

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Gefäßchirurgie/ Phlebologie
des Evangelischen Krankenhauses Paul Gerhardt Stift
Lutherstadt Wittenberg

DISSERTATION

Chirurgische Ergebnisse nach neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Bevacizumab beim Rektumkarzinom

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Götz Johannes Buller

aus Wismar

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Zühlke
2. Prof. Dr. med. P. Neuhaus
3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Schück

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Zusammenfassung	4
1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie und Ätiologie	6
1.2	Anatomische Betrachtung	6
1.3	Pathologie	8
1.4	Operative Therapie	11
1.5	Perioperative Komplikationen	15
1.6	Neoadjuvante Therapiekonzepte	17
1.7	Immuntherapie	23
2	Zielsetzung und Fragestellung	28
3	Patienten und Methoden	30
3.1	Operative Zentren	32
3.2	Ermittelte Variablen	34
3.3	Statistische Auswertung	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Klinische Daten	38
4.2	Komplikationen	46
4.3	Univariate Analyse	49
5	Diskussion	53
5.1	Methodenkritik	53
5.2	Perioperative Komplikationen	54
5.3	Spezielle Operationstechnik	55
5.4	Operation ohne neoadjuvante Therapie	56
5.5	Neoadjuvante Radiochemotherapie	57
5.6	Neoadjuvante Radiochemotherapie plus Bevacizumab	62
5.7	Bewertung des operativen Komplikationsrisikos	67
6	Anhang	70
7	Literaturverzeichnis	75
8	Tabellenverzeichnis	84
9	Abbildungsverzeichnis	85
10	Danksagung	86
11	Lebenslauf	87

Zusammenfassung

Die Rate kurativer Therapieerfolge beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III konnte durch den Einsatz neoadjuvanter Radiochemotherapiemodelle gesteigert werden. Dennoch sind dieser Therapie hinsichtlich der Tumorregression Grenzen gesetzt. Zur Verbesserung der Ausgangslage für eine erfolgreiche Tumorsektion wird seit wenigen Jahren der monoklonale VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin; Roche) ergänzend zur neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin (Xelox) eingesetzt. Erste Studienergebnisse zeigen verbesserte Werte für die pathologische Komplettremissionsrate nach Bevacizumab-Therapie. Es stellt sich aber auch die Frage, ob es nach VEGF-Inhibition durch Bevacizumab zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen kommt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Untersuchung des Patientenkollektivs der BevXelOx-RT-Studie durchgeführt, um die Häufigkeit der perioperativen Komplikationen und eventuelle komplikationsassoziierte Risikofaktoren zu ermitteln. Die Evaluation der chirurgischen Ergebnisse von 62 Patienten erfolgte an allen Kliniken, die operativ an der BevXelOx-RT-Studie beteiligt waren.

Andere Studienergebnisse zu konventionellen neoadjuvanter multimodalen Therapieregimen (Xelox, 5-FU) zeigen für postoperative Komplikationen Häufigkeiten von 18,9 % bis 50,0 %. In dieser Untersuchung konnte ein vergleichbarer Wert von 43,5 % für die BevXelOx-RT-Studie ermittelt werden. Auch klinisch manifeste Anastomoseninsuffizienzen traten mit 17,5 % nicht deutlich häufiger auf, wie die höchsten Raten anderer Studien (11 bis 28 %) zeigen. Die beobachtete Wundinfektionsrate (12,9 %) ließ sich ebenfalls vorhandenen Referenzwerten zuordnen (7,4 bis 27,3 %).

Beim Betrachten aktueller Studienergebnisse von um Bevacizumab erweiterter neoadjuvanter Radiochemotherapie läßt sich der in dieser vorliegenden Arbeit ermittelte Häufigkeitswert für postoperative Komplikationen in der BevXelOx-RT-Studie (43,5 %) im oberen Bereich existierender Werte (18,2 bis 40,6 %) einordnen. Klinisch symptomatische Anastomoseninsuffizienzen wurden mit 17,5 % (Referenzen 4,2 bis 16,7 %), Wundinfektionen mit 12,9 % (Referenzen 3,6 bis 16 %) und Wundheilungsstörungen mit 12,9 % (Referenz 12 %) beobachtet.

Bei der statistischen Analyse der klinischen Faktoren konnte keine signifikante Abhängigkeit zu perioperativen Komplikationen festgestellt werden.

Nach zusammenfassender Betrachtung, der in dieser Untersuchung evaluierten Werte läßt sich kein höheres Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen gegenüber konventioneller Radiochemotherapie aufzeigen. Die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigen die in bereits veröffentlichten Bevacizumab beinhaltenden Studien berichtete klinische Relevanz dieses Therapieverfahrens. Die Hinzunahme des Angiogenesehemmers Bevacizumab scheint demnach keinen Einfluß auf den postoperativen Heilungsverlauf zu haben. Hier gibt es keinen Unterschied zu bestehenden Ergebnissen der regulären Tumorthherapie.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Kolorektale Karzinom ist heute in Deutschland die zweithäufigste maligne Erkrankung. Jährlich erkranken jeweils mehr als 35 000 Männer und Frauen daran. Nur das Bronchialkarzinom bei Männern und das Mammakarzinom bei Frauen weisen eine höhere Inzidenz auf. Verglichen mit den achtziger Jahren erkranken heute ein Drittel mehr Männer und ein Viertel mehr Frauen am Kolorektalen Karzinom. Dabei ist der Anteil der Frauen an der Neuerkrankungsrate höher. Auch bei der Häufigkeit der Todesursachen durch eine Krebserkrankung nimmt es die zweite Stelle ein. Die Mortalitätsrate ist jedoch bei Männern und Frauen in allen Altersbereichen gesunken (1). Von den Kolorektalen Karzinomen sind 60 % Rektumkarzinome. Sie werden in den epidemiologischen Daten nicht separat aufgeführt (2). Im weltweiten Vergleich finden sich die höchsten Inzidenzraten in den westlichen Industrienationen. Männer sind hier häufiger betroffen als Frauen (3). Eine frühzeitige Erstdiagnose kann die Prognose entscheidend verbessern. Nach adäquater onkologischer Therapie eines Rektumkarzinoms im UICC¹-Stadium I und II haben Patienten eine statistische 5-Jahresüberlebensrate von 89 %, im Stadium III von 68 % (4).

1.2 Anatomische Betrachtung

Das Rektum ist der Darmabschnitt distal des Colon sigmoideum und proximal des Analkanals. Seine Länge beträgt rund 15 cm. Für die anatomische Betrachtung aus chirurgischer Sicht sind die vaskulären, nervalen und lymphatischen Strukturen sowie die Begrenzung des Rektums und die daran anliegenden Organe von Bedeutung.

Das Rektum ist von einem, das perikolische Fettgewebe einschließenden und embryologisch dem viszeralem Mesenterium zugehörigen, Mesorektum umgeben. Das Mesorektum wird von einer viszeralem Faszie umhüllt, auf die im dorsalen, präsakralen Bereich eine parietale Faszie

1 Union internationale contre le cancer

folgt. Diese dorsale fasziale Begrenzung wird als Waldeyer`sche Faszie bezeichnet und liegt dem Os sacrum auf. Ventral wird das Mesorektum durch die Dennonvillier`sche Faszie von Samenbläschen und Prostata bzw. von der Hinterwand der Vagina abgegrenzt. Nur das obere Rektumdrittel ist ventral von viszeralem Peritoneum bedeckt. Das übrige Rektum liegt extraperitoneal (5).

Die Blutversorgung des Rektums erfolgt in seinem überwiegenden Anteil über die dorsal im Mesorektum verlaufende unpaarige A. rectalis superior. Das nicht vom Mesorektum umgebene untere Viertel des Rektums wird von den hier intramural verlaufenden Endästen der A. rectalis superior und den variablen Ästen der paarigen Aa. rectales inferiores et mediae versorgt. Die A. rectalis media ist jedoch nur selten angelegt (6). Der venöse Abfluß erfolgt durch die V. rectalis superior über die V. mesenterica inferior in die Pfortader und durch die V. rectalis media in die V. cava inferior über die Iliakalvenen (7).

Die Lage der regionären Lymphknoten ist auf das Mesorektum begrenzt. Von hier erfolgt der Lymphabfluß entlang des Verlaufs der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior (5).

Die Nervenversorgung des Rektums erfolgt durch den sakralen Teil des Parasympathikus und aus dem unteren thorakalen und dem oberen lumbalen Teil des Sympathikus. Die sympathischen Anteile bilden den im Becken gelegenen Plexus hypogastricus superior und ziehen beidseits als N. hypogastricus, anterolateral des Mesorektums, zum sympathischen Plexus hypogastricus inferior. Dort gelangen die parasympathischen Anteile hinzu, die zusammen mit den sympathischen Anteilen neben der Innervation des Rektums und des Analkanals alle übrigen Beckenorgane versorgen. Klinisch bedeutsam ist die anatomische Lage dieser präsakral verlaufenden vegetativen Nerven dorsal des Rektums und der Fascia diaphragmatis pelvis. Über sie erfolgt die Steuerung der Blasenfunktion über den parasympathisch innervierten M. detrusor vesicae und die parasympathisch regulierte Durchblutung der Genitalien und damit die Erektionsfunktion beim Mann (5, 8).

1.3 Pathologie

In einer großangelegten multizentrischen Studie wurde die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation gemessen am Abstand zur Anocutanlinie dokumentiert. Hier zeigte sich für den sphinkternahen Abschnitt unterhalb von 4 cm mit 15 % der kleinste Anteil der Karzinome. Bis zu einem Abstand von 8 cm zur Anocutanlinie befanden sich 42 %, im proximalen Abschnitt ab einem Abstand von mehr als 8 cm 58 % der Tumoren (9).

Die Tumorausbreitung erfolgt per continuitatem sowie durch hämatogene und lymphogene Metastasierung. Das Wachstum des Tumors ist primär auf die Rektumwand begrenzt. Es erfolgt von der Submukosa ausgehend radiär mit folgender Infiltration der verschiedenen Wandschichten und des perikolischen Fettgewebes bis zur das Mesorektum umhüllenden Fascia propia recti. Diese wird in den überwiegenden Fällen nicht tumorinfiltriert.

Die hämatogene Metastasierung verläuft entlang der venösen Abflußgebiete bis in die Pfortader und kann so frühzeitig zu einer Lebermetastasierung führen. Seltener kommt es bei tief sitzenden Tumoren zu einer Metastasierung über die Vv. rectales mediae et inferiores über die V. cava inferior in die Lunge und noch seltener in Knochen und Gehirn.

Lymphogen metastasiert das Rektumkarzinom in die regionalen Lymphknoten entlang der die Blutgefäße begleitenden Lymphbahnen. Diese ziehen primär innerhalb des Mesorektums in kraniale Richtung. Die Lymphbahnen sind im perirektalen Fettgewebe durch die Fascia propia recti nach lateral hin eingeschlossen (7). Allerdings kann bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium eine seitliche, direkte lymphogene Metastasierung vom unteren Rektumdrittel ausgehen. Hier wird ein möglicher retrograder Lymphabfluß entlang der A. rectalis inferior bis in den Bereich der parailiakalen Lymphknoten angenommen (5). Es gibt auch Annahmen, das eine laterale lymphogene Metastasierung bei 15 % aller Rektumkarzinome vorliegt (10). Für eine laterale Lymphknotendissektion im Zuge radikaler operativer Therapieverfahren gibt es aber keine Empfehlung, da keine entscheidende Prognoseverbesserung erzielt wird (11).

Beim direkten Tumorwachstum über die mesorektale Hüllfaszie hinaus oder im distalen Abschnitt nach Überschreiten der Rektumwand kommt es zu einer Infiltration der

Nachbarorgane. Adnexe, Uterus, Vaginalhinterwand, Blase, Prostata, Samenblasen, Ureter und Dünndarm können dann infiltriert werden.

Die Einteilung des klinischen Tumorstadiums erfolgt anhand der TNM-Klassifikation für Rektumkarzinome. Diese auf der Basis prätherapeutisch erhobener Befunde durchgeführte Klassifikation wird mit TNM oder cTNM bezeichnet (12). Die TNM-Stadien T3 N1/2 M0 und T4 N0/1/2 M0 werden als lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom bezeichnet.

TNM-Stadien des Rektumkarzinoms	
T ... Ausdehnung des Primärtumors	
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa / des perirektalen Fettgewebes
T4a	Infiltration von Nachbarorganen
T4b	Infiltration des viszeralen Peritoneums
N ... regionärer Lymphknotenbefall	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall von 1-3 mesorektalen Lymphknoten
N2	Befall von >3 mesorektalen Lymphknoten
M ... Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: TNM Klassifikation von 2002 (13)

Eine Möglichkeit zur Beurteilung des Ansprechens eines Tumors auf eine präoperativ durchgeführte Radiochemotherapie zur Reduktion der Tumorgöße bietet die Klassifikation nach Dworak. Dworak *et al.* bewerten den Anteil des verschwundenen Tumorgewebes im Resektat.

Histopathologisch wird von keiner Regression (Grad 0) bis zu vollständiger Tumorregression (Grad 4) unterschieden (14). Eine vollständige Tumorregression nach präoperativer Therapie erhält in der TNM-Klassifikation die Bezeichnung ypT0. Die vollständige Remission aller Tumorzellen im histopathologisch untersuchten Präparat, im Sinne eines optimalen Ansprechens des Tumors auf die präoperative Therapie, wird auch als pathologische Komplettremission (pathologic complete response: pCR) bezeichnet und als ypT0N0 klassifiziert. Sie hat sich als Prognosefaktor nach präoperativer Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom etabliert (15, 16).

Regression				
keine	< 25 %	25 – 50 %	> 50 %	komplett
Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

Tabelle 2: Tumorregression nach Dworak et al.

1.4 Operative Therapie

Das operative Therapiekonzept beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom der UICC-Stadien II/III mit kurativer Zielsetzung ist die vollständige Tumoresektion einschließlich der Entfernung der zugehörigen lokalen Lymphknoten. Neben der kurativen Resektion ist die intraoperative Schonung der autonomen Nervenfasern des Plexus hypogastricus zur Erhaltung der Blasen- und Sexualfunktion ein wesentliches Ziel. Auch die Beibehaltung der Sphinkterfunktion und die Wiederherstellung der Darmkontinuität zum Erhalt der Kontinenz gehören zur Zielsetzung. Bei Patienten, bei denen eine kurative Zielsetzung möglich erscheint, hat diese einen höheren Stellenwert als die Funktionserhaltung der Beckenorgane. Bei Patienten mit zum Operationszeitpunkt bestehender Fernmetastasierung kann nur eine Therapie mit palliativer Zielsetzung erfolgen. Hier kann auch die vordergründige Erhaltung der Funktionen durch Einschränkungen der operativen Radikalität gerechtfertigt werden (17).

Die Resektionsverfahren sind angepaßt an die überwiegend in proximaler Richtung erfolgende lymphogene Tumorausbreitung entlang der A. rectalis superior und A. mesenterica inferior und das überwiegend über die V. rectalis superior verlaufende venöse Abflußgebiet (5). Nach lateral gehört die Entfernung des Mesorektums, dem perikolischen Fettgewebe mitsamt seiner Hüllfaszie dazu. Die Resektionsgrenze nach distal wird nach der Möglichkeit der Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes bestimmt.

Bei Tumoren im proximalen Rektumdrittel wird die Entfernung des Mesorektums unterhalb des Tumors mit einem distalen Sicherheitsabstand in situ von mindestens 5 cm als ausreichend angesehen. Bei dieser partiellen Mesorektumexzision (PME) wird der weiter distal gelegene Abschnitt des Rektums und Mesorektums belassen (18).

Bei Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel erfolgt die Entfernung von Rektum und umgebendem Mesorektum als totale Mesorektumexzision (TME). Die distale Resektionsgrenze liegt hier bei einem Sicherheitsabstand von 2 cm zum tumortragenden Rektumabschnitt (19).

Proximal erfolgt bei PME und TME die Absetzung in Höhe des Colon sigmoideum. Es verbleiben Mesorektum und Mesosigma am zu resezierenden Rektumabschnitt in einem Präparat. So kann nach aortennaher Ligatur der A. mesenterica inferior und der Ligatur der

V. mesenterica inferior das Gebiet des primären Lymphabflusses bis dorthin komplett entfernt werden (20).

Die Bezeichnung dieser bei beiden Varianten durchgeführten Operationsverfahren richtet sich nach dem Zugangsweg (21).

- Anteriore Resektion des Rektums (AR): Bei Karzinomen des proximalen Rektumdrittels erfolgt eine kolo-rektale Resektion mit intraperitonealer kolo-rektaler Anastomose.
- Tiefe anteriore Resektion des Rektums (TAR): Bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt eine kolo-rektale Resektion mit retroperitonealer kolo-rektaler Anastomose. Bei tiefsitzenden Karzinomen kann nach intersphinkterer Resektion eine kolo-aneale Anastomose hergestellt werden.
- Abdomino-perineale Resektion des Rektums (auch: Rektumextirpation oder Rektumamputation): Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen ohne ausreichenden Sicherheitsabstand nach distal wird das komplette Rektum mit dem Anus über einen abdominalen und einen perinealen Zugang reseziert. Die perineale Wunde wird verschlossen und ein endständiges Stoma angelegt.

Als Alternative zur Abdomino-perinealen Rektumresektion wurde die erweiterte posteriore perineale Resektion mit Gluteus-maximus-Schwenklappen von Holm *et al.* beschrieben. Dabei kann das Resektat mit einem größeren Anteil tumorumgebenden Gewebes entfernt werden. Die dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit für tumorfreie Resektionsränder soll zu abnehmenden Lokalrezidivraten führen (22). Für dieses Verfahren ist ein signifikant verringertes Risiko für Darmperforationen und perineale Wundheilungsstörungen beschrieben worden (23).

Die tiefe kolo-rektale oder kolo-aneale Anastomose kann durch eine Pouchanlage erweitert werden um eine Reduzierung der Stuhlfrequenz und des imperativen Defäkationsdrangs zu erreichen. Die Bildung eines Kolon-J-Pouches ist hierfür das Standardverfahren (24).

Histopathologisch kann die chirurgische Qualität der Mesorektumexzision anhand der Oberflächenbeschaffenheit des Präparates beurteilt werden. Dabei wird der Zustand von Mesorektumoberfläche und Grenzlamelle nach Präparation durch den Chirurgen bewertet. Eine

glatte und intakte Oberfläche mit lipomähnlichem Aussehen und eine intakte Grenzlamelle sind die Kriterien für eine hohe Qualität, umschriebene Defekte der Grenzlamelle für eine suboptimale Qualität und ausgedehnte Defekte bis hin zu sichtbarer Rektummuskulatur für eine schlechte Qualität. Als weiteres Kriterium wird die distale Durchtrennung des Mesorektums bewertet. Die Durchtrennungslinie sollte senkrecht zur Längsachse des Rektums und nicht konusförmig (sog. Coning) verlaufen (25).

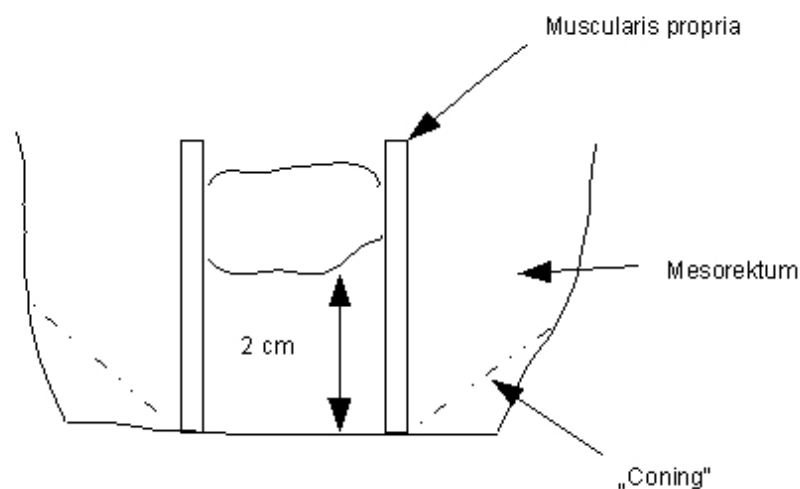


Abbildung 1: Coning am distalen Resektionsrand nach TME (25)

Die Einteilung der Qualität der Mesorektumexzision kann nach der Klassifikation in der M.E.R.C.U.R.Y. Studie (2002) erfolgen (26).

- Grad 1: „good“, Mesorektum intakt und glatt, kein Defekt größer als 5 mm, kein Coning.
- Grad 2: „moderate“, Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche, Muscularis propria nicht sichtbar, mäßiges Coning.
- Grad 3: „poor“, wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria.

Für die Verbesserung von lokaler Rezidivfreiheit und Langzeitüberleben ist eine R0-Resektion² das zu erreichende Ziel des Chirurgen. Eine Bewertung eines operativen Eingriffs als R0-Resektion darf aber nur erfolgen, wenn es intraoperativ zu keiner Tumoreröffnung

² zirkumferente Schnittränder sind makroskopisch tumorfrei

gekommen ist. Nach einer Tumoreröffnung steigt das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv deutlich an. Bei Rektumkarzinomen im Stadium T4 sollten die infiltrierten Nachbarorgane teilweise oder ganz, mit dem tumortragenden Präparat in einem Stück, entfernt werden (en bloc) (27). Die sichere Unterscheidung zwischen entzündlich bedingten oder tumorösen Adhäsionen ist intraoperativ für einen Chirurgen nicht möglich. Bei makroskopischem Infiltrationsverdacht kann nur durch die Entfernung en bloc eine R0-Resektion erreicht werden, (28) denn es lassen sich nach multiviszeralen Resektionen in der histopathologischen Untersuchung in 43 bis 70 % der mitresezierten Organe Tumorzellen nachweisen (29).

1.5 Perioperative Komplikationen

Intraoperativ können im Operationsgebiet liegende Organe und Strukturen verletzt werden. Am häufigsten sind größere Blutungen aus dem präsakralen Venenplexus, die eine länger andauernde Kompression oder eine Tamponade der Sakralhöhle erfordern. Arterielle Blutungen aus dem Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior unterbleiben bei den radikalen Operationsverfahren durch Ligatur dieses Gefäßes bei der mesorektalen Exzision. Blutungen, die aus dem Versorgungsgebiet der A. iliaca interna entstehen, können durch deren einseitige Ligatur unterbunden werden. Eine Verletzung der Ureteren tritt nach Klein *et al.* mit einer Häufigkeit von 5 % auf und betrifft überwiegend die linke Seite. Ist der Ureter glatt durchtrennt, erfolgt die Einlage eines Doppel-J-Katheters und die primäre Naht der angeschrägten Ureterenden. Führt eine Traumatisierung zu einer Stenose des Ureterlumens kommt es klinisch zu einer Harnstauungsniere. Bei einer Verletzung der Harnblase sollte diese sofort übernäht werden (30).

Die wichtigste Komplikation bei anteriorer Rektumresektion ist mit einer Häufigkeit von 10-16 % die Anastomoseninsuffizienz. Sie ist eine lebensbedrohliche Komplikation mit hohem Mortalitätsrisiko (31). In einer norwegischen Studie konnte aber kein Einfluß einer Anastomoseninsuffizienz auf das Risiko nachgewiesen werden, an einem Lokalrezidiv zu erkranken (32). Eine negative Auswirkung auf die Rückverlegungsrate des protektiven Stomas und auf die funktionelle Stuhlentleerung, Inkontinenzrate sowie das rektale Volumen bei Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz wurde hingegen beschrieben (33). Klinische Zeichen für einen Verdacht auf eine undichte Anastomose können in einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, putrider rektaler Sekretion und Luftentweichung über Drainagen bestehen. Eine CT-gestützte retrograde Kontrastmitteluntersuchung kann den Nachweis einer Undichtigkeit erbringen. Ein direkter Nachweis für eine Undichtigkeit ist die fäkale Sekretion über die Drainage, Operationswunde oder eine rekto-vaginale Fistel (31). Unterschieden wird zwischen Frühinsuffizienzen am ersten oder zweiten postoperativen Tag und Spätinsuffizienzen zwischen fünftem und siebten postoperativen Tag (34). Bei frühzeitiger intraabdomineller Stuhlkontamination ist eine Relaparotomie mit intraabdomineller Lavage und die Anlage eines Anus praeter meist unumgänglich. Bei kompletter Insuffizienz, kann die Auflösung der Anastomose und die Anlage eines endständigen Stomas notwendig werden. Bei

später auftretenden Stuhlfisteln genügt meist eine täglich mehrmalige transanale Spülbehandlung (30).

Durch die primäre Anlage eines protektiven Anus praeter kann das Risiko für Folgeoperationen und die Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Falle des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz signifikant reduziert werden. Ein verringertes Risiko für das generelle Auftreten einer Undichtigkeit soll sich nicht ergeben (35, 36). Es wurde jedoch auch ein reduziertes Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen bei protektivem Stoma berichtet (37). Ursachen für die Entwicklung einer Nahtundichtigkeit sind nicht spannungsfrei gelegte Anastomosen, Störungen in deren Durchblutung und in der Sakralhöhle lokalisierte Infektionen (34). Für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz konnten Rauchen und das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit als Risikofaktoren nachgewiesen werden. Für diesen signifikanten Zusammenhang wird bei beiden Faktoren das Begünstigen einer verminderten Mikroperfusion des Gewebes als Pathomechanismus angenommen. Dagegen konnte einem höheren Alter des Patienten keine Auswirkung nachgewiesen werden (31). Weiter wird neben dem Rauchen ein Alkoholabusus als Risikofaktor angesehen (38). Rullier *et al.* beschrieben tiefe Anastomosen bis zu einer Höhe von 5 cm ab ano, männliche Patienten und Übergewicht als mit Anastomoseninsuffizienzen signifikant assoziierte Faktoren (39). Weniger häufig wird eine die Stuhlentleerung behindernde Anastomosenstenose beobachtet. Diese kann konservativ durch mehrwöchige digitale Bougierung therapiert werden (30). Postoperative Blasenentleerungsstörungen gehören ebenfalls zu den beobachteten Komplikationen. Zwischen ihrem Auftreten und der intraoperativen Darstellung und Schonung der autonomen Beckennerven während partieller oder totaler mesorektaler Exzision konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die präsakral verlaufenden Nervenfasern sind für den Operateur nicht immer identifizierbar. So treten Blasenfunktionsstörungen bei Patienten, deren Nervenstrukturen des vegetativen Plexus hypogastricus inferior intraoperativ dargestellt und entsprechend geschont werden konnten, mit einem signifikant geringeren Risiko auf. Das Risiko steigt beim notwendig werden einer multiviszeralen Resektion durch die hierbei reduzierte Erhaltungsmöglichkeit der vollständigen Strukturen der autonomen Beckennerven (8).

1.6 Neoadjuvante Therapiekonzepte

Die präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im Stadium II und III ist gemäß der aktuellen Leitlinie indiziert (40). Unabhängig vom pathologischen Tumorstadium, auch nach Komplettremission, wird eine komplettierende adjuvante Chemotherapie empfohlen (41). Ziel der multimodalen Therapie ist die Verminderung der Lokalrezidivrate bei erweiterter sphinktererhaltender Operabilität und eine Verlängerung der Überlebensrate durch die systemische Eliminierung von Mikrometastasen.

Bereits die Einführung der Radiotherapie in Ergänzung zur onkologischen Chirurgie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms war auf die Verbesserung des Langzeitüberlebens ausgerichtet. Kapiteijn *et al.* konnten in ihrer randomisierten klinischen multizentrischen Studie mit 1861 Patienten eine Reduktion der Lokalrezidivrate nach präoperativer Bestrahlung im Vergleich zu alleiniger Operation erreichen (42). Auch das Ergebnis einer Meta-Analyse von 28 randomisierten klinischen Studien ergab eine deutliche Senkung der Lokalrezidivrate nach präoperativer Radiotherapie im Vergleich zu alleiniger Operation (43). Beide Untersuchungen ergaben für die ergänzende präoperative Radiotherapie ein geringeres Auftreten lokaler Rezidive aber keine verbesserten Therapieergebnisse bei annähernd unveränderten Mortalitätsraten im Vergleich zu alleiniger Operation. In einer weiteren Meta-Analyse kamen Cammà *et al.* zu der Schlußfolgerung, daß sich durch die präoperative Bestrahlung keine Veränderung in der Fernmetastasierungsrate ergibt. Auch hier zeigte sich eine Abnahme der Lokalrezidive. Der sich als statistisch signifikant darstellende Überlebensvorteil wurde von den Autoren jedoch als gering bewertet (44).

Die Hinzunahme des Chemotherapeutikums Fluorouracil (5-FU) ergänzend zur präoperativen Radiotherapie führte zu einer verbesserten Komplettremission des Tumorgewebes und zu einer höheren Rate nach pathologischer Bewertung heruntergestufter Tumor- und Lymphknotenstadien (45). In einer randomisierten klinischen Studie mit mehr als 1000 Patienten konnten Bosset *et al.* einen deutlichen Vorteil in der lokalen Tumorkontrolle gegenüber alleiniger präoperativer Bestrahlung nachweisen. Die Gabe von 5-FU präoperativ oder postoperativ oder sowohl prä- als auch postoperativ senkten die 5-Jahres-Lokalrezidivrate auf unter 10 % im Gegensatz zu einer Rate von 17,1 % bei alleiniger präoperativer Bestrahlung. Eine signifikante Auswirkung auf die

5-Jahres-Überlebensrate trat allerdings nicht auf (46). Die weitere Therapieerprobung mit 5-FU erfolgte sowohl ergänzend zur präoperativen Radiotherapie als auch in adjuvanten Radiochemotherapiezyklen. Der Vergleich des adjuvanten mit dem neoadjuvanten Therapiemodell geschah durch Sauer *et al.* in einer randomisierten Vergleichsstudie. Beide Vergleichsgruppen mit jeweils mehr als 400 Patienten erhielten eine Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Die Verabreichung von 5-FU als Dauerinfusion in zwei Zyklen erfolgte parallel zur Radiotherapie in einer Gruppe prä- in der anderen Gruppe postoperativ. Eine komplettierende Gabe von 5-FU in vier Zyklen erfolgte vier Wochen nach Operation oder nach Ende der postoperativen Radiochemotherapie. Als Ergebnis wurde nach präoperativer Radiochemotherapie eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate beobachtet. Bei der Tumorsektion konnte häufiger sphinktererhaltend operiert werden und die Toxizität der präoperativen gegenüber der postoperativen Radiochemotherapie war vermindert. Trotz dieser positiven Effekte gab es keine Verbesserungen der Fernmetastasierungsrate durch die präoperative gegenüber der postoperativen kombinierten Anwendung von 5-FU und Bestrahlung (47). Der Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie konnte aber durch diese Studie belegt werden.

Eine weitere Therapieoption steht durch den Nachweis äquivalenter klinischer Ergebnisse bei der Verabreichung von oralem Capecitabin und 5-FU per infusionem zur Verfügung. Die Umwandlung von Capecitabin in seinen aktiven Metaboliten 5-FU erfolgt durch das Enzym Thymidinphosphorylase. Dies geschieht verstärkt innerhalb der Tumorzellen, in denen die Aktivität der Thymidinphosphorylase erhöht ist. Bestrahlung führt zu einer selektiven Wirkungsverstärkung von Capecitabin (48).

Mit dem Ziel der Verbesserung der Langzeitüberlebensrate wurden Modifikationen der chemotherapeutischen Komponente in weiteren Studien erprobt. Als zusätzliches Chemotherapeutikum gelangte Oxaliplatin zur Anwendung. Verschiedene *in vitro* und *in vivo* Studien haben Daten für einen Beleg des wirkungsverstärkenden Effektes von Oxaliplatin auf die Bestrahlung von Tumorgewebe geliefert (49).

In der Lyon-97-03-Phase-I-Studie wurden 17 Patienten entweder mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom im Stadium T4, sehr tiefsitzendem Tumor und abgelehnter permanenter Kolostomie Anlage oder mit potentiell operablem metastasierten Karzinom der Stadien T2-T3

eingeschlossen. Die präoperative Radiotherapie erfolgte mit einer Gesamtdosis von 45 Gy. In der ersten und letzten Woche der Radiotherapie wurde ein Chemotherapiezyklus mit Oxaliplatin am ersten Tag, ansteigend von 80 bis 130 mg/m²/d, und einer 5-FU-Dauerinfusion mit 350mg/m²/d plus Folsäure über 5 Tage durchgeführt. Acht Patienten zeigten eine klinische Tumorremission. Einer Tumorresektion oder Metastasenresektion wurden acht Patienten unterzogen. In zwei Fällen zeigte sich histopathologisch eine vollständige Tumorremission (50).

In einer darauf folgenden Phase-I/II-Studie untersuchten Rödel *et al.* die Durchführbarkeit und Effektivität dieses Therapieansatzes. Integriert wurden 32 Patienten mit einem T3/T4 Rektumkarzinom oder besonders tiefsitzendem Tumor. Parallel zur Bestrahlung mit 50,4 Gy wurden 1650 mg/m² Capecitabin pro Tag verabreicht. Einmal wöchentlich in den Wochen eins, zwei, vier und fünf wurde Oxaliplatin bis zu einer maximalen Dosis von 80 mg/m² ergänzend infundiert. Sechs Wochen nach Ablauf dieses XELOX-RT Therapiemodells wurde operiert. Bei 19 % der 31 operierten Patienten wurde eine vollständige Tumorremission und bei 39 % eine Grad 3 Tumorregression nach Dworak nachgewiesen. Sphinktererhaltend konnten 36 % der 22 Patienten mit prätherapeutischer Tumorlokalisation von weniger als 2 cm Abstand zur Linea dentata operiert werden (51).

In nachfolgenden klinischen Phase-I/II-Studien zeigte die präoperative Verwendung von 5-FU und Oxaliplatin gute Ergebnisse der lokalen Tumorkontrolle. In den beiden Studien von Aschele *et al.* und Ryan *et al.* mit annähernd übereinstimmenden Therapieregimen konnte ein vollständiges Verschwinden von Tumorzellen bei 28 % und 25 % der Patienten beobachtet werden. Die Studienkollektive von 46 und 44 Patienten erhielten Oxaliplatin in ansteigender Dosis bis 60 mg/m² einmal wöchentlich zusätzlich zur kontinuierlichen 5-FU-Infusion mit 200-225 mg/m² pro Tag parallel zur Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy über einen Zeitraum von sechs Wochen. Die Operation fand vier bis acht Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie statt (52, 53).

Anders verteilte Häufigkeiten für eine vollständiges Tumorransprechen und eine gute Tumorregression wurden in zwei weiteren Phase-II-Studien mit ähnlichem Therapieregime beobachtet. Die Chemotherapie beinhaltete Capecitabin in einer Dosis von 1650 mg/m² pro Tag parallel zu den Bestrahlungseinheiten und Oxaliplatin 50 mg/m² einmal wöchentlich. Die Gesamtdosis von 45 Gy und 50,4 Gy unterschied die Radiotherapie in beiden Studien.

Machiels *et al.* beobachteten bei ihrem Studienkollektiv von 40 Patienten eine Komplettremission bei fünf Patienten (12 %) und eine Tumorregression von Grad 3 nach Dworak bei weiteren sechs Patienten (18 %) (54). Ein vergleichbares Ergebnis berichteten Rödel *et al.* mit einer pathologischen Komplettremission bei 17 von 104 Patienten (16 %). Bei 53 Patienten, mehr als die Hälfte des untersuchten Kollektivs, kam es zu einer Grad 3 Tumorregression nach Dworak (55).

Das geringste Ansprechen auf dieses neoadjuvante Therapiekonzept zeigte sich in einer multizentrischen Phase-I/II-Studie der Dutch Colorectal Cancer Group. Eine Tumorremission zeigte sich bei zwei von 22 Patienten und eine gute Regression mit nur mikroskopischen Tumorresten bei einem Patienten. Bei einem Drittel der Fälle war ein Downstaging möglich. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Parallel erfolgte die zweimal tägliche orale Gabe von 1000 mg/m² Capecitabin sowie die Infusion von Oxaliplatin in ansteigender Dosis von 85 bis 135 mg/m² an zwei Tagen (56).

Auch die Anwendung von Irinotecan als eine modifizierte Variante der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 5-FU wurde klinisch evaluiert. Irinotecan bietet jedoch bei der Behandlung des Rektumkarzinoms keine Vorteile. In einer randomisierten Vergleichsstudie von Mohiuddin *et al.* erfolgte ergänzend zur konventionellen Dauerinfusion mit 5-FU und Bestrahlung die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg/m²/d Irinotecan in vier Zyklen. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten 5-FU kombiniert mit der Radiotherapie. In der pathologischen Begutachtung zeigte sich eine relativ hohe Rate vollständiger Tumorregression von 28 % und eine Herunterstufung des Tumorstadiums in 80 % in beiden Gruppen (57). Eine höhere Effektivität von Oxaliplatin gegenüber Irinotecan bei vergleichbaren neoadjuvanten Therapiemodellen wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie beobachtet. Die Radiotherapie wurde mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt. In einer Studiengruppe bestand die Therapie aus 1200 mg/m²/d Capecitabin parallel zur Bestrahlung und der einmal wöchentlichen Infusion von 50 mg/m² Irinotecan in vier Zyklen. In der zweiten Gruppe wurden 1650 mg/m²/d Capecitabin parallel zur Bestrahlung und 50 mg/m² Oxaliplatin einmal wöchentlich in fünf Zyklen eingesetzt. Im Resektat fand sich bei 10,4 % der Patienten, die Irinotecan erhielten und bei 20,8 % der Patienten die Oxaliplatin erhielten eine vollständige Tumorremission. Eine postoperative Herunterstufung des Tumor- und des Lymphknotenstadiums war häufiger bei

Patienten mit Oxaliplatin-Therapie möglich. Die Chemotoxizität unterschied sich in beiden Gruppen kaum (58).

Eine Vergleichsstudie zur Induktionschemotherapie, der Verabreichung von Chemotherapiezyklen vor Beginn der Radiochemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin, führte zu keiner Verbesserung der pathologischen Ergebnisse aber zu einer Senkung der akuten Toxizität (59).

Nach Ergebnissen neuerer randomisierter Vergleichsstudien scheint der Einsatz von Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Radiotherapie vorteilhaft für das pathologische Ergebnis zu sein. Gerard *et al.* beobachteten in einem Studienkollektiv von 598 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der vollständigen Tumorregression. In der Gruppe, die zusätzlich zu Capecitabin Oxaliplatin erhielt, lag die Rate der pathologischen Komplettremission bei 19,2 % und in der Kontrollgruppe bei 13,9 % ($p=0,09$). Signifikant bessere Ergebnisse in der mit Oxaliplatin behandelten Gruppe ergaben sich bei der Dworak-Klassifikation des Resektates als Grad 3 und besser (39,4 % und 28,9 %) und der Häufigkeit Tumorzellen-positiver Resektionsränder (9,9 % und 19,3 %) (60). In einer Phase-III-Studie von Aschele *et al.* mit 747 Patienten erhielt eine Gruppe Oxaliplatin zusätzlich zur infusionalen Gabe von 5-FU und kombinierter Bestrahlung. Bei der histopathologischen Auswertung wurde kein Unterschied im vollständigen Tumoransprechen auf die Therapie ermittelt (pCR 16 % für beide Gruppen). Doch die Rate der intraoperativ vorgefundenen abdominalen Metastasen war in der Gruppe mit Oxaliplatin signifikant geringer (61).

Die klinische Relevanz der 5-FU basierten multimodalen Therapiekonzepte wurde anhand der Rate der vollständigen Tumorremission, als einem wichtigen Prognosefaktor für den Therapieverlauf, ausgewertet. Kriterien einer erfolgversprechenden neoadjuvanten Therapie konnten aus den Daten von 52 Phase-II- und III-Studien zu Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom gewonnen werden. In einer Meta-Analyse konnte eine Signifikanz für das Auftreten einer erhöhten Rate pathologischer Komplettremission für die Parameter Dauerinfusion mit 5-FU, Nutzung eines zweiten Chemotherapeutikums und Bestrahlungsdosis von nicht weniger als 45 Gy ermittelt werden (62).

Bisher durchgeführte Studien zu präoperativen Radiochemotherapiemodellen führten zu einer Verbesserung im Tumorregressionsverhalten und weisen damit günstigere Voraussetzungen für die chirurgische Therapie hinsichtlich einer kurativen und schonenden Resektion auf. Doch besonders bei tiefsitzenden Tumoren ist zur Durchführung sphinktererhaltender Operationsverfahren eine verbesserte Tumorregression nach präoperativer Radiochemotherapie notwendig, um die kurative Resektion des Tumors zu ermöglichen. Auch bei positivem Lymphknotenbefund und Tumoren im Stadium T4 sind erweiterte Therapiestrategien zur besseren lokalen und regionalen Tumorkontrolle erforderlich. An das primäre onkologische Ziel, der Verbesserung des Langzeitüberlebens der Patienten, konnte bisher keine zufriedenstellende Annäherung erreicht werden.

1.7 Immuntherapie

Mit dem Ziel der Verbesserung bisher in bewährten Therapieverfahren erlangter Ergebnisse werden aktuell Behandlungsstrategien mit molekular-zielgerichteten Substanzen klinisch erprobt. Monoklonale Antikörper werden erst seit wenigen Jahren auch in der onkologischen Therapie beim Rektumkarzinom im Rahmen klinischer Studien eingesetzt. Bereits 1971 gelang Folkmann *et al.* die Isolation eines von unterschiedlichen Tumorzellreihen ausgehenden Faktors, der die Neovaskularisation des umliegenden Gewebes induziert. Histologisch ließ sich die beobachtete gesteigerte Mitoserate auf die Endothelzellen der neu eingesprossenen Kapillaren begrenzen. Schon in vorangehenden Versuchen mit kleinstporigen Filtern wurde gezeigt, daß ohne einen direkten Gewebekontakt zum Tumor eine Neovaskularisation ausgelöst wird. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, daß bestimmte Tumoren einen löslichen „tumor-angiogenesis factor“ (TAF) produzieren (63). Auch die Hypothese über die Tumorangiogenese, daß Tumorzellen nur initial per Diffusion versorgt werden und für ein Größenwachstum die Perfusion durch Gefäßneubildung notwendig sei, konnte so gestützt werden. Senger *et al.* beschrieben 1983 einen „tumor-secreted vascular permeability factor“ (VPF) in Nagetiertumoren und menschlichen Tumorzellreihen. VPF führt zum lokalen Anstieg der mikrovaskulären Durchlässigkeit in Tumorgewebe ohne entzündliche oder immunologische Charakteristika. Seine Aktivität läßt sich durch Antikörper annähernd neutralisieren (64). Anders als in den Versuchen mit neoplastischem Gewebe wiesen Ferrara *et al.* in bovinen follikulären Hypophysenzellen einen für Gefäßendothel spezifischen Wachstumsfaktor nach. Das durch seine zielgerichtete Aktivität als „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) bezeichnete Protein zeigt *in vitro* einen aktivierenden Effekt auf die Mitoseraten in vaskulären Endothelzellen verschiedenen anatomischen Ursprungs (65).

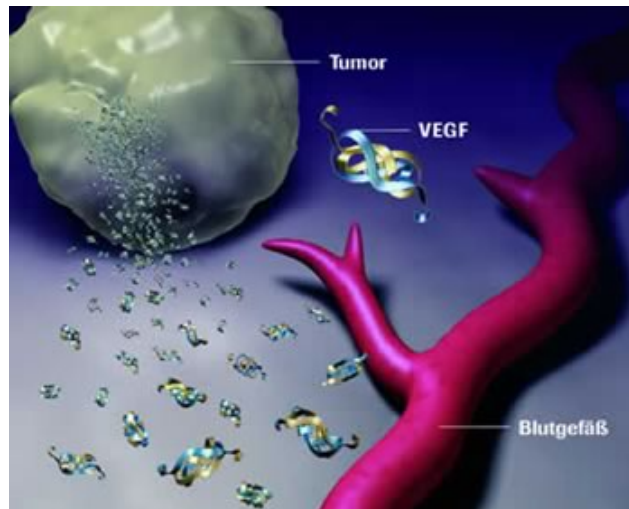


Abbildung 2: Avaskulärer, wachstumslimitierter kleiner Tumor (1-2 mm)

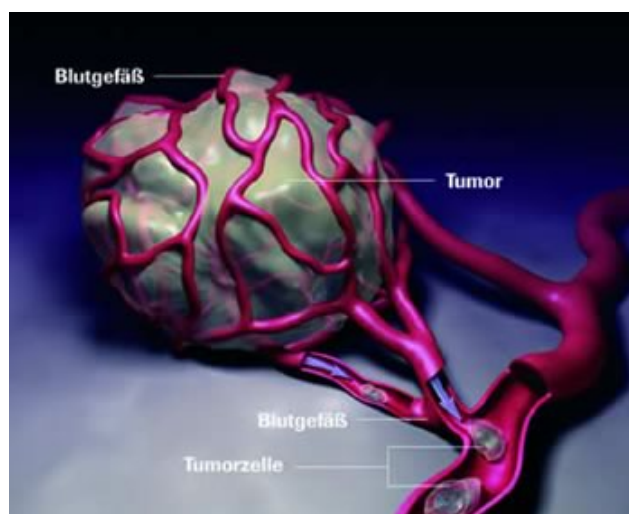


Abbildung 3: Angiogenesehypothese: VEGF Überexpression führt zu vaskularisiertem großen Tumor mit Metastasierungspotential

Der inhibitorische Effekt von monoklonalem VEGF-Antikörper auf das Wachstum verschiedener Tumorzellreihen *in vivo* konnte von Kim *et al.* nachgewiesen werden. Hier wurde eine abnehmende Gefäßdichte im Tumorgewebe und eine reduzierte Tumormasse nach Implantation humaner Tumorzellreihen in Mäuse beobachtet, denen VEGF-Antikörper verabreicht wurden. Regrediente Verläufe fanden sich sowohl nach Antikörpergabe im initialen Stadium wie auch

nach einwöchiger Wachstumsphase des Tumors (66). Damit konnte die Hypothese von der Funktion des VEGF in der Tumorangiogenese gestützt werden.

Verschiedene Formen des VEGF sind das die Angiogenese beeinflussende VEGF-A, sowie VEGF-B, VEGF-C und -D. Die Formen C und D haben eine regulierende Funktion bei der Lymphangiogenese. Eine weitere genetisch zugehörige Form ist PLGF (placental growth factor) (67). Die klinische Bedeutung bei der Behandlung maligner Neoplasien liegt bei Typ A. Physiologisch ist VEGF an der embryonalen Vaskulogenese und Angiogenese beteiligt. Untersuchungen der Auswirkungen einer Inaktivierung des VEGF-Gens in Mäuseembryonen zeigen letale Gefäßanomalien in den Organen. Auch in der postnatalen Phase konnte bei in vitro Laborversuchen mit Mäusen Entwicklungshemmung, Organfehlbildungen und gesteigerte Letalität nach VEGF-Inhibition beobachtet werden (67). Weiter zeigen sich hemmende Effekte auf das ossäre Längenwachstum und den ovariellen Zyklus bei juvenilen Primaten nach Einsatz eines monoklonalen Antikörpers gegen VEGF. Diese Effekte waren nach Absetzen des Antikörpers reversibel (68). In Geweben verschiedener Organe wird physiologisch VEGF mRNA gebildet. Darunter sind renale Glomeruli, Myokard, Prostata, gastrale Mukosa und pulmonale Alveolen (69). Nachzuweisen ist VEGF auch in an der Wundheilung beteiligten epidermalen Keratinozyten (70).

Eine pathologisch gesteigerte VEGF-Produktion findet sich in verschiedenen Tumoren, wie dem Nierenzellkarzinom, Kolorektalen Karzinom (69) und verschiedenen malignen hämatologischen Neubildungen. Neben den Tumorzellen selber sind auch tumorassoziierte Stromazellen für die VEGF-Bildung verantwortlich (67). Konzepte, die VEGF-Aktivität zu hemmen, sind neben monoklonalen VEGF-Antikörpern, Antikörper gegen VEGF-Rezeptoren und die molekulare Hemmung der Signaltransduktion innerhalb der Rezeptoren. Ziel der VEGF-Inhibierung ist die Verminderung des stimulierenden Effektes von VEGF auf die Angiogenese in malignen Tumoren.

In einer Phase-I-Studie wiesen Willett *et al.* den direkten antivaskulären Effekt einer VEGF-Inhibitor mit Bevacizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen VEGF, beim Rektumkarzinom nach. Sechs Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom erhielten eine Bevacizumab-Infusion über zwei Wochen mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie mit 5-FU unter fortgeführter Gabe von Bevacizumab. Bereits unter

alleiniger Bevacizumab-Infusion nahmen das Blutvolumen im Tumor, die Durchblutungsrate des Tumors und die mikrovaskuläre Gefäßdichte signifikant ab. In der pathologischen Beurteilung, des in der nachfolgenden Operation gewonnenen Tumorsektates, zeigte sich eine Tumorregression bei allen Patienten (71).

Um die Häufigkeit lokaler Rezidive und Fernmetastasen nach primärer Therapie eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zu reduzieren wurden monoklonale Antikörper in weiteren klinischen Phase-I/II-Studien untersucht. Der Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit einer Radiochemotherapie zeigte gute Ergebnisse in der Tumorregression gegenüber alleiniger Radiochemotherapie (72-76).

kombinierte Radiochemotherapie plus Bevacizumab				
Studie		n	ypT0	pCR
<i>Czito et al.</i>	2007	11		2 (18 %)
<i>Willet et al.</i>	2009	32	5 (16 %)	
<i>Crane et al.</i>	2010	25		8 (32 %)
<i>Dipetrillo et al.</i>	2010	26		5 (20 %)
<i>Kennecke et al.</i>	2011	38	9 (23,7 %)	7 (18,4 %)

Tabelle 3: Ergebnisse nach VEGF-Hemmung

Eine weitere Möglichkeit der zielgerichteten immunologischen Tumorthherapie ist die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Studien zum Einsatz von Cetuximab, einem monoklonalen Antikörpers gegen EGFR, zeigten aber bisher keine entsprechenden Ergebnisse (77, 78). In einer Vergleichsstudie kamen Weiss *et al.* zu dem Ergebnis, daß trotz nicht ansteigenden Chemotoxizitäts- und postoperativen Komplikationsraten die pathologische Komplettremission nach zusätzlicher Gabe von Cetuximab (pCR 9 %) weit geringer ausfällt als unter alleiniger Radiochemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin (pCR 16 %). Die Ansprechrate mit einer Tumorregression von mehr als 50 % der Tumorgröße war entgegen den Erwartungen unter Cetuximab-Therapie signifikant vermindert. Hier wurde von den Autoren

eine sich abschwächende Wirkung nach Interaktion der Chemotherapeutika mit Cetuximab vermutet (77).

kombinierte Radiochemotherapie plus Cetuximab

Studie		n	pCR
Weiss <i>et al.</i>	2009	46	4 (9 %)
Horisberger <i>et al.</i>	2010	50	4 (8 %)

Tabelle 4: pathologische Komplettremission (pCR) nach EGFR-Hemmung

Cetuximab bietet bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms keine Vorteile. Dagegen zeigen bisherige Studien über den Einsatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab, anhand guter Ergebnisse für die Tumorregression und der pathologischen Komplettremission, für Patienten eine günstigere Prognose (72-76).

2 Zielsetzung und Fragestellung

Die gesteigerte Expression des vasoendothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in Karzinomen des Rektums führt auch nach verbesserten Radiochemotherapiekonzepten noch zu unbefriedigenden Ergebnissen. Die Verhinderung von Lokalreziven und das Ansprechen auf metastasierte Tumorzellen sind Ziele einer erweiterten Tumorthherapie. Der Einsatz des monoklonalen VEGF-Antikörpers Bevacizumab ergibt für die Patienten eindeutig verbesserte onkologische Ergebnisse. Die Vorteile einer durch Bevacizumab ergänzten neoadjuvanten Radiochemotherapie sind ein Anstieg der Raten prognoseverbessernder pathologischer Ergebnisse und der damit einhergehenden verbesserten lokalen und regionalen Tumorkontrolle. Eine VEGF-Hemmung in Tumorzellen hat außerdem das Potential das Wachstum von Mikrometastasen zu verhindern und die Metastasierungsrate zu senken. Hierzu liegen erst wenige Daten vor (73, 74).

Trotz dieser positiven Therapieergebnisse fällt die Bewertung des Einsatzes von Bevacizumab aus chirurgischer Sicht verhalten aus. Bei der Betrachtung der Rate perioperativer Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionell durchgeführten neoadjuvanten Radiochemotherapien wird ein negativer Einfluß von Bevacizumab auf die Wundheilung diskutiert (73, 75). Einige Autoren sehen in ihren Ergebnissen Hinweise auf mögliche Bevacizumab-assoziierte Wundheilungsstörungen und fordern für nachfolgende Studien eine kritische Analyse perioperativer Komplikationen (74). Neben Wundheilungsstörungen traten als postoperative Komplikationen dieser Behandlung vor allem Anastomoseninsuffizienzen, retrorektale Abszesse, Wundinfektionen sowie Fistelbildung, Hämatome und tiefe Beinvenenthrombosen auf. Weiter wird von intraoperativen Blutungen berichtet (79).

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich Hinweise für ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen nach Radiochemotherapie mit Bevacizumab. Es stellt sich die Frage, ob die bisher beschriebenen perioperativen Komplikationen einen zurückhaltenden Einsatz von Bevacizumab beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom rechtfertigten oder ob der Vorteil aus der gesteigerten Tumorregressionsrate für Patienten genutzt werden kann. Aus diesem Grund soll die bestehende Datenlage durch Ergebnisse einer weiteren Studie ergänzt werden. Die Auswertung dieser Therapieergebnisse aus chirurgischer Sicht soll es ermöglichen, bewerten zu können, ob Bevacizumab als Angiogenesehemmer einen Einfluß auf das operative Ergebnis hat.

Die von Dunst *et al.* durchgeführte BevXelOx-RT-Studie untersuchte die onkologischen Ergebnisse nach einer um Bevacizumab erweiterten neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin. Mit dem dort verwendeten Therapiemodell sollten Auswirkungen auf das Tumorregressionsverhalten und das präoperative Downstaging gezeigt werden. Eine Betrachtung des perioperativen Verlaufes blieb aus.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Auswertung der chirurgischen Ergebnisse aus dem Patientenkollektiv der BevXelOx-RT-Studie und der Vergleich der Ergebnisse mit den vorhandenen Daten aus Studien zu konventionellen Modellen der Radiochemotherapie. Weiterhin sollen die chirurgischen Ergebnisse auch mit denen verwandter Bevacizumab Studien verglichen werden. Der Anteil an Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen als auch die gesamte postoperative Komplikationsrate sollen herausgestellt und verglichen werden. Im Rahmen der Datenanalyse sollen eventuelle Abhängigkeiten zwischen den in der BevXelOx-RT-Studie aufgetretenen perioperativen Komplikationen und den evaluierten klinischen Faktoren identifiziert werden.

3 Patienten und Methoden

In dieser retrospektiv durchgeführten Untersuchung wurden die perioperativen Ergebnisse von 62 Patienten mit einem primären Rektumkarzinom evaluiert, die in den Jahren 2009/10 an der BevXelOx-RT-Studie teilnahmen und in deren Verlauf eine elektive operative Therapie erhielten. In der multizentrisch durchgeführten BevXelOx-RT-Studie wurden 70 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom im Tumorstadium UICC II und III mit einer um Bevacizumab erweiterten neoadjuvanten Radio-Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin behandelt. Die Patienten erhielten eine Radiotherapie in einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (28 Fraktionen in 5,5 Wochen) und simultan Bevacizumab (5 mg/kg an den Tagen 1, 15 und 29), Capecitabin (1650 mg/m²/d an den Tagen 1-14 sowie 22-35) und Oxaliplatin 50 mg/m²/d an den Tagen 1, 8, 22 und 29. Die anschließende Operation zur Tumorentfernung war sechs Wochen nach Ende der Radiotherapie geplant, gefolgt von einer komplettierenden adjuvanten Chemotherapie.

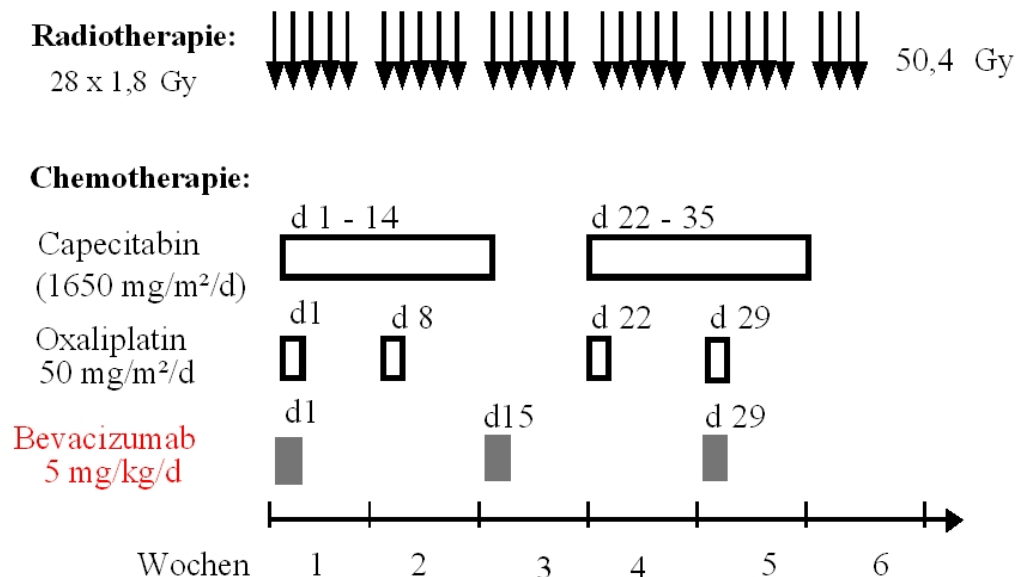


Abbildung 4: Therapieschema BevXelOx-RT

Von den 70 in die Studie integrierten Patienten konnten von 62 Patienten detaillierte Operationsdaten ermittelt werden. Nicht berücksichtigt werden konnten die Daten von Patienten,

die entweder die Therapie innerhalb der Studie frühzeitig abbrechen, die Therapie unter studienfremden Konditionen weiterführten oder sich gegen einen operativen Eingriff entschieden.

Die Behandlungsverläufe wurden retrospektiv betrachtet. Es wurden Daten für den Zeitraum des für die elektive primäre Operation stattgefundenen stationären Aufenthaltes erhoben. Weiterhin wurden Daten bei stationärer Wiederaufnahme erhoben, wenn diese im Zuge aufgetretener Komplikationen unmittelbar an die chirurgische Therapie erfolgte. Eine Betrachtung der operativen Langzeitergebnisse erfolgte hingegen nicht. Die Daten wurden anhand eines standardisierten Evaluationsbogens erhoben. Zu diesem Zweck wurden die beteiligten Kliniken aufgesucht und vor Ort die Daten der Behandlungsverläufe eingesehen.

3.1 Operative Zentren

An sechs Prüfzentren waren Patienten in die BevXelOx-RT-Studie eingeschlossen. In zwei Prüfzentren wurde die operative Therapie an verschiedenen peripheren Kliniken durchgeführt. Vier Prüfzentren betreuten Patienten, die in den jeweils dem Klinikum angeschlossenen chirurgischen Abteilungen behandelt wurden oder aus nur einer kooperierenden auswärtigen Klinik stammten. Insgesamt fanden die operativen Eingriffe an 13 chirurgischen Kliniken statt. Die mittlere Patientenzahl pro Klinik ist 4,8 (Minimum 1, Maximum 21).

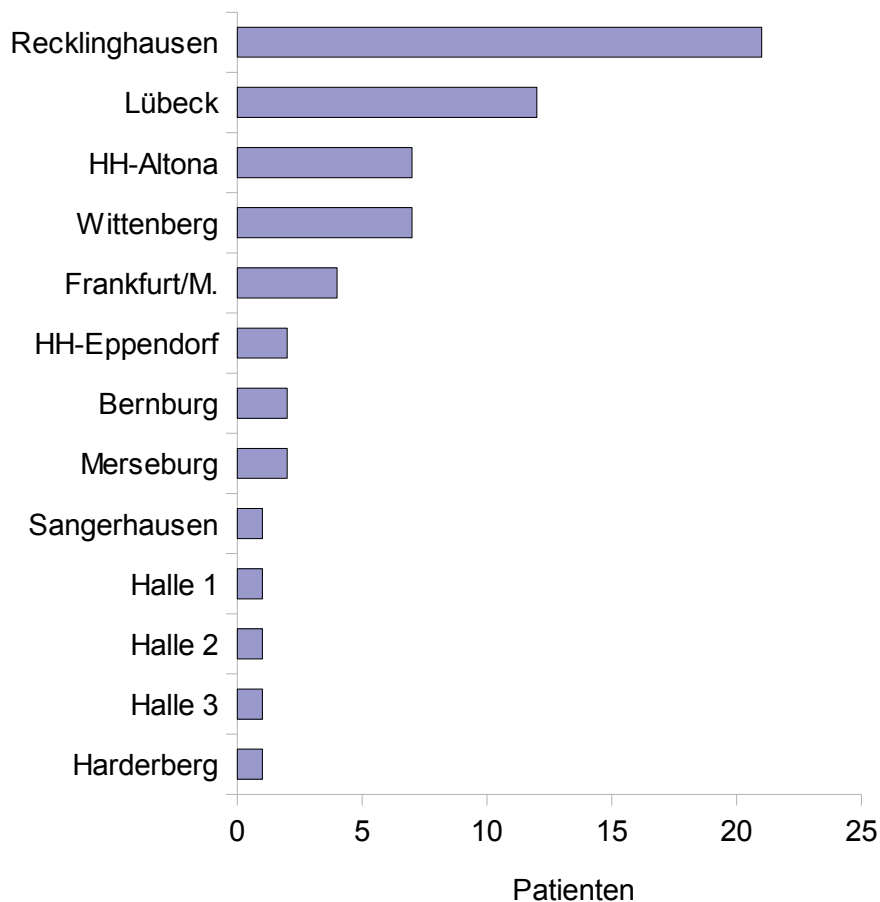


Abbildung 5: Anzahl operierter Patienten pro Klinik

Die behandelnden Kliniken waren:

- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Viszeral- und Allgemeinchirurgie, 12 Patienten
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, 2 Patienten
- Asklepios Klinik Hamburg-Altona, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 7 Patienten
- Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhard Stift Wittenberg, Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie, 7 Patienten
- Prosper Hospital Recklinghausen, Klinik für Koloproktologie, 21 Patienten
- Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/M., Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 4 Patienten
- Klinikum Bernburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, 2 Patienten
- Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, 2 Patienten
- Helios Klinik Sangerhausen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, 1 Patient
- BG-Kliniken Bergmannstrost Halle, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 1 Patient
- Diakoniewerk Halle, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 1 Patient
- Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, 1 Patient
- Franziskus-Hospital Harderberg, Klinik für Allgemeinchirurgie, Proktologie und minimal-invasive Chirurgie, 1 Patient

3.2 Ermittelte Variablen

Die Kriterien für die Datenerfassung wurden durch einen einheitlichen Evaluationsbogen festgelegt. Dieser beinhaltet Angaben zur präoperativen Diagnostik, zur perioperativen Behandlung, zum durchgeführten Operationsverfahren, aufgetretenen Komplikationen, der pathohistologischen Beurteilung des Resektionspräparates, dem postoperativen Verlauf sowie zur Durchführung einer weiteren Therapie. Die Daten für die Evaluationsbögen wurden anhand der Patientenakten erhoben. Dafür wurden die Befundberichte, Entlassungs- und Verlegungsbriefe, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, Pflegedokumentationsbögen und pathologische Befunde analysiert. Die Beurteilung der Erfahrung des beteiligten (Erst-)Operators bei onkologischen Eingriffen am Rektum erfolgte nach Einordnung in eine dreistufige Klassifikation, die nach der Anzahl der Rektumkarzinomoperationen pro Jahr eingeteilt ist. In der praktischen Durchführung der Erhebung schätzte der Operateur die Anzahl seiner Eingriffe selber ab, oder die Einschätzung erfolgte durch einen Kollegen oder den Chefarzt der Abteilung.

Zu den ermittelten klinischen Daten gehörte die Anamnese bezüglich stattgefundener abdomineller Voroperationen. Diese wurden nach Art, ob konventionell oder laparoskopisch durchgeführt, und nach der für die Durchführung ursächlichen Form der Grunderkrankung unterteilt. Hierbei wurde zwischen gutartiger Erkrankung und Malignom unterteilt sowie die Art des Eingriffs vermerkt. Eingriffe im Zusammenhang mit der in der BevXelOx-RT-Studie beobachteten Erkrankung an einem primären Rektumkarzinom, die vor Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie durchgeführt wurden, wie die Anlage eines Anus praeter, wurden als abdominelle Voroperation bei Malignom eingeordnet. Eine während der präoperativen Diagnostik oder im intraoperativen Befund dokumentierte Fernmetastasierung wurde nach ihrer Lokalisation vermerkt. Die Durchführung einer präoperativen Darmreinigung und der perioperativen Thromboseprophylaxe wurden dokumentiert. Bei der Dauer der perioperativen Antibiotikagabe wurde unterschieden zwischen kurz vor OP-Beginn mit Ende nach maximal 24 Stunden und Ende nach mehr als 24 Stunden.

Die Tumorlokalisation, gemessen ab ano, wurde in eine von vier Gruppen eingeteilt (weniger als 4 cm, 4 cm bis 7,9 cm, 8 cm bis 11,9 cm, 12 cm bis 16 cm). Vermerkt wurde, ob ein laparotomischer oder laparoskopisch assistierter Zugang zum Situs erfolgte oder ob von einer

Laparoskopie in eine Laparotomie konvertiert wurde. Die angewendete Operationstechnik wurde einer Einteilung nach den Methoden der radikalen Tumorresektion zugeordnet. Unterschieden wurde hier zwischen der anterioren Rektumresektion mit einer Anastomosenhöhe von 8 cm ab ano und mehr (AR), der tiefen anterioren Rektumresektion mit einer Anastomosenhöhe von weniger als 8 cm ab ano (TAR) mit oder ohne Pouchbildung, der abdominoperinealen Rektumextirpation, der OP nach Hartmann und sonstigen Methoden. Bei stattgefundenener Multiviszeralen Resektion wurden die betroffenen Organe vermerkt. Die spezielle Operationstechnik wurde analysiert mit den Variablen: Totale Mesorektale Resektion, Suprapubische Harnableitung, Schonung des autonomen Nervenplexus, aortennahes Absetzen der Gefäße, bei AR/TAR Anastomosierung und Anlage eines protektiven Stomas, bei Rektumextirpation den primären schichtweisen Beckenbodenverschluß und primären Peritonealverschluß. Beim Herstellungsverfahren der Anastomosen wurde unterschieden zwischen zirkulärem Klammernahtgerät (Stapler) bei kolo-rektalen Anastomosen, Handnaht ein- oder mehrreihig oder Handnaht bei kolo-analen Anastomosen. Der Durchmesser des verwendeten Stapler wurde notiert.

Die Beurteilung des Chirurgen bei Operationsende über die Vollständigkeit der Tumorresektion wurde dokumentiert. R0 bei keinem Residualtumor oder R1/2 bei mikroskopisch/ makroskopisch sichtbarem Residualtumor an den Resektionsrändern.

Perioperative Komplikationen wurden festgelegt als alle intra- und postoperativen Komplikationen. Intraoperative Komplikationen wurden definiert als vom Anfang bis zum Ende der Operation auftretenden Komplikationen. Postoperative Komplikationen umfassen den Zeitraum vom Operationsende bis zur Entlassung.

Intraoperativ aufgetretene Komplikationen erhielten die Einteilung: Blutung mit notwendig gewordener Transfusion von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten, iatrogene Tumorperforation, Ureterläsion, Harnblasenverletzung, Milzverletzung, Urethraverletzung, Verletzung innerer Genitale, Verletzung des Darmes oder sonstige intraoperative Komplikationen.

Postoperativ aufgetretene Komplikationen wurden eingeteilt in allgemeine Komplikation (kardiale, renale, pulmonale, psychiatrisch/neurologische Komplikationen, Harnwegsinfekt,

Pneumonie, Thrombose, Lungenembolie, Multiorganversagen und sonstige allgemeine Komplikationen) und spezielle Komplikationen (klinisch manifeste Anastomoseninsuffizienz mit oder ohne folgende Operation, Abszeß retrorektal/intraabdominell, Wundinfektion perineal oder abdominal, Wundheilungsstörung, Harnblasenentleerungsstörung bis zum Tag der Entlassung, Peritonits, Sepsis, Darmmotilitätsstörung, operationspflichtige Nachblutungen, Komplikation an Kolostomie, Stuhlfistel, Platzbauch und andere spezielle Komplikationen). Die Anzahl notwendig gewordener Relaparotomien wurde ermittelt.

Die pathohistologische Bewertung der Qualität der TME erfolgte nach der Klassifikation in der M.E.R.C.U.R.Y. Studie (2002).

Für die Evaluierung des weiteren postoperativen Verlaufs wurde die Beendigung des stationären Aufenthaltes durch Entlassung, Verlegung oder Versterben dokumentiert. Der im Anschluß geplante weitere Therapieverlauf, wie komplettierende Radiochemotherapie, palliative Chemotherapie, Tumornachsorgeprogramm, wurde ebenfalls erfaßt. Der Verlauf adjuvanter Chemotherapien wurde hingegen nicht beobachtet. So sind nebenwirkungsbedingt verkürzt durchgeführte Chemotherapien nicht zusätzlich gekennzeichnet.

Für die weitere statistische Auswertung wurde das TNM-Tumorstadium in der Klassifikation nach UICC (Union Internationale contre le Cancer) zusammengefasst. Entsprechend den Einschlußkriterien dieser Studie konnten den Patienten das Stadium II und III nach UICC zugeordnet werden.

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

Tabelle 5: Klassifikation nach UICC für das Rektumkarzinom (80)

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Version 18.0.0 for Windows, 2009) verwendet. Die signifikante Abhängigkeit der Variablen zueinander wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Als statistisch signifikant wurde ein Wert von $p \leq 0,05$ festgelegt. Es wurde auf eine eventuelle Abhängigkeit der klinischen Faktoren zum Auftreten perioperativer Komplikationen geprüft. Weiter wurde das eventuell abhängige Auftreten ausgewählter Komplikationsereignisse mit bereits in entsprechenden Veröffentlichungen beschriebenen Risikofaktoren überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Daten

Von den 70 in die BevXelOx-RT-Studie eingeschlossenen Fällen konnten 62 Behandlungsverläufe ausgewertet werden. Dies entspricht einer Rate von 86 %. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 62 Jahren. Vor Beginn der multimodalen Therapie erhielten 77,4 % der Patienten eine klinische Einteilung in das UICC-Stadium III und 22,6 % in Stadium II. Eine abdominelle Voroperation ließ sich in mehr als zwei Drittel der Krankengeschichten ermitteln. Die Verteilung der Tumorlokalisation ergab die größten Anteile für die Bereiche unterhalb 4 cm (30,6 %) und von 4 bis 7,9 cm ab ano (32,3 %). Den geringsten Anteil hatten Tumoren im obersten Abschnitt von 12 bis 16 cm ab ano (11,3 %).

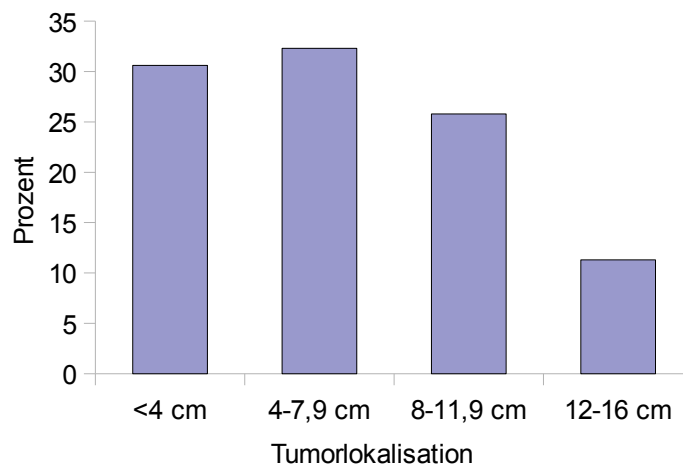


Abbildung 6: Verteilung der Tumorlokalisation

Annähernd zwei Drittel aller Patienten konnten sphinktererhaltend operiert werden (64,5 %). Bei allen tiefen anterioren Resektionen (TAR) mit oder ohne Pouchbildung konnte eine TME durchgeführt werden. Eine anteriore Resektion (AR) mit einer Anastomosenhöhe von mindestens 8 cm ab ano wurde ein Mal ($n = 1$) bei einem der höher als 12 cm ab ano gelegenen Tumoren ($n = 7$) durchgeführt. Hier konnte eine TME durchgeführt werden.

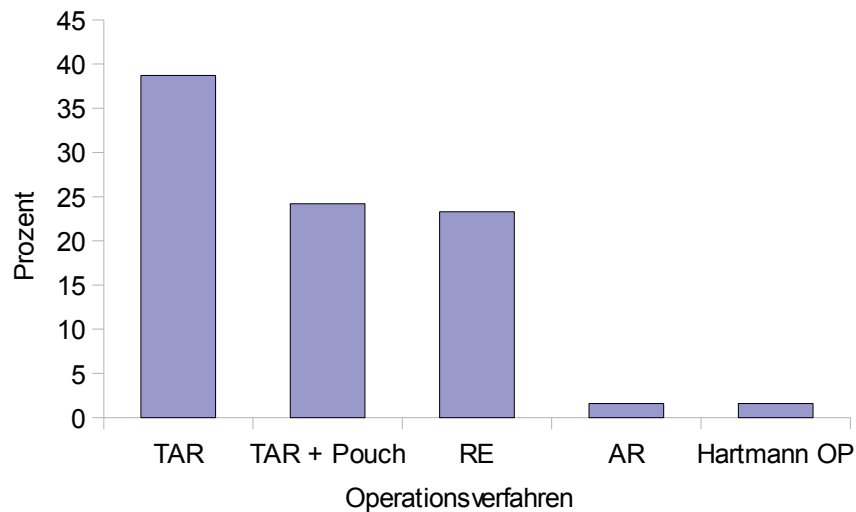


Abbildung 7: Verteilung der Operationsverfahren

Knapp ein Viertel aller Patienten ($n=15$) erhielt eine Anastomose mit Kolon-J-Pouch. 25 Patienten (40,3%) erhielten eine Anastomose ohne Pouchbildung. Von den Kolon-J-Pouch-Anastomosen wurden 14 (93,3%) und von den kolo-rektalen Anastomosen wurden 25 (100%) mit einem Stapler hergestellt. Dabei kamen Stapler unterschiedlicher Kopfdurchmesser von 28 bis 33 mm zum Einsatz. Am häufigsten (44,7%) wurde der größte Durchmesser verwendet. Die Bildung einer kolo-analen Anastomose mit Pouch erfolgte per Handnaht. Bei allen sphinktererhaltenden Eingriffen wurde ein protektives Stoma angelegt ($n=40$). Der Zugangsweg bei allen Operationen war am häufigsten die mediane Laparotomie (77,4%). Alle anderen Eingriffe wurden laparoskopisch assistiert ausgeführt, wobei in einem Fall nach technischen Komplikation die Konversion in eine Laparotomie notwendig wurde.

Nicht kontinenserhaltend wurden 21 Patienten operiert. Nach abdominoperinealer Rektumextirpation ($n=20$) konnte bei 17 Patienten der Beckenboden primär schichtweise (Muskulatur, ischiokruraler Fettkörper) verschlossen werden. Ein primärer Peritonealverschluß gelang bei gleicher Patientenzahl. 16 Patienten mit einer Rektumextirpation konnten in der Technik der TME operiert werden. Ein Patient wurde mit einer Operation nach Hartmann versorgt. Auch hier gelang eine TME.

Eine Operation ohne Tumorentfernung erfolgte in einem Fall bei intraoperativ festgestellter Peritonealkarzinose. Eine intraoperativ diagnostizierte Fernmetastasierung (6,4%) fand sich

außerdem bei zwei Patienten in der Leber und bei einem in den Weichteilen. Die tumorresezierten Patienten erhielten in 38,7 % der Fälle einen suprapubischen Blasenkatheter. Die Darstellung und Schonung des autonomen präsakralen Nervenplexus gelang in 75,4 % der Fälle. Ein aortennahes Ligieren und Absetzen der Gefäße gelang bei annähernd allen Patienten (98,3 %). Während der Operation wurde bei 11,2 % der Patienten eine Multiviszzerale Resektion an Blase (n = 2), Scheide (n = 2), Prostata (n = 1) oder Leber (n = 2) notwendig. Die Residualtumor-Klassifikation am Operationsende war bei 95,2 % der Eingriffe R0. Zwei Drittel der Operateure (n = 40) führt pro Jahr 20 und mehr Eingriffe bei Patienten mit Rektumkarzinom aus. Bei 16 Chirurgen liegt die Eingriffsfrequenz bei 10 bis 19 und bei 5 Chirurgen bei unter 10 Eingriffen pro Jahr. Die Operationsdauer betrug im Mittel 239 Minuten mit einer Standardabweichung von 74,3. Minimum und Maximum der Dauer waren 55 und 480 Minuten.

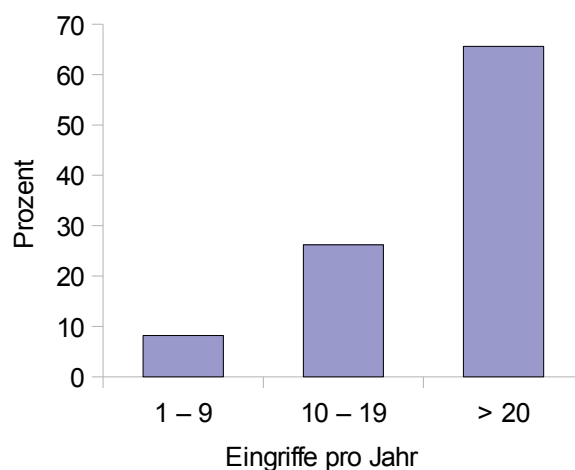


Abbildung 8: OP-Frequenz bei Rektumkarzinom der einzelnen Operateure

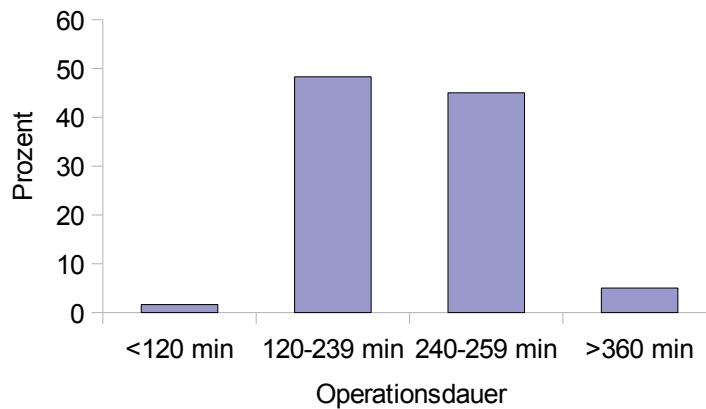


Abbildung 9: Verteilung der Operationsdauer

Die perioperative Antibiotikaphylaxe wurde bei 49 Patienten (79,0 %) weniger als eine halbe Stunde präoperativ begonnen und maximal für 24 Stunden fortgeführt. In den verbleibenden Fällen (21,0 %) erfolgte die antibiotische Behandlung über einen darüber hinaus reichenden Zeitraum. Eine perioperative Thromboseprophylaxe und präoperative orthograde Darmreinigung wurde bei allen Patienten durchgeführt. Alle Patienten konnten regulär entlassen werden. Es trat kein Fall von perioperativer Mortalität auf. Als weitere Therapie erhielten 79,0 % der Patienten eine komplettierende adjuvante Chemotherapie. 11 Patienten (17,7 %) ohne weiteren Therapiebedarf wurde die Teilnahme an einem Tumornachsorgeprogramm angeboten. Zwei Patienten (3,2 %) erhielten eine palliative Chemotherapie.

Klinische Daten		n	%
Alter	Mittelwert 62 (Min. 39 – Max. 89)		
	< 49	6	9,7
	50 – 59	18	29,0
	60 – 69	25	40,3
	≥ 70	13	21,0
UICC-Stadium	II	14	22,6
	III	48	77,4
abdominelle Voroperation	keine	38	61,3
	bei gutartiger Erkrankung	14	22,6
	bei Malignom	8	12,9
	beides	2	3,2
Art der Voroperation ¹ (n = 24)	laparoskopisch	8	33,3
	konventionell	15	62,5
	beides	1	4,2
Tumorlokalisation	0 bis < 4 cm	19	30,6
	4 bis 7,9 cm	20	32,3
	8 bis 11,9 cm	16	25,8
	12 bis 16 cm	7	11,3

Tabelle 6: 1) n<62, da nicht für alle Datensätze zutreffend

Operationsdaten		n	%
Zugangsweg	Laparotomie	48	77,4
	Konversion laparoskopisch auf offen	1	1,6
	laparoskopisch assistiert	13	21,0
Operationsverfahren	anteriore Rektumresektion	1	1,6
	tiefe anteriore Rektumresektion	24	38,7
	tiefe anteriore Rektumresektion mit Pouch	15	24,2
	Rektumextirpation	20	23,3
	Hartmann-OP	1	1,6
	explorative Laparotomie	1	1,6
TME ¹ (n = 60)	ja	57	95,0
	nein	3	5,0
Multiviszerale Resektion	keine	55	88,8
	Blase	2	3,2
	Scheide	2	3,2
	Prostata	1	1,6
	Leber	2	3,2
Fernmetastasierung nach intraoperativem Befund	keine	58	93,6
	ja	4	6,4
Operationsdauer in Min. ¹ (n = 60)	Mittelwert 239 (min. 55 – max. 480)		
	weniger 120	1	1,6
	120 – 239	29	48,3
	240 – 359	27	45,0
	mehr als 360	3	5,0

Tabelle 7: 1) n<62, da nicht für alle Datensätze zutreffend

Operationstechnik		n	%
AR / TAR^{1:2} (n = 40)			
Anastomosen ³	kolo-rektal mit Stapler	39	97,5
	kolo-anal per Handnaht	1	2,5
intraoperative Anastomosenkontrolle ³	nein	6	15,0
	ja	34	85,0
Pouchanlage ³	nein	25	62,5
	ja	15	37,5
protektives Stoma ³	ja	40	100,0
Staplergröße ³ (n = 38)	28 mm	5	13,2
	29 mm	11	28,9
	30 mm	1	2,6
	31 mm	4	10,5
	33 mm	17	44,7
Rektumextirpation (n = 20)			
Peritonealverschluß ⁴	nein	3	15,0
	ja	17	85,0
primärer schichtweiser Verschluß des Beckenbodens ⁴	nein	3	15,0
	ja	17	85,0
spezielle Operationstechnik			
Suprapubische Harnableitung ¹ (n = 61)	nein	38	62,3
	ja	23	38,7
Darstellung des präsakralen Nervenplexus ¹	nein	15	24,6
	ja	46	75,4
Stammnahes Absetzen der Gefäße ¹ (n = 60)	nein	1	1,7
	ja	59	98,3

Tabelle 8: 1) n<62, da nicht für alle Datensätze zutreffend; 2) AR ... Anteriore Rektumresektion, TAR ... Tiefe Anteriore Rektumresektion; 3) bei AR/TAR 4) bei Rektumextirpation

Operationsdaten		n	%
OP-Frequenz Operateur ¹ bei Rektum-Ca (n = 61)	1 – 9 Eingriffe pro Jahr	5	8,2
	10 – 19 Eingriffe pro Jahr	16	26,2
	20 und mehr Eingriffe pro Jahr	40	65,6
R-Klassifikation	OP ohne Tumorresektion	1	1,6
	Tumorresektion palliativ R1/R2	2	3,2
	Tumorresektion kurativ R0	59	95,2

Tabelle 9: 1) n<62, nicht alle Daten erfaßt

Die pathohistologische Bewertung des Rektumresektates erfolgte nicht durch alle beteiligten Pathologen nach der Klassifikation aus der M.e.r.c.u.r.y.-Studie. Für die Mehrzahl der Präparate wurde sie jedoch verwendet. In diesen Fällen wird zu 84,6 % die chirurgische Qualität der Mesorektalen Exzision mit Grad 1 bewertet. Ein ausgeprägtes „Coning“ der aboralen Resektionsgrenze fand sich bei zwei Präparaten.

Pathologische Beurteilung		n	%
Klassifikation nach M.e.r.c.u.r.y ¹ (n = 39)	Grad 1 („good“)	33	84,6
	Grad 2 („moderate“)	4	10,3
	Grad 3 („poor“)	2	5,1
Coning ¹ (n = 35)	nein	33	94,3
	ja	2	5,7

Tabelle 10: Pathologische Befundung des Resektats. 1) n<62, einige Daten nicht erfaßt

4.2 Komplikationen

Während der Operation kam es bei 5 Patienten (8,1 %) zu unerwarteten Zwischenfällen. Es trat eine intraoperative Blutung (n = 1) auf, die eine Substitution von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten notwendig machte. Zu einer iatrogenen Tumorperforation kam es in einem Fall. Verletzungen benachbarter Organe traten bei fünf Eingriffen auf (8,1 %). Hierbei waren Darm (n = 3), innere Genitale (n = 1) und Ureter (n = 1) betroffen. Die Herstellung einer Anastomose verlief in keinem Fall komplikativ. Läsionen von Urethra, Blase oder Milz traten nicht auf. Das Auftreten von intraoperativen Komplikationen und die Häufigkeit der einzelnen komplikativen Ereignisse innerhalb des Patientenkollektivs (n = 62) sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

intraoperative Komplikationen		
	n	%
iatrogene Tumorperforation	1	1,6
intraoperativer Blutverbrauch > 2 EK	1	1,6
Ureterläsion	1	1,6
Darmläsion	3	4,8
Verletzung des inneren Genitals	1	1,6

Tabelle 11: Verteilung der intraoperativen Komplikationen

Von den fünf Patienten mit intraoperativen Komplikationen entwickelten zwei Patienten auch postoperative Komplikationen. Im Perioperativen Zeitraum trat bei 30 von 62 Patienten (48,4 %) mindestens eine Komplikation auf.

Bei 27 Patienten (43,5 %) wurden postoperative Komplikationen beobachtet. Acht Patienten (12,9 %) bekamen allgemeine postoperative Komplikationen. Von diesen trat am häufigsten ein Harnwegsinfekt (n = 3) auf. Es folgten Thrombose (n = 2), renale (n = 2) und kardiale Komplikationen (n = 1).

In nachfolgender Tabelle sind die Häufigkeiten für das Auftreten der verschiedenen postoperativen Komplikationen, auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen, dargestellt.

allgemeine postoperative Komplikationen		
	n	%
Harnwegsinfekt	3	4,8
kardiale Komplikationen	1	1,6
Thrombose	2	3,2
renale Komplikationen	2	3,2
andere allgemeine Komplikationen	3	4,8

Tabelle 12: Verteilung der allgemeinen postoperativen Komplikationen

Als spezielle postoperative Komplikation trat die klinisch relevante Anastomoseninsuffizienz in sieben Fällen auf (17,5 %). Davon erforderten drei eine operative Revision. Weiter wurden ein mechanischer Ileus (n = 2) und eine über drei Tage anhaltende Darmatonie (n = 1) beobachtet. Ein intraabdomineller oder retrorektaler Abszeß trat bei drei Patienten auf (n = 3). Wundinfektionen traten als häufigstes beobachtetes Ereignis acht Mal (12,9 %) auf, in der Sakralhöhle/perineal (n = 5) und an der Laparotomiewunde (n = 3). Zu Wundheilungsstörungen, teilweise auftretend nach Wundinfektionen, kam es in acht Fällen, von denen zwei eine komplette Wunddehiszenz zeigten. Eine Stuhlfistel konnte zwei Mal nachgewiesen werden. Im postoperativen Verlauf kam es bei jeweils einem Patienten zu einer Sepsis und Peritonitis. Als Folge der Komplikationen mußte bei sechs Patienten (9,7 %) eine Relaparotomie durchgeführt werden.

spezielle postoperative Komplikationen		
	n	%
Blasentleerungsstörungen	4	6,5
OP-pflichtige Nachblutungen	2	3,2
Sepsis	1	1,6
OP-pflichtige Anastomoseninsuffizienz ¹	3	7,5
nicht OP-pflichtige Anastomoseninsuffizienz ¹	4	10,0
mechanischer Ileus	2	3,2
Atonie >3 Tage	1	1,6
Wundinfektion Laparotomiewunde ²	3	6,1
Wundinfektion perineal/Sakralhöhle ³	5	25,0
Wundinfektion gesamt	8	12,9
Abszeß intraabdominal/retrorektal	3	4,8
Fistel	2	3,2
diffuse Peritonitis	1	1,6
Wundheilungsstörungen	8	12,9

*Tabelle 13: Verteilung der speziellen postoperativen Komplikationen,
1) n = 40 2) n = 49 3) n = 20 (siehe Tab. 7 und Tab. 8)*

4.3 Univariate Analyse

Die klinischen Parameter wurden auf eine signifikante Abhängigkeit zu den beobachteten intraoperativen Komplikationen untersucht.

Variable		intraoperative Komplikationen		
		keine	ja	p
Alter	> 60 Jahre	33 (94,3)	2 (5,7)	ns
Klassifikation nach UICC	II	13 (92,9)	1 (7,1)	ns
	III	44 (91,7)	4 (8,3)	
abdominelle Voroperation	keine	36 (94,7)	2 (5,3)	ns
	bei gutartiger Erkrankung	13 (92,9)	1 (7,1)	
	bei Malignom	7 (87,5)	1 (12,5)	
	beides	1 (50,0)	1 (50,0)	
Art der Voroperation	laparoskopisch	8 (100,0)		ns
	konventionell	12 (80,0)	3 (20,0)	
Tumorlokalisation	0 bis < 4 cm	17 (89,5)	2 (10,5)	ns
	4 bis 8 cm	19 (95,0)	1 (5,0)	
	8 bis 12 cm	14 (87,5)	2 (12,5)	
	12 bis 16 cm	7 (100,0)		
OP-Frequenz Operateur	1 – 9 Eingriffe pro Jahr	5 (100,0)		ns
	10 – 19 Eingriffe pro Jahr	15 (93,8)	1 (6,3)	
	≥ 20 Eingriffe pro Jahr	36 (90,0)	4 (10,0)	

Tabelle 14: Univariate Analyse der Abhängigkeit von klinischen Faktoren und intraoperativen Komplikationen. Abkürzungen: p...Signifikanzwert ($p \leq 0,05$); ns ... nicht signifikant

Alle aussagefähigen Variablen wurden auf eine signifikante Abhängigkeit zu postoperativ aufgetretenen Komplikationen untersucht. Entsprechend den in nachfolgender Tabelle dargestellten Werten wurde dabei keine Signifikanz beobachtet. Als Fazit läßt sich zusammenfassen, daß in dieser Untersuchung keine Risikofaktoren für das Auftreten für intra- und postoperative Komplikationen aufgezeigt werden konnten.

	Variable	postoperativen Komplikationen		
		keine	ja	p
Alter	> 60 Jahre	19 (54,3)	16 (45,7)	ns
Klassifikation nach UICC	II	7 (14,0)	7 (14,0)	ns
	III	28 (58,3)	20 (41,7)	
abdominelle Voroperation	keine	20 (52,6)	18 (47,4)	ns
	bei gutartiger Erkrankung	8 (57,1)	6 (42,9)	
	bei Malignom	6 (75,0)	2 (25,0)	
	beides	1 (50,0)	1 (50,0)	
Art der Voroperation	laparoskopisch	6 (75,0)	2 (25,0)	ns
	konventionell	8 (53,3)	7 (46,7)	
Tumorlokalisation	0 bis < 4 cm	9 (47,4)	10 (52,6)	ns
	4 bis 8 cm	11 (55,0)	9 (45,0)	
	8 bis 12 cm	11 (68,8)	5 (31,3)	
	12 bis 16 cm	4 (58,1)	3 (41,9)	
Zugangsweg	Laparotomie	6 (46,2)	7 (53,8)	ns
	laparoskopisch ass.	29 (60,4)	19 (39,6)	
Operationsverfahren	TAR	12 (50,0)	12 (50,0)	ns
	TAR mit Pouch	11 (73,3)	4 (26,7)	
	Rektumextirpation	10 (50,0)	10 (50,0)	
TME	ja	33 (57,9)	24 (42,1)	ns
	nein		3 (100,0)	

	Variable	postoperativen Komplikationen		p
		keine	ja	
Fernmetastasierung nach intra- operativem Befund	ja	4 (100,0)		ns
	keine	31 (53,4)	27 (46,6)	
Staplergröße	28 mm	3 (60,0)	2 (40,0)	ns
	29 mm	6 (54,5)	5 (55,5)	
	30 mm	1 (100,0)		
	31 mm	1 (25,0)	3 (75,0)	
	33 mm	12 (70,6)	5 (29,4)	
Anastomosierung	keine	11 (50,0)	11 (50,0)	ns
	kolo-rektal mit Stapler	23 (60,5)	15 (39,5)	
	kolo-anal per Handnaht	1 (50,0)	1 (50,0)	
Anastomosenk- ontrolle intraoperativ	ja	21 (61,8)	13 (38,2)	ns
	nein	3 (50,0)	3 (50,0)	
Peritonealverschluß	ja	8 (47,1)	9 (52,9)	ns
	nein	3 (42,9)	4 (57,1)	
Verschluß des Beckenbodens	ja	9 (52,9)	8 (47,1)	ns
	nein	2 (50,0)	2 (50,0)	
Suprapubische Harnableitung	ja	16 (69,6)	7 (30,4)	ns
	nein	17 (50,0)	17 (50,0)	
Darstellung Nervenplexus	ja	24 (52,2)	22 (47,8)	ns
	nein	9 (69,2)	4 (30,8)	
Multiviszzerale Resektion	ja	4 (42,9)	3 (57,1)	ns
	nein	31 (56,4)	24 (43,6)	
OP-Frequenz Operateur	1 – 9 Eingriffe pro Jahr	3 (60,0)	2 (40,0)	ns
	10 – 19 Eingriffe pro Jahr	7 (43,8)	9 (56,3)	
	≥ 20 Eingriffe pro Jahr	25 (62,5)	15 (37,5)	
Operationsdauer	> 240 Minuten	14 (50,09)	14 (50,0)	ns

		postoperativen Komplikationen		
		keine	ja	p
Antibiotikagabe	perioperativ	27 (55,1)	22 (44,9)	ns
	> 24 Std.	8 (61,5)	5 (38,5)	
Klassifikation nach M.e.r.c.u.r.y	Grad 1	21 (63,6)	12 (36,4)	ns
	Grad 2	1 (25,0)	3 (75,0)	
	Grad 3		2 (100,0)	

Tabelle 15: Univariate Analyse der Abhängigkeit von klinischen Faktoren und postoperativen Komplikationen. Abkürzungen: p...Signifikanzwert, ns ... nicht signifikant ($p \leq 0,05$)

Harnblasenentleerungsstörungen ($n = 4$) traten nur bei Patienten auf, bei denen der Operateur eine sichere Darstellung und Schonung des präsakralen Nervenplexus beschrieben hatte. Bei Patienten, in deren Operationsberichten eine Identifikation der nervalen Strukturen nicht vermerkt war, traten hingegen keine neurogenen Defizite auf.

Nach intraoperativer Anastomosenkontrolle durch flüssigkeitskontrastierte Luftinsufflation ($n = 31$) traten sechs (19,4 %) symptomatische Anastomoseninsuffizienzen auf. Ohne Kontrolle der Anastomose ($n = 6$) trat in einem Fall (16,7 %) eine Insuffizienz auf.

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Das untersuchte Patientenkollektiv der multizentrischen BevXelOx-RT-Studie wurde an mehreren unterschiedlichen (n = 13) viszeralchirurgischen Kliniken behandelt. Hierbei wurden die jeweiligen kliniksinternen perioperativen Standards bei der Betreuung der Patienten angewendet. So weicht die Dauer der antibiotischen Prophylaxe und die verwendete Substanzkombination voneinander ab. Auch die Verabreichung einer perioperativen Thromboseprophylaxe und die präoperative Darmreinigung folgen hinsichtlich der verwendeten Präparate keiner einheitlichen Vorgabe. Die Vergleichbarkeit von Planung und Entscheidung für die Art des operativen Eingriffs kann nicht wie bei einer unizentrisch durchgeführten Studie erfolgen. Insgesamt war eine nicht definierte Anzahl verschiedener Chirurgen mit variierender Praxiserfahrung bei onkologischen Eingriffen am Rektum an der Therapie beteiligt. In der überwiegenden Anzahl der Fälle (95 %) konnte eine Rektumresektion in der Technik der TME durchgeführt werden. Der Therapieerfolg onkologischer Operationen am Rektum wird von der Erfahrung des Chirurgen auf dem Gebiet der TME beeinflusst (81). Ebenso ist unter diesem Aspekt das intraoperative Vorgehen bei Peritonealverschluß nach Rektumextirpation, Anastomosierung und multiviszeraler Resektion beim Vergleich der operativen Ergebnisse zu betrachten. Auch die angewendete spezielle Eingriffstechnik unterliegt der Beeinflussung durch die individuelle Erfahrung des Operateurs. So muß der laparotomische oder laparoskopische Zugang bei der Betrachtung der operativen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ein das chirurgische Ergebnis beeinflussender Faktor ist neben dem Operateur auch die Größe und Kategorie des involvierten Klinikums (82). In dieser Studie waren kommunale Krankenhäuser bis hin zu Universitätskliniken operativ beteiligt. Die räumliche Ausstattung und logistische Versorgung waren standortbedingt nicht einheitlich. Es wurden in den unterschiedlichen Kliniken chirurgische Instrumente verschiedener Hersteller und Dimensionen benutzt, wie für die pelvine Dissektion verwendete Instrumente und die zur Herstellung der Anastomose bei AR/TAR verwendeten Klammernahtgeräte.

Das präoperative Staging und die Vorstellung der Patienten in Tumorkonferenzen zur Therapieplanung fand in unterschiedlichen Abteilungen statt. Planung und Durchführung der Radiotherapie erfolgten an den verschiedenen zu den Prüfcentren (n = 6) gehörenden Abteilungen für Strahlentherapie. Die dort zur Bestrahlung eingesetzte Technik kann variieren.

Die Erfassung der Eingriffsfrequenz des (Erst-)Operators bei Rektumkarzinomen erfolgte durch mündliche Befragung und sind als Schätzwerte zu betrachten. Die angegebenen Werte wurden nicht statistisch überprüft. Die Einordnung in festgelegte Wertebereiche nivellieren jedoch individuelle Ungenauigkeiten und lassen so eine vergleichende Bewertung zu.

5.2 Perioperative Komplikationen

Die operativen Komplikationsraten bei Resektion von Rektumkarzinomen konnten durch die Einführung der Technik der TME deutlich gesenkt werden (83). Durch den Einsatz von Bevacizumab in multimodalen Therapiekonzepten muß trotz guter Komplettremissionsraten (72-74) auch eine Abwägung gegenüber den auftretenden Komplikationen erfolgen. In dieser Untersuchung zu perioperativen Komplikationen der mit Bevacizumab kombinierten Radiochemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin am Patientenkollektiv der BevXelOx-RT-Studie zeigte sich eine intraoperative und eine postoperative Komplikationsrate von 8,1 % und 43,5 %.

Keine der in dieser vorliegenden Studie ausgewerteten Variablen konnte mit dem Auftreten von perioperativen Komplikationen assoziiert werden. Alter, Tumorlokalisation, Eingriffsart, Operationsdauer oder klinisches Tumorstadium standen in keiner signifikanten Abhängigkeit zur Häufigkeit von Komplikationen. Andere die Lebensumstände betreffenden Faktoren und Komorbiditäten wurden im Rahmen dieser Untersuchung nicht betrachtet. Auch in der Studie von Chessin *et al.* waren keine der hier untersuchten klinischen Faktoren mit postoperativen Komplikationen assoziiert (84).

Um die klinische Relevanz der neoadjuvanten Radiochemotherapie in Kombination mit Bevacizumab beurteilen zu können, müssen die in dieser Untersuchung beobachteten perioperativen Ergebnisse mit denen aus ähnlichen Studien verglichen werden. Hierfür werden

Studien zur operativen Therapie des primären lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms betrachtet. Mit dem Ziel einer besseren Übersicht, werden hier aber sowohl Studien, in denen Patienten keine, teilweise oder obligat eine neoadjuvante Therapie erhielten zur Diskussion der operativen Ergebnisse herangezogen.

5.3 Spezielle Operationstechnik

Die Anlage eines primären protektiven Ileo- oder Kolo-Stoma bei sphinktererhaltenden Operationen wird in aller Regel durchgeführt. Patienten aller 13 an der BevXelOx-RT Studie beteiligten chirurgischen Kliniken erhielten einen temporären Anus preater. Ebenso wurde in parallel durchgeführten Studien verfahren (74). Durch dieses Vorgehen wird bereits seit Jahren die Zahl chirurgischer Reinterventionen bei Anastomoseninsuffizienz verringert. Auch die Mortalitätsrate läßt sich so senken (85, 86).

Ein signifikant unabhängiges Auftreten symptomatischer Anastomoseninsuffizienzen und intraoperativer Anastomosenkontrolle konnte nicht beobachtet werden. Die Insuffizienzrate nach erfolgter Dichtigkeitsprüfung war in dieser Untersuchung höher (19,4 %) als ohne Suche nach einer Leckage (16,7 %). Ein signifikant reduziertes Risiko einer klinisch manifesten Anastomoseninsuffizienz nach Kontrolle durch Luftinsufflation und Übernähung undichter Stellen wurde jedoch von Beard *et al.* berichtet (87).

In der hier vorliegenden Studie traten postoperative Blasenentleerungsstörungen in vier Fällen (8,7 %) auf. Überraschender Weise und entgegen den Ergebnissen von Kneist *et al.* nur bei Patienten, deren Plexus hypogastricus intraoperativ dargestellt und geschont werden konnte. In einer Studie beschrieben Kneist *et al.* bei den Blasenentleerungsstörungen hingegen eine signifikant geringere Rate (4,7 %) nach Darstellung und Schonung der Beckennerven im Vergleich zur Rate (22,4 %) nach nicht erfolgter Nervenidentifikation (8). Dort fand die Tumorsektion nicht nach einer präoperativen multimodalen Therapie statt. Doch auch Zahlen über postoperative Blasenentleerungsstörungen nach neoadjuvanter Therapie mit Bevacizumab zeigen, wie auch nach konventioneller neoadjuvanter Radiochemotherapie, geringe Häufigkeiten mit 3,1 % (88) und 2,7 % (84).

5.4 Operation ohne neoadjuvante Therapie

In einer multizentrisch durchgeführten deutschen Studie, untersuchten Marusch *et al.* die frühen postoperativen Ergebnisse nach Tumorresektion bei Patienten mit Rektumkarzinom aller Tumorstadien. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte jedoch nicht nach Tumorstadium sondern in Abhängigkeit der Höhe der Tumorlokalisation. Es wurde eine umfassende Anzahl von Patienten (n = 1210) untersucht. Die postoperative Mortalitätsrate lag bei 5,3 % und erscheint bei einem Vergleich mit anderen Studien hoch. Die Werte für den Anteil der Patienten mit allgemeinen (29,7 %) und speziellen (30,3 %) postoperativen Komplikationen dieser Studie (89) stellen sich als deutlich abweichend von den in der BevXelOx-RT-Studie evaluierten Ergebnissen, mit 12,9 % allgemeinen und 43,5% speziellen Komplikationen, dar. Als gering abweichend stellen sich die Häufigkeiten für intraoperative Komplikationen bei Marusch *et al.* mit 10,9 % und in der hier vorliegenden Untersuchung mit 8,1 % dar. Die hier im Vergleich auffällig höhere Rate der speziellen postoperativen Komplikationen nach BevXelOx-Therapie soll nun mit Ergebnissen aus Studien mit präoperativen multimodalen Therapieverfahren verglichen werden.

5.5 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Komplikationsraten der konventionellen neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III sind in unterschiedlichen Studien berichtet worden (47, 51, 90, 91). Der Bereich in diesen Studien berichteter postoperativer Komplikationsraten reicht von 18,9 bis 50 %. Die beiden niedrigsten Raten betragen 18,9 und 22,8 % (46, 92). Deutlich höhere Häufigkeiten ab 33 % wurden jedoch in fünf vergleichbarer Studien berichtet (46, 51, 56, 84, 93). Der in der BevXelOx-RT-Studie ermittelte Wert von 43,5 % läßt sich in die Reihe der Werte dieser Studien einordnen (39 %, 45,5 %, 50,0 %).

In der Studie der German Rectal Cancer Study Group 2004 wurde präoperative Radiochemotherapie mit postoperativer Radiochemotherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im Stadium II und III nach UICC verglichen. Die Evaluation der chirurgischen Ergebnisse zeigte für die Therapiegruppen mit präoperativer und postoperativer Radiochemotherapie postoperative Komplikationsraten von 36 % und 34 %. Patienten der neoadjuvant behandelten Gruppe wurden fraktioniert mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt und erhielten in der ersten und fünften Woche 5-FU über fünf Tage. In dieser Gruppe traten postoperativ Anastomoseninsuffizienz (11 %), sakrale Wundheilungsstörung (10 %), Blutung (3 %) und Ileus (2 %) auf (47).

Eine vergleichbare postoperative Komplikationsrate von 39 % wurde von Rödel *et al.* in einer Studie mit 32 Patienten berichtet. Hier wurden als häufigste Ereignisse Wundheilungsstörungen und -infektionen von zusammen 16 % beobachtet. Die Häufigkeit für eine Anastomoseninsuffizienz mit Abszeßbildung liegt mit 3 % deutlich unter dem von Sauer *et al.* beobachteten Wert, ist aber mit anderen Studien übereinstimmend (84, 92).

In einer Studie der EORTC Radiotherapy Group wurde die zusätzliche Anwendung von Chemotherapie zur präoperativen Radiotherapie und die ergänzende postoperative Chemotherapie bei Patienten mit einem Rektumkarzinom Stadium II und III nach UICC untersucht. Prä- und postoperativ enthielt die Chemotherapie Fluorouracil mit Leucovirin. 36,8 % der Patienten wurden in der Technik der TME operiert. Postoperative Komplikationen

nach präoperativer Chemotherapie traten bei 22,8 % der Patienten auf. Die Mortalitätsrate lag in dieser Gruppe bei 2,4 % (46).

Studie	Stadium	Therapeutika	n	Komplikationen
Sauer et al. 2004	T3/T4/N+	50,4 Gy 5-FU	421	postop. 36% AI 11%, sakral.WHS 10%
Rödel et al. 2003	T2/T3/T4/ N+	50,4 Gy CapOx	32	postop. 39% WI/ WHS 16%, AI+Abszeß 3%, (6% AI radiologisch)
EORTC 22921 Bosset et al. 2005	T3/T4	45 Gy 5-FU/FS	506	postop. 22,8%
Chessin et al. 2005	T3/T4/N+	50,4 Gy 5-FU (Basis)	297	postop. 33% WI 11,8%, Abszeß 3,4%, AI 2,7%, Ileus 4%, BES 2,7%
Hospers et al. 2007	T3/T4	50,4 Gy CapOx	22	postop. 45,5%, intraop. 13,6% WI 27,3%, Ileus 18,2%, WD 9,1%
Kim et al. 2009	T3/T4/N+	50,4 Gy 5-FU/FS	122	postop. 18,9% WI 7,4%, AI 4,2%, Ileus 4,1%, WD 1,6%
Swellengrebel et al. 2010	T3/T4/N+	50 Gy Cap	147	postop. 50,0% AI 28%, WI+WD perineal 37%, WI+WD abdominal 10,9%, Ileus 20,3%, Fistel 7,3%

Tabelle 16: Studien mit neoadjuvanter Therapie; n = Anzahl der Patienten; Abkürzungen: AI ... Anastomoseninsuffizienz, WI ... Wundinfektion, WHS ... Wundheilungsstörung, WD ... Wunddehiszenz, BES ... Blasenentleerungsstörung

Chessin *et al.* berichten über therapiebedürftige Komplikationen im postoperativen Verlauf bei einem Drittel der 297 Patienten nach präoperativer multimodaler Therapie. Von diesen stellten jedoch Wundinfektionen und Darmobstruktion die häufigsten Ereignisse dar. Es trat kein Fall perioperativer Mortalität auf. Die Chemotherapie enthielt für den überwiegenden Anteil des

Patientenkollektivs Fluorouracil plus Leucovirin. Alle Patienten hatten einen Tumor im UICC-Stadium II und III wurden in der Technik der TME operiert (84).

Zweiundzwanzig Patienten erhielten in einer von Hospers *et al.* durchgeführten Studie eine Radiotherapie mit 50,5 Gy und eine Chemotherapie mit Capecitabin und zweimaliger Oxaliplatin-Infusion. Intraoperativ traten bei 13,6 % und postoperativ bei 45,5 % der Patienten Komplikationen auf. Wundinfektionen und -dehiszenzen traten mit einer Häufigkeit von 27,3 % und 9,1 % auf. Wundkomplikationen wie Heilungsstörung, Dehiszenz und Infektion gehören zu den am häufigsten beobachteten Ereignissen. Der Anteil der Patienten, die eine Wundinfektion bekamen, beträgt in der BevXelOx-RT-Studie 12,9 %. Für diesen Wert finden sich mit 7,4 % bis 27,3 % vergleichbare Angaben in Studien mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (51, 56, 84, 92). Eine präzise Analyse der perinealen (37 %) und abdominellen (10,9 %) Wundinfektionen erfolgte durch Swellengrebel *et al.* (93). Die Daten aus der BevXelOx-RT-Studie zeigen hier geringere Komplikationen (6,1 % und 25 %). Für die beobachteten Wundheilungsstörungen (12,9 %) finden sich in der vorliegenden Literatur keine exakten Referenzwerte, da entweder Angaben nur für das Auftreten von Dehiszenzen oder die Lokalisation im Sakralbereich dokumentiert sind.

Die höchste postoperative Komplikationsrate mit 50 %, aber keinem perioperativen Mortalitätsfall, trat in der neuesten der hier recherchierten Studien auf. In dieser Studie erhielten 147 Patienten eine Radiotherapie mit 50 Gy und eine Chemotherapie mit Capecitabin über den gesamten Zeitraum der Bestrahlung. Auch die Anastomoseninsuffizienzrate hebt sich mit 28,0 % von allen hier zitierten Studien ab (93).

In der von Chessin *et al.* durchgeführten Studie trat die klinisch relevante Anastomoseninsuffizienz bei 7 von 297 Patienten auf (2,7 %). Diese und die von Rödel *et al.* (3,0 %) und Kim *et al.* (2,7 %) berichteten Insuffizienzraten erscheinen im Vergleich zu anderen Studien als sehr gering (51, 84, 92).

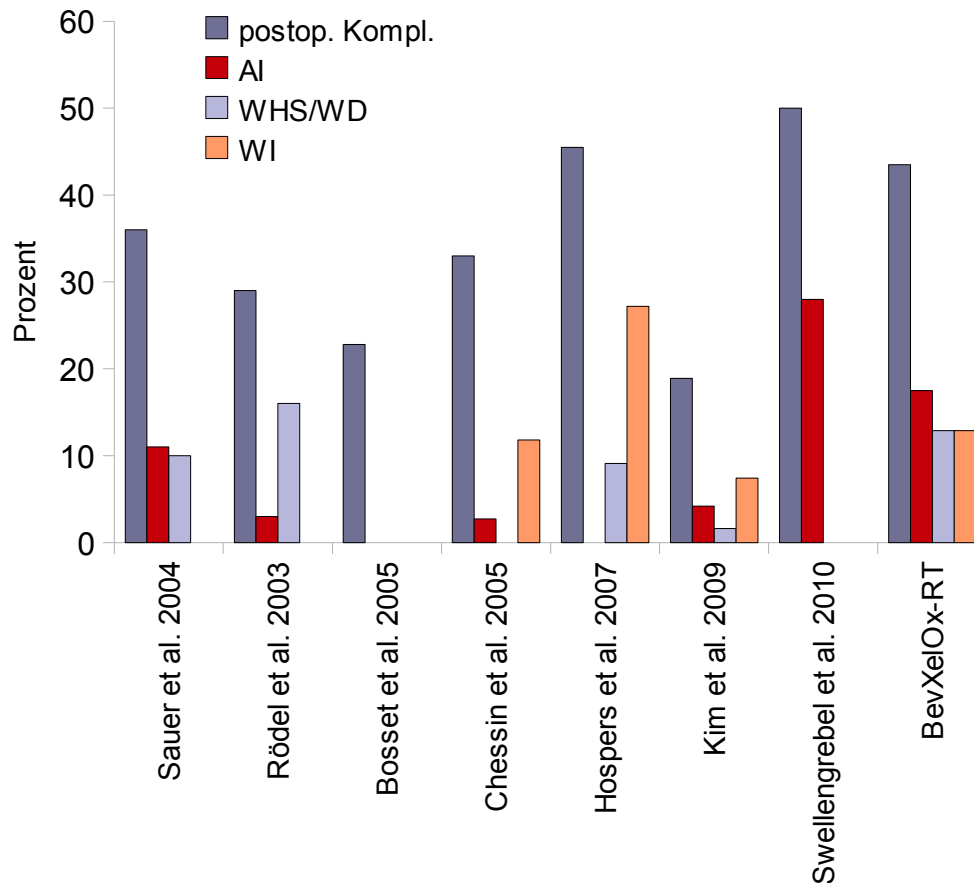


Abbildung 10: Komplikationsraten in Studien mit neoadjuvanter Therapie und BevXelOx-RT-Studie; AI ... Anastomoseninsuffizienz; WHS ... Wundheilungsstörungen; WD ... Wunddehiszenz; WI ... Wundinfektion

Die in der BevXelOx-RT-Studie ermittelte Anastomoseninsuffizienzrate beträgt 17,5 % und läßt sich im Vergleich zu anderen Studien mit den größten der dort dokumentierten Werten vergleichen. Der von der German Rectal Cancer Study Group 2004 dokumentierte Wert ist 11,0 %. In vorangegangenen Studien ohne oder mit nur geringem Anteil an Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung wurden Häufigkeiten von 15,9 %, 14,9 %, 12,0 %, 11,6 % und 9,1 % beobachtet (31, 32, 38, 39, 89). Die Mortalitätsraten nach manifester Anastomoseninsuffizienz betragen in diesen Studien 0 bis 12,2 %. Diesen Werten läßt sich auch das Ergebnis der BevXelOx-RT-Studie mit 0 % Mortalität zuordnen. Der Einfluß neoadjuvanter Therapien auf postoperative Komplikationen wird verschieden diskutiert. Eriksen *et al.* berichten

von einer signifikant höheren Anastomoseninsuffizienzrate bei präoperativ bestrahlten Patienten im Vergleich zur Anastomosierung ohne vorangegangene Bestrahlung (32). Keine Erhöhung der perioperativen Komplikationsrate nach neoadjuvanter Therapie wird dagegen von Ulrich *et al.* berichtet (83).

Die Häufigkeiten für einen Ileus oder Subileus reichen in den hier zitierten Studien von 2,0 % bis 20,3 % (56, 84, 92, 93). Mit 3,2 % trat eine Störung der Darmpassage in der BevXelOx-RT-Studie relativ selten auf.

Der durchschnittliche Blutverlust nach präoperativer Bevacizumab-Therapie wird gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema (Fluorouracil, Leucovirin, Oxaliplatin) als signifikant erhöht beschrieben. Die Häufigkeit transfusionspflichtiger Blutungen wurde hierbei nicht erfaßt (79).

Angaben für intraoperative Blutverluste finden sich in mehreren Studien mit neoadjuvanter Therapie. Die in der BevXelOx-RT-Studie aufgetretenen Blutungen bei zwei Patienten (3,2 %) sind mit diesen bereits bekannten Werten zwischen 0 % bis 4,3 % vergleichbar (47, 51, 56, 84, 92, 93).

Die Kriterien der hier betrachteten Studien mit neoadjuvanter Radiochemotherapie sind bezüglich der Tumorstadien und verwendeten Therapieregime ähnlich definiert. Beim Vergleich der einzelnen Komplikationsereignisse zwischen diesen Studien fallen allerdings deutliche Abweichungen der Häufigkeiten auf. Dadurch bedingt finden sich sowohl Übereinstimmungen mit, als auch Unterschiede zu, den in der BevXelOx-RT-Studie dokumentierten Werten. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einzelner wie auch zusammengefaßter postoperativer Komplikationen läßt sich nach Vergleichen mit der aktuellen Literatur nicht beobachten.

5.6 Neoadjuvante Radiochemotherapie plus Bevacizumab

Eine postoperative Komplikationsrate von 18,2 % berichten Czito *et al.* nach neoadjuvanter Behandlung von 11 Patienten mit Capecitabin, Oxaliplatin, Bevacizumab und fraktionierter Bestrahlung mit 50,4 Gy (72). Aktuelle Studienergebnisse zu mit Bevacizumab kombinierten multimodalen Therapiekonzepten zeigen postoperative Komplikationsraten bis 40,6 %. Die in dieser Untersuchung ermittelte Häufigkeit liegt mit 43,5 % leicht über den bisher bekannten Werten.

In einer Studie der Brown University Oncology Group erhielten Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium II und III (UICC) eine neoadjuvante Radiochemotherapie (FOLFOX) in Kombination mit Bevacizumab und vor Beginn der Bestrahlung zwei Zyklen Induktionschemotherapie mit Bevacizumab. Postoperative Wundkomplikationen traten bei 36 % der 25 Patienten auf. Davon waren 16 % Wundinfektionen, 12 % Wundheilungsstörung und 10,5 % Anastomoseninsuffizienz mit intraabdominellem Abszeß. Drei Patienten (12,0 %) bekamen eine tiefe Beinvenenthrombose. (75).

Zusammen mit anderen verwandten Studien wurden für Wundinfektionen Häufigkeiten von 3,6 %, 4 %, 9,4 % und 16 % beobachtet (73-75, 79). Der in der BevXelOx-RT-Studie aufgetretene Wert von 12,9 % fügt sich in die Reihe der bekannten Werte ein. Auch für die hier aufgetretene Häufigkeit für Wundheilungsstörungen mit 12,9 % findet sich ein vergleichbarer Wert von 12 % in einer Studie (75). Nach abdominoperinealer Resektion werden 25 % bis 33 % verzögerte Wundheilung berichtet (73, 74).

In einer prospektiven Phase-II Studie analysierten Willet *et al.* klinische Ergebnisse einer um Bevacizumab erweiterten neoadjuvanter Radiochemotherapie bei 32 Patienten mit Rektumkarzinom UICC Stadium II und III. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten, die nur eine neoadjuvanter Radiochemotherapie erhielten. Die mit Bevacizumab behandelte Patientengruppe erhielt 5-Fluorouracil, die Vergleichsgruppe erhielt entweder 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikationen beobachtet werden. Postoperative Komplikationen innerhalb von 90 Tagen waren in der Bevacizumab-Gruppe intraabdomineller oder präsakraler Abszeß (6,3 %), Hämatom (3,1 %), Anastomoseninsuffizienz (4,2 %) und sakrale Wundheilungsstörung (25 %),

Wundinfektion (9,4 %), Ileus oder obstruktive Darmpassagestörung (6,3 %), Harnblasenentleerungsstörung und Lungenembolie (beide 3,1 %). Es gab keinen Fall postoperativer Mortalität (88).

In einer von Crane *et al.* durchgeführten Studie erhielten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom Stadium II und III nach UICC eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab. Postoperative Komplikationen traten in 32 % der Fälle auf. Es gab keinen Fall von perioperativer Mortalität. Drei der Patienten mit sphinktererhaltender Operation bekamen eine Anastomoseninsuffizienz oder -dehiszens (16,7 %) (74). Der in der BevXelOx-RT-Studie dokumentierte Wert von 17,5 % zeigt eine annähernde Übereinstimmung. Die Vergleichskriterien treffen insofern zu, daß in beiden Studien die Anastomosen tief (kolorektal) oder ultratief (koloanal) lokalisiert waren. Nur in der BevXelOx-RT-Studie wurde in einem Fall höher als 8 cm ab ano anastomosiert. Geringere Anastomoseninsuffizienzraten in vergleichbaren Untersuchungen wurden mit 4,2 % und 10,5 % berichtet (73, 75).

Für die in der BevXelOx-RT-Studie aufgetretene Häufigkeit für intraabdomielle oder präsakrale Abszeßbildung (4,8 %) finden sich in der aktuellen Literatur Werte von 3,6 % bis 9,1 % (72, 73, 75, 79).

Häufigkeiten für Fistelbildungen wurden mit 3,1 % bis 7,1 % in anderen Studien dokumentiert und decken sich mit dem hier aufgetretenen Wert von 3,2 % (73, 75, 79).

Für Blutungskomplikationen nach Bevacizumab-Therapie konnten keine Vergleichswerte gefunden werden. In der hier durchgeführten Untersuchung traten bei 3,2 % der Patienten operationspflichtige Nachblutungen auf.

Darmpassagestörungen wurden mit einer Häufigkeit von 9,2 % nur von Czito *et al.* beobachtet und liegen über dem hier dokumentierten Wert von 3,2 % (72).

Die als allgemeine postoperative Komplikationen definierten Embolien und tiefe Beinvenenthrombosen traten hier bei 3,2 % der Patienten und mit 3,1 bis 12 % in anderen Studien ebenfalls auf (73, 75, 79).

Studie	Stadium	Therapeutika	n	Komplikationen
Czito et al. 2007	T3/T4/N+	50,4 Gy Cap Ox Bev	11	postop. 18,2% präsakr. Abszeß 9,1%, Ileus 9,1%
Willet et al. 2009	T3/T4/N+	50,4 Gy 5-FU Bev	32	postop. 40,6% WI 9,4%, AI 4,2%, Abszeß 6,3%, sakrale WHS 25%, BES 3,1%
Dipetrillo et al. 2010	T3/T4/N+	50,4 Gy 5-FU/FS Ox Bev	25	postop. >36% WHS 12%, WI 16%, AI/Abszeß 10,5%, TVT 12%, Hämatom 8%
Crane et al. 2010	T3/N+	50,4 Gy Cap Bev	25	postop. 32% sakrale WHS 33%, AI 16,7%, WI 4%
Liang et al. 2010	T3/T4/N+	45 Gy 5-FU/FS Ox Bev	28	postop. 21,4% Mort 3,6% TVT, Abszeß, WI je 3,6%, Fistel 7,1%
BevXelOx-RT	T3/T4/N+	50,4 Gy Cap Ox Bev	62	postop. 43,5% WHS 12,9%, AI 17,5%, WI 12,9%, sakrale WI 25%, abdom. WI 6,1%,

Tabelle 17: Studien mit neoadjuvanter Therapie plus Bevacizumab; n = Anzahl der Patienten; Abkürzungen: AI ... Anastomoseninsuffizienz, WI ... Wundinfektion, WHS ... Wundheilungsstörung, TVT ... tiefe Venenthrombose, BES ... Blasenentleerungsstörung

Eine Studie mit 28 Patienten von Liang *et al.* zeigt, daß die standardisierte laparoskopische TME nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Applikation von Bevacizumab mit einer moderaten Komplikationsrate durchzuführen ist und deshalb als Therapieverfahren geeignet erscheint. