

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen

Abteilung für Radioonkologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

**Prädiktive und prognostische Faktoren des kombiniert
radio-chemotherapierten Rektumkarzinoms
der UICC-Stadien II und III
- eine retrospektive Analyse -**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Laura Yeshey Weißenborn
aus Berlin**

2005

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. W. Budach

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Sessler

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Histologie	3
1.1.4	Anatomie	4
1.1.4.1	Gefäßversorgung	6
1.1.5	Tumorausbreitung	7
1.1.5.1	Lymphknotenstationen – Befall	7
1.1.5.2	Fernmetastasierung	7
1.1.6	TNM- und Stadienklassifikation	8
1.1.6.1	Stadieneinteilung nach TNM, UICC 1997 und Dukes-Klassifikation	9
1.1.7	Therapie	9
1.1.7.1	Chirurgische Therapie	11
1.1.7.2	Adjuvante Therapie	15
1.1.7.3	Chemotherapie	21
1.1.8	Prognostische Faktoren	21
1.1.8.1	Der Chirurg als Prognosefaktor	22
1.1.8.2	Sicherheitsabstände am Mesorektum	23
1.1.8.3	Sicherheitsabstände bei anderen Operationstechniken	24
1.2	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes	27
2.1.1	Geschlechterverteilung	27
2.1.2	Altersverteilung	28
2.1.3	Anzahl der Patienten nach Jahren aufgelistet	28
2.2	Beschreibung der untersuchten Tumoren	28
2.2.1	Tumorklassifikation nach TNM, UICC 1997 und Dukes-Klassifikation	28
2.2.1.1	TNM-Klassifikation (UICC 1997)	29
2.2.1.2	Dukes-Klassifikation	30
2.2.2	Tumor-Grading	31
2.2.3	Tumor-Lokalisation: Tumorabstand von der Linea dentata	31
2.2.4	Tumorgröße	32
2.2.5	Resektabilität	32
2.2.6	Longitudinaler tumorfreier Randsaum	33
2.2.7	Laterale Tiefeninfiltration	33
2.2.8	Lymphangiosis carcinomatosa	34
2.3	Beschreibung der Lymphknoten	34

2.4	Operationstechniken	35
2.4.1	Kontinenzergalt	35
2.5	Chirurgische Kliniken	35
2.6	Radiotherapie	36
2.6.1	Bestrahlungstechnik	36
2.6.1.1	Dosierung	36
2.6.1.2	Risikoorgane / Lagerung	36
2.6.1.3	Bestrahlungsplanung / Bestrahlungstechnik	37
2.6.1.4	Feldgrenzen	38
2.6.1.5	Bestrahlungsfelder	39
2.6.1.6	Nebenwirkungen / Spätfolgen	40
2.6.2	Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes	40
2.6.3	Gesamtdosis der Bestrahlung	41
2.6.3.1	Beckenbestrahlung	42
2.6.3.2	Boost-Bestrahlung	43
2.7	Chemotherapie	43
2.8	Beobachtungszeitraum / Nachsorge	45
2.9	Datenerhebung	47
2.10	Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und –auswertung	48
2.10.1	Auswertung mit der univariaten Analyse	48
2.10.1.1	Auswertung der Lokalrezidive	49
2.10.1.2	Auswertung der späten Nebenwirkungen	49
2.10.2	Auswertung mit der multivariaten Analyse	49
3	Ergebnisse	50
3.1.	Lokalrezidiv-Analyse	51
3.1.1	Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive	
	Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren	51
3.1.1.1	Einfluss des Alters und des Geschlechts	53
3.1.1.2	Einfluss der Entfernung des Tumors von der Linea dentata	53
3.1.1.3	Einfluss der Resektabilität	54
3.1.1.4	Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa	55
3.1.1.5	Einfluss der Größe des operierenden Zentrums	56
3.1.1.6	Einfluss des Kontinenzergalts der Operationstechnik	59
3.1.1.7	Einfluss der Chemotherapie	60
3.1.1.8	Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Aufreten eines Lokalrezidivs hatten (absolute Rate)	61
3.1.1.9	Lokalisation der Lokalrezidive (absolute Rate)	62
3.1.2	Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive	
	Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren	62
3.1.2.1	Einfluss des Geschlechts und des Alters	63
3.1.2.2	Einfluss der Entfernung des Tumors von der Linea dentata	64
3.1.2.3	Einfluss der Resektabilität	64
3.1.2.4	Einfluss der Größe des operierenden Zentrums	65

3.1.2.5	Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hatten (unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive)	67
3.1.2.6	Lokalisation der Lokalrezidive (unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive)	68
3.2	Analyse des krankheitsfreien Überlebens	68
3.2.1	Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren	68
3.2.1.1	Einfluss des Geschlechts und des Alters	68
3.2.1.2	Einfluss des TNM-Stadiums	69
3.2.1.3	Einfluss der Resektabilität	71
3.2.1.4	Einfluss der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors	72
3.2.1.5	Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa	74
3.2.1.6	Einfluss des UICC-Stadiums	76
3.2.1.7	Einfluss des Gradings	77
3.2.1.8	Einfluss des Kontinenzerhalts der Operationstechnik	78
3.2.1.9	Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatten	79
3.3.	Auftreten von Fernmetastasen	79
3.4	Auswertung der Spät-Toxizität	79
3.4.1	Auftreten einer postradiogenen Proktitis	79
3.4.2	Auftreten eines postradiogenen Ileus	80
3.5	Zur multivariaten Analyse	83
3.5.1	Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive	83
3.5.2	Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive	85
3.5.3	Analyse des krankheitsfreien Überlebens	87
4	Diskussion	89
4.1	Diskussion der Ergebnisse	90
4.1.1	Lokale Tumorkontrolle	90
4.1.2	Prädiktive und prognostische Faktoren bezüglich der Lokalrezidivrate	92
4.1.2.1	Resektionsstatus	92
4.1.2.1	Höhenlokalisierung des Tumors / Tumorabstand von der Linea dentata	93
4.1.2.3	Kontinenzerhalt der Operationstechnik / Größe der chirurgischen Klinik	94
4.1.2.4	Longitudinaler tumorfreier Randsaum	98
4.1.2.5	Laterale Tiefeninfiltration des Tumors	98
4.1.3	Diskussion der Therapie-Toxizität	99
4.1.3.1	Auftreten eines postradiogenen Ileus	99
4.1.3.2	Auftreten einer postradiogenen Proktitis	100
4.1.4	Lokalisation der Lokalrezidive	100
4.1.5	Diskussion des Gesamtüberlebens	101
4.1.6	Prädiktive und prognostische Faktoren hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens	101
4.1.6.1	Stadieneinteilung	102

4.1.6.2	Grading	103
4.1.6.3	Lymphangiosis carcinomatosa	104
4.1.6.4	Laterale Tiefeninfiltration des Tumors	104
4.1.6.5	Resektionsstatus	104
4.1.6.6	Kontinenzertahl der Operationstechnik	105
4.1.6.7	Geschlecht und Alter	105
4.2	Schlussfolgerungen – Klinische Relevanz	105

5 Zusammenfassung 107

Literaturverzeichnis 111

Abbildungsverzeichnis 124

Tabellenverzeichnis 126

Anhang 127

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACO	Arbeitsgemeinschaft für Chirurgische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
Ca.	Circa
Cis	Carcinoma in situ
CCNU	Chlorethylcyclohexylnitrosurea (Chemotherapeutikum)
CTC	Common Toxicity Criteria
CHX	Chemotherapie
cm	Zentimeter
d.h.	Das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRR	Digital rekonstruiertes Radiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
5-FU	5-Fluoruracil
GITSG	Gastro-Intestinal Tumor Study Group
Gy	Gray
l	Liter
LV	Leucovorin
MRC	Medical Research Council
mg	Milligramm
n	Anzahl
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NCI	National Cancer Institutes
NIH	National Institutes for Health
Nn.	Nervi
n.s.	Nicht signifikant (p-Wert >0,05 im Log-Rang-Test)
NSABP	National Surgical Breast and Bowel Project
OP	Operation
Pat.	Patient / Patientin / Patienten
RT	Radiotherapie
s.a.	Siehe auch
SGCRC	Study Group on Colo-Rectal Cancer
Tab.	Tabelle
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	United States of America
V.	Vena
vgl.	Vergleich
vs	Versus
Vv.	Venae
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist ein sporadisch und familiär vorkommender, maligner Tumor des Dick- und Enddarms mit häufig positiver Familienanamnese und Vorläuferläsionen in Form von Adenomen [83]. Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten malignen Tumoren des Menschen in den westlichen Industriestaaten [96].

Zu den Rektumkarzinomen werden Tumoren des Rektums und des rektosigmoidalen Übergangs gerechnet.

In der Tumorchirurgie wird das Rektum nicht nach anatomischen sondern nach der endoskopisch gemessenen Distanz von der Anokutanlinie definiert [96]. Das Rektum erstreckt sich definitionsgemäß von der Anokutanlinie bis zu einer endoskopisch gemessenen Höhe von 15cm [96].

Als Rektumkarzinome gelten Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 15cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [29].

1.1.1 Epidemiologie

Der Altersgipfel des kolorektalen Karzinoms liegt zwischen dem 6.-7. Lebensjahrzehnt [61].

Bei bestehender familiärer Belastung mit Adenomen oder Karzinomen manifestiert sich das kolorektale Karzinom meist schon 10-20 Jahre früher [83].

Der Inzidenz nach liegt das kolorektale Karzinom in der Weltbevölkerung bei Männern an dritter, bei Frauen an zweiter Stelle [92].

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms ist in den Industriestaaten höher als in den Entwicklungsländern [92].

Die höchsten Inzidenzen finden sich in den sozioökonomisch höchstentwickelten Ländern, die Ausnahme ist Japan.

Die niedrigsten Inzidenzen finden sich in den Entwicklungsländern wie zum Beispiel im Senegal [87].

In Deutschland stieg die Inzidenz bei Männern von 1970 bis 1995 von 50 auf 60/100.000 Einwohner/Jahr. Bei Frauen blieb sie etwa gleich bei 45/100.000 Einwohner/Jahr [92].

1.1.2 Ätiologie

Es werden verschiedene Faktoren als an der Entstehung der kolorektalen Tumoren beteiligt angesehen.

Eine erbliche Prädisposition scheint eine Rolle zu spielen: So steigt das Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), einer autosomal-dominant-vererbten Erkrankung [87] ebenso steigt das Erkrankungsrisiko bei Patienten mit Gardner-Syndrom, mit Peutz-Jeghers-Syndrom und bei an Lynch-I-Syndrom (familiäres Kolorektalkarzinom-Syndrom) und Lynch-II-Syndrom (hereditäres Adenokarzinomatose-Syndrom) Erkrankten [87].

Entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko an Darmkrebs zu erkranken einher [87]. Ursächlich angeschuldigt wird auch eine fehlerhafte Ernährung. So scheinen das Fehlen von Ballaststoffen, reichlicher Fettgenuss [61] und der Verzehr von stark gesalzenen, gepökelten und geräucherten Lebensmitteln [87] die Entstehung kolorektaler Karzinome zu begünstigen.

Man nimmt an, dass die meisten kolorektalen Karzinome aus Adenomen über die Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen [88]. Hinweis darauf ist das gemeinsame Auftreten von Adenomen und Karzinomen oder Karzinomanteile in Adenomen [111]. 10% der Adenome sind Adenokarzinome [92].

Aufgrund des langsamen Übergangs von Adenom zu Karzinom und der Altersverteilung der Bevölkerung sollte ab dem 55. Lebensjahr eine Screening-Koloskopie durchgeführt werden. Durch eine komplette Koloskopie mit konsequenter Polypektomie kann die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um bis zu 90% gesenkt werden [100, 109].

1.1.3 Histologie

Makroskopisch findet sich ein ähnliches Wachstumsmuster wie beim Magenkarzinom [83]:

- Polypös-exophytisch gewachsene Form : Blumenkohlartige Tumoren, die scharf gegen das Schleimhautgewebe, das sie umgibt, abgegrenzt sind.
- Die Tumoren dieser Form gehen bei längerem Bestehen in die
- Schüsselförmig exulzierende Form über: Diese Tumoren haben aufgeworfene, kraterartige Ränder und eine zentrale Ulzeration (häufigste Form), (Ringwallkarzinom).
- Die diffus infiltrierende Form ist eine seltene Form und beinhaltet Tumoren meist geringer Differenzierung [83].

Mikroskopisch sind kolorektale Tumoren zu etwa 95% Adenokarzinome, eingeschlossen sind etwa 7-8% schleimbildende Karzinome, die wegen ihres häufigeren Auftretens bei Patienten unter 30 Jahren und ihrer schlechten Prognose eine eigene Entität bilden [87].

Die restlichen Tumoren sind Siegelringzellkarzinome, undifferenzierte Karzinome und Karzinoide.

Weitere sehr seltene Karzinome des Kolorektums sind das Plattenepithelkarzinom, das adenosquamöse und das kleinzellige (oat cell) Karzinom sowie endokrine Tumoren, maligne Lymphome und benigne und maligne mesenchymale Tumoren [96].

Die WHO-Klassifikation von 1989 unterscheidet folgende Tumorarten: [96].

1. Adenokarzinom

(dies ist mit 95% das häufigste Karzinom des Kolorektums [96])

Adenokarzinome werden nach Broders (zum ersten Mal 1925) – ihrem Differenzierungsgrad nach – in drei verschiedene Gruppen unterteilt [87]:

- Grad I (entspricht gut differenziert) ist die am höchsten differenzierte Form, mit gut ausgebildeten Tubuli, wenig Mitosen und Polymorphie [87].

- Grad II-Tumoren (entspricht mäßiggradig differenziert) enthalten zumindest 25% solide Tumorzellformationen [96].
- Grad III ist die undifferenzierte Form mit schlecht ausgebildeten Drüsenformationen und zahlreichen Mitosen. Die Prognose verschlechtert sich mit steigendem Malignitätsgrad [87]. Als Grad III gelten auch Adenokarzinome und muzinöse Adenokarzinome, die zumindest stellenweise schlecht differenzierte Areale aufweisen sowie ferner das Siegelringzellkarzinom [96].

2. Muzinöses Adenokarzinom (Gallert-Karzinom)

3. Siegelringzellkarzinom

4. Undifferenzierte Karzinome

1.1.4 Anatomie

Das Rektum, der Endabschnitt des Darms, ist etwa 15-20cm lang [52]. Das Rektum hat eine S-Form [52]. Es beginnt kranial in Höhe der Oberkante des 3. Sakralwirbels mit dem Übergang aus dem Colon sigmoideum. Der kraniale Anteil, die Ampulla recti, folgt erst der Konkavität des Os sacrum und verläuft dann mit seinem unteren Anteil oberhalb des Diaphragma pelvis nach vorne (Flexura sacralis) [90]. Der kaudale Anteil, der Canalis analis, biegt beim Durchtritt durch den Beckenboden nach hinten um (Flexura perinealis) [90]. Kaudal endet das Rektum mit der Analöffnung, dem Anus [90]. Die Flexura sacralis liegt retroperitoneal, im vorderen Bereich ist sie von Peritoneum bekleidet [52], die Flexura perinealis liegt extraperitoneal [52]. Die im oberen Rektumdrittel gelegene Ampulla recti ist ein stark erweiterungsfähiger Abschnitt, dessen Füllung Stuhldrang erzeugt [52].

Drei konstante innere Schleimhaut-Quer-Falten, Plicae transversae recti, springen in das Darmlumen vor: Zwei kleinere von links und dazwischen eine größere von rechts, die Kohlrausch-Falte, die sich etwa 5-8cm vom Anus entfernt befindet [52].

Der Enddarm verliert im Bereich des Afters, Canalis analis, sehr rasch die Merkmale des Kolons (Haustren, Taenien, Appendices epiploicae) [90].

Der 3-4cm lange Canalis analis, ist der sich trichterförmig verjüngende Anteil des Darmrohres [90].

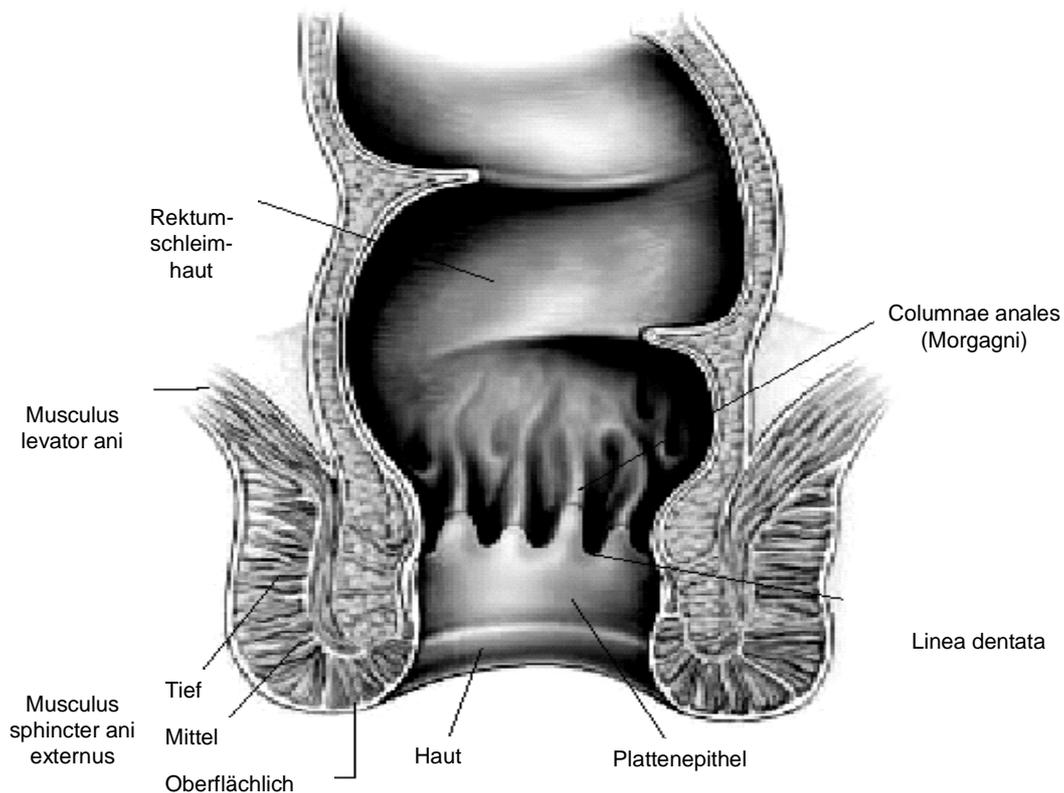


Abbildung 1: Das Rektum / der Analkanal – Anatomie [85]

Unter chirurgischen Gesichtspunkten wird das Rektum in drei Abschnitte eingeteilt: Unteres, mittleres und oberes Drittel. Diese Abschnitte entsprechen in etwa Intervallen von jeweils 4-5cm [23].

1.1.4.1 Gefäßversorgung

Arterielle Gefäßversorgung

Im Wesentlichen erfolgt die arterielle Versorgung des Rektums über die unpaare A. rectalis superior, die aus der A. mesenterica inferior entspringt und sich am Rektum in einen linken und einen rechten Ast aufzweigt. Von ihr wird der obere Teil der Muskulatur sowie der Großteil der Schleimhaut versorgt [25]. Der distale Anteil der Muskulatur wird über die paarigen Aa. rectales mediae, die aus der A. iliaca interna kommen, und über die A. rectalis inferior aus der A. pudenda interna versorgt [25].

Venöser Abfluss

Der größte Teil des venösen Abflusses erfolgt über den Plexus venosus. Von hier gelangt das Blut zum einen über die V. rectalis superior und die V. mesenterica inferior in die V. portae, wodurch eine Metastasierung in die Leber begünstigt wird. Zum anderen gelangt das Blut über die Vv. rectales mediae und inferiores in die V. cava inferior. Hierdurch ist eine Metastasierung auch primär in die Lunge möglich [25].

Lymphabfluss

Der Lymphabfluss verläuft im Wesentlichen nach kranial entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior [96] über die Nodi lymphatici sacrales zu den Nodi lymphatici retroaortici oder über die Nodi lymphatici mesenterici inferiores zu den Nodi lymphatici lateroaortici sinistri oder über die Nodi lymphatici pararectales zu den Nodi lymphatici iliaci interni [90].

Von den unteren zwei Dritteln des Rektums ziehen Lymphgefäße entlang der Vasa rectales media zu der seitlichen Beckenwand – zu den Lymphknoten der Iliaca-interna-Gefäße [96]. Nur bei sehr tiefsitzenden Karzinomen des Rektums ist eine lymphogene Metastasierung nach distal oder inguinal zu erwarten (2%) [96]. Aus dem Bereich des Afters fließt die Lymphe zu den Nodi lymphatici inguinales superficiales [90].

1.1.5 Tumorausbreitung

Die Ausbreitung des Rektumkarzinoms kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Es kann sich direkt in das perirektale Fettgewebe oder in benachbarte Strukturen ausbreiten, oder aber über den Einbruch in Lymphbahnen oder Gefäße lymphogen oder hämatogen metastasieren [96].

Je größer ein Karzinom ist und je höher sein Malignitätsgrad, desto wahrscheinlicher ist eine lymphogene Metastasierung [96].

1.1.5.1 Lymphknotenstationen – Befall

Als die regionären Lymphknoten-Stationen galten bisher die perikolischen und die perirektalen Lymphknoten. Waren in diesem Bereich weniger/mehr als 4 Lymphknoten befallen, so wurde dies in der TNM-Klassifikation als N1 / N2 bewertet [51]. Ein Befall der Lymphknoten entlang eines größeren Gefäßstranges wie die Lymphknoten entlang der Aa. ileocolica, A. colica dextra, A. colica media, A. colica sinistra, A. mesenterica inferior, A. rectalis superior und der A. iliaca interna wurde als Stadium N3 gewertet [51].

In der neueren Klassifikation der UICC von 1997 entfällt die Kategorie N3, die bisher darunter fallenden Lymphknoten werden zu den regionären Lymphknoten gerechnet [51].

Absiedelungen in juxtaregionären Lymphknoten wie zum Beispiel den paraaortalen Lymphknoten gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen [50].

1.1.5.2 Fernmetastasierung

Die hämatogene Fernmetastasierung des kolorektalen Karzinoms erfolgt, bedingt durch den venösen Abfluss des Blutes in die Pfortader, in erster Linie in die Leber (75%) und etwas weniger häufig in die Lunge (15%) [96].

Durch den venösen Abfluss des Blutes auch über die Becken- und paravertebralen Venen, wird beim tiefsitzenden Rektumkarzinom eine primäre Lungenmetastasierung begünstigt [50].

In absteigender Häufigkeit erfolgt auch eine Metastasierung in die im Folgenden aufgelisteten Bereiche: Skelett, Nebennieren, Gehirn [50].

Durch eine kombinierte Radio-Chemotherapie des Beckens kommt es zu einer Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und zu einem verbesserten Gesamtüberleben [33, 34, 89]. Dies gilt jedoch nur für die kombinierte Radio-Chemotherapie und nicht für die alleinige Radiotherapie, da durch eine alleinige Radiotherapie nur die lokoregionären Lymphknoten erfasst werden können und keine Beeinflussung bzw. Verhinderung einer Fernmetastasierung erfolgt.

1.1.6 TNM- und Stadienklassifikation

Es existieren mehrere Klassifizierungs-Systeme zur Stadieneinteilung der kolorektalen Karzinome. Die Basis all der verschiedenen Systeme ist jedoch die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates [92], (siehe auch Kapitel 1.1.3).

Ursprünglich wurde das erste, 1932 nach Dr. Cuthbert Dukes (USA) beschriebene Einteilungssystem für Rektumkarzinome verwendet. Heute gilt es als der TNM-Klassifikation unterlegen, wird jedoch in den englischsprachigen Ländern noch häufiger verwendet [92].

In Deutschland, und auch zunehmend in den USA, wird für die klinische Stadieneinteilung von kolorektalen Karzinomen die von Beart et al. (1978) und Wood et al. (1979) eingeführte TNM-Klassifikation der UICC verwendet [92]. Sie ermöglicht eine besonders gute Erfassung der Invasionstiefe des Primärtumors (T) und des Lymphknotenstatus (N) [108].

Außerdem wird das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt und dokumentiert [92].

1.1.6.1 Stadieneinteilung nach TNM, UICC 1997, Dukes-Klassifikation

UICC 1997	TNM			Dukes
Stadium 0	Cis	N 0	M 0	A
Stadium I	T 1	N 0	M 0	A
	T 2	N 0	M 0	A
Stadium II	T 3	N 0	M 0	B
	T 4	N 0	M 0	B
Stadium III	Jedes T	N 1	M 0	C
	Jedes T	N 2	M 0	C
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M 1	C

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM, UICC 1997, Dukes-Klassifikation [94]

Durch zahlreiche Studien zeigte sich, dass nur Patienten mit Tumoren der UICC- Stadien II und III von einer adjuvanten Therapie profitieren.

1.1.7 Therapie

Der Nachweis einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie des Gesamtüberlebens in mehreren Studien (GITSG-Studien 7175 und 7180, NCCTG-Studie 794751, siehe 1.1.7.2 Tabellen 3a und 3b) führten anlässlich einer Konsensuskonferenz des National Institute for Health (NIH) zu der Empfehlung, dass Rektumkarzinome im UICC-Stadium II und III mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie adjuvant behandelt werden sollen [72].

Die Grundlage für die Indikations-Stellung zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die histo-pathologische Untersuchung des Tumorresektats, insbesondere bezüglich der Tumorfreiheit (R0–Resektion) und des Lymphknotenstatus. pN0 soll nur diagnostiziert werden, wenn mindestens 12 regionäre Lymphknoten untersucht wurden (UICC 1997).

Für Patienten des UICC-Stadiums I oder nach R0-Resektion von Fernmetastasen ist eine adjuvante Therapie außerhalb von Studien nicht indiziert.

Außerhalb von Studien gilt daher zur Zeit die vom Konsensustreffen der AIO, ACO und ARO am 11.03.1994 beschlossene Empfehlung [22] für eine kombinierte Radio-Chemotherapie, die im Wesentlichen der NCI-Empfehlung vom 14.3.1991 entspricht [9].

Hiernach sollen Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien II und III, außerhalb von Studien, einer postoperativen kombinierten Radio-Chemotherapie zugeführt werden, die nach dem vom National Cancer Institute empfohlenen Schema erfolgt [22].

Nach diesem Schema (siehe Kapitel 2, Abbildung 3) werden zunächst zwei Kurse 5-FU mit einem 4-wöchigen Intervall 4-8 Wochen nach der Operation verabreicht. Anschließend erfolgt die Radio-Chemotherapie. Hier erfolgt die Gabe des 5-FU in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Als strahlentherapeutischer Standard gilt die 3- oder 4-Felder-Technik mit Fraktionen von 5mal 1,8 Gy bis 45 Gy und eine Dosisaufsättigung der Hochrisikoregion um 5,4 Gy mit Fraktionen von 3mal 1,8 Gy. Im Anschluss an die kombinierte Radio-Chemotherapie erfolgen zwei weitere Kurse mit 5-FU in einer leicht reduzierten Dosis.

Diese Empfehlung wurde insgesamt von der Deutschen Krebsgesellschaft übernommen, wobei hier eine höhere Gesamtdosis von 55,8 Gy (50,4 Gy großvolumig + 5,4 Gy Boost) empfohlen wird. Dieses Vorgehen ist derzeit der Therapie-Standard bei Patienten mit Rektumkarzinom Stadium II und III [14].

Abgesehen von der postoperativen kombinierten Radio-Chemotherapie gibt es verschiedene andere Behandlungsansätze, wie die neoadjuvante präoperative Bestrahlung, eine alleinige Chemotherapie und andere.

Auf diese anderen Therapiemodalitäten wird jedoch in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da Gegenstand der vorliegenden Arbeit nur Patienten sind, die eine adjuvante Radio-Chemotherapie erhalten haben.

1.1.7.1 Chirurgische Therapie

Bei kurativem Therapieansatz ist die Operation die Methode der Wahl [82]. Angesichts der in verschiedenen Studien sehr unterschiedlichen Rezidivraten auch bei alleiniger Operation, muss die entscheidende Rolle der Qualität des operativen Vorgehens betont werden [9].

Das Ziel der Operation ist es, den Tumor mit den dazugehörigen Lymphknoten (mindestens 12 nach UICC 1997) mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand komplett zu entfernen. Je nach Lokalisation des Tumors werden hierfür unterschiedliche Techniken angewandt [82].

Operative Therapie mit kurativem Ziel

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt in der Regel durch Tumorresektion im Gesunden sowie einer partiellen oder totalen En-bloc-Entfernung des Mesorektums und des regionären Lymphabflussgebietes (sog. radikale Resektion nach dem Internationalen Dokumentations-system für das kolorektale Karzinom 1991 [29]).

Die folgenden Operationsverfahren sind bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung von der Lokalisation und der Größe des Tumors sowie von anderen Faktoren abhängig ist [21]:

- Die anteriore Rektumresektion (bei Karzinomen im oberen und mittleren Drittel ist die tiefe anteriore Resektion das Verfahren der Wahl [9])
- Die abdomino-perineale Rektumexstirpation (bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im unteren Rektumdrittel und solchen mit Involvierung der Sphinkteren ist die abdomino-perineale Exstirpation das Verfahren der Wahl [9])
- Die intersphinktäre Rektumresektion (auch als abdomino-peranale Rektumresektion bezeichnet).

Besonders wichtig ist hierbei die totale mesorektale Exzision, TME [82].

Kontinenzhaltende Verfahren sind, nach Möglichkeit, zu bevorzugen [21]. Karzinome im distalen Drittel können dann kontinenzhaltend im Sinne der totalen Rektumresektion und koloanalen Anastomose operiert werden, wenn die Sphinkteren nicht involviert sind und kein entdifferenzierter Tumor vorliegt [9].

Die Operation in kurativer Intention beinhaltet:

- Die Absetzung der A. mesenterica inferior zumindest unmittelbar distal des Abgangs der A. colica sinistra
- Bei Karzinomen des oberen Drittels die partielle Mesorektum-Exzision und bei Karzinomen der unteren zwei Rektumdritteln die komplette Entfernung des Mesorektums
- Die Einhaltung eines angemessenen Sicherheitsabstandes
- In der Regel die En-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen
- (multiviszzerale Resektion)
- Nach Möglichkeit die Erhaltung der autonomen Nervenstränge (Nn. und plexus hypogastrici).

Rektumkarzinome breiten sich intramural (Submukosa, Muscularis propria) und extramural (Mesorektum) aus.

Die intramurale Ausbreitung nach distal erfolgt in der Regel nur wenige Millimeter jenseits des makroskopisch erkennbaren Tumorrandes.

Mikroskopisch erkennbare Tumorabsiedlungen vor allem bei pT3 sowie pT4-Tumoren finden sich hingegen relativ häufig im Mesorektum und auch auf weitere Distanz sowohl nach dorsal und lateral sowie distal des Tumors. Danach sind die aboralen Sicherheitszonen zu bemessen.

Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels ist ein aboraler Sicherheitsabstand in der Rektumwand von 5cm in situ und eine ebenso weit nach aboral reichende Entfernung des Mesorektums erforderlich. Die aborale Durchtrennung muss dabei horizontal und nicht konusförmig sein.

Bei Karzinomen der unteren zwei Drittel des Rektums sollte das Mesorektum komplett bis zur Puborektalisschlinge (totale mesorektale Exzision, TME) entfernt werden. Die Rektumwand wird im Falle einer Anastomosierung nahe der Puborektalisschlinge durchtrennt.

Im Allgemeinen ist ein aboraler intramuraler Sicherheitsabstand von 2 cm in situ ausreichend [21, 43].

Das Operationsprotokoll sollte genaue Lokalisationsangaben evtl. kritischer Regionen für eine spätere Bestrahlung mit einer Boost-Dosis beinhalten [9].

Totale mesorektale Exzision

Sie stellt die entscheidende Bereicherung in der chirurgisch-onkologischen Behandlung des Rektumkarzinoms dar. Der technische Unterschied zwischen der TME und der konventionellen Chirurgie beruht auf der scharfen Präparation unter direkter Sicht in einer klar definierten Ebene zwischen viszeraler und parietaler Schicht der Beckenfaszie [97].

Der Begriff des "Mesorektums" wurde erstmals von Heald et al. verwendet [41]. Er definiert einen Gewebeblock, der durch scharfe Dissektion unter direkter Sicht entlang der Fascia pelvina visceralis aus dem Becken gelöst wird. Grundlage für das Konzept der TME ist die Annahme, dass sich das Rektumkarzinom bevorzugt innerhalb dieses viszeralen Mesenteriums ausbreitet und dass alle das Rektum drainierenden Lymphknoten innerhalb des mesorektalen Bindegewebsfettkörpers liegen. Dort befindet sich das Karzinom. Außerhalb der Fascia pelvina visceralis, die das Mesorektum umgibt, befinden sich die übrigen Organe des kleinen Beckens sowie die Nerven der Sexualfunktion.

Eine exakte mesorektale Exzision beinhaltet die Entfernung des Mesorektums, bei intakter Fascia pelvina visceralis. Die autonomen Nervenstrukturen des kleinen Beckens werden hingegen geschont.

Nach Mc Farlane, Heald, Ryall verbessert die TME die Prognose und senkt die Lokalrezidivrate [66].

Das Konzept der TME bei der Therapie des Rektumkarzinoms erscheint umso wichtiger, als hierbei die operative Therapie einen entscheidenden Einfluss sowohl auf die Prognose (Lokalrezidivrate und Überleben) als auch auf die Lebensqualität (Blasen- Sexualfunktion, Kontinenzertalt) hat [73].

