastomosentechnik:	Anus: Anastomosenprotektion	Lymphadenektomie:	TME: (RektumCA)
0 Keine 1 Handnaht 2 Stapler Rekonstruktion: 0 Keine 1 END-END 2 END-SEIT (2.5=peranal) 3 Pouch- (supraanale Technik) 4 Pouch- (peranale Technik)	0 Kein 1 Transversum 2 Coecalfistel 3 Stelznerrohr 4 Ileostoma	0 Keine 1 Inkomplett 2 Komplett 3 Erweitert: Paraortal/caval Ileopelvin Lig. Hepatoduodenale Inguinal	0 Nein 1 Ja, Nervenerhaltend 2 Ja,, nicht Nervenerhaltend

Multiviszzerale lokale Tumorresektion: 0 Nein 1 Ja, nach Schlüssel						
1 Bauchwand	2 Beckenwand	3 Sakrum	4 Blase	5 Ureter	6 Vagina	7 Uterus
8 Prostata	9 Samenblase	10 Ovar/Adnexe	11 Leber	12 Gallenblase	13 Milz	
14 Pankreas	15 Magen	16 Dünndarm	17 Colon	18 Niere	19 Andere Lokalisationen	
20 Hysteroadnektomie	21 Total Pelvic Exenteration	22 Gyn-Tot	23 Scrotum			

Freitext:

.....

Intraoperativer Befund:			
Tumorperforation	Peritonealkarzinose	Lebermetastasen	Leberbefund
0 Nein 1 Ja	0 Nein 1 lokal 2 Disseminiert	0 Keine 1 Solitär 2 <= 3 3 disseminiert	0 Normal 1 Fibrose 2 V.a. Zirrhose 3 Zirrhose

Lebermetastasen-Validität:			
1 Histologie	2 CT-AP	3 Sonographie	4 CT
4 Angiographie	5 Intraoperativer US	6 Makroskopie	

Leberchirurgie: 0 Nein 1 Ja OP_DATUM: / / 199			
Leber_OP:	Leber_OP_Typ:	R_Leber:	Hepatika-Port:
1 Synchron (< 3 Monate) 2 Metachron (> 3 Monate)	1 Biopsie 2 Extraantomische Resektion 3 Segmentresektion 4 <Hemihepatektomie	0 R0 1 R1 2 R2 3 Rx	0 Nein, nicht geplant 1 Ja 2 Nein; nicht möglich

Freitext:

.....

Intraoperative additive Therapie: 0 Nein 1 Ja		
CTX-Intraperitoneal:	IORT:	
1 Ja, ohne PORT 2 Ja, mit PORT	1 Ja, FLAP 2 Ja, Elektronen	IORT-Dosis:

Komplikationen: 0 Keine

Operative Komplikationen: 0 Nein 1 Ja			
Ileus mechanisch	Ileus paralytisch	Blasenfistel	Dünndarmfistel
Vaginale Fistel	Intraabd. Abszeß	Sakraler Abszeß	Sekundär-Bauch
Sekundär-Perineum	Platzbauch	Nachblutung	Blasenparese
Dysästhesien (perineal)	AP-Einheilung	Andere	

Relaparotomie:	Anast.Insuff.:	Insuff. relevant:	Port-Komplikation
1 Ja	1 Radiologisch/endoskopisch 2 (Stuhl-) Fistel (via Drainage) 4 Abszeß (neben der Anastomose) 8 Peritonitis in Folge	1 Ja	1 Dislokation 2 Infekt 3 Thrombose 4 Okklusion

Freitext:

.....

.....

.....

Allgemeine Komplikationen: 0 Nein 1 Ja			
1 Kardial	2 Pulmonal	3 Apoplex	4 Harnwege
5 Thrombo/Embolie	6 Angiologisch	7 Leber	8 Andere

Freitext:

.....

.....

.....

Antibiotika postoperativ:		
0 Nein 1 Ja	Dauer: Tage	Freitext:

Intraoperative Komplikation: 0 Nein 1 Ja, nach Schlüssel	
1 Nachresektion wegen Ischämie	5 Verletzung von Harnblase
2 Nachresektion wegen Tumor	6 Verletzung von Ureter
3 Nachresektion wegen Staplerversagen	7 Verletzung der Milz / Splenktomie
4 Blutung mit Gefäßverletzung	8 sonstiges

Freitext:

.....

Histologie**E-Nr:.....****Tumormaße: (Präparat fixiert)**

TM-Länge , cm	TM-Breite , cm	TM-Dicke , cm
oraler RR , cm	Aboraler RR , cm	RR-Tiefe , cm

Rektumkarzinom: Aboraler RR **Wand** (nativ) , cmAboraler RR **Fett** (nativ) , cm**Makroskopie:**

Tumortyp:	Invasionstyp:	Tumorperforation:	Serosapenetration:
1 polypös	1 expansiv	0 Nein	0 Nein
2 ulceriert	2 intermediär	1 Ja, frei	1 Ja
	3 diffus	2 Ja, gedeckt	

Histologie:

WHO-Klassifikation:	Grading:	Invasionstiefe:
1 Adenokarzinom	1 G1	0 Tis
tubulär	2 G2	1 Mucosa
tubulo-papillär	3 G3	2 Submucosa
cribriform	4 G4	3 Muskularis propria
Mischtyp	5 Gx	4 Subserosa / Fett
2 Mucinöses Adenokarzinom		5 Anderes Organ
3 Siegelringzellkarzinom		6 Serosa
4 Undiff. Karzinom		-----
5 Adenosquamöses Karzinom		pT3_Sub: (Rektum)
6 Plattenepithelkarzinom		1 pT3a (<= 1 mm)
7 Kleinzelliges Karzinom		2 pT3b (<= 5 mm)
8 Neuroendokrines Karzinom		3 pT3c (<= 15 mm)
9 sonstiges		4 pT3d (> 15 mm)

Lymphangiosis:	Gefäßinfiltration:	Fettgewebismetastasen:
0 Nein	0 Nein	0 Nein
1 Peritumoral	1 Ja	1 Ja, <= 3 mm
2 Fettgewebe		2 Ja, > 3 mm
3 beides		

Gesamtzahl resezierter LK:**Zahl N3-resezierter LK:****Gesamtzahl pos. LK:****Zahl N3-pos. LK:****Grenzlymphknoten:**

0 Nein

Zahl M1-resezierter LK:**(positiv)**

1 Ja

Kapseldurchbruch:

0 Nein

Zahl M1-pos. LK:

1 Ja

pT	pN	pM
-----------	-----------	-----------

Lokale Infiltration (pT4):						0 Nein	1 Nach Schlüssel
1 Bauchwand	2 Beckenwand	3 Sakrum	4 Blase	5 Ureter	6 Vagina/ 7 Uterus		
8 Prostata / 9 Samenblase		10 Ovar	11 Leber	12 Gallenblase	13 Milz	14 Pankreas	
15 Magen	16 Dünndarm		17 Colon	18 Niere	19 Andere Lokalisationen		

Freitext:

.....

pM1(Histologie):				0 Nein
pM1(Lym)	pM1(Hep)	pM1(Peri)	pM1(andere)	
1 paraaortal	0 Histo negativ	0 Histo negativ	0 Histo negativ	
2 Ileopelvin	1 ja	1 Ja, lokal	1 Ja	
3 Lig. Hepatoduodenale		2 Ja, disseminiert		
4 Inguinal				

Freitext:

.....

Histologie-Leber:	0 normal	1 Fibrose	2 Zirrhose	3 sonstiges
--------------------------	----------	-----------	------------	-------------

R_Status:				
R1-oral	R1-aboral	R1-Tiefe	R1-Status	R1-Hepar
0 Negativ	0 Negativ	0 Negativ	0 Negativ	0 Negativ
1 Positiv	1 Positiv	1 Positiv	1 Proximal	1 Positiv
2 Rx	2 RX	2 Rx	2 Distal	2 RX
			3 Peritumoral	
			4 Metastase	
			5 Beides	

R-Lokal:	0 (R0)	1(R1)	2 (R2)	3 (Rx)
-----------------	--------	-------	--------	--------

R-Gesamt:	0 (R0)	1(R1)	2 (R2)	3 (Rx)
------------------	--------	-------	--------	--------

Remissionsgrading n. Mandard:	ypT	ypN
--------------------------------------	------------	------------

1 Grad 1	Komplett = keine vitalen Tumorzellen
2 Grad 2	Subtotale = < 10% vitale Tumorzellen
3 Grad 3	Partielle = 10 -50 % vitale Tumorzellen
4 Grad 4	Minimale = > 50 % vitale Tumorzellen
5 Grad 5	Keine Tumorremission = Tumor ist gleich dem Tumorklager

ACHTUNG! Regressionsgrad n. Becker steht bei Patho-Freitext

Adjuvante-additive-palliative Zusatztherapie	0 Nein	1 Ja
---	--------	------

Postoperative Therapie:	Vollständig:	Abbruchsgrund:
1 Systemische CTX alleine 2 Sytemische RTX alleine 3 RTX / CTX 4 Lokale CTX 5 Systemische u. lokale CTX 7 RTX / CTX u. lokale CTX 8 Immuntherapie alleine 9 Immuntherapie / CTX 10 Antagonisten (z.B. Somatostatinrezeptor)	0 Nein 1 Ja (default)	0 Kein 1 Komplience (Patientengrund) 2 Allgemeininfekt 3 KM-Depression 4 Strahlenschäden 5 Abszeß 6 Sonstiges

Therapieschema:	Durchführung:
1 Mayo Schema (425 mg 5-FU / 20 mg Leukoverin; ½ Jahr) 2 Ardalan sys. 3 Ardalan sys. / art. Hepar 4 Standard Rektum (NCI, 1991) 5 Nigro-Schema 6. Panorex 7 Lersch-Schema 8 Intergroup / Moertel (5-FU / Levamisol ; 1Jahr) 9 sonstiges	1 Klinik 2 Onkologische Praxis 3 Gemischt 4 Hausarzt

Freitext:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Nachsorge

Letztes Nachsorgedatum: / / **Lost of Follow up = LOFU**

Nachsorge :	Status:	Todesursache:
0 Keine 1 Stationär 2 Tumorambulanz 3 Hausarzt 4 Wechselnd	0 Leben 1 Gestorben	1 Tumorrezidiv / Progression 2 postoperativ 3 Andere Ursachen

Todesdatum: / /

Todesursache:
(Freitext)

.....

Tumorerkrankungsverlauf:		
Rezidiv	Rezidivlokalisierung:	Fernmetastasen:
0 Kein Rezidiv 1 Rezidiv (bei R0) 3 Progression (bei R1, R2)	1 Lymphknoten 2 Fernmetastasen 3 Endoluminal 4 PC 5 Endo/extraluminal 6 Extraluminal	1 Leber 2 Lunge 3 Skelett 4 Nebenniere 5 Gehirn 6 Weichteile

Rezidivdatum: / /

(Freitext)

.....

.....

Anus praeter Rückverlagerung: / /

Chronische Komplikationen / Folgezustände:	Nein	JA	1	2	3
1 mehr als 3 Stuhlgänge / Tag	6	Stuhlentleerungsstörungen			
2 Stuhlkontinenzprobleme	7	Anastomosenstenose			
3 Urinkontinenzprobleme / neurogene Entleerungsstörung	8	Stomaprobleme (Hernie, etc.)			
4 Erektile Dysfunktion / trockene Ejakulation	9	Sonstiges			
5 Defäkationsschmerzen /imperativer Stuhldrang					

Freitext:

.....

.....

Metachroner Zweit / Drittumor:

0 nein 1 ja, Colorektal 2 ja, nicht Colorektal 3 weiteres CA in der NS	Freitext:.....
---	----------------

Weitere relevante Erkrankungen:(Freitext)

.....

Anzahl der Rezidive: N =
(Immer diese Seite bei weiterem Rezidiv neu ausfüllen)

Rezidiv- / Progressionstherapie

0 Keine	1 Resektion	2 Palliative CTX	3 Palliative RTX	4 Multimodale
---------	-------------	------------------	------------------	---------------

Multimodale Vorbehandlung des Lokalrezidives: 0 Nein

Vorbehandlung:	Vollständig:	Abbruchgrund:	CTX-TYP:
1 RTX alleine 2 RTX/CTX 3 CTX alleine RTX-Dosis: Gy CTX-Dosis (5-FU): 1 250 mg 3 350 mg 2 300 mg 4 200 mg	1 Ja (Beides) Nein Abbruch RTX: 2 Abbruch CTX: 3 Abbruch beides: 4	1 Komplience 2 Allgemeininfekt 3 KM-Depression 4 Hautschäden 5 Abszeß 6 Kardiotox-5-FU 7 Sonstiges	1 5-FU diskont. alleine 2 5-FU- kontin. alleine 3 5-FU / Leukoverin 4 Ardalan Nebenwirkungen:.....

Protektive Ileus-OP:	0 Keine	1 Ileostoma	2 Kolostoma	3 Laparotomie mit Stoma	4 Hartmann
-----------------------------	---------	-------------	-------------	-------------------------	------------

REOP1: REOP2: (Schlüssel, wie ErstOP)

Multiviszzerale lokale Tumorresektion: 0 Nein 1 Ja, nach Schlüssel

1 Bauchwand	2 Beckenwand	3 Sakrum	4 Blase	5 Ureter	6 Vagina	7 Uterus
8 Prostata	9 Samenblase	10 Ovar/Adnexe	11 Leber	12 Gallenblase	13 Milz	
14 Pankreas	15 Magen	16 Dünndarm	17 Colon	18 Niere	19 Andere Lokalisationen	
20 Hysteroadnektomie	21 Total Pelvic Exenteration	22 Gyn-Tot	23 Scrotum			

Freitext:

.....

Intraoperative additive Therapie: 0 Keine 1 Ja

CTX-Intraperitoneal:	IORT:	IORT-Dosis:
1 Ja, ohne PORT 2 Ja, mit PORT	1 Ja	1 Ja, FLAP 2 Ja, Elektronen

TNM-R-Status - Folgeoperation:

0 R0	1 R1	2 R2	3 Rx
------	------	------	------

(Freitext)

1. Palliative Therapie
(Keine Resektion mehr sinnvoll)

0 Keine	1 Alleinige CTX	2 Alleinige RTX	3 Kombiniert	4 Andere
---------	-----------------	-----------------	--------------	----------

(Freitext)

.....

.....

2. Palliative Therapie
(Keine Resektion mehr sinnvoll)

0 Keine	1 Alleinige CTX	2 Alleinige RTX	3 Kombiniert	4 Andere
---------	-----------------	-----------------	--------------	----------

(Freitext)

.....

.....

3. Palliative Therapie
(Keine Resektion mehr sinnvoll)

0 Keine	1 Alleinige CTX	2 Alleinige RTX	3 Kombiniert	4 Andere
---------	-----------------	-----------------	--------------	----------

(Freitext)

.....

.....

4. Palliative Therapie
(Keine Resektion mehr sinnvoll)

0 Keine	1 Alleinige CTX	2 Alleinige RTX	3 Kombiniert	4 Andere
---------	-----------------	-----------------	--------------	----------

(Freitext)

.....

.....