

Aus der Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie
der
Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Flentje

**Klinische Ergebnisse und Lebensqualität nach neoadjuvanter
Radiochemotherapie von Rektumkarzinomen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Gabriella-Sofie Saur
aus Reutlingen

Würzburg, November 2012

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. U. Steger
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2013

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.3	Anatomie	2
1.4	Histologische Einteilung	3
1.4.1	TNM-Klassifikation und UICC-Studien	3
1.4.2	R-Klassifikation	4
1.4.3	Grading	5
1.4.4	Tumorausbreitung	5
1.5	Diagnostik	6
1.5.1	Klinische Zeichen	6
1.5.2	Apparative Diagnostik	7
1.6	Therapie des Rektumkarzinoms	7
1.6.1	Chirurgische Therapie	7
1.6.2	Adjuvante Therapie	9
1.6.3	Neoadjuvante Therapie	10
1.7	Nachsorge	12
2	Material und Methode	14
2.1	Patientenkollektiv	14
2.2	Statistik	21
3	Fragestellung	23

4 Ergebnisse	24
4.1 Deskription des Patientenkollektivs	24
4.2 Tumorstaging	25
4.3 Tumorlokalisation und Tumorhistologie	26
4.4 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	27
4.5 Radiochemotherapie	28
4.6 Toxizität der Radiochemotherapie	29
4.7 Operation	30
4.7.1 Operationstechnik	30
4.7.2 Kliniken	31
4.8 Tumorlokalisation und Operationstechnik	32
4.8.1 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Operationstechnik	32
4.8.2 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Rückverlagerung	32
4.9 Postoperative Stadien	33
4.10 Postoperative Komplikationen	36
4.10.1 Alter und Komplikationen	37
4.10.2 Ernährungszustand und Komplikationen	38
4.11 Postoperative Therapie	38
4.12 Klinisches Outcome	39
4.12.1 Auftreten von Lokalrezidiven	39
4.12.2 Auftreten von Metastasen	41
4.12.3 Krankheitsfreies Überleben	42
4.12.4 Gesamtüberleben der Patienten	44
4.12.5 Stadienspezifische Überlebensrate	45
4.12.6 Multivariate Analyse	49
4.13 Lebensqualität	51
4.13.1 Auswertung des C30 Fragebogens	51
4.13.2 Auswertung der CR29 Fragebogens	52

5 Diskussion	55
5.1 Präoperative vs. postoperative Radiochemotherapie	55
5.2 Kurzzeit-Radiotherapie vs. Langzeit-Radiochemotherapie	57
5.3 Lokalisation und Tumorstadium	58
5.4 Toxizitäten und Nebenwirkungen	60
5.5 Lokale Kontrolle, Metastasierung und Gesamtüberleben	62
5.6 Lebensqualität	64
6 Zusammenfassung	68
7 Literaturverzeichnis	70

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Prozentuale Tumorlokalisation	2
Abb. 2	QLQ-C30 Fragebogen zur posttherapeutischen Lebensqualität	17
Abb. 3	QLQ-CR29 Fragebogen zur posttherapeutischen Lebensqualität	19
Abb. 4	Altersverteilung des Patientenkollektivs	24
Abb. 5	Karnofsky-Index und BMI des Patientenkollektivs	25
Abb. 6	Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und AP	33
Abb. 7	Lokalrezidiv-Freiheitsrate	40
Abb. 8	Metastasen-Freiheitsrate	42
Abb. 9	Krankheitsfreies Überleben	43
Abb. 10	Gesamtüberlebensrate	44
Abb. 11	ypT-spezifische Überlebensrate	46
Abb. 12	ypN-spezifische Überlebensrate	47
Abb. 13	R-spezifische Überlebensrate	49

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	TNM-Klassifikation für Rektumkarzinome	3
Tab. 2	UICC-Stadieneinteilung für Rektumkarzinome	4
Tab. 3	Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC I	12
Tab. 4	Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC II-III	13
Tab. 5	Art der durchgeführten Staginguntersuchungen	26
Tab. 6	Lokalisation und Differenzierungsgrad der Rektumkarzinome	27
Tab. 7	TNM, UICC und Lokalisation der Fernmetastasen bei Primärdiagnose	28
Tab. 8	Modalitäten der RChT	29
Tab. 9	Toxizität der Radiochemotherapie	30
Tab. 10	Operationstechnik und AP-Anlage	31
Tab. 11	Operierende Kliniken	31
Tab. 12	Postoperative Tumorstadien und Tumorhistologien	35
Tab. 13	Art und Anzahl postoperativer Komplikationen	37
Tab. 14	Zusammenhang zwischen BMI und postoperativen Komplikationen	38
Tab. 15	Durchführung und Art der adjuvanten Chemotherapie	39
Tab. 16	Lokalrezidiv-Freiheitsrate	40
Tab. 17	Metastasen-Freiheitsrate	42
Tab. 18	Krankheitsfreies Überleben	43
Tab. 19	Gesamtüberlebensrate	44
Tab. 20	ypT-spezifische Überlebensrate	46
Tab. 21	ypN-spezifische Überlebensrate	48
Tab. 22	R-spezifische Überlebensrate	49
Tab. 23	Multivariate Analyse nach Cox	50
Tab. 24	QLQ-C30 Fragebogen	52
Tab. 25	QLQ-CR29 Fragebogen	54

Abkürzungen

AP	Anus praeternaturalis
APR	abdomino-perineale Rektumexstirpation
CT	Computertomografie
Folfox	Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
Gy	Gray
i.v.	intravenös
KZ	Kurzzeit
LK	Lymphknoten
LZ	Langzeit
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
QoL	Quality of life
RChT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
TAR	Tiefe anteriore Resektion
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumorklassifikation (Tumor-Nodus-Metastase)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Tumorstadium)
5-FU	5-Fluoruracil

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom macht weltweit 10-16% aller malignen Erkrankungen aus und gehört damit zu den häufigsten Neoplasien im Erwachsenenalter. Bei deutlichen globalen Verschiedenheiten stiegen in Westeuropa in den letzten 20 Jahren die Inzidenz und Prävalenz stetig an. Fortschritte in Früherkennung und Diagnostik haben eine Therapie in früheren Stadien ermöglicht, wodurch die Mortalität und Letalität in den letzten Jahren gesenkt werden konnte. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wurde 2006 für Männer auf etwa 36.000 und für Frauen auf etwa 32.500 geschätzt ^[1]. Damit zählt hierzulande das kolorektale Karzinom bei Frauen nach dem Mammakarzinom zur zweithäufigsten und bei Männern nach dem Bronchialkarzinom und Prostatakarzinom zur dritthäufigsten bösartigen Neubildung. Das individuelle Lebenszeitrisiko für die Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom beträgt etwa 5% ^[2].

Mit über 55% stellt das Rektumkarzinom den Hauptteil der kolorektalen Karzinome dar. Es handelt sich um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr werden 90% der Diagnosen gestellt, wobei der Altersgipfel beider Geschlechter um das 65. Lebensjahr liegt ^[3].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die überwiegende Zahl der kolorektalen Karzinome entsteht aus benignen epithelialen Gewebeveränderungen in Form von gutartigen Wucherungen, sogenannten Darmpolypen bzw. Adenomen. Entsprechend der heute gültigen Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz kann sich aus diesen nach einer malignen Transformation ein Karzinom entwickeln. Diese Adenokarzinome machen ca. 95% aller Neoplasien aus ^[4,5].

Die Ursachen der meisten dieser Tumore stehen mit erblichen Faktoren, Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren in Zusammenhang. Verstärkte Zufuhr an

tierischen Fetten, Armut an Ballaststoffen, hoher Alkoholkonsum, Rauchen und Bewegungsmangel scheinen die Genese kolorektaler Karzinome zu begünstigen.

Rund 25% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen weisen eine positive Familienanamnese auf. Hierunter fallen auch verschiedene syndromale Formen wie die familiäre Polyposis (FAP) und das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) ^[3]. Diese Patienten haben bereits im jungen Erwachsenenalter ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Eine weitere Risikogruppe sind Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Unabhängig von der Entität (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) haben diese Patienten ein etwa 20fach erhöhtes Karzinomrisiko gegenüber der Normalbevölkerung ^[6].

1.3 Anatomie

Die Entität „kolorektales Karzinom“ umfasst alle malignen epithelialen Tumore des Dickdarms, einschließlich des etwa 15 bis 20 Zentimeter langen Mastdarms (Rektum) und des Darmausganges (Anus). Als „Rektumkarzinom“ werden der internationalen Definition zufolge die Tumore bezeichnet, die 16 Zentimeter oder weniger von der äußeren Linie des Analkanals (Anus) entfernt liegen ^[7]. Sie lassen sich einteilen in Tumore des unteren (0-6 cm ab ano), des mittleren (6-12 cm ab ano) und des oberen Rektumdrittels (12-16 cm ab ano) ^[3]. Der Großteil der kolorektalen Karzinome tritt im distalen Segment auf (siehe Abb. 1).

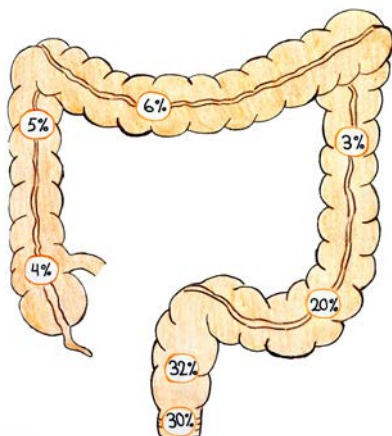


Abb. 1: Prozentuale Lokalisation kolorektaler Karzinome. Etwa 62% der Läsionen sind im Bereich des Rektums lokalisiert (Abbildung modifiziert nach ^[6]).

1.4 Histologische Einteilung

1.4.1 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die Tumorerkrankung kann hinsichtlich der Größe, des Differenzierungsgrades und der Tiefeninvasion des Primärtumors sowie je nach Vorhandensein von Metastasen unterschiedlich weit fortgeschritten sein. Für die Planung einer stadiengerechten Behandlung ist die Klassifizierung des Tumors nach international gebräuchlichen Kriterien erforderlich. Vor der Behandlung bzw. Operation erfolgt eine vorläufige Einstufung anhand der bildgebenden Diagnostik. Eine präzise Beurteilung bezüglich Tumorausbreitung und Dignität kann jedoch erst nach Resektion des Tumors und histologischer Untersuchung erfolgen. Wie bei den meisten Karzinomen spielt auch beim Rektumkarzinom die TNM-Klassifikation eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung. Hierbei beschreibt T die Größe des Primärtumors, N steht für die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten und M beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen (siehe Tab. 1).

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert viszerales Peritoneum
Nx	regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 1: TNM-Klassifikation für Rektumkarzinome ^[8].

Seit 01.01.2010 gilt eine modifizierte TNM-Klassifikation. Da jedoch die tumorspezifischen Daten in der vorliegenden Arbeit noch vor der letzten Revision erhoben wurden, entspricht die Klassifizierung bezüglich der TNM- Stadien nicht der revidierten, sondern der vorherigen Fassung.

Die einzelnen TNM-Kategorien können zu entsprechenden UICC-Stadien zusammengefasst werden, welche von der „*Union internationale contre le cancer*“ eingeführt wurden (siehe Tab. 2). So wird z.B. jeder Patient, bei dem ein positiver Lymphknoten nachgewiesen werden kann, zumindest dem UICC-Stadium III zugeordnet. Des Weiteren zeigen statistische Untersuchungen, dass sich ab einer bestimmten Tumorgröße die Prognose der Erkrankung verschlechtert. Somit wird die UICC-Klassifikation zur stadiengerechten Therapiestratifizierung und zur prognostischen Beurteilung von Patienten mit einem Rektumkarzinom herangezogen.

UICC-Stadium	TNM-Klassifizierung		
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II A	T3	N0	M0
II B	T4	N0	M0
III A	T1, T2	N1	M0
III B	T3, T4	N1	M0
III C	jedes T	N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: UICC-Stadieneinteilung für Rektumkarzinome (Version 2002)

1.4.2 R-Klassifikation

Nach der chirurgischen Therapie ist es von entscheidender Bedeutung, ob der Tumor vollständig im Gesunden reseziert wurde. Hierzu dient die R-Klassifikation ^[9], welche (histologische) Auskunft über verbliebene Tumorresiduen gibt:

- R0 – kein Residualtumor
- R1 – mikroskopisch nachzuweisender Residualtumor
- R2 – makroskopisch sichtbarer Residualtumor

1.4.3 Grading

Ein weiterer wichtiger Parameter der histologischen Tumortypisierung ist der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, d.h. die „Ähnlichkeit“ mit bzw. die Abweichung von dem gesunden Ursprungsgewebe. Die Beurteilung erfolgt anhand eines Biopsates bzw. des gesamten Tumorresektates. Man unterscheidet vier Stufen:

- G1 – gut differenziert
- G2 – mäßig differenziert
- G3 – schlecht differenziert
- G4 – nicht differenziert

Der Grad der Differenzierung korreliert im Allgemeinen mit dem biologischen Verhalten. Je entdifferenzierter das Tumorgewebe ist, desto stärker sind meist die malignen Eigenschaften (z.B. Ausmaß von Infiltration und Metastasierung) ^[9].

1.4.4 Tumorausbreitung

Das kolorektale Karzinom kann direkt in das perirektale oder parakolische Fettgewebe sowie in benachbarte Strukturen infiltrieren. Es kann aber auch in Lymphbahnen oder venöse Blutgefäße einbrechen und auf diesen Wegen lymphogen oder hämatogen streuen. Im Allgemeinen steigt das Risiko einer Metastasierung mit zunehmenden T-Stadien sowie mit abnehmender Differenzierung.

Lymphogene Metastasierung

Da das Rektum im Gegensatz zu den übrigen Kolonabschnitten über relativ wenige Lymphgefäße verfügt, kann eine lymphogene Metastasierung in der Regel erst mit Infiltration in die Muscularis mucosae und in die Submukosa stattfinden. Sie erfolgt gewöhnlich in die lokoregionären Lymphknoten. Die Lymphbahnen folgen den entsprechenden versorgenden Arterien. Somit unterscheidet man in Abhängigkeit vom Tumorsitz drei Metastasierungswege:

- oberes Rektumdr Drittel: 1 Metastasenstraße (paraaortale Lymphknoten)
- mittleres Rektumdr Drittel: 2 Metastasenstraßen (zusätzlich Beckenwand)
- unteres Rektumdr Drittel: 3 Metastasenstraßen (zusätzlich inguinale Lymphknoten)

Je tiefer das Karzinom sitzt, desto ungünstiger ist im Allgemeinen die Prognose ^[3].

Hämatogene Metastasierung

Unter hämatogener Metastasierung versteht man die Streuung von Tumorzellen über die Blutbahn, vornehmlich in Leber und Lunge. Hierbei unterscheidet man zwei Arten der Ausbreitung.

Tiefsitzende Rektumkarzinome zeigen ein Metastasierungsverhalten vom Cavatyp. In diesem Fall treten Absiedlungen zuerst in der Lunge auf, da der venöse Abfluss aus diesem Gebiet über die Vena cava inferior zum rechten Herzen und die weitere Verschleppung in das kapilläre Stromgebiet der Lunge erfolgt ^[3].

Die Karzinome, welche im mittleren und oberen Rektumdrittel lokalisiert sind, weisen ein Metastasierungsverhalten vom Pfortadertyp auf. In diesem Fall treten aufgrund des Abflusses über die Vena portae die hämatogenen Metastasen zuerst in der Leber auf. Diese können sekundär über die Lebervenen in die Vena cava inferior gelangen und von dort ebenfalls in die Lunge. Erst dann ist eine generalisierte Ausbreitung möglich (Kaskadentheorie). In seltenen Fällen können dann auch Filiae in anderen Organen wie z.B. Knochen auftreten ^[3].

Trotz primär erfolgreicher Operation (R0-Resektion) kann es noch nach Monaten zum Auftreten von Metastasen kommen. In diesem Fall muss individuell über die erneute operative Entfernung, Bestrahlung und / oder Chemotherapie entschieden werden.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Klinische Zeichen

Erste Symptome können Veränderungen beim Stuhlgang sein. Typisch sind hellrote Blutauflagerungen und eine Erhöhung der Stuhlfrequenz mit schmerzhaftem Stuhl drang. Wenn der Tumor im oberen Rektum lokalisiert ist, kann es zu Obstipation und Diarrhö kommen. Hinzu können Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsknick und Nachtschweiß kommen, welche als B-Symptomatik bezeichnet werden. Reiner Schleim- oder Blutabgang sowie sehr dünne sogenannte Bleistiftstühle sind bereits Spätsymptome und deuten auf ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit hin. Ein Darmverschluss (Ileus) spricht für ein sehr weit fortgeschrittenes Tumorstadium ^[10].

1.5.2 Apparative Diagnostik

Eine suffiziente Diagnostik soll Auskunft über die Größe, Lage und Ausdehnung des Primärtumors sowie etwaiger Metastasen geben und ist Grundlage einer differenzierten Therapie. Sie umfasst laut der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (letzte Modifikation aus 2008) folgende Punkte ^[11]:

- Anamnese, klinische Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung
- Endosonographie Abdomen
- komplette Koloskopie mit Biopsie
- starre Rektoskopie zur genauen Höhenlokalisierung mit Biopsie
- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Bestimmung der Tumormarker CEA/CA19-9

Fakultativ erfolgt im Einzelfall:

- Spiral-CT von Abdomen, Becken und Thorax bei unklarem sonographischen Befund bzw. bei Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum
- Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose
- Analyse des Urinsediments
- Zystoskopie

1.6 Therapie des Rektumkarzinoms

Zur Therapie des Rektumkarzinoms stehen grundsätzlich die drei Säulen Tumorresektion, Bestrahlung und Chemotherapie zur Verfügung.

1.6.1 Chirurgische Therapie

Für eine kurative Therapie ist die Resektion des Tumors im Gesunden maßgeblich. Dabei verfolgt die chirurgische Therapie folgende Ziele ^[12]:

- Kuration durch möglichst vollständige Tumorresektion, Vermeidung eines lokoregionären Rezidivs und Verhinderung einer systemischen Ausbreitung

- Erhaltung der Kontinenz durch Wiederherstellung der Darmkontinuität mit Erhaltung des Analsphinkters und seiner Funktion
- Bewahrung der Miktions- und Sexualfunktion durch Schonung autonomer Nerven im Bereich des kleinen Beckens

Generelle Richtlinien der onkologischen Chirurgie am Rektum sind die Radikalität nach proximal, d.h. die komplette Mitnahme des Lymphabflussgebietes entlang der Arterien, nach lateral die Mitnahme des Mesorektums (TME) und die Tumorentfernung en bloc. Die Art und Weise des chirurgischen Verfahrens richtet sich nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie nach der Lokalisation und dem Ausmaß von Metastasen.

Es existieren grundsätzlich zwei radikale operative Verfahren zur Therapie des Rektumkarzinoms:

- TAR (sphinktererhaltende tiefe anteriore Rektumresektion) mit kolorektaler oder koloanaler Anastomose
- APR (abdomino-perineale Rektumexstirpation) mit Anlage eines endständigen Anus praeternaturalis (Kolostoma)

Tiefe anteriore Resektion (TAR)

Die TAR ist indiziert bei Tumoren des mittleren und oberen Rektumdrittels bis maximal 6 cm ab Anokutanlinie. Das Rektum wird einschließlich des mesorektalen Fettkörpers präpariert und mit mindestens 1 bis 2 cm distalem Sicherheitsabstand reseziert. Bei Tumoren im oberen Rektumdrittel sollte ein oraler und aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm eingehalten werden. Im Anschluss erfolgt die Anlage einer kolorektalen Anastomose. Tumoren zwischen 4 und 6 cm ab Linea dentata können unter Einsatz einer koloanaler Anastomose kontinenzershaltend operiert werden ^[13].

Abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR)

Bei Tumoren, die den Sphinkterapparat infiltrieren oder die bis an die Linea dentata reichen, ist der Erhalt der Stuhlkontinenz nicht möglich. Auch bei einer bestehenden Sphinkterinsuffizienz ist eine kontinenzershaltende Operation nicht sinnvoll. Nach

Durchtrennung des Rektosigmoids werden beide Enden blind verschlossen und ein Sigmoidostoma angelegt. Der Rektumstumpf wird dabei vollständig exstirpiert ^[14].

Totale Mesorektale Exzision (TME)

Bei den beiden oben genannten Verfahren kann die mesorektale Exzision nach Heald zur onkologischen Radikalität beitragen, was sich wiederum in den niedrigeren Lokalrezidivraten zeigt ^[15]. Die TME ist inzwischen ein standardisiertes chirurgisches Verfahren bei Rektumkarzinomen, bei welchem das Mesorektum bis zum Beckenboden entfernt wird. Durch die Einführung der TME ließen sich die Raten an positiven Resektionsrändern deutlich senken, beispielsweise von 25% auf 7% ^[16]. In Folge dessen kam es auch zu einer signifikanten Verringerung der Lokalrezidivrate auf 5-7% bei erfahrenen Chirurgen ^[17].

1.6.2 Adjuvante Therapie

Unter einer adjuvanten Therapie versteht man eine postoperative Nachbehandlung im Sinne einer Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapie. Beim Rektumkarzinom wurde eine postoperative Radiochemotherapie bis Mitte der letzten Dekade standardmäßig durchgeführt. Man stützte sich dabei auf verschiedene prospektive randomisierte Studien wie z.B. die GITSG und die NCCTG, welche eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie einen geringen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Operation zeigten ^[18,19,20]. Dieses Vorgehen wurde 1990 bei einer Konsensus-Konferenz des amerikanischen National Institute of Health (NIH) als Leitlinie verabschiedet ^[21,22]. In Deutschland wurde diese Therapie schließlich 1994 interdisziplinär von allen beteiligten Fachgesellschaften und der Deutschen Krebsgesellschaft übernommen und 1998 im Sinne einer stadiengerechten adjuvanten Radiochemotherapie als Standard empfohlen ^[23,24,25].

In der weiteren Entwicklung setzte sich dann jedoch zunehmend die neoadjuvante Radio-(chemo-)therapie (Vorbehandlung plus Operation) durch, welche in den letzten 10 Jahren zunehmend standardmäßig eingesetzt wird. Dieser Paradigmenwechsel wurde im Wesentlichen durch die deutsche Studie von Sauer et al. herbeigeführt ^[26]. Auch andere Studien wie z.B. des Medical Research Council und des National Cancer Institute

of Canada (NCIC) hoben die Vorteile einer neoadjuvanten gegenüber einer adjuvanten Therapie hervor. So wurden neben der Senkung der Lokalrezidivrate und der höheren Überlebensrate auch bessere Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Spätnebenwirkungen gezeigt ^[27,28].

An dieses Procedere der neoadjuvanten Therapie und Operation kann sich unter Berücksichtigung des Tumorstadiums zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie anschließen. Diese hat die Eliminierung disseminierter Tumorzellen zum Ziel und soll dadurch das Auftreten von Fernmetastasen und die Rate lokoregionärer Rezidive senken. Laut der aktuellen S3-Leitlinie wird derzeit die postoperative adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter RCHT sogar unabhängig vom postoperativen Tumorstadium empfohlen ^[11]. Das bedeutet, dass auch bei kompletter Remission oder UICC- Stadium I und II diese Therapie indiziert ist. Grundlage dieser Empfehlung waren die Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie sowie der FFCD-9203-Studie, bei denen die adjuvante Chemotherapie obligat nach präoperativer Radiochemotherapie erfolgte. ^[11]

1.6.3 Neoadjuvante Therapie

Unter einer neoadjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie versteht man eine präoperative Strahlenbehandlung. Das Ziel dieser Behandlung ist die weitestgehende Tumorzellreduktion, um dadurch eine Tumorverkleinerung („Downsizing“) zu erreichen. Hierdurch lässt sich mitunter auch eine Überführung des Tumors in ein niedrigeres T-Stadium ("Downstaging") erzielen. Man verspricht sich davon eine Verbesserung der Operationsbedingungen, eine Erhöhung der R0-Resektabilität sowie bei tief sitzenden Tumoren eine Erhöhung der Rate sphinktererhaltender Operationen. Mitunter gelingt es hierdurch auch, einen primär nicht operablen Tumor doch noch in einen operationsfähigen Befund zu überführen. Durch Einführung von speziellen Lagerungs- und Bestrahlungsplanungstechniken konnte die Nebenwirkungsrate in den letzten Jahren deutlich reduziert werden.

Laut aktueller S3-Leitlinie ^[11] ist eine neoadjuvante Therapie in den UICC Stadien II und III indiziert, während sie im Stadium I keinen zusätzlichen Nutzen birgt.

Grundsätzlich sind zwei unterschiedliche Schemata der neoadjuvanten Therapie zu unterscheiden. Entweder erfolgt eine hochdosierte Kurzzeit-Radiotherapie (normalerweise 5x 5 Gy innerhalb einer Woche, in der vorliegenden Studie jedoch 2x täglich Bestrahlung mit insgesamt 10x 2,9 Gy) innerhalb einer Woche und unmittelbar anschließender Operation. Hiervon verspricht man sich vor allem eine (vorübergehende) Devitalisierung von Tumorzellen, wodurch das Risiko einer intraoperativen Zellverschleppung gesenkt werden soll. Alternativ kann eine Langzeit-Radiochemotherapie (1x täglich Bestrahlung mit 28x 1,8 Gy) mit mehrwöchigem Intervall bis zur Operation erfolgen. Im Vordergrund steht hierbei eher die Tumorremission bzw. ein Downstaging, was zur verbesserten Resektabilität bzw. zu verringerter Radikalität (Sphinktererhalt) führen soll ^[29,30].

Zwar ist die grundsätzliche Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie in den genannten Tumorstadien unbestritten. Unklar ist jedoch, ob eine der genannten Modalitäten (Langzeit- vs. Kurzzeittherapie) dem jeweils anderen Therapieschema überlegen ist. So wird beispielsweise gemäß der US-amerikanischen Leitlinie (US NCCN guideline) eine Langzeit-Radiochemotherapie mit 45-50 Gy und verzögerter Operation für sämtliche Patienten empfohlen. Die deutsche Leitlinie hingegen nimmt hiervon Patienten aus, bei denen ein Downstaging nicht intendiert ist. Diese Patienten werden anstelle dessen mit einer Kurzzeittherapie behandelt. In Großbritannien wird grundsätzlich eine Kurzzeittherapie favorisiert (UK NICE guideline). Ausgenommen hiervon sind Tumore, die erst durch eine Verkleinerung mittels Langzeittherapie kurativ resektabel sind.

Unabhängig vom Therapieschema konnte in verschiedenen Studien die Verringerung der lokalen Rezidivraten (Tumorkontrolle) sowie die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch neoadjuvante Therapie gezeigt werden ^[26,27,31].

Neben der lokalen Tumorkontrolle sowie der Überlebenszeit ist aber auch die Frage nach der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung für die Patienten. Diese wurde in vielen Studien jedoch nicht erfasst.

1.7 Nachsorge

Im Rahmen der tumorspezifischen Nachsorge kommen neben den klinischen Verlaufskontrollen je nach Tumorstadium folgende apparative Untersuchungen zum Einsatz:

- Labordiagnostik: Differentialblutbild zur Erkennung chronischer intestinaler Blutverluste, Leberenzyme zur Beurteilung der Syntheseleistung, Tumormarker CEA zur Früherkennung bzw. Verlaufsbeurteilung eines Lokalrezidivs und von Metastasen
- Endoskopie: Beurteilung des verbliebenen Dickdarmes hinsichtlich Zweittumoren und Anastomosenrezidive
- Sonographie und CT: Nachweis von Lokalrezidiven, Lebermetastasen und Aszites

Entsprechend der aktuell gültigen S3-Leitlinie gestaltet sich die Tumornachsorge wie folgt ^[11]: Bei Patienten mit frühem Tumorstadium (UICC I) ist nach R0-Resektion aufgrund der geringen Rezidivrate und der günstigen Prognose keine regelmäßige Nachuntersuchung notwendig. Zu empfehlen ist hier eine Koloskopie nach zwei und fünf Jahren, welche der Früherkennung von Zweittumoren dient (siehe Tab. 3). Nach dem 5. Jahr sollte alle drei Jahre eine Koloskopie erfolgen.

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				+			+
Koloskopie ¹				+			+
¹ 3 Monate postoperativ, sofern präoperative Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich war							

Tab. 3: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium I.

Bei Patienten mit Tumoren der Stadien II und III werden engmaschigere Nachsorgeuntersuchungen empfohlen (siehe Tab. 4). Nach dem 5. Jahr sollte auch hier alle drei Jahre eine Koloskopie erfolgen.

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Rekto- / Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+ ¹	+ ¹	+ ¹		+ ²	+ ²	
Koloskopie				+			+
Computertomographie	3 Monate nach Abschluß der Therapie						
¹ nach adjuvanter Strahlen-/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive							
² 3 Monate postoperativ, sofern präoperative Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich war							

Tab. 4: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium II und III.

2 Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankengeschichten von 131 Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III aufgearbeitet. Das gesamte Patientenkollektiv wurde im Zeitraum von 1999 bis 2008 an der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg neoadjuvant therapiert. Ein großer Anteil der Patientendaten wurde bis 2004 den schriftlichen Krankenakten und ab 2004 der SAP-basierten elektronischen Krankenakte der Universitätsklinik Würzburg entnommen.

Zunächst wurden die allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und körperlicher Allgemeinzustand erfasst. Letztere Angaben wurden mit Hilfe des Body Mass-Index (BMI) und des Karnofsky-Index stratifiziert.

Der BMI beschreibt das Verhältnis von Körpermasse (kg) zum Quadrat der Körpergröße (m²). Da der BMI weder Geschlecht, Statur noch die individuelle Gewebeverteilung (Fett, Muskulatur,...) berücksichtigt, dient er lediglich als grober Richtwert. Für entsprechende Altersstufen existieren Normwerte, anhand derer eine Beurteilung von Normal-, Unter- oder Übergewichtigkeit möglich ist ^[32].

Der Karnofsky-Index dient der Einschätzung des Allgemeinzustandes und des Aktivitätsniveaus von Patienten mit maligner Grunderkrankung. Die Skala reicht von 100 Prozent (keine Beschwerden, keine Einschränkung) bis 0 Prozent (Tod). Neben der Tumorklassifikation (TNM, UICC) kann dieser Index als zusätzlicher Parameter zur Prognosestellung und ggf. Therapieentscheidung herangezogen werden ^[33].

Weiterhin wurden die tumorspezifischen Daten erhoben, insbesondere das Datum der Primärdiagnosestellung sowie die Untersuchungsmethoden im Rahmen des Tumorstagings. Hierbei wurde die Histologie des Tumors betrachtet und es fand eine TNM-Klassifizierung sowie die Zuordnung zu einem Tumorstadium (UICC) statt. Da sich die Staging-Befunde von den postoperativen Befunden unterscheiden können,

insbesondere wenn zusätzlich zur Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde, werden die TNM-Einstufungen im Allgemeinen wie folgt gekennzeichnet:

cTNM	klinisches TNM
pTNM	pathologisches TNM (postoperativ)
ypTNM	pathologisches TNM (nach neoadjuvanter RCTh und OP)

Da das gesamte Patientenkollektiv die neoadjuvante Radiochemotherapie monozentrisch in der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg erhielt, war zu allen 131 Patienten das exakte Therapieprotokoll mit Art der Chemotherapie, Gesamtstrahlendosis sowie Anzahl und Verteilung der einzelnen Zyklen verfügbar. In diesem Zusammenhang wurden auch die Nebenwirkungen der Bestrahlung aufgenommen und in bestimmte Schweregrade, je nach Intensität und Häufigkeit des Auftretens, eingeteilt.

Zu den entscheidenden Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie zählen das Auftreten von Durchfall und Übelkeit, entzündliche Läsionen der Schleimhaut (Mukositis) und pathologische Veränderungen im Blutbild (z.B. Leukopenie). Diese Parameter wurden mittels CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Events) in bestimmte Schweregrade eingeteilt ^[34].

Bei einem Teil der Patienten wurde zusätzlich zur neoadjuvanten Therapie und Operation die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie gestellt. Auch die Daten dieser Patienten wurden erfasst.

Da bei einigen Patienten lediglich die neoadjuvante Radiochemotherapie in der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg durchgeführt wurde und die Operation und Nachsorge in den jeweiligen zuweisenden Kliniken stattfand, mussten die entsprechenden weiteren Daten durch telefonische Kontaktaufnahmen und Sichtung der Krankenunterlagen in den auswärtigen Kliniken ergänzt werden. Diese Daten wurden anhand eines Evaluationsbogens unter Berücksichtigung des operativen und postoperativen Vorgehens mit den jeweiligen Nebenwirkungen und Komplikationen erfasst.

Bei Patienten, deren gesamte Therapie, also Radiochemotherapie und Operation, in der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurde, die sich im weiteren Verlauf jedoch nicht mehr in domo vorstellten, wurden die fehlenden Daten nach Möglichkeit von den Zuweisern bzw. den Hausärzten erhoben. Hierfür wurde ebenfalls ein Fragebogen mit Angaben zu eventuell aufgetretenen Rezidiven, Metastasen, Nebenwirkungen und Ergebnissen der jeweils letzten Tumornachsorgeuntersuchung verschickt.

Zudem wurden mittels zweier Patientenfragebögen (siehe Abb. 2 und 3) und bei fehlender Resonanz auch mittels telefonischen Befragungen die Daten zur posttherapeutischen Lebensqualität ermittelt. Die beiden Fragebögen, der QLQ-C30 und der QLQ-CR29, wurden von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) entwickelt und dienen der Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Onkologie ^[35].



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?
- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |

Abb. 2: QLQ-C30 Fragebogen zur posttherapeutischen Lebensqualität.



EORTC QLQ – CR29

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäß/Anusbereich/Rektum?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
39. Befand sich Schleim in Ihrem Stuhlgang?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie aufgrund Ihrer Behandlung Haarausfall?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
44. Haben Sie sich Sorgen über Ihr Gewicht gemacht?	1	2	3	4
45. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
46. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
47. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
48. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)? (Zutreffendes bitte ankreuzen)	ja		nein	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
<u>Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte NUR, WENN SIE EINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten weiter unten fort:</u>					
49.	Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
51.	War die Haut um Ihr Stoma wund?	1	2	3	4
52.	Gab es im Tagesverlauf häufige Beutelwechsel?	1	2	3	4
53.	Fanden während der Nacht häufige Beutelwechsel statt?	1	2	3	4
54.	War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4

<u>Beantworten Sie die folgenden Fragen NUR, WENN SIE KEINEN STOMABEUTEL TRAGEN:</u>					
49.	Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie wunde Haut in Ihrem Analbereich?	1	2	3	4
52.	Gab es im Tagesverlauf häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
53.	Gab es während der Nacht häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
54.	Waren Ihnen die Stuhlgänge peinlich?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
<u>Nur für Männer:</u>					
56.	Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4
<u>Nur für Frauen:</u>					
58.	Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
59.	Verspürten Sie Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs?	1	2	3	4

Abb. 3: QLQ-CR29 Fragebogen zur posttherapeutischen Lebensqualität.

2.2 Statistik

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert und zur weiteren Verarbeitung in das Microsoft Excel Format überführt. Bei dichotom zu beantwortenden Fragen ("ja/nein") erfolgte eine binäre Verschlüsselung ("1/0"). Dies betraf vornehmlich die objektiven klinischen Ergebnisse, beispielsweise das Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen. Bei den Fragebögen zur Lebensqualität wurden Ordinalskalen mit Rangzahlen von 1 bis 4 verwendet (siehe Abb. 2 und 3). Die statistischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Statistics durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Testmethoden verwendet, die im Folgenden erläutert werden.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode verwendet.

Zum Vergleich eines Parameters zwischen zwei Gruppen kam der ungepaarte t-Test zum Einsatz, sofern eine Normalverteilung der Messwerte vorlag. Bei nicht normalverteilten Messwerten wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewendet. Wenn drei oder mehrere Gruppen zu vergleichen waren, wurde der U-Test durch die unifaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzt.

Die Kendallsche Rangkorrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass Werte ohne vorgegebene Reihenfolge nicht korreliert werden können. D.h. die Werte, die in der Kendallschen Rangkorrelation verwendet werden, müssen zumindest eine Rangreihenfolge besitzen wie z.B. eine Einteilung in unterschiedliche Schweregrade.

Die Diagramme zu den rezidiv- und metastasenfren Intervallen sowie die Überlebenskurven wurden mittels Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier erstellt. Mit diesem Verfahren ist auch der Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen möglich. Bei Vorhandensein von zwei Gruppen wurde der log-rank Test angewendet. Lagen mehr als zwei Gruppen mit einer Rangreihenfolge vor, dann kam zusätzlich der Test auf Trend nach Tarone zum Einsatz.

Die Parameter, bei denen in der univariaten Analyse ein Einfluss auf die rezidiv- und metastasenfreen Intervalle bzw. auf die Überlebenszeit ermittelt wurde, wurden in die multivariate Überlebensstatistik nach Cox eingesetzt.

Bei allen Tests wurde ein $p=0,05$ als signifikant festgelegt. Die verschiedenen Signifikanzniveaus wurden mit Sternchen gekennzeichnet ($p<0,05$ mit *, $p<0,01$ mit ** und $p<0,001$ mit ***).

3 Fragestellung

Zur Behandlung des Rektumkarzinoms existieren unterschiedliche therapeutische Protokolle. Man ist sich zwar einig über die Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit nachfolgender chirurgischer Intervention bei Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der Stadien UICC II und III, jedoch werden die beiden Möglichkeiten einer solchen neoadjuvanten Therapie, nämlich einer Kurzzeit- oder einer Langzeitbestrahlung, widersprüchlich diskutiert und zentrumsspezifisch durchgeführt. Unbeantwortet ist bisher die Frage, welche Patienten von der im Allgemeinen belastenderen Langzeittherapie profitieren und welche Patienten möglicherweise übertherapiert werden.

Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde eine neoadjuvante Langzeit-Radiochemotherapie in der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg angewandt. Ziel dieser retrospektiven Untersuchungen war die Aufarbeitung der Therapieergebnisse anhand von 131 Patientenakten. Hierzu wurden die Parameter allgemeine Überlebenszeit der Patienten, das krankheitsfreie Überleben, die lokale Tumorkontrolle sowie die Kontrolle von Metastasen herangezogen.

Neben der Wirksamkeit einer Therapie sind aber auch die Nebenwirkungen einer neoadjuvanten Behandlung sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität nach Beendigung der Therapie von großer Bedeutung für die Patienten. Daher sollten die Auswirkungen auf die Lebensqualität nach Abschluss der Therapie anhand von Lebensqualität-Fragebögen untersucht werden.

Darüber hinaus sollten die erhobenen Daten die Grundlage für den monozentrischen Vergleich der beiden neoadjuvanten Therapiemodalitäten innerhalb der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg liefern.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription des Patientenkollektivs

Die Studie umfasste ein Kollektiv von 131 Patienten im Alter von 38 bis 83 Jahren (vollendete Lebensjahre). Das mittlere Alter betrug $63,7 \pm 11,1$ Jahre, der Altersmedian war 65,5 Jahre mit einem 68%-CI von 52,1 bis 75,0 Jahren. Die größte Gruppe bildeten die Patienten der Altersstufen zwischen 55 und 80 Jahren mit einem Anteil von 74%. Der Altersgipfel lag erwartungsgemäß zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr. Nur insgesamt 8% der Patienten waren bei der Primärdiagnose jünger als 45 Jahre, Patienten unter 40 Jahren waren sehr selten (siehe Abb. 4).

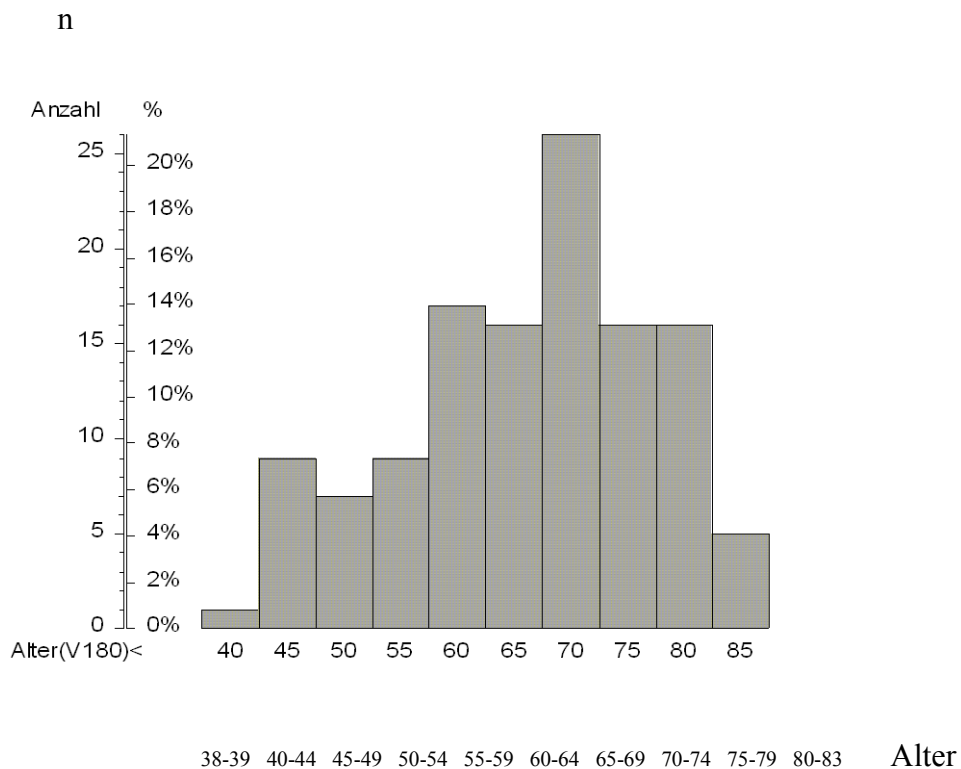


Abb. 4: Alter der n=131 Patienten. Numerische und prozentuale Verteilung der Altersgruppen.

87 (66%) der Patienten waren männlich und 44 (34%) weiblich. Zwischen den Geschlechtern war kein signifikanter Altersunterschied zu erkennen.

Die Verteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich Karnofsky-Index (n=124 Patienten) und BMI (n=119 Patienten) ist Abb. 5 zu entnehmen. Nicht von allen 131 Patienten wurden diese Daten erhoben. Zwischen beiden besteht keine Korrelation, d.h. dass beispielsweise Patienten mit schlechtem Karnofsky-Index nicht etwa besonders dick oder besonders dünn waren. Jedoch bestand eine positive Korrelation zwischen Karnofsky-Index und dem Alter der Patienten ($\tau=-0,30$, $p<0,000005^{***}$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Dagegen bestand kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Alter der Patienten.

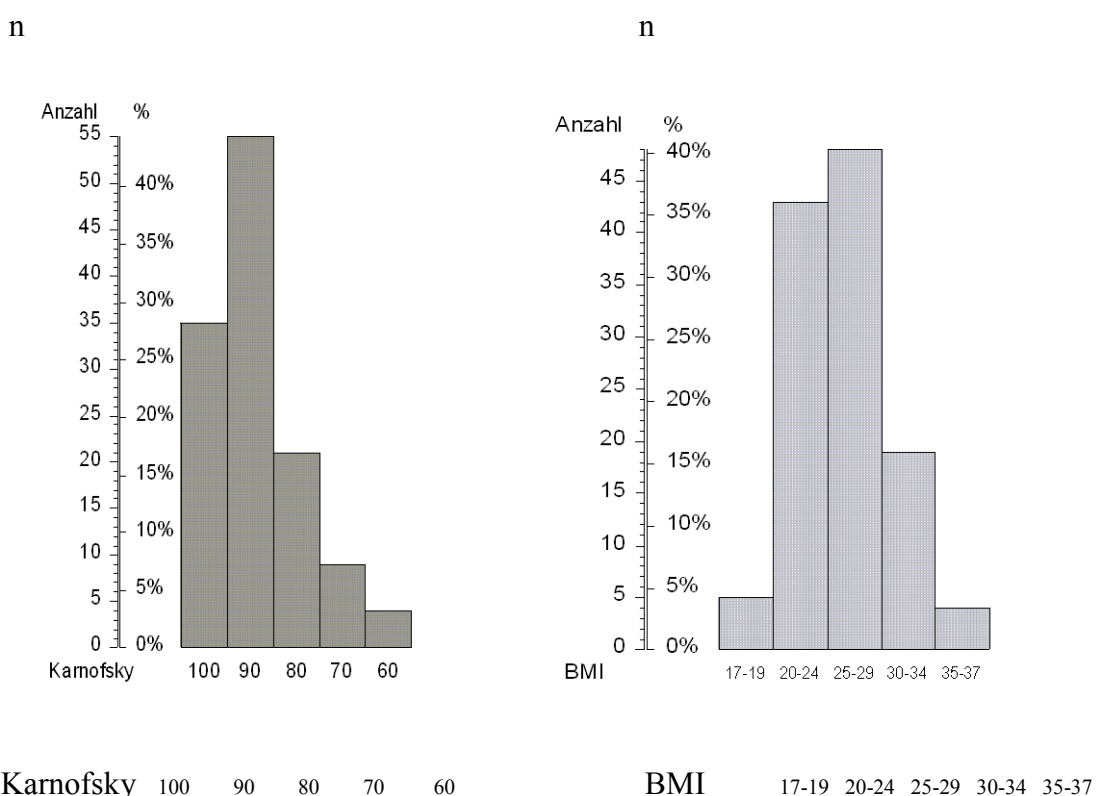


Abb. 5: Karnofsky-Index und BMI des Patientenkollektivs, jeweils numerische und prozentuale Verteilung.

4.2 Tumorstaging

Als Staging-Verfahren kamen vorwiegend die allgemein empfohlenen Untersuchungen zum Einsatz, nämlich die abdominelle Computertomographie, die abdominelle Sonographie und die Endosonographie. Die Röntgen-Thorax-Aufnahme als Basisuntersuchung zur Abklärung etwaiger Lungenmetastasen wurde bei 77 Patienten

(59%) durchgeführt. Nur in seltenen Fällen wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt (siehe Tab. 5).

Staginguntersuchung		n	%
Röntgen Thorax	ja	77	58,8
	nein	54	41,2
Abdominelle Sonographie	ja	87	66,4
	nein	44	33,6
Abdominelle Computertomographie	ja	122	93,1
	nein	9	6,9
Endosonographie	ja	98	74,8
	nein	33	25,2
Magnetresonanztomographie	ja	34	26,0
	nein	97	74,0

Tab. 5: Art der durchgeführten Staginguntersuchungen bei n=131 Patienten.

4.3 Tumorlokalisierung und Tumorhistologie

Bei 97 Patienten (76%) waren die Karzinome im unteren Rektumdr Drittel lokalisiert, gefolgt von 28 Patienten (22%) mit Lokalisation im mittleren Drittel. In 3 Fällen (2%) traten sie im oberen Rektumdr Drittel auf. Bei 3 Patienten waren keine Angaben zur Lokalisation verfügbar. Diese Patienten wurden von den Berechnungen zur Tumorlokalisierung ausgeschlossen.

Mit einer Anzahl von 121 (93%) handelte es sich mehrheitlich um Grad 2 Adenokarzinome. Hoch differenzierte (Grad 1, n=3) sowie geringgradig differenzierte (Grad 3, n=6) Karzinome traten selten auf (siehe Tab. 6).

Bei 5 Patienten (4%) wurde im Rahmen der Staginguntersuchungen eine Infiltration von Nachbarorganen (cT4) festgestellt.

		n	%
Lokalisation	oberes Drittel	3	2,3
	mittleres Drittel	28	21,9
	unteres Drittel	97	75,8
	keine Angabe	3	-
Grading	1	3	2,3
	2	121	93,1
	3	6	4,6
	keine Angabe	1	-

Tab. 6: Lokalisation von n=128 Rektumkarzinomen und Differenzierungsgrad von n=130 Rektumkarzinomen.

4.4 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Bei 100 Patienten (76%) lag ein T3 Tumor vor. Der häufigste Lymphknotenbefund war N1 (n=90, 69%), gefolgt von N0 (n=25, 19%) und schließlich N2 (n=16, 12%). Bei 9 Patienten (7%) waren Fernmetastasen vorhanden. Diese traten vor allem in der Leber (n=4) auf, 2 Patienten hatten sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen (siehe Tab. 7).

Mit 96 Patienten (73%) war das UICC-Stadium III das häufigste Tumorstadium zum Zeitpunkt der Primärdiagnosestellung. Dieser hohe Anteil erklärt sich vor allem durch die große Anzahl an Patienten mit zumindest einer N1 Situation (wenigstens ein befallener Lymphknoten).

		n	%
cT	T2	7	5,3
	T3	100	76,3
	T4	24	18,3
cN	N0	25	19,1
	N1	90	68,7
	N2	16	12,2
cM	M0	122	93,1
	M1	9	6,9
Lokalisation von M	hepatisch	4	44,4
	extrahepatisch	3	33,3
	hepatisch und extrahepatisch	2	22,2
UICC-Stadium	II	26	19,9
	III	96	73,3
	IV	9	6,9

Tab. 7: TNM-Klassifikation und UICC-Stadium bei Primärdiagnosestellung der n=131 Patienten sowie Lokalisation der Fernmetastasen bei n=9 Patienten.

4.5 Radiochemotherapie

125 der 131 Patienten wurden entsprechend dem Standardverfahren (siehe 1.6.3) in Bauchlage mittels Lochbrett bestrahlt. Nach dem aktuellen Therapieverfahren ist eine Gesamtdosis von annähernd 50 Gray indiziert, welche dementsprechend bei 103 Patienten appliziert wurde. Bei 28 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen diese Gesamtdosis nicht eingehalten werden, sodass es hier zu Abweichungen (Minimum 43,2 Gy, Maximum 54 Gy) kam.

Mit einer Anzahl von 97 war die 5-FU Dauerinfusion die am häufigsten angewendete Art der Chemotherapie, gefolgt von 5-FU / Oxaliplatin bei 32 Patienten. Unabhängig von der Art der Chemotherapie war in 14 Fällen eine Dosisreduktion notwendig, meist im Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Tab. 8).

		n	%
Bauchlage, Lochbrett	ja	125	95,4
	nein	6	4,6
Anzahl Fraktionen	28	94	72,3
	27	12	9,2
	andere	25	18,5
Einzeldosis [Gy]	1,8	127	97,0
	2	3	2,3
	fehlende Angabe	1	0,8
Gesamtdosis [Gy]	50,4	103	79,2
	andere	28	20,8
Chemotherapie	5-FU Bolusinfusion	2	1,5
	5-FU Dauerinfusion	97	74,1
	5-FU / Oxaliplatin	32	24,4
Anzahl Zyklen	1	2	1,5
	2	116	88,5
	4	4	3,1
	fehlende Angabe	9	6,9
Dosisreduktion	ja	14	10,7
	nein	117	89,3

Tab. 8: Lagerung der Patienten, Dosis und Art der Radio-Chemotherapie sowie Anzahl der Zyklen.

4.6 Toxizität der Radiochemotherapie

Die typischen Nebenwirkungen einer Radiochemotherapie von Rektumkarzinomen sind in Tab. 9 aufgeführt. Von den insgesamt 131 Patienten traten bei 31 Patienten keinerlei toxische Begleiterscheinungen auf. Demnach waren es 100 Patienten, bei denen mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Diese hohe Anzahl lässt sich durch einen hohen Anteil der Patienten mit Diarrhö (Schweregrad 1) erklären. Wenn man die Patienten mit Schweregrad 1 außer Acht lässt, also nur Grad 2-5 zählt, sind es 87 Patienten (66,4%) ohne schwere Nebenwirkungen und 47 Patienten (33,6%) mit mittleren bis schweren Nebenwirkungen.

Diarrhö mit einem Schweregrad von 1 und 2 ^[35] war die häufigste Nebenwirkung (n=73), gefolgt von Veränderungen im Blutbild bei 41 Patienten. Hierbei handelte es sich meist um mehr oder minder ausgeprägte Panzytopenien. Übelkeit trat lediglich bei

25 Patienten auf. Nur in vereinzelt Fällen kam es zu Mukositis, Harnblasenentzündung sowie kardialen Auffälligkeiten.

Toxizität	Schweregrad	n	%
Durchfall	0	55	42,0
	1	47	35,9
	2	26	19,9
	3	3	2,3
Übelkeit	0	106	80,9
	1	23	17,6
	2	2	1,5
Harnblasenentzündung	0	128	97,7
	2	3	2,3
Mukositis	0	121	92,4
	1	6	4,6
	2	4	3,1
Blutbild	0	90	68,7
	1	35	26,7
	2	5	3,8
	4	1	0,8
Kardial	0	125	95,4
	1	3	2,3
	2	2	1,5
	4	1	0,8

Tab. 9: Toxizität der Radiochemotherapie bei n=131 Patienten.

4.7 Operation

4.7.1 Operationstechnik

Von den 131 Patienten wurde bei 83 (67%) eine TAR (tiefe anteriore Resektion) und bei 40 (32%) eine APR (abdomino-perineale Rektumexstirpation) durchgeführt. 7 Patienten (5%) wurden nicht operiert (siehe Tab. 10). Bei 99 Patienten von den 124 operierten Patienten wurde ein Anus praeternaturalis (AP) angelegt. Zum Zeitpunkt der Befragung ist dieser bei 56 Patienten (45%) bereits zurückverlagert worden.

Ergebnisse

		n	%
Operationstechnik	APR	40	32,3
	TAR	83	66,9
	fehlende Angabe	1	0,8
	keine Operation	7	-
Anus praeternaturalis	nein	25	20,2
	ja, bestehend	43	34,7
	rückverlagert	56	45,2
	keine Operation	7	-

Tab. 10: Art der Operationstechnik und Häufigkeit einer Anus praeternaturalis Anlage bei n=124 operierten der insgesamt n=131 Patienten.

4.7.2 Kliniken

Der Großteil der Patienten, nämlich 36 (29%), wurden im Zentrum für operative Medizin (ZOM) der Universitätsklinik Würzburg operiert. Die restlichen Patienten wurden in umliegenden Kliniken operativ versorgt (siehe Tab. 11).

Klinik	n	%
ZOM (Zentrum operativer Medizin) Würzburg	36	29,0 %
Städtisches KH Wertheim	24	19,4 %
Missionsärztliche Klinik Würzburg	17	13,8 %
Caritas KH Bad Mergentheim	11	8,9 %
Juliusspital Würzburg	9	7,3 %
Klinikum Main-Spessart	8	6,5 %
Klinik Kitzinger Land	7	5,7%
Andere	12	9,7 %
keine Operation	7	-

Tab. 11: Auflistung der an der operativen Therapie von n=124 Patienten beteiligten Kliniken.

4.8 Tumorlokalisation und Operationstechnik

Die Lokalisation des Tumors (Distanz ab ano) ist zum einen für die Operationstechnik ausschlaggebend. Zum anderen besteht aber auch ein Zusammenhang mit der Häufigkeit der Rückverlagerung eines Anus praeternaturalis.

4.8.1 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Operationstechnik

Bei den mittels APR operierten Patienten war die Distanz ab ano signifikant kürzer, im Mittel $3,87 \pm 2,05$ cm, als bei den mittels TAR operierten Patienten. Bei letzteren betrug diese Distanz im Mittel $5,94 \pm 2,81$ cm ($p=0,00002^{***}$ im U-Test nach Mann und Whitney).

4.8.2 Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Rückverlagerung

Bei denjenigen Patienten ($n=56$), bei denen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der AP bereits rückverlagert worden war, war die ehemalige Distanz des Tumors ab ano größer ($5,61 \pm 2,32$ cm) als bei den $n=42$ Patienten, bei denen der AP (noch) nicht zurückverlagert worden ist ($4,36 \pm 2,86$ cm). Der Unterschied war signifikant ($p=0,0028^{**}$ im U-Test nach Mann und Whitney, siehe Abb. 6).

Distanz ab ano (cm)

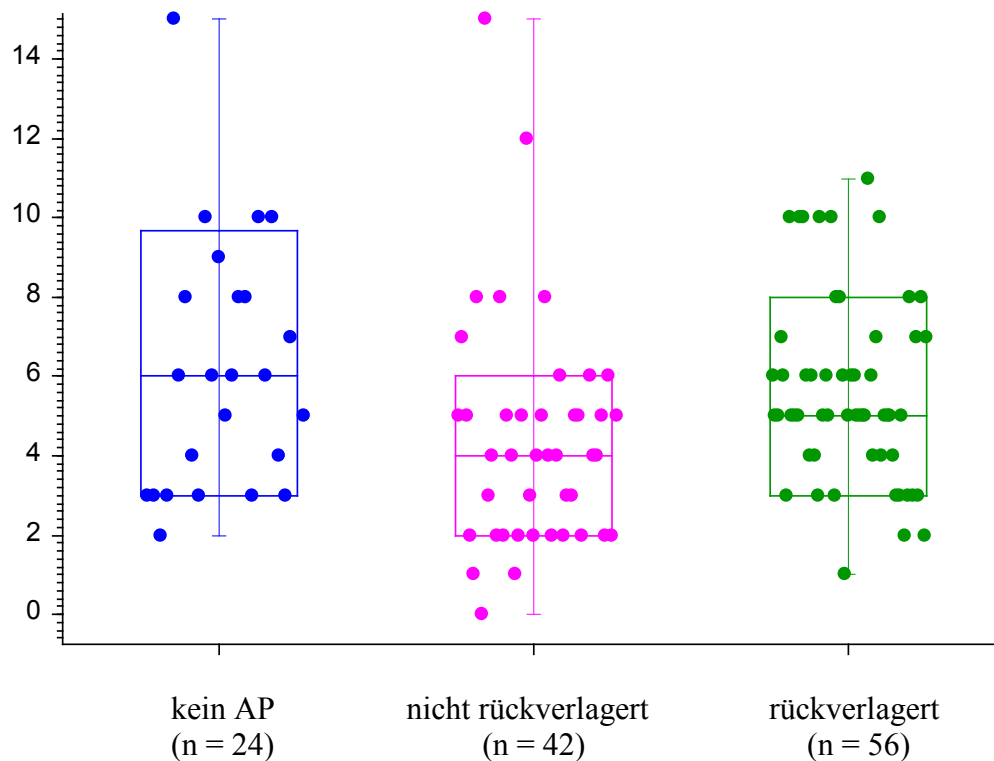


Abb. 6: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation (Distanz ab ano) und Vorhandensein bzw. Rückverlagerung eines AP. Die Boxen umfassen 68% der Patienten der jeweiligen Gruppe, die horizontale Linie in der Box zeigt den Median und die Whisker umfassen die Spanne.

4.9 Postoperative Stadien

Der überwiegende Teil der Tumore hatte ein posttherapeutisches Stadium ypT 3 (69 Patienten, 56%), gefolgt von ypT 2 (33 Patienten, 27%). Bei 13 Patienten konnte histologisch kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden (ypT 0). Nur in 3 Fällen wurde ein ypT 4 Stadium festgestellt.

Das häufigste N-Stadium war im Gegensatz zum präoperativen Staging eine N0 Situation (86 Patienten, 69%), gefolgt von einer N1 Situation (24 Patienten, 19%) bzw. einer N2 Situation (14 Patienten, 11%).

Von den 9 Patienten mit präoperativ diagnostizierten Metastasen (cM1, UICC IV) hatten 5 Patienten auch postoperativ Metastasen (yM1). Bei den anderen 4 Patienten wurden die Metastasen im Rahmen der Operation reseziert bzw. bildeten sich unter der Radiochemotherapie zurück. Bei diesen Patienten lag somit posttherapeutisch ein yM0 Stadium (UICC < IV) vor. Bei 3 Patienten kam es unter der Therapie zum Auftreten bzw. zum Erstdnachweis von Metastasen (Befundänderung von cM0 zu yM1).

Weiterhin fällt auf, dass bei den n=124 operierten Patienten zu 55% (68 Patienten) ein UICC-Stadium II und zu 23% (29 Patienten) ein UICC-Stadium III postoperativ vorlag. Prätherapeutisch hingegen ließen sich von dem Gesamtkollektiv (n=131 Patienten) nur 26 Patienten dem Stadium II und 96 Patienten dem Stadium III zuordnen.

Insgesamt kam es bei dem Vergleich von den präoperativen UICC-Stadien mit den postoperativen UICC-Stadien nach Operation bei 73 Patienten zu einem Downsizing, bei 45 Patienten zu keiner Veränderung des UICC-Stadiums und bei 6 Patienten kam es zu einer Progression.

Bezüglich des Differenzierungsgrades wurde bei der Mehrzahl der n=124 operierten Patienten (92 Patienten, 74%) ein G2 Tumor diagnostiziert.

Eine Tumordinfiltration von Lymphgefäßen (Lymphangiosis carcinomatosa, L1) konnte bei 19 der n=124 operierten Patienten nachgewiesen werden. 5 Patienten wiesen eine Gefäßinvasion des Tumors (V1) auf.

Der Resektionsgrad betrug bei 4 Patienten R1 und bei 3 Patienten R2. Bei der Mehrzahl der Patienten (105 Patienten, 85%) konnte jedoch der Tumor vollständig im Gesunden reseziert werden (R0 Resektion).

Zu beachten ist die teilweise recht hohe Anzahl fehlender Angaben zu G, L, V und R in den verfügbaren Krankenunterlagen (siehe Tab. 12).

Ergebnisse

		n	%
ypT	T0	13	10,5
	T1	6	4,8
	T2	33	26,6
	T3	69	55,6
	T4	3	2,4
ypN	N0	86	69,4
	N1	24	19,4
	N2	14	11,3
ypM	M0	116	93,5
	M1	8	6,5
	nur hepatisch	4	50,0
	extrahepatisch	3	37,5
	hepatisch und extrahepatisch	1	12,5
UICC-Stadium	0	10	8,1
	I	9	7,3
	II	68	54,8
	III	29	23,4
	VI	8	6,5
G	G1	6	4,8
	G2	92	74,2
	G3	20	16,1
	fehlende Angabe	6	4,8
L	L0	91	73,4
	L1	19	15,3
	fehlende Angabe	14	11,3
V	V0	105	84,7
	V1	5	4,0
	fehlende Angabe	14	11,3
R	R0	105	84,7
	R1	4	3,2
	R2	3	2,4
	fehlende Angabe	12	9,7

Tab. 12: Postoperative Tumorstadien und Tumorhistologien der n= 124 operierten Patienten.

4.10 Postoperative Komplikationen

Die am häufigsten auftretenden postoperativen Komplikationen sind in Tab. 14 dargestellt. Von den insgesamt n=124 operierten Patienten kam es bei 93 Patienten (75%) zu keinerlei Komplikationen, bei 31 Patienten (25%) traten überhaupt Komplikationen auf. Bei einzelnen Patienten traten auch mehrere Komplikationen gleichzeitig auf, sodass wir von n=42 Komplikationen bei 31 Patienten sprechen. Davon war die häufigste die Anastomoseninsuffizienz, die bei 12 Patienten (10%) auftrat, gefolgt von einem Ileus bei 7 Patienten (6%) und Wundheilungsstörungen bei 6 Patienten (5%). Bei jeweils 2 Patienten wurden eine Diarrhö sowie ein Platzbauch diagnostiziert. Zur Fistelbildung kam es bei 5 Patienten, wobei verschiedene Lokalisationen wie Dünndarm-, Blasen- und sakrale Fisteln auftraten (siehe Tab. 13). Zwei Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff. Diese beiden Ereignisse sind aufgrund des unmittelbaren zeitlichen Zusammenhangs als frühe postoperative Komplikationen zu werten (sog. 30-Tage-Mortalität). Weitere 5 Patienten verstarben innerhalb eines postoperativen Zeitraumes von 30-60 Tagen.

Komplikationen		n	%
Komplikationen überhaupt	nein	93	75,0
	ja	42 (bei 31 Pat.)	25,0
Wundheilungsstörungen	nein	118	95,2
	ja	6	4,8
Anastomoseninsuffizienz	nein	112	90,3
	ja	12	9,7
Ileus	nein	117	94,4
	ja	7	5,6
Sphinkterinsuffizienz	nein	123	99,2
	ja	1	0,8
Diarrhoe	nein	122	98,4
	ja	2	1,6
Fistel	nein	119	96,0
	ja	1	0,8
	sakrale Fistel	2	1,6
	Dünndarmfistel	1	0,8
	Blasenfistel	1	0,8
Platzbauch	nein	122	98,4
	ja	2	1,6
30-Tage-Mortalität	nein	122	98,4
	ja	2	1,6
Exitus letalis 30-60 Tage postop.	nein	119	96,0
	ja	5	4,0

Tab. 13: Art und Anzahl postoperativer Komplikationen der n=124 operierten Patienten.

4.10.1 Alter und Komplikationen

Die beiden Patienten mit Platzbauch waren mit $77,8 \pm 1,9$ Jahren signifikant älter ($p = 0,036^*$, U-Test nach Mann und Whitney) als die restlichen Patienten ($63,5 \pm 10,8$ Jahre). Die 5 innerhalb von 60 Tagen verstorbenen Patienten waren mit $73,7 \pm 7,6$ Jahren signifikant älter ($p = 0,025^*$, U-Test nach Mann und Whitney) als die Patienten, die 60 Tage überlebt hatten ($63,4 \pm 10,9$ Jahre). Ansonsten gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten einer anderen Komplikation. Auch gab es keine geschlechtsspezifischen Häufungen bestimmter Komplikationen.

4.10.2 Ernährungszustand und Komplikationen

Bei Patienten mit erhöhtem BMI traten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen und gehäuft, jedoch statistisch nicht signifikant, Anastomoseninsuffizienzen auf (siehe Tab. 14). Zwischen dem Ernährungszustand und dem Auftreten anderer Komplikationen bestand kein statistischer Zusammenhang.

Komplikation		n	BMI [$\text{kg} \times \text{m}^{-2}$]		p
			MW	ST	
Wundheilungsstörung	ja	6	29,8	4,2	0,041*
	nein	113	26,2	3,9	
Anastomoseninsuffizienz	ja	11	27,6	3,3	0,095
	nein	108	26,2	4,0	

Tab. 14: Zusammenhang zwischen BMI und postoperativen Komplikationen (MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney).

4.11 Postoperative Therapie

Von den 131 Patienten war bei 76 (58%) eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Bei 14 der 76 Patienten wurde diese, meist auf eigenen Wunsch, nicht durchgeführt. Bei 5 der 62 restlichen Patienten wurde die adjuvante Chemotherapie abgebrochen. Insgesamt wurde also bei 57 der 131 Patienten (43%) eine vollständige adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Bei jeweils 13 der 62 adjuvant therapierten Patienten wurde eine 5-FU Bolus- bzw. eine Folfox-Therapie durchgeführt. Bei 8 Patienten kam eine 5-FU Dauerinfusion zum Einsatz. Zu berücksichtigen ist, dass bei 28 Patienten die vollständigen Daten zur Art der Chemotherapie nicht ermittelt werden konnten (siehe Tab. 15).

		n	%
Indikation einer adjuvanten ChT	ja	76	58,0
	nein	55	42,0
Einleitung einer adjuvanten ChT	ja	62	47,3
	nein	69	52,7
Abbruch	ja	5	8,1
	nein	57	91,9
Therapieprotokoll	5-FU Bolus	13	21,0
	5-FU Dauerinfusion	8	12,9
	Folfox	13	21,0
	fehlende Angabe	28	45,2

Tab. 15: Durchführung und Art der adjuvanten Chemotherapie.

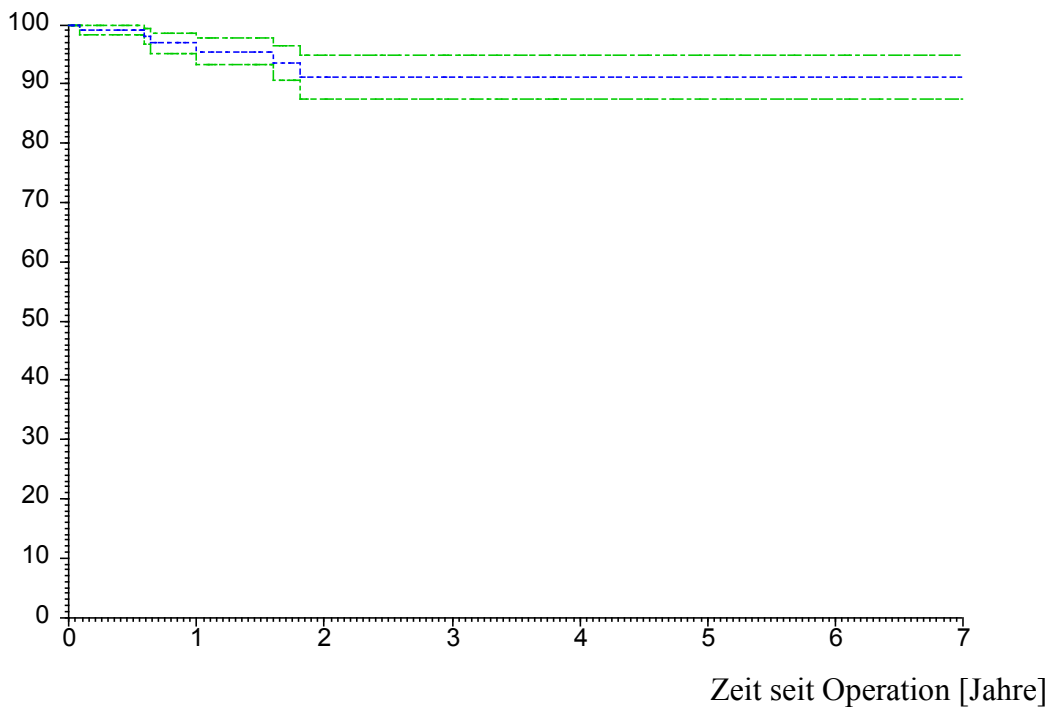
4.12 Klinisches Outcome

Im Folgenden wird auf das Auftreten von Lokalrezidiven, Metastasen sowie auf das Gesamtüberleben bzw. das krankheitsfreie Überleben der Patienten eingegangen. Dies sind die wichtigsten objektivierbaren klinischen Parameter, welche auch als Grundlage für den Vergleich der eigenen Ergebnisse (neoadjuvante Langzeittherapie) mit der neoadjuvanten Kurzzeittherapie (Parallelstudie) dienen sollen.

4.12.1 Auftreten von Lokalrezidiven

Das Auftreten eines Lokalrezidivs wurde durch Gewebeproben oder mittels Bildgebung (meist CT) gesichert. In der postoperativen bzw. posttherapeutischen (7 nichtoperierte Patienten) Nachbeobachtungsperiode reduzierte sich die Lokalrezidiv-Freiheitsrate innerhalb von einem Jahr von 100% (unmittelbar postoperativ) auf 95,4% und innerhalb von zwei Jahren auf 91,2% (siehe Tab. 16). In der weiteren Nachbeobachtungszeit von bis zu 7 Jahren kam es zu keiner weiteren Änderung dieser Befunde (siehe Abb. 7). Somit kam es insgesamt bei 6 der n=131 Patienten (5%) zu einem Lokalrezidiv.

Lokalrezidiv-Freiheitsrate [%]



Zeit [Jahre]	n Patienten in Beobachtung	Freiheitsrate [%]
0	131	100,0
½	99	99,2
1	68	95,4
2	36	91,2
5	7	91,2
10	0	91,2

Abb. 7, Tab. 16: Lokalrezidiv-Freiheitsrate (mittlere gepunktete Linie) nach Operation bzw. alleiniger RChT von n=131 Patienten. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch frei von Lokalrezidiven waren, geschätzt nach Kaplan und Meier. Die beiden äußeren Linien begrenzen deren 95%-Vertrauensbereich nach oben und unten.

4.12.2 Auftreten von Metastasen

Zum Nachweis von Fernmetastasen (nachfolgend vereinfachend als „Metastasen“ bezeichnet) wurde ebenfalls die histologische Untersuchung von Gewebeproben bzw. eine entsprechende Bildgebung (CT, MRT) herangezogen.

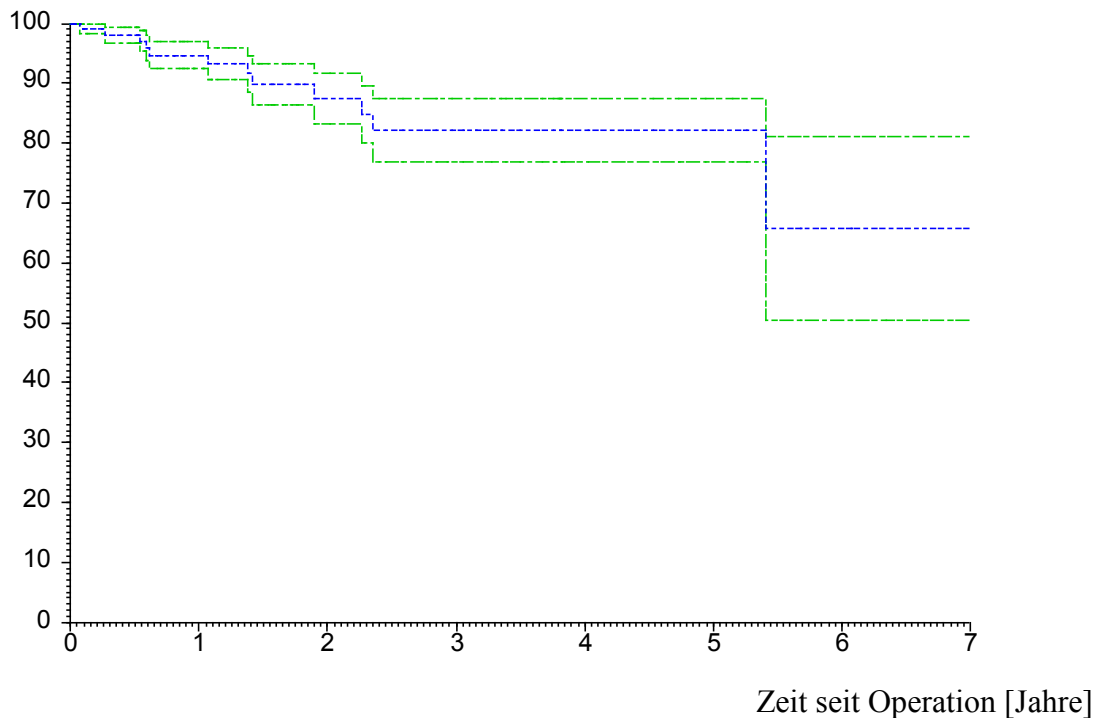
Bei insgesamt 15 von n=131 Patienten kam es nach der primären Diagnosestellung zu einem Auftreten von Metastasen. Bei 3 dieser Patienten wurden die Absiedlungen bereits unmittelbar postoperativ bzw. posttherapeutisch nachgewiesen (ypM1). Diese Fälle wurden somit als bereits präoperativ vorhandene Metastasen gewertet. Die Metastasen der 12 weiteren Patienten wurden erst im Rahmen der Tumornachsorge festgestellt.

Des Weiteren gab es 9 von n=131 Patienten, bei denen bereits präoperativ Fernmetastasen diagnostiziert wurden (cM1). Bei 4 dieser 9 Patienten wurden die Metastasen intraoperativ entfernt und waren postoperativ nicht mehr nachweisbar.

Somit ist nach erfolgter Therapie, d.h. zum Zeitpunkt Null der Nachuntersuchung, von 8 Patienten mit Fernmetastasen bzw. von 123 metastasenfremen Patienten auszugehen (siehe Tab. 17).

Die Metastasen-Freiheitsrate fällt im ersten Jahr nach abgeschlossener Therapie auf 94,7% und beträgt nach 5 Jahren nur noch 82,2% (siehe Abb. 8). Der nachfolgende Abfall ist statistisch nicht abgesichert, da die Anzahl nachbeobachteter Patienten im weiteren Verlauf sehr gering war. So waren z.B. nach 5,4 Jahren nur noch 5 Patienten in Beobachtung, bei einem davon wurde in dieser Nachbeobachtungszeit eine Metastase diagnostiziert, daher der große Abfall.

Metastasen-Freiheitsrate [%]



Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Freiheitsrate [%]
0	123	100,0
½	94	98,1
1	66	94,7
2	35	87,4
5	7	82,2
10	0	65,7

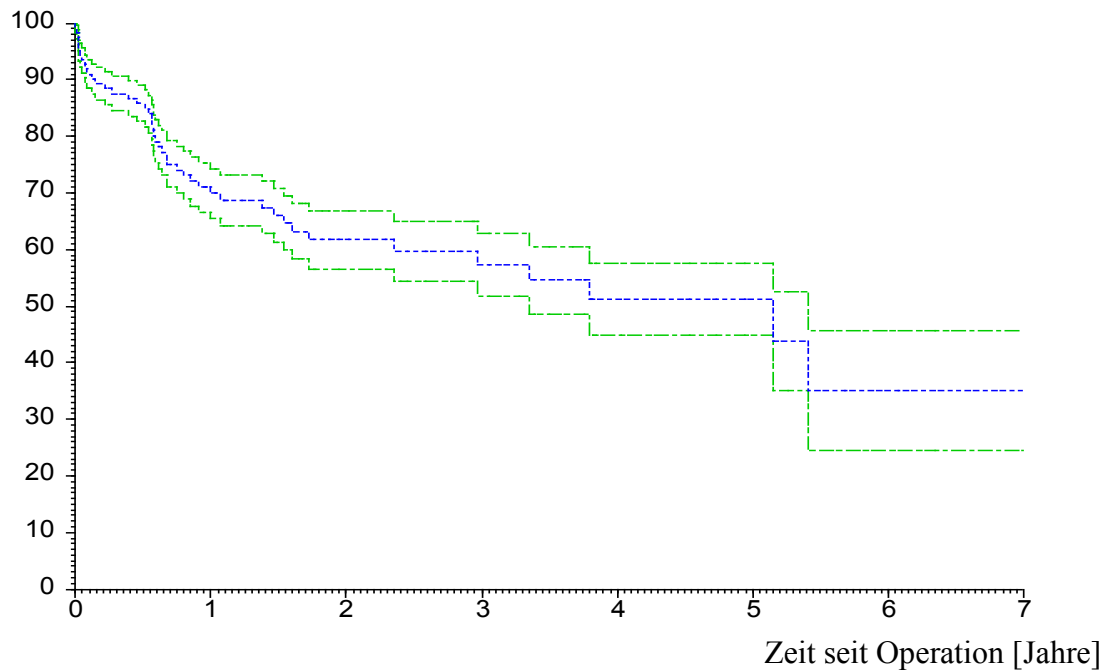
Abb. 8, Tab. 17: Metastasen-Freiheitsrate (mittlere gepunktete Linie) nach Therapie von n=123 primär metastasenfren Patienten. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch metastasenfren waren, geschätzt nach Kaplan und Meier. Die beiden äußeren Linien begrenzen deren 95%-Vertrauensbereich nach oben und unten.

4.12.3 Krankheitsfreies Überleben

Als krankheitsfrei wurden in der Nachbeobachtung diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen zum jeweiligen Zeitpunkt (posttherapeutisch oder postoperativ) weder ein Lokalrezidiv noch Metastasen aufgetreten sind. Zum Zeitpunkt Null trifft dies auf 123

der n=131 Patienten zu. Da die Rate der lokalen Tumorkontrolle sehr hoch und ab Jahr 2 konstant war (siehe Tab. 16), wurde das krankheitsfreie Überleben vor allem durch das Auftreten von Metastasen beeinflusst. Weiterhin hatten 5 der 6 Patienten mit Lokalrezidiv gleichzeitig Metastasen. (siehe Abb. 9, Tab. 18).

Krankheitsfreies Überleben [%]



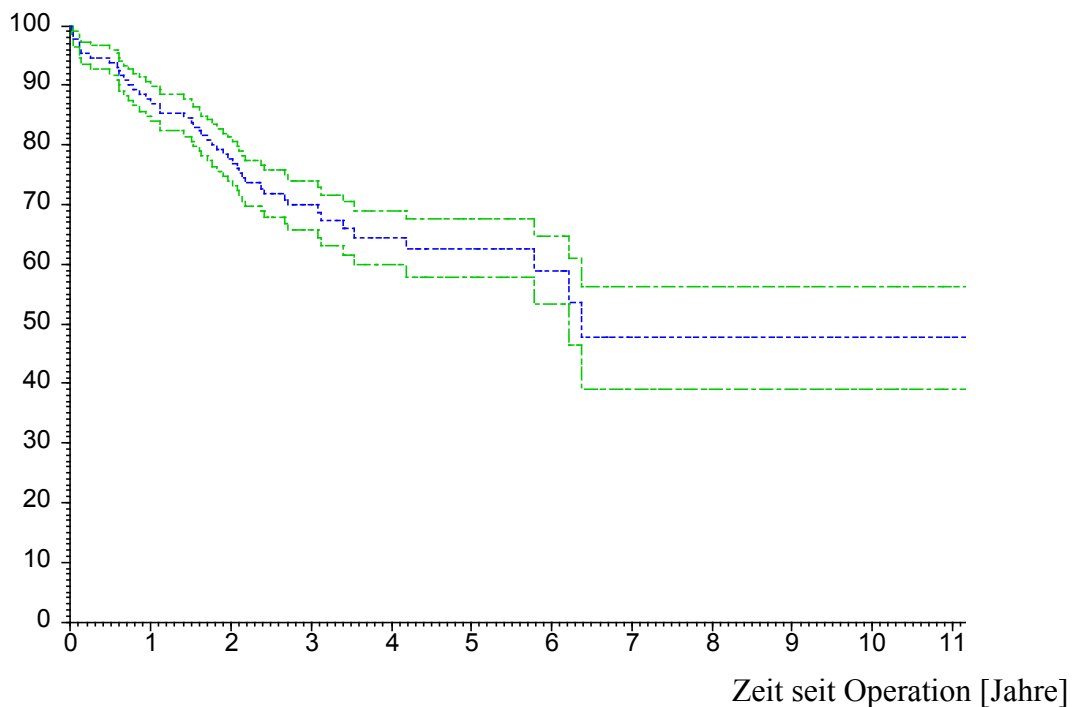
Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Freiheitsrate [%]
0	123	100,0
½	93	85,5
1	64	69,9
2	34	61,7
5	7	51,2
10	0	35,1

Abb. 9, Tab. 18: Krankheitsfreies Überleben (mittlere gepunktete Linie) von n=123 Patienten nach erfolgreicher Therapie. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch rezidiv- bzw. metastasenfrei waren, geschätzt nach Kaplan und Meier. Die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich nach oben und unten.

4.12.4 Gesamtüberleben der Patienten

Die Gesamtüberlebensrate gibt Aufschluss über die Anzahl der noch lebenden Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt und beginnt zum Zeitpunkt Null mit 100% (n=131 Patienten). In den ersten 2 Jahren des Nachbeobachtungszeitraumes fiel sie praktisch linear auf 77,6% ab (siehe Abb. 10). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben ab dem Therapiezeitpunkt betrug 62,7% (siehe Tab. 19). Der nachfolgende Abfall ist statistisch nicht abgesichert, da die Anzahl nachbeobachteter Patienten im weiteren Verlauf sehr gering war.

Überlebensrate [%]



Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Freiheitsrate [%]
0	131	100,0
½	123	93,9
1	112	87,0
2	97	77,6
5	27	62,7
10	3	47,7

Abb. 10, Tab. 19: Gesamtüberleben (mittlere gepunktete Linie) nach Operation bzw. alleiniger RChT von n=131 Patienten. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, geschätzt nach Kaplan und Meier. Die beiden äußeren Linien begrenzen deren 95%-Vertrauensbereich nach oben und unten.

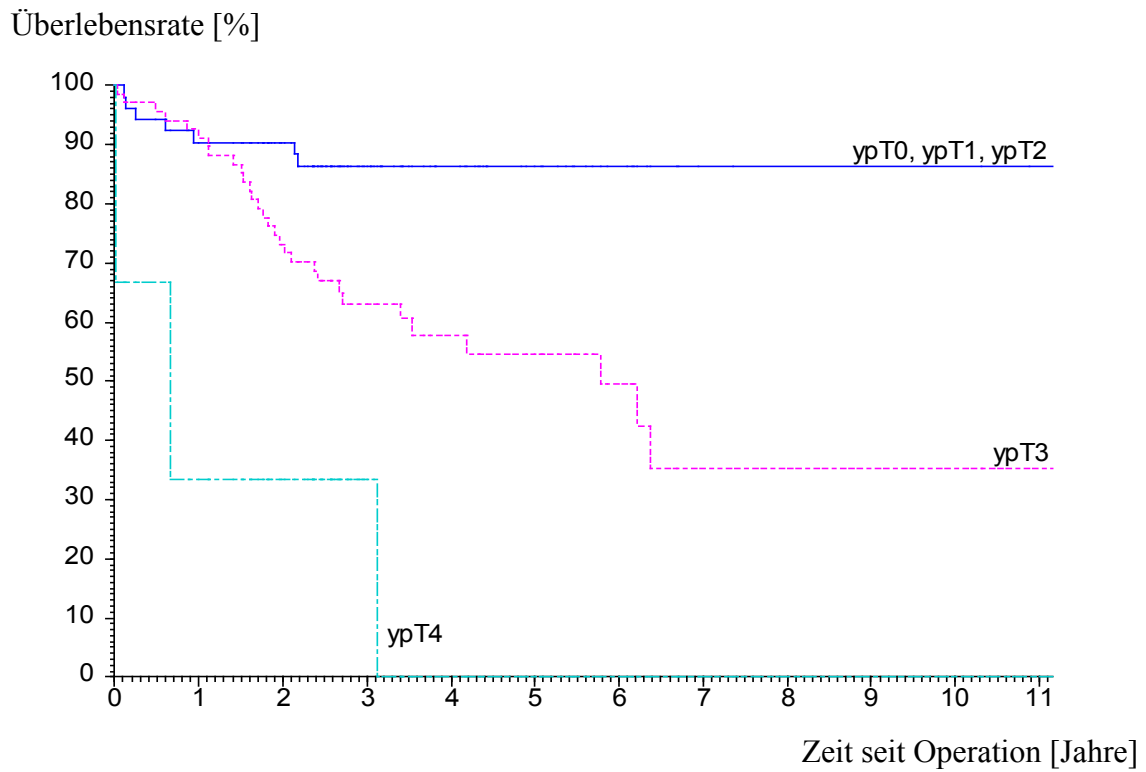
4.12.5 Stadienspezifische Überlebensrate

Die Überlebensrate steht im engen Zusammenhang mit den postoperativen yp-Stadien. Prognostisch entscheidende Parameter sind die Größe des Tumors, die lokale Tumordinvasion (ypT), das Vorliegen eines Lymphknotenbefalls (ypN) sowie insbesondere das Vorhandensein von Fernmetastasen (ypM).

Postoperatives ypT-Stadium

Die Auswirkung des postoperativen T-Stadiums auf die Überlebensrate ist in Abb. 11 dargestellt. Es zeigt sich, dass die Überlebensrate innerhalb von 2 Jahren bei ypT0-2 von 100% auf 90,4% fällt, während bei ypT3 ein Abfall auf 73,2% und bei ypT4 gar auf 33,3% zu verzeichnen ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den ypT0-2 Stadien 86,4%, gefolgt vom ypT3-Stadium mit 54,5%. Bei den Patienten mit ypT4-Tumoren beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 0% (siehe Tab. 20).

Vergleicht man die 3 Gruppen paarweise im log-rank-Test, ergeben sich signifikante Unterschiede: $p=0.0016^{**}$ (ypT0-2 mit ypT3), $p=0.000007^{***}$ (ypT0-2 mit ypT4), $p=0.0022^{**}$ (ypT3 mit ypT4). Auch im Test auf Trend nach Tarone ergeben sich hochsignifikante Unterschiede ($p=0.000095^{***}$).



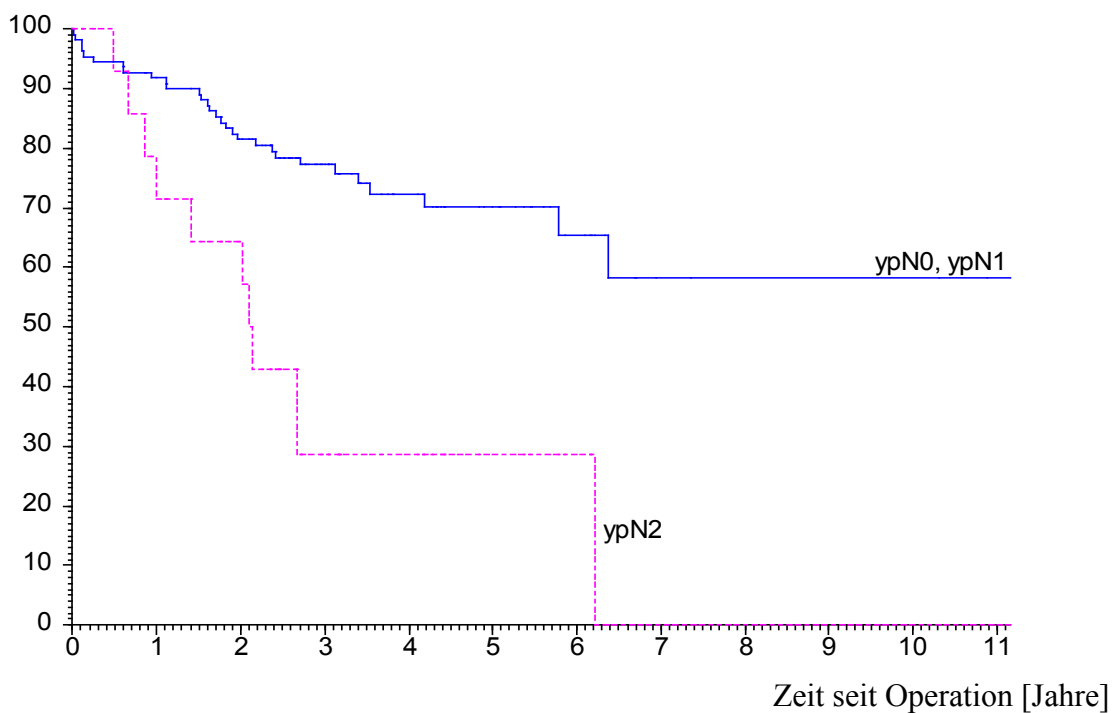
	Gesamt n = 124	ypT0-2 n = 52		ypT3 n = 69		ypT4 n = 3	
Jahre	n	n	%	n	%	n	%
0	124	52	100,0	69	100,0	3	100,0
½	117	49	94,2	66	95,6	2	66,7
1	109	47	90,4	61	91,2	1	33,3
2	94	45	90,4	48	73,2	1	33,3
5	26	12	86,4	14	54,5	0	0,0
10	3	2	86,4	1	35,4	0	0,0

Abb. 11, Tab. 20: Postoperative ypT-spezifische Überlebensrate von n=124 Patienten nach Kaplan und Meier.

Postoperatives ypN-Stadium

Die Auswirkung des postoperativen N-Stadiums auf die Überlebensrate ist in Abb. 12 dargestellt. Bereits nach einem Jahr sinkt die Überlebensrate auf 91,8% bei ypN0-N1 und auf 71,4% bei ypN2. Noch deutlicher ist diese Korrelation bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate: Nach 5 Jahren liegt die Überlebensrate für ypN0-N1 nahezu unverändert bei 70,3%, während sie bei einem ypN2-Stadium auf 28,6% abfällt. Von den n=14 Patienten mit ypN2-Stadium überlebte nur 1 Patient 5 Jahre nach der Operation. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit ypN0-1 58,3%, während kein Patient mit ypN2-Stadium diesen Zeitraum überlebte (siehe Tab. 21). Die Unterschiede zwischen ypN0-1 und ypN2 sind im log-Rank-Test hochsignifikant ($p=0.00016^{***}$).

Überlebensrate [%]



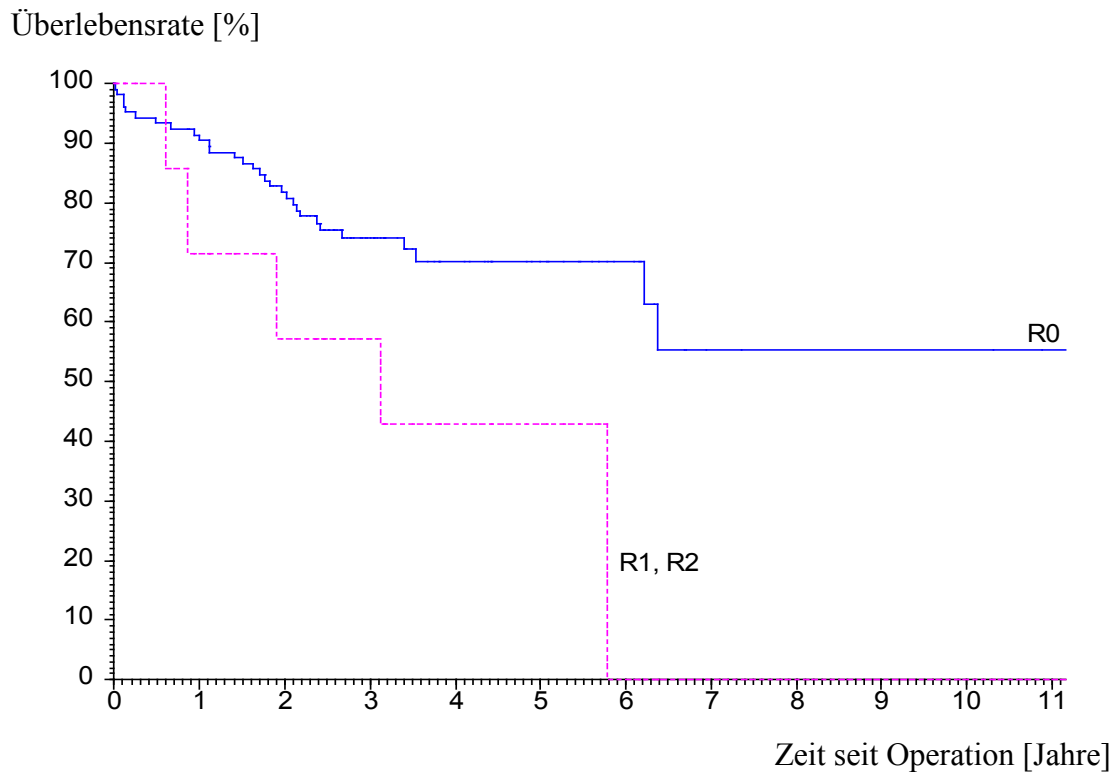
	Gesamt n = 124	ypN0-1 n = 110		ypN2 n = 14	
Jahre	n	n	%	n	%
0	123	110	100,0	14	100,0
½	117	104	94,5	13	92,9
1	109	99	91,8	10	71,4
2	94	85	81,5	9	64,3
5	26	25	70,3	1	28,6
10	3	3	58,3	0	0,0

Abb. 12, Tab. 21: Postoperative ypN-spezifische Überlebensrate von n=124 Patienten nach Kaplan und Meier.

Resektionsgrad

Die Auswirkung des Resektionsgrades auf die Überlebensrate ist in Abb. 13 dargestellt. Diese Angaben waren allerdings nur bei n=112 Patienten verfügbar. Ein Jahr nach Operation hatten R0-resezierte Patienten eine Überlebensrate von 90,5%, bei Patienten mit R1-2 Resektion sank die Überlebensrate hingegen auf 71,4%. Noch deutlicher werden die Unterschiede bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate: 70,3% bei R0, 42,9% bei R1-2 (siehe Tab. 22).

Die Unterschiede zwischen R0 und R1-2 sind im log-Rank-Test signifikant (p=0.021*).



	Gesamt n = 112	R0 n = 105		R1-2 n = 7	
Jahre	n	n	%	n	%
0	112	105	100,0	7	100,0
½	105	98	93,3	7	100,0
1	99	94	90,5	5	71,4
2	85	82	81,8	4	57,1
5	23	22	70,3	1	42,9
10	3	3	55,3	0	0,0

Abb. 13, Tab. 22: Resektionsgrad-spezifische Überlebensrate von n=112 Patienten nach Kaplan und Meier.

4.12.6 Multivariate Analyse

Mittels multivariater Analyse lässt sich die Korrelation bzw. der Einfluss verschiedener signifikanter Parameter auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das Auftreten von Lokalrezidiven darstellen (siehe Tab. 23). Die Operation hat erwartungsgemäß einen hochsignifikanten Einfluss auf die Überlebensraten. Da dieser

Zusammenhang aber bereits in vielen Studien nachgewiesen wurde, wird auf den Parameter Operation nicht mehr eingegangen.

Hinsichtlich der Lokalrezidive kann keine statistische Aussage getroffen werden, da bei den nicht operierten Patienten mit Tumorpersistenz nicht von einem Lokalrezidiv gesprochen werden kann. Das ypT-Stadium hat einen (hoch-) signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten, nicht jedoch auf die Lokalrezidiv-Rate. Gleiches gilt für die Tumorlokalisation. Weiterhin besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Resektionsgrad und dem Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben sowie der lokalen Tumorkontrolle. Der Karnofsky Index korreliert signifikant mit dem Gesamtüberleben, nicht jedoch mit dem krankheitsfreien Überleben und mit der Lokalrezidivrate.

In der multivariaten Analyse hat das Alter der Patienten unerwarteter Weise keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben. Betrachtet man das Alter der Patienten in der univariaten Analyse sieht man hingegen einen signifikanten Einfluss des Alters der Patienten älter als 70 im Vergleich zu den Patienten unter 60 bezüglich des Gesamtüberlebens. Jedoch fallen bei der multivariaten Analyse Parameter wie Karnofsky Index, Tumorlokalisation, Operation, ypT-Stadien und Resektionsgrad stärker ins Gewicht, sodass das Alter der Patienten nicht mehr signifikant ist (siehe Tab. 23).

	n	Gesamtüberleben	Krankheitsfreies Überleben	Lokalrezidiv
Alter	131	NS	NS	NS
Karnofsky Index	124	0,015*	NS	NS
Tumorlokalisation	128	0,033*	0,0073*	NS
Operation	124	0,00031***	0,0035**	-
pUICC Stadium	124			
ypT		0,0085**	0,025*	NS
ypN		NS	NS	NS
Resektionsgrad	112	0,0056**	0,0049**	0,0055**

Tab. 23 : Multivariate Analyse nach Cox.

4.13 Lebensqualität

Von den insgesamt 131 Patienten waren bei Beginn der Datenerhebung bereits 29 verstorben. Nach Erfassung der klinischen Ergebnisse der 131 Patienten wurden also 102 Fragebögen verschickt, die von 73 Patienten (23 Frauen, 50 Männer) beantwortet wurden. Dies entspricht einem Rücklauf von 71,6%. Vereinzelt wurden relevante Fragen nicht oder inadäquat beantwortet. In diesen Fällen wurden mittels telefonischer Kontaktaufnahme die fehlenden Informationen eingeholt. Ursachen für eine gänzlich fehlende Beantwortung waren weitere zwischenzeitliche Todesfälle, gesundheitliche Gründe sowie unbekannter Verzug.

Die Zeit zwischen Operation und Befragung lag zwischen 2 und 10,8 Jahren und betrug im Mittel $4,1 \pm 2,0$ Jahre. Der Median war 3,3 Jahre mit einem 68%-CI von 2,4 bis 5,7 Jahren.

Die posttherapeutische Lebensqualität beinhaltet eine umfassende Beschreibung von Befinden und Funktionalität der Patienten nach erfolgter Tumorthherapie. Neben der Betrachtung der Überlebenszeit und der lokalen bzw. systemische Tumorkontrolle als klinische Hauptkriterien sollte mittels der Fragebögen ein weiterer Parameter zur Beurteilung der onkologischen Therapie erfasst werden. Insbesondere sollten diese Angaben auch eine Einschätzung der subjektiven Nebenwirkungen der Therapie ermöglichen.

4.13.1 Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens

Gemäß der Anleitung wurden für das QLQ-C30 Modul drei Indexwerte gebildet (Global health status, Functional scales und Symptom scales), für die folgende Beziehungen gelten:

- Allgemeine Gesundheit (Global health status): Je höher der Wert, desto positiver ist die Gesundheitseinschätzung
- Funktionsskalen (Functional scales): Je höher der Wert, desto besser ist die Funktionalität
- Symptomskalen (Symptom scales): Höherer Indexwert bedeutet Symptomverschlechterung

Die Ergebnisse der Lebensqualität sind in Tab. 24 dargestellt. Die allgemeine Gesundheitseinschätzung der Patienten liegt bei einem Mittelwert von 62,2. Der zweite Abschnitt (Funktionskalen) gibt Auskunft über allgemeine körperliche Funktionen wie Arbeitsfähigkeit und Einschränkungen im Alltag sowie über emotionale, kognitive und soziale Beeinträchtigungen. Am auffälligsten waren hier die soziale und emotionale Beeinträchtigung sowie die eingeschränkte Rollenfunktion im Alltag.

Bei den Symptomskalen klagte ein Großteil der Patienten über Durchfälle (MW=34), gefolgt von Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit (MW=32), finanzielle Schwierigkeiten (MW=29) und Schlafstörungen (MW=27). Bei wenigen Patienten traten Symptome wie Appetitlosigkeit (MW=11) sowie Übelkeit und Erbrechen (MW=8) auf (siehe Tab. 24).

		n	MW	ST
QL	Global health status	73	62,2	22,0
PF	Physical functioning	73	81,2	18,6
RF	Role functioning	73	65,3	32,7
EF	Emotional functioning	73	68,6	24,6
CF	Cognitive functioning	73	80,9	20,7
SF	Social functioning	73	58,4	34,3
FA	Fatigue	73	31,7	24,0
NV	Nausea and vomiting	73	7,5	14,5
PA	Pain	73	23,3	28,4
DY	Dyspnoea	73	16,0	23,6
SL	Insomnia	73	26,5	28,3
AP	Appetite loss	73	11,0	22,3
CO	Constipation	73	15,1	24,9
DI	Diarrhoea	73	33,8	32,6
FI	Financial difficulties	73	29,2	33,8

Tab. 24: Skalen des QLQ-C30-Fragebogens. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (ST) der n=73 befragten Patienten.

4.13.2 Auswertung des CR29 Lebensqualität Fragebogens (EORTC QLQ-CR29)

Der QLQ-CR29 Fragebogen ist eine Ergänzung zu dem QLQ-C30 Fragebogen. Im Gegensatz zu diesem wird in dem spezifischen Modul des QLQ-CR29 Fragebogens auf

die typischen Symptome und Nebenwirkungen der Patienten nach der Therapie kolorektaler Karzinome eingegangen.

Hierbei werden zwei unterschiedliche Skalen betrachtet. Zum einen die Funktionsskalen, welche sich auf das Körperbild bzw. die Körperwahrnehmung beziehen und zum anderen die Symptomskalen, welche die spezifischen Symptome wie z.B. Gesäßschmerzen, Stuhlinkontinenz, Blähungen, Unterleibsbeschwerden sowie Impotenz berücksichtigen (siehe Tab. 26). Je höher dabei der Indexwert ist, desto besser ist die Funktionalität bzw. desto stärker die Symptomverschlechterung (siehe 4.13.1).

Bei der Funktionsskala hat die Eigenwahrnehmung der Patienten einen Mittelwert von 70. Ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied besteht bei dem Interesse zur Sexualität mit 47 (MW der Männer) und 38 (MW der Frauen).

Die von den Patienten am häufigsten genannten Beeinträchtigungen sind Schamgefühle (MW=46), gefolgt von Harninkontinenz (MW=43), Blähungen (MW=38) und erhöhte Stuhlfrequenz (MW=37). Einzelne Patienten klagen über Haarausfall (MW=10), Schmerzen bei der Miktion (MW=9) sowie Blut- und Schleimabgang im Stuhl (MW=8), siehe Tab. 25.

Von den n=36 Patienten, welche zum Zeitpunkt der Befragung noch ein Stoma besaßen, wurden entsprechende Probleme beklagt (MW=10).

Bei der Frage nach der Impotenz ergab sich ein Mittelwert von 69 (n=50 Männer). Somit ist es vorwiegend bei Männern zu einer therapiebedingten Beeinträchtigung des Sexuallebens gekommen. Die Frage nach sexuellen Funktionsstörungen des weiblichen Geschlechts beantworteten nur 22 Patientinnen (MW=25).

Ergebnisse

		n	MW	ST
Funktionsskalen „hoch ist gut“				
BI	Body Image	73	70,0	25,8
ANX	Anxiety	73	59,4	35,7
WEI	Weight	73	76,3	33,1
SEXM	Sexual interest (men)	50	47,3	35,1
SEXW	Sexual interest (women)	23	37,7	33,8
Symptomskalen „hoch ist schlecht“				
UF	Urinary frequency	73	42,7	27,2
BMS	Blood and mucus in stool	73	8,2	17,4
SF	Stool frequency*	73	37,2	28,0
UI	Urinary incontinence	73	22,4	30,5
DY	Dysuria	73	8,7	22,2
AP	Abdominal pain	73	15,5	23,0
BP	Buttock pain	73	18,7	25.450
BF	Bloating	73	23,7	27.487
DM	Dry mouth	73	19,6	23.462
HL	Hair loss	73	9,6	23.227
TA	Taste	73	15,5	26.106
FL	Flatulence*	73	38,4	33.181
FI	Faecal incontinence*	73	34,7	33.072
SS	Sore skin*	73	25,1	30.318
EMB	Embarrassment*	73	46,1	37.528
STO	Stoma care problems	36	10,2	19.222
IMP	Impotence (men)	50	69,3	36.787
DYS	Dyspareunia (women)	22	25,8	34.012

Tab. 25: Skalen des QLQ-CR29-Zusatz-Fragebogens (Colorectal Cancer Module). Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (ST) der n=73 befragten Patienten.

5 Diskussion

5.1 Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie

Die Standardtherapie beim Rektumkarzinom bestand bis zum Jahre 2004 aus der Resektion und einer postoperativen Radiochemotherapie oder postoperativer Radiatio solo. Mit Hilfe der postoperativen Radiotherapie (RT) kam es im Gegensatz zur alleinigen Operation zu einer signifikanten Reduzierung der Lokalrezidivrate (NSABP Trial R-01) ^[36]. Eine Metaanalyse mit 2157 Patienten bestätigte ebenfalls den Erfolg der postoperativen Radiotherapie. Auch hier wurden eine signifikante Senkung der Rate an Lokalrezidiven sowie eine Verringerung der krankheitsspezifischen Sterberate um 4,6% beschrieben ^[37].

Die Leitlinie zur Durchführung einer postoperativen Radiochemotherapie (RChT) wurde insbesondere auf der Basis der Studien der GITSG und NCCTG erarbeitet ^[19,20].

Die GITSG 7175-Studie gliederte sich in vier Studienarme: alleinige Operation sowie Operation jeweils gefolgt von adjuvanter RT, adjuvanter Chemotherapie (ChT) sowie adjuvanter RChT. Es konnte eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate von 24% (alleinige Operation) auf 11% (Operation mit adjuvanter RChT) festgestellt werden. Auch bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate kam es zu einer signifikanten Steigerung auf 59% (Operation mit adjuvanter RChT) im Gegensatz zu 46% bei alleiniger Operation. Bei den Patienten mit adjuvanter RT bzw. ChT kam es in dieser Studie zu keiner signifikanten Verbesserungen des Überlebens im Vergleich zu den Ergebnissen nach alleiniger Operation. Damit unterstreicht die GITSG-Studie den synergistischen Effekt von postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie.

Die Gemeinschaftsstudie der NCCTG, welche an der Mayo Klinik und an der Duke University durchgeführt worden ist, zeigte ebenfalls eine Verringerung der Lokalrezidivrate von 25% (OP mit alleiniger adjuvanter RT) auf 14% (OP mit adjuvanter RChT). Auch die 5-Jahres-Überlebensrate wurde hier signifikant von 49% auf 58% verbessert ^[20].

Die Tveit-Studie von 1997 untermauerte ebenfalls die Wirksamkeit der kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie. Hierbei konnte die Lokalrezidivrate von 30%

(alleinige OP) auf 12% gesenkt werden. Damit ging eine signifikante Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate von 50% auf 64% einher^[38].

Basierend auf den oben genannten Studien galt somit die postoperative RChT als Behandlungsstandard des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms^[22]. Hierbei wurde eine insgesamt sechsmonatige Monotherapie mit 5-FU im Bolus angewandt (sog. Krook-Moertel-Schema). Eine zusätzliche Optimierung gegenüber der Bolusapplikation von 5-FU konnte mittels kontinuierlicher Gabe erzielt werden, da sich hierdurch der radiosensitivierende Effekt von 5-FU besser nutzen lässt^[39].

In der weiteren Entwicklung rückten nun auch zunehmend präoperative (neoadjuvante) Therapiemöglichkeiten in den Fokus. So zeigte die Untersuchung des Swedish Rectal Cancer Trials, dass bei Patienten, bei denen eine präoperative Kurzzeit-RT mit unmittelbarer Operation durchgeführt worden ist, eine bessere lokale Tumorkontrolle und eine bessere Überlebensrate (38% vs. 30%) als bei alleiniger Operation bestand^[40]. Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Lokalrezidivrate und des Überlebens ermittelte die Studie des Dutch Trials, welche ebenfalls die Kurzzeit-RT und die alleinige Operation miteinander verglich^[41].

In der groß angelegten multizentrischen MRC/NCIC-CR07-Studie konnte anhand von 1350 Patienten mit Rektumkarzinomen der UICC Stadien I bis III die Wirksamkeit einer neoadjuvanten RT gezeigt werden. Die Patienten dieser Studie erhielten entweder eine präoperative RT gemäß dem Kurzzeitschema (5x 5 Gy) oder eine selektive postoperative RChT im Falle einer R1-Resektion bzw. bei Vorliegen eines nur knapp tumorfreien Resektatrandes < 1mm. Die Studie bescheinigte der neoadjuvanten RT eine bessere lokale Rezidivkontrolle (5% vs. 11%) sowie eine Steigerung der krankheitsfreien Überlebensrate^[27].

Bei der Bewertung dieser Studien muss jedoch berücksichtigt werden, dass jeweils die Kurzzeit-RT der alleinigen Operation gegenübergestellt wurde, jedoch kein direkter Vergleich der beiden neoadjuvanten Therapiemodalitäten vorgenommen wurde.

Aber auch ganz grundsätzlich erschweren die unterschiedlichen Therapieprotokolle vieler Studien deren unmittelbare Vergleichbarkeit. Die Frage nach dem besten Zeitpunkt für eine Radiochemotherapie, prä- oder postoperativ, wurde schließlich von

Sauer et al. umfassend untersucht ^[26]. In dieser Studie mit 823 Patienten wurde ein Studienarm mittels neoadjuvanter RChT behandelt, während die andere Studiengruppe eine adjuvante Radiochemotherapie erhielt. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten konnte in der Folge häufiger sphinktererhaltend operiert werden. In 8% der Fälle konnte eine komplette Remission durch die neoadjuvante Therapie erzielt werden, d.h. im Resektat waren histologisch keine Tumorresiduen mehr nachweisbar. Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate gab es keine signifikanten Unterschiede (76% vs. 78%). Des Weiteren wurden bei der neoadjuvanten RChT weniger Akut- und Langzeittoxizitäten im Vergleich zur adjuvanten RChT beobachtet. Vor allem in Folge dieser Studienergebnisse setzte sich die neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms seit 2004 zunehmend als Standardtherapie durch.

5.2 Kurzzeit-RT vs. Langzeit-RChT

Nachdem sich die Vorteile der neoadjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms herauskristallisiert hatten, wurde die Frage nach der Art des Therapieprotokolls aufgeworfen. Grundsätzlich existieren zwei Therapiemodalitäten, die Kurzzeit-Radiotherapie mit 25 Gy sowie die Langzeit-Radiochemotherapie mit 50,4 Gy und 5-FU +/- Oxaliplatin.

Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie ist unbestritten und wurde für beide Verfahren im Vergleich zur alleinigen Operation gezeigt. Bisher existieren aber nur wenige Publikationen, welche die beiden neoadjuvanten Therapiemodalitäten direkt miteinander vergleichen. Meist wird zentrumspezifisch eines der beiden Protokolle durchgeführt, teilweise erfolgt aber auch die Auswahl des Protokolls in Abhängigkeit von den tumorspezifischen Parametern. Auffallend sind auch landesspezifische Präferenzen der jeweiligen Therapie. So wird die Kurzzeit-RT mit unmittelbarer Operation in Schweden, den Niederlanden und in Großbritannien bevorzugt durchgeführt. In der amerikanischen und auch in der deutschen Leitlinie wird hingegen bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom die Langzeit-RChT als Standardtherapie empfohlen. In Ausnahmesituationen kann hiervon abgewichen werden. Beispielsweise wird in Fällen, bei denen kein Downstaging beabsichtigt ist, auch in Deutschland die Kurzzeit-RT durchgeführt. Entsprechend dieser Maßgabe

wurde auch das Patientenkollektiv der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg im betreffenden Zeitraum auf die eigene Studie bzw. auf die Parallelstudie aufgeteilt. Patienten, bei denen kein Downstaging beabsichtigt war und die im Rahmen der Langzeit-RChT übertherapiert worden wären, erhielten eine Kurzzeit-RT. Patienten, bei denen aufgrund relevanter Begleiterkrankungen oder fortgeschrittenen Alters eine LZ-RChT kontraindiziert war, wurden ebenso der Kurzzeit-Studiengruppe zugeordnet. Alle anderen Patienten, d.h. insbesondere auch diejenigen, welche ein erhöhtes Risiko für Metastasierung und Lokalrezidivbildung aufwiesen, wurden mittels LZ-RChT (eigene Studie) behandelt. Dies erklärt auch die unterschiedlichen Tumorlokalisationen der eigenen Studie und der Parallelstudie, da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen bei Tumoren des distalen Rektumdrittels am größten ist und somit eher eine Zuordnung zur Langzeit-RChT erfolgte (siehe 5.3)^[42].

Der Vergleich der neoadjuvanten Kurzzeit-RT mit der neoadjuvanten Langzeit-RChT, gefolgt von einer TME nach vier bis sechs Wochen, wurde im Jahre 2006 bereits in einer polnischen Studie untersucht^[43]. Abgesehen von einer wohl stärkeren histologisch nachweisbaren Supprimierung des Tumorgewebes durch die Langzeit-RChT gab es zwischen beiden Therapieprotokollen keine signifikanten Unterschiede im klinischen Outcome, d.h. bezüglich Lokalrezidivrate, Überlebensrate, Langzeittoxizität und Sphinktererhalt.

Die französische Studie FFCD^[44] hingegen, bei welcher alle Patienten mit einer neoadjuvanten Langzeit-RT bzw. Langzeit-RChT therapiert wurden, bescheinigte der Langzeit-RChT eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle. Im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren betrug die Lokalrezidivrate 8,1% (Langzeit-RChT) gegenüber 16,5% (Kurzzeit-RT). Beim Vergleich des Gesamtüberlebens (67,4% vs. 67,9%) und des krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren (59,4% vs. 55,5%) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

5.3 Lokalisation und Tumorstadium

Die Tumorlokalisation gilt als ein entscheidender Parameter für die klinischen Ergebnisse der Tumorthherapie und damit auch für die Prognose der Patienten mit Rektumkarzinomen^[45,46,47]. Bei dem eigenen Patientenkollektiv waren die

Neubildungen vorwiegend im unteren Rektumdrittel (76%) lokalisiert, gefolgt von 22% im mittleren Drittel und nur 2% im oberen Drittel.

In der Parallelstudie zu der eigenen Untersuchung (neoadjuvante Kurzzeit-RT) an der Universitäts-Strahlenklinik Würzburg mit n=108 Patienten^[48] waren hingegen 43% der Tumore im unteren Rektumdrittel, 49% im mittleren und 8% im oberen Rektumdrittel lokalisiert. Wie bereits unter 5.2 geschildert, kommt diese abweichende Verteilung vor allem durch die unterschiedliche Risikoeinschätzung hinsichtlich einer Metastasierung^[42] und damit einer nicht-randomisierten Zuordnung zu den beiden Studienarmen zustande.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der engen anatomischen Beziehung des distalen Rektumsegmentes (unteres Drittel) zu den Nachbarorganen des kleinen Beckens und den dadurch bedingten operativen Einschränkungen die komplette Tumorentfernung meist erschwert ist. Etwaige operative Sicherheitsabstände lassen sich beispielsweise im proximalen Rektumdrittel besser realisieren. Gemeinsam führen alle diese Faktoren zu einer Verschlechterung der Überlebensrate sowie zu einer Steigerung der therapiebedingten Morbidität. Im Vergleich zu Patienten mit einem proximalen Tumorsitz ist die Gesamtüberlebensrate um 15-20% verringert^[49]. Die Tumorlokalisation ist aber nicht nur ein prognostischer Parameter hinsichtlich des Überlebens, sondern ist auch ein wichtiges Kriterium für die Möglichkeit einer sphinktererhaltenden Operation und damit für die posttherapeutische Lebensqualität (siehe 5.6).

Eine ähnliche Diskrepanz zwischen beiden Parallelstudien zeigte sich in Bezug auf die UICC-Stadien: Während im eigenen Patientenkollektiv bei 20% ein präoperatives UICC Stadium II, bei 73% ein Stadium III und bei 7% ein Stadium IV festgestellt wurde, war im Kollektiv der Parallelstudie (neoadjuvante Kurzzeit-RT) ein durchschnittlich niedrigeres UICC-Stadium zu verzeichnen, nämlich 55% Stadium II und 45% Stadium III^[48].

Auch hier offenbart sich ein Problem der Vergleichbarkeit vieler Studien, da nicht nur verschiedene Therapieprotokolle eingesetzt werden, sondern aus den bereits erörterten Gründen auch merkliche Unterschiede hinsichtlich der Patienten- und Tumorallokation bestehen. Beispielsweise erfolgte die Patientenverteilung auf die beiden Therapiearme (Langzeit-RChT / Kurzzeit-RT) bei der polnischen Studie randomisiert, also im

Gegensatz zu dem eigenen Patientenkollektiv völlig unabhängig von tumorspezifischen Parametern wie etwa der Tumorlokalisation^[43].

Obwohl in der eigenen Studie der Anteil von Patienten (Langzeit-RChT) mit ungünstigeren Parametern größer war als in der Parallelstudie (Kurzzeit-RT), wurden in beiden Studiengruppen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens ermittelt (siehe 5.5). Dies könnte als Anhaltspunkt für eine bessere Wirksamkeit der Langzeit-RChT angesehen werden.

Auch das Patientenkollektiv publizierter Studien zur Kurzzeit-RT wie z.B. der Dutch TME-Trial weist häufig niedrigere präoperative UICC-Stadien auf als das eigene Patientengut. Zudem legen die Ergebnisse der Dutch TME-Trial nahe, dass die Wirksamkeit der Kurzzeit-RT (Senkung der Lokalrezidivrate) von der Tumorlokalisation abhängt und somit deren Indikation differenziert gestellt werden könnte^[41]. So konnte die Lokalrezidivrate nur bei Tumorlokalisation im mittleren Drittel (5-10cm ab ano) signifikant gesenkt werden, nicht jedoch bei Lokalisation im distalen und im proximalen Drittel^[50].

In der französischen Studie FFCD^[44] wurden die Patienten zufällig einer Langzeit-RT oder Langzeit-RCTH zugeordnet, wobei die Einschlusskriterien der Studie teilweise nicht denen der eigenen Studie entsprechen. Hierbei kam es zu einer gleichmäßigen Verteilung der Patienten bezüglich Tumorlokalisation und UICC-Stadium auf die beiden Therapiemodalitäten. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle schnitt in dieser Studie die Langzeit-RChT besser ab als die Langzeit-RT. Bei der 5-Jahres-Überlebensrate sowie beim Sphinktererhalt gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

5.4 Toxizitäten und Nebenwirkungen

Die Erfassung der Toxizitäten bzw. der akuten und chronischen Nebenwirkungen sollte im Rahmen der eigenen Studie mittels CTCAE-Klassifizierung^[34] (Einteilung anhand einer Ordinalskala) durchgeführt werden. Dabei ergab sich seitens der Datenerhebung die Schwierigkeit, dass manche der externen Kliniken eine unterschiedliche Dokumentationsweise praktizierten. Beispielsweise erfolgte nicht immer die Einteilung des Schweregrades einer Diarrhö gemäß CTCAE, sondern es wurde die Anzahl und

Beschaffenheit der Stuhlgänge dokumentiert. In solchen Fällen erfolgte dann eine nachträgliche Zuordnung zu CTCAE-Graden.

In der zum Vergleich herangezogenen Literatur wurde zumeist auch eine analoge Gradeinteilung vorgenommen. Diese Studien sowie die eigenen Nachuntersuchungen zeigten, dass bei den Patienten mit neoadjuvanter Kurzzeit-RT weniger akute Nebenwirkungen auftraten als nach neoadjuvanter Langzeit-RChT. Die polnische randomisierte Studie berichtete ebenfalls, dass es bei den Patienten mit Langzeit-RChT häufiger zu akuten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 kam (18,2%) als bei den Patienten mit alleiniger Kurzzeit-RT (3,2%)^[43]. In der EORTC Studie^[51] konnten bei 29,7% der Patienten nach alleiniger Radiotherapie im Gegensatz zu 38,4% der Patienten nach Radiochemotherapie akute Nebenwirkungen von Grad 2 nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie kam es nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei insgesamt 76% der Patienten überhaupt zum Auftreten akuter Nebenwirkungen. Hierunter fielen auch die relativ zahlreichen Patienten mit einer Nebenwirkung des Schweregrades 1, beispielsweise 36% bei der Nebenwirkung Diarrhö. Unabhängig davon, ob man den verhältnismäßig milden Grad 1 außer Acht lässt und nur die höhergradigen Nebenwirkungen (Grade 2-4) berücksichtigt oder nicht, zeigte das Patientenkollektiv der eigenen Studie im Vergleich zur Parallelstudie (Kurzzeit-RT) signifikant mehr Nebenwirkungen. Im eigenen Patientenkollektiv (Langzeit-RChT) trat ein Schweregrad 2 bei 42 Patienten und ein Schweregrad ≥ 3 bei 6 Patienten auf. Bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Toxizitäten bei einem Patienten wurden die Nebenwirkungen einzeln gezählt.

Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen waren hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiemodalitäten zu erkennen. Jedoch fällt auf, dass es bei den Patienten in der vorliegenden Studie (Langzeit-RChT) etwas häufiger zu einer Anastomoseninsuffizienz kam als bei der Parallelstudie (9,2% vs. 8,5%, Unterschied nicht signifikant), während bei Patienten mit Kurzzeit-RT vermehrt Wundheilungsstörungen auftraten (10,1% vs. 4,65%)^[48].

Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens von Spätnebenwirkungen \geq Grad 3, zeigt sich, dass die Patienten der Langzeit-RChT Kohorte mit 3% im Gegensatz zu 12% bei der Kurzzeit-RT Kohorte deutlich weniger Spätnebenwirkungen aufwiesen. So kam es beispielsweise infolge von Kurzzeit-RT bei 5 Patienten zum Auftreten von

Anastomosensuffizienz mit einem Schweregrad 4, bei 2 Patienten zu einem Ileus, bei 2 Patienten zu einer chronischen Diarrhö und bei einem Patienten zur Stuhlinkontinenz. Die polnische Studie machte ähnliche Angaben bezüglich der Spätnebenwirkungen. Auch hier wird von vergleichbaren Häufigkeiten an Spätnebenwirkungen bei beiden Therapiemodalitäten berichtet ^[52]. Weiterhin berichteten viele andere Studien über eine signifikant erhöhte Rate von Spätnebenwirkungen der Kurzzeit-RT verglichen mit einer alleinigen operativen Therapie ^[31,40,41,50]. Schlussfolgerungen für einen Vergleich mit der Langzeit-RChT lassen sich hieraus jedoch nicht ableiten.

5.5 Lokale Kontrolle, Metastasierung und Gesamtüberleben

Die lokale und systemische Tumorkontrolle sowie die Gesamtüberlebensrate gelten als die wichtigsten klinischen Parameter zur Beurteilung einer Tumorthherapie. Obwohl der unmittelbare Vergleich dieser Parameter infolge unterschiedlicher Einschlusskriterien und Studiendesigns häufig nur eingeschränkt möglich ist, kann im Allgemeinen während der letzten Jahre eine Senkung der Lokalrezidivrate und eine Steigerung der Überlebensrate festgestellt werden ^[31,40,41,44,47,50,51,52,53].

Die schwedische Studie (Swedish rectal cancer trial) mit 1168 Patienten zeigte als eine der ersten Untersuchungen, dass eine präoperative Kurzzeit-RT im Gegensatz zur alleinigen Operation zu einer signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate (11% vs. 27%) und zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate (58% vs. 48%) führte ^[31]. Auch die groß angelegte MRC/NCIC-CR07-Studie mit 1350 Patienten bestätigte die Vorteile der neoadjuvanten Radiotherapie. Sie zeigte eine deutliche Verringerung der Lokalrezidivrate (5% vs. 11% nach 3 Jahren) sowie eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens ^[27].

In dem vorliegenden Patientenkollektiv kam es in der Nachbeobachtungszeit bei 6 Patienten zum Auftreten eines Lokalrezidivs und bei 12 Patienten zum Auftreten von Metastasen. Von den 6 Patienten mit Lokalrezidiven lag in 5 Fällen eine gleichzeitige Metastasierung vor. Bei 12 Patienten lag bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Metastasierung vor. Eine derartige Tumorzellaussaat hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Vergleicht man die Daten der eigenen Studie mit denen der monozentrischen Parallelstudie (Kurzzeit-RT), kann man keine signifikanten Unterschiede bezüglich der lokalen Tumorkontrolle erkennen. Die lokale Kontrolle über 5 Jahre betrug bei der Kurzzeit-RT 91% und bei der Langzeit-RChT 92%. Unabhängig vom Studienarm gibt die univariate Analyse Aufschluss über die (negative) Abhängigkeit der lokalen Kontrolle von der Tumorausdehnung (T4), vom Resektionsstatus (R1) sowie von der Operationstechnik (abdomino-peritoneale Resektion) ^[48].

Auch bezüglich des 5-Jahres Gesamtüberlebens erkennt man keinen signifikanten Unterschied zwischen der Langzeit-RChT (63%, eigene Studie) und der Kurzzeit-RT (69%, Parallelstudie). Auch hier gibt die univariate Analyse unabhängig vom Studienarm Aufschluss über die negative Korrelation des Gesamtüberlebens mit dem Alter der Patienten bei Primärdiagnose und dem Resektionsstatus (R1). Die Ergebnisse der multivariaten Analysen bezüglich der LZ-RChT zeigen, dass vor allem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der durchgeführten Operation, dem ypT-Stadium, der Tumorlokalisation und dem Karnofsky-Index bei Primärdiagnose mit dem Gesamtüberleben besteht.

Im Gegensatz zur lokalen Tumorkontrolle und zum Gesamtüberleben konnten bei dem krankheitsfreien Überleben signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiemodalitäten gezeigt werden. So wies die Kurzzeit-RT ein krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren von 64% auf verglichen mit 51% bei der Langzeit-RChT. Dieser Umstand ist möglicherweise der schlechteren Ausgangssituation des Langzeit-Kollektivs mit prognostisch ungünstigeren Faktoren (cN+, cT4, Lokalisation im unteren Rektumdrittel) geschuldet. Die multivariate Analyse ergab bei dem Studienarm der LZ-RChT eine Abhängigkeit vom Resektionsgrad, vom ypT-Stadium, von der Tumorlokalisation und vom Alter der Patienten bei Primärdiagnose.

Trotz der schlechteren Ausgangssituation gab es interessanterweise zwischen beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede bei der lokalen Tumorkontrolle und beim Gesamtüberleben. Dieser Sachverhalt könnte im Umkehrschluss für eine höhere Wirksamkeit der Langzeit-RChT gegenüber der Kurzzeit-RT interpretiert werden.

Unerwarteter Weise gab es in der univariaten Analyse weder bei der lokalen Kontrolle noch bei dem Gesamtüberleben einen Zusammenhang mit dem klinischen T-Stadium (I-III) und dem N-Stadium. Andere Studien legen dies hingegen nahe^[54].

Zusammenfassend kann anhand der eigenen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen der monozentrischen Parallelstudie der Schluss gezogen werden, dass die Langzeit-RChT wirksamer als die Kurzzeit-RT ist. Denn obwohl die Patienten mit Langzeit-RChT schlechtere prognostische Faktoren (Tumorlokalisierung weiter distal, höhere UICC-Stadien) aufwiesen als die Patienten mit Kurzzeit-RT, gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens.

Da die Langzeit-RChT v.a. aufgrund der höheren Gesamtstrahlendosis die intensivere Therapiemodalität darstellt, traten hierbei wie erwartet mehr akute Nebenwirkungen auf als bei der Kurzzeit-RT. Bezüglich der postoperativen Komplikationen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Eine mögliche klinische Konsequenz aus diesen Ergebnissen könnte eine differenzierte Indikationsstellung für die beiden Therapiemodalitäten sein. So könnte beispielsweise bei Patienten mit höherem Alter (>80 Lebensjahre) bzw. reduziertem Allgemeinzustand, bei Vorliegen relevanter Begleiterkrankungen oder anderweitig reduzierter Lebenserwartung die weniger belastende Therapie (Kurzzeit-RT) eingesetzt werden. Gleiches gilt möglicherweise für Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren, die durch eine Langzeit-RChT ggf. übertherapiert werden würden. Andererseits ist bei Patienten mit eher ungünstigen prognostischen Faktoren die Langzeit-RChT aufgrund der besseren Wirksamkeit indiziert.

5.6 Lebensqualität

Abgesehen von den objektivierbaren klinischen Ergebnissen sollten auch die Nebenwirkungen der Therapie sowie die verbleibende Lebensqualität in die Therapieentscheidung, insbesondere zur Kurzzeit- oder Langzeittherapie, miteinbezogen werden.

Die posttherapeutische Lebensqualität beinhaltet eine umfassende subjektive Beschreibung der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Einschränkungen. Hierbei werden vor allem auch die Nebenwirkungen der RT bzw. RChT sowie der Operation erfasst.

Da die posttherapeutische Lebensqualität nach einem fortgeschrittenen Rektumkarzinom bisher nur in wenigen Studien mit erhoben wurde, lassen sich derzeit keine aussagekräftigen Vergleiche bezüglich der Kurzzeit-RT und Langzeit-RChT anstellen. In den verfügbaren Veröffentlichungen werden meist nicht die beiden Therapiemodalitäten miteinander, sondern mit einer alleinigen Operation verglichen bzw. als alleinige Feststellung dargelegt. Häufig beklagte Einschränkungen und Beschwerden sind Störungen des Stuhlganges wie erhöhte Stuhlfrequenz, Stuhlinkontinenz oder Stuhlverhalt sowie sexuelle Funktionsstörungen vor allem bei Männern, meist Erektionsstörungen ^[55,56,57,58,61].

Die randomisierte polnische Studie war eine der ersten, welche die Lebensqualität nach KZ-RT und LZ-RChT miteinander verglich. Hierbei wurde bei ähnlichem Muster an Beschwerden bzw. Funktionsstörungen kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Therapiemodalitäten festgestellt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei dieser Patientenbefragung nur der EORTC QLQ C30-Fragebogen zum Einsatz kam und nicht der spezifische CR29-Bogen wie in der eigenen Befragung ^[59].

Die vorliegenden Daten sollen nun zusammen mit den Daten der monozentrischen Parallelstudie die Grundlage für einen direkten Vergleich der Lebensqualität zwischen den beiden Therapiemodalitäten bilden. Die Ergebnisse beider Studienarme zeigen, dass die allgemeine persönliche Gesundheitseinschätzung der therapierten Patienten derjenigen von vergleichbaren gesunden Menschen der Gesamtbevölkerung (gleiches Geschlecht, gleiches Alter, etc.) ähnelt. Auch war die allgemeine Lebensqualität („Quality of life“) nach einer multimodalen Therapie bei den Patienten mit krankheitsfreiem Überleben zufriedenstellend. Rauch et al. berichtet sogar von einer verbesserten Lebensqualität krankheitsfrei Überlebender eines Rektumkarzinoms, verglichen mit der deutschen und norwegischen Durchschnittsbevölkerung ^[60]. Abgesehen von diesen subjektiven Angaben zur allgemeinen Lebensqualität ist von einer signifikanten Verschlechterung objektivierbarer klinischer Nebenwirkungen wie

Obstipation oder Diarrhö durch die multimodale Therapie auszugehen. Entsprechende Angaben machten Purciarelli et al., welche die Nebenwirkungen der Langzeit-RChT Kohorte mit der Normalbevölkerung verglichen ^[61]. Die eigenen Ergebnisse unterstützen diesen Sachverhalt, da auch diese Patienten (Langzeit-RChT) neben den kognitiven und emotionalen Beeinträchtigungen gehäuft über Diarrhö klagen. Die meisten Patienten der LZ-Kohorte klagen jedoch über die eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit, was als ein einschneidender Parameter im alltäglichen Leben angesehen wird. Nur bei wenigen Patienten traten Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auf. Bei dem Vergleich der beiden Therapiemodalitäten (KZ-RT vs. LZ-RChT) im Rahmen des QLQ C30 Fragebogens kam es zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich körperlicher Funktionen wie Arbeitsfähigkeit, Einschränkung im Alltag sowie emotionale und soziale Beeinträchtigung. Jedoch konnten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Stomaanlage festgestellt werden. Am deutlichsten trat dies bei dem Symptomen Obstipation, bei der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie bei der Rollenfunktion im Alltag in Erscheinung ^[48].

Zu dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten EORTC QLQ-CR29 Fragebogen, welcher speziell für die Befragung von Patienten nach der Therapie eines kolorektalen Karzinoms entworfen wurde, sind derzeit keine vergleichbaren Angaben in weiteren Studien verfügbar. Ebenso wenig existieren entsprechende Referenzdaten der Durchschnittsbevölkerung. Es kann daher nur ein Vergleich mit der monozentrischen Parallelstudie (Kurzzeit-RT) angestellt werden.

Häufig auftretende Symptome, über welche die Patienten der LZ-Kohorte klagten, waren vermehrter Harndrang bis hin zur Harninkontinenz, erhöhte Stuhlfrequenz, Blähungen und Stuhlinkontinenz. Ein weiterer häufig genannter Parameter bezüglich der Körperwahrnehmung war das Schamgefühl, welches infolge der Erkrankung bzw. durch die Begleiterscheinungen der Therapie vermehrt bei den Patienten auftrat. Des Weiteren wurden von einigen Männern sexuelle Funktionsstörungen beklagt. Nur einzelne Patienten berichteten über Haarausfall, Schmerzen bei der Miktion sowie Blut- und Schleimabgang im Stuhl. Die Zahlenangaben zu den jeweiligen Symptomen sind in beiden Therapiemodalitäten sehr ähnlich. Somit gab es auch bei diesem QLQ CR29 Fragebogen keine signifikanten Unterschiede bezüglich spezifischer Symptome. Einen

signifikanten Unterschied gab es lediglich hinsichtlich der erhöhten Stuhlfrequenz, die vermehrt von den Nicht-Stomaträgern beklagt wurde.

Trotz all dieser therapiebedingten Symptome und Einschränkungen zeigten die Patienten eine unerwartet positive Empfindung hinsichtlich ihrer allgemeinen Lebensqualität. Eine mögliche Erklärung hierfür ist sicherlich eine gewisse Dankbarkeit, Zufriedenheit und Besinnung auf basale Lebensinhalte. Somit könnte es vielen tumorfrei überlebenden Patienten gelungen sein, eine positivere Einstellung zum alltäglichen Leben zu entwickeln ^[62,63].

6 Zusammenfassung

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III existieren unterschiedliche therapeutische Protokolle. Die derzeitige Standardtherapie besteht aus der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie mit nachfolgender chirurgischer Intervention.

Dabei unterscheidet man die Kurzzeit-Radiotherapie mit täglich Bestrahlung innerhalb einer Woche (5x 5 Gy oder 10x 2,9 Gy) und sich unmittelbar anschließender Operation von der Langzeit-Radiochemotherapie, bei welcher 50,4 Gy mit täglicher Fraktionierung (28x 1,8 Gy) appliziert werden. Anschließend wird ein therapiefreies Intervall von 4 bis 6 Wochen bis zur Operation eingehalten.

Anhand der bisher verfügbaren Daten lässt sich keine eindeutige Überlegenheit der einen Therapiemodalität über die jeweils andere belegen. Daher werden beide, Langzeit- und Kurzzeitbestrahlung, widersprüchlich diskutiert und häufig zentrumsspezifisch durchgeführt.

Klinisch relevante Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie sind die allgemeine Überlebenszeit der Patienten, das krankheitsfreie Überleben, die lokale Tumorkontrolle sowie die Kontrolle von Metastasen. Klinisch ebenso bedeutsam sind die Nebenwirkungen einer neoadjuvanten Therapie sowie die Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten nach Therapieende.

Im Rahmen der eigenen Untersuchung wurden diese Parameter an 131 Patienten mit Langzeit-Radiochemotherapie erhoben und mit den Daten einer monozentrischen Parallelstudie mit Kurzzeit-Radiotherapie verglichen.

Im Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidives sowie auf das Gesamtüberleben sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für eine bessere Wirksamkeit der Langzeit-Radiochemotherapie. Dennoch gibt es klinische Situationen, bei denen eine Kurzzeit-Radiotherapie sinnvoller sein kann.

Somit kann als Konsequenz eine differenzierte Indikationsstellung für die beiden Therapiemodalitäten abgeleitet werden. Dies bedeutet, dass bei der Therapiewahl verschiedene klinische Parameter berücksichtigt werden sollten. So könnte für Patienten mit höherem Alter (>80 Lebensjahre), reduziertem Allgemeinzustand oder multiplen Begleiterkrankungen die wenig belastendere Kurzzeit-RT zum Einsatz kommen.

Hingegen sollte bei Patienten mit eher ungünstigen tumorspezifischen Faktoren (wie z.B. Tumorgröße $\geq T3$, Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen) die Langzeit-RChT aufgrund der besseren Wirksamkeit eingesetzt werden.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends.
Berlin, 7. Ausgabe 2010
- ² Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.
Ann Intern Med 2008; 149: 627-637
- ³ Herold, G.
Innere Medizin, Auflage 2010
- ⁴ Jackman RJ, Mayo CW.
The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon.
Surg Gynecol Obstet 1951; 93: 327-330
- ⁵ Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET and the National Polyp Study Workgroup.
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy.
N Engl J Med 1993; 329: 1977-1981
- ⁶ Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J.
Innere Medizin Basislehrbuch
Elsevier, Urban&Fischer Verlag München Jena, 3.Auflage 2006; 590-593
- ⁷ Arasteh K, Baenkler HW, Fritze D, Füessl H, Bieber C.
Duale Reihe, Innere Medizin; 5.8 Kolorektale Karzinome.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2.Auflage 2009; 555-558
- ⁸ Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F.
UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 6.Auflage 2002
- ⁹ Böcker W, Denk H, Heitz Ph U.
Pathologie
Urban & Schwarzenberg Verlag München Wien Baltimore 1997; 654

- ¹⁰ Kreis ME, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tympner C, Zimmermann K, Jauch KW. Manual Gastrointestinale Tumoren, Rektumkarzinom Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2006; 165-166
- ¹¹ Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fröhmann P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Köhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinome; Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007, S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008
- ¹² Jehle EC, Bokemeyer C, Brand E, Budach W, Buntrock M, Burkhart C, Eishold H, Greschniok A, Grund KE, Günther E, Hartmann JT, Keller-Matschke K, Klump B, Nehls O, Ohmenhäuser A, Schäfer J, Steinbrunner P, Vetter S. Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen 2003; 2: 1-26
- ¹³ Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1986; 327: 1479-1482
- ¹⁴ Schumpelick V, Kasperk R, Stumpf M. Operationsatlas Chirurgie. Georg Thieme Verlag, 2. Auflage 2006; 369-372
- ¹⁵ Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. World J Surg 1992; 16: 848-857
- ¹⁶ Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2002; 89: 327-334
- ¹⁷ Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg 2002; 235: 449-457

- ¹⁸ Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, Stablein DM, Bruckner HW.
Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG).
N Engl J Med 1986; 315: 1294-1295
- ¹⁹ Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG).
Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma.
N Engl J Med 1985; 312: 1465-1472
- ²⁰ Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA.
Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma.
N Engl J Med 1991; 324: 709-715
- ²¹ O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A.
Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer.
J Clin Oncol 1998; 16: 295-300
- ²² NIH Consensus Conference.
Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.
JAMA 1990; 264: 1444-1450
- ²³ Pichlmaier H, Hossfeld DK, Sauer R.
Konsensus der CAO, AIO, ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen vom 11.03.1994.
Chirurg 1994; 65: 411-412
- ²⁴ Rödel C, Hohenberger W, Sauer R.
Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms.
Strahlentherapie und Onkologie 1998; 174: 497-503
- ²⁵ Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R.
Aktualisierter Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen vom 01.07.1998.
Dtsch Ärzteblatt 1999; 96: 698-700

- ²⁶ Sauer R, Becker H, Hohenberger W.
Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.
N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740
- ²⁷ Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, deMetz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M.
Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial.
Lancet 2009; 373: 811-820
- ²⁸ Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC.
Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.
N Engl J Med 2006; 355: 1114-1123
- ²⁹ Figueredo A, Zuraw L, Wong R, Agboola O, Rumble B, Tandan V.
The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline.
BMC Med 2003; 1: 1
- ³⁰ Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J.
Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy.
J Clin Oncol 1992; 10: 79-84
- ³¹ Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.
Swedish Rectal Cancer Trial.
N Engl J Med 1997; 336: 980-987
- ³² <http://de.wikipedia.org/wiki/Body-Mass-Index>
- ³³ Karnofsky DA, Burchenal JH.
The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.
In: MacLeod CM, Evaluation of Chemotherapeutic Agents.
Columbia Univ Press 1949: 196
- ³⁴ <http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/About.html>

- ³⁵ Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergmann B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC.
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.
J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-376
- ³⁶ Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H.
Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.
J Natl Cancer Inst 1988; 80: 21-29
- ³⁷ Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials.
Lancet 2001; 358: 1291-1304
- ³⁸ Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E.
Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluoruracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer.
Br J Surg 1997; 84: 1130-1135
- ³⁹ O'Connell, MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA.
Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted- infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery.
N Engl J Med 1994; 331: 502-507
- ⁴⁰ Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U.
Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate.
J Clin Oncol 2005; 23: 5644-5650
- ⁴¹ Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group.
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.
N Engl J Med 2001; 345: 638-646

- ⁴² Brodsky J, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD.
Variables correlated with the risk of lymph node metasis in early rectal cancer.
Cancer 1992; 69: 322-326
- ⁴³ Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M.
Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.
Br J Surg 2006; 93: 1215-1223
- ⁴⁴ Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L.
Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203.
J Clin Oncol 2006; 24: 4620-4625
- ⁴⁵ Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE.
Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer.
Cancer 1984; 53: 1354-1362
- ⁴⁶ Wolmark N, Wieands HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H, Cruz AB, Volk H, Shibata H.
The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trial.
Ann Surg 1983; 198: 743-752
- ⁴⁷ Guckenberger M, Wulf J, Thalheimer A, Wehner D, Thiede A, Müller G, Sailer M, Flentje M.
Prospective phase II study of preoperative short-course radiotherapy for rectal cancer with twice daily fractions of 2,9 Gy to a total dose of 29 Gy long-term results.
Radiat Oncol 2009; 4: 67
- ⁴⁸ Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Sweeney RA, Thalheimer A, Germer CT, Flentje M.
Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer.
Strahlenther Onkol 2012; 188: 551-557

- ⁴⁹ Mohiuddin M, Marks C.
Adjuvant radiation therapy for colon and rectal cancer.
Semin Oncol 1991; 18: 411-420
- ⁵⁰ Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group.
The TME trial after median follow up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma.
Ann Surg 2007; 246: 693-701
- ⁵¹ Collette L, Bosset JF, den Dulk D, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G.
Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group.
J Clin Oncol 2007; 25: 4379-4386
- ⁵² Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Bebenek M, Kryj M; Polish Colorectal Study Group.
Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: Report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation.
Colorectal Dis 2005; 7: 410-416
- ⁵³ Mohiuddin M, Marks J, Marks G.
Management of rectal cancer: Short- vs. long-course preoperative radiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 636-643
- ⁵⁴ Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, O'Connell MJ, Allmer C, Smalley SR, Martenson JA, Haller DG, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, Macdonald JS, Goldberg RM.
Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 386-396
- ⁵⁵ Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, Serpentine S, Capirci C, De Paoli A, Amato A, Cuicchi D, Nitti D.
Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg* 2011; 253: 71-77

- ⁵⁶ Song PH, Yun SM, Kim JH, Moon KH.
Comparison of the erectile function in male patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy followed by surgery and surgery alone.
Int J Colorectal Dis 2010; 25: 233-239
- ⁵⁷ Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S.
Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery.
Br J Surg 2010; 97: 1295-1303
- ⁵⁸ Bruheim K, Guren MG, Skovlund E.
Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1005-1011
- ⁵⁹ Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Rutkowski A, Szmeja J, Kladny J, Dymecki D, Wiczorek A, Pawlak M, Lesniak T, Kowalska T, Richter P; Polish Colorectal Study Group.
Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial.
Radiother Oncol 2007; 84: 217-225
- ⁶⁰ Rauch P, Miny J, Conroy T, Neyton L, Guillemin F.
Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer.
J Clin Oncol 2004; 22: 354-360
- ⁶¹ Pucciarelli S, Del Bianco P, Effiace F, Toppan P, Serpentine S, Friso ML, Lonardi S, De Salvo GL, Nitti D.
Health-related quality of life, faecal continence and bowel function in rectal cancer patients after chemoradiotherapy followed by radical surgery.
Support Care Cancer 2010; 18: 601-608
- ⁶² Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S.
Measuring quality of life in cancer patients.
J Clin Oncol 1989; 7: 959-968
- ⁶³ Leiberich P, Averbeck M, Grote-Kusch M, Schroeder A, Olbrich E, Kalden JR.
The quality of life of tumor patients as a multidimensional concept.
Z Psychosom Med Psychoanal 1993; 39: 26-37