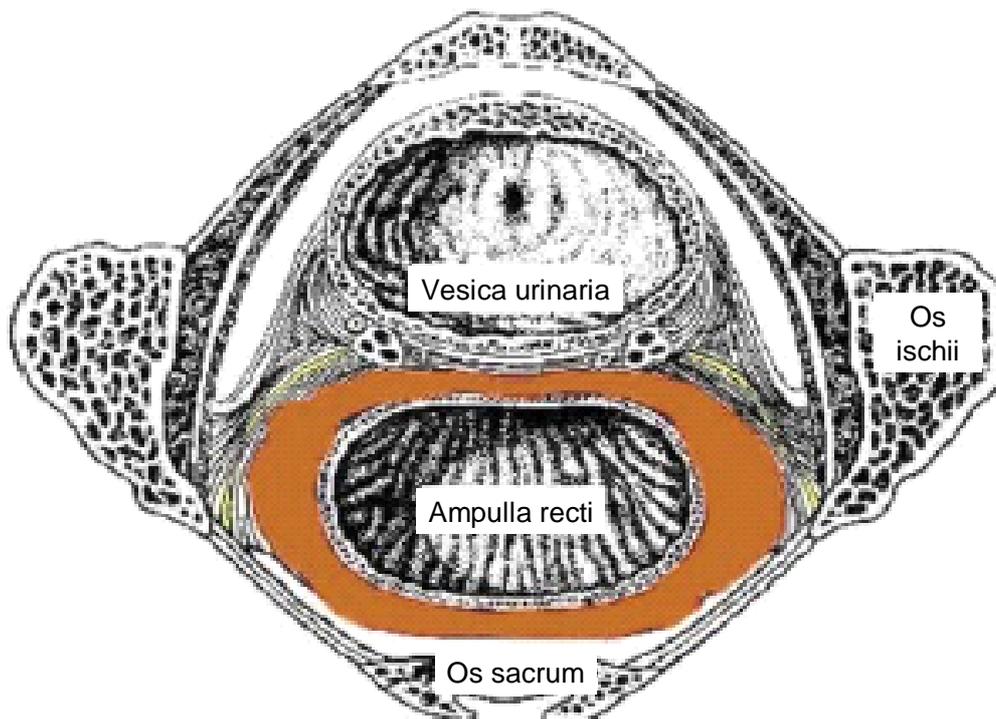


Abbildung 2: Ausmaß der Totalen Mesorektalen Exzision [46]

Ergebnisse der TME im Literaturvergleich:

Die Lokalrezidivraten der Zentren, die seit Jahren die TME als Dissektionsprinzip bei Rektumkarzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels anwenden, zeigen bei kurativ behandelten Patienten Lokalrezidivraten, die deutlich unter 10 Prozent liegen [3, 7, 11, 35, 37, 42, 47, 64, 75, 106]. Verglichen mit Ergebnissen aus der Zeit vor Einführung der TME zeigt sich, dass die Raten der Lokalrezidive signifikant

gesenkt werden konnte: Bei Dahlberg et al. sank die Lokalrezidivrate von 14% (1985-1989, ohne TME) auf 5% (1990-1995, mit TME) [19]. Bei Arbman et al. konnte die Lokalrezidivrate von 14,2% (1984-1986, ohne TME) auf 6,3% (1990-1992, mit TME) gesenkt werden [2]. Ebenso zeigte sich bei Bruch et al. eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 19,3% (1979-1990, ohne TME) auf 5,0% (1990-2000, mit TME, $p < 0,001$) [12]. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass diese besseren Ergebnisse mit dadurch bedingt sind, dass teilweise nur Tumoren in sehr frühen Stadien in die Studien einbezogen worden waren.

In Kombination mit neueren Therapieformen (präoperative Radiotherapie) führt eine TME zu einer weiteren Reduktion der Lokalrezidivraten: So zeigen die Daten von Kapiteijn et al. aus dem Jahr 2001 [54] bezüglich der Lokalrezidivrate nach 2 Jahren nach präoperativer Radiotherapie und chirurgischer Behandlung nach dem Prinzip der TME einen Gesamtwert von 2,4% bzw. 8,2% nach alleiniger chirurgischer Therapie. Nach kombinierter präoperativer Radiotherapie und einer anschließenden TME ergab sich für Tumoren des Stadiums II ein Wert von 1% und für Tumoren des Stadiums III ein Wert von 4,3%. Bei alleiniger chirurgischer Therapie ergaben sich folgende Werte: 5,7% für Tumoren des Stadiums II nach UICC bzw. 15% für Tumoren des Stadiums III.

Ob durch eine verbesserte Operationstechnik (TME) für die Stadien II/III nach UICC langfristig (>5/10 Jahre) Lokalrezidivraten von unter 10% erreichbar sind, bleibt abzuwarten.

1.1.7.2 Adjuvante Therapie

Postoperative Radiotherapie

In fünf von sechs randomisierten Studien zur Untersuchung des Stellenwertes der alleinigen postoperativen Radiotherapie wurde ein reduziertes Lokalrezidivrisiko beobachtet, das jedoch nur in einer Studie statistisch signifikant war [89]. In der Metaanalyse aller Studien konnte für Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien II und III nach UICC eine signifikante Reduktion

des Lokalrezidivrisikos um ca. 20% nachgewiesen werden, ohne dass jedoch damit ein Überlebensvorteil verbunden war [36].

Die typischerweise verwendeten Dosen der postoperativen alleinigen Radiotherapie liegen zwischen 45-54 Gy [62].

In den folgenden klassischen Studien zur alleinigen postoperativen Bestrahlung, bei teilweiser gleichzeitiger Untersuchung der kombinierten Radio-Chemotherapie, zeigte sich jeweils kein Nachweis eines Überlebensvorteils, jedoch eine Reduktion der Lokalrezidivrate:

Alleinige Operation [%]	Operation + RT [%]	p (Signifikanz)	Dosis [Gy]*	n (Anzahl)	Studie
11 (Stadium II)	11 (Stadium II)	n.s.	50	494	Dänemark [5]
20 (Stadium III)	25 (Stadium III)	n.s.			
24	20	n.s.	40	108	GITSG [26, 34]
25	16	n.s.	47	381	NSABP R-01 [32]
33	24	n.s.	50	172	Niederlande [101]
38	26	<0,05	40	469	MRC [67]
36	35	n.s.	46	172	EORTC [4]

Tabelle 2: Postoperative Radiotherapie von Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien II und III
 Lokalrezidiv-Raten: Ergebnisse randomisierter Studien (konventionelle Chirurgie) (RT: Radiotherapie, n.s.: Nicht signifikant, *: Einzeldosen von 1,8 – 2,0 Gy) [13]

Allein in der größten Studie des MRC (Medical Research Council) mit 469 randomisierten Patienten zeigte sich eine signifikante Senkung des Lokalrezidivrisikos [14, 67].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2001 von Studien zum Vergleich präoperativer Radiotherapie versus chirurgischer Therapie bzw. postoperativer Radiotherapie [17] ergab hingegen eine signifikante Senkung des Lokalrezidivrisikos nach 5 Jahren für Patienten, die eine postoperative Radiotherapie erhalten hatten gegenüber denjenigen Patienten, die nur eine chirurgische Therapie erhielten (15,3% versus 22,9%, $p=0,002$).

Zusammenfassend gilt jedoch, dass die alleinige postoperative Radiotherapie nicht als adjuvante Standardtherapie angesehen werden kann [14].

Postoperative Radio-Chemotherapie

Aufgrund der hohen Fernmetastasierungsrate vor allem bei Patienten mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren oder positivem Lymphknotenbefall, wurde die adjuvante Chemotherapie alleine oder in Kombination mit der Radiotherapie getestet. In mehreren randomisierten Studien wurden verschiedene 5-FU-haltige kombinierte Therapien untersucht [13, 14]. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3b zusammengefasst.

Die randomisierten Studien der Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) [33, 34] zeigten ebenso wie die randomisierte Studie von Mayo/NCCTG [60], dass eine postoperative kombinierte Radio-Chemotherapie zum einen die lokale Wirksamkeit der Behandlung als zum anderen auch die Überlebensrate signifikant steigern kann [89] (siehe auch Tabelle 3a).

Studie	Lokalrezidivrate [%]	5-Jahres-Überleben [%]
GITSG 7175		
OP	24	44
OP+RT	20	52
OP+CHX	27	50
OP+RT/CHX	11	59
GITSG 7180		
OP+RT/CHX (5-FU)	-----	75
OP+RT/CHX (5-FU, Methyl-CCNU)	-----	66
NCCTG 794751		
OP+RT	25	48
OP+RT/CHX	14	57
NCCTG 864751		
OP+RT/CHX (5-FU kontinuierlich)	9	77 (Dreijahresrate)
OP+RT/CHX (5-FU-Bolus)	11	68 (Dreijahresrate)

Tabelle 3a: Randomisierte Studien zur postoperativen Radio-/ Radio-Chemotherapie beim Rektumkarzinom
(RT: Radiotherapie, CHX: Chemotherapie)
[89]

Studie / Behandlung	n (Anzahl)	Lokalrezidiv [%]	Fernmetastasen [%]	Gesamtüberleben (5-Jahre) [%]
GITSG [26, 34]				
Alleinige OP	62	24	34	44
OP+RT	58	20	30	49
OP+CHX ¹	55	27	27	55
OP+RT/CHX ¹	52	11	26	59*
NSABP R-01 [32]				
Alleinige OP	184	25	26	48
OP+RT	184	16	24	50
OP+CHX ²	187	21	31	58*
NCCTG [60]				
OP+RT	100	25	46	48
OP+RT/CHX ¹	104	14	29	57**
Norwegen [102]				
Alleinige OP	72	30	39	50
OP+RT/CHX ³	72	12	33	64*
NSABP R-02 [110]				
OP+CHX ⁴	348	13	29	65
OP+RT/CHX ⁴	346	8	31	66

Tabelle 3b: Randomisierte Studien zur postoperativen Radio-Chemotherapie

OP: Operation, RT: Radiotherapie (45-50 Gy, Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy), CHX: Chemotherapie, RT/CHX: Radio-Chemotherapie.

Die Lokalrezidivraten beziehen sich auf die als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive mit Ausnahme der norwegischen Studie, die alle Lokalrezidive mit einschließt.

¹: 5-FU+Methyl-CCNU

²: 5-FU+Methyl-CCNU+Vincristin

³: 5-FU

⁴: 5-FU+LV versus 5-FU+ Methyl-CCNU

*: Signifikant besser als die alleinige Operation

** : Signifikant besser als OP+RT

Nach [13].

Da die meisten Studien in den Jahren 1970 bis in die 1980er Jahre durchgeführt wurden, mit Ausnahme der NSABP R-02-Studie, war der "Standard" für die operative Technik die "konventionelle Chirurgie", nicht die TME.

Die sehr geringen Lokalrezidivraten in der NSABP-R-02-Studie [110], die Patienten in den Jahren 1987–1992 randomisierte, ist am ehesten das Ergebnis einer verbesserten Operationstechnik (TME), die viele der teilnehmenden Chirurgen verwandten, obwohl dies in der Studie nicht gefordert war und auch keine Qualitätskontrolle der chirurgischen Behandlungsmethode durchgeführt wurde [13].

Auch Fietkau et al. [31] vermuten in einem Kommentar, dass die tatsächliche Rate an lokoregionären Rezidiven wesentlich höher als angegeben sein dürfte.

Bestrahlungstechnik

Das postoperative adjuvante Bestrahlungskonzept sieht eine Gesamtbestrahlungsdosis von 45 - 50 Gy in 3- oder 4-Felder-Technik mit einer Fraktionierung von 5-mal 1,8 – 2 Gy pro Woche + eine Boost-Dosis von 5,4 Gy auf das Gebiet des ehemaligen Tumorsitzes vor. Je nach Lokalrezidivrisiko kann gegebenenfalls eine höhere Boost-Dosis bis 9 Gy gegeben werden [82]. Bei zweifelhafter Radikalität der Operation oder gesicherter R1-/R2-Resektion ist eine höhere Boost-Dosis bis zu einer Gesamtdosis von ca. 60 Gy möglich [9].

1.1.7.3 Chemotherapie

Es gilt als gesichert, dass durch die zur Zeit verfügbaren Möglichkeiten der adjuvanten Chemotherapie die Rate der langfristig rezidiv- und metastasenfreien Verläufe erhöht wird [9].

Zur Verbesserung der Strahlensensibilität sowie der gesamtsystemischen Wirkung wird aktuell eine interdisziplinäre simultane und sequentielle Chemotherapie mit 5-Fluoruracil durchgeführt, die nach dem Schema der NCI-Konsensuskonferenz erfolgt (siehe Kapitel 2, Abbildung 3).

Alternativ zur 5-Fluoruracil-Bolusapplikation in der ersten und letzten Bestrahlungswoche kann nach O'Connell auch eine simultane 5-Fluoruracil-Dauerinfusion über die gesamte Bestrahlungszeit in der Dosierung von 225mg/m^2 gegeben werden [76], wodurch eine Verbesserung sowohl des Gesamtüberlebens als auch der lokalen Tumorkontrolle gezeigt werden konnte.

1.1.8 Prognostische Faktoren

Aufgrund der Erkenntnisse aus verschiedenen Studien kam es anlässlich der Konsensuskonferenz im Jahre 1994 zu der Empfehlung der Durchführung einer adjuvanten Therapie bei Rektumkarzinomen der Stadien II und III nach UICC. Die NCI-Empfehlung zur Therapie des Rektumkarzinoms Stadium II und III aus dem Jahre 1994 wurde in der Folge von den meisten Zentren und Kliniken in Europa umgesetzt. Aufgrund jedoch der Veröffentlichung hervorragender Lokalrezidivraten bzw. Fünf-Jahres-Überlebensraten nach radikaler chirurgischer Therapie an spezialisierten Zentren auch ohne adjuvante Therapie [40, 44, 66] "schwang das Pendel etwas zurück" [63].

Die deutlich defensivere Haltung bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie, die in der Empfehlung des Konsensustreffen [71, 72] zum Ausdruck kam, war die Konsequenz aus der Erkenntnis, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs beim Rektumkarzinom von der Sorgfalt des Chirurgen bzw. der Exaktheit der verwandten chirurgischen Technik abhängt [63] sowie von einigen anderen prognostisch wichtigen Faktoren, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.1.8.1 Der Chirurg als Prognosefaktor

In der Deutschen Multizenterstudie (SGCRC) variierte die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Chirurgen zwischen 4% und 55% [44], wobei in dieser Studie nur Chirurgen mit mehr als 15 erfassten Rektumresektionen eingeschlossen worden waren. Nach Maurer und Büchler [63] stellt der Chirurg somit einen der wichtigsten, wenn nicht den wichtigsten, prognostischen Faktor beim Rektumkarzinom dar.

Auch nach Kockerling et al [56] ist die Qualität der chirurgischen Therapie bzw. der Chirurg ein unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des Überlebens.

Sauer et al bestätigte, bezugnehmend auf die "Studiengruppe kolorektales Karzinom" (SGKRC), diese Aussage [86], wobei er darauf hinwies, dass selbst innerhalb spezialisierter chirurgischer Kliniken die Lokalrezidivraten von Operateur zu Operateur wesentlich streuten, teilweise um den Faktor 5 [48]. Nach Sauer et al. [86], sind die von den europäischen Chirurgen immer wieder vorgestellten hervorragenden Ergebnisse nicht überall reproduzierbar: Nicht im selben Departement und schon gar nicht außerhalb der spezialisierten Kliniken [86]. Seiner Ansicht nach müssen vordringlich die operativen Radikalitätsprinzipien optimiert, allgemein akzeptiert und praktiziert werden. Dazu gehört seiner Aussage nach unter anderem die Entfernung des Mesorektems, die R0-Resektion (longitudinal und lateral), das Vermeiden von Tumoreinriss und Tumoreinschnitt, die Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von Lymphknoten, der Grenzlymphknoten etc. – so lange dies nicht in allen chirurgischen Kliniken Selbstverständlichkeit ist, muss, seiner Ansicht nach, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms mindestens ab Stadium II gefordert werden [86].

1.1.8.2 Sicherheitsabstände am Mesorektum

Ein zirkumferentieller, tumorfreier Resektionsrand ist in Kenntnis der Literatur von größter prognostischer Bedeutung. Häufig reichen der Primärtumor und die potentiell vorhandenen mesorektalen Tumorzellen sowie Lymphknotenmetastasen bis wenige Millimeter an die das Mesorektum umgebende Bindegewebshülle heran, wobei diese erst im fortgeschrittenen Tumorstadium durchbrochen wird [12].

Bei 50 nach Rektumresektion mit TME von Reynolds et al. untersuchten Präparaten zeigte sich eindrücklich, dass bei pT3-Karzinomen in 39% mesorektale Tumorzellnester und in 52% positive Lymphknoten im Mesorektum vorlagen. Kein T2-Tumor wies jedoch mesorektale Tumorzellen auf [81].

Nach Quirke et al. ist bei der TME der laterale Sicherheitsabstand von größter prognostischer Bedeutung. Quirke et al. [80] ermittelten, wenn der laterale Resektionsrand tumorbefallen war, einen positiv-prädiktiven Wert von 85% für die Inzidenz eines Lokalrezidivs [1, 20].

Neuere Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Quirke zeigten jedoch, dass ein tumorbefallener lateraler Resektionsrand eher Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorstadiums ist und primär nicht als unzureichende chirurgische Technik zu bewerten ist. Sie belegten an dem von ihnen untersuchten Kollektiv, dass bei tumorbefallenem zirkumferentiellen Resektionsrand die Rate der Fernmetastasierungen, das rezidivfreie Überleben sowie die krebsbezogene Mortalität signifikant höher waren als bei tumorfreiem lateralen Resektionsrand. Die Lokalrezidivraten unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen [38].

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass die TME als chirurgische Technik die Prognose der Patienten entscheidend beeinflusst – nicht nur die Lokalrezidivrate sondern auch die Rate der Fernmetastasierungen und das Überleben. Somit ist, nach [12] die histo-pathologische Untersuchung des lateralen Resektionsrandes von entscheidender Bedeutung – als Qualitätskontrolle sowie als Prognosefaktor.

1.1.8.3 Sicherheitsabstände bei anderen Operationstechniken

Nach einer Studie von Willet et al. [107] ergaben sich für Patienten mit gut-differenzierten Tumoren, die das perirektale Fettgewebe weniger als 2mm infiltrierten und keine Gefäßeinbrüche zeigten, eine lokale Tumorkontrolle (10-Jahres-Rate) bzw. ein rezidivfreies Überleben von 95% bzw. 87%. Im Gegensatz dazu betragen die lokale Tumorkontrolle (10-Jahres-Rate) bzw. das rezidivfreie Überleben bei Patienten, die diese günstigen Faktoren nicht aufwiesen 71% bzw. 55%. Diese Ergebnisse sind jedoch vor der Ära der TME erzielt worden.

Willet et al. zufolge sollte daher die Patientenauswahl für eine adjuvante Therapie nicht nur nach dem Tumorstadium erfolgen sondern auch die Tiefeninvasion in das perirektale Fettgewebe des Tumors, Gefäßeinbrüche, das Tumor-Grading, den Resektionsrand sowie die Verwendung der TME als Operationstechnik mit einbeziehen.

1.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgrund international durchgeführter Studien ergaben sich, wie oben erwähnt, bestimmte prognostische und prädiktive Faktoren sowie bestimmte Ergebnisse für die Lokalrezidivrate und des Gesamt- sowie des krankheitsfreien Überlebens.

Da sich die Ergebnisse dieser großen randomisierten Studien nicht ohne Weiteres auf das Universitätsklinikum Tübingen und seine Umgebung übertragen lassen, war Zielsetzung der vorliegenden Arbeit die regionale Qualitätskontrolle der Effektivität der Behandlung des Rektumkarzinoms der Stadien II und III nach UICC.

Es galt, heraus zu finden, ob die Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen in der kombiniert chirurgisch / radio-chemotherapeutischen Behandlung des Rektumkarzinoms in der Breite ähnliche Ergebnisse erzielt, wie nach den Daten international durchgeführter Studien zu erwarten.

Ziel war es, zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse bezüglich der Lokalrezidivrate sowie des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens, der chirurgischen Therapie, der strahlentherapeutischen und der kombinierten Radio-Chemotherapie bestätigen lassen und ob sich anhand der retrospektiven Analyse der Daten, der in der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen behandelten Patienten, ähnliche Ergebnisse für prognostische oder prädiktive Faktoren der Erkrankung ergeben.

2 Material und Methoden

In die Studie wurden 202 Patienten mit Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II und III aus 30 chirurgischen Kliniken eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.1989 und dem 31.12.1998 im Rahmen eines adjuvanten Therapieplans operiert (Stichtag war der Tag der Operation) und nach dem untenstehenden Schema adjuvant behandelt wurden:

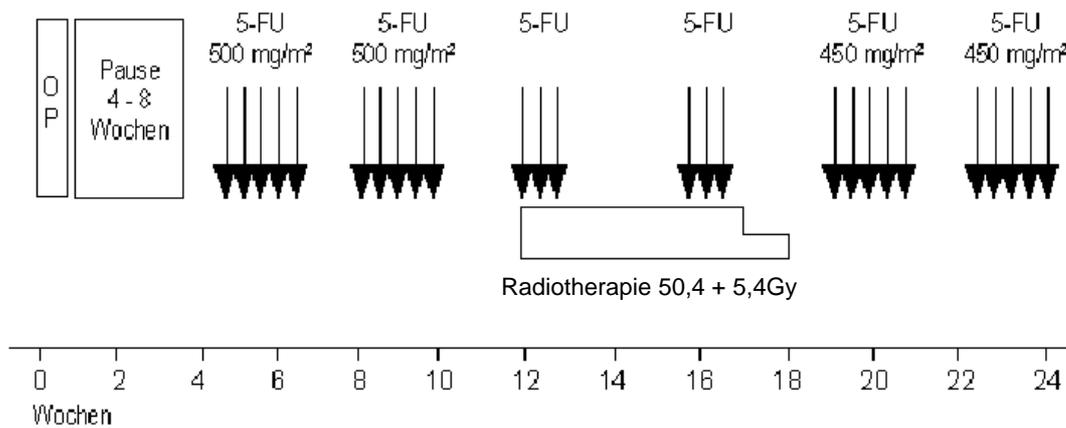


Abbildung 3: Empfehlungen zur postoperativen Behandlung des Rektumkarzinoms der UICC-Stadien II und III nach NCI (USA) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) [71, 72]

Alternativ zur 5-FU-Bolusapplikation in der ersten und letzten Bestrahlungswoche kann auch eine simultane 5-FU-Dauerinfusion über die gesamte Bestrahlungszeit in der Dosierung von 225mg/m^2 gegeben werden [76]. Dies wurde jedoch in der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen in dem genannten Zeitraum nur in einigen wenigen Fällen durchgeführt.

Voraussetzung für die Aufnahme in die retrospektive Analyse war das Vorhandensein eines histologisch gesicherten Adenokarzinoms, eine kurative Operationstechnik (zweizeitige Operationstechniken wurden ebenfalls aufgenommen) sowie eine adjuvante Bestrahlungsindikation.

Erfasst wurden Patienten, bei denen eine R0-Resektion, das heißt eine Resektion des Tumors im Gesunden, erfolgte sowie Patienten, bei denen eine R1-Resektion notwendig geworden war, was bedeutet, dass der Tumor im histologischen Präparat randbildend war.

Mit dem Ziel der lokalen/regionären Qualitätskontrolle galten die folgenden Bedingungen:

- Die kombinierte simultane Radio-Chemotherapie erfolgte ausschließlich in der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen.
- Die vorausgehende kurativ intendierte Operation wurde in 30 verschiedenen Kliniken in Baden-Württemberg durchgeführt.
- Ebenso wurde die sequentielle Chemotherapie an verschiedenen Zentren Baden-Württembergs durchgeführt.

Nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden Daten von Patienten, die ein Karzinom des Analkanals oder ein Plattenepithelkarzinom hatten sowie Daten von Patienten, deren Tumor primär metastasiert war.

Ebenfalls nicht aufgenommen wurden Daten von Patienten, die R2-reseziert wurden, das heißt, bei denen ein makroskopisch sichtbarer Tumorrest verblieb.

Nicht mit in die Auswertung einbezogen wurden außerdem Patienten, die eine palliative Bestrahlungsindikation hatten, oder sich einer neoadjuvanten Therapie oder einer Hyperthermie-Behandlung unterzogen.

2.1 Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes

2.1.1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 202 in die retrospektive Untersuchung einbezogenen Patienten waren 66 Patienten Frauen und 136 Patienten Männer.

2.1.2 Altersverteilung

Der Median des gesamten untersuchten Patientengutes betrug 59 Jahre mit einer Spanne von 27 bis 80 Jahren.

Das mediane Alter der untersuchten Patientinnen betrug 62 Jahre [39-78].

Das mediane Alter der untersuchten Patienten betrug 58 Jahre [27-80].

2.1.3 Anzahl der Patienten nach Jahren aufgelistet

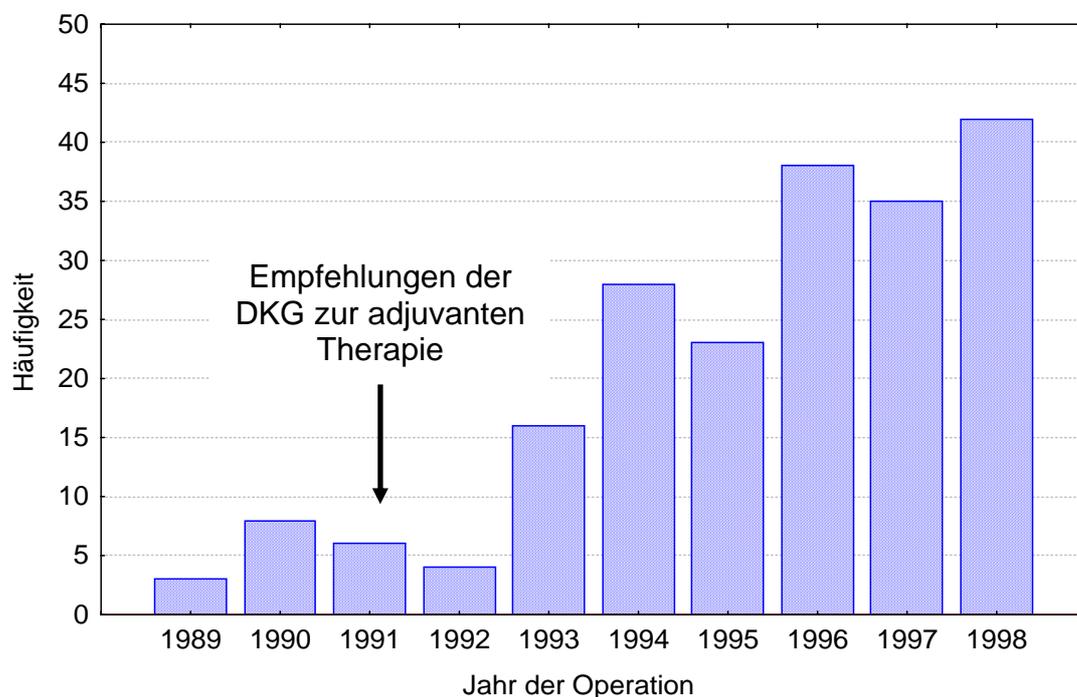


Abbildung 4: Anzahl der im Erhebungszeitraum adjuvant therapierten Patienten

2.2 Beschreibung der untersuchten Tumoren

2.2.1 Tumor-Klassifikation nach TNM, UICC 1997 und Dukes-Klassifikation

Die in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Tumoren wurden nach der TNM-Stadieneinteilung beurteilt.

2.2.1.1 TNM-Klassifikation (UICC 1997)

T – Primärtumor

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ* (intraepithelial / Infiltration der Lamina propria)
pT1	Tumor infiltriert die Submucosa
pT2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
pT3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
pT4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen** und / oder perforiert das viszerale Peritoneum

Tabelle 4: Tumortiefenwachstum bei kolorektalem Karzinom (T-Stadien), TNM-Klassifikation der UICC 1997 [94]

Anmerkungen:

* Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submucosa feststellbar ist [94].

** Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektrums auf dem Weg über die Serosa ein, zum Beispiel die Infiltration des Sigma durch ein Zökumkarzinom [94].

N – Regionäre Lymphknoten

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknoten-Metastasen*
pN1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
pN2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 5: Lymphknoten-Status bei kolorektalem Karzinom (N-Stadien), TNM-Klassifikation der UICC 1997 [94]

Anmerkungen:

* pN0 bedeutet eine regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von 12 oder mehr Lymphknoten

M – Fernmetastasen

pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 6: Fernmetastasen bei kolorektalem Karzinom, (M-Stadien),
TNM-Klassifikation der UICC 1997 [94]

2.2.1.2 Dukes-Klassifikation

Stadium	Kriterien
Dukes A	Der Tumor hat die Darmwand nicht überschritten. Kein regionärer Lymphknotenbefall
Dukes B	Tumorinfiltration über die Darmwand hinaus. Kein regionärer Lymphknotenbefall
Dukes C	Der Tumor hat eine beliebige Ausdehnung. Befall regionärer Lymphknoten
Dukes C 1	Perikolische tumornahe befallene Lymphknoten
Dukes C 2	Befallene Lymphknoten am Stamm des versorgenden Gefäßes
Dukes D	Der Tumor hat beliebige Ausdehnung mit Fernmetastasen.

Tabelle 7: Klinisches Einteilungssystem der kolorektalen Karzinome nach
Dukes (1932-1967) [92]. Angelehnt an [108]

In der vorliegenden Arbeit wurden 63 Patienten mit Tumoren des Stadiums II nach UICC und 139 Patienten mit Tumoren des Stadiums III nach UICC in die Auswertung einbezogen.

Nach der TNM-Klassifikation der UICC 1997 sowie der Stadieneinteilung nach Dukes wurden in die retrospektive Analyse folgende Anzahlen von Patienten in den jeweiligen Stadien mit einbezogen:

UICC 1997	TNM T	TNM N	TNM M	Dukes	Patienten- anzahl
Stadium 0	Cis	N0	M0	A	0
Stadium I	T1	N0	M0	A	0
	T2	N0	M0	A	0
Stadium II	T3	N0	M0	B	53
	T4	N0	M0	B	10
Stadium III	Jedes T	N1	M0	C	64
	Jedes T	N2	M0	C	75

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit Tumoren der verschiedenen Tumorstadien nach TNM-, UICC 1997 und Dukes-Klassifikation

2.2.2 Tumor-Grading

Es wurden 2 Patienten mit Grading G1, 158 Patienten mit Grading G2 sowie 42 Patienten mit Grading G3 in die retrospektive Analyse mit einbezogen.

2.2.3 Tumorlokalisation: Tumorabstand von der Linea dentata

Die Linea dentata wurde als eine Linie 4cm vom äußeren Anus entfernt definiert. Von dieser Linie ausgehend wurde das Rektum in fünf Abschnitte unterteilt, in Abhängigkeit von der Entfernung zu dieser Linie.

In den jeweiligen Abschnitten wurde bei der unten stehenden Anzahl von Patienten jeweils ein Tumor diagnostiziert (siehe Tabelle 9):

Abstand des Tumors von der Linea dentata [cm]	Anzahl der Patienten
<4cm	100
4 - <8cm	55
8 - <12cm	39
12 – 15cm	4
>15cm – 25cm	3

Tabelle 9: Abstand des Tumors von der Linea dentata: Patientenzahlen, (fehlende Angaben bei 1 Patient)

2.2.4 Tumorgröße

Den Angaben des histo-pathologischen Berichtes wurde die maximale Größe des operierten Tumors entnommen. Der Median betrug 4,5cm mit einer Spanne von 1,5cm – 11,5cm.

102 Patienten hatten einen Tumor \leq des Medians.

99 Patienten hatten einen Tumor $>$ als der mediane Wert (fehlende Angaben bei 1 Patient).

2.2.5 Resektabilität

Bei 194 Patienten wurde der Tumor R0-reseziert, bei 8 Patienten war eine R1-Resektion erfolgt.

Hiervon war der Tumor bei 4 Patienten longitudinal und bei 4 Patienten lateral nicht im Gesunden reseziert worden.

Tab. 10 zeigt den Zusammenhang zwischen der Anzahl von Patienten, die von einer operierenden Klinik zugewiesen wurde, und die Anzahl der Patienten, bei denen in einer Klinik dieser Größe eine R1-Resektion erfolgte:

Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten	Anzahl der zugewiesenen Patienten mit R1-Resektion	Anzahl der insgesamt zugewiesenen Patienten
<5 Pat.	1 Pat.	24 Pat.
>=5 - <20 Pat.	2 Pat.	72 Pat.
>=20 Pat.	5 Pat.	106 Pat.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten und der Häufigkeit einer R1-Resektion in dieser Klinik

2.2.6 Longitudinaler tumorfreier Randsaum

Den Angaben des histo-pathologischen Berichtes wurden die Werte für den longitudinalen tumorfreien Randsaum entnommen (fehlende Angaben bei 8 Patienten).

Min. longitudinaler tumorfreier Randsaum	Anzahl der Patienten
0 – 1mm (R1-Resektion)	4
1 – 10mm	40
>10mm	150

Tabelle 11: Minimaler tumorfreier Randsaum: Patientenzahlen

2.2.7 Laterale Tiefeninfiltration des Tumors

Die Werte für die laterale Tiefeninfiltration des Tumors wurden, sofern sie vorhanden waren, den Angaben des histo-pathologischen Berichtes entnommen.

Laterale Tiefeninfiltration	Anzahl der Patienten	R1-Resektion
0 - <1mm	26	0 Patienten
1 – 10mm	53	0 Patienten
>10mm	17	2 Patienten
Fehlende Angaben	106	6 Patienten

Tabelle 12: Laterale Tiefeninfiltration: Patientenanzahlen

Sowohl die Angaben bezüglich des lateralen tumorfreien Randsaums als auch die Angaben bezüglich der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors konnten nur sehr unvollständig erhoben werden, da nur in etwas mehr als der Hälfte der in die Studie einbezogenen Patienten in den histo-pathologischen Berichten Aussagen dazu gemacht wurden.

2.2.8 Lymphangiosis carcinomatosa

Von den 202 in die retrospektive Analyse einbezogenen Patienten hatten 69 Patienten eine Lymphangiosis carcinomatosa. Bei 133 Patienten konnten dem histo-pathologischen Bericht keine Aussagen über eine Lymphangiosis carcinomatosa entnommen werden, oder diese war nicht vorhanden.

2.3 Beschreibung der Lymphknoten

Die Anzahl der operierten sowie die Anzahl der befallenen operierten Lymphknoten wurden dem histo-pathologischen Bericht entnommen. Die mediane Anzahl der operierten Lymphknoten betrug 15 Lymphknoten, (range: 1-65), (fehlende Angaben bei 6 Patienten).

Der Median für die Anzahl der befallenen operierten Lymphknoten betrug 2 Lymphknoten, (range: 0-24), (fehlende Angaben bei 1 Patient).

2.4 Operationstechniken

Bei einem großen Prozentsatz der Patienten konnte den Angaben des Operationsberichtes sowie des histo-pathologischen Befundes nicht sicher entnommen werden, ob es sich um eine totale mesorektale Exstirpation (TME) handelte. So wurde nur in 15 Operationsberichten bzw. histo-pathologischen Berichten der 202 in die Auswertung einbezogenen Patienten die explizite Durchführung einer TME erwähnt, davon erfolgte bei 8 Patienten eine kontinenserhaltende und bei 7 Patienten eine nicht kontinenserhaltende TME-Operationstechnik.

Bei 99 Patienten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Bei 6 dieser Patienten erfolgte aufgrund des Tumorstadiums zusätzlich eine Resektion anderer Organe.

Bei 87 Patienten wurde eine abdomino-perineale Rektumresektion durchgeführt. Bei 7 dieser Patienten erfolgte aufgrund des Tumorstadiums zusätzlich eine Resektion anderer Organe.

Ein Patient wurde mit einer der kontinenserhaltenden Operationstechnik nach Dixon behandelt [24, 58, 59].

2.4.1 Kontinenserhalt

97 Patienten wurden kontinenserhaltend operiert. Bei 105 Patienten erfolgte eine nicht kontinenserhaltende Operation.

2.5 Chirurgische Kliniken

Die Einteilung der 30 zuweisenden chirurgischen Kliniken erfolgte in drei Gruppen.

Es wurden aus zahlreichen chirurgischen Kliniken nur einzelne Patienten zugewiesen. Ca. 10 Patienten wurden aus 8 chirurgischen Kliniken und ca. 20 oder mehr Patienten wurden aus nur 3 chirurgischen Kliniken zugewiesen.

Anzahl der chirurgischen Kliniken	Anzahl der zugewiesenen Patienten		Anzahl der durch die chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten
19	24	→	<5 Pat.
8	72		>=5 - <20 Pat.
3	106		>=20 Pat.

Tabelle 13: Gruppierung der chirurgischen Kliniken in drei Gruppen

Die wenigen chirurgischen Kliniken, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, können als "Zentrum" bezeichnet werden.

2.6 Radiotherapie

2.6.1 Bestrahlungstechnik

2.6.1.1 Dosierung

Zur postoperativen adjuvanten Bestrahlung wird eine Gesamtbestrahlungsdosis von 45 - 50 Gy + eine Boost-Dosis von 5,4 Gy auf das Gebiet des ehemaligen Tumorsitzes verabreicht. Je nach Lokalrezidivrisiko kann gegebenenfalls eine höhere Boost-Dosis bis 9 Gy gegeben werden [71, 82].

Bei zweifelhafter Radikalität der Operation oder gesicherter R1/R2-Resektion ist eine höhere Boost-Dosis bis zu einer Gesamtdosis von ca. 60 Gy möglich [9].

Die Fraktionierung erfolgt folgendermaßen: 5mal 1,8 – 2 Gy / Woche [82].

2.6.1.2 Risikoorgane / Lagerung

Als Risikoorgane sind der Dünndarm, die Harnblase und, sofern eine anteriore Rektumresektion erfolgt war, das Restcolon zu beachten [82]. Zur Distanzierung vom Zielvolumen und damit zur Schonung des Dünndarms sollte die Bestrahlung in Bauchlage mit "durchhängender" vorderer Bauchdecke

durch Lagerung auf einem Lochbrett erfolgen [79]. Außerdem sollte die Bestrahlung mit voller Blase erfolgen, um den Darm nach kranial zu verlagern sowie das Perineum mit Draht markiert werden [62].

2.6.1.3 Bestrahlungsplanung / Bestrahlungstechnik

Auf der Basis von computertomographischen Schnittbildern wird eine 3 - dimensionale computergestützte Bestrahlungsplanung durchgeführt.

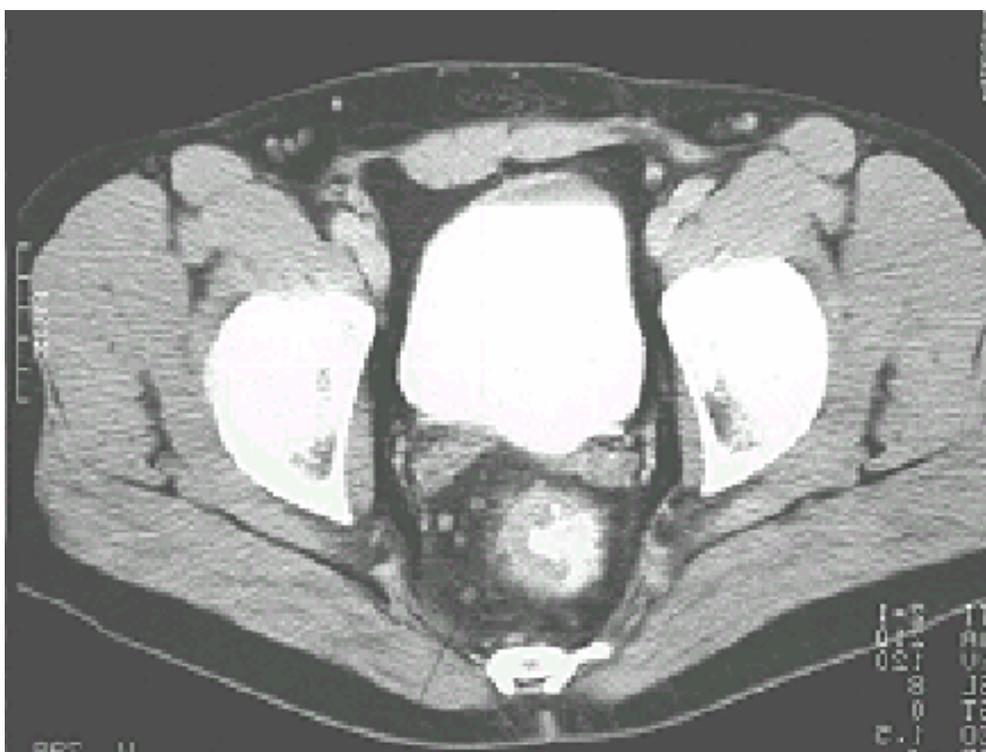


Abbildung 5: Beispiel-Computertomographie

Es wird eine Bestrahlung mit hochenergetischen Röntgenstrahlen 15 MeV eines Linearbeschleunigers durchgeführt in Mehrfelder- (3- oder 4-Felder-) Technik oder Rotationstechniken [9].

Dadurch sowie durch eine präzise Laser-unterstützte Lagerungstechnik kommt es zu einer homogeneren Dosisverteilung ohne Überdosierungen sowie zu einer besseren Schonung von Haut, Blase und Dünndarm, was eine für den Patienten wichtige Verbesserung gegenüber den alten Techniken bedeutet.

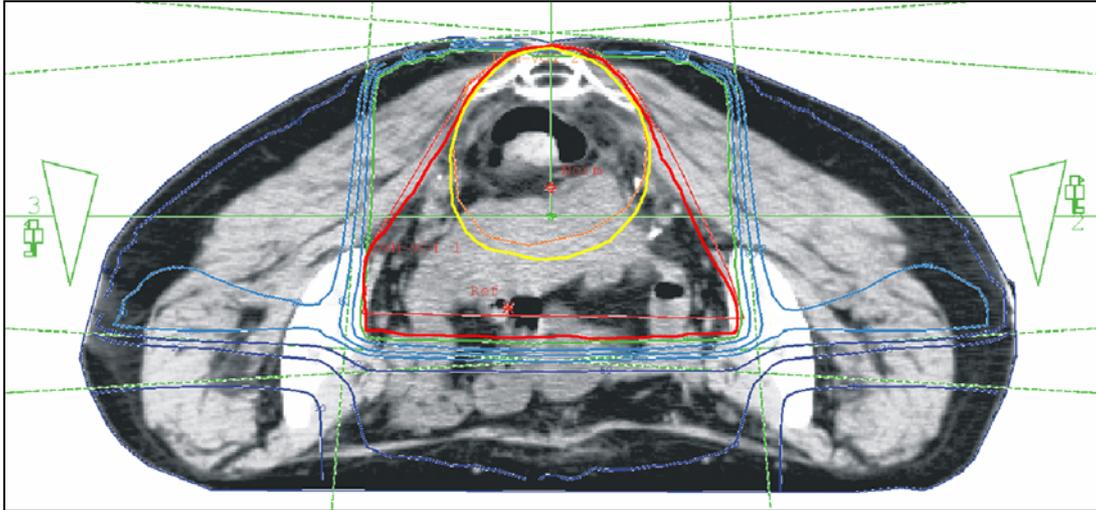


Abbildung 6: Bestrahlungstechnik (4 Felder)

2.6.1.4 Feldgrenzen

Konventionell

- Superiore Feldgrenze: Promontorium, bei befallenen iliacal-commun gelegenen Lymphknoten Oberkante LWK5
- Inferiore Feldgrenze: Bei anteriorer Rektumresektion ca. 5cm unterhalb des Tumors oder der Anastomose, d.h. Beckenboden, und damit Aussparung der Analregion bei höher sitzenden Tumoren.
Bei abdomino-perinealer Resektion inklusive des Perineums + 1-2cm
- Laterale Feldgrenze: Linea terminalis + 1cm
- Anteriore Feldgrenze: 2cm vor dem Tumor, ansonsten dem Verlauf der inneren Iliakalgefäße folgend mit 1,5cm Sicherheitssaum.
- Posteriore Feldgrenze: Inklusive der Mitte des Os sacrum, bei lokal fortgeschrittenen Tumoren inklusive des ganzen Sakrums. Der präsakrale Raum muss sicher eingeschlossen sein.

3-D-geplant

Primärtumorregion + 5cm mit den intrapelvinen Lymphknoten-Stationen.
Nach abdomino-perinealer Resektion inklusive des Perineums + 1-2cm.
Hinterwand der Blase, Os sacrum, Deckplatte LWK 5 bzw. Promontorium [62].

Das Bestrahlungsvolumen umfasst damit:

- Hintere Beckenhälfte von L5 / S1 bis Beckenboden
- Seitlich 1cm lateral der Linea terminalis
- Nach Rektumextirpation Einschluss des Perineums [9]

2.6.1.5 Bestrahlungsfelder

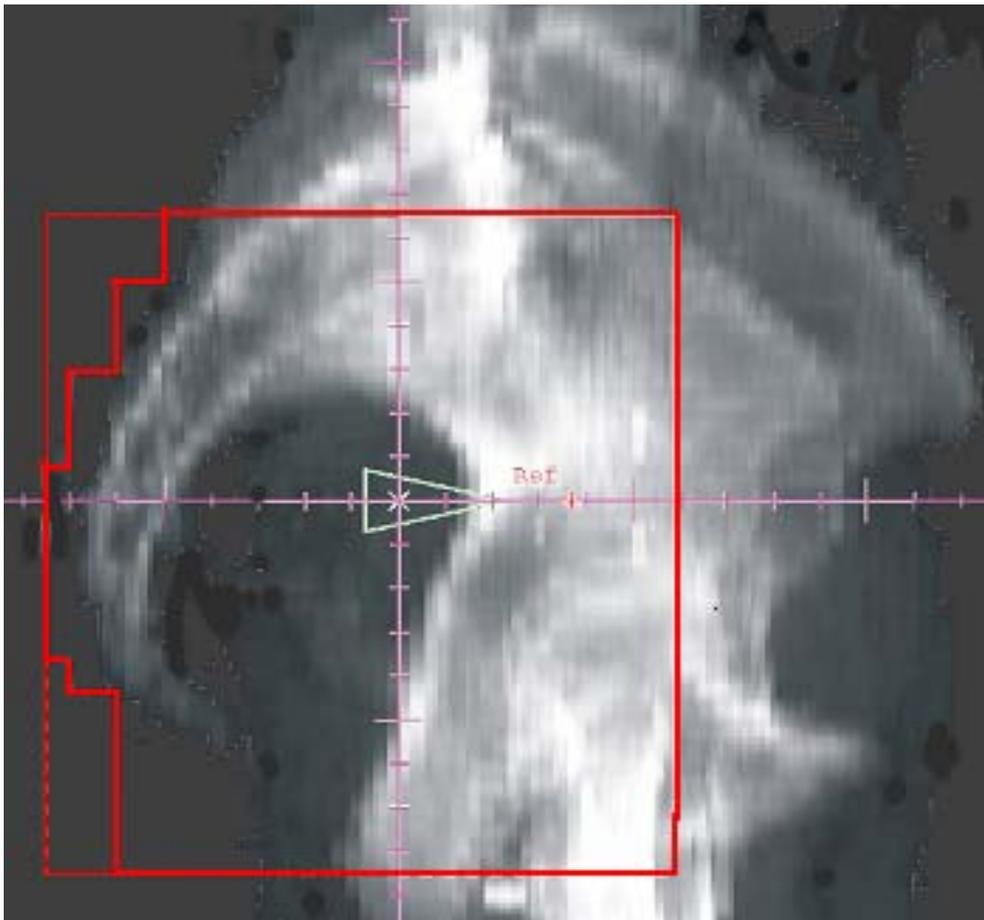


Abbildung 7: Laterales Bestrahlungsfeld (DRR)

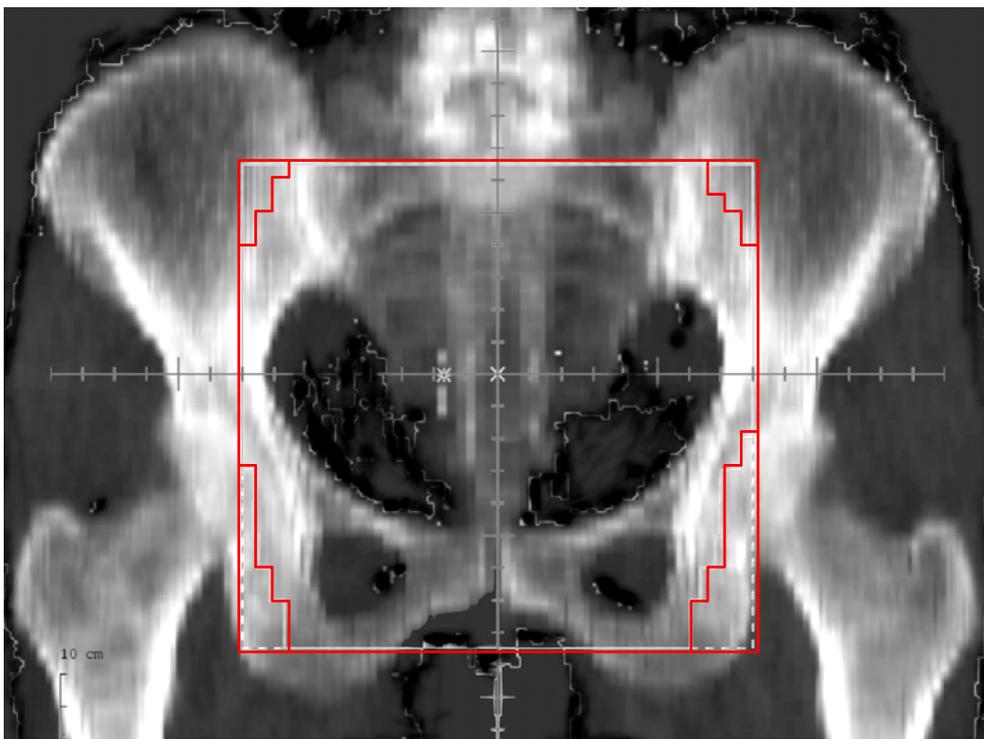


Abbildung 8: Dorsales Bestrahlungsfeld (DRR)

2.6.1.6 Nebenwirkungen / Spätfolgen

Als akute Nebenwirkungen sind Hautreaktionen, eine Zystitis, eine Proktitis sowie eine Mukositis mit Durchfällen zu nennen.

Als späte Nebenwirkungen können eine chronische Zystitis, eine chronische Proktitis, Sterilität sowie Darmstenosen auftreten, wobei Darmstenosen nach einer Kombination von Operation und Bestrahlung nicht häufiger auftreten als nach alleiniger Operation [82].

2.6.2 Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes

In die retrospektive Analyse aufgenommen wurden folgende Bestrahlungsmodalitäten:

3- oder 4-Felder-Box-Bestrahlung, 2-Felder-Gegenfeldbestrahlung, Bewegungsbestrahlung, Stehfeldbestrahlung (als Boost-Bestrahlung).

Es wurde einmal täglich eine Bestrahlung des Beckens mit einer Einzeldosis von 1,8 - 2,0 Gy an vier bis fünf Tagen die Woche durchgeführt bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Anschließend erfolgte eine kleinvolumige Aufsättigung des Tumorbettes (Boost) mit Einzeldosen von 1,8 - 2,0 Gy bis zu einer Gesamt-Boost-Dosis von 5,4 Gy bis max. 9,5 Gray an ebenfalls vier bis fünf Tagen die Woche.

Es wurde die Dauer der gesamten Bestrahlung notiert. Die mediane Gesamtbestrahlungsdauer betrug 43 Tage (range: 11–59 Tage), (fehlende Angaben bei 1 Patient).

Bei 180 der in die Analyse aufgenommenen Patienten wurde die Bestrahlung protokollgerecht durchgeführt.

Bei 16 Patienten wurde die Bestrahlung aufgrund postoperativer Wundheilungsstörungen oder aus organisatorischen Gründen >4 Werkstage unterbrochen oder >2 Wochen verzögert begonnen.

Bei 6 der Patienten musste die Bestrahlung aufgrund von starken Diarrhoen abgebrochen werden.

2.6.3 Gesamtdosis der Bestrahlung

Folgende Anzahlen von Patienten haben die in der unten stehenden Tabelle angegebenen Gesamtbestrahlungsdosen (Beckenbestrahlungsdosis + Boost-Dosis) erhalten:

<u><45 Gy</u>	<u>≥45 Gy /</u> <u>≤50,4 Gy</u>	<u>>50,4 Gy /</u> <u>< 55,8 Gy</u>	<u>=55,8 Gy</u>	<u>>55,8 Gy –</u> <u>60,8 Gy</u>
2 Patienten (16,2 Gy, 19 Gy)	14 Patienten	62 Patienten	108 Patienten	16 Patienten

Tabelle 14: Gesamtdosis der Bestrahlung: Wieviele Patienten haben welche Becken- + Boost-Bestrahlungs-Gesamtdosis erhalten

Bei 2 Patienten wurde aufgrund eines Therapieabbruchs eine Gesamtdosis von <45 Gy verabreicht.

Von 16 Patienten, deren Gesamtbestrahlungsdosis zwischen $>55,8$ Gy – $60,8$ Gy lag, waren 2 Patienten R1-reseziert worden, bei 14 Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Bei 12 Patienten wurde die Bestrahlung vor 1995 begonnen.

2.6.3.1 Beckenbestrahlung

Folgende Anzahlen von Patienten haben mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Bestrahlungstechniken des gesamten Beckens die folgenden Bestrahlungsdosen erhalten:

	Dosis <45 Gy	Dosis ≥ 45 Gy / $\leq 50,4$ Gy	Dosis $\geq 50,4$ Gy - $60,4$ Gy
3-Felder-Technik	1 Patient (RT-Unterbrechung)	92 Patienten	1 Patient
4-Felder-Technik	1 Patient (Abbruch wegen Diarrhoe)	91 Patienten	2 Patienten
2-Felder-Gegenfeld- bestrahlung	1 Patienten	5 Patienten	1 Patient
Bewegungs-RT	0 Patienten	0 Patienten	1 Patient
Gegenfeld- + Bewegungs- bestrahlung	0 Patienten	1 Patient	4 Patienten
Summe	3 Patienten	189 Patienten (fehlende Angaben bei 1 Pat, RT-Modus unklar, Dosis angegeben)	9 Patienten

Tabelle 15: Wieviele Patienten haben mit welchem Modus der Becken-Bestrahlung welche Becken - Bestrahlungsdosis erhalten

Mit den "älteren" Bestrahlungstechniken wie der Gegenfeldbestrahlung oder der Bewegungsbestrahlung wurden insgesamt 13 Patienten behandelt. Die Bestrahlung wurde entweder als reine Gegenfeldbestrahlung, als reine Bewegungsbestrahlung oder als eine Kombination aus den beiden Bestrahlungsarten durchgeführt. Diese Patienten haben keinen Boost erhalten.

2.6.3.2 Boost-Bestrahlung

Folgende Anzahlen von Patienten haben mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Bestrahlungsarten als Boost die folgenden Bestrahlungsdosen erhalten:

	Dosis $\leq 5,4$ Gy	Dosis $>5,4$ Gy / $\leq 9,0$ Gy	Dosis $>9,0$ Gy – 14,5 Gy
3-Felder-Technik	105 Patienten	23 Patienten	7 Patienten
4-Felder-Technik	14 Patienten	26 Patienten	4 Patienten
Dorsales Stehfeld	0 Patienten	1 Patient	0 Patienten
Gegenfeld-RT	0 Patienten	1 Patient	0 Patienten
Bewegungs-RT	0 Patienten	1 Patient	0 Patienten

Tabelle 16: Wieviele Patienten haben mit welchem Modus der Boost-Bestrahlung welche Boost-Bestrahlungsdosis erhalten

2.7 Chemotherapie

Als protokollgerecht galten in der retrospektiv durchgeführten Untersuchung die folgenden Schemata:

- 4 Zyklen 5-Fluouracil 500mg und 2 Zyklen 5-Fluouracil 450mg
- 6 Zyklen 5-Fluouracil 500mg
- 5 Zyklen 5-Fluouracil 400mg plus Leucovorin, verabreicht über 5 Tage
- 6 Zyklen 5-Fluouracil 400mg plus Leucovorin

Der Bestrahlungsbeginn konnte parallel zum ersten, zweiten oder dritten Zyklus der Chemotherapie erfolgen.

Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, wurden ebenfalls in die Auswertung mit einbezogen. Diese Daten wurden jedoch nicht als "protokollgerechte Durchführung" der Therapie gewertet.

Von den 202 in die Analyse aufgenommenen Patienten wurde die Chemotherapie bei 129 Patienten protokollgerecht durchgeführt (n=196), (fehlende oder ungenaue Angaben bei 6 Patienten).

Bei 45 Patienten wurde die Chemotherapie nicht protokollgerecht durchgeführt, das heißt, die Chemotherapie wurde während der Bestrahlung kurzzeitig unterbrochen, die Chemotherapie wurde abgebrochen oder mit reduzierter Dosis verabreicht oder die Chemotherapie wurde mit vergrößertem zeitlichem Abstand gegeben.

Ein Patient hat eine Chemotherapie nach O'Connell-Schema erhalten: 1 Kurs 5-FU 450mg/m² an Tag 1-5 vor der Bestrahlung; kontinuierliche Gabe von 225mg/m² 5-FU parallel zur Bestrahlung über die gesamte Zeit; 4 Kurse 5-FU 450mg/m² nach der Bestrahlung (O'Connell-Schema).

Ein Patient hat 2 Kurse 5-FU 500mg/m² vor der Bestrahlung, 225mg/m² über 24 Stunden parallel zur Bestrahlung und 2 Kurse 5-FU 450mg/m² nach der Bestrahlung erhalten.

9 Patienten haben eine 1mal wöchentliche Chemotherapie mit 5-FU über ein Jahr erhalten.

22 Patienten haben keine Chemotherapie erhalten.

2.8 Beobachtungszeitraum / Nachsorge

Die Datenerhebung wurde am 30.09.2001 abgeschlossen.

Die Patienten wurden nach der Bestrahlung zu regelmäßigen Nachsorgeterminen in die Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen einbestellt.

Das Datum der letzten Nachsorge wurde entweder den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie entnommen oder, sofern die Patienten sich der regelmäßigen Nachsorge entzogen, die Behandlung abgeschlossen war oder der Patient verstorben war, wurde der Termin sowie der weitere Krankheitsverlauf mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang) über den Hausarzt, den Patienten direkt oder über die Angehörigen ermittelt.

Zu dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. mit Hilfe des Fragebogens wurde festgehalten, ob bis / zu diesem Zeitpunkt folgende erkrankungsbedingte Ereignisse aufgetreten waren:

- Lokalrezidiv
- Lymphknoten-Filiae
- Fernmetastasen
- Tod des Patienten

Bei der Frage nach dem Tode des Patienten wurde unterschieden, ob der Tod tumorbedingt / krankheitsbedingt, therapiebedingt oder aufgrund einer anderen Ursache eingetreten war.

Zu dem Datum der letzten Nachsorge wurde besonderes Augenmerk auf strahlentherapeutische Spätreaktionen gelegt.

Erhoben wurden insbesondere folgende Angaben:

1. Auftreten einer Proktitis, wobei die Einteilung nach RTOG in verschiedene Grade erfolgte [93]:

Grad 0 = Keine Beschwerden

Grad 1 = Erhöhte Stuhlfrequenz oder veränderte (reduzierte) Stuhlkonsistenz, keine Medikamente nötig; (geringe) rektale Beschwerden, die keine Analgetika erfordern

Grad 2 = (Mäßige) Diarrhoe, Parasympatholytika notwendig; (häufig) Schleimabgänge, jedoch sind keine Vorlagen erforderlich; rektale oder abdominale Tenesmen, die eine milde medikamentöse Behandlung erfordern

Grad 3 = (Ausgeprägte) Diarrhoe, die eine parenterale Ernährung erfordert; ausgeprägte Blut- und Schleimabgänge, die die Verwendung von Vorlagen nötig macht; starke Blähungen

Grad 4 = (Sub-) akute Darmobstruktion, Darmfistel oder -perforation, Darmblutung, Transfusion nötig; schwerste abdominale Schmerzen, operative Entlastung oder Umleitung erforderlich

2. Angaben zur Funktion des Analsphinkters bei kontinenzerhaltender Operation, es erfolgte die Einteilung in verschiedene Grade:

Grad 0 = Keine Beschwerden

Grad 1 = Inkontinenz bei Husten / Niesen

Grad 2 = Inkontinenz bei geringer Bauchpresse

Grad 3 = Inkontinenz spontan / immer

3. Auftreten einer Blasenreizung, wobei die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte:

Grad 0 = Keine

Grad 1 = Erhöhte Miktionsfrequenz

Grad 2 = Medikamentöse Behandlung notwendig

Grad 3 = Windeln, parenterale Flüssigkeitssubstitution notwendig

Grad 4 = Fistel, arterielle Blutung, Nekrose, andere lebensbedrohliche Nebenwirkungen

4. Angaben zur Funktion des Blasensphinkters. Es erfolgte die Einteilung in verschiedene Grade:

0 = Keine Beschwerden

1 = Inkontinenz bei Husten / Niesen

2 = Inkontinenz bei geringer Bauchpresse

3 = Inkontinenz spontan / immer

4 = Neurogene Blasenentleerungs-Störung

5. Auftreten einer Vaginitis

6. Auftreten eines postradiogen entstandenen Ileus. Hierbei wurde das Datum notiert.

2.9 Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden den Patientenakten der Klinik für Radionkologie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Bei fehlender Verlaufskontrolle / Nachsorge in der eigenen Klinik wurden die behandelnden Hausärzte bzw. Kliniken angeschrieben und um Beantwortung eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) gebeten.

Zur Erhebung der Daten standen folgende Befunde zur Verfügung: Operationsbericht, histologischer Befund der Abteilung für Pathologie des operierenden Krankenhauses, TNM-Stadien-Klassifikation (dem histopathologischen Bericht entnommen), rektoskopischer bzw. koloskopischer Befund, Protokoll der durchgeführten Chemotherapie, Protokoll und Verlauf der durchgeführten Bestrahlung. Außerdem wurden den Patientenakten Verlaufsaufzeichnungen und Aktennotizen sowie Daten aus den Arztbriefen der mitbehandelnden und nachsorgenden Kollegen und Kliniken bezüglich der Therapie und der Nachsorge entnommen.

Zur detaillierteren Auswertung der Lokalisation der Lokalrezidive wurden außerdem Computertomographie-Bilder herangezogen.

2.10 Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenauswertung

Die Daten der Patienten wurden den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Sie wurden mit Hilfe einer Microsoft Excel-Tabelle anonymisiert erfasst. Anschließend wurden die Daten codiert und von dem Microsoft-Programm Excel in das STATISTICA-Programm [StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA für Windows (Software-System für Datenanalyse) Version 6. www.statsoft.com] überführt.

Mit Hilfe des STATICTICA-Programms wurden die Daten ausgewertet.

2.10.1 Auswertung mit der univariaten Analyse

Es wurden Teile der Elementaren Statistik sowie die Survival Analyse verwendet. Zur Berechnung der Überlebens- und Lokalrezidivraten wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet.

Die univariate Faktorenanalyse der prognostischen und prädiktiven Faktoren bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs, des krankheitsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebens erfolgte unter Verwendung des Log-Rang-Testes, der bei einem Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet wurde. Außerdem wurde der Cox' F-Test als Bestätigungstest durchgeführt.

Analysiert wurden die folgenden Faktoren:

Geschlecht, Alter, Jahr der Operation, TNM-Klassifikation, Grading, Abstand des Tumors von der Linea dentata, maximale Größe des Tumors, minimaler longitudinaler tumorfreier Randsaum, R0- /R1-Resektion, die laterale Tumor-Tiefeninfiltration, das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa, der Lymphknotenbefall, die Anzahl der operierten Lymphknoten sowie die Anzahl der operierten befallenen Lymphknoten, die operierende Klinik, die Operationstechnik, die Frage nach der Durchführung einer kontinenserhaltenden Operationstechnik.

Bezüglich der Strahlentherapie wurde die Dauer der Bestrahlung, die Bestrahlungstechnik, sowie die Gesamtdosis untersucht.

Bezüglich der Chemotherapie wurde die "protokollgerechte" Durchführung bzw. die Verabreichung der Chemotherapie untersucht sowie die zusätzliche Gabe von Leucovorin.

2.10.1.1 Auswertung der Lokalrezidive

Bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs wurde insbesondere die Lokalisation des Lokalrezidivs (innerhalb des Becken-Bestrahlungsfeldes / innerhalb des Boost-Bestrahlungsfeldes) untersucht.

2.10.1.2 Auswertung der späten Nebenwirkungen

Bezüglich der späten Nebenwirkungen der Bestrahlung wurde insbesondere die Größe des Boost-Feldes, das Boost-Volumen, die Gesamtdosis sowie die Durchführung der Bestrahlung mit Standard-Feldgrenzen untersucht.

2.10.2 Auswertung mit der multivariaten Cox Regressions-Analyse

In der multivariaten Analyse wurden diejenigen Faktoren, die in der univariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede bzw. einen Trend hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle oder des krankheitsfreien Überlebens aufwiesen, mit Hilfe des Cox Regressions Modells auf ihre Unabhängigkeit voneinander untersucht.

3 Ergebnisse

Das Gesamtüberleben aller Patienten (n=202) betrug median 43 Monate (range: 4-144) (Standardabweichung 24,3%), (Standardfehler: 1,7%).

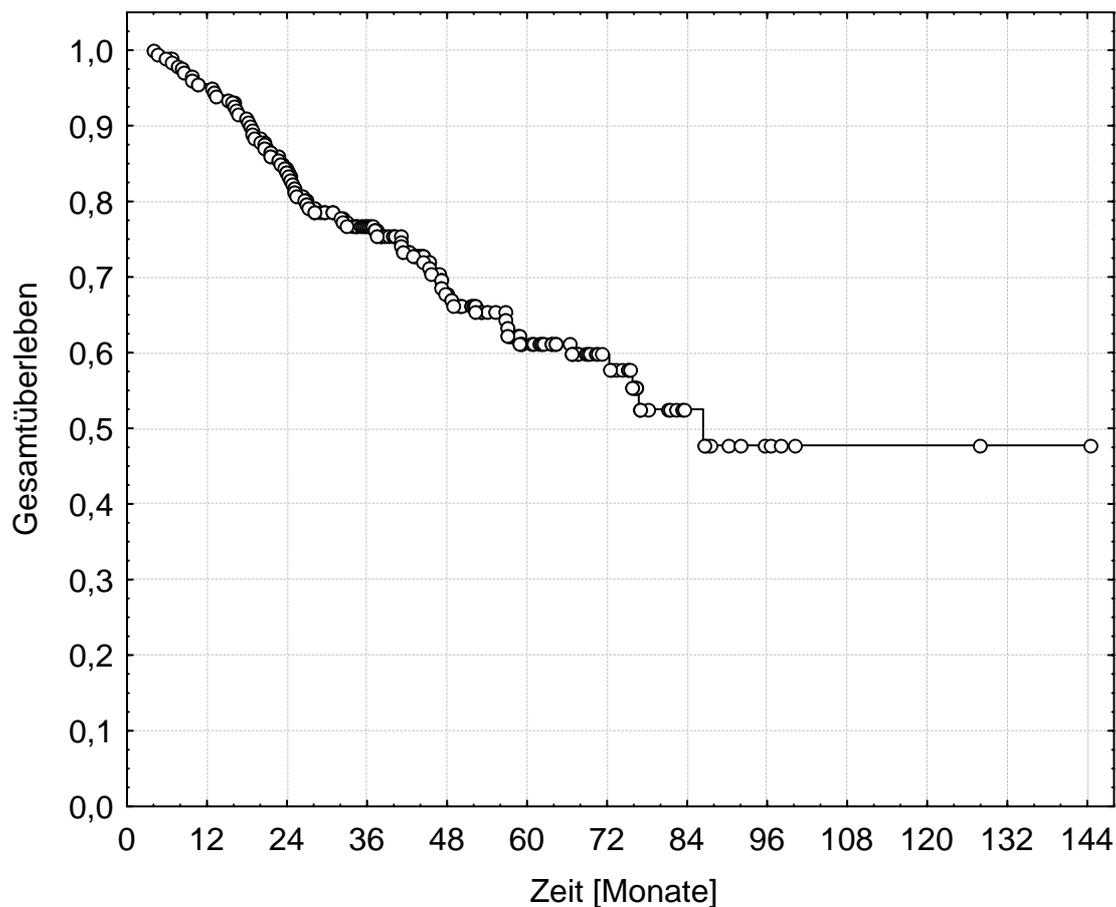


Abbildung 9: Gesamtüberleben

Von insgesamt 202 Patienten sind 69 Patienten verstorben. Bei 57 der 69 Patienten war die Todesursache tumorbedingt, 12 Patienten sind an anderen Ursachen verstorben.

Der mediane Follow up der lebenden Patienten (n=133) betrug 52 Monate (range: 4-144) (Standardabweichung: 23,3%), (Standardfehler: 2%).

Das 5-Jahres-Überleben betrug 61,2% (Standardfehler: 4,1%).
 Das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben betrug 51% (Standardfehler 4,4%).
 Das krankheitsspezifische Überleben betrug 67% (Standardfehler 4%),
 das heißt 33% der Patienten sind nach 5 Jahren tumorbedingt verstorben.

3.1 Lokalrezidiv-Analyse

Tumorstadium (TNM-Klassifikation) / Resektionsstatus	Patienten- anzahl	Anzahl der Lokalrezidive (gesamt)	Anzahl der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive
T3 N0 M0	53	7	4
T4 N0 M0	10	3	1
T1-4 N1 M0	64	9	4
T1-4 N2 M0	75	16	6
R0-Resektion	194	31	13
R1-Resektion	8	4	2

Tabelle 17: Übersicht über Patientenzahl, Anzahl der Lokalrezidive (als erstes Ereignis) in Zusammenhang mit Tumorstadium und Resektionsstatus

3.1.1 Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive

Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren

Bei 35 von insgesamt 202 Patienten entwickelte sich ein Lokalrezidiv. Die lokale Tumor-Kontrolle nach 5 Jahren betrug 77,9% (n=201) (Standardfehler: 3,6%).

Im Median trat das Lokalrezidiv, unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive, nach einer Zeit von 22 Monaten nach der Operation auf (n=34), (range: 5-82) (Standardabweichung: 16,6%), (Standardfehler: 2,9%).

Unter Ausschluss der pT4-Tumoren und der R1-resezierten Tumoren sind nach 5 Jahren 80,5% der Patienten rezidivfrei (n=172) (Standardfehler: 3,7%).

Für Patienten mit Tumoren der Stadien T1-3, N+, R0, UICC III ergab sich nach 5 Jahren bei 77,9% eine Rezidivfreiheit (n=119) (Standardfehler: 4,9%).

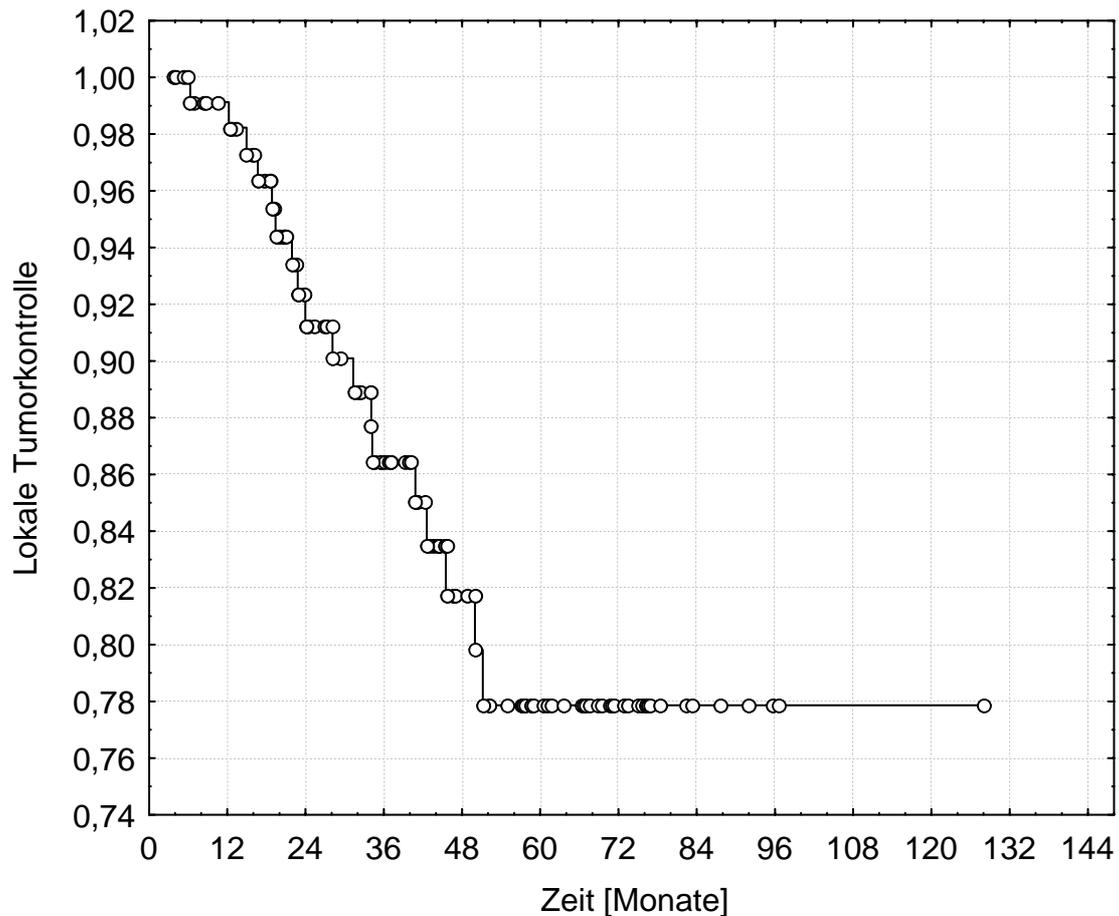


Abbildung 10: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive unter Einschluss der Tumoren der Stadien T1-3, N+, R0

Von 194 R0-resezierten Patienten entwickelte sich bei 31 Patienten ein Lokalrezidiv. Im Median trat dieses nach 23 Monaten auf (range: 6-82 Monate), (n=30), (fehlende Angaben bei 1 Patient).

Bei 4 der 8 R1-resezierten Patienten entwickelte sich im Verlauf ein Lokalrezidiv, das median nach 9 Monaten auftrat (range: 5-53 Monate).

Die lokale Tumorkontrolle nach R0-Resektion betrug nach 3 Jahren 85,9% (Standardfehler: 2,8%), und nach 5 Jahren 80% (Standardfehler: 3,5%). Nach R1-Resektion betrug sie nach 3 Jahren 62,5% (Standardfehler: 17,1%). Aufgrund der kleinen Patientenzahl (n=1) konnte die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren nicht bestimmt werden.

3.1.1.1 Einfluss des Alters und des Geschlechts

Das Alter hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs.

Bezüglich des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Nach 5 Jahren sind 80,7% der in die Studie aufgenommenen Patientinnen rezidivfrei (n=66) (Standardfehler: 5,3%), und 75,5% der Patienten (n=135) (Standardfehler: 5%).

3.1.1.2 Einfluss der Entfernung des Tumors von der Linea dentata

Die Auswertung, ob der Tumor < oder >4cm von der Linea dentata ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Nach 5 Jahren sind 74,3% der Patienten, deren Tumor <4cm von der Linea dentata entfernt war (n=99) rezidivfrei (Standardfehler: 5,6%). 81,1% der Patienten, deren Tumor \geq 4cm von der Linea dentata entfernt war (n=101) sind nach 5 Jahren rezidivfrei (Standardfehler: 4,6%).

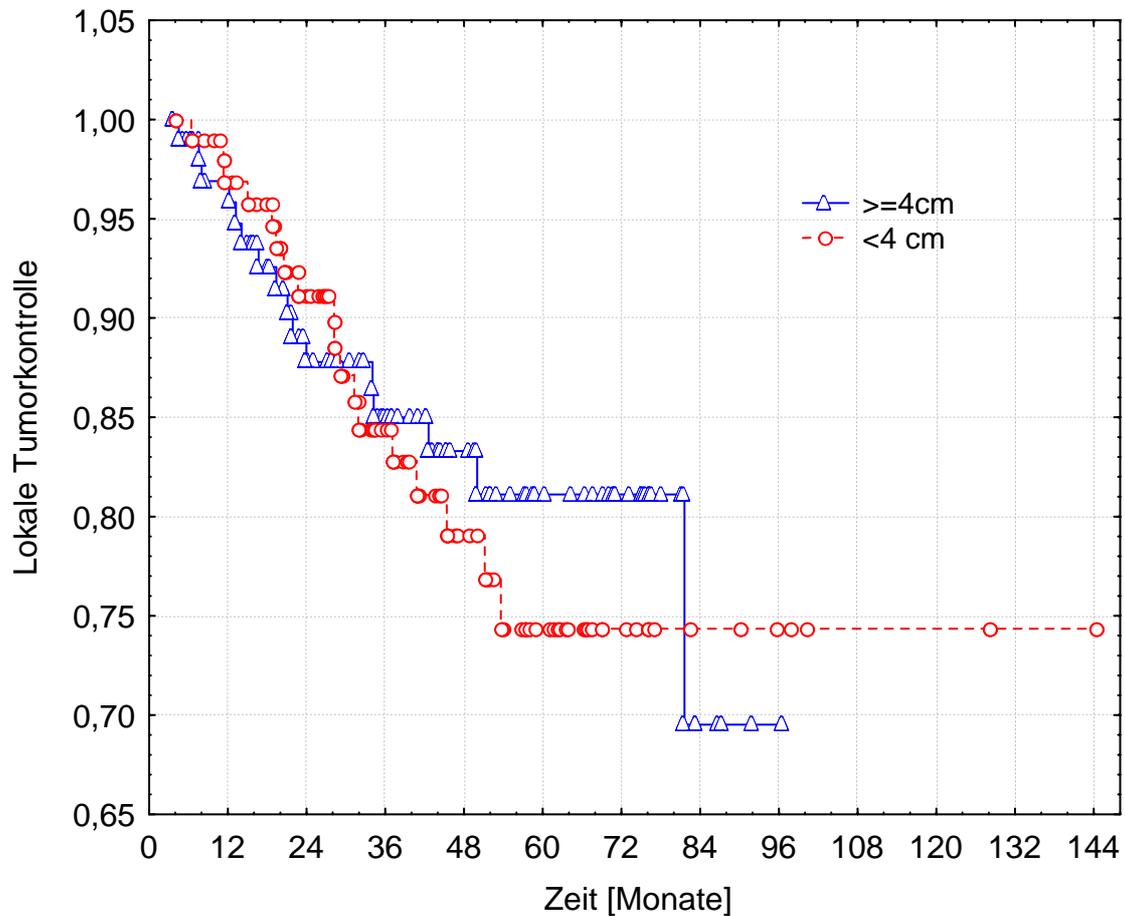


Abbildung 11: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Abstands des Tumors von der Linea dentata (<4cm oder >=4cm)

3.1.1.3 Einfluss der Resektabilität

Die Resektabilität hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. Für den Vergleich der R0- versus der R1-Resektion ergab sich ein p-Wert von $p=0,004$ im Log-Rang-Test (Cox' F Test: $p=0,013$).

Nach 5 Jahren waren 80% der R0-resezierten Patienten ($n=193$) rezidivfrei (Standardfehler: 3,5%). Aufgrund der kleinen Patientenzahl kann über den Wert für die Patienten mit R1-resezierten Tumoren keine Aussage gemacht werden.

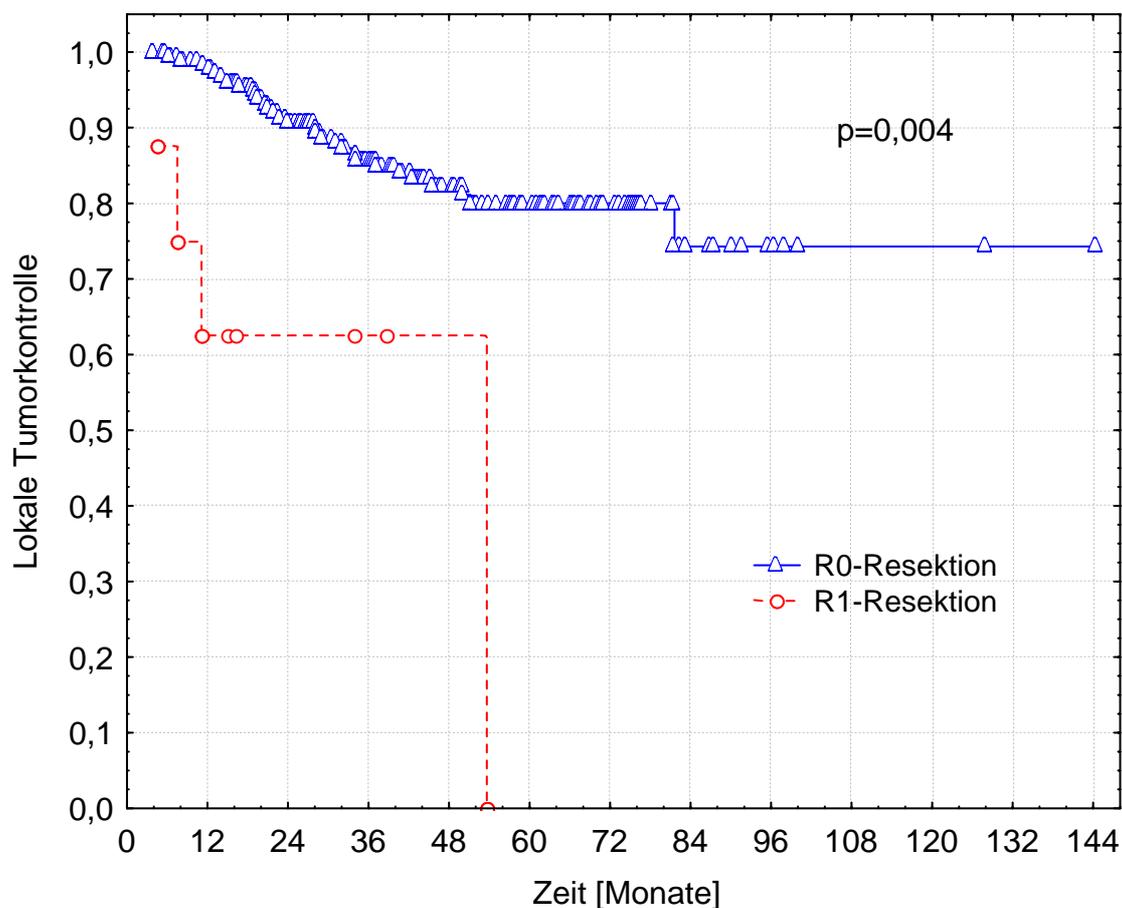


Abbildung 12: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)

3.1.1.4 Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa

Die Analyse, ob das Vorhandensein bzw. das "Nicht-Vorhandensein" einer Lymphangiosis carcinomatosa einen Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hat, ergab einen statistischen Trend: Der p-Wert betrug $p=0,05$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,04$).

So hatten nach 5 Jahren 19,1% der Patienten, die initial keine Lymphangiosis carcinomatosa hatten ($n=132$) (bzw. bei denen dazu keine Angaben gemacht wurden), ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 4,5%). Von denjenigen Patienten, deren Tumor eine Lymphangiosis carcinomatosa verursacht hatte ($n=69$), hatten nach 5 Jahren 29,4% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 6,3%).

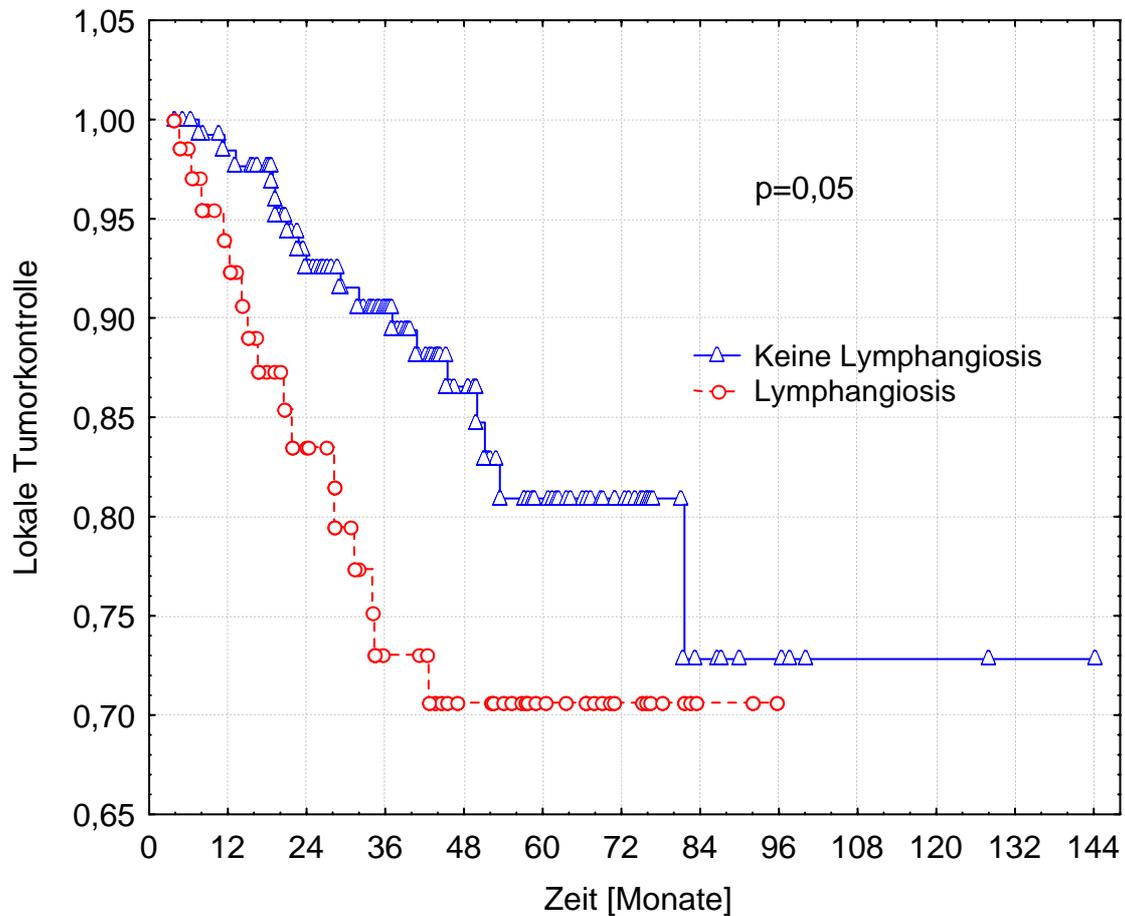


Abbildung 13: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Lymphangiosis carcinomatosa im histopathologischen Präparat

3.1.1.5 Einfluss der Größe des operierenden Zentrums

Der Vergleich der Zentren bezüglich der Lokalrezidivrate ergab für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten einen statistischen Trend: Der p-Wert betrug $p=0,05$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,05$).

Von den Patienten, die in einem Zentrum, das weniger als 5 Patienten zugewiesen hatte, operiert worden waren ($n=24$), hatten nach 5 Jahren 40,1% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 16,1%).

Von den Patienten, die von einem Zentrum, das mehr als 20 Patienten zugewiesen hatte, operativ behandelt worden waren (n=106), hatten nach 5 Jahren 16,9% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 4,5%).

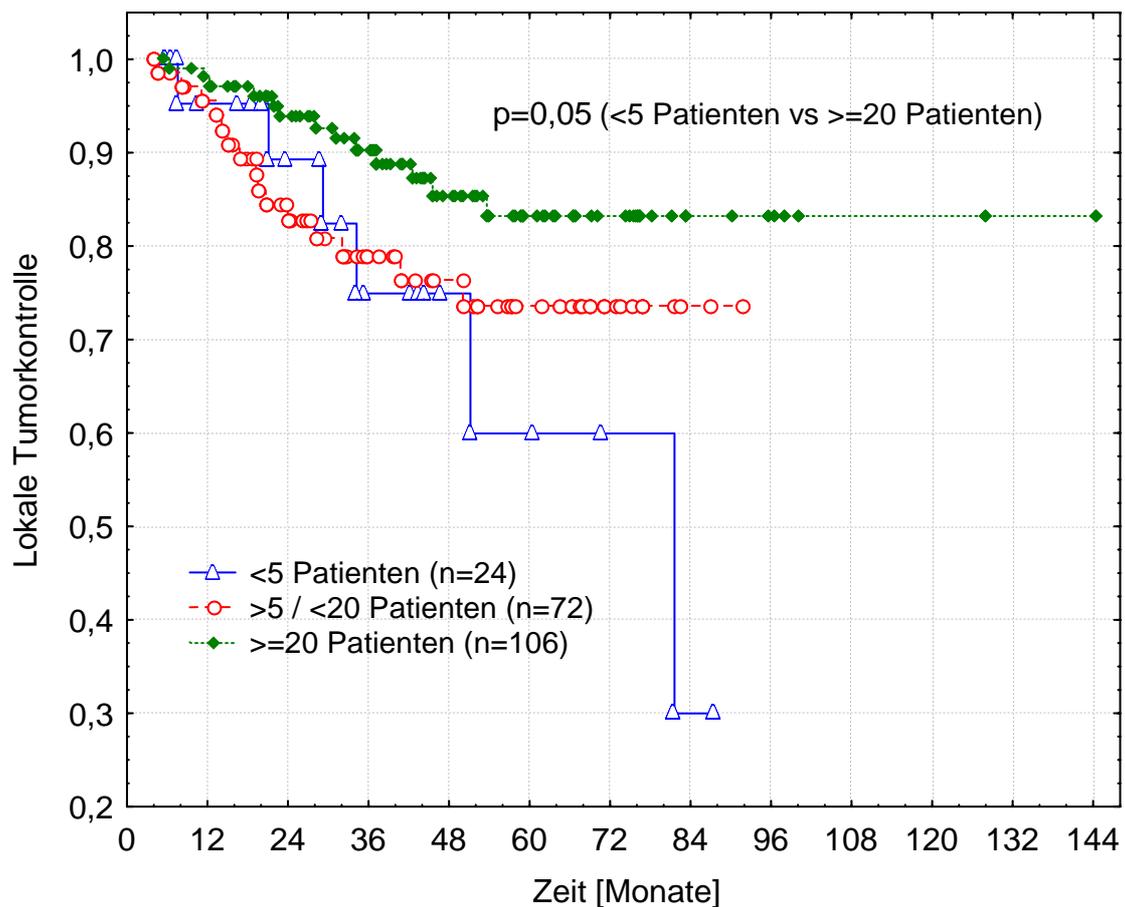


Abbildung 14: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<5 Patienten oder >=20 Patienten)

Unter Ausschluss der R1-resezierten Tumoren ergab sich für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, ein p-Wert von $p=0,12$ im Log-Rang-Test ($p=0,11$ im Cox' F-Test) (n=124).

Eine andere Unterteilung der Zahl der zugewiesenen Patienten ergab einen statistisch signifikanten Wert von $p=0,03$ im Log-Rang-Test ($p=0,04$ im Cox' F-Test) für den Vergleich der Zentren, die weniger als 20 Patienten zugewiesen hatten, gegenüber den Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten. So hatten von den Patienten, die in einem Zentrum, das weniger als 20 Patienten zugewiesen hatte, behandelt worden waren ($n=95$), nach 5 Jahren 28,5% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 5,7%), während von den Patienten, die in einem Zentrum, das mehr als 20 Patienten zugewiesen hatte, operiert worden waren ($n=106$), nur 16,9% nach 5 Jahren ein Lokalrezidiv hatten (Standardfehler: 4,5%).

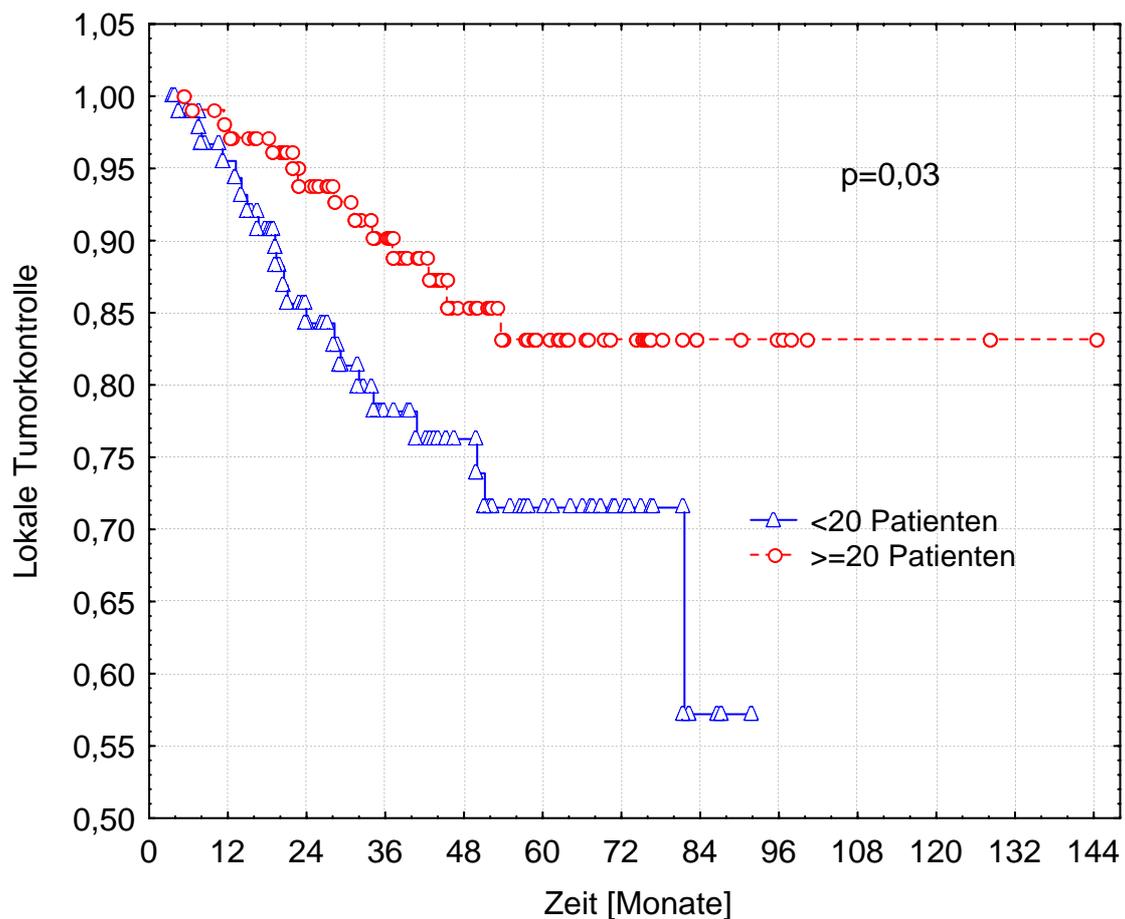


Abbildung 15: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<20 Patienten oder >=20 Patienten)

Unter Ausschluss der R1-resezierten Tumoren ergab sich für den Vergleich der Zentren, die weniger als 20 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, ein p-Wert von $p=0,07$ im Log-Rang-Test ($p=0,08$ im Cox' F-Test).

3.1.1.6 Einfluss des Kontinenzershalts der Operationstechnik

Für den Einfluss des Kontinenzershalts der Operationstechnik ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Wert von $p=0,03$ im Log-Rang-Test ($p=0,02$ im Cox' F-Test).

Nach 5 Jahren hatten von denjenigen Patienten, bei denen eine kontinenzershaltende Operationstechnik angewandt worden war ($n=97$), 15,2% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 4,4%), während von den Patienten, die nicht kontinenzershaltend operiert worden waren ($n=104$), nach 5 Jahren 28,7% ein Lokalrezidiv hatten (Standardfehler: 5,5%).

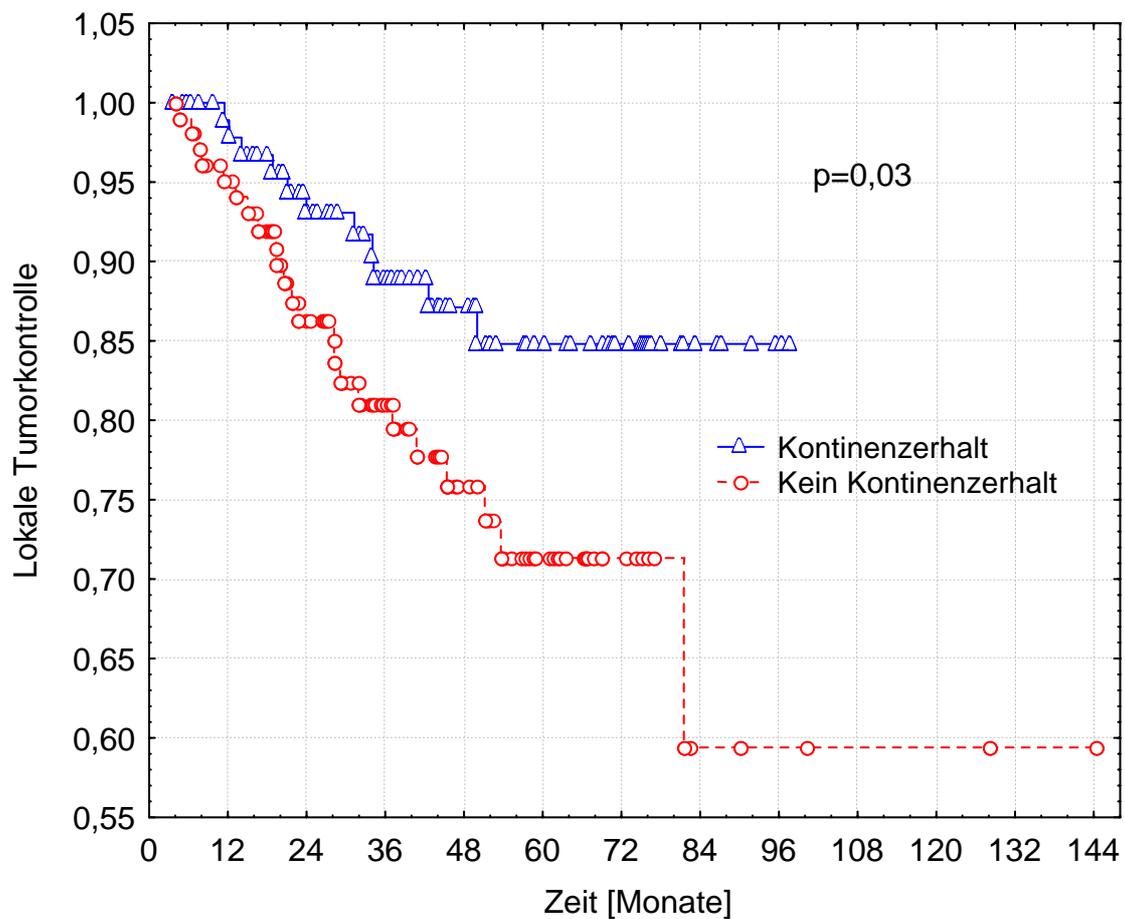


Abbildung 16: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Operationstechnik (kontinenzerhaltend / nicht kontinenzerhaltend)

3.1.1.7 Einfluss der Chemotherapie

Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bezüglich des Einflusses der Frage, ob die Chemotherapie protokollgerecht (siehe Kapitel 2.7) oder nicht protokollgerecht verabreicht worden war.

Die Analyse, ob die Chemotherapie überhaupt gegeben oder nicht verabreicht wurde, ergab einen statistischen Trend: Der p-Wert betrug hierfür $p=0,05$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,04$).

So hatten nach 5 Jahren 18,5% der Patienten, die die Chemotherapie nicht protokollgerecht erhalten hatten (n=44), ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 6,9%) und 22,4% der Patienten, die die Chemotherapie protokollgerecht erhalten hatten (n=129), (Standardfehler: 4,7%).

Zusammengefasst haben nach 5 Jahren von den Patienten, die überhaupt eine Chemotherapie erhalten haben, protokollgerecht oder nicht protokollgerecht, (n=173), 21% ein Lokalrezidiv (Standardfehler: 3,8%).

Von denjenigen Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten (n=22), haben nach 5 Jahren 34,8% ein Lokalrezidiv entwickelt (Standardfehler: 11,9%).

3.1.1.8 Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hatten (absolute Rate)

- Das Geschlecht (männlich / weiblich)
- Das Alter (>/<= Median [59,2 Jahre])
- Das Operationsdatum (vor / nach bzw. während Median [1996])
- Der Vergleich der pT-Stadien: pT2<->pT3, pT2<->pT4
- Der Vergleich der pN-Stadien: pN0<->pN+, pN0<->pN1, pN0<->pN2
- Der Vergleich der pTN-Stadien pT3N0<->pT3N+
- Die Entfernung des Tumors < / >=8cm von der Linea dentata
- Die Entfernung des Tumors < / >=10cm von der Linea dentata
- Die Tumorgöße (>/<= Median [4,5cm])
- Der longitudinale tumorfreie Randsaum (<1mm vs 1-10mm, <1mm vs >10mm, 1-10mm vs >10mm)
- Die laterale Tiefeninfiltration des Tumors (<1mm vs 1-10mm, <1mm vs >10mm, 1-10mm vs >10mm)
- Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa (statistischer Trend)
- Der Vergleich der UICC-Stadien II / III
- Der Vergleich der Grading-Stadien II / III
- Die Gabe der Chemotherapie (statistischer Trend)

3.1.1.9 Lokalisation der Lokalrezidive (absolute Rate)

Lokalisation bezüglich des Becken-Bestrahlungsfeldes

Von den 35 aufgetretenen Lokalrezidiven, unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive, lagen 31 Lokalrezidive innerhalb des Becken-Bestrahlungsfeldes. 3 Lokalrezidive waren am Feldrand lokalisiert. Bei 1 Patient konnte aufgrund fehlender Computertomographie-Bilder keine Bestimmung der Lokalisation vorgenommen werden.

Lokalisation bezüglich des Boost-Bestrahlungsfeldes

18 Lokalrezidive lagen "in-field", 9 waren am Feldrand lokalisiert und 1 Lokalrezidiv lag "ex-field". Zu den anderen Patienten konnten keine Daten bezüglich der Lokalisation ermittelt werden bzw. diese Patienten haben keine Boost-Bestrahlung erhalten.

3.1.2 Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren

15 der insgesamt 35 aufgetretenen Lokalrezidive traten als erstes Ereignis auf. Ein als erstes Ereignis auftretendes Lokalrezidiv stellt die Erstmanifestation der zugrunde liegenden Erkrankung dar. Dies bedeutet, dass sich bei dem Patienten vor dem Auftreten des Lokalrezidivs weder Fernmetastasen oder Lymphknoten-Filiae entwickelt haben.

Die lokale Tumorkontrolle der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive betrug nach 5 Jahren 90,7% (n=200) (Standardfehler: 2,6%).

Im Median traten die als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive nach einer Zeit von 22 Monaten nach der Operation auf (range: 8-82 Monate).

Unter Ausschluss der pT4-Tumoren und der R1-resezierten Tumoren sind nach 5 Jahren 92,3% der Patienten rezidivfrei (n=171) (Standardfehler: 2,4%).

Für Patienten mit Tumoren der Stadien T1-3, N+, R0, UICC III ergab sich nach 5 Jahren bei 92,7% eine Rezidivfreiheit (n=118) (Standardfehler: 2,9%).

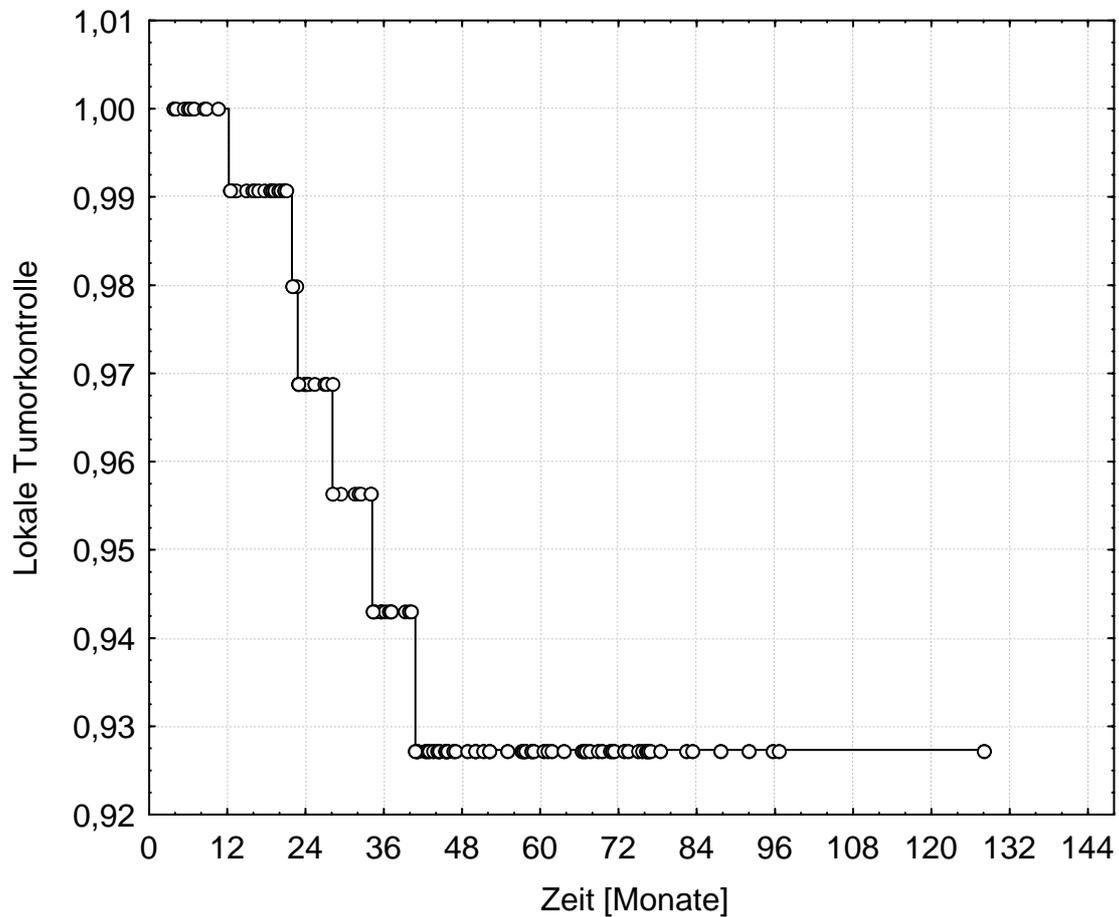


Abbildung 17: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive unter Ausschluss der pT4-, der R1-resezierten sowie der Tumoren des UICC-Stadiums II

3.1.2.1 Einfluss des Geschlechts und des Alters

Das Geschlecht hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis.

Nach 5 Jahren sind 92,7% der in die Studie aufgenommenen Patientinnen rezidivfrei (n=66), (Standardfehler: 3,5%) und 89% der Patienten (n=134), (Standardfehler: 3,8%).

Ob die in die Analyse einbezogenen Patienten jünger oder älter als der Median von 59,2 Jahren waren, hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis.

3.1.2.2 Einfluss der Entfernung des Tumors von der Linea dentata

Die Auswertung ob der Tumor < oder >4cm von der Linea dentata ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Nach 5 Jahren sind 89,2% der Patienten, deren Tumor <4cm von der Linea dentata entfernt war, rezidivfrei (n=99), (Standardfehler: 4,4%). 91,7% der Patienten, deren Tumor \geq 4cm von der Linea dentata entfernt war (n=100), sind nach 5 Jahren rezidivfrei (Standardfehler: 3,1%).

3.1.2.3 Einfluss der Resektabilität

Die Resektabilität hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis. Für den Vergleich der R0- versus der R1-Resektion ergab sich ein p-Wert von $p=0,02$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,08$).

Nach 5 Jahren waren 92,4% der R0-resezierten Patienten (n=192) rezidivfrei (Standardfehler: 2,2%). Aufgrund der kleinen Patientenzahl kann über den Wert für die Patienten mit R1-resezierten Tumoren keine Aussage gemacht werden.

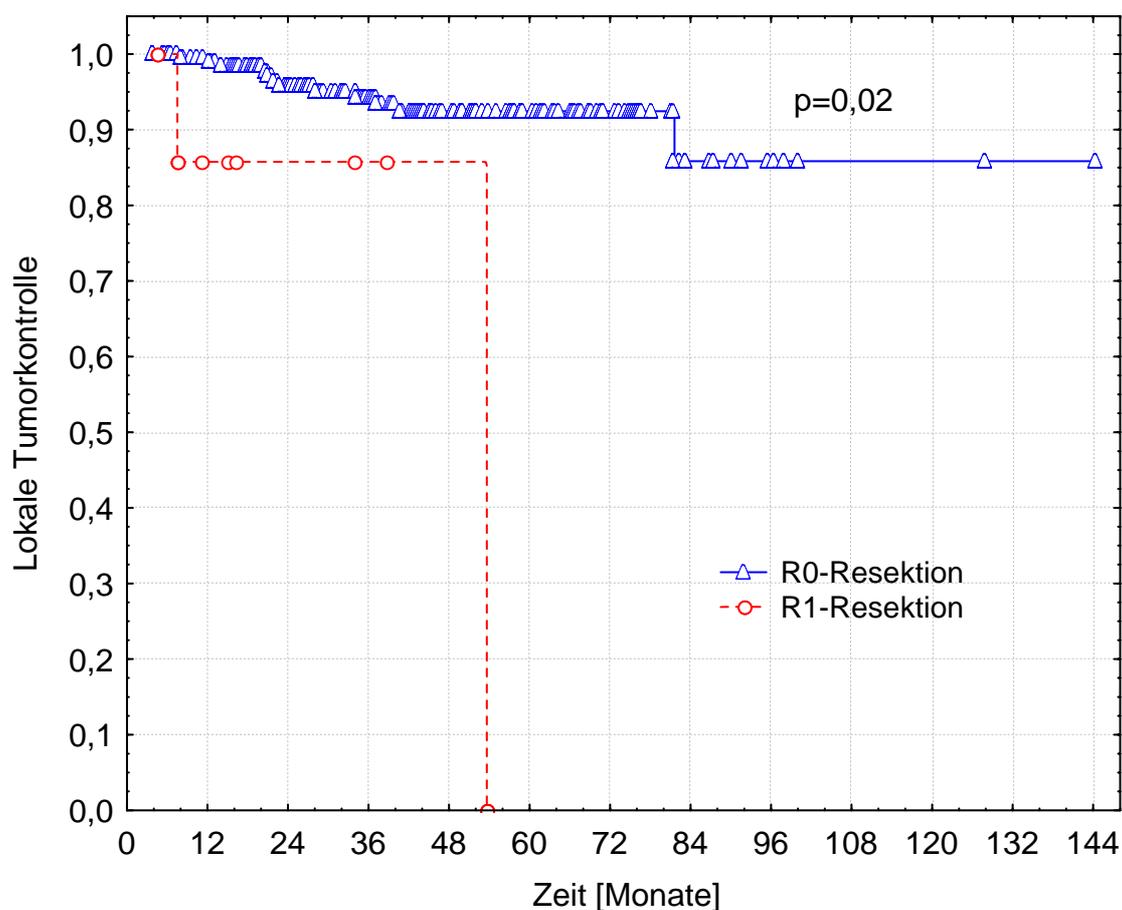


Abbildung 18: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)

3.1.2.4 Einfluss der Größe des operierenden Zentrums

Der Vergleich der Zentren bezüglich der Lokalrezidivrate als erstes Ereignis ergab einen statistisch signifikanten Wert für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten. Der p-Wert betrug $p=0,04$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,04$).

Von den Patienten, die in einem Zentrum, das weniger als 5 Patienten zugewiesen hatte, operiert worden waren ($n=24$), hatten nach 5 Jahren 18,9% ein Lokalrezidiv als erstes Ereignis (Standardfehler: 10,2%).

Von den Patienten, die von einem Zentrum, das mehr als 20 Patienten zugewiesen hatte, operativ behandelt worden waren (n=106), hatten nach 5 Jahren 8,5% ein Lokalrezidiv als erstes Ereignis (Standardfehler: 3,6%).

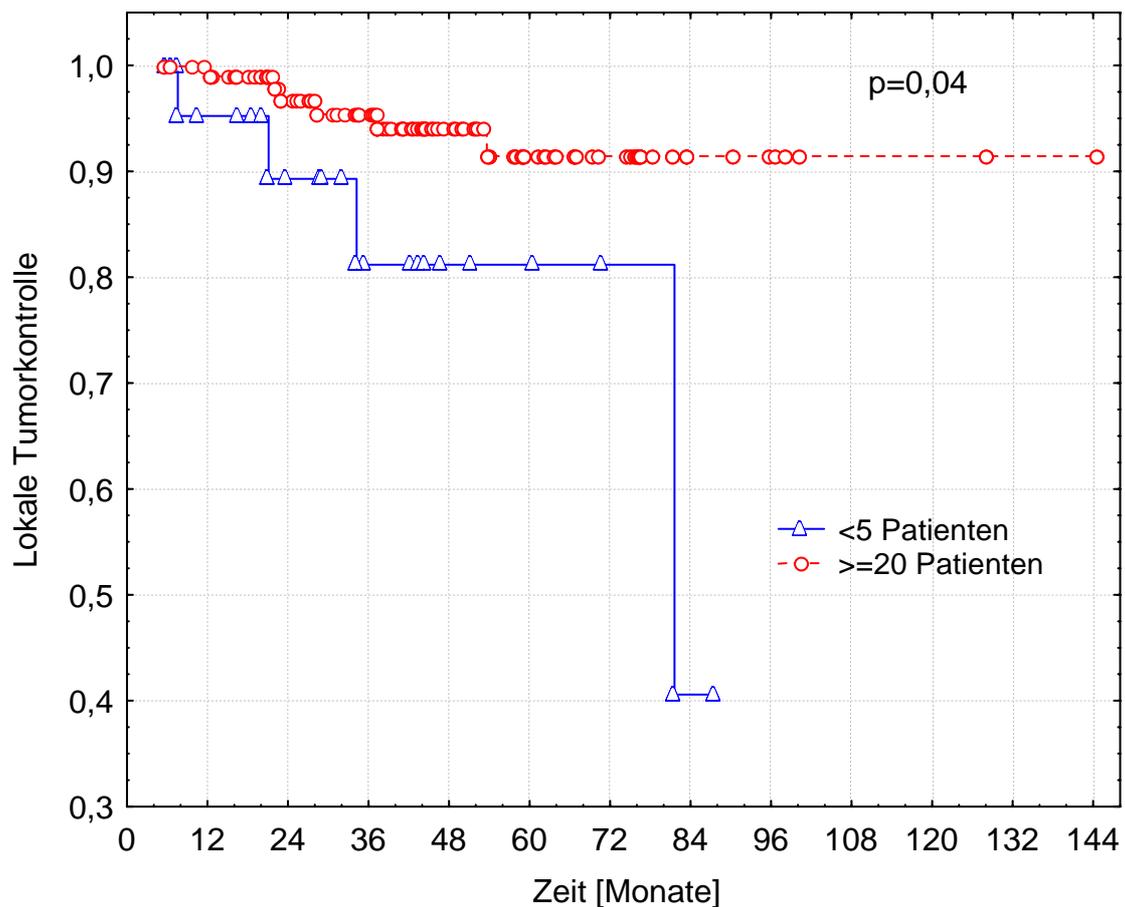


Abbildung 19: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<5 Patienten oder >=20 Patienten)

Unter Ausschluss der R1-resezierten Tumoren ergab sich für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, ein p-Wert von $p=0,1$ im Log-Rang-Test ($p=0,08$ im Cox' F-Test).

Eine andere Unterteilung der Zentren nach der Zahl der zugewiesenen Patienten ergab einen ebenfalls statistisch signifikanten Wert von $p=0,03$ im Log-Rang-Test ($p=0,02$ im Cox' F-Test) für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten gegenüber den Zentren, die ≥ 5 Patienten zugewiesen hatten.

So hatten von den Patienten, die in einem Zentrum, das weniger als 5 Patienten zugewiesen hatte, behandelt worden waren ($n=24$), nach 5 Jahren 18,9% ein Lokalrezidiv als erstes Ereignis (Standardfehler: 10,2%), während von den Patienten, die in einem Zentrum, das ≥ 5 Patienten zugewiesen hatte, operiert worden waren ($n=176$), nach 5 Jahren nur 8,2% ein Lokalrezidiv als erstes Ereignis hatten (Standardfehler: 2,7%).

Unter Ausschluss der R1-resezierten Tumoren ergab sich für den Vergleich der Zentren, die weniger als 5 Patienten zugewiesen hatten versus der Zentren, die ≥ 5 Patienten zugewiesen hatten, ein p-Wert von $p=0,12$ im Log-Rang-Test ($p=0,06$ im Cox' F-Test).

3.1.2.5 Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hatten (unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive)

- Das Geschlecht (männlich / weiblich)
- Das Alter ($>$ / \leq Median [59,2 Jahre])
- Das Operationsdatum (vor / nach bzw. während Median [1996])
- Der Vergleich der pT-Stadien: $pT2 \leftrightarrow pT3$, $pT2 \leftrightarrow pT4$, $pT3 \leftrightarrow pT4$
- Der Vergleich der pN-Stadien: $pN0 \leftrightarrow pN+$, $pN0 \leftrightarrow pN1$, $pN0 \leftrightarrow pN2$, $pN1 \leftrightarrow pN2$
- Der Vergleich der pTN-Stadien: $pT3N0 \leftrightarrow pT3N+$
- Die Entfernung des Tumors $<$ / ≥ 10 cm von der Linea dentata
- Die Tumorgöße ($>$ / \leq Median [4,5cm])
- Der longitudinale tumorfreie Randsaum (< 1 mm vs 1-10mm, 1-10mm vs > 10 mm)

- Die laterale Tiefeninfiltration des Tumors
($<1\text{mm}$ vs $1\text{-}10\text{mm}$, $<1\text{mm}$ vs $>10\text{mm}$, $1\text{-}10\text{mm}$ vs $>10\text{mm}$)
- Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa
- Der Vergleich der UICC-Stadien II / III
- Der Vergleich der Grading-Stadien II / III
- Der Kontinenzertalt der Operationstechnik
- Die Gabe der Chemotherapie
- Der Operateur

3.1.2.6 Lokalisation der Lokalrezidive (unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive)

Lokalisation bezüglich des Becken-Bestrahlungsfeldes

Von den 15 aufgetretenen Lokalrezidiven, unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive, lagen alle 15 Lokalrezidive innerhalb des Becken-Bestrahlungsfeldes.

Lokalisation bezüglich des Boost-Bestrahlungsfeldes

9 Lokalrezidive lagen "in-field", 3 waren am Feldrand lokalisiert. Zu 1 Patient konnten keine Daten bezüglich der Lokalisation ermittelt werden, 2 Patienten haben keine Boost-Bestrahlung erhalten.

3.2 Analyse des krankheitsfreien Überlebens

3.2.1 Prädiktive Faktoren / Einflussfaktoren

3.2.1.1 Einfluss des Geschlechts und des Alters

Das Geschlecht hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben, ebenso die Analyse, ob die Patienten jünger oder älter als der Median von 59,2 Jahren waren.

Nach 5 Jahren sind 60,2% der in die Studie aufgenommenen Patientinnen krankheitsfrei ($n=65$), (Standardfehler: 6,2%) und 49,8% der Patienten ($n=134$), (Standardfehler: 4,8%).

3.2.1.2 Einfluss des TNM-Stadiums

pT-Stadium

Einzig der Vergleich der Tumorstadien T2 versus T4 ergab einen statistisch signifikanten Wert von $p=0,02$ im Log-Rang-Test ($p=0,007$ im Cox' F-Test). Nach 5 Jahren hatten 69,3% der Patienten mit Tumoren des Stadium pT2 ($n=24$) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 9,7%) und 41,3% der Patienten mit Tumoren des Stadiums pT4 ($n=25$), (Standardfehler: 10,1%).

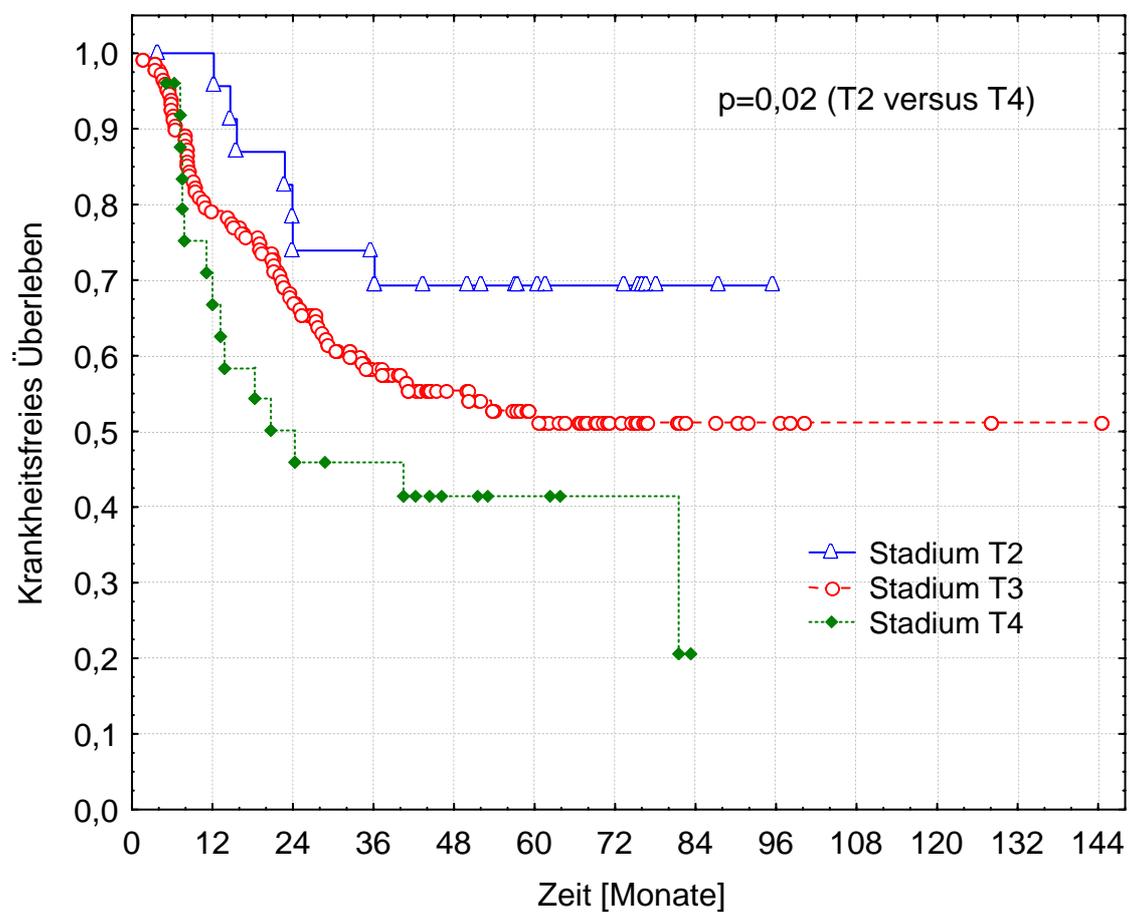


Abbildung 20: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des pT-Stadiums

pN-Stadium

Bezüglich des Einflusses des pN-Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben ergaben sich mehrere statistisch signifikante Werte.

So ergab der Vergleich der Gruppen von Patienten ohne befallene Lymphknoten (pN0) mit der Gruppe von Patienten, die befallene Lymphknoten hatte (pN+), einen statistisch signifikanten Wert von $p=0,0006$ im Log-Rang-Test ($p=0,0005$ im Cox' F-Test).

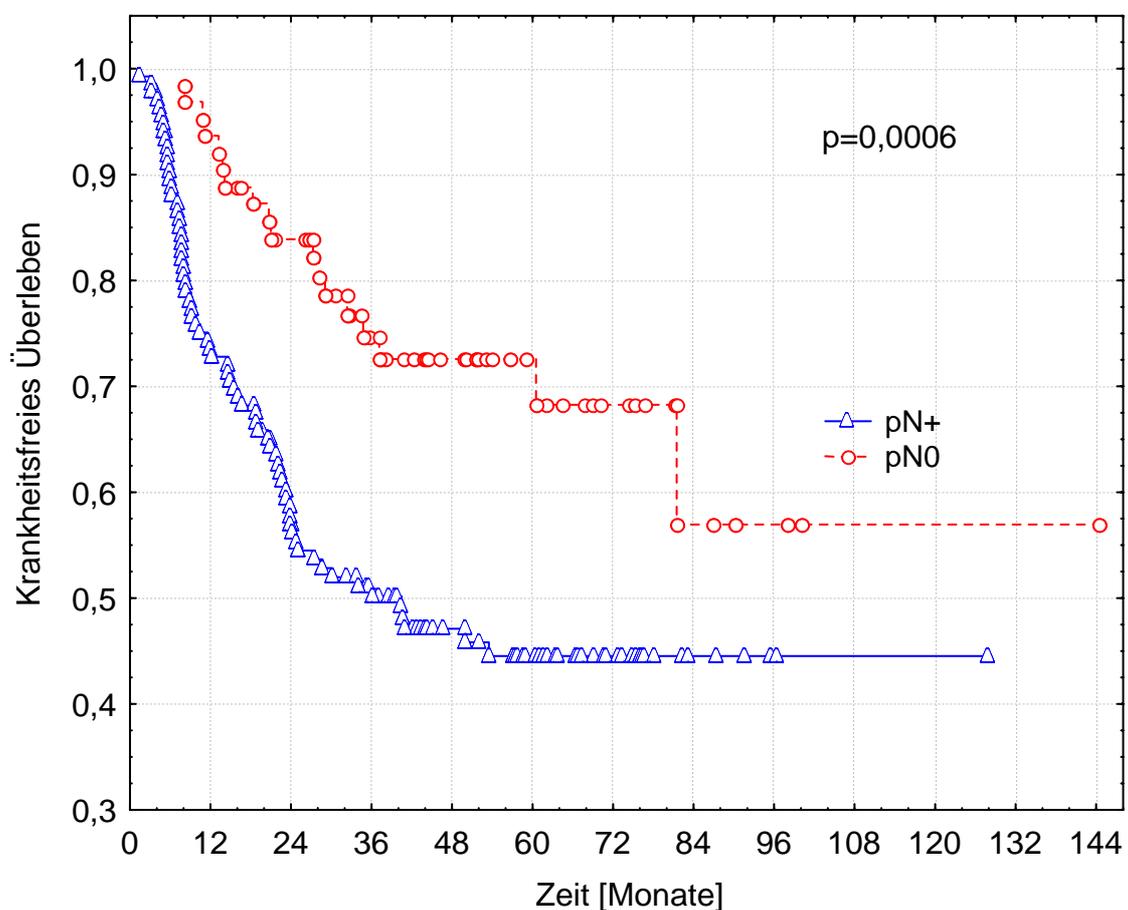


Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des pN-Stadiums: pN0 versus pN+

Die detailliertere Analyse zeigte ebenfalls statistisch signifikante Werte für den p-Wert im Vergleich der Gruppen pN0 versus pN2: $p=0,00001$ im Log-Rang-Test ($p=0,00001$ im Cox' F-Test) sowie für den p-Wert des Vergleichs der

Gruppen pN1 versus pN2: $p=0,002$ im Log-Rang-Test ($p=0,002$ im Cox' F-Test).

Nach 5 Jahren hatten 72,6% der Patienten mit Tumoren des Stadiums pN0 ($n=63$) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 5,9%) und 44,5% der Patienten mit Tumoren des Stadium pN+ ($n=136$), (Standardfehler: 4,6%).

Patienten mit Tumoren des Stadiums pN2 ($n=72$) hatten nach 5 Jahren zu 32,3% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 6,2%), Patienten mit Tumoren des Stadiums pN1 ($n=63$) hatten nach 5 Jahren zu 58,6% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 6,6%).

Der Vergleich der Gruppe von Patienten mit Tumoren des Stadiums T3N0 versus der Gruppe von Patienten mit Tumoren des Stadiums T3N+ ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Wert von $p=0,0001$ im Log-Rang-Test ($p=0,00006$ im Cox' F-Test).

So hatten nach 5 Jahren 74,7% der Patienten mit Tumoren des Stadium T3N0 ($n=53$) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 6,4%). Patienten, die Tumoren des Stadiums T3N+ hatten ($n=97$), hatten nach 5 Jahren zu 40,4% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 5,6%).

3.2.1.3 Einfluss der Resektabilität

Die Resektabilität hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Es ergab sich für den Vergleich der R0- versus der R1-Resektion ein p-Wert von $p=0,04$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,02$). So hatten nach 5 Jahren 55,2% der R0-resezierten Patienten ($n=191$) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 3,8%). Aufgrund der kleinen Fallzahl kann über den Wert für die Patienten mit R1-resezierten Tumoren ($n=8$) keine Aussage gemacht werden.

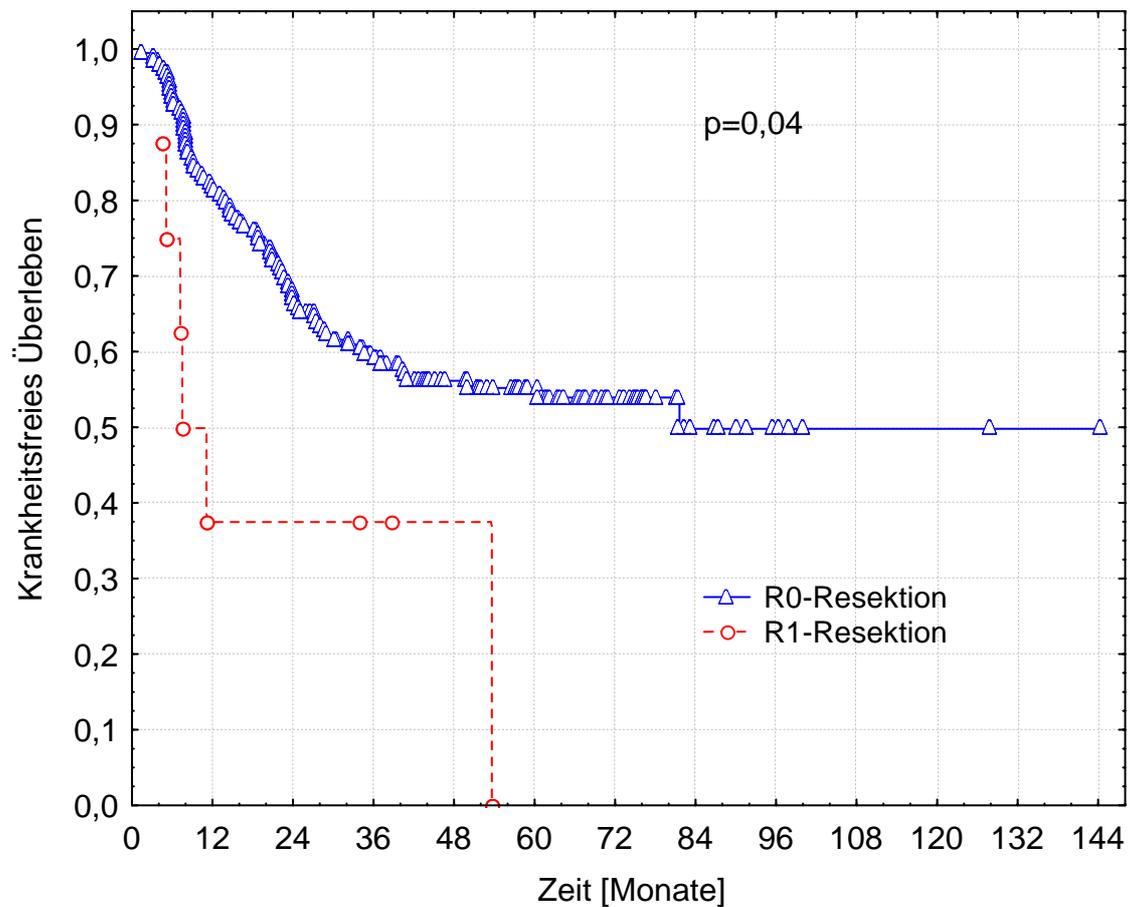


Abbildung 22: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)

3.2.1.4 Einfluss der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors

Der Vergleich der Gruppe derjenigen Patienten, deren Tumor eine laterale Tiefeninfiltration <1mm aufwies mit der Gruppe der Patienten, deren Tumor eine laterale Tiefeninfiltration >10mm aufwies, ergab einen statistisch signifikanten p-Wert von $p=0,002$ im Log-Rang-Test ($p=0,002$ im Cox' F-Test).

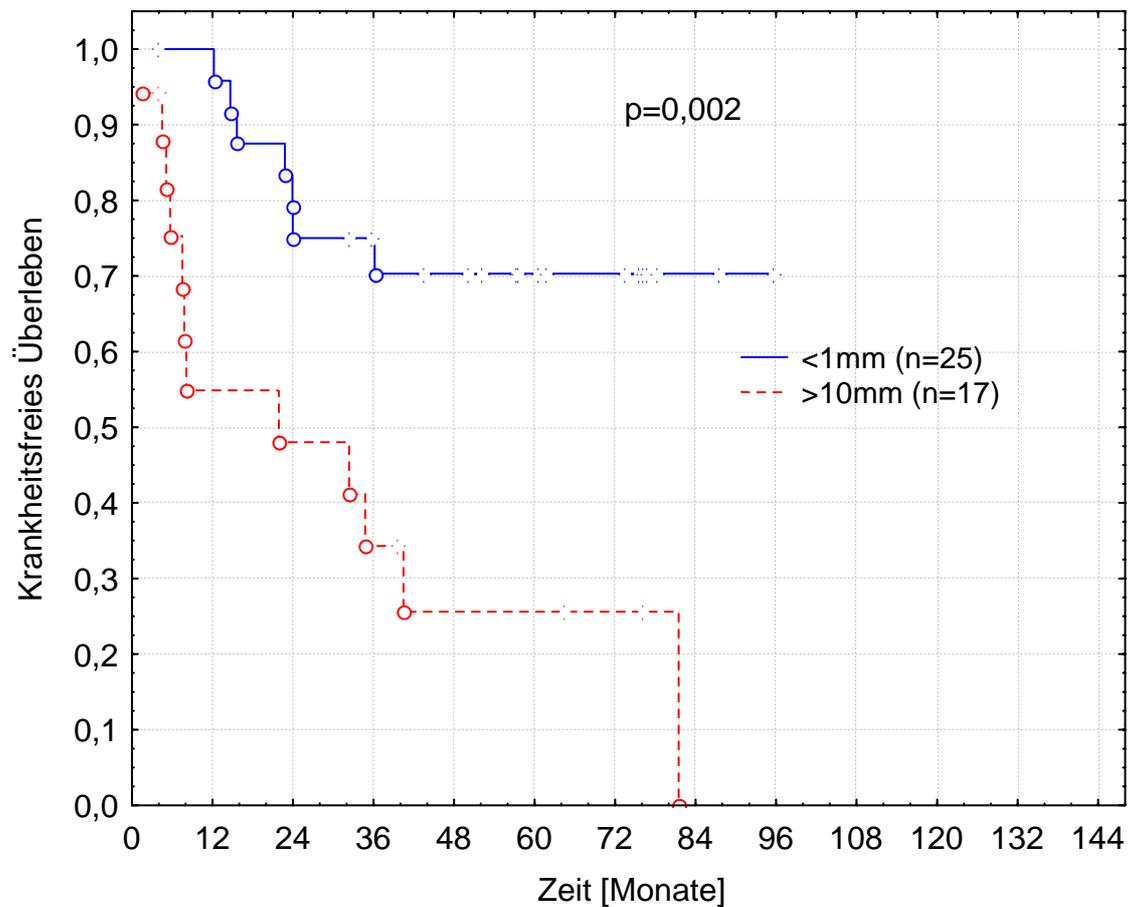


Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors (<1mm versus >10mm)

Ebenso ergab sich für den Vergleich der Gruppe mit einer lateralen Tumortiefeninfiltration von 1-10mm mit der Gruppe mit einer lateralen Tumortiefeninfiltration von >10mm ein statistisch signifikanter p-Wert von $p=0,04$ im Log-Rang-Test ($p=0,03$ im Cox' F-Test).

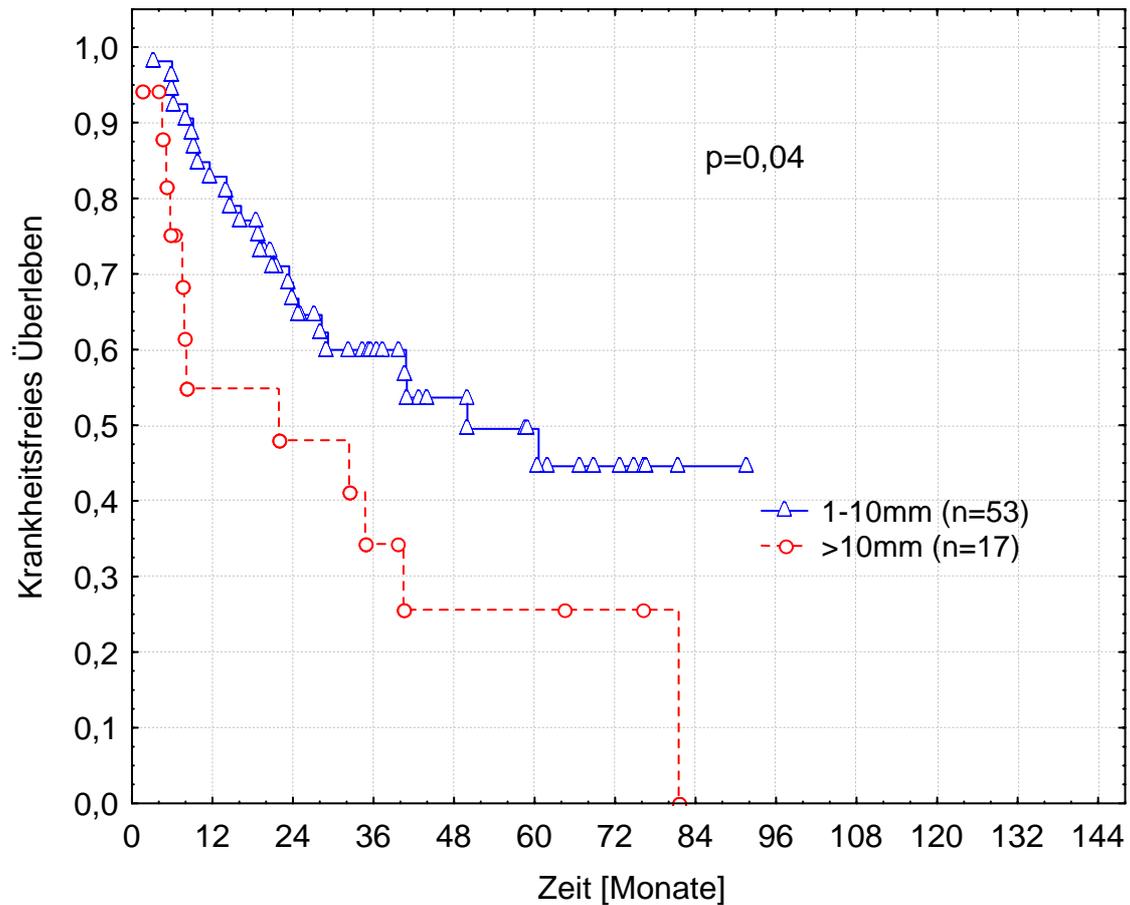


Abbildung 24: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors (1-10mm versus >10mm)

Nach 5 Jahren hatten 70,3% der Patienten mit einer lateralen Tumor-Tiefeninfiltration von <1mm (n=25) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 9,4%). Diejenigen Patienten, deren Tumor-Tiefeninfiltration zwischen 1-10mm betrug (n=53), hatten nach 5 Jahren zu 49,5% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 8%). Von denjenigen Patienten, deren Tumor eine Tiefeninfiltration >10mm aufgewiesen hatte (n=17), hatten nach 5 Jahren 25,7% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 11,8%).

3.2.1.5 Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa

Das Vorhandensein bzw. das "Nicht-Vorhandensein" einer Lymphangiosis carcinomatosa hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das

krankheitsfreie Überleben mit einem p-Wert von $p=0,0001$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,00002$).

So hatten nach 5 Jahren 62,1% der Patienten, die initial keine Lymphangiosis carcinomatosa hatten (bzw. bei denen dazu keine Angaben gemacht wurden) ($n=131$), ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 4,8%). Von denjenigen Patienten, deren Tumor eine Lymphangiosis carcinomatosa verursacht hatte ($n=68$), hatten nach 5 Jahren 36,7% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 6%).

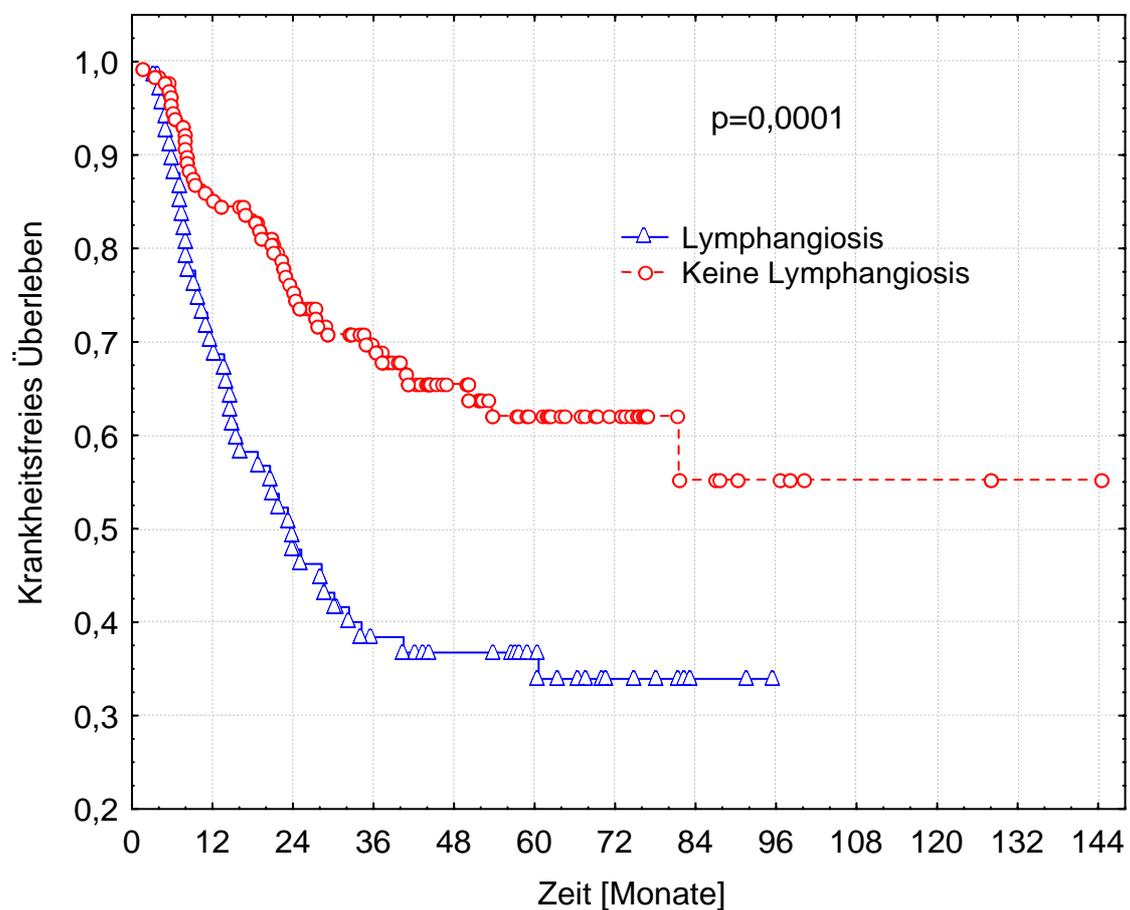


Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Lymphangiosis carcinomatosa

3.2.1.6 Einfluss des UICC-Stadiums

Der Vergleich der UICC-Stadium II und III zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben mit einem p-Wert von $p=0,0006$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,0005$).

Nach 5 Jahren hatten 72,6% der Patienten mit dem UICC-Stadium II ($n=63$) ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 5,9%) und 44,5% der Patienten mit Tumoren des UICC-Stadiums III ($n=136$), (Standardfehler: 4,6%).

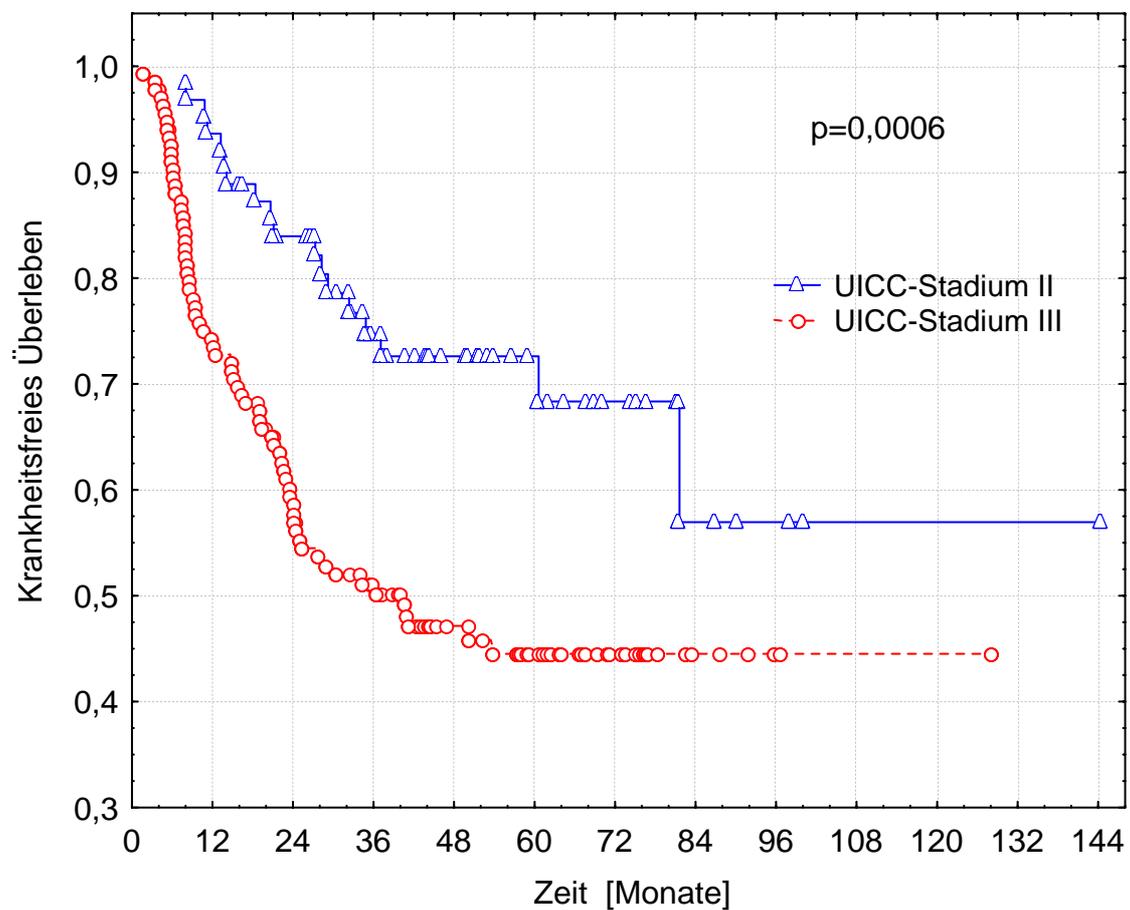


Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums (Stadium II versus Stadium III)

3.2.1.7 Einfluss des Gradings

Das Grading hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. So ergab sich für den Vergleich der Grading-Stadien I und II mit dem Stadium III ein p-Wert von $p=0,007$ im Log-Rang-Test (Cox' F-Test: $p=0,007$).

Nach 5 Jahren hatten 59% der Patienten, die ein Grading-Stadium I oder II hatten ($n=158$), ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 4,2%). Die Patienten, die Tumoren des Grading-Stadiums III hatten ($n=41$), hatten nach 5 Jahren zu 32,2% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 8%).

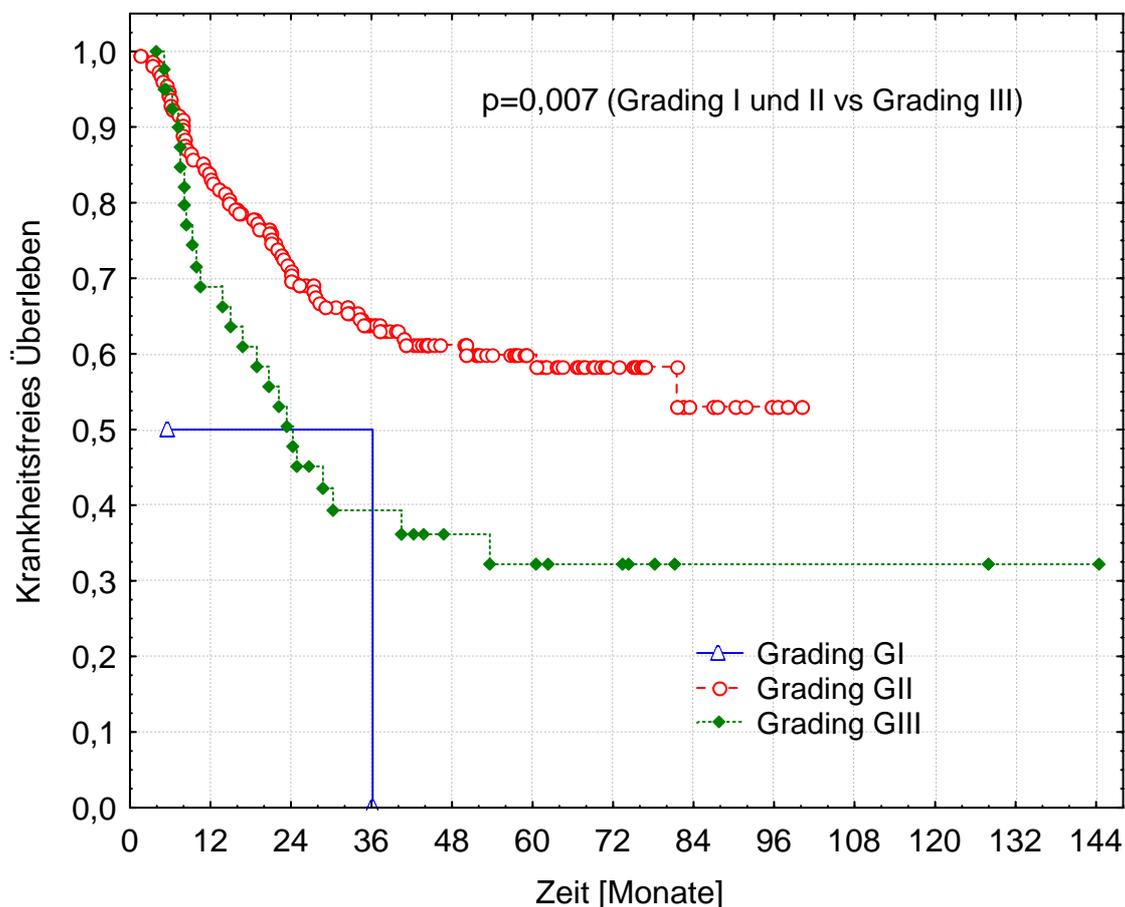


Abbildung 27: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Gradings

3.2.1.8 Einfluss des Kontinenserhalts der Operationstechnik

Für den Einfluss des Kontinenserhalts der Operationstechnik auf das krankheitsfreie Überleben ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Wert von $p=0,03$ im Log-Rang-Test ($p=0,01$ im Cox' F-Test).

Nach 5 Jahren hatten von denjenigen Patienten, bei denen eine kontinenserhaltende Operationstechnik angewandt worden war ($n=97$), 61,4% ein krankheitsfreies Überleben (Standardfehler: 5,3%), während von den Patienten, die nicht kontinenserhaltend operiert worden waren ($n=102$), nach 5 Jahren 46,1% ein krankheitsfreies Überleben hatten (Standardfehler: 5,3%).

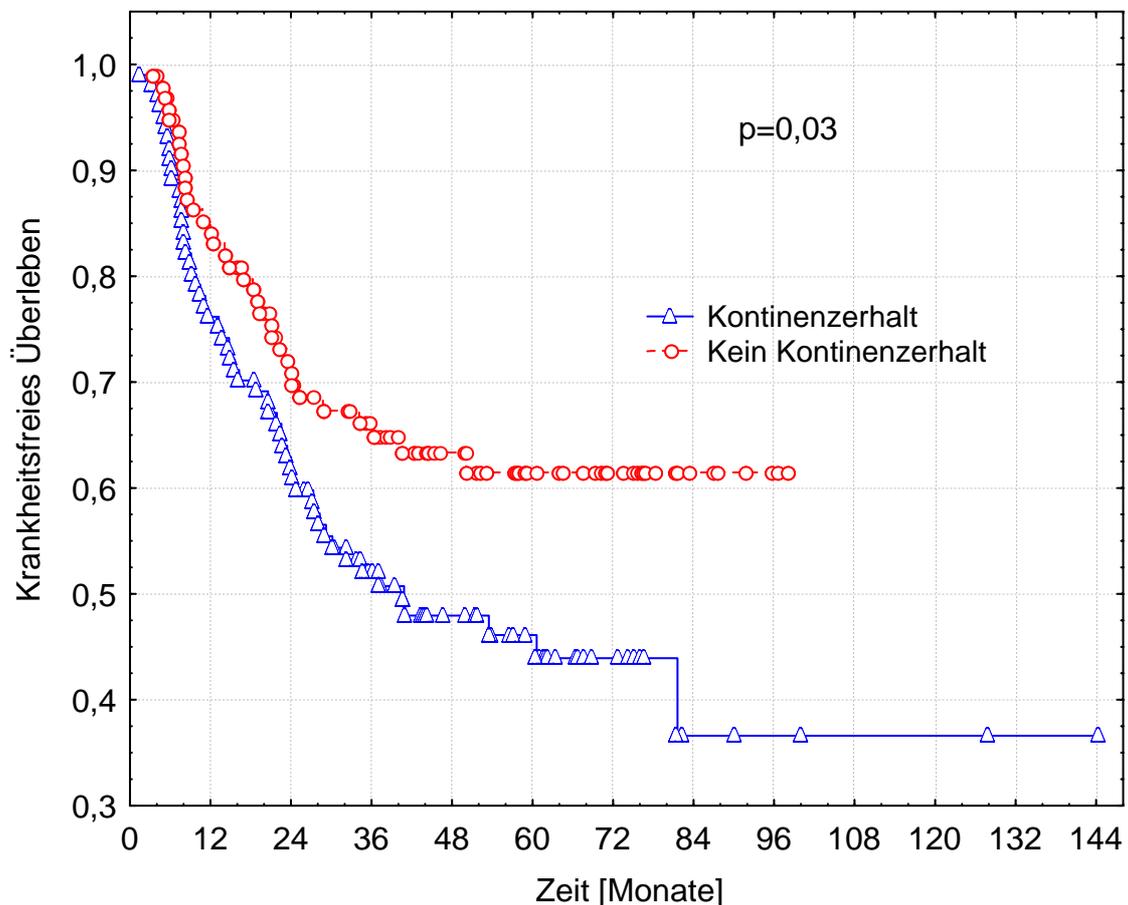


Abbildung 28: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Kontinenserhalts der Operationstechnik

3.2.1.9 Faktoren, die keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatten

- Das Geschlecht (männlich / weiblich)
- Das Alter (>/<= Median [59,2 Jahre])
- Das Operationsdatum (vor / nach bzw. während Median [1996])
- Die Entfernung des Tumors </>=4cm von der Linea dentata
- Die Tumorgöße (>/<= Median [4,5cm])
- Der longitudinale tumorfreie Randsaum
(<1mm vs 1-10mm, <1mm vs >10mm, 1-10mm vs >10mm)
- Die "Größe" der chirurgischen Klinik
(<5 Pat. vs 5-<20 Pat., <5 Pat. vs >=20 Pat., 5-<20 Pat. vs >=20 Pat.,
<20 Pat. vs >=20 Pat., <5 Pat. vs >=5 Pat.)
- Die Gabe der Chemotherapie

3.3 Auftreten von Fernmetastasen

Nach 5 Jahren sind bei 41,6% der Patienten Fernmetastasen aufgetreten (Standardfehler: 3,9%).

Fernmetastasen traten bei insgesamt 77 Patienten auf und sind median nach 15 Monaten nach der Operation aufgetreten (range: 1-61) (fehlende Angaben bei 3 Patienten).

Der Haupt-Manifestationsort der Fernmetastasierung war die Leber (43 Patienten), gefolgt von der Lunge (20 Patienten). Weitere Metastasierungsorte waren das Skelett, das Gehirn, die Nieren, das Peritoneum, Weichteile und die Nebennieren.

3.4 Auswertung der Spät-Toxizität

3.4.1 Auftreten einer postradiogenen Proktitis

Bei 81 Patienten konnten anhand der vorliegenden Unterlagen Daten für das Auftreten einer postradiogenen Proktitis erhoben werden.

Es wurden keine höher gradigen Formen der Proktitis beobachtet.

Grad der Proktitis (s. Kap. 2.8)	Anzahl der Patienten
0	51
1	20
2	10
3	0
4	0

Tabelle 18: Auftreten einer postradiogenen Proktitis

3.4.2 Auftreten eines postradiogenen Ileus

16,2% der Patienten haben nach 5 Jahren einen Ileus entwickelt (Standardfehler: 3,6%). Hierbei wurden alle postoperativ und vor Bestrahlungsbeginn aufgetretenen Ileus-Formen ausgeschlossen.

Im Median trat ein postradiogener Ileus nach 12 Monaten nach dem Operations-Datum auf (range: 2-59), (n=21), (fehlende Zeitangabe des Auftretens bei 1 Patient).

4 Patienten, die einen Ileus entwickelten, erkrankten in der Folge zusätzlich an einem Lokalrezidiv.

Unter Ausschluss dieser 4 Patienten trat nach 5 Jahren bei 14,1% aller Patienten ein postradiogener Ileus auf; im Median 11,8 Monate nach der Operation (range: 2-59) (n=17).

Die Gesamtbestrahlungsdosis hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines postradiogenen Ileus: Der Vergleich der Gruppe von Patienten, die eine Gesamtbestrahlungsdosis von 50-55 Gy erhalten haben mit der Patientengruppe, die >55 Gy erhalten haben, ergab für Patienten, die höhere Bestrahlungsdosen erhalten hatten, einen statistischen Trend zu mehr Nebenwirkungen (unter Ausschluss der 4 Patienten mit Lokalrezidiv). Der p-Wert betrug im Log-Rang-Test $p=0,09$ ($p=0,09$ im Cox' F-Test).

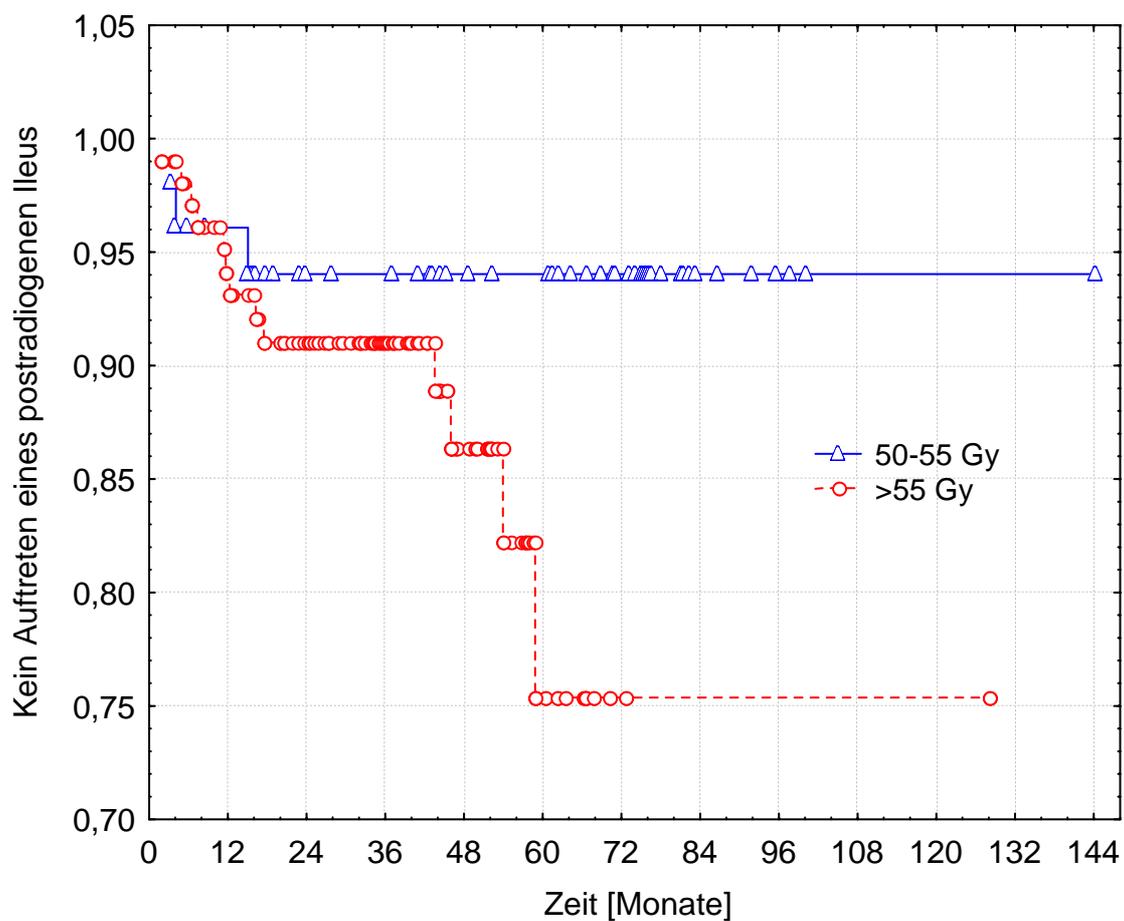


Abbildung 29: Auftreten eines postradiogenen Ileus in Abhängigkeit von der Gesamtdosis (50-55 Gy versus >55 Gy) (unter Ausschluss der 4 Patienten, bei denen sich ein Lokalrezidiv entwickelte) (der Nullpunkt ist das Operationsdatum)

Den Zusammenhang des Auftretens eines postradiogenen Ileus mit der verabreichten Gesamtdosis sowie des Volumens der Boost-Bestrahlung zeigt Tabelle 19:

Gesamt- Bestrahlungsdosis	Boost- Volumen <=1 l	Boost- Volumen >1 l	Patienten-Anzahl gesamt
<50 Gy	1 Patient / (8*)	0 Patienten / (1*)	1 Patient / (9*)
50-55 Gy	1 Patient / (12*)	4 Patienten (davon 1 Patient mit Lokalrezidiv) / (49*)	5 Patienten (davon 1 Patient mit Lokalrezidiv) / (64*) (fehlende Angaben zum Boost-Volumen bei 3 Patienten)
>55 Gy	3 Patienten / (30*)	13 Patienten (davon 3 Patienten mit Lokalrezidiv) / (99*)	16 Patienten (davon 3 Patienten mit Lokalrezidiv) / (129*)

Tabelle 19: Zusammenhang des Auftretens eines postradiogenen Ileus mit der Gesamtbestrahlungsdosis und des Boost-Volumens
(*): Anzahl der insgesamt mit dieser Dosis behandelten Patienten (unter Einschluss aller Patienten)

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines postradiogenen Ileus und der Größe des operierenden Zentrums ergab die Analyse in großen Zentren, das heißt Kliniken, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, Werte zwischen 7%-11%.

In kleineren Kliniken betragen die Werte dagegen zwischen 13% und 50% (in einer Klinik trat bei 2 von 2 Patienten ein Ileus auf).

3.5 Zur multivariaten Analyse

3.5.1 Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive

Hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs, unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive (absolute Rate), wurden in der multivariaten Cox Regressions-Analyse die folgenden Faktoren (p-Wert<0,1 im Log-Rang-Test der univariaten Analyse) getestet:

Das histo-pathologische Primärtumor-Stadium (pT2/pT3 versus pT4), der Abstand des Tumors von der Linea dentata (< versus ≥ 4 cm), der Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion), das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa im histo-pathologischen Präparat (positiv versus negativ), der Lymphknoten-Status (pN+ versus pN0), die Einteilung der chirurgischen Kliniken anhand der Zuweisungshäufigkeit (<20 versus ≥ 20 Patienten), der Kontinenserhalt der Operationstechnik (positiv versus negativ), die Gabe einer Chemotherapie, die Gabe von Leukovorin.

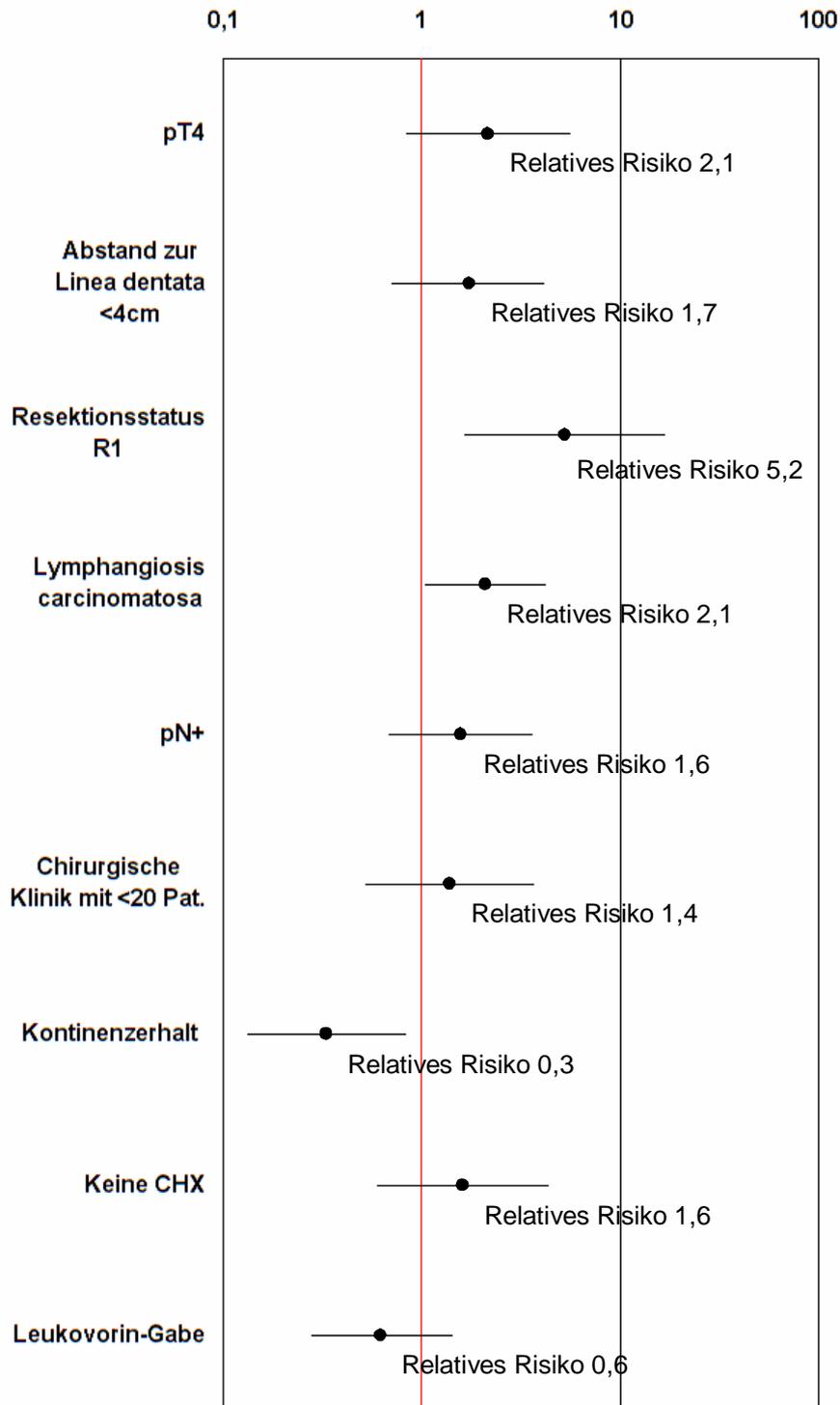


Abbildung 30: Darstellung des relativen Risikos für das Auftreten eines Lokalrezidivs (absolute Rate) in Abhängigkeit prognostischer / prädiktiver Faktoren

3.5.2 Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive

Hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis wurden in der multivariaten Cox Regressions-Analyse die folgenden Faktoren (p-Wert<0,1 im Log-Rang-Test der univariaten Analyse) getestet:

Der Abstand des Tumors von der Linea dentata (< versus ≥ 4 cm sowie < versus ≥ 8 cm), der Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion), die Einteilung der chirurgischen Kliniken anhand der Zuweisungshäufigkeit (<5 versus ≥ 5 Patienten), der Kontinenzertalt der Operationstechnik (positiv versus negativ).

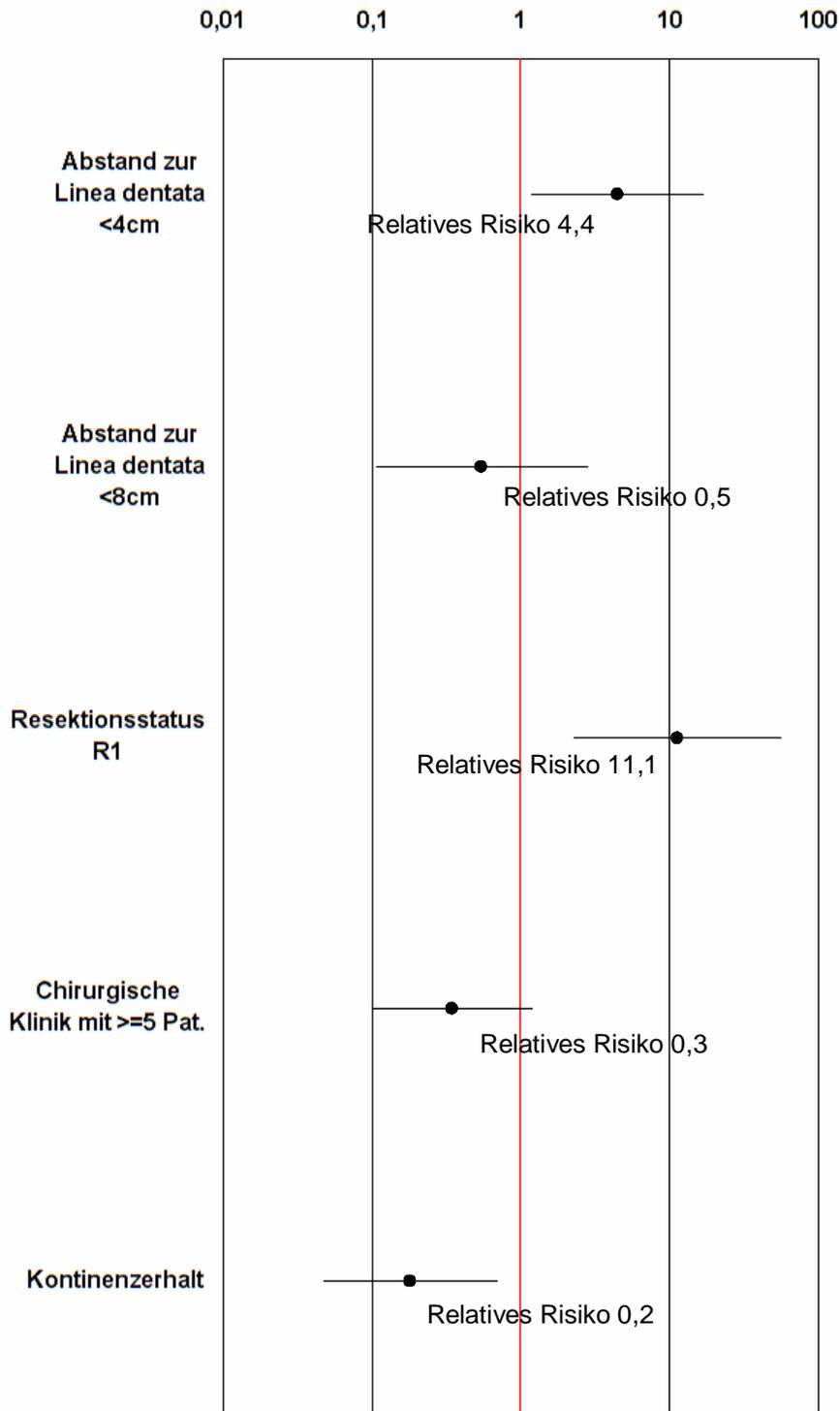


Abbildung 31: Darstellung des relativen Risikos für das Auftreten eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis in Abhängigkeit prognostischer / prädiktiver Faktoren

3.5.3 Analyse des krankheitsfreien Überlebens

Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens wurden in der multivariaten Cox Regressions-Analyse die folgenden Faktoren (p-Wert<0,1 im Log-Rang-Test der univariaten Analyse) getestet:

Das histo-pathologische Primärtumor-Stadium (pT2/pT3 versus pT4), der Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion), das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa im histo-pathologischen Präparat (positiv versus negativ), der Lymphknoten-Status (pN+ versus pN0), das Grading (Stadium GI/GII versus Stadium GIII), der Kontinenterhalt der Operationstechnik (positiv versus negativ), die Gabe einer Chemotherapie.

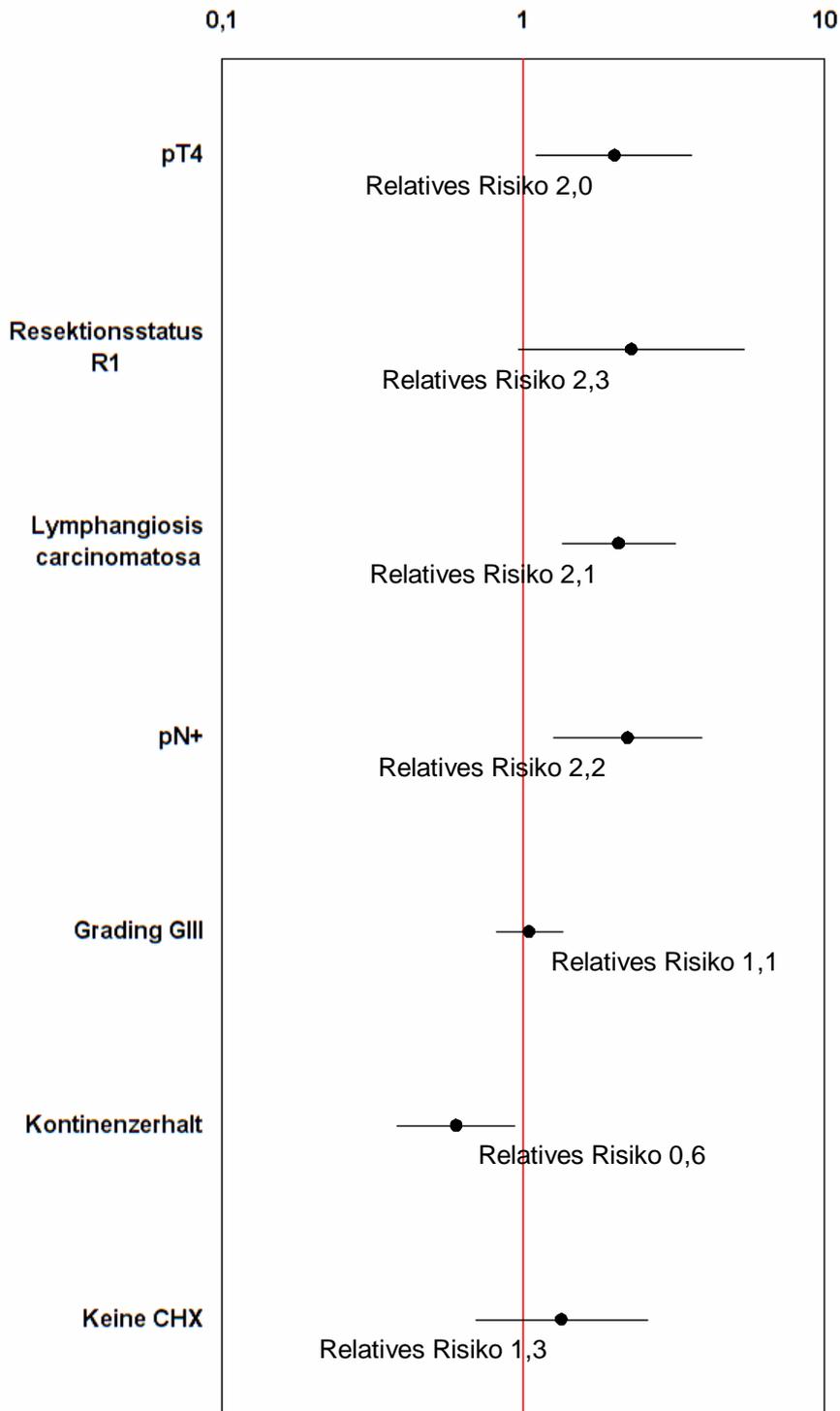


Abbildung 32: Darstellung des relativen Risikos für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit prognostischer / prädiktiver Faktoren

4 Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse mehrerer klinischer Studien wurde im Jahr 1994 im Rahmen einer Konsensuskonferenz von der Deutschen Krebsgesellschaft die Empfehlung zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien II und III nach UICC ausgesprochen [22], in Anlehnung an die Empfehlungen des National Cancer Institutes (USA) aus dem Jahr 1990 [71, 72].

Diese Empfehlung wurde in den folgenden Jahren von den meisten Kliniken und Zentren in Deutschland umgesetzt.

In verschiedenen international durchgeführten Studien wurden bestimmte prognostische und prädiktive Faktoren wie z.B. tumorbedingte Einflussfaktoren, die Operationstechnik bzw. der operierende Chirurg und die sorgfältige Aufarbeitung des histo-pathologischen Präparates durch den Pathologen aufgezeigt.

Hieraus konnten Einflüsse auf die Lokalrezidivrate und das Gesamt- sowie das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit Rektumkarzinom aufgezeigt werden.

Vor diesem Hintergrund stellte sich die vorliegende Arbeit mehrere Aufgaben:

- Zu analysieren, ob sich anhand der nach diesem Schema in der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen in den Jahren 1989 bis einschließlich 1998 behandelten Patienten prädiktive sowie prognostische Faktoren hinsichtlich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens bestätigen lassen.
- Zu untersuchen, ob die Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen in der kombiniert chirurgisch / radio-chemotherapeutischen Behandlung des Rektumkarzinoms der Stadien II und III nach UICC in der Breite vergleichbare Ergebnisse erzielt, wie nach den Daten international durchgeführter Phase-III-Studien zu erwarten.

Die vorliegende retrospektive klinische Studie dient somit der Qualitätskontrolle der Effektivität der Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II und III nach UICC im Einzugsbereich des Universitätsklinikums Tübingen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Lokale Tumorkontrolle

Die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren betrug 77,9% (Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive) bzw. 90,7% für die Lokalrezidive, die als erstes Ereignis auftraten. Nach R0-Resektion betrug die lokale Tumorkontrolle nach 3 Jahren 86% und nach 5 Jahren 80%. Diese Lokalrezidivraten der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen sind denjenigen international durchgeführter großer Studien vergleichbar (range 8% - 14%) [26, 34, 60, 102, 110], ebenso den Ergebnissen einer national durchgeführten Studie von Hermanek et al. [44].

Es gilt zu beachten, dass die meisten dieser Studien in den Jahren 1970 bis in die 1980er Jahre durchgeführt wurden. Mit Ausnahme der NSABP R-02-Studie, war der "Standard" für die operative Technik zu dieser Zeit nicht die totale mesorektale Exstirpation sondern eine "konventionelle Chirurgie".

Die geringe Lokalrezidivrate von 8% der NSABP-R-02-Studie [110], die Patienten in den Jahren 1987 – 1992 randomisierte, ist am ehesten das Ergebnis einer verbesserten Operationstechnik (TME) [13].

Der Erhebungszeitraum der vorliegenden retrospektiven Auswertung dauerte von 1989 bis 1998. Während dieser Zeit begann sich die Operationstechnik der TME, wie von Enker et al. [27], Heald et al. [42] und anderen [2, 16, 39, 66] beschrieben, mehr und mehr zu verbreiten. Diese Technik verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben und verringerte in einigen Studien die Lokalrezidivrate stark [99].

Kapiteijn et al. kommen in ihrer Studie aus dem Jahre 2001 [54] zu Lokalrezidivraten von 8,2% für nur chirurgisch (TME) therapierte bzw. 2,4% für zusätzlich präoperativ radiotherapierte Patienten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind denjenigen von Kapiteijn et al. vergleichbar: So ergaben sich für R0-resezierte, in chirurgischen Kliniken, die mehr als 20 Patienten zugewiesen hatten, operierte Patienten, nach 2 Jahren folgende Werte für das Auftreten eines Lokalrezidivs: 6,4% (unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive) bzw. 3,4% (unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive).

Diese Ergebnisse (ohne qualitätskontrollierte chirurgische Therapie, bei der eine TME nur in wenigen Fällen dokumentiert wurde) zeigen, dass wenn die Therapie an Zentren durchgeführt wird, gute Lokalrezidivraten erzielt werden können.

Den für die Analyse des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung stehenden Unterlagen der zuweisenden chirurgischen Kliniken konnten nur in wenigen Fällen Informationen zur Durchführung der Operation in TME-Technik entnommen werden, weswegen sich ein möglicher Einfluss derselben auf die Lokalrezidivrate im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nicht abschätzen lässt.

Eine sorgfältige Ausführung sowie die Dokumentation der operativen Technik der TME stellen daher wichtige Faktoren dar, um die Qualität in dieser Hinsicht und deren Einfluss beurteilen zu können.

Auch Tepper fordert in einem im Jahr 2001 veröffentlichten Artikel [98], dass die chirurgische Technik optimiert werden muss. Seiner Aussage nach sollte die TME von Chirurgen, die in der Durchführung der TME geschult sind, ausgeführt werden und es sollte bestätigt werden, dass eine TME durchgeführt wurde.

4.1.2 Prädiktive und prognostische Faktoren bezüglich der Lokalrezidivrate

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs ist auch nach Hermanek et al. [44] von tumorbedingten als auch von therapieassoziierten Faktoren abhängig.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die tumorassoziierten Faktoren in den Stadien II / III. Sowohl tumor- als auch therapiebedingte Einflussfaktoren sind der Tumorabstand zur Linea dentata, der Kontinenzzerhalt der Operationstechnik sowie der Resektionsstatus. Bezüglich des Resektionsstatus lassen sich jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen keine validen Aussagen treffen.

4.1.2.1 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs – unter Berücksichtigung aller aufgetretenen als auch nur derjenigen, die als erstes Ereignis aufgetreten waren – und auf das krankheitsfreie Überleben.

Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten mit R1-resezierten Tumoren sehr klein war (n=8). Trotz einer adjuvanten Bestrahlung trat bei 50% ein Lokalrezidiv auf. Über den Prozentwert der Rezidivfreiheit nach 5 Jahren kann aufgrund der kleinen Patientenzahl keine Aussage gemacht werden.

Es muss bei R1-resezierten Patienten zu einem früheren Zeitpunkt mit gehäuftem Auftreten eines Lokalrezidivs gerechnet werden, weswegen der Resektionsstatus einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Eine R0-Resektion sollte daher unbedingt angestrebt werden.

Auch nach Wibe et al. [105] sowie Staib et al. [95] führt eine R1-Resektion zu einer schlechteren Prognose bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen.

Nach Keilholz und Sauer [55] ist die kurative Resektion der wichtigste Prognosefaktor beim Rektumkarzinom. Ihrer Aussage nach hat die Chirurgie unter Berücksichtigung der allgemein akzeptierten Radikalitätsprinzipien grundsätzlich eine kurative Resektion (R0) anzustreben.

4.1.2.2 Höhenlokalisierung des Tumors /

Tumorabstand von der Linea dentata

In einer Studie von Bentzen et al. [6] hatte sich ein signifikanter Einfluss des Tumorabstandes von dem Analrand auf die Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs ergeben. In dieser Studie waren Tumoren der Stadien Dukes B und C mit weniger als / gleich 10cm Abstand mit Tumoren der Stadien Dukes B und C, die mehr als 10cm Abstand zu dem Analrand hatten, verglichen worden. Hierbei schnitten diejenigen Patienten, die einen hochsitzenden Tumor hatten, besser ab als diejenigen mit tiefsitzendem Tumor.

Auch in einer Studie von Pilipshen [78] zeigten hochsitzende Tumoren, die mehr als 12cm vom Analrand entfernt waren, signifikant geringere Lokalrezidivraten als Tumoren, die weniger als 12cm davon entfernt waren.

Hingegen ergab sich in einer Studie von Mollen et al. aus den Jahren 1981 - 1986 [69], in der Daten von Patienten mit Rektumkarzinomen, die operiert und radiotherapiert wurden, jedoch keine Chemotherapie erhielten, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhenlokalisierung des Tumors und dem Auftreten eines Lokalrezidivs.

In der vorliegenden Arbeit waren Analysen bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs (unter Berücksichtigung aller sowie nur derjenigen Lokalrezidive, die als erstes Ereignis auftraten) zu verschiedenen Entfernungen des Tumors von der Linea dentata (4cm, 8cm, 10cm) vorgenommen worden, wobei sich kein signifikanter Einfluss für den Vergleich von unter- oder oberhalb/gleich der angegebenen Höhe gelegenen distalem Tumorende zeigte.

Ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs – unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive – ergab sich nur für den Vergleich der nicht kontinenzerhaltend operierten Patienten bei einem Tumorabstand zur Linea dentata von weniger als versus mehr als/gleich 4cm. Diejenigen Patienten, deren Tumor weniger als 4cm von der Linea dentata entfernt war, waren nach 5 Jahren zu einem höheren Prozentsatz rezidivfrei, als Patienten, deren Tumor mehr als/gleich 4cm von der Linea dentata entfernt war. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei denjenigen Tumoren, die mehr als/gleich 4cm von der Linea dentata entfernt waren, und bei denen dennoch eine abdomino-perineale Resektion als Operationstechnik indiziert wurde, um Tumoren besonders fortgeschrittener Stadien gehandelt hat.

4.1.2.3 Kontinenzerhalt der Operationstechnik /

Größe der chirurgischen Klinik

Der Kontinenzerhalt der Operationstechnik hatte auf das Auftreten eines Lokalrezidivs (unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive) einen statistisch signifikanten Einfluss.

Die Rezidivfreiheit betrug nach 5 Jahren 85% bei kontinenzerhaltender Operation und 71% bei Durchführung einer nicht kontinenzerhaltenden Operationstechnik.

Zu beachten ist, dass bei 105 von insgesamt 202 Patienten eine nicht kontinenzerhaltende Operationstechnik durchgeführt wurde, wobei hierin auch Operationen mit eingeschlossen sind, die zum Beispiel zusätzlich die Resektion anderer Organe beinhalteten.

Zu erwarten ist, dass Patienten, die nicht kontinenzerhaltend, operiert wurden weiter fortgeschrittene (größere), tiefer sitzende Tumoren hatten und für diese Patientengruppe eine schlechtere Prognose mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs besteht.

Der höhere Prozentwert nach 5 Jahren (29%) von Patienten, die nach nicht kontinenserhaltender Operationstechnik an einem Lokalrezidiv erkranken sowie der signifikante Wert für den Kontinenserhalt auch in der multivariaten Analyse, zeigen, dass die Operationstechnik selbst ein Hinweis auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorgeschehen zu sein scheint.

Über Jahrzehnte hinweg galt die abdomino-perineale Exstirpation nach Miles als der onkologische Gold-Standard beim Rektumkarzinom [68], während sich mittlerweile eine Trendwende hin zu den Sphinkter erhaltenden Operationstechniken vollzogen hat [12].

Bruch et al. zufolge [12] betrug in ihrer Klinik der Anteil der abdomino-perinealen Rektumexstirpation in den Jahren 1990 bis 2000 12%, auch war in ihrer Klinik die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate nach tiefer anteriorer Rektumresektion signifikant höher als nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation, wobei allerdings jeweils keine Aussagen über die einbezogenen Tumorstadien gemacht werden.

In Kenntnis der Literatur ist davon auszugehen, dass durch die tiefe Resektion mit kompletter mesorektaler Exzision eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden kann als bei konventionellen tiefen Resektionen vor der Ära der TME, in gleicher Weise kann die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate gesteigert werden [10, 12, 47, 103].

Weiterhin sind, hinsichtlich der Lokalrezidivrate, die Ergebnisse der tiefen Resektion mit den Ergebnissen der Rektumexstirpation vergleichbar. Die tiefe Resektion gewährleistet durch den Erhalt des Sphinkters eine bessere Lebensqualität [12], weswegen der Kontinenserhalt, unter Beibehaltung der onkologischen Radikalität, sowie die Durchführung der TME unbedingt angestrebt werden sollten.

Der behandelnde Chirurg scheint somit einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose eines Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II und III zu nehmen.

Auch dem Pathologen kommt durch seine Begutachtung des Operationspräparates hinsichtlich der tumorfreien Resektionsränder, der lateralen Tumor-Tiefeninfiltration, des Abstands des Tumors von der Linea dentata eine wichtige Rolle zu.

Ebenso spielt die "Größe" der behandelnden chirurgischen Klinik und somit die Häufigkeit der dort durchgeführten Operationstechnik eine entscheidende Rolle, und hat einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

Es ist zu vermuten, dass in Kliniken, die eine größere Anzahl von Patienten behandeln, die Erfahrungen und Kenntnisse bezüglich der Durchführung der TME wesentlich besser sind, als in Kliniken, die diese Technik weniger häufig anwenden.

Auch in einer Studie von Hermanek et al. [44] lagen diejenigen Chirurgen, die jeweils weniger als 15 Operationen durchführten, in einem höheren Lokalrezidivbereich als diejenigen Chirurgen, die in der genannten Studie mehr als 15 Operationen durchgeführt hatten. Dies kann, ihrer Aussage nach, sowohl durch tumorbedingte Prognosefaktoren als auch durch die chirurgische Qualität erklärt werden.

Auch in anderen Publikationen wurde das Problem der unterschiedlichen Ergebnisse zwischen verschiedenen Chirurgen bezüglich der Langzeitprognose betrachtet: "Bei gleichem Patientengut unterscheidet sich das Überleben von Patienten, die sich einer kurativen Chirurgie unterziehen, je nach Chirurg, und somit sollte der Chirurg als prognostischer Faktor angesehen werden" [30]. Nach dieser Aussage wurden weitere retrospektive Daten von Mc Ardle und Hole veröffentlicht [65]. Auch Philipps et al. [77] zeigten die Bedeutung des Chirurgen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs.

In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch keine Analyse der einzelnen Chirurgen vorgenommen.

Hinsichtlich der Größe der chirurgischen Klinik zeigte sich für die kleinen Kliniken nach 5 Jahren, sowohl nur unter Einschluss der als erstes Ereignis aufgetretenen als auch unter Berücksichtigung aller aufgetretenen Lokalrezidive, eine sehr viel geringere Rezidivfreiheit als für die großen Kliniken.

Unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive waren Patienten, die in kleinen Kliniken operiert worden waren (weniger als 5 zugewiesene Patienten) nach 5 Jahren zu 60% rezidivfrei. In der mittleren Größe der chirurgischen Klinik (mehr als/gleich 5 und weniger als 20 Patienten) ergab sich eine Rezidivfreiheit von 73% gegenüber den großen Kliniken mit einer Rezidivfreiheit von 83% nach 5 Jahren.

Unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive ergaben sich Werte von 81%, 92% und 92%.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die in kleinen Kliniken operiert werden, häufiger an einem Lokalrezidiv erkranken, bzw. die Qualität der chirurgischen Therapie an Kliniken / Zentren, die eine größere Anzahl von Patienten operieren, besser ist.

Es wird daher zunehmend die Bildung von großen interdisziplinären operativen und strahlentherapeutischen Zentren gefordert.

Ebenso spielt die sorgfältige histo-pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates eine wichtige Rolle.

Insbesondere soll in der vorliegenden Arbeit der Stellenwert der genauen Untersuchung und der Dokumentation aufgezeigt werden.

Auch Nagtegaal et al. [70] wiesen in ihrer Studie auf die Bedeutung der genauen Untersuchung des Mesorektums durch den Pathologen hin, da ihrer Aussage nach ein Lokalrezidiv häufiger bei Patienten mit inkomplett reseziertem Mesorektum auftritt.

Ebenso fordert Tepper in seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 2001 [98], dass der histo-pathologische Bericht vollständig sein muss, um dadurch Patienten mit geringem Risiko zu identifizieren, die keinen wesentlichen Nutzen von einer Bestrahlung haben.

4.1.2.4 Longitudinaler tumorfreier Randsaum

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Hinweis auf einen Einfluss des longitudinalen tumorfreien Randsaums bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs - im Gegensatz zu einer Studie von Jatzko et al. [49]. In dieser Studie zur Untersuchung prognostischer Faktoren hinsichtlich des Überlebens und des Lokalrezidivauftritts, hatte sich ein signifikanter Wert für den Vergleich des Ausmaßes von weniger als oder mehr als 2cm distaler tumorfreier Saum gezeigt.

Zu bedenken ist hierbei, dass in die Studie von Jatzko et al. zu einem großen Teil Patienten, die nur eine chirurgische Therapie erhielten, eingeschlossen wurden.

4.1.2.5 Laterale Tiefeninfiltration des Tumors

Die laterale Tiefeninfiltration scheint ein wichtiger Prognosefaktor bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zu sein.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich jedoch keine signifikanten Werte bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidivs.

Es muss beachtet werden, dass die in den vorliegenden Unterlagen (histo-pathologische Berichte) gemachten Angaben zu der lateralen Tumor-Tiefeninfiltration nur sehr selten gemacht wurden und häufig unvollständig waren. Daher lässt sich ein möglicher Einfluss auf das Lokalrezidivaufreten nicht sicher bestimmen.

In einer Studie von Willet et al. zur Patientenauswahl für eine adjuvante Therapie [107] (vor der Ära der TME und ohne adjuvante Therapie) (siehe auch Kapitel 1.1.8.3) ergaben sich für Patienten mit einer perirektalen

Fettgewebsinvasion von mehr als 2mm schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des rezidivfreien Überlebens.

Auch mehrere andere Studien ergaben einen wichtigen Einfluss des tumorfreien lateralen Resektionsrandes am Mesorektum (auch bei TME) bezüglich des Lokalrezidivauftritts oder des krankheitsfreien Überlebens [1, 12, 20, 38, 80, 81, 104].

Die histo-pathologische Untersuchung des lateralen Resektionsrandes ist auch nach [12] von entscheidender Bedeutung – als Qualitätskontrolle sowie als Prognosefaktor (siehe Kapitel 1.1.8.2).

Auch nach einer Studie von Ng et al. [74] würde die exakte Bestimmung unter anderem der Tumor-Tiefeninfiltration zusammen mit der Stadieneinteilung nach Dukes vermutlich eine genauere Vorhersage des Überlebens sowie des Auftretens eines Lokalrezidivs ermöglichen.

4.1.3 Diskussion der Therapie-Toxizität

4.1.3.1 Auftreten eines postradiogenen Ileus

Unter Ausschluss aller postoperativ vor Bestrahlungsbeginn aufgetretenen Ileusformen entwickelten 16,2% der Patienten nach 5 Jahren einen Ileus, der median nach 12 Monaten nach dem Operationsdatum auftrat.

Im Vergleich hierzu ergab eine Studie von Els et al. aus dem Jahre 1993 [28] einen Wert von 8% für nur chirurgische therapierte und einen Wert von 23% für operierte und adjuvant radiotherapierte Patienten, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten.

Die Untersuchung des Zusammenhangs des Auftretens eines postradiogenen Ileus mit der verabreichten Gesamt-Bestrahlungsdosis sowie des Volumens der Boost-Bestrahlung ergab keinen statistisch signifikanten Wert (statistischer Trend).

Prozentual entwickelte sich bezüglich der unterschiedlichen Boost-Bestrahlungs-Volumina bei ähnlich vielen Patienten ein Ileus, wodurch die Bestrahlungsdosis bzw. die Feldgröße als Ursache ausgeschlossen erscheint.

4.1.3.2 Auftreten einer postradiogenen Proktitis

Eine Proktitis, die eine der häufigsten Beschwerden bei Patienten nach der Bestrahlung der Beckenregion darstellt, konnte anhand der vorliegenden Unterlagen bei 81 Patienten festgestellt werden.

Zu beachten ist jedoch hierbei, dass die Datenerhebung bezüglich des Auftretens einer postradiogenen Proktitis und anderen Nebenwirkungen mittels eines Fragebogens über die nachsorgenden Hausärzte oder Kliniken und somit durch verschiedene Personen erfolgte. Die Beurteilung des Grades der aufgetretenen Proktitis ist daher möglicherweise unterschiedlich ausgefallen und die Daten nur eingeschränkt verwertbar.

Der höchste Grad der Proktitis war 2 (vgl. [93]), höher gradige Formen wurden nicht beobachtet.

Auch in einer Studie von Lee et al. [15] zum Vergleich von früh oder spät nach der Operation verabreichter Radio-Chemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II und III ergaben sich nur milde gastrointestinale / mukokutanöse Nebenwirkungen.

Im Gegensatz zu einer Studie von Kollmorgen et al. [57], die bei dem Vergleich von einer Gruppen von Patienten, die postoperativ eine Radio-Chemotherapie erhielten mit einer Gruppe von Patienten, die nur eine Chemotherapie bekamen, ein gehäuftes Auftreten von Diarrhoe / proktitischen Beschwerden ergeben hatte, geht die kombinierte Radio-Chemotherapie des Rektumkarzinoms nach dem Schema des NCI nach den Daten der vorliegenden Arbeit nur mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten einer postradiogenen Proktitis einher.

4.1.4 Lokalisation der Lokalrezidive

Die Ergebnisse zeigen, dass die aufgetretenen Lokalrezidive – sowohl bei Betrachtung aller als auch nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive - zum Großteil sowohl bezüglich des Becken-Bestrahlungsfeldes als auch bezüglich des Boost-Bestrahlungsfeldes innerhalb der

Bestrahlungsfelder lagen und zu einem sehr geringen Teil am Feldrand oder außerhalb des Bestrahlungsfeldes.

Somit spielen in der vorliegenden Arbeit die Bestrahlungsfelder keine ursächliche Rolle bezüglich des Auftretens der Lokalrezidive. Sie scheinen daher sowohl hinsichtlich ihrer Lokalisation als auch ihrer Größe adäquat; die Verwendung von größeren Bestrahlungsfeldern ist somit nicht sinnvoll.

Dies wird auch durch Daten einer Studie von Höcht et al. aus dem Jahre 2004 [45] belegt. Höcht et al. ziehen aus ihren Ergebnissen die Schlussfolgerung dass bei der adjuvanten Radiotherapie sogar eine moderate Verringerung der Bestrahlungsfeldgrößen empfohlen und somit möglicherweise die Rate von akuten und späten Nebenwirkungen gesenkt werden kann.

4.1.5 Diskussion des Gesamtüberlebens

Ebenso wie die Ergebnisse bezüglich des Lokalrezidivauftretens, so ist auch der Wert für das 5-Jahres-Überleben sehr ähnlich den Werten früherer Studien. Vergleicht man den in der vorliegenden Arbeit beobachteten Wert für das 5-Jahres-Überleben mit denjenigen international durchgeführter randomisierter Studien (siehe Kapitel 1.1.7.2 Tabelle 3b [13]), in denen bei kombinierter Radio-Chemotherapie Werte zwischen 57% [102] und 66% [110] erzielt wurden, so ist das Ergebnis mit 61% für ein unselektioniertes Patientengut, das außerhalb von Studien behandelt wurde, absolut vergleichbar.

4.1.6 Prädiktive und prognostische Faktoren hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens

Für Patienten mit Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II / III besteht – hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens - das Risiko, dass im Verlauf der Erkrankung ein Lokalrezidiv oder / und Fernmetastasen, insbesondere in der Leber, auftreten.

Zur Senkung der Lokalrezidivrate bzw. der Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen und somit zur Verbesserung des Gesamtüberlebens wird bei Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien II und III nach UICC eine

adjuvante Radio-Chemotherapie analog dem Schema der Konsensuskonferenz des NCI 1990 [71, 72] durchgeführt [76, 98] (siehe Kapitel 2).

Ebenso wie für das Auftreten eines Lokalrezidivs, so sind, hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, als Prognosefaktoren auch tumor- bzw. therapie-assoziierte Faktoren und vor allem der Chirurg sowie der Pathologe zu nennen.

4.1.6.1 Stadieneinteilung

Einzig bezogen auf das krankheitsfreie Überleben ergaben sich statistisch signifikante Werte, zum einen für den Vergleich der Tumoren der Stadien pT2 mit denjenigen der Stadien pT4, zum anderen für den Vergleich der Untergruppe von Patienten, die befallene Lymphknoten hatten mit der Gruppe von Patienten, die keine befallenen Lymphknoten aufwiesen.

Auch der Vergleich der Untergruppen von Patienten mit Tumoren der Stadien T3N0 versus der Stadien T3N+ ergab einen statistisch signifikanten Wert, ebenso der Vergleich von Patienten mit Tumoren des Stadiums UICC II mit denjenigen Patienten, die Tumoren des Stadium UICC III hatten.

Ebenso ergab eine Studie zum Vergleich von frühzeitig und mit größerem zeitlichen Abstand nach der Operation verabreichter Radio-Chemotherapie [15], bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (nach 4 Jahren), einen statistisch signifikanten Wert für den Vergleich der Stadien UICC II und UICC III.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigte auch eine Studie von Tepper et al. [99], die zwischen einer high-risk- (T1-2/N+ oder T3N0) und einer low-risk-Gruppe (T3N+/T4 jedes N-Stadium) unterschied. Zwischen dem 5-Jahres und dem 7-Jahres krankheitsfreien Überleben zeigte sich eine deutliche Abnahme, gleiches gilt für das Gesamtüberleben.

Auch in einer Studie von Jatzko et al. [49] erwiesen sich höhere pT- und pN-Klassifikationen (in der multivariaten Analyse) als unabhängige ungünstige Prognosefaktoren hinsichtlich der Überlebenszeit und des Auftretens eines Lokalrezidivs, wobei jedoch zu berücksichtigen gilt, dass das in dieser Studie untersuchte Patientengut zum Teil nur eine operative Therapie erhielt.

In einer Studie von Hermanek et al. [44] erwies sich die TNM-Klassifikation als zuverlässiger Vorhersagewert, wobei jedoch Patienten mit Tumoren des Stadiums III eine sehr unterschiedliche Prognose hatten, abhängig von der Anzahl und der Lokalisation der befallenen Lymphknoten. Hierbei war das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit nur 1-3 befallenen Lymphknoten signifikant besser als das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einer weiteren lymphatischen Ausbreitung.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Insgesamt zeigen die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit Tumoren der Stadien pT4 bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren 41%) einen Trend zu einer schlechteren Prognose, ebenso wie Patienten mit initial befallenen Lymphknoten.

4.1.6.2 Grading

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren ergab sich ein statistisch signifikanter Wert beim Vergleich der Stadien GI und GII mit dem Stadium GIII. So hatten Patienten mit Tumoren des Stadium GIII nach 5 Jahren mit 32% ein deutlich schlechteres krankheitsfreies Überleben als Patienten mit Tumoren der Stadien GI oder GII.

Das Grading scheint somit ein prognostischer Faktor hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zu sein.

Dies entspricht Ergebnissen einer Studie von Jatzko et al. [49], die in der univariaten Analyse ebenfalls hinsichtlich des Überlebens einen statistisch signifikanten Wert für den Vergleich der Gruppen von GI- und GII- versus GIII-Tumoren zeigte.

Auch nach Compton [18] kann das Grading als Stadien-unabhängiger Prognosefaktor dienen.

4.1.6.3 Lymphangiosis carcinomatosa

Hatte der Tumor eine Lymphangiosis carcinomatosa verursacht, so wurde das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren auf 37% (61% ohne Lymphangiosis carcinomatosa) stark reduziert.

Das Vorhandensein eines Einbruchs in die Lymphbahnen stellt also ebenfalls einen wichtigen Prognosefaktor dar, der durch den Pathologen beeinflusst werden kann.

Leider waren die Angaben zu dem Vorhandensein eines solchen Lymph-einbruchs in den für diese Studie vorliegenden histo-pathologischen Berichten häufig unvollständig, ungenau oder es wurden gar keine Aussagen dazu gemacht.

Zur weiteren Prognosebestimmung sollte hier auf eine genauere Untersuchung und Dokumentation hingearbeitet werden.

4.1.6.4 Laterale Tiefeninfiltration des Tumors

Die laterale Tiefeninfiltration stellte sich als wichtiger Prognosefaktor bezüglich des krankheitsfreien Überlebens dar.

In der vorliegenden Studie zeigte sich nach 5 Jahren für eine Tiefeninfiltration von mehr als 10mm ein deutlich reduziertes krankheitsfreies Überleben von 26% gegenüber 50% und 70% bei einer lateralen Tiefeninfiltration von 1-10mm bzw. weniger als 1mm.

Dieser Einfluss wurde auch in verschiedenen anderen Studien [1, 12, 20, 38, 80, 81] aufgezeigt.

4.1.6.5 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben.

Bei denjenigen Patienten mit R1-resezierten Tumoren war das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren 0% gegenüber 55% bei denjenigen Patienten mit R0-resezierten Tumoren.

Wie bei der Betrachtung der Lokalrezidivraten, so ist jedoch auch in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben die kleine Fallzahl der R1-resezierten Patientengruppe zu beachten, die für valide Schlussfolgerungen zu klein war.

4.1.6.6 Kontinenserhalt der Operationstechnik

Wie auch auf das Auftreten eines Lokalrezidivs so hatte der Kontinenserhalt der Operationstechnik ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben.

Bei kontinenserhaltender Operation betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren 61% bzw. nach Durchführung einer nicht kontinenserhaltenden Operationstechnik 46%.

4.1.6.7 Geschlecht und Alter

Die Gesamtzahl von 202 Patienten, die in den Beobachtungszeitraum der Jahre 1989 bis einschließlich 1998 fielen, setzte sich aus 66 Frauen und 136 Männern zusammen, wobei das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben hatte.

Auch die Analyse des Einflusses des Alters ergab bei der in der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten Studie keinen statistisch signifikanten Wert bezüglich des krankheitsfreien Überlebens.

Ebenso ergab hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (nach 4 Jahren) auch eine Studie von Lee et al. [15] keinen statistisch signifikanten Einfluss weder für das Alter, noch für das Geschlecht.

4.2 Schlussfolgerungen – Klinische Relevanz

Die Lokalrezidivraten, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen zur adjuvanten Radiochemotherapie zugewiesenen Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien II und III nach UICC entsprechen den Ergebnissen, die aus großen internationalen Phase-III-Studien berichtet

wurden. Damit ist die Qualität der Versorgung im Einzugsbereich des Universitätsklinikums Tübingen als insgesamt gut anzusehen.

Die Ergebnisse bezüglich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens waren jedoch in der Patientengruppe, die von kleineren Zuweisern zur adjuvanten Radiochemotherapie an das Universitätsklinikum Tübingen überwiesen worden waren, signifikant schlechter. Bei gleicher Qualität der Radiochemotherapie muss daher von einer schlechteren Qualität der Chirurgie oder der Pathologie bei den kleineren Zuweisern ausgegangen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass sich bessere Therapieergebnisse erzielen ließen, wenn die Therapie von Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien II und III nach UICC ausschließlich an großen spezialisierten Zentren erfolgen würde.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der immer wichtiger werdenden medizinischen Qualitätssicherung dient die vorliegende Arbeit aus der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen der Überprüfung der postoperativen kombinierten Radio-Chemotherapie von Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II und III nach UICC in dem Behandlungszeitraum von 1989 bis einschließlich 1998.

Ziel der retrospektiven Analyse der Patientendaten war es, zu untersuchen, ob die Therapieergebnisse der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen denjenigen internationaler Studien vergleichbar sind und ob sich anhand der Daten prognostische oder prädiktive Faktoren bezüglich des Überlebens und des Auftretens eines Lokalrezidivs eruieren lassen.

Insgesamt wurden während des Behandlungszeitraums (1989 – 1998) in der Klinik für Radioonkologie 202 Patienten, 66 Frauen und 136 Männer, radio- bzw. radio-chemotherapiert. Die operative Therapie wurde an insgesamt 30 chirurgischen Kliniken durchgeführt.

Die Ergebnisse aus der radioonkologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen sind bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven (die lokale Tumorkontrolle unter Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive betrug nach 5 Jahren 78% und unter Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive 90,7%) sowie bezüglich des krankheitsfreien Überlebens international als auch national durchgeführter Studien vergleichbar.

In der univariaten Faktorenanalyse zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang für das Auftreten eines Lokalrezidivs (absolute Rate) hinsichtlich folgender Faktoren: Primärtumorstadium pT4, Tumorabstand von der Linea dentata ≥ 4 cm (bei nicht kontinenzerhaltender Operationstechnik), Resektionsstatus R1, Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa,

Größe der operierenden Klinik (<20 Patienten zugewiesen) bzw. mangelnde Erfahrung des Chirurgen, eine nicht kontinenzerhaltende Operationstechnik sowie keine Gabe von Chemotherapie.

Hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis zeigte sich in der univariaten Faktorenanalyse ein signifikant negativer Zusammenhang für folgende Faktoren: Tumorabstand von der Linea dentata ≥ 4 cm und ≥ 8 cm (bei nicht kontinenzerhaltender Operationstechnik), Resektionsstatus R1, Größe der operierenden Klinik (<5 Patienten zugewiesen) bzw. mangelnde Erfahrung des Chirurgen.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens ergab sich für folgende Parameter ein signifikant negativer Zusammenhang:

Primärtumorstadium pT4, Lymphknotenstatus pN+, Resektionsstatus R1, laterale Tumor-Tiefeninfiltration > 10 mm, Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa, UICC-Stadium III, histo-pathologisches Grading GIII sowie eine nicht kontinenzerhaltende Operationstechnik.

In der multivariaten Analyse stellten sich hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven (absolute Rate) folgende Faktoren als unabhängige negative prognostische Faktoren dar: Das Primärtumorstadium pT4, ein Tumorabstand < 4 cm von der Linea dentata, die Durchführung einer R1-Resektion, das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa, der Befall von Lymphknoten (Stadium pN+), die chirurgische Behandlung eines Patienten in einer Klinik, die in dem genannten Behandlungszeitraum < 20 Patienten behandelt hatte, die Durchführung einer nicht kontinenzerhaltenden Operationstechnik sowie keine Gabe einer Chemotherapie.

Hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven als erstes Ereignis zeigten sich in der multivariaten Analyse als unabhängige negative prognostische Faktoren ein Tumorabstand von der Linea dentata < 4 cm bzw. < 8 cm, die Durchführung einer R1-Resektion, die chirurgische Behandlung eines Patienten in einer Klinik,

die in dem genannten Behandlungszeitraum <5 Patienten behandelt hatte sowie die Durchführung einer nicht kontinenserhaltenden Operationstechnik.

Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens stellten sich in der multivariaten Analyse die folgenden Faktoren als unabhängige negative prognostische Faktoren dar: Das Primärtumorstadium pT4, die Durchführung einer R1-Resektion, das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa, der Befall von Lymphknoten (Stadium pN+), das Grading-Stadium GIII, die Durchführung einer nicht kontinenserhaltenden Operationstechnik sowie keine Gabe einer Chemotherapie.

Einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Prognose der Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II und III nach UICC leistet somit zum einen der Operateur, der in der Chirurgie des Rektums geschult sein sollte und für die weitest mögliche Entfernung des Tumors, wo möglich unter Durchführung der TME, verantwortlich ist sowie zum anderen der Pathologe, dem eine sorgfältige Untersuchung des Operationspräparates und die Dokumentation der Befunde hinsichtlich der genannten Risikofaktoren obliegt.

Die histo-pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates sollte die genaue Untersuchung der Resektionsränder, des longitudinalen tumorfreien Randsaums sowie der lateralen Tumor-Tiefeninfiltration beinhalten, außerdem eine sorgfältige Dokumentation auch hinsichtlich des Auftretens einer Lymphangiosis carcinomatosa (vgl. auch [53]).

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass die aus onkologischer Sicht optimale Therapie an großen operativen Zentren durchgeführt werden sollte.

Für R0-resezierte Patienten, die an Zentren operiert wurden, konnten nach 2 Jahren Lokalrezidivraten von 6,4% (Einschluss aller aufgetretenen Lokalrezidive) bzw. 3,4% (Einschluss nur der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive) erzielt werden. Diese Werte, die denen einer Studie von Kapiteijn et al. aus dem Jahre 2001 [54] vergleichbar sind, zeigen,

dass die flächendeckende therapeutische Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien II / III nach UICC im Einzugsbereich des Universitätsklinikums Tübingen bei chirurgischer Therapie an einem Zentrum auf hohem Niveau gewährleistet ist.

Literaturverzeichnis

1. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. (1994)
Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer
Lancet 344: 707-711
2. Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjö Dahl R (1996)
Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer
Br J Surg 1996, 83: 375-379
3. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F (1998)
Total mesenteric excision in the surgical treatment of rectal cancer: a prospective study
Arch Surg 133: 608-611
4. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F
Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer
Br J Surg 1997 Mar, 84 (3): 352-357
5. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, Overgaard J, Sell A, Bertelsen K, Hage E, et al.
Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study
Cancer 1986; 58: 22-28
6. Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J, Bertelsen K, Hage E, Fenger C, Kronborg O, Hansen L, Hostrup H, Norgaard-Pedersen B
Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis
Br J Cancer 1992, 65: 102-107
7. Bjerkeset T, Edna TH
Rectal cancer: The influence of type of operation on local recurrence and survival
Eur J Surg 1996, 162: 643-648
8. Bosset JF, Horiot JC
Adjuvant Treatment in the Curative Management of Rectal Cancer: a Critical Review of the Results of Clinical Randomised Trials
Eur J Cancer, 1993, Vol 29A No 5: 770-774

9. Braumann D, Dörner A, Drescher S, Goth B, de Heer K, Heilmann HP, Höcht St, Kleeberg UR, Kußmann J, Matthaei P, Rückert K, Schorcht J, Zornig C
Kolon- und Rektumkarzinom
Leitlinien für die kurative Therapie des Kolon- und des Rektumkarzinoms
1999
Tumorzentrum Hamburg e.V.
10. Bruch HP, Roblick UJ, Schwandner O
Rektumkarzinom: Optimierung durch tiefe Resektion oder Exstirpation
Zentralbl Chir 1999, 124: 422-427
11. Bruch HP, Schwandner O (1998)
Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms: Standard und Totale Mesorektale Exzision
In: Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA, Ulrich B (Hrsg.)
Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision
Basel, Karger, pp 104-111
12. Bruch HP, Schwandner O, Sterk P, Schiedeck THK (2001)
Operative Therapie des Rektumkarzinoms
Aktuelle Entwicklungen unter besonderer Berücksichtigung sphinktererhaltender und laparoskopischer Eingriffe
Der Onkologe Band 7, Heft 4: 381-390
13. Budach W
New Aspects of Adjuvant Radiotherapy in Primarily Resectable Rectal cancer
Onkologie 2002; 25: 223-230
14. Budach W, Belka C, Bamberg M (1998)
Stellenwert der Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom
Der Onkologe, 1998 [Suppl 1] 4; S 40-48
15. By Jung-Hee Lee, Je-Hwan Lee, Jin-Hee Ahn, Hyeseung Bahng, Tae-Won Kim, Yoon-Koo Kang, Kyoo-Hyung Lee, Jin-Cheon Kim, Chang-Sik Yu, Jong-Hoon Kim, Seung-Do Ahn, Woo-Kun Kim, Sang-Hee Kim, Jung-Shin Lee
Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy in Stage II and III Rectal Cancer to Define the Optimal Sequence of Chemotherapy and Radiotherapy
A Preliminary Report
Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 7, 2002: 1751-1758

16. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, et al.
Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer
British Journal of Surgery, 1998, 85: 526-529
17. Colorectal Cancer Collaborative Group
Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials
Lancet 2001; 358: 1291-1304
18. Compton CC
Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer
Clin Colorectal Cancer. 2002 Nov; 2(3): 149-160
19. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L (1999)
Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome
Br J Surg 86: 379-384
20. De Haas-Kock DFM, Baeten CGMI, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A, Arends JW (1996)
Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer
Br J Surg 83: 781-785
21. Deutsche Krebsgesellschaft (2002)
Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 3. Auflage 2002
22. Deutsche Krebsgesellschaft
Mitteilungen der Deutschen Krebsgesellschaft
Strahlentherapie und Onkologie 1994, 170 (Nr. 7): 427-436
23. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA
Principles and Practice of Oncology, 5th edition on CD-Rom
24. Dixon CF
Classic articles in colonic and rectal surgery.
Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid
Dis Colon Rectum 1984 June; 27 (6): 419-429
25. Dobrowsky W
Radio-Onkologie beim Rektum- und Anal-Karzinom
Springer Verlag, 1988

26. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW
Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer
N Engl J Med 1986; 315: 1294-1295
27. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al.
Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum
Journal of the American College of Surgeons, 1995, 181: 335-346
28. Els M, Gross T, Ackermann C, Tondelli P
Incidence of ileus following rectum resection in rectal carcinoma with or without radiotherapy
Schweiz Med Wochenschr. 1993 Apr 3, 123 (13): 592-594
29. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991)
Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)
J Gastroenterol Hepatol 1991, 6: 325-344
30. Fielding LP, Stewart-Brown S, Dudley HA
Surgeon-related variables and the clinical trial
Lancet ii, 1978, 778-779
31. Fietkau R, Rödel C
Kommentar zu: Die postoperative Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms verringert die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive, verbessert aber nicht die Prognose der Patienten – Ergebnisse einer randomisierten Studie der NSABP-R02
Strahlenther Onkol 2000, 176: 381-382, (Nr. 8)
32. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. (1988)
Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-01
J Natl Cancer Inst (JNCI) 1988; 80: 21-29
33. Gastrointestinal Tumor Study Group (1984)
Adjuvant therapy of colon cancer: Results of a prospectively randomized trial
N Engl J Med 310: 737-743
34. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985)
Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma
The New England Journal of Medicine 1985, 312: 1465-1472

35. Goldberg SM, Klas JV (1998)
Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer:
a view from the USA
Semin Surg Oncol 15: 87-90
36. Gray R (1995)
Adjuvant radiotherapy: a metaanalysis
Proc Eur Conf Clin Oncol 8: 314
37. Hainswort PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ (1997)
Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and
rectosigmoid cancers
Br J Surg 84: 652-656
38. Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF,
Quirke P (1998)
Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal
cancer with curative intent: predictor of survival but not local recurrence ?
Dis Colon Rectum 41: 979-983
39. Havenga K., Enker WE, Norstein J et al.
Improved survival and local control after total mesorectal excision or
D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer:
An international analysis of 1411 patients
Eur J Surg Cancer, 1999, 25: 368-374
40. Heald RJ (1995)
Rektumkarzinom: Die Rolle der totalen mesorektalen Exzision
Chir Gastroenterol 11: 334-339
41. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982)
The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence ?
Br J Surg 69: 613-616
42. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK
Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision,
1978-1997
Arch Surg. 1998, 133: 894-899
43. Hermanek P, Klimpfinger M (1994)
Sphinktererhaltende radikale Resektion des Rektumkarzinoms aus der
Sicht des Pathologen
Acta Chir Austriaca 26: 124–130

44. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC) (1995)
Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the german multicentre study SGCRC
Tumori 1995, 81 Supplement: 60-64
45. Höcht S, Hammad R, Thiel HJ, Wiegel T, Siegmann A, Willner J, Wust P, Herrmann T, Eble M, Flentje M, Carstens D, Bottke D, Neumann P, Hinkelbein W
Recurrent Rectal Cancer within the Pelvis
A Multicenter Analysis of 123 Patients and Recommendations for Adjuvant Radiotherapy
Strahlenther Onkol 2004; 180: 15-20
46. Hoffmann B
Kolorektales Karzinom, CAO-Symposium, Mannheim, 11.-12- Juli 2003
Der Onkologe 2003; 9: 1148-1151
47. Hohenberger W, Schick CH, Göhl J
Mesorectal lymph node dissection: is it beneficial ?
Langenbecks Arch Surg 1998, 383: 402-408
48. Hohenberger W, Hermanek P Jr, König HJ (1996)
Kolon-, Rektum- und Analkanaltumoren
In: Hahn EG, Riemann JF(Hrsg.)
Klinische Gastroenterologie, S. 991-1024
49. Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM
Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence
Eur J Surg Oncol 1999, 25 (3): 284-291
50. Jauch KW
Gastrointestinale Tumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Tumorzentrum München 1993
51. Junginger T, Hossfeld DK, Müller R-P
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Schilddrüse
Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag 1999: 151
52. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W
Taschenatlas der Anatomie, Band II, Innere Organe
Thieme Verlag, 1991

53. Kapiteijn E, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Taat CW, Rutten HJT, Wiggers T, van Krieken JHJM, Hermans J, Leer JWH, van de Velde CJH on behalf of the Dutch ColoRectal Cancer Group
Total Mesorectal Excision (TME) with or without Preoperative Radiotherapy in the Treatment of Primary Rectal Cancer
Eur J Surg 1999; 165: 410-420
54. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH for the Dutch ColoRectal Cancer Group
Preoperative Radiotherapy combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer
N Engl J Med 2001; 345: 638-646
55. Keilholz L, Sauer R
Adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms
Klinische Onkologie 1994/1995: 173-178
56. Kockerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W
Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer
J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):324-329
57. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Ilstrup DM
The Long-Term Effect of Adjuvant Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Carcinoma on Bowel Function
Annals of Surgery 1994, Vol 220 No 5: 676-682
58. Koves I, Besznyak I, Molnar L
Experience with stapling Dixon's anastomosis
Acta Chir Hung 1990; 31 (2): 125-131
59. Koves I, Vamosi-Nagy I, Besznyak I
Dixon's anastomosis with „double-stapling“ technique: experience with 235 cases
Acta Chir Hung 1994; 34 (1-2): 139-149
60. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyer WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S, Vidyarthi SC (1991)
Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma
The New England Journal of Medicine 1991; 324: 709-715

61. Lindner H, Kneschaurek P
Radioonkologie
Schattauer Verlag, 1996
62. Lohr F, Wenz F
Strahlentherapie kompakt
Urban & Fischer, 2003
63. Maurer CA, BÜchler MW, Bern
Adjuvante und neoadjuvante Radio-Chemotherapie des Rektumkarzinoms
Ein Protokoll der CAO, ARO und AIO
Der Onkologe 1997; 3: 398-400, Springer-Verlag 1997
64. Maurer CA, Renzulli P, Meyer JD, BÜchler MW (1999)
Rektumkarzinom. Optimierung durch partielle oder totale
Mesorektomentfernung
Zentralbl Chir 1999 124: 428-435
65. Mc Ardle CS, Hole D (1991)
Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and
mortality and ultimate survival
Brit med J 302, 1501-1503, 1991
66. Mc Farlane JK, Ryall RD, Heald RJ (1993)
Mesorectal excision for rectal cancer
Lancet 1993, 341:457-460
67. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party:
Randomized trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy
for mobile cancer of the rectum:
Lancet 1996; 348: 1610-1614
68. Miles WE
A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the
rectum and of the terminal portion of the pelvic colon
Lancet 1998, II: 1812-1813
69. Mollen RM, Damhuis RA, Coebergh JW
Local recurrence and survival in patients with rectal cancer,
diagnosed 1981-1986: a community hospital-based study in the
south-east Netherlands
Eur J Surg Oncol 1997, 23 (1): 20-23

70. Nagtegaal ID, van de Felde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM and the Pathology Review Committee for the Cooperative clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group
Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical significance of the Pathologist in Quality Control
J Clin Oncol 2002, Vol 20 (No 7), 1729-1734
71. National Cancer Institutes
Clinical Announcement: Adjuvant therapy of rectal cancer
March 14, 1991
72. National Institutes of Health Consensus Conference (1990)
NCI Consensus Conference (1990)
Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer
JAMA 264: 1444-1451
73. Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, Carlsen E, Eri LM (2000)
Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer
Br J Surg 87: 206-210
74. Ng Irene OL, Luk Ivy SC, Yuen Siu T, Lau PWK, Pritchett CJ, Ng M, Poon Gar P, Ho J
Surgical Lateral Clearance in Resected Rectal Carcinomas
A Multivariate Analysis of Clinicopathological Features
Cancer 1993, 71: 1972-1976
75. Nicholls RJ, Hall C (1996)
Treatment of non-disseminated cancer of the lower rectum
Br J Surg 83: 15-18
76. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA
Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery
New Engl J Med 1994, 331, 502-507
77. Phillips RKS, Hittinger B, Beisovsky L, Fry JS, Fielding LP
Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer
Br J Surg, 1984, 71, 12-16, 1984
78. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE
Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer
Cancer 1984, 53: 1354-1362

79. Preiß J, Dornoff W, Hagmann FG, Schneider A
Onkologische Arbeitsgemeinschaft Saar-Pfalz-Mosel e.V., Saarbrücken
Onkologie 2002/2003, Empfehlungen zur Therapie, 11. Auflage
80. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS (1986)
Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical
resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical
excision
Lancet 336: 996-998
81. Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM (1996)
Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the
management of rectal cancer
Br J Surg 83: 1112-1115
82. Richter E, Feyerabend T
Grundlagen der Strahlentherapie, 2. Auflage
Springer Verlag 2002, S. 280-291
83. Riede UN, Schaefer HE
Allgemeine und spezielle Pathologie
Thieme-Verlag, 1999
84. Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M
Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior
resection
Br J Surg 1997, 84 (4): 525-528
85. Ryan DP, Compton CC and Mayer RJ
Carcinoma of the anal canal
The New England Journal of Medicine, march 16, 2000, Volume 342
Number 11, 792-800
86. Sauer R, Fietkau R, Raab R, Wittekin C
In: Antwort auf Maurer CA und Büchler MW (Adjuvante und neoadjuvante
Radio-Chemotherapie des Rektumkarzinoms,
Ein Protokoll der CAO, ARO und AIO, Der Onkologe 1997; 3: 398-402,
Springer-Verlag 1997)
Der Onkologe, 1997, 3: 400-402
87. Scherer E, Sack H
Strahlentherapie
Radiologische Onkologie
4. Auflage, Springer Verlag 1996

88. Schettler G, Greten H
Innere Medizin
Thieme Verlag, 1998
89. Schiebe M, Budach W, Hoffmann W (2001)
Stellenwert der prä- und postoperativen Strahlentherapie in der
Primärbehandlung des Rektumkarzinoms
Der Onkologe Band 7, Heft 4: 391-399
90. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K
Anatomie
Springer Verlag, 1995
91. Schlag M
Kolorektale Karzinome: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie
2. überarbeitete Auflage 2002
Tumor Zentrum Berlin
Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e.V.
Projektgruppe Gastrointestinale Tumoren
92. Schölmerich J, Schmiegel W
Leitfaden kolorektales Karzinom; Prophylaxe, Diagnostik, Therapie
(UNI MED, SCIENCE Verlag AG), 2001
93. Seegenschmiedt MH
Nebenwirkungen in der Onkologie
Internationale Systematik und Dokumentation
Springer Verlag 1998
94. Sobin LH, Wittekind C
UICC TNM Classification of Malignant Tumours
WILEY-LISS Verlag, Fifth Edition 1997
95. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG
Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year
results in 2400 patients - monoinstitutional experience
World J Surg. 2002 Jan;26(1):59-66. Epub 2001 Nov 26
96. Starlinger M, Björnsgard M, Bokemeyer C, Eisold H, Geisbe H,
Greschniok A, Grund KE, Hebart H, Hoffmann W, Laniado M, Porschen R,
Steinke B
Kolorektale Tumoren
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des
Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen 1996

97. Stelzner F (1989)
Die Begründung, die Technik und die Ergebnisse der knappen transanoabdominalen Kontinenzresektion
Langenbecks Arch Chir 374: 303-314
98. Tepper JE
Adjuvant Radiation Therapy of Rectal Cancer
Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 17, 2001: 3709-3711
99. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson III AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ
Adjuvant Therapy in Rectal Cancer: Analysis of Stage, Sex, and Local Control – Final Report of Intergroup 0114
Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 7, 2002: 1744-1750
100. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J et al.
Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer.
Telemark Polyp study I.
Scand J Gastroenterol 1999; 34: 414-420
101. Treurniet-Donker AD, van Putten WL, Wereldsma JC, Bruggink ED, Hoogenraad WJ, Roukema JA, Snijders-Keilholz A, Meijer WS, Meerwaldt JH, Wijnmaalen AJ
Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands
Cancer 1991; 67: 2042-2048
102. Tveit KM, Wiig JN, Olsen DR, Storaas A, Poulsen JP, Giercksky KE
Combined modality treatment including intraoperative radiotherapy in locally advanced and recurrent rectal cancer
Radiother Oncol 1997; 44: 277-282
103. Wexner SD, Rotholtz NA
Surgeon influenced variables in resectional cancer surgery
Dis Colon Rectum 2000, 43: 1606-1627
104. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O
Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer
Br J Surg. 2002 Mar;89(3):327-334

105. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O
Norwegian Rectal Cancer Group
Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection
Dis Colon Rectum. 2004 Jan;47(1):48-58. Epub 2004 Jan 14
106. Wiig JN, Carlsen E, Soreide O (1998)
Mesorectal excision for rectal cancer: a view from Europe
Semin Surg Oncol 15: 78-86
107. Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC
Prognostic factors in Stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy ?
Dis Colon Rectum 1999; 42: 167-173
108. Wilmans W, Huhn D, Wilms K
Internistische Onkologie
Thieme Verlag (1994)
109. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al.
Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale
Gastroenterology 1997; 112: 594-642
110. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB Jr, Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham DL, Fisher ER, Rockette H, Fisher B
Randomized trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02
Journal of the National Cancer Institute 2000; 92: 388-396
111. Zauber AG, Winawer SJ
Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenocarcinomas
Gastroenterol Clin North Am 1997; 26: 85-101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Das Rektum / der Analkanal: Anatomie	6
Abbildung 2: Ausmaß der Totalen Mesorektalen Exzision	14
Abbildung 3: Empfehlungen zur postoperativen Behandlung des Rektumkarzinoms der Stadien II und III nach NCI (USA) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)	26
Abbildung 4: Anzahl der im Erhebungszeitraum adjuvant therapierten Patienten	28
Abbildung 5: Beispiel-Computertomographie	37
Abbildung 6: Bestrahlungstechnik	38
Abbildung 7: Laterales Bestrahlungsfeld (DRR)	39
Abbildung 8: Dorsales Bestrahlungsfeld (DRR)	40
Abbildung 9: Gesamtüberleben	50
Abbildung 10: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive unter Einschluss der Tumoren der Stadien T1-3, N+, R0	52
Abbildung 11: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Abstands des Tumors von der Linea dentata (<4cm oder >=4cm)	54
Abbildung 12: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)	55
Abbildung 13: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Lymphangiosis carcinomatosa im histo-pathologischen Präparat	56
Abbildung 14: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<5 Patienten oder >=20 Patienten)	57
Abbildung 15: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<20 Patienten oder >=20 Patienten)	58
Abbildung 16: Analyse aller aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Operationstechnik (kontinenserhaltend / nicht kontinenserhaltend)	60
Abbildung 17: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive unter Ausschluss der pT4-, der R1-resezierten sowie der Tumoren des UICC-Stadiums II	63
Abbildung 18: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)	65
Abbildung 19: Analyse der als erstes Ereignis aufgetretenen Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten (<5 Patienten oder >=20 Patienten)	66

Abbildung 20: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des pT-Stadiums	69
Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des pN-Stadiums: pN0 versus pN+	70
Abbildung 22: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus (R0- versus R1-Resektion)	72
Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors (<1mm versus >10mm)	73
Abbildung 24: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der lateralen Tiefeninfiltration des Tumors (1-10mm versus >10mm)	74
Abbildung 25: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Lymphangiosis carcinomatosa	75
Abbildung 26: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums (Stadium II versus Stadium III)	76
Abbildung 27: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Gradings	77
Abbildung 28: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Kontinenserhalts der Operationstechnik	78
Abbildung 29: Auftreten eines postradiogenen Ileus in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis (50-55 Gy versus >55 Gy)	81
Abbildung 30: Darstellung des relativen Risikos für das Auftreten eines Lokalrezidivs (absolute Rate) in Abhängigkeit prognostischer / prädiktiver Faktoren	84
Abbildung 31: Darstellung des relativen Risikos für das Auftreten eines Lokalrezidivs als erstes Ereignis in Abhängigkeit Prognostischer / prädiktiver Faktoren	86
Abbildung 32: Darstellung des relativen Risikos für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit prognostischer / prädiktiver Faktoren	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM, UICC 1997, Dukes-Klassifikation	9
Tabelle 2: Postoperative Radiotherapie von Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien II und III Lokalrezidivraten: Ergebnisse randomisierter Studien	16
Tabelle 3a: Randomisierte Studien zur postoperativen Radio-/ Radio-Chemotherapie beim Rektumkarzinom	18
Tabelle 3b: Randomisierte Studien zur postoperativen Radio-Chemotherapie	19
Tabelle 4: Tumor-Tiefenwachstum bei kolorektalem Karzinom (T-Stadien), TNM-Klassifikation der UICC 1997	29
Tabelle 5: Lymphknoten-Status bei kolorektalem Karzinom (N-Stadien), TNM-Klassifikation der UICC 1997	29
Tabelle 6: Fernmetastasen bei kolorektalem Karzinom (M-Stadien), TNM-Klassifikation der UICC 1997	30
Tabelle 7: Klinisches Einteilungssystem der kolorektalen Karzinome nach Dukes	30
Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit Tumoren der verschiedenen Tumorstadien nach TNM-, UICC 1997 und Dukes-Klassifikation	31
Tabelle 9: Abstand des Tumors von der Linea dentata: Patientenanzahlen	32
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen der Anzahl der durch eine chirurgische Klinik zugewiesenen Patienten und der Häufigkeit einer R1-Resektion in dieser Klinik	33
Tabelle 11: Minimaler tumorfreier Randsaum: Patientenanzahlen	33
Tabelle 12: Laterale Tiefeninfiltration des Tumors: Patientenanzahlen	34
Tabelle 13: Gruppierung der chirurgischen Kliniken in drei Gruppen	36
Tabelle 14: Gesamtdosis der Bestrahlung: Wieviele Patienten haben welche Becken- + Boost – Bestrahlungs-Gesamtdosis erhalten	41
Tabelle 15: Wieviele Patienten haben mit welchem Modus der Becken-Bestrahlung welche Becken-Bestrahlungsdosis erhalten	42
Tabelle 16: Wieviele Patienten haben mit welchem Modus der Boost-Bestrahlung welche Boost-Bestrahlungsdosis erhalten	43
Tabelle 17: Übersicht über Patientenzahl, Anzahl der Rezidive (als erstes Ereignis) in Zusammenhang mit Tumorstadium und Resektionsstatus	51
Tabelle 18: Auftreten einer postradiogenen Proktitis	80
Tabelle 19: Zusammenhang des Auftretens eines postradiogenen Ileus mit der Gesamtbestrahlungsdosis und des Boost-Volumens	82

Anhang 1

Patienten-Fragebogen

Patienten-Name

Geburtsdatum

Rektumkarzinom, Stadium TTNNMM, Operationsdatum

1. Ist es bei Ihnen zu einem Lokalrezidiv gekommen ?

Nein

Ja Lokalrezidiv-Datum (Monat/Jahr)

2. Sind Fernmetastasen aufgetreten ?

Nein

Ja Fernmetastasen-Datum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: In welchem Organ/ welchen Organen ?

Leber

Lunge

Gehirn

Knochen

Sonstige

3. Ist es zu Lymphknoten-Filiae gekommen ?

Nein

Ja Lymphknoten-Filia-Datum (Monat/Jahr)

4. Haben Sie Zweit-Tumoren ?

Nein

Ja Zweit-Tumor-Datum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: Tumorart:

5. Ist seit Behandlungsabschluss eine Bauch-Operation notwendig geworden ?

Nein

Ja Operationsdatum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: Aus welchem Grund ?

6. Ist nach der Bestrahlung ein Darmverschluss aufgetreten ?

Nein

Ja Datum des Verschlusses (Monat-Jahr)

a) Wenn ja: Wie wurde die Symptomatik behandelt ?

Konservativ

Operativ Operationsdatum (Monat/Jahr)

7. Wie ist Ihr Befinden hinsichtlich folgender Punkte ?

a) Stuhlgang

Ohne Beschwerden

Erhöhte Frequenz

Medikamentöse Behandlung erforderlich

Fistel, perianale Blutung

b) Funktion des Analsphinkters

Keine Beschwerden

Inkontinenz bei Husten/Niesen

Inkontinenz bei leichter Bauchpresse

Spontan/immer Inkontinenz

Stuhlgang ist über Anus praeter naturalis geregelt

c) Miktion

Ohne Beschwerden

Erhöhte Frequenz

Medikamentöse Behandlung erforderlich

Fistel, Hämaturie

d) Funktion des Harnblasensphinkters

Keine Beschwerden

Inkontinenz bei Husten/Niesen

Inkontinenz bei leichter Bauchpresse

Spontan/immer Inkontinenz

8. Besteht bei Ihnen eine chronische Vaginitis ?

Nein

Ja

9. Haben Sie andere Beschwerden ?

Nein

Ja

a) Wenn ja: Welche ?

Anhang 2

Fragebogen an die behandelnden Hausärzte

Patienten-Name
Geburtsdatum
Rektumkarzinom, Stadium TTNNMM
Operations-, Radio-Chemotherapiedatum

Die letzten Informationen, die wir von o.g. Patienten haben, datieren vom (*Datum*).

Falls Sie den / die Pat. nach diesem Termin gesehen haben, wären wir Ihnen sehr für die Beantwortung der folgenden Fragen und die Zusendung der relevanten Befund-Kopien dankbar.

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

Nein

Ja

a) Wenn ja: Wann haben Sie den / die Pat. zuletzt gesehen ?
(*Bitte Datum angeben.*)

b) Wenn nein: Wissen Sie, zu welchem Kollegen / welcher Kollegin der / die Pat. zu regelmäßigen onkologischen Nachsorgeuntersuchungen geht ?
(*Bitte Namen und Anschrift des behandelnden Kollegen angeben.*)

2. Falls der / die Pat. zwischenzeitlich verstorben ist

Nein

Ja Todesdatum:

a) Woran ist der / die Pat. verstorben?

Tumorbedingt

Lokalrezidiv

Fernmetastasen

Andere Ursache

3. Ist es bei dem / der Pat. zu einem Lokalrezidiv gekommen ?

Nein

Ja Lokalrezidiv-Datum (Monat/Jahr)

4. Sind Fernmetastasen aufgetreten ?

Nein

Ja Metastasendatum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: In welchem Organ / welchen Organen ?

Leber

Lunge

Gehirn

Knochen

Sonstige

5. Ist es zu Lymphknoten-Filiae gekommen ?

Nein

Ja Lymphknoten-Filia-Datum (Monat/Jahr)

6. Hat der / die Pat. Zweit-Tumoren ?

Nein

Ja Zweit-Tumor-Datum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: Tumorart:

7. Ist seit Behandlungsabschluss eine Bauch-Operation notwendig geworden ?

Nein

Ja Operationsdatum (Monat/Jahr)

a) Wenn ja: Aus welchem Grund ?

8. Ist postradiogen ein Ileus aufgetreten ?

Nein

Ja Ileus-Datum (Monat-Jahr)

a) Wenn ja: Wie wurde die Symptomatik behandelt ?

Konservativ

Operativ Operationsdatum (Monat/Jahr)

9. Wie beurteilen Sie den Zustand der / des Pat. zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung bei Ihnen hinsichtlich der folgenden Punkte ?

a) Stuhlgang

- Ohne Beschwerden
- Erhöhte Frequenz
- Medikamentöse Behandlung erforderlich
- Fistel, perianale Blutung

b) Funktion des Analsphinkters

- Keine Beschwerden
- Inkontinenz bei Husten/Niesen
- Inkontinenz bei leichter Bauchpresse
- Spontan/immer

Stuhlgang ist über Anus praeter naturalis geregelt

c) Miktion

- Ohne Beschwerden
- Erhöhte Frequenz
- Medikamentöse Behandlung erforderlich
- Fistel, Hämaturie

d) Funktion des Harnblasensphinkters

- Keine Beschwerden
- Inkontinenz bei Husten/Niesen
- Inkontinenz bei leichter Bauchpresse
- Spontan/immer

10. Besteht bei der Patientin eine chronische Vaginitis ?

- Nein
- Ja

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

- Nein
- Ja

a) Wenn ja: Über welche ?

Danksagung

Herrn Professor Dr. Bamberg möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. W. Budach für sein großes Interesse an meiner Arbeit sowie seine hilfreichen Anregungen und Korrekturen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. T. Hehr für die sehr gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Promotionsarbeit sowie für seine ständige Ansprechbarkeit und Hilfe.

Von ganzem Herzen danken möchte ich meiner Mutter für ihre große Unterstützung und die Ermöglichung des Medizinstudiums.

Lebenslauf

Laura Yeshey Weißenborn

geboren am 30. Juni 1976 in Berlin

1983 – 1990	Michael-Bauer-Schule (Freie Waldorfschule,) Stuttgart
1990 – 1996	Fanny-Leicht-Gymnasium, Stuttgart
1996	Allgemeine Hochschulreife
1997	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
1999	Ärztliche Vorprüfung
2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002 – 2003	Praktisches Jahr Innere Medizin: Spital Oberengadin, Schweiz Radioonkologie: Universitätsklinikum Tübingen Allgemeine Chirurgie: Hôpital Cochin, Paris, Frankreich
26.11.2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung