

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift, Chirurgische Klinik

Chefarzt Prof. Dr. med. Tim Strate

## **Neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom – retrospektive Qualitätsanalyse bei 210 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christian Fortnagel  
aus Frankfurt/Main

Hamburg 2010

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **17.08.2010**

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:	<b>Prof. Dr. T. Strate</b>
Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:	<b>Prof. Dr. G. Sauter</b>
Prüfungsausschuss, dritter Gutachter:	<b>Prof. Dr. E. Yekebas</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie kolorektaler Karzinome	6
1.2	Prognostische Faktoren	8
1.3	Abgrenzung des Rektumkarzinoms	8
1.4	Totale mesorektale Exzision (TME)	10
1.5	Neoadjuvante Therapie	11
1.6	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1	Ermittlung des Patientenkollektivs	14
2.2	Einteilung nach dem Tumorstadium	16
2.3	Einteilung der entsprechenden Therapiegruppen	19
2.4	Statistische Auswertung	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Vergleich der beiden Therapiegruppen	22
3.1.1	Alter und Geschlecht	22
3.1.2	UICC-Klassifikation	23
3.1.3	TNM-Klassifikation	26
3.1.3.1	T-Stadium	26
3.1.3.2	N-Stadium	27
3.2	Überleben	28
3.2.1	Gesamtüberleben der Therapiegruppen	28
3.2.2	Überlebensanalyse nach dem Tumorstadium	29
3.2.3	Überlebensdaten für weitere Parameter	32
3.2.4	Todesursache	33

3.3	Rezidivfreies Überleben	35
3.3.1	Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen	35
3.3.2	Rezidivfreies Überleben abhängig vom Tumorstadium	36
3.3.3	Rezidivfreies Überleben abhängig von anderen Faktoren	38
3.3.4	Korrelation der Therapiegruppen mit dem Auftreten von Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung	39
3.4	Sphinktererhalt	40
3.5	Stuhlinkontinenz	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1	Vergleich der Therapiegruppen	43
4.2	Überleben	47
4.2.1	Vergleich der beiden Therapiegruppen	47
4.2.2	Überleben nach dem Tumorstadium	50
4.2.3	Überleben nach weiteren Faktoren	50
4.2.4	Todesursache	52
4.3	Rezidivfreies Überleben	53
4.3.1	Vergleich der beiden Therapiegruppen	53
4.3.2	Rezidivfreies Überleben nach dem Tumorstadium	54
4.3.3	Rezidivfreies Überleben nach weiteren Faktoren	54
4.3.4	Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung	55
4.4	Sphinktererhalt	57
4.5	Stuhlinkontinenz	58
4.6	Zusammenführung der Ergebnisse	59
4.7	Probleme und Schwächen der Studie	60
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>61</b>

<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>80</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>81</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie kolorektaler Karzinome

In Deutschland ist das kolorektale Karzinom sowohl für Frauen als auch für Männer die zweithäufigste Tumorerkrankung mit geschätzten jährlichen Neuerkrankungen von circa 36.000 für Frauen und über 37.000 für Männer. Nach kontinuierlicher Zunahme der Inzidenz seit 1980 ist diese seit Mitte der 1990er Jahre nahezu konstant, während die Mortalität stetig abnimmt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 75 Jahren und für Männer bei 69 Jahren. Für beide Geschlechter stellt das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebstodesursache dar. (Robert Koch-Institut 2008)

Histologisch handelt es sich bei kolorektalen Karzinomen überwiegend (85 bis 90% der Fälle) um Adenokarzinome. Seltener kommen muzinöse Adenokarzinome (5 – 10%) und Siegelringkarzinome (1%) vor. (Hirner und Weise 2008)

Laut Vogelsteins Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln sich bösartige Tumoren der Darmschleimhaut aus gutartigen Vorstufen. Hierbei spielen die Größe der zugrunde liegenden Adenome (solche mit einer Größe unter 1 cm entarten nur selten), der histologische Typ (tubulär, tubulovillös oder villös) sowie der Grad der Differenzierung die entscheidende Rolle für die Karzinomentstehung. (Vogelstein et al. 1988)

Wichtige Risikofaktoren für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms sind fortgeschrittenes Lebensalter (nur 10% der Erkrankten sind jünger als 50 Jahre) sowie das Vorkommen von Darmpolypen. (Atkin et al. 1992, Hölzel et al. 1998)

Durch Polypektomie mittels Koloskopie kann eine Senkung der Inzidenz kolorektaler Karzinome erzielt werden, was zum einen die Karzinomentstehung nach der Adenom-Karzinom-Sequenz unterstreicht und zum anderen das derzeitige

Vorgehen der Präventiv-Koloskopie mit Polypektomie der gefundenen Adenome unterstützt. (Winawer et al. 1993) Endoskopische Maßnahmen des Dickdarms (Sigmoidoskopie, Koloskopie und Polypektomie) können das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, um 50% reduzieren. (Müller und Sonnenberg 1995)

Eine familiäre Vorbelastung mit Darmkrebserkrankung von Familienmitgliedern in direkter Linie (Eltern, Geschwister, Kinder) führt zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko. Dieses steigert sich um das drei- bis vierfache, wenn der direkte Verwandte vor dem 60. Lebensjahr erkrankt ist oder wenn bei mehreren direkten Familienmitgliedern ein kolorektales Karzinom aufgetreten ist. (Johns und Houlston 2001)

Verschiedene genetische Syndrome sind mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden. Hier sind insbesondere die familiäre adenomatöse Polyposis als obligate Präkanzerose und die hereditären nonpolypösen kolorektalen Karzinome (HNPCC) neben weiteren selteneren Syndromen zu nennen. (Foulkes 1995, Vasen et al. 1991)

Ein erhöhtes Darmkrebsrisiko besteht auch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Hierbei spielt die Colitis ulcerosa als fakultative Präkanzerose die wichtigere Rolle, wobei auch der Morbus Crohn mit einer wenn auch geringeren Risikoerhöhung behaftet ist. (Bernstein et al. 2001, Ekblom et al. 1990)

Fehlernährung stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. So senkt auf der einen Seite eine ballaststoffreiche Diät das Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. (Bingham et al. 2003) Auf der anderen Seite führt eine fleischreiche Ernährung mit täglicher Aufnahme von rotem Fleisch zu einer leichten Steigerung des Risikos. (Norat et al. 2002)

## **1.2 Prognostische Faktoren**

Zur Beurteilung der Prognose beim kolorektalen Karzinom sind verschiedene Faktoren etabliert. Das wichtigste prognostische Kriterium bezüglich des Langzeitüberlebens ist das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt. Hierbei sind eine Fernmetastasierung, die lokale Tumorausdehnung und der lokale Lymphknotenbefall (und insbesondere die Anzahl der befallenen Lymphknoten) von besonderer Bedeutung. (Hermanek et al. 1995, Jessup et al. 1998)

Besonders beim Rektumkarzinom ist ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor der Abstand des Tumorgewebes vom zirkumferentiellen Resektionsrand. Liegt dieser bei einem Millimeter oder darunter besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung eines Lokalrezidivs. (Nagtegaal und Quirke 2008) Zusätzlich zur erhöhten Lokalrezidivrate hat ein nicht-tumorfreier Resektionsrand auch einen prognostischen Einfluss auf das Entstehen von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben. (Wibe et al. 2002)

Einen weiteren, hiervon unabhängigen Prognosefaktor für das Lokalrezidivrisiko stellt der Lymphknotenstatus dar. Bei Bestehen von Lymphknotenmetastasen erhöht sich das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs um das 2,27-fache gegenüber einem N0-Stadium. (Den Dulk et al. 2007)

Als laborchemischer Parameter ist das carcino-embryonale Antigen (CEA) aussagekräftig. Erhöhte präoperative CEA-Werte ( $\geq 5$  ng/ml) stellen einen negativen Prognosefaktor dar, der unabhängig von den bisher erwähnten Kriterien mit einem ungünstigeren Verlauf verbunden ist. (Wolmark et al. 1984)

## **1.3 Abgrenzung des Rektumkarzinoms**

In dieser Studie werden von der gesamten Gruppe der Patienten mit kolorektalem Karzinom nur jene mit Rektumkarzinom betrachtet.



Im europäischen Raum werden als Rektumkarzinome jene Tumore definiert, deren aboraler Rand weniger als 16 cm von der Anokutanlinie (gemessen mit dem starren Rektoskop) reicht. Diese werden unterteilt in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 – 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 – 12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm). (Soreide et al. 1997, Sobin und Wittekind 2002)

Trotz der häufig gemeinsamen Diskussion der Karzinome von Kolon und Rektum in der Literatur gibt es Unterschiede, die ein verschiedenes therapeutisches Vorgehen erforderlich machen.

Anders als beim Kolonkarzinom existiert für Karzinome im Bereich des unteren Rektums ein alternativer hämatogener Metastasierungsweg. Erstere metastasieren über den Pfortaderkreislauf zunächst in die Leber, von dort weiter in die Lunge oder das Skelett sowie das Hirn. Karzinome des unteren Rektums haben ihren Blutabfluss über die V. iliaca interna (und deren Äste Vv. rectales media und inferior) in die V. cava inferior und können somit hämatogen primär in die Lunge metastasieren. (Häring und Zilch 1997, Mizino 1998)

Sowohl für Karzinome des Kolons als auch für solche des Rektums hat diese hämatogene Fernmetastasierung eine wichtige prognostische Bedeutung. Anders als beim Kolonkarzinom stellt aber insbesondere beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom das Auftreten eines Lokalrezidivs ein zusätzliches wichtiges Problem dar. Dieses ist mit einem deutlich verschlechterten 5-Jahres-Überleben verbunden. (Hermanek et al. 1995)

Des Weiteren hat beim Rektumkarzinom die eventuelle Nähe des Tumors zum Sphinkter eine besondere Bedeutung mit Konsequenzen in der Tumorbehandlung, was die spätere Kontinenz oder gar den möglichen Sphinkterverlust angeht.

Die genannten Tatsachen führen zu zusätzlichen Therapiezielen in der Behandlung des Rektumkarzinoms. Sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom soll die Therapie eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und eine Verhinderung einer Fernmetastasierung erreichen. Beim Rektumkarzinom muss zusätzlich das Auftreten eines Lokalrezidivs verhindert und falls möglich, die Sphinkterfunktion erhalten werden. (Büchler et al. 1998)

Aus den genannten Gründen haben mit der totalen mesorektalen Exzision und der neoadjuvanten Therapie zwei wichtige Therapiestandards bezüglich der Behandlung des Rektumkarzinoms Einzug in die Leitlinien erhalten.

#### **1.4 Totale mesorektale Exzision (TME)**

Das mittlerweile standardmäßige Vorgehen zur kurativen Therapie des Rektumkarzinoms beinhaltet neben der kompletten Resektion des Primärtumors im Gesunden auch die komplette Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets mittels totaler mesorektaler Exzision (TME).

Wie von R. J. Heald schon 1982 publiziert, konnte mittels vollständiger Entfernung des Mesorektums das Problem der lokalen Ausbreitung des Rektumkarzinoms mit häufiger Ausbildung von Satelittenmetastasen im Fettgewebe zwischen Rektum und Sakrum angegangen werden. Bei der TME wird eben dieses Fettgewebe in toto entfernt, wobei die Denovillier'sche Faszie die ventrale und die Waldeyer'sche Faszie die dorsale Begrenzung darstellen. (Heald et al. 1982)

Durch dieses operative Verfahren der TME konnte eine deutliche Senkung der Lokalrezidivrate und eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate erzielt werden. (Heald et al. 1998, Heald und Ryall 1986, Jatzko et al. 1999)

Als Nachteil der TME kommt es aufgrund der vollständigen Ausräumung des präsakralen Raums mit tiefer Anastomose zu einer höheren Rate an Anastomoseninsuffizienz. (Carlsen et al. 1998) Vorteilhaft hingegen ist ein selteneres Auftreten von Blasenfunktionsstörungen und sexueller Dysfunktion wegen der sorgfältigen Schonung des autonomen Nervenplexus. (Havenga et al. 1996)

## 1.5 Neoadjuvante Therapie

Bei Rektumkarzinomen des UICC-Stadiums I (T1/2, N0, M0) ist alleinig dieses Vorgehen mit radikaler Operation inklusive en-bloc-Lymphknotendisektion und TME bereits mit einer niedrigen Rate für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen verbunden. Ein zusätzlicher Vorteil durch Radio- und/oder Chemotherapie ist selbst für High-Risk-Karzinome in dieser Gruppe (G3/4, L1, V1, Durchmesser > 3cm) nicht gesichert. (Bernstein et al. 2001)

Anders gilt dies für fortgeschrittene Rektumkarzinome der UICC-Stadien II (T3/4, N0, M0) und III (alle N+, M0) (siehe auch Kapitel 2.2). Nach aktueller Leitlinie ist für diese Stadien die Durchführung einer neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie vor späterer Operation indiziert. (Schmiegel et al. 2008)

Zum einen konnten Studien eine bessere Wirksamkeit einer präoperativen verglichen mit einer postoperativen Bestrahlung zeigen. (Camma et al. 2000, Colorectal Cancer Collaborative Group 2001) Zum anderen konnte durch präoperative Radiochemotherapie eine Senkung der Lokalrezidivrate erzielt und häufiger die Möglichkeit zur Operation mit Sphinktererhalt erreicht werden. (Marijnen et al. 2005, Peeters et al. 2005, Sauer R et al. 2004)

Bezüglich des Überlebens fehlen bisher Daten, die eine direkte Verbesserung beweisen. Für Patienten jünger als 75 Jahre konnte durch die Einführung der neoadjuvanten Therapie und des Operationsstandards der totalen mesorektalen Exzision eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate bei Betrachtung des Behandlungszeitpunkts von 1990 bis 2002 gefunden werden. Für die über 75-Jährigen fanden sich hingegen keine verbesserten 5-Jahres-Überlebensraten. Für letztere Patienten spielt in den ersten 6 Monaten nach Operation insbesondere die nicht-tumorbedingte Mortalität eine wichtige Rolle. (Rutten et al. 2007)

Wie wichtig allerdings unabhängig von der Strahlentherapie ein erfolgreiches chirurgisches Vorgehen mit Erzielen von tumorfreien Resektionsrändern für die Lokalrezidivrate und weitere Prognose ist, konnte eine Arbeit der *Dutch*

*Colorectal Cancer Group* zeigen. Marijnen et al. fanden, dass eine Strahlentherapie, egal ob prä- oder postoperativ, bei nicht-tumorfreen Resektionsrändern keine Senkung der Lokalrezidivrate erreichen kann. (Marijnen et al. 2003)

Die präoperative Radiotherapie kann nach zwei verschiedenen Schemata durchgeführt werden. Entweder erfolgt eine Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an fünf aufeinander folgenden Tagen unmittelbar vor der Operation. Bessere Resultate konnten allerdings für die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy aufgeteilt in 25 bis 28 Fraktionen gefolgt von der Operation erst vier bis sechs Wochen später ermittelt werden. (Bujko et al. 2004)

Durch Kombination der Radiotherapie mit gleichzeitiger Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure konnte eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate erzielt werden. (Bosset et al. 2006, Gerard et al. 2006)

Die Chemotherapie wurde dabei entweder mit 5-FU in einer Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion über 5 Tage oder in einer Dosis von 350 mg/m<sup>2</sup>/Tag und Folinsäure mit 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag ebenfalls über 5 Tage jeweils in Woche 1 und 5 der Strahlentherapie verabreicht durchgeführt. (Sobin und Wittekind 2002)

## **1.6 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

In dieser Studie sollen die Ergebnisse der Patienten des Krankenhauses Reinbek St. Adolf-Stift mit den entsprechenden Literaturergebnissen, die wie oben erläutert verschiedene Vorteile für den Leitlinien-empfohlenen Therapieansatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie vor nachfolgender Tumoroperation bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom gezeigt hatten, verglichen werden.

Trotz der beschriebenen Vorteile der neoadjuvanten Therapie bleibt die radikale Operation mit tumorfreen Resektionsrändern der wichtigste prognostische Faktor

in der Behandlung des Rektumkarzinoms. (Marijnen et al. 2003, Sauer R 2002)  
Daher geht es insbesondere um die Frage, ob eine erfahrene chirurgische Therapie mit standardisierter, moderner Operationstechnik auch ohne neoadjuvante Behandlung nicht ebenso gute Ergebnisse liefert.

Die entweder neoadjuvant behandelten oder primär operierten Patienten des Krankenhauses St. Adolf-Stift sollen dabei hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens, der Rate Sphinkter-erhaltender Operationen und des Auftretens einer Stuhlinkontinenz verglichen werden.

## **2 Material & Methoden**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten, die sich im Zeitraum Oktober 2000 bis September 2008 im Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift einer Rektumkarzinom Operation unterzogen haben.

### **2.1 Ermittlung des Patientenkollektivs**

Im Rahmen einer Datenbankanalyse wurden anhand der entsprechenden ICPM-Codes (International Classification of Procedures in Medicine) 5-484.xx und 5-485.xx (siehe Tabelle 2.1.) alle Patienten mit den in Frage kommenden operativen Verfahren einer Rektum-Resektion identifiziert. (DIMDI 2009)

Von den hierbei ermittelten 539 Patienten mit entsprechendem operativem Eingriff wurden mittels Aktenstudium 368 Patienten mit Resektion eines Rektumkarzinoms identifiziert. Die übrigen 164 Patienten waren z.B. wegen einer Sigmadivertikulitis, einer Sigmastenose nach rezidivierenden Divertikulitiden oder eines Sigmakarzinoms operiert worden.

Bei den 368 Patienten mit Rektumkarzinom-Resektion wurden anhand der Entlassungsberichte sowie teilweise der Operationsberichte und histologischen Befundberichte folgende Daten erhoben: Diagnose, operatives Verfahren anhand des ICPM-Codes, histologischer Befund mit Tumorklassifikation nach TNM, eventuell erfolgte neoadjuvante Vorbehandlung sowie erfolgreicher Sphinktererhalt oder Anlage eines künstlichen Darmausgangs.

Tabelle 2.1.: ICPM-Code für Rektumresektion (DIMDI 2009)

<b>ICPM-Code</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>5-484</b>	<b>Rektumresektion unter Sphinktererhaltung</b>
5-484.0*	Anteriore Segmentresektion
5-484.1*	Posteriore Segmentresektion (Rectotomia posterior)
5-484.2*	Tubuläre Resektion unter Belassen des Paraproktiums
5-484.3*	Anteriore Resektion
5-484.4*	Hohe anteriore Resektion
5-484.5*	Tiefe anteriore Resektion
5-484.6*	Tiefe anteriore Resektion mit perianaler Anastomose [6. Stelle: 1,5,x]
5-484.7*	Erweiterte anteriore Resektion mit Entfernung von Nachbarorganen
5-484.x*	Sonstige
5-484.y	N.n.bez.
* 1 Offen chirurgisch mit Anastomose, 2 Offen chirurgisch mit Enterostoma und Blindverschluss, 5 Laparoskopisch mit Anastomose, 6 Laparoskopisch mit Enterostoma und Blindverschluss, x Sonstige	
<b>5-485</b>	<b>Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung</b>
5-485.0**	Abdominoperineal
5-485.1	Abdominoperineal mit Entfernung von Nachbarorganen
5-485.2**	Abdominosakral
5-485.3	Abdominosakral mit Entfernung von Nachbarorganen
5-485.4	Sakroperineal
5-485.5	Perineal
5-485.x	Sonstige
5-485.y	N.n.bez.
** 1 Offen chirurgisch, 2 Kombiniert offen chirurgisch-laparoskopisch, 3 Sonstige	

Über die Krankenhaus EDV-Programme *FK-Station* und *FK-OP* für den Zeitraum 2000 bis Oktober 2005 sowie *iMedOne* von November 2005 bis 2008 wurden zusätzlich Kontaktdaten der Patienten, der hinterlegten Angehörigen und der zuständige Hausarzt bzw. einweisende Arzt ermittelt.

## 2.2 Einteilung nach dem Tumorstadium

Alle ermittelten Patienten mit Resektion eines Rektumkarzinoms wurden eingeteilt nach dem Tumorstadium nach UICC.

Die Einteilung der kolorektalen Karzinome wird nach der TNM-Klassifikation anhand von der Tumorausdehnung (T), Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und dem Auftreten von Fernmetastasen (M) vorgenommen (Tabelle 2.2.).

Tabelle 2.2.: TNM-Stadieneinteilung des Rektum-Karzinoms (Deutsches Krebsforschungszentrum 2009)

<b>T= Tumor: Ausdehnung des Primärtumors</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muskularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

<b>N= Nodus: Regionäre Lymphknotenmetastasen</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine
N1	Metastasen in 1 bis 3 perirektalen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr perirektalen Lymphknoten
N3	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. rectalis superior, der A. iliaca interna, der A. mesenterica inferior, der A. colica sinistra und/oder Metastase(n) in anikalen Lymphknoten, wenn vom Chirurgen markiert

<b>M= Metastasen: Fernmetastasierung</b>	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich Lymphknoten entlang der A. iliaca externa und A. iliaca communis)



Um aus dieser Klassifikation prognostische Aussagen ableiten zu können, erfolgt eine Zusammenfassung der TNM-Stadien nach der UICC-Klassifikation (Tabelle 2.3.). Bei der UICC (Union Internationale contre le Cancer) handelt es sich um eine 1933 gegründete internationale Organisation zum Kampf gegen den Krebs mit Sitz in der Schweiz, der mittlerweile 276 Mitgliedsorganisationen aus 86 Ländern angehören.

Tabelle 2.3.: UICC-Stadien des Rektum-Karzinoms (Deutsches Krebsforschungszentrum 2009)

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
Stadium I	T1 oder T2	N0	M0
Stadium II	T3 oder T4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1, N2 oder N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten mit Tumorstadien UICC I und UICC IV (außer bei möglicher R0-Resektion einer solitären Fernmetastase), da für beide Gruppen, der in dieser Studie zu untersuchende Therapieansatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht das Verfahren der Wahl darstellt.

Insgesamt konnten 212 Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III ermittelt werden.

Diese Patienten sind im angegebenen Zeitraum von überwiegend zwei verschiedenen Operateuren (Chefarzt Prof. Dr. Eggers, leitende Oberärztin Frau Dr. Bornbusch) standardisiert mittels totaler mesorektaler Exzision (TME) operiert worden. Für sämtliche Patienten wurde das weitere therapeutische Vorgehen im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und empfohlen.

Die Patienten mit Rektumkarzinom in entsprechendem UICC-Stadium oder deren

in den Krankenhaus-Stammdaten hinterlegte Angehörige wurden in überwiegender Anzahl telefonisch kontaktiert. Anhand eines standardisierten Fragebogens (Anlage 2.1., Kapitel 10 – Anhang) wurden folgende Informationen ermittelt:

- Überleben
- eventueller Todeszeitpunkt und Todesursache (Tumorbedingt oder anderweitig)
- möglicher Tumorprogress (falls möglich Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung) sowie Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Sphinktererhalt bzw. mögliche Ileostoma-Rückverlagerung
- Stuhlinkontinenz

Der Grad der Stuhlinkontinenz wurde mittels Inkontinenzfragebogen nach dem Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS) eingeteilt. Dieser Fragebogen besteht aus vier Fragen mit jeweils vier Antwort-Möglichkeiten, die jeweils einem unterschiedlichen Punktwert zugeordnet sind (Anlage 2.2., Kapitel 10 – Anhang). Die Punktebewertung und die entsprechende Auswertung der Gesamtpunktzahl sind in Tabelle 2.4. dargestellt. (Jorge und Wexner 1993)

Tabelle 2.4.: Fragebogen und Auswertungstabelle CCIS

	Blähungen	Flüssiger Stuhl	Fester Stuhl	Vorlagewechsel
gelegentlich	1	4	7	1
> 1x/Woche	2	5	8	2
täglich	3	6	9	3
Auswertung der Gesamtpunktzahl				
0 Punkte	1-7 Punkte	8-14 Punkte	15-20 Punkte	21 Punkte
Perfekte Kontinenz	Gute Kontinenz	Moderate Inkontinenz	Schwere Inkontinenz	Totale Inkontinenz

Bei insgesamt 15 Patienten gelang es nicht, über die Patienten oder die Angehörigen Kontakt herzustellen. In diesen Fällen wurde jeweils der Hausarzt und ggf. auch der einweisende Arzt schriftlich kontaktiert, um o.a. Informationen einzuholen. Der entsprechende Fragebogen findet sich als Anlage 2.3., Kapitel 10 – Anhang.

Bei zwei Patienten konnten auch über den Hausarzt keine Daten ermittelt werden. Beide Patienten waren kurzzeitig nach der Primäroperation unbekannt verzogen, so dass auch keine Informationen über ein Einwohnermeldeamt eingeholt werden konnten.

### **2.3 Einteilung der entsprechenden Therapiegruppen**

Die Gruppe der Patienten mit Rektumkarzinomresektion bei UICC-Stadium II oder III (in Ausnahmen IV mit primärer R0-Resektion einer solitären Lebermetastase) wurde unterteilt nach Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten und solchen, bei denen eine primäre Tumorsektion und (in überwiegender Anzahl) eine anschließende adjuvante Weiterbehandlung durchgeführt wurde.

In etwa zwei Dritteln der Fälle (69%) wurde von den aktuellen Leitlinien abgewichen und eine primäre Tumorsektion durchgeführt statt der eigentlich empfohlenen neoadjuvanten Radiochemotherapie vor späterer Operation. Gründe für dieses Abweichen waren beispielsweise Patientenentscheidung, falsche präoperative Einschätzung des Tumorstadiums (z.B. endosonographisch T2-N0-Stadium statt wie später histologisch gesichert tatsächliches T2-N1-Stadium), anhaltende Tumorblutung sowie mechanischer Ileus bei stenosierendem Tumor. Letzteres führte aber nicht ausschließlich zu einer primären Tumoroperation – teilweise wurde zunächst nur mittels Ileostoma-Anlage die Ileussituation beseitigt, dann die neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt und erst danach erfolgte dann die Karzinomresektion (teilweise mit direkter Rückverlagerung des

Ileostomas). Eine Quantifizierung der verschiedenen Gründe für ein Abweichen vom Leitlinien-empfohlenen Therapiestandard war im erhobenen Datenmaterial leider nicht möglich, da insbesondere in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums diesbezüglich oft keine Angaben erfolgt sind.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Gruppen der neoadjuvant behandelten und der primär Tumor-resizierten Patienten wurden verglichen hinsichtlich des Überlebens (ggf. Unterscheidung der Todesursache in Tumor-assoziiert oder anderweitig), des rezidivfreien Überlebens, erfolgtem Sphinktererhalt und dem Auftreten einer Stuhlinkontinenz. Des Weiteren wurden das Tumorstadium und weitere Faktoren auf ihre jeweilige prognostische Relevanz bzgl. des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens untersucht.

Hierzu wurden sämtliche Ergebnisdaten in einer *Microsoft Excel* Tabelle dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm *SPSS für Windows*, Version 13.0.

Das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben wurden mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ausgewertet. Der Vergleich der beiden Therapiegruppen, der Tumorstadien und weiterer Merkmale wurde mit dem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. (Ziegler et al. 2002, Ziegler et al. 2004)

Die Überlebenszeit wurde vom Tag der Rektumkarzinom-Resektion bis zum Tod des Patienten bzw. zum Tag des Follow-up gezählt. Ebenso wurde die Zeit des rezidivfreien Überlebens vom Tag der Operation bis zum Datum der Diagnosestellung des Rezidivs gezählt. Für die Fälle bei denen eine Zeitangabe nur in Monat und Jahr erhoben werden konnte, wurde jeweils der 15. des Monats angenommen, um den statistischen Fehler möglichst klein zu halten.

Die Korrelation der Therapiegruppen hinsichtlich Tumorstadien, Alter, Geschlecht,

Sphinktererhalt, Stuhlinkontinenz, Todesursache und Art des Rezidivs erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test für asymmetrische Kreuztabellen. Bei Vorliegen von 2x2-Kreuztabellen hingegen kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. (Kangave 1992, Plackett 1983)

Für die oben angeführten statistischen Methoden Log-Rank-Test, Chi-Quadrat-Test und exakter Fisher-Test wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p wie folgt bewertet:

$p > 0,1$	nicht signifikant
$p < 0,05$	signifikant
$p < 0,001$	hochsignifikant

P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wären als Tendenz bewertet worden, kamen allerdings bei der Auswertung nicht vor.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Vergleich der beiden Therapiegruppen

Im Zeitraum von Oktober 2000 bis September 2008 wurden insgesamt 210 Patienten mit einem für diese Untersuchung relevanten Tumorstadium einer Rektum-Karzinom-Resektion unterzogen. 66 Patienten wurden mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie behandelt und nachfolgend operiert. Bei 144 Patienten erfolgte die primäre Tumorresektion und (in überwiegender Anzahl) eine anschließende adjuvante Weiterbehandlung.

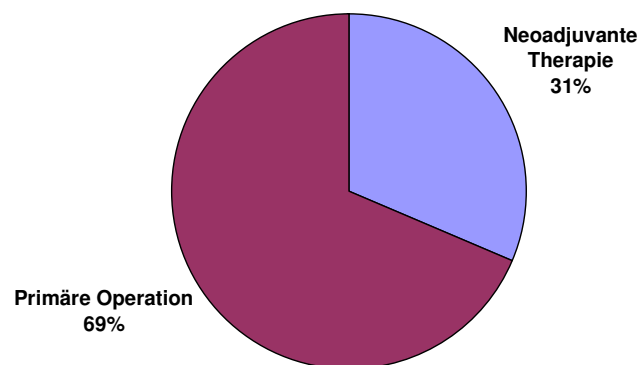


Abbildung 3.1.: Verteilung der Therapiegruppen (n=210)

#### 3.1.1 Alter und Geschlecht

Der Altersdurchschnitt aller Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug im Durchschnitt  $69,5 \pm 10,1$  Jahre, der Median lag bei 69,2 (Range 48,8) Jahren. Dementsprechend erfolgte eine Aufteilung des Patienten-Kollektivs in eine Gruppe der jüngeren und eine der älteren Patienten. Bezüglich der Altersverteilung der

beiden Therapiegruppen ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied. Die Patienten in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten waren durchschnittlich jünger, das Alter von 73% der Patienten lag unter dem Altersdurchschnitt. Die primär operierten Patienten hingegen waren durchschnittlich älter, 56% dieser Patienten waren älter als der Durchschnitt.

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum mehr Männer als Frauen operiert. Die Geschlechtsverteilung beider Therapiegruppen zeigte einen hochsignifikanten Unterschied – die neoadjuvanten Therapiegruppe bestand zu 70% aus männlichen Patienten, hingegen waren in der Gruppe der primär operierten Patienten 54% weiblich.

Tabelle 3.1.: Korrelation der Therapiegruppen mit Altersverteilung und Geschlecht

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
Gesamt		66 (31,4%)	144 (68,6%)	210 (100%)	
Alter	≤ 69 Jahre	48 (42,9%)	64 (57,1%)	112 (100%)	< 0,001*
	> 69 Jahre	18 (18,4%)	80 (81,6%)	98 (100%)	
Geschlecht	männlich	46 (41,1%)	66 (58,9%)	112 (100%)	< 0,001*
	weiblich	20 (20,4%)	78 (79,6%)	98 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test

### 3.1.2 UICC Klassifikation

Die Verteilung der unterschiedlichen UICC-Stadien der beiden Therapiegruppen sind in Abbildung 3.2. dargestellt. Hierbei gilt zu beachten, dass in der Gruppe der primär operierten Patienten die histologische Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation ermittelt wurde, also zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die neoadjuvant behandelten Patienten hingegen unterliegen einem anderen Vorgehen: Bei diesen Patienten ist die histologische Klassifikation zwar ebenfalls zum Zeitpunkt der Tumoroperation erfolgt, aber eben nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sondern erst nach vorangegangener Radiochemotherapie.

Unter dieser Vorbehandlung ist es teilweise zu einer Änderung des vorbestehenden klinischen UICC-Stadiums gekommen (siehe auch Tabelle 3.3.) mit teilweiser Besserung des Stadiums, vereinzelt aber auch mit einer Verschlechterung. Die Gruppe der primär operierten Patienten enthält also entsprechend dem Studiendesign nur Patienten im UICC-Stadium II und III, wohingegen die Gruppe der neoadjuvanten Therapie alle UICC-Stadien aufweist.

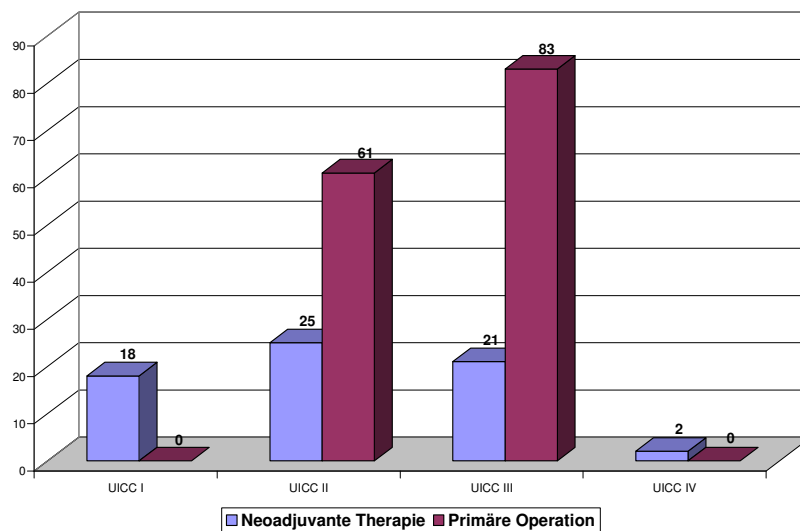


Abbildung 3.2.: Verteilung der UICC-Stadien in beiden Therapiegruppen

Die Korrelation der UICC-Stadienverteilung der neoadjuvant behandelten und der primär operierten Patienten ergab einen hochsignifikanten Unterschied der beiden Therapiegruppen mit den höheren UICC-Stadien in der Gruppe der primär operierten Patienten. Bei diesen lag in 57% der Fälle ein Stadium UICC III vor gegenüber 32% in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie.

Vergleicht man die Therapiegruppen nicht mit den einzelnen UICC-Stadien, sondern fasst die vier Stadien jeweils zu einer Gruppe der niedrigeren (UICC I und II) und der höheren (UICC III und IV) zusammen, konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit den höheren Stadien in der Gruppe der primär operierten Patienten gezeigt werden.



Tabelle 3.2.: Korrelation der Therapiegruppen mit den UICC-Stadien (ermittelt zum Zeitpunkt der Operation)

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
UICC-Stadium	I	18 (100%)	0 (0,0%)	18 (100%)	< 0,001**
	II	25 (29,1%)	61 (70,9%)	86 (100%)	
	III	21 (20,2%)	83 (79,8%)	104 (100%)	
	IV	2 (100%)	0 (0,0%)	2 (100%)	
UICC-Gruppe	UICC I UICC II	43 (41,3%)	61 (58,7%)	104 (100%)	0,003*
	UICC III UICC IV	23 (21,7%)	83 (78,3%)	106 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test, \*\* Chi-Quadrat-Test

Wie oben schon angeführt unterscheiden sich die Therapiegruppen bzgl. des Procederes der Ermittlung der Tumorklassifikation. Aufgrund der in der einen Patientengruppe durchgeführten Radiochemotherapie ist, eine erfolgreiche Therapie vorausgesetzt, eine Verbesserung des eigentlichen, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegenden Tumorstadiums denkbar.

Um eine solche Verschiebung zu günstigeren Tumorstadien als Ursache des ermittelten hochsignifikanten Unterschieds auszuschließen, wurde eine Vergleich auch mit den klinisch ermittelten UICC-Stadien vor neoadjuvanter Therapie durchgeführt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3.3. dargestellt. Sie bestätigen den signifikanten Unterschied der beiden Therapiegruppen, so wie er schon für den Vergleich der gruppierten niedrigen und hohen UICC-Stadien gezeigt werden konnte.

Tabelle 3.3.: Korrelation der Therapiegruppen mit den UICC-Stadien (ermittelt vor ev. neoadjuvanter Therapie)

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
UICC-Stadium	II	43 (41,3%)	61 (58,7%)	104 (100%)	0,003*
	III	23 (21,7%)	83 (78,3%)	106 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test

### 3.1.3 TNM-Klassifikation

#### 3.1.3.1 T-Stadium

Die Verteilung der verschiedenen T-Stadien der beiden Therapiegruppen sind in Abbildung 3.3. dargestellt. In beiden Gruppen überwogen Patienten mit einem T3-Tumor. In der Gruppe der primären Operation machten diese mit 79% den Großteil der Patienten aus gegenüber 62% bei den neoadjuvant behandelten Patienten.

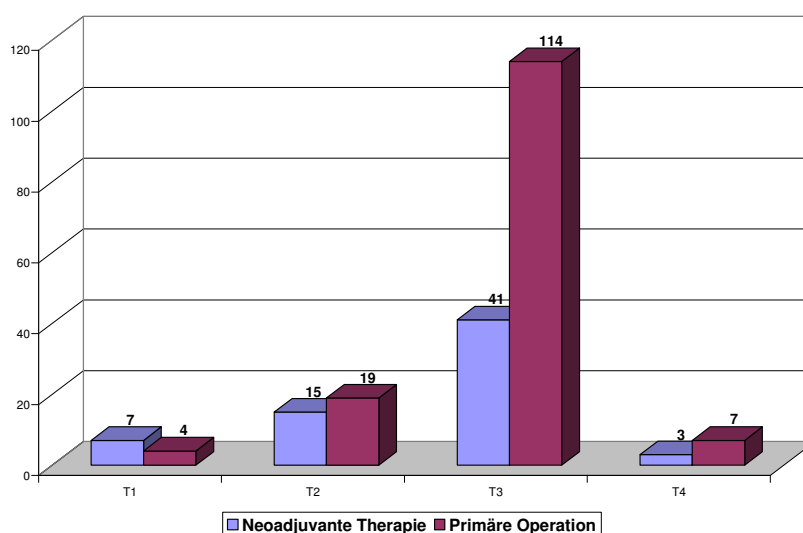


Abbildung 3.3.: Verteilung der T-Stadien beider Therapiegruppen

Sowohl die Korrelation der beiden Therapiegruppen mit den vier einzelnen T-Stadien als auch ein Vergleich mit zu niedrigen (T1 und T2) und hohen (T3 und T4) T-Stadien zusammengefassten Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied. Wie schon beim Vergleich der UICC-Stadien wies die Gruppe der primären Operation mehr Patienten mit höheren T-Stadien auf. In dieser Gruppe lag bei 84% der Patienten ein T3- oder T4-Tumor vor. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten war dies nur bei 67% der Fall.

Tabelle 3.4.: Korrelation der Therapiegruppen mit den T-Stadien

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
T-Stadium	T1	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11 (100%)	0,022**
	T2	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34 (100%)	
	T3	41 (26,5%)	114 (73,5%)	155 (100%)	
	T4	3 (30,0%)	7 (70,0%)	10 (100%)	
T-Gruppe	T1, T2	22 (48,9%)	23 (51,1%)	45 (100%)	0,006*
	T3, T4	44 (26,7%)	121 (73,3%)	165 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test, \*\* Chi-Quadrat-Test

### 3.1.3.2 N Stadium

Die Verteilung der N-Stadien der beiden Therapiegruppen ist in Abbildung 3.4. dargestellt.

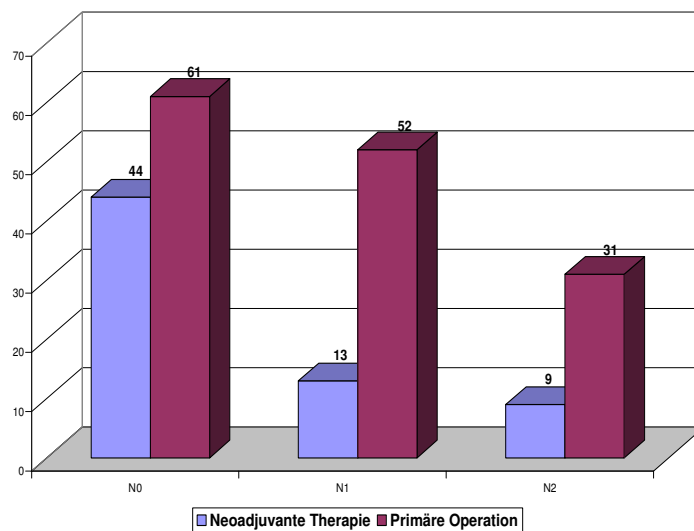


Abbildung 3.4.: Verteilung der N-Stadien beider Therapiegruppen

Auch bzgl. der N-Stadien unterschieden sich die beiden Therapiegruppen signifikant. Erneut konnte, wie auch schon beim Vergleich der UICC- und der T-Stadien, in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten ein höherer Anteil an niedrigen Stadien gefunden werden. In dieser Gruppe lag bei 67% ein N0-

Stadium vor, gegenüber nur 42% Patienten mit N0-Stadien bei primärer Operation. Erneut wurden die N-Stadien auch gruppiert betrachtet mit der Gegenüberstellung von N0-Stadium auf der einen und N1- zusammen mit N2-Stadium auf der anderen Seite. Auch bei dieser Korrelation unterschieden sich die beiden Therapiegruppen signifikant.

Tabelle 3.5.: Korrelation der Therapiegruppen mit den N-Stadien

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
N-Stadium	N0	44 (41,9%)	61 (58,1%)	105 (100%)	0,003**
	N1	13 (20,0%)	52 (80,0%)	65 (100%)	
	N2	9 (22,5%)	31 (77,5%)	40 (100%)	
N-Gruppe	N0	44 (41,9%)	61 (58,1%)	105 (100%)	0,002*
	N1 N2	22 (21,0%)	83 (79,0%)	105 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test, \*\* Chi-Quadrat-Test

## 3.2 Überleben

Die in diese Untersuchung eingebrachten Patienten wurden von Oktober 2000 bis September 2008 einer Rektum-Karzinom-Operation unterzogen. Dabei lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 50,5 Monaten (9 bis 100 Monate).

### 3.2.1 Gesamtüberleben der Therapiegruppen

Das mittlere Überleben betrug bei den neoadjuvant behandelten Patienten  $72,1 \pm 5,3$  Monate und bei den primär operierten Patienten  $67,7 \pm 3,4$  Monate. Im Beobachtungszeitraum verstarben 26% in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie gegenüber 33% bei den primär operierten Patienten. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Therapiegruppen ( $p=0,591$ , Log-Rank-Test). Betrachtet man statt dem mittleren Überleben die 5-Jahres-Überlebensrate, fällt der Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens für beide Gruppen noch geringer aus. Anders als beim mittleren Überleben lag die 5-Jahres-

Überlebensrate in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie mit 60,8% sogar unter der der primär operierten Patienten, bei denen die Rate 63,5% betrug.

Tabelle 3.6.: Überlebensanalyse der beiden Therapiegruppen

Therapiegruppe	Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere Überlebenszeit (Monate $\pm$ s)	P-Wert
Neoadjuvante Therapie	66	17	72,1 (5,3)	0,591***
Primäre Operation	144	48	67,7 (3,4)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung

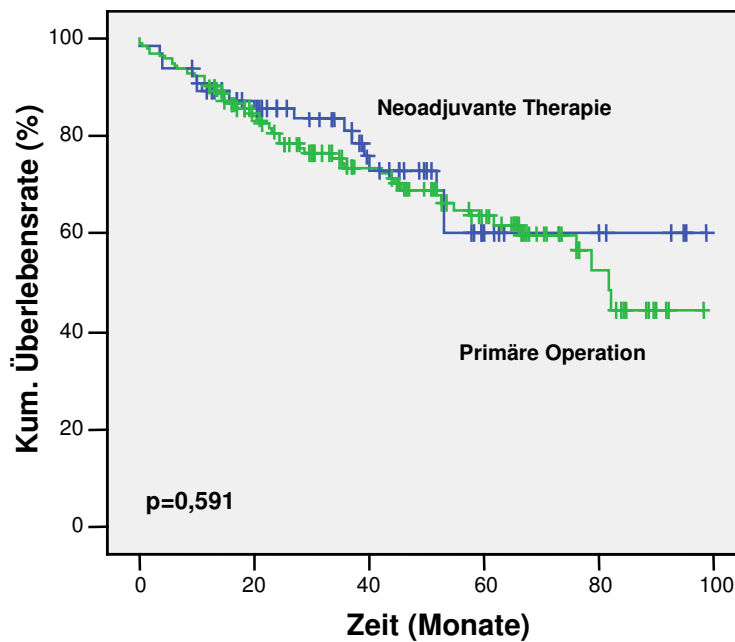


Abbildung 3.5.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens für beide Therapiegruppen (p-Wert des Log-Rank-Tests)

### 3.2.2 Überlebensanalyse nach dem Tumor-Stadium

Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte für das Tumorstadium keine signifikante prognostische Relevanz hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen werden. Dies zeigte sich bei der Betrachtung des UICC-Stadiums, des T-Stadiums

und des N-Stadiums jeweils gruppiert in niedrigere und höhere Stadien. Auch für die Betrachtung der einzelnen T-Stadien konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3.7. dargestellt. Abbildungen 3.6., 3.7. 3.8. und 3.9. zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle 3.7.: Überlebensanalyse für UICC- und T-Stadien

		Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere Überlebenszeit (Monate ± s)	P-Wert
UICC-Gruppe	UICC I + II	104	28	72,5 (3,9)	0,153***
	UICC III + IV	106	37	65,4 (4,1)	
T-Gruppe	T1 + T2	45	11	74,3 (5,8)	0,241***
	T3 + T4	165	54	67,1 (3,3)	
T-Stadien	T1	11	3	73,8 (9,0)	0,348***
	T2	34	8	74,2 (6,9)	
	T3	155	49	67,9 (3,4)	
	T4	10	5	45,5 (10,9)	
N-Gruppe	N0	105	29	71,9 (3,9)	0,224***
	N1 + N2	105	36	65,9 (4,2)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung

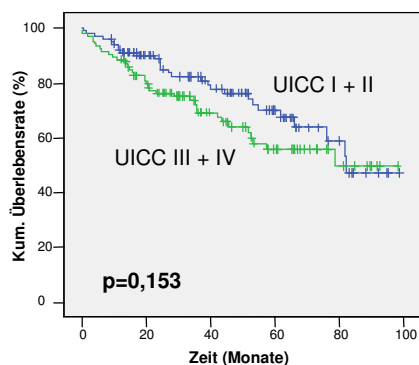


Abbildung 3.6.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach UICC-Gruppe

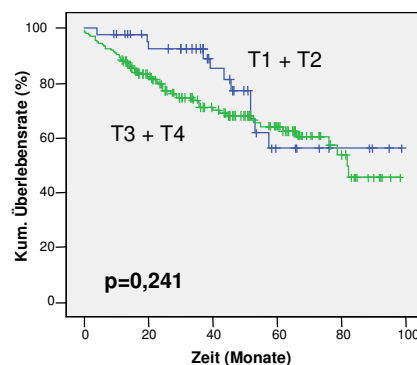


Abbildung 3.7. : Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach T-Gruppe

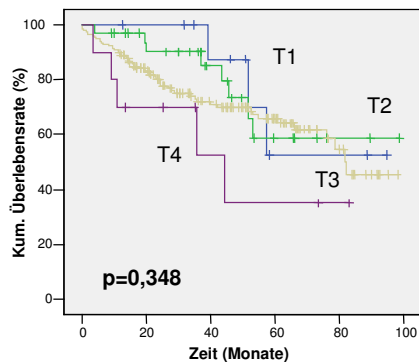


Abbildung 3.8.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach T-Stadien

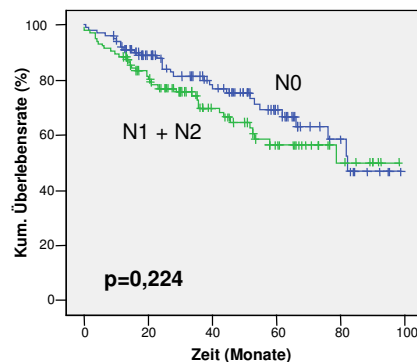


Abbildung 3.9.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach N-Gruppe

Für alle Gruppen der niedrigen Stadien (UICC I + II, T1 + T2 und N0) lag das mittlere Überleben jeweils deutlich über 70 Monaten gegenüber Werten zwischen 65 bis 67 Monaten für die entsprechenden höheren Stadien. Dementsprechend scheint der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für die niedrigere Stadien günstiger zu sein. Dies zeigt sich, was die niedrigeren UICC- und N-Stadien angeht, noch deutlicher bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate. Für den Vergleich der niedrigen und höheren UICC-Stadien lag diese bei immerhin 70,6% für UICC I und II gegenüber 56,3% für UICC III und IV. Für das N-Stadium ist dieser Unterschied fast ebenso deutlich: Patienten mit N0 hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 69,0% gegenüber 56,5% für Patienten mit N1 oder N2.

Bei den gruppierten T-Stadien ist der unterschiedliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven anfangs sogar noch deutlicher mit sehr günstiger Überlebensrate für die niedrigen T-Stadien. Diese liegt bis 38 Monate nach OP bei über 90% gegenüber nur 71% bei den höheren T-Stadien zum gleichen Zeitpunkt. Im weiteren Verlauf gleichen sich die Kurven allerdings rasch an, so dass bereits die 5-Jahres-Überlebensrate kaum unterschiedlich (sogar etwas schlechter für T1 und T2) ausfällt.

### 3.2.3 Überlebensdaten für weitere Parameter

Bei der Überlebensanalyse betrachtet für weitere Parameter erwiesen sich das Alter sowie die Tatsache, ob die Patienten zuvor Sphinkter-erhaltend operiert werden konnten, als signifikante prognostische Faktoren. Für das Geschlecht konnte dies nicht gezeigt werden ( $p=0,556$ , Log-Rank-Test).

Bei den zum Zeitpunkt der Operation bis 69 Jahre alten Patienten verstarben nur 19% innerhalb des Beobachtungszeitraums. Bei den über 69-jährigen lag dieser Anteil mit 45% deutlich höher. Passend zu diesen Zahlen und dem deutlich unterschiedlichen Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse fand sich ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Altersgruppen.

Auch die Tatsache, ob ein Patient Sphinkter-erhaltend operiert werden konnte, war mit einer signifikant höheren Überlebensrate verbunden. Von den eben so operierten Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum nur 26%, gegenüber 42% der Patienten, die einen künstlichen Darmausgang erhalten mussten.

Diese Ergebnisse fasst Tabelle 3.8. zusammen mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 3.10., 3.11. und 3.12.

Tabelle 3.8.: Überlebensanalyse für Alter, Geschlecht, Sphinktererhalt

		Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere Überlebenszeit (Monate $\pm$ s)	P-Wert
Alter	$\leq$ 69 Jahre	112	21	76,3 (3,4)	< 0,001***
	> 69 Jahre	98	44	58,4 (4,3)	
Geschlecht	männlich	112	36	66,2 (3,9)	0,556***
	weiblich	98	29	71,4 (4,1)	
Spinktererhalt	ja	148	39	72,4 (3,3)	0,024***
	nein	62	26	60,2 (5,5)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung



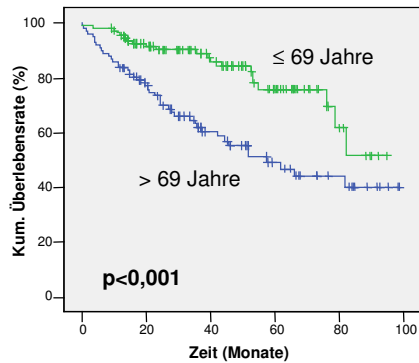


Abbildung 3.10.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Altersgruppe

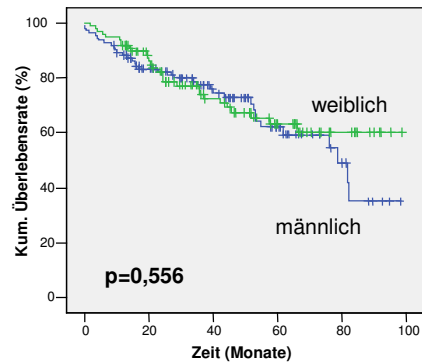


Abbildung 3.11.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Geschlecht

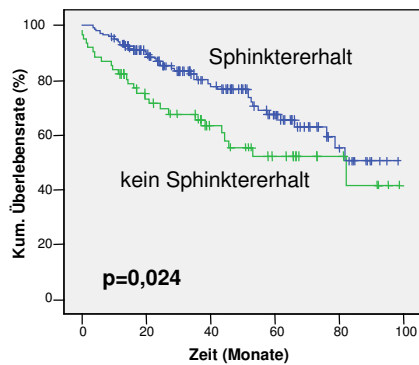


Abbildung 3.12.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Sphinktererhalt

### 3.2.4 Todesursache

Hinsichtlich der Todesursache bei den in beiden Therapiegruppen im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines Versterbens im Rahmen der fortschreitenden Tumorerkrankung oder aufgrund anderweitiger Todesursache.

In der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten verstarben 53% im Rahmen der fortschreitenden Tumorerkrankung, entweder nach Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung. Bei den primär operierten Patienten lag diese Quote bei 60%.

Tabelle 3.9.: Korrelation der Therapiegruppen mit der Todesursache

	Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
Tumorprogress	9 (23,7%)	29 (76,3%)	38 (100%)	0,842**
Anderweitige Todesursache	6 (28,6%)	15 (71,4%)	21 (100%)	
Versterben im Rahmen des Primäreingriffs	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100%)	

\*\* Chi-Quadrat-Test

Wie bereits unter 3.2.3 gezeigt war das Alter ein prognostisch signifikanter Faktor für das Überleben verbunden mit einem schlechteren Überleben der älteren Patienten. Nun stellt sich die Frage, ob diese Tatsache durch die ohnehin niedrigere Lebenserwartung der älteren Patienten bedingt ist, also anders ausgedrückt, ob die älteren Patienten vermehrt im Rahmen von nicht mit dem Rektumkarzinom in Zusammenhang stehenden Erkrankungen verstorben sind.

In der Altersgruppe der unter 69-jährigen Patienten sind im Beobachtungszeitraum nur 19% an einer anderweitigen Todesursache (also nicht Rektumkarzinom-assoziierten Erkrankung) verstorben. Bei den über 69-jährigen lag dieser Anteil bei immerhin 39%. Der Unterschied der beiden Gruppen war allerdings nicht signifikant ( $p=0,133$ , Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 3.10.: Korrelation der Todesursache mit der Altersgruppe

Todesursache	Alter ≤ 69 Jahre	Alter > 69 Jahre	Gesamt	P-Wert
Tumorprogress	16 (42,1%)	22 (57,9%)	38 (100%)	0,133**
Anderweitige Todesursache	4 (19,0%)	17 (81,0%)	21 (100%)	
Versterben im Rahmen der Primäroperation	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100%)	

\*\* Chi-Quadrat-Test

### 3.3 Rezidivfreies Überleben

#### 3.3.1 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen

Der Zeitraum des rezidivfreien Überlebens, also vom Zeitpunkt der Operation bis zur Diagnosestellung eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung war für beide Therapiegruppen ohne signifikanten Unterschied. Dieser Zeitraum betrug für die neoadjuvant behandelten Patienten durchschnittlich  $66,8 \pm 5,7$  Monate. Bei den primär operierten Patienten waren es  $70 \pm 3,6$  Monate. In der Gruppe der neoadjuvanten Therapie erlitten 30% einen Tumorprogress gegenüber 27% der primär operierten Patienten.

Tabelle 3.11.: Analyse des rezidivfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen

Therapiegruppe	Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere rezidivfreie Zeit (Monate $\pm$ s)	P-Wert
Neoadjuvante Therapie	66	20	66,8 (5,7)	0,484***
Primäre Operation	142	39	70,0 (3,6)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung

Den entsprechenden Verlauf der Kaplan-Meier Kurven zeigt Abbildung 3.13.

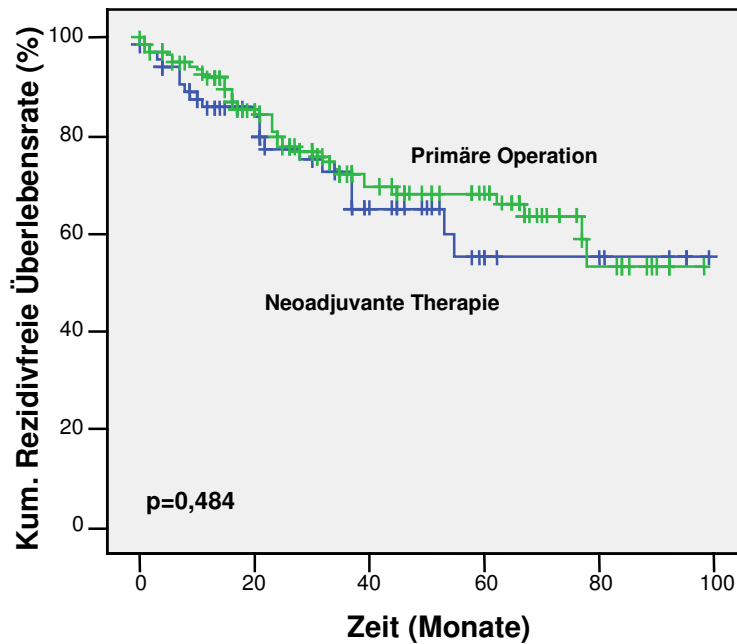


Abbildung 3.13.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Therapiegruppe (p-Wert des Log-Rank-Tests)

### 3.3.2 Rezidivfreies Überleben abhängig vom Tumor-Stadium

Anders als für das Gesamtüberleben konnte für das rezidivfreie Überleben das Tumorstadium als prognostisch relevanter Parameter ermittelt werden. Dies konnte gezeigt werden für die niedrigen verglichen mit den höheren UICC-Stadien sowie für das N-Stadium, ebenfalls zu zwei Gruppen zusammengefasst. Hierbei war ein niedrigeres UICC-Stadium bzw. N-Stadium mit einem längeren rezidivfreien Überleben verbunden.

Für das T-Stadium konnte ein prognostischer Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nicht gezeigt werden. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,136 und war somit nicht signifikant. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt durchaus einen Unterschied der beiden Therapiegruppen, der allerdings, anders als für das UICC- und das N-Stadium im mittleren Kurvenabschnitt nur gering ausgeprägt ist (Abbildung 3.15. sowie 3.14. und 3.16.).

Tabelle 3.12.: Analyse des rezidivfreien Überlebens für UICC- und T-Stadien

		Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere rezidivfreie Zeit (Monate ± s)	P-Wert
UICC-Gruppe	UICC I + UICC II	104	22	76,3 (4,1)	0,016***
	UICC III + UICC IV	106	37	62,3 (4,4)	
T-Gruppe	T1 + T2	45	10	77,4 (5,8)	0,136***
	T3 + T4	163	49	66,6 (3,5)	
N-Gruppe	N0	105	23	75,6 (4,1)	0,031***
	N1 + N2	103	36	62,9 (4,4)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung

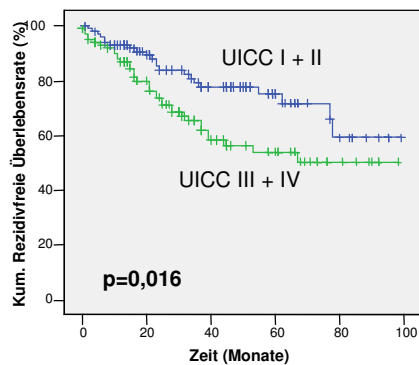


Abbildung 3.14.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach UICC-Gruppe

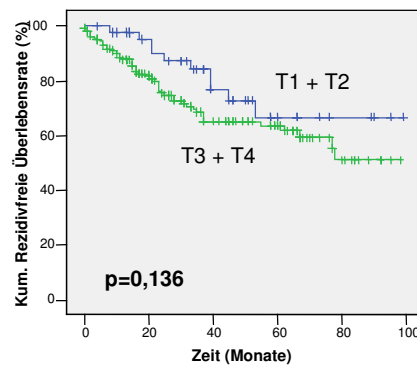


Abbildung 3.15.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach T-Gruppe

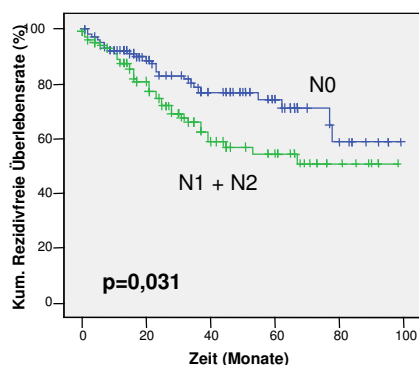


Abbildung 3.16.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach N-Gruppe

### 3.3.3 Rezidivfreies Überleben abhängig von anderen Faktoren

Anders als für das Gesamtüberleben war für das rezidivfreie Überleben das Alter zum Zeitpunkt der Operation sowie die Tatsache, ob Sphinkter-erhaltend operiert werden konnte, ohne prognostischen Einfluss.

Wie schon für das Gesamtüberleben festgestellt hatte das Geschlecht auch für das rezidivfreie Überleben keine prognostische Aussagekraft.

Tabelle 3.13. zeigt die entsprechenden Daten, die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 3.17., 3.18. und 3.19. dargestellt.

Tabelle 3.13.: Analyse des rezidivfreien Überlebens für Alter, Geschlecht, Sphinktererhalt

		Anzahl der Fälle	Anzahl der Ereignisse	Mittlere rezidivfreie Zeit (Monate ± s)	P-Wert
Alter	≤ 69 Jahre	112	36	64,0 (4,0)	0,333***
	> 69 Jahre	96	23	74,0 (4,4)	
Geschlecht	männlich	110	30	68,3 (4,3)	0,819***
	weiblich	98	29	69,7 (4,4)	
Spinktererhalt	ja	147	38	71,4 (3,5)	0,110***
	nein	61	21	63,0 (6,0)	

\*\*\* Log-Rank-Test, s=Standardabweichung

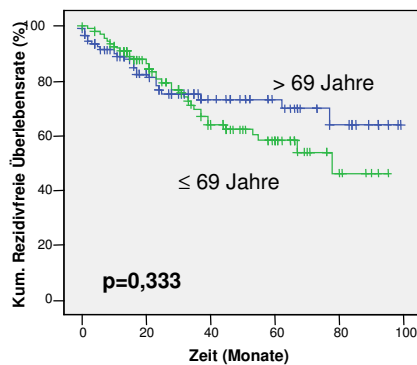


Abbildung 3.17.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Altersgruppe

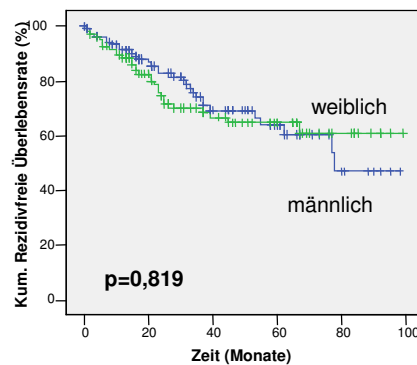


Abbildung 3.18.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Geschlecht

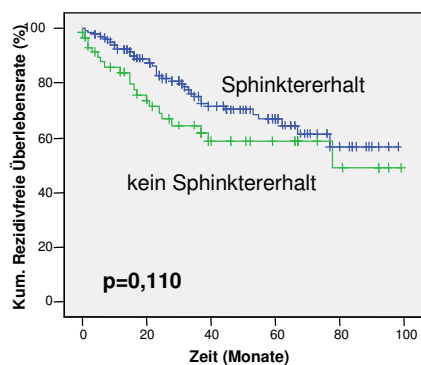


Abbildung 3.19.: Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Sphinktererhalt

Für das Kriterium Sphinkter-erhaltende Operation lag der p-Wert des Log-Rank-Tests mit 0,110 zwar nicht im signifikanten Bereich. Der Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve für die Sphinkter-erhaltend operierten Patienten bzgl. des rezidivfreien Überlebens scheint aber günstiger. Dies drückt sich zum Beispiel in einer deutlich unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensrate aus: Diese beträgt bei den Sphinkter-erhaltend operierten Patienten immerhin 67,2% gegenüber nur 58,5% der übrigen Patienten.

### 3.3.4 Korrelation der Therapiegruppen mit dem Auftreten von Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung

Im Beobachtungszeitraum erlitten 59 der 210 Patienten (28,1%) einen Tumorprogress. Bei 16 Patienten (7,6%) trat ein Lokalrezidiv auf, bei 39 Patienten (18,6%) handelte es sich um eine Fernmetastasierung. Für 4 Patienten mit Tumorprogress (alle in der Gruppe der primären Tumorresektion) konnten keine genauen Angaben eingeholt werden, ob ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung bestand. Ungünstigstenfalls könnte somit die Lokalredzidivrate für beide Therapiegruppen zusammen genommen bei 9,5% liegen.

Bei den neoadjuvant behandelten Patienten trat bei 8 von insgesamt 66 Patienten

(12,1%) ein Lokalrezidiv auf. In der Gruppe der Primären Operation war dies nur bei 8 von 144 Patienten (5,6%) der Fall. Da in letzterer Gruppe nicht für alle Patienten Information bzgl. Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung vorlagen, könnte dieser Anteil ungünstigstenfalls bei 8,3% liegen. Anders als erwartet wiesen die Patienten in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie jedenfalls den höheren Anteil an Lokalrezidiven auf.

Ein signifikanter Unterschied der beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Art des Tumorprogresses konnte nicht ermittelt werden.

Tabelle 3.14.: Korrelation der Therapiegruppen mit dem Auftreten von Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung

	Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
Lokalrezidiv	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100%)	0,130**
Fernmetastasierung	12 (30,8%)	27 (69,2%)	39 (100%)	
Unbekannt	0 (0,0%)	4 (100%)	4 (100%)	

\*\* Chi-Quadrat-Test

### 3.4 Sphinktererhalt

In beiden Therapiegruppen konnte bei etwa zwei Dritteln der Patienten (68% bei den neoadjuvant behandelten Patienten und 72% bei den primär operierten Patienten) erfolgreich Sphinkter-erhaltend operiert werden. Wie schon unter 3.2.3 gezeigt, war diese Tatsache mit einem signifikant besseren Überleben verbunden (p-Wert 0,024, Log-Rank-Test).

Ob vor Tumorresektion eine neoadjuvante Therapie im Sinne einer Radiochemotherapie erfolgt war, führte nicht signifikant häufiger zu einem erfolgreichen Sphinktererhalt als bei den primärer operierten Patienten (p-Wert 0,628, exakter Fisher-Test).



Tabelle 3.15.: Korrelation der Therapiegruppen mit erfolgtem Sphinktererhalt

		Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
Sphinktererhalt	Ja	45 (30,4%)	103 (69,6%)	148 (100%)	0,628*
	Nein	21 (33,9%)	41 (66,1%)	62 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test

Bei Betrachtung des Patientenalters konnte allerdings bzgl. Sphinkter-erhaltender Operation ein hochsignifikanter Unterschied gezeigt werden. Bei den unter 69-jährigen Patienten konnte in 82% der Fälle erfolgreich Sphinkter-erhaltend operiert werden. In der Gruppe der älteren Patienten war dies bei 57% der Fall.

Tabelle 3.16.: Korrelation der Altersgruppen mit erfolgtem Sphinktererhalt

		Alter ≤ 69 Jahre	Alter > 69 Jahre	Gesamt	P-Wert
Sphinktererhalt	Ja	92 (62,2%)	56 (37,8%)	148 (100%)	< 0,001*
	Nein	20 (32,3%)	42 (67,7%)	62 (100%)	

\* Exakter Fisher-Test

### 3.5 Stuhlinkontinenz

Insgesamt fand sich bei der Mehrzahl der Sphinkter-erhaltend operierten Patienten eine perfekte oder zumindest gute Kontinenz. Die Korrelation der beiden Therapiegruppen mit den unterschiedlichen Graden der Kontinenz bzw. Inkontinenz eingeteilt nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS) (Jorge und Wexner 1993) ergab keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,138, Chi-Quadrat-Test). Von den Sphinkter-erhaltend operierten Patienten der neoadjuvanten Therapiegruppe bestand bei 23% eine Inkontinenz unterschiedlicher Ausprägung. Dies war bei 11% der Patienten der Gruppe der primären Operation der Fall.

Tabelle 3.17.: Korrelation der Therapiegruppen mit dem Grad der Stuhlinkontinenz nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS)

CCIS	Neoadjuvante Therapie	Primäre Resektion	Gesamt	P-Wert
Perfekte Kontinenz	23 (28,0%)	59 (72,0%)	82 (100%)	0,138**
Gute Kontinenz	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11 (100%)	
Moderate Inkontinenz	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)	
Schwere Inkontinenz	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100%)	
Totale Inkontinenz	0 (0,0%)	2 (100%)	2 (100%)	
Spätere AP-Anlage	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)	

\*\* Chi-Quadrat-Test

Da eine Stuhlinkontinenz unabhängig von der Rektumresektion eventuell in höherem Alter häufiger vorkommt als bei jüngeren Patienten, wurden die Ergebnisse des Stuhlinkontinenzgrades (CCIS) auch mit den Altersgruppen korreliert. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,496, Chi-Quadrat-Test). In der Gruppe der jüngeren Patienten bestand bei 82% eine perfekte oder gute Kontinenz nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score. Bei den über 69-jährigen war dies sogar bei 94% der Patienten der Fall.

Tabelle 3.18.: Korrelation der Altersgruppen mit dem Grad der Stuhlinkontinenz nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS)

CCIS	Alter ≤ 69 Jahre	Alter > 69 Jahre	Gesamt	P-Wert
Perfekte Kontinenz	55 (67,1%)	27 (32,9%)	82 (100%)	0,496**
Gute Kontinenz	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11 (100%)	
Moderate Inkontinenz	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)	
Schwere Inkontinenz	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	
Totale Inkontinenz	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	
Spätere AP-Anlage	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	

\*\* Chi-Quadrat-Test

## **4 Diskussion**

In dieser Studie wurden insgesamt 210 Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II oder III untersucht, die von Oktober 2000 bis September 2008 im Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift entweder primär oder nach vorausgehender Radiochemotherapie operiert wurden. Dabei ging es insbesondere darum, die für diese lokal fortgeschrittenen Stadien leitliniengerechte neoadjuvante Therapie mit dem bisherigen Vorgehen einer primären Tumorresektion mit anschließender adjuvanter Behandlung zu vergleichen.

Beim Vergleich dieser beiden unterschiedlichen Therapiegruppen wurde das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben, die Häufigkeit von Lokalrezidiven, die Rate Sphinkter-erhaltend operierter Patienten und das mögliche Auftreten einer Stuhlinkontinenz untersucht. Um eventuell Ergebnis verfälschende Einflüsse zu identifizieren, wurden diese verschiedenen Fragestellungen mit weiteren Merkmalen wie Tumorstadium, Patientenalter und Geschlecht korreliert.

### **4.1 Vergleich der Patientengruppen**

Zunächst muss festgestellt werden, dass eine mengenmäßig sehr ungleiche Verteilung der in dieser Studie untersuchten Therapiegruppen besteht. So sind im Beobachtungszeitraum mehr als zwei Drittel der Patienten primär tumorreseziert worden und weniger als ein Drittel der Patienten entsprechend den Leitlinien neoadjuvant mit zunächst erfolgter Radiochemotherapie und anschließender Tumorresektion behandelt worden.

Für den Bereich des Tumorzentrums Schwerin fanden Sauer et al. in einem mit dieser Studie vergleichbaren Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2008 eine Rate von nur 16% für die neoadjuvante Behandlung bei Rektumkarzinom im Stadium

UICC II und III. Über den Zeitraum war allerdings eine deutliche Zunahme dieser Rate von anfangs 3% auf später 39% zu verzeichnen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Kliniken höherer Versorgungsstufen viermal häufiger die Leitlinien gerechte Therapie anwendeten. In den letzten beiden Jahren des Beobachtungszeitraums lag der Anteil neoadjuvant behandelter Patienten an den Helios Kliniken Schwerin bei immerhin 47%. (Sauer J et al. 2009)

Für das Krankenhaus Reinbek liegt die Rate im vergleichbaren Zeitraum mit 31% für die neoadjuvante Behandlung also sogar deutlich höher als die von Sauer et al. für den Bereich des Tumorzentrums Schwerin ermittelte. Vermutlich hat auch am Reinbeker Krankenhaus eine ähnliche Entwicklung mit einer kontinuierlichen Zunahme dieser Rate seit 2000 stattgefunden. Zur Bestätigung letzterer Vermutung liegen zwar keine entsprechend auszuwertenden Daten vor. Auffällig bei der Durchsicht der Krankenhaus-Entlassungsberichte war aber die Tatsache, dass in den späteren Jahren des Beobachtungszeitraums im Falle des Abweichens von der leitliniengerechten Therapie eigentlich immer eine Begründung angeführt wurde. Dies war in den früheren Jahren nur teilweise oder gar nicht der Fall.

Eine mögliche weitere Erklärung für die deutlich kleinere Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten könnten Probleme mit der klinischen Einschätzung des Tumorstadiums sein. Die effektivste Methode zur Bestimmung des lokalen Tumorstadiums ist die Endosonographie. (Heriot et al. 1999, Hünerbein 2003) Die Qualität dieses Verfahrens ist allerdings stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. (Orrom et al. 1990)

Die Unterscheidung zwischen Tumorstadium T2 oder T3 wird endosonographisch bei entsprechend erfahrenem Untersucher wohl in den meisten Fällen gelingen. Das N-Stadium ist klinisch sowohl endosonographisch als auch mittels Computertomographie oder normaler Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) nicht exakt zu beurteilen. Hier ist einzig das MRT mit Endorektal-Spule mit einer Sensitivität und Spezifität jeweils über 80% aussagekräftig. (Kwok et al. 2000) Diese Untersuchungsmethode hat sich aber bisher nicht als Routineverfahren durchgesetzt. (Rödel et al. 2009)

Diese Tatsache führt dazu, dass z.B. Patienten mit einem histologisch ermittelten T2, N1-Stadium nicht neoadjuvant behandelt wurden, sondern unter der klinischen Annahme eines T2, N0-Stadiums primär operiert wurden, da ja eine neoadjuvante Therapie nicht indiziert schien. Diese Patienten mit „unterschätztem“ Tumorstadium fehlen somit in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie, tragen aber zur Stärke der Gruppe der primär operierten Patienten bei, da ja zum Zeitpunkt der Operation das tatsächliche und eben für diese Untersuchung relevante Tumorstadium korrekt ermittelt wurde.

Eine weitere Erklärung für die größere Gruppe der primär operierten Patienten liegt in der teilweise erfolgten bewussten Entscheidung gegen den neoadjuvanten Therapieansatz trotz Vorliegens eines entsprechenden Tumorstadiums.

So führten zu einigen medizinischen Gründen wie z.B. anhaltende Blutung aus dem Tumor oder hochgradige Stenose mit drohendem oder bereits eingetretenem Ileus zur primären Tumoresektion. Dass auch einige Patienten trotz Vorliegens eines Ileus Leitlinien gerecht neoadjuvant behandelt wurden, in dem sie zunächst operativ mit einem entlastendem Anus praeter (AP) versorgt wurden, dann die Radiochemotherapie erhielten, bevor erst danach die eigentliche Tumoresektion mit Rückverlagerung des AP erfolgte, wurde in Kapitel 2 schon ausführlich dargestellt.

Teilweise haben sich auch Patienten selber gegen die leitliniengerechte Therapie entschieden. Hier sind mögliche Bedenken der Patienten gegen eine Tumoroperation erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt nach der Krebs-Diagnosestellung sicher nicht zu vernachlässigen. Für manche mag das im Vergleich zur Tumoresektion zunächst weniger invasiv erscheinende Vorgehen der neoadjuvanten Therapie trotz der vorliegenden positiven Studienergebnisse schwer zu vermitteln sein.

Nicht nur die Anzahl der Patienten beider Therapiegruppen unterschied sich deutlich. Beim Vergleich der beiden Therapiegruppen zeigten sich auch hochsignifikante Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht. In der Gruppe der

neoadjuvanten Therapie fanden sich die jüngeren Patienten sowie deutlich mehr Männer.

Das Durchschnittsalter aller in diese Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 69,5 Jahren. Laut der epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Rektumkarzinom für Männer bei 69 und Frauen bei 75 Jahren (für alle Tumorstadien). (Robert Koch-Institut 2008) Insgesamt liegen die Patienten der Studie somit etwa im Bereich des zu erwartenden Altersdurchschnitts. Die Altersverteilung der beiden Therapiegruppen war allerdings ungleich: In der neoadjuvanten Therapiegruppe lagen 73% unter dem Altersdurchschnitt gegenüber der Gruppe der primären Operation, in der 56% über dem Altersdurchschnitt lagen.

Eine mögliche Erklärung hierfür wird eine restriktivere Entscheidung für die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten aufgrund der höheren Invasivität des Verfahrens sein. Auch muss hier eine nicht sofortige, uneingeschränkte Umsetzung der Leitlinienempfehlung bedacht werden. Diese Tatsache hat möglicherweise in den früheren Jahren des Beobachtungszeitraums vermehrt zur Auswahl jüngerer Patienten für die neoadjuvante Therapie geführt.

Die ungleiche Geschlechterverteilung in beiden Therapiegruppen ist wohl am ehesten zufälliger Natur. Insgesamt erkrankten etwas mehr Männer als Frauen am kolorektalen Karzinom (37.000 gegenüber 36.000 Neuerkrankungen pro Jahr). (Robert Koch-Institut 2008) Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich sogar ein um 14% höherer Anteil an Männern. Für den deutlich höheren Anteil an Männern in der neoadjuvanten Therapiegruppe und den höheren Anteil an Frauen bei den primär operierten Patienten findet sich aber keine Erklärung.

Die Verteilung der Tumorstadien in den beiden Behandlungsgruppen war signifikant unterschiedlich. Bei Betrachtung des UICC-Stadiums, des T-Stadiums und des N-Stadiums fanden sich jeweils die niedrigeren Stadien in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie. Das Problem der unterschiedlichen Ermittlung der

Tumorklassifikation für die beiden Therapiegruppen mit möglicher Verbesserung des Tumorstadiums für die Patienten mit neoadjuvanter Therapie durch die vor Histologie-Gewinnung erfolgende Radiochemotherapie wurde unter 3.1.2 erläutert. Dieser Effekt der Verbesserung des Tumorstadiums durch die neoadjuvante Radiochemotherapie im Sinne eines Downstaging konnte zum Beispiel durch die *German Rectal Cancer Study Group* gezeigt werden. Deren Ergebnisse von 2004 dokumentieren eine signifikante Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien nach präoperativer Radiochemotherapie. (Sauer R et al. 2004)

Ob diese Tatsache allerdings alleinig für den signifikanten Unterschied der Tumorstadien verantwortlich ist, bleibt unklar. Auch der Vergleich der klinisch ermittelten UICC-Stadien zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose (also bei den neoadjuvant behandelten Patienten vor Durchführung der Radiochemotherapie) zeigte signifikant höhere UICC-Stadien bei den primär operierten Patienten. Bei diesem Vorgehen ergeben sich allerdings die schon weiter oben angeführten Probleme mit einer möglichen klinischen Fehleinschätzung des Tumorstadiums sowohl für das T-Stadium, aber insbesondere für das N-Stadium.

## **4.2 Überleben**

### **4.2.1 Vergleich der beiden Therapiegruppen**

Als Vorteile der neoadjuvanten Therapie mit primärer Radiochemotherapie vor eigentlicher Tumorresektion sind die Senkung der Lokalrezidivrate und die häufigere Möglichkeit zum Sphinktererhalt in Studien nachgewiesen. Eine Verbesserung des Überlebens konnte bisher allerdings nicht eindeutig gezeigt werden. (Kapiteijn et al. 2001, Marijnen et al. 2005, Peeters et al. 2005, Sauer R et al. 2004)

Die Ergebnisse der Patienten des Krankenhaus St. Adolf-Stift Reinbek bezüglich des Überlebens fallen dementsprechend aus. Beide Therapiegruppen unterscheiden sich nicht signifikant im Gesamtüberleben. Zwar liegt das mittlere Überleben bei

den primär operierten Patienten um mehr als vier Monate unter dem der neoadjuvant behandelten. Beim 5-Jahres-Überleben finden sich allerdings gegenteilige Ergebnisse. Dementsprechend besteht auch kein Unterschied im Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Die Tatsache, dass beide Kurven zum Ende des Beobachtungszeitraums deutlich auseinander gehen, könnte am ehesten durch das höhere Durchschnittsalter der primär operierten Patienten mit dementsprechend niedrigerer natürlicher Lebenserwartung unabhängig von der Tumorerkrankung bedingt sein.

Betrachtet man die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten absoluten Zahlen bezüglich des Überlebens, so entsprechen diese weitestgehend den Ergebnissen großer Studien zur Therapie des Rektumkarzinoms.

So hatten Kapiteijn et al. im Rahmen einer Studie der *Dutch Colorectal Cancer Group* bei insgesamt 1861 Patienten, die (alle mittels TME) entweder primär operiert wurden oder vor Operation zusätzlich eine Strahlentherapie erhielten, 2-Jahres-Überlebensraten von 81,8% bzw. 82,0% gefunden. (Kapiteijn et al. 2001) Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen der Patienten des Krankenhauses Reinbek, bei denen 2-Jahres-Überlebensraten von 85,7% für die neoadjuvant behandelten und 80,9% für die primär operierten Patienten ermittelt wurden. Hier muss man einschränkend erwähnen, dass in der holländischen Studie UICC-Stadien von I bis IV eingeschlossen waren, und somit ein ausschließlicher Vergleich, der in der vorliegenden Studie untersuchten lokal fortgeschrittenen Tumorstadien eventuell ein noch besseres Abschneiden der Reinbeker Patienten ergäben hätte.

In einer Studie von Sauer et al. für die *German Rectal Cancer Study Group* betreffend 823 Patienten mit Rektumkarzinom, die entweder mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie oder mittels primärer Operation und anschließender adjuvanter Therapie behandelt wurden, lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 76% bzw. 74%. (Sauer R et al. 2004) Hier fallen die Ergebnisse der Reinbeker Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61% für die neoadjuvante Therapiegruppe und 64% für die primär operierten Patienten deutlich schlechter aus. Dieser



Unterschied könnte am ehesten erklärt sein durch insgesamt günstigere Tumorstadien in der Untersuchung von Sauer. In dieser Studie war zwar auch ein geringer Anteil an Patienten im UICC-Stadium IV vertreten. Der Anteil an Patienten mit UICC-Stadium I mit entsprechend günstigerer Prognose fiel aber mit 25% bzw. 18% je nach Therapiegruppe wesentlich höher aus.

Ein Vergleich mit für die vorliegende Untersuchung relevanten Tumorstadien ist mit den etwas älteren Daten von Hermanek erhoben im Rahmen der *German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC)* möglich. Diese Studie hatte eine 5-Jahres-Überlebensrate für UICC-Stadium II von 62% und für UICC-Stadium III von 40% gefunden. (Hermanek et al. 1995) Für die Patienten des Krankenhauses Reinbek lagen die entsprechenden Ergebnisse bei 70% für das UICC-Stadium II und 57% für das UICC-Stadium III. Die in diesem Fall günstigeren Ergebnisse der Reinbeker Patienten könnten durch den nur geringen Anteil an neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie in der Behandlung der von Hermanek untersuchten Patienten begründet sein.

Ein allgemeines Problem der vorliegenden Studie in Bezug auf die Überlebensanalyse ebenso wie die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens könnte im Studiendesign begründet sein. Durch den retrospektiven Ansatz finden sich, ausgeprägter als beispielsweise bei einer randomisierten prospektiven Studie, teilweise deutliche Unterschiede was den Beobachtungszeitraum einzelner Patienten angeht. So sind die ersten Patienten acht Jahre vor den zuletzt eingeschlossenen Patienten operiert worden und haben somit im Falle des Überlebens oder der Rezidiv-Freiheit ein wesentlich längeres Follow-up. Genau dieses Problem versucht zwar die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier durch jeweilige neue Berechnung der Wahrscheinlichkeiten nach jedem Eintreten eines Ereignisses (Todesfall oder Auftreten eines Rezidivs) zu umgehen. (Ziegler et al. 2002) Trotzdem muss man aber einschränkend sagen, dass es zum Beispiel nur für einen Teil des Studienkollektivs möglich gewesen ist, die tatsächliche 5-Jahres-Überlebensrate zu bestimmen.

#### **4.2.2 Überleben nach Tumorstadium**

Das Tumorstadium ist als wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens etabliert. (Jessup et al. 1998)

Für das Patientenkollektiv in dieser Studie konnte die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Tumorstadium zumindest nicht als signifikanter Faktor nachgewiesen werden. Für das UICC-Stadium, T-Stadium und N-Stadium finden sich allerdings jeweils entsprechende Tendenzen mit unterschiedlichen Verläufen der Kaplan-Meier-Kurven, die (für einen unterschiedlich langen Zeitraum) ein besseres Überleben für die jeweils niedrigeren Stadien zeigen. Beim Vergleich der niedrigen und hohen T-Stadien ist dieser Unterschied am deutlichsten ausgeprägt mit einer Überlebensrate von über 90% für T1 und T2 bis 38 Monate nach der Operation. Für die Stadien T3 und T4 besteht zum gleichen Zeitpunkt eine um 19% niedrigere Überlebensrate. Für das UICC-Stadium und N-Stadium ist dieser Unterschied zwar nicht ganz so ausgeprägt, dafür aber über einen längeren Zeitraum nachweisbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für die höheren UICC-Stadien um 14,3% und für die höheren N-Stadien um immerhin 12,5% unter der Rate der jeweiligen niedrigeren Stadien.

Die in dieser Studie ermittelten absoluten Ergebnisse der 5-Jahres-Überlebensrate für die verschiedenen UICC-Stadien sind bereits unter 4.2.1 mit den Ergebnissen von Hermanek von 1995 verglichen worden.

#### **4.2.3 Überleben nach weiteren Faktoren**

Die Überlebensanalyse für die Gruppe der jüngeren und der älteren Patienten ergab einen hochsignifikanten Unterschied mit dem besseren Überleben der jüngeren Patienten.

Natürlich ist das Überleben der unter 69-Jährigen unabhängig von der Tumorerkrankung aufgrund einer höheren Lebenserwartung günstiger als für die über 69-Jährigen. Würde diese Tatsache allerdings den alleinigen Unterschied

ausmachen, müsste sich dies eigentlich auch in signifikant unterschiedlichen Todesursachen der beiden Altersgruppen ausdrücken. So müssten die jüngeren Patienten anteilig häufiger an den Folgen des Rektumkarzinoms und die älteren Patienten häufiger im Rahmen anderer Todesursachen versterben. Wie unter 3.2.4 gezeigt lag der Anteil des Versterbens an einer anderweitigen Todesursache bei den älteren Patienten zwar tatsächlich etwas höher. Ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Möglicherweise ist ein teilweise weniger radikales Vorgehen bei den älteren Patienten sowohl operativ als auch im Hinblick auf die Radiochemotherapie als Ursache für das schlechtere Überleben anzuschuldigen.

Was die Radikalität der Operation angeht, kann von Seite der erhobenen Daten keine Aussage getroffen werden. Der unter 3.4 gezeigte hochsignifikante Unterschied bzgl. der Rate an Sphinkter-erhaltend operierten Patienten für die unterschiedlichen Altersgruppen, könnte aber eventuell als Hinweis auf ein unterschiedliches operatives Vorgehen gewertet werden.

Auch bzgl. der Radiochemotherapie gibt es Unterschiede. Wie gezeigt finden sich in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie die durchschnittlich jüngeren Patienten. Auch in der Gruppe der primär operierten Patienten sind viele im Anschluss an die Operation mit adjuvanten Ansatz einer Radiochemotherapie zugeführt worden. Daten über die Anzahl der erfolgten Therapien in dieser Gruppe liegen leider nicht vor. Anders als in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie ist eine solche Behandlung allerdings nicht bei allen Patienten durchgeführt worden. Gerade einige von den sehr alten Patienten wurden entweder auf eigenen Wunsch oder sogar auf Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz (aufgrund von relativen oder absoluten Kontraindikationen) nicht radiochemotherapiert.

Erwartungsgemäß hatte das Geschlecht keinen prognostischen Wert für das Überleben. Diese Tatsache konnte im vorliegenden Patientenkollektiv bestätigt werden.

Interessant ist das Ergebnis der Überlebensanalyse bzgl. erfolgten Sphinktererhalts. Dieser zeigte sich mit einem p-Wert von 0,024 im Log-Rank-Test als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben. Das mittlere Überleben lag für die Sphinkter-erhaltend operierten Patienten um mehr als 12 Monate höher verglichen mit den Patienten, die eine abdominoperineale Resektion erhielten.

In einer Studie von Weiser et al. hatte sich ebenfalls eine schlechtere Prognose für Patienten mit abdominoperinealer Resektion gegenüber solchen mit Sphinkter-erhaltender Operation gezeigt. Allerdings waren in dieser Untersuchung erstere häufiger in der Gruppe zu finden, die zuvor schlecht auf die neoadjuvante Therapie angesprochen hatten. (Weiser et al. 2009)

Möglicherweise ist das bessere Überleben der Sphinkter-erhaltend operierten Patienten durch die schlechtere Prognose der Patienten mit distalem Rektumkarzinom, die naturgemäß weniger häufig Sphinkter-erhaltend operiert werden können, erklärt. (Hermanek et al. 1995) Leider war es im vorhandenen Datenmaterial nicht möglich, für einen größeren Patientenanteil genaue Daten bzgl. der exakten Tumorlokalisierung zu erheben, so dass eine weitere Auswertung in dieser Richtung nicht durchgeführt werden konnte.

#### **4.2.4 Todesursache**

Bei der Betrachtung der Todesursache mit Aufteilung in Rektumkarzinom-assoziiertes Versterben und Tod im Rahmen einer davon unabhängigen anderweitigen Erkrankung konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Therapiegruppen ermittelt werden.

Da die Patienten mit primärer Tumoroperation ja durchschnittlich älter waren, hätte man in dieser Gruppe aufgrund der natürlichen Lebenserwartung vielleicht einen höheren Anteil von Patienten erwarten können, die im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen verstorben sind. Der Anteil anderweitiger Todesursachen war bei den über 69-Jährigen mit 39% auch tatsächlich höher als bei den unter 69-Jährigen, bei denen der Anteil bei nur 19% lag. Statistisch ist

dieser Unterschied allerdings nicht signifikant. Von den insgesamt 210 eingeschlossenen Patienten sind im Beobachtungszeitraum 65 verstorben. Diese Zahl ist bei Aufteilung in zwei Altersgruppen und Vergleich der Todesursachen möglicherweise einfach zu klein, um einen möglichen Unterschied statistisch signifikant zu ermitteln.

## **4.3 Rezidivfreies Überleben**

### **4.3.1 Vergleich der beiden Therapiegruppen**

In der vorliegenden Studie konnte kein Vorteil für die Gruppe der neoadjuvanten Therapie im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben ermittelt werden. Sowohl die Anzahl der Patienten, die im Beobachtungszeitraum einen Tumorprogress erlitten als auch das mittlere rezidivfreie Überleben unterschieden sich für beide Behandlungsgruppen nicht signifikant. Die durchschnittliche mittlere rezidivfreie Zeit war sogar etwas länger für die primär operierten Patienten.

Eigentlich sollte ja durch den leitliniengerechten Ansatz der Radiochemotherapie vor Tumorresektion eine Senkung der Lokalrezidivrate und somit indirekt ja auch Senkung der Gesamtzahl an Patienten mit Tumorprogress erzielt werden. Dieser Effekt konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden.

Die 5-Jahres-Rate für rezidivfreies Überleben lag für die Patienten der neoadjuvanten Therapiegruppe bei 55% und für die Patienten der Gruppe der primären Operation bei 68%. Einschränkend zu diesen absoluten Zahlen muss man anführen, dass die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven nur zu diesem 5 Jahres-Zeitpunkt unterschiedlich verlaufen, und dass sowohl vorher aber auch im späteren Untersuchungszeitraum kein wesentlicher Unterschied der beiden Therapiegruppen besteht.

Die Zahlen von Sauer et al. bezüglich des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens liegen mit 68% in der neoadjuvanten Therapiegruppe und 65% für die primär operierten

Patienten in einem vergleichbaren Bereich zumindest was die Gruppe der primär operierten Patienten dieser Studie angeht. (Sauer R et al. 2004)

#### **4.3.2 Rezidivfreies Überleben nach Tumorstadium**

Anders als für das Gesamtüberleben konnte bzgl. des Auftretens eines Tumorprogresses ein Zusammenhang mit dem Tumorstadium gezeigt werden. Dabei wurden wieder die jeweils niedrigen und höheren Stadien gruppiert gegenübergestellt (beim N-Stadium N0 auf der einen und N1 zusammen mit N2 auf der anderen Seite). Für das UICC-Stadium sowie das N-Stadium konnte ein signifikanter Unterschied mit besserem rezidivfreiem Überleben der jeweils niedrigeren Tumorstadien nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung des T-Stadiums war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,136 des Log-Rank-Tests nicht signifikant. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve lässt aber abgesehen vom mittleren Abschnitt einen ebensolchen Unterschied vermuten.

Diese Daten bestätigen die vorliegenden Studienergebnisse, die das Tumorstadium als wichtigen prognostischen Faktor für das Überleben und auch insbesondere für das Auftreten von Lokalrezidiven ermittelt hatten. (Den Dulk et al. 2007, Hermanek et al. 1995)

#### **4.3.3 Rezidivfreies Überleben nach weiteren Faktoren**

Anders als beim Gesamtüberleben konnte bei Betrachtung des Alters in der Gruppe der über 69-jährigen Patienten kein häufigerer Tumorprogress nachgewiesen werden. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 3.16.) verlaufen für beide Altersgruppen zunächst nahezu gleich. Nach etwa 40 Monaten kommt es dann sogar zu einem günstigeren Verlauf für die Gruppe der älteren Patienten. Diese Tatsache könnte zumindest teilweise durch das insgesamt ungünstigere Überleben der älteren Patienten erklärt sein. Denn schließlich können die Patienten, die im Rahmen einer anderweitigen Todesursache versterben, keinen

Tumorprogress mehr erleiden. Einen möglichen Hinweis hierfür mit einem Unterschied der beiden Altersgruppen hinsichtlich der Todesursache deutet sich von den Zahlen her zwar an, konnte wie unter 3.2.4 gezeigt aber nicht als signifikant nachgewiesen werden.

Das Geschlecht erwies sich auch bzgl. des rezidivfreien Überlebens erwartungsgemäß nicht als prognostischer Faktor.

Beim Sphinktererhalt konnte, anders als es für das Überleben der Fall ist, ein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nicht signifikant gezeigt werden. Daten und Kurvenverlauf lassen allerdings doch eine Tendenz für eine geringere Rezidiv-Rate der Sphinkter-erhaltend operierten Patienten vermuten.

#### **4.3.4 Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung**

Nach Studienergebnissen von Sauer 2004 führt die präoperative Radiochemotherapie zu einer Senkung der Lokalrezidivrate verglichen mit dem früheren Vorgehen der primären Tumoroperation und nachfolgender, adjuvanter Radiochemotherapie. (Sauer R et al. 2004) Dies ist insofern wichtig, da das Langzeitüberleben beim Rektumkarzinom hochsignifikant vom Auftreten eines Lokalrezidivs beeinflusst wird. (Hermanek et al. 1995)

Ein Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Lokalrezidiven durch neoadjuvante Therapie konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Der Anteil der Lokalrezidive war in der Gruppe der primär operierten Patienten sogar niedriger als bei den neoadjuvant behandelten.

Insgesamt wurde eine Lokalrezidivrate von 7,6% ermittelt - wertet man die 4 unklaren Fälle von Tumorgress sämtlich als Lokalrezidive, läge diese ungünstigstenfalls bei 9,5%. Dabei fiel die Rate in der Gruppe der neoadjuvanten Therapie mit 12,1% höher aus gegenüber ermittelten 5,6% bzw. ungünstigstenfalls 8,3% für die Gruppe der primären Tumoroperation.

Die günstigsten Ergebnisse bezüglich der Lokalrezidivrate bei Operation mittels totaler mesorektaler Exzision (TME) hatte R. J. Heald veröffentlicht. Dieser hatte bei 519 Patienten, operiert von 1978 bis 1997, eine Lokalrezidivrate von 6% nach 5 Jahren und 8% nach 10 Jahren erreicht. Bei alleiniger Betrachtung der mit kurativem Ansatz operierten 405 Patienten dieser Studie lag die Lokalrezidivrate sogar bei 3% nach 5 und 4% nach 10 Jahren. (Heald et al. 1998) Jatzko et al. hingegen hatten bei insgesamt 552 Rektumoperationen durchgeführt von verschiedenen Operateuren eine deutlich höhere Lokalrezidivrate von insgesamt 11,8% gefunden. (Jatzko et al. 1999)

In der bereits zitierten großen Studie von Kapiteijn im Rahmen der *Dutch Colorectal Cancer Group* lag die Lokalrezidivrate nach zwei Jahren bei insgesamt 5,3%. Dabei zeigte sich eine deutliche Verbesserung für die mittels neoadjuvanter Bestrahlung vorbehandelten Patienten, die eine Lokalrezidivrate nach zwei Jahren von nur 2,4% aufwiesen gegenüber einer solchen von 8,2% bei den primär operierten Patienten. (Kapiteijn et al. 2001)

Bei Sauer et al. fand sich für Patienten behandelt mittels neoadjuvanter Radiochemotherapie nach 5 Jahren eine Lokalrezidivrate von 6% und für Patienten mit primärer Operation und nachfolgender adjuvanter Radiochemotherapie eine Rate von 13%. (Sauer R et al. 2004)

Zusammenfassend entspricht die für die Patienten der vorliegenden Studie ermittelte Lokalrezidivrate und dabei insbesondere die Ergebnisse der primär operierten Patienten der Studienlage. Unklar bleibt, warum gerade die neoadjuvant behandelten Patienten hier schlechter abgeschnitten haben.

Wie schon für die Todesursache gilt für die Untersuchung der Art des Tumorprogresses, dass die Gesamtzahl an entsprechenden Ereignissen relativ klein war und somit die statistische Aussagekraft eventuell eingeschränkt ist. Im Beobachtungszeitraum erlitten insgesamt nur 59 Patienten einen Tumorprogress. Noch hinzu kommt, dass bei 4 Patienten (knapp 7%) keine Angaben zur Unterscheidung Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung vorlagen.



## 4.4 Sphinktererhalt

Insgesamt konnten 70% des gesamten Patientenkollektivs erfolgreich Sphinkter-erhaltend operiert werden. Dieser hohe Anteil spricht sicher für ein großes Maß an operativer Erfahrung und operativem Können.

In einer französischen Studie, die unter anderem die Rate Sphinkter-erhaltend operierter Rektumkarzinom Patienten allerdings nur nach neoadjuvanter Strahlentherapie (entweder Operation innerhalb von zwei Wochen oder erst 6 bis 8 Wochen nach Ende der Strahlentherapie) untersuchte, lag die Rate bei 76% bzw. 68%. (Francois et al. 1999) In einer Untersuchung von Weiser et al. lag die Rate an Sphinkter-erhaltend operierten Patienten sogar nur bei 57%, wobei diese Studie ausschließlich Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom untersuchte. (Weiser et al. 2009)

Für die Patienten des Krankenhauses Reinbek konnte eine Rate der Sphinkter-erhaltenden Operationen für die neoadjuvant behandelten Patienten von 68% und für die primär operierten Patienten von sogar 72% ermittelt werden.

Eigentlich ist ein wichtiger Vorteil des neoadjuvanten Therapieansatzes beim lokal-fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach Studienlage die häufigere Möglichkeit zur Sphinkter-erhaltenden Operation. So konnte in der Studie von Weiser gezeigt werden, dass besonders im Falle eines positiven Ansprechens auf die präoperative Radiochemotherapie beim distalen Rektumkarzinom das Sphinkter-erhaltende operative Vorgehen häufiger möglich war. (Weiser et al. 2009) Dementsprechende Ergebnisse konnten in dieser Studie nicht nachvollzogen werden. Die beiden Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. der Rate Sphinkter-erhaltender Operation.

Gezeigt werden konnte allerdings ein hochsignifikanter Unterschied für das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation als Einflussfaktor für erfolgreichen Sphinktererhalt. In der Gruppe der jüngeren Patienten lag der Anteil so operierter

Patienten mit 82% sehr hoch. Bei den über 69-Jährigen wurden immerhin noch 57% mit Sphinktererhalt operiert.

Der Unterschied ist vermutlich durch ein primär vorsichtigeres operatives Vorgehen gerade bei den älteren und multimorbiden Patienten erklärt. So wird man bei solchen Patienten sicher versuchen ein größeres Risiko, welches sich z.B. durch eine Anastomoseninsuffizienz mit folgender Peritonitis ergäbe, zu vermeiden.

#### **4.5 Stuhlinkontinenz**

Peeters et al. hatten 2005 im Rahmen einer Studie der *Dutch Colorectal Cancer Group* eine signifikant erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz nach Radiatio im Rahmen der neoadjuvanten Therapie vor Rektumkarzinom-Resektion nachgewiesen. So hatten in dieser Studie 62% der bestrahlten gegenüber nur 38% der nicht bestrahlten Patienten im Verlauf eine Stuhlinkontinenz beklagt. (Peeters et al. 2005)

Im untersuchten Patientenkollektiv des Krankenhauses Reinbek trat eine Stuhlinkontinenz insgesamt bei nur wenigen der Sphinkter-erhaltend operierten Patienten auf. In der Gruppe der primär operierten Patienten lag der Anteil an Patienten mit Stuhlinkontinenz zwar um 12% niedriger als nach neoadjuvanter Therapie. Ein signifikanter Unterschied der beiden Therapiegruppen konnte aber nicht ermittelt werden.

Die Ausgangsfrage, ob durch die Radiatio im Rahmen der neoadjuvanten Therapie häufiger eine Stuhlinkontinenz verursacht wird, konnte somit nicht bejaht werden. Einschränkend muss man allerdings anführen, dass natürlich auch ein Großteil der primär operierten Patienten im Rahmen der nach Tumoroperation erfolgten adjuvanten Therapie ebenso eine Strahlentherapie erhielt.

Anders als man hätte vermuten können, war auch das Alter nicht mit einer

schlechteren Kontinenz korreliert. Hier muss man allerdings einschränkend feststellen, dass in der Gruppe der über 69-Jährigen ein größerer Anteil der Patienten nicht Sphinkter-erhaltend operiert wurde. Diese Tatsache könnte vermuten lassen, dass gerade der Anteil an komplikationsträchtigen, tieferen Anastomosen, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung einer Inkontinenz verbunden wären, in dieser Gruppe niedriger ausfällt.

#### **4.6 Zusammenführung der Ergebnisse**

Obwohl die neoadjuvante Therapiegruppe die durchschnittlich jüngeren Patienten mit den möglicherweise niedrigeren Tumorstadien beinhaltet, konnte kein signifikant besseres Abschneiden insbesondere beim Gesamtüberleben aber auch beim rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden. Ob sich im Umkehrschluss bei von der Altersstruktur und dem Tumor-Stadium her ähnlicheren Gruppen sogar bessere Ergebnisse für die primär operierten Patienten ergeben hätten, geht daraus nicht hervor. Auch führte der neoadjuvante Therapieansatz in dieser Studie nicht zu einer besseren Lokalrezidivrate oder einer höheren Quote an Sphinkter-Erhalt.

Sphinkter-erhaltende Operation war hochsignifikant häufiger in der Gruppe der jüngeren Patienten und mit einem signifikant besseren Überleben verbunden. Ob letzteres bereits durch das niedrigere Durchschnittsalter der so operierten Patienten erklärt ist oder weitere Faktoren wie z.B. unterschiedliche Lokalisation des Tumors eine Rolle spielen ist unklar.

Bei Betrachtung der absoluten Ergebnisse dieser Studie muss man die alleinig eingeschlossenen lokal fortgeschrittenen Tumorstadien bei der Bewertung der Ergebnisse bedenken. Die als Vergleich zitierten internationalen Arbeiten enthielten meist auch einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an Patienten mit günstigem UICC-Stadium I, was die Ergebnisse der Reinbeker Patienten noch günstiger erscheinen lässt.

## 4.7 Probleme und Schwächen der Studie

Ein Hauptproblem, was die Aussagekraft der vorliegenden Studie angeht, ist der retrospektive Ansatz. Anders als bei einer randomisierten prospektiven Untersuchung kommt es so zu deutlichen Unterschieden der zu vergleichenden Therapiegruppen. Besonders die unterschiedliche Altersstruktur kann hier von Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtüberlebens gewesen sein.

Auch die ungleiche Verteilung der Tumorstadien könnte die Ergebnisse verfälschen. Die Probleme des unterschiedlichen Procederes bei der Ermittlung der Tumorklassifikation sind bereits ausführlich diskutiert worden. Diesbezüglich hätte allerdings auch ein anderes Studiendesign keine wirkliche Abhilfe geschaffen, da auch bei prospektivem Ansatz in der neoadjuvanten Gruppe die histologische Tumorklassifikation erst nach erfolgter Radiochemotherapie mit möglichem Downstaging vorgenommen worden wäre.

Das retrospektive Studiendesign führt zu dem bereits weiter oben angeführten Problem des unterschiedlich langen Follow-up der Patienten.

Da bei der Betrachtung der Todesursache, der Art des Tumorprogresses, der Rate Sphinkter-erhaltender Operation sowie dem Auftreten einer Stuhlinkontinenz jeweils nur ein Teil der insgesamt 210 untersuchten Patienten betroffen sind (als Erklärung: Untersuchung der Todesursache natürlich nur bei den insgesamt 65 verstorbenen Patienten oder Untersuchung der Stuhlinkontinenz selbstverständlich nur bei Sphinkter-erhaltend operierten Patienten), sind die Gesamtzahlen hier jeweils relativ niedrig, so dass die statistische Aussagekraft limitiert ist.

Ein weiteres Problem stellt die mögliche Ungenauigkeit der im Rahmen der telefonischen Befragung von Patienten oder Angehörigen gemachten Angaben dar. Dies spielt bei der Frage nach Überleben oder Versterben sicher keine Rolle. Bei Angaben zum Sterbezeitpunkt, der Todesursache, der Art des Tumorprogresses sowie Zeitangaben zu dessen Auftreten können aber ungenaue oder sogar fehlerhafte Angaben vorkommen.

## 5 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom stellt in Deutschland bei Männern und Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom besteht insbesondere das Problem des häufigen Auftretens von Lokalrezidiven mit entsprechend negativem Einfluss auf die Prognose. Hier konnte durch Einführung der modernen Operationstechnik der totalen mesorektalen Exzision nach Publikationen von R.J. Heald in den 1980er Jahren eine gravierende Verbesserung erzielt werden. Einen weiteren Fortschritt brachte dann die neoadjuvante Therapie mit Durchführung einer kombinierten Radiochemotherapie vor späterer Tumorresektion.

Das Ziel dieser Studie war es, die Ergebnisse der Patienten des Krankenhauses Reinbek St. Adolf-Stift, die von 2000 bis 2008 wegen eines lokal fortgeschrittenen, operablen Rektumkarzinoms behandelt wurden, zu erheben. Dabei ging es insbesondere um die Gegenüberstellung der neoadjuvant behandelten (n=66) mit den primär operierten Patienten (n=144) und dabei um die Frage, ob die in der Literatur beschriebenen Vorteile der neoadjuvanten Therapie für das untersuchte Patientenkollektiv nachvollziehbar sind.

Für die in dieser Studie untersuchten Patienten des Krankenhauses Reinbek konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens kein signifikanter Vorteil für die neoadjuvante Therapie gegenüber der primären Operation ermittelt werden. Diese Tatsache wiegt umso schwerer, da die neoadjuvante Behandlungsgruppe die durchschnittlich jüngeren Patienten mit den möglicherweise niedrigeren Tumorstadien aufwies. Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte mit 61% für die neoadjuvante Therapiegruppe bzw. 64% für die primär operierten Patienten ermittelt werden. Die 5-Jahres-Rate für rezidivfreies Überleben fiel mit 55% für die neoadjuvante Therapie und 68% für die primäre Operation noch günstiger für letztere Gruppe aus.

Auch konnte durch den neoadjuvanten Therapieansatz keine niedrigere

Lokalrezidivrate erzielt werden. Diese fiel sogar niedriger aus in der Gruppe der primär operierten Patienten (8,3% gegenüber 12,1% bei neoadjuvanter Therapie), wobei sich statistisch kein signifikanter Unterschied zeigen ließ.

Interessant war auch die Tatsache, dass eine Sphinkter-erhaltende Operation mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben verbunden war, was allerdings zumindest teilweise durch die jüngere Altersstruktur dieser Patienten bedingt sein könnte. Die Rate Sphinkter-erhaltender Operationen unterschied sich nicht signifikant für beide Therapiegruppen. Sphinktererhalt gelang bei insgesamt 70% der Reinbeker Patienten und war sogar häufiger bei den primär operierten Patienten. Eine anhaltende Stuhlinkontinenz trat insgesamt nur selten auf, beide Therapiegruppen zeigten hier keinen signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend können somit die in der Literatur beschriebenen Vorteile der neoadjuvanten Therapie mit Senkung der Lokalrezidivrate und häufigerer Möglichkeit der Sphinkter-erhaltenden Operation im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachvollzogen werden. Die in dieser Studie untersuchten Patienten des Krankenhauses Reinbek St. Adolf-Stift scheinen alleinig durch die erfahrene chirurgische Therapie unter Einsatz der totalen mesorektalen Exzision eine ebenso gute Behandlung erfahren zu haben.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AP	Anus praeter
bzgl.	bezüglich
CCIS	Cleveland Clinic Incontinence Score
CEA	Carcino-embryonales Antigen
et al.	und andere
Gy	Gray
HNPCC	Hereditäre nonpolypöse kolorektale Karzinome
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
OP	Operation
s	Standardabweichung
SGCRC	German Study Group Colo-Rectal Carcinoma
TME	Totale mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale contre le Cancer
V.	Vena
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel

## 7 Literaturverzeichnis

**Atkin WS, Morson BC, Cuzick J (1992)** Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992 Mar 5; 326 (10): 700 – 702.

**Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A (2001)** Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001 Feb 15; 91(4): 854 – 862.

**Bingham SA et al. (2003)** Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) : an observational study. *Lancet* 2003; 361 (9368): 1491 – 1495.

**Bosset JF et al. (2006)** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (11): 1114 – 1123.

**Büchler MW, Heald RJ, Maurer C (1998)** Rektumkarzinom: Das Konzept der totalen mesorektalen Exzision. *Karger*, 1998 August; 291.

**Bujko K et al. (2004)** Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1): 15 – 24.

**Camma C et al. (2000)** Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284 (8): 1008 – 1015.



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

**Colorectal Cancer Collaborative Group (2001)** Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358 (9290): 1291 – 1304.

**Den Dulk M**, Putter H, Collette L, et al. (2007) Abdominal resection and not distance, gender or age associated with circumferential resection margin involvement in a pooled analysis of five large European randomised clinical trials on rectal cancer (n=5187). *Eur J Cancer* 2007; Supplement 5: 237.

**Deutsches Krebsforschungszentrum (2009)** Das Rektumkarzinom – Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. [http://www.dkfz.de/tzhdma/tr28.htm#INH\\_III2](http://www.dkfz.de/tzhdma/tr28.htm#INH_III2) (Stand: 7.10.2009).

**DIMDI** (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (2008) Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Amtliche Fassung, Version 2009, Stand 20.10.2008.

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/prozeduren/ops301/opshtml2009/fr-ops.htm> (Stand 7.10.2009).

**Ek bom A** et al. (1990) Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990 Nov 1; 323 (18): 1228 – 1233.

**Foulkes WD (1995)** A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJM.* 1995 Dec; 88(12): 853 – 863.

**Francois Y**, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP (1999) Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug; 17(8): 2396.

**Gerard JP** et al (2006) Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3 – 4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24 (28): 4620 – 4625.

**Häring R, Zilch H** (1997) In: de Gruyter. *Chirurgie des Verdauungstraktes, Lehrbuch Chirurgie*, 4. Auflage, 1997, S. 570 – 588.

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

**Heald RJ**, Husband EM, Ryall RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613 – 616.

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

**Heald RJ**, Ryall RD (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision of rectal cancer. *Lancet* 1986; 1 (8496): 1479 – 1482.

**Hermanek P**, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma - experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori*. 1995 May-Jun; 81(3 Suppl): 60 – 64.

**Heriot AG, Grundy A, Kumar D (1999)** Preoperative staging of rectal carcinoma. Br J Surg. 1999 Jan; 86 (1): 17 – 28.

**Hirner A, Weise K (2008)** Chirurgie, 2. Auflage, 2008, Thieme Verlag, S. 616.

**Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Schmidt M, Tretter W, Engel J (1998)** Jahresbericht 1998 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt: Kolorektale Karzinome, Tumorregister München: <http://www.tumorregister-muenchen.de> (Stand 17.10.2009): 52.

**Hünerbein M (2003)** Endorectal ultrasound in rectal cancer. Colorectal Dis. 2003 Sep; 5(5): 402 – 405.

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

**Jessup JM, Stewart AK, Menck HR (1998)** The National Cancer Data Base report on patterns of care of adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. Cancer. 1998 Dec 1; 83(11): 2408 – 2418.

**Johns LE, Houlston RS (2001)** A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol. 2001 Oct; 96 (10): 2992 – 3003.

**Jorge JM, Wexner SD (1993)** Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1993 Jan; 36 (1): 77 – 97.

**Kangave D (1992)** More enlightenment on the essence of applying Fisher's Exact test when testing for statistical significance using small sample data presented in a 2 x 2 table. West Afr J Med. 1992 Jul-Sep; 11(3): 179 – 184.

**Kapiteijn E**, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlmann L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30; 345(9): 638 – 646.

Krebs in Deutschland 2003 – 2004, Häufigkeiten und Trend. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v., 6. überarbeitete Auflage, 2008; Seite 34 – 37.

**Kwok H**, Bissett IP, Hill GL (2000) Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2000; 15: 9 – 20

**Marijnen CA** et al. (2005) Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1847 – 1858.

**Marijnen CA**, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van de Velde CJ, Leer JW; Cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group (2003) Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1; 55(5): 1311 –1320.

**Mizino N** (1998) Importance of hepatic first-pass removal in metastasis of colon carcinoma cells. *Journal of Hepatology*, 1998 May; 28 (5) :865 – 877.

**Müller AD, Sonnenberg A** (1995) Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control Study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med.* 1995 Dec 15; 123(12): 904 – 910.

**Nagtegaal JD, Quirke P (2008)** What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 303 – 312.

**Norat T et al. (2002)** Meat consumption and colorectal cancer risk : dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98 (2): 241 – 256.

**Orrum WJ, Wong WD, Rothenberger DA, Jensen LL, Goldberg SM (1990)** Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum*. 1990 Aug; 33(8): 654 – 659.

**Peeters KC et al. (2005)** Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6199 – 6206.

**Plackett RL (1983)** Karl Pearson and the chi-squared test. *International Statistic Review* 1983; 51 (1): 59 – 72.

**Rödel C, Sauer R, Fietkau R (2009)** Die Rolle der Magnetresonanztomographie für die Indikationsstellung zur präoperativen Therapie beim Rektumkarzinom. *Strahlenther Onkol*. 2009 Aug; 185(8): 488 – 492.

**Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M, van de Poll Franse L, Coebergh JW, Martijn H, Marijnen C, van de Velde C (2007)** Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer*. 2007 Oct; 43(15): 2295 – 2300.

**Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K (2009)** Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei Rektumkarzinom in der Praxis. Wieviele Patienten gelangen tatsächlich in multimodale Therapiekonzepte? Eine Analyse des Tumorzentrums Schwerin. *Zentralbl Chir* 2009; 134: 450 – 454.

**Sauer R (2002)** Adjuvant an neoadjuvant radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Pathology Oncology Research* 2002; 8 (1): 7 – 17.

**Sauer R et al. (2004)** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731 – 1740.

**Schmiegel W et al. (2008)** S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“... *Z Gastroenterol* 2008; 46: 28 – 29.

**Sobin LH, Wittekind C (2002)** UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. J Wiley and Sons, New York, 2002.

**Soreide O, Norstein J, Fielding LP (1997)** International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In. Soreide O, Norstein J (eds). *Rectal cancer surgery. Optimisation – standardization – documentation.* Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1997; 405 – 445.

**Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HAT (1991)** The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991 May; 34(5): 424 – 425.

**Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988)** Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988 Sep 1; 319(9): 525 – 532.

**Weiser MR, Quah HM, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD (2009)** Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg.* 2009 Feb; 249(2): 236 – 242.

**Wibe A**, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O (2002) Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg. 2002 Mar; 89(3): 327 – 334.

**Winawer SJ**, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993 Dec 30; 329(27): 1977 – 1981.

**Wolmark N**; Fisher B; Wieand HS; Henry RS; Lerner H; Legault-Poisson S; Deckers PJ; Dimitrov N; Gordon PH; Jochimsen P; et al. (1984) The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. Ann Surg 1984 Apr; 199(4): 375 – 382.

**Ziegler A**, Lange S, Bender R (2002) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 14 – 16.

**Ziegler A**, Lange S, Bender R (2004) Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: T4 – T6.

## 8 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3.1. Verteilung der Therapiegruppen	22
Abbildung 3.2. Verteilung der UICC-Stadien in beiden Therapiegruppen	24
Abbildung 3.3. Verteilung der T-Stadien beider Therapiegruppen	26
Abbildung 3.4. Verteilung der N-Stadien beider Therapiegruppen	27
Abbildung 3.5. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens für beide Therapiegruppen	29
Abbildung 3.6. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach UICC-Gruppe	30
Abbildung 3.7. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach T-Gruppe	30
Abbildung 3.8. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach T-Stadien	31
Abbildung 3.9. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach N-Gruppe	31
Abbildung 3.10. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Altersgruppe	33
Abbildung 3.11. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Geschlecht	33
Abbildung 3.12. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des Gesamtüberlebens nach Sphinktererhalt	33
Abbildung 3.13. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Therapiegruppe	36
Abbildung 3.14. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach UICC-Gruppe	37
Abbildung 3.15. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach T-Gruppe	37
Abbildung 3.16. Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach N-Gruppe	37



Abbildung 3.17.	Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Altersgruppe	38
Abbildung 3.18.	Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Geschlecht	38
Abbildung 3.19.	Überlebensanalyse (Kaplan-Meier): Analyse des rezidivfreien Überlebens nach Sphinktererhalt	39

## 9 Tabellenverzeichnis

	Seite	
Tabelle 2.1.	ICPM-Code für Rektumresektion	15
Tabelle 2.2.	TNM-Stadieneinteilung des Rektum-Karzinoms	16
Tabelle 2.3.	UICC-Stadien des Rektum-Karzinoms	17
Tabelle 2.4.	Fragebogen und Auswertungstabelle CCIS	18
Tabelle 3.1.	Korrelation der Therapiegruppen mit Altersverteilung und Geschlecht	23
Tabelle 3.2.	Korrelation der Therapiegruppen mit den UICC-Stadien (ermittelt zum Zeitpunkt der Operation)	25
Tabelle 3.3.	Korrelation der Therapiegruppen mit den UICC-Stadien (ermittelt vor ev. neoadjuvanter Therapie)	25
Tabelle 3.4.	Korrelation der Therapiegruppen mit den T-Stadien	27
Tabelle 3.5.	Korrelation der Therapiegruppen mit den N-Stadien	28
Tabelle 3.6.	Überlebensanalyse der beiden Therapiegruppen	29
Tabelle 3.7.	Überlebensanalyse für UICC- und T-Stadien	30
Tabelle 3.8.	Überlebensanalyse für Alter, Geschlecht, Sphinktererhalt	32
Tabelle 3.9.	Korrelation der Therapiegruppen mit der Todesursache	34
Tabelle 3.10.	Korrelation der Todesursache mit der Altersgruppe	34
Tabelle 3.11.	Analyse des rezidivfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen	35
Tabelle 3.12.	Analyse des rezidivfreien Überlebens für UICC- und T-Stadien	37
Tabelle 3.13.	Analyse des rezidivfreien Überlebens für Alter, Geschlecht, Sphinktererhalt	38
Tabelle 3.14.	Korrelation der Therapiegruppen mit dem Auftreten von Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung	40

Tabelle 3.15.	Korrelation der Therapiegruppen mit erfolgtem Sphinktererhalt	41
Tabelle 3.16.	Korrelation der Altersgruppen mit erfolgtem Sphinktererhalt	41
Tabelle 3.17.	Korrelation der Therapiegruppen mit dem Grad der Stuhlinkontinenz nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS)	42
Tabelle 3.18.	Korrelation der Altersgruppen mit dem Grad der Stuhlinkontinenz nach dem Cleveland-Clinic-Incontinence-Score (CCIS)	42

## 10 Anhang

### Anlage 2.1.: Telefon-Fragebogen, Befragung der Patienten bzw. Angehörigen

**Patient:** \_\_\_\_\_, **geb. am** \_\_\_\_\_

**Fall-Nummer:** \_\_\_\_\_

Rektum-Karzinom-Operation am \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

**Angehöriger:** \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

---

Telefonisch erreicht am: \_\_\_\_\_

Erfolgloser Kontaktversuch am: \_\_\_\_\_

Patient                      Angehöriger

**1. Überleben:**                      Ja                      Nein

Falls ja, Sterbezeitpunkt: \_\_\_\_\_

Todesursache:                       fortschreitendes Rektum-Karzinom  
 andere Todesursache  
Welche?: \_\_\_\_\_

**2. Tumorprogress:**                      Ja                      Nein

Falls ja, Zeitpunkt der Diagnose: \_\_\_\_\_

Art des Tumorprogress:                       Lokalrezidiv  
 Fernmetastasierung  
 Unbekannt

**3. Sphinktererhalt:**                      Ja                      Nein

Oder Ileostoma-Rückverlagerung am: \_\_\_\_\_

**4. Stuhlinkontinenz:**                      Ja                      Nein

CCIS-Score: \_\_\_\_\_ Punkte

**Anlage 2.2.: Inkontinenzfragebogen nach Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS) [Jorge und Wexner 1993]**

**1. Wie oft können Sie Blähungen nicht halten?**

Nie	0 Punkte
Gelegentlich	1 Punkt
öfter als einmal pro Woche	2 Punkte
täglich	3 Punkte

**2. Wie oft können Sie flüssigen Stuhl nicht halten?**

Nie	0 Punkte
Gelegentlich	4 Punkte
öfter als einmal pro Woche	5 Punkte
täglich	6 Punkte

**3. Wie oft können Sie festen Stuhl nicht halten?**

Nie	0 Punkte
Gelegentlich	7 Punkte
öfter als einmal pro Woche	8 Punkte
täglich	9 Punkte

**4. Wie oft müssen Sie Vorlagen oder Unterwäsche wegen Verschmutzung wechseln?**

Nie	0 Punkte
Gelegentlich	1 Punkt
öfter als einmal pro Woche	2 Punkte
täglich	3 Punkte

**Gesamtpunktzahl:**

0 Punkte	Perfekte Kontinenz
1-7 Punkte	Gute Kontinenz
8-14 Punkte	Moderate Inkontinenz
15-20 Punkte	Schwere Inkontinenz
21 Punkte	Totale Inkontinenz

## Anlage 2.3.: Fragebogen für Hausärzte

**Patient:** \_\_\_\_\_, **geb. am** \_\_\_\_\_

Rektum-Karzinom-Operation am \_\_\_\_\_

Bitte beantworten Sie, soweit Ihnen die entsprechenden Informationen bekannt sind, kurz folgende Fragen zu o.g. Patienten:

### 1. Ist der Patient / die Patientin mittlerweile verstorben?

Ja             Nein

Falls ja, Sterbezeitpunkt: \_\_\_\_\_

Todesursache:             fortschreitendes Rektum-Karzinom

andere Todesursache

Welche?: \_\_\_\_\_

### 2. Wurde mittlerweile ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung festgestellt?

Ja             Nein

Falls ja, Zeitpunkt der Diagnose: \_\_\_\_\_

Art des Tumorprogress:             Lokalrezidiv

Fernmetastasierung

Unbekannt

### 3. Hat der Patient / die Patientin postoperativ eine anhaltende Stuhlinkontinenz entwickelt?

Ja             Nein

Falls Ja, Ausprägung der Stuhlinkontinenz:

\_\_\_\_\_

### 4. Weitere Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Sie können Ihre Antworten kurz handschriftlich auf diesem Bogen vermerken und diesen gerne per Fax übersenden. Soweit Ihnen relevante auswärtige Klinikberichte vorliegen, wäre ich Ihnen für deren Weiterleiten sehr dankbar.

## **11 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Tim Strate für die Überlassung der interessanten Promotions-Thematik und die Betreuung bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Dem Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift danke ich für die unkomplizierte Bereitstellung der erforderlichen Daten und die Unterstützung der EDV-Abteilung.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich natürlich bei meinen Eltern, die mir das Medizin-Studium erst ermöglicht und mich jederzeit und in jeder Weise unterstützt haben.

Meiner Frau Dagmar danke ich von ganzen Herzen für ihre unermüdliche Unterstützung, ihre Liebe und Motivation.

## **12 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfällt der Lebenslauf in der Veröffentlichung der Dissertation.



## **13 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.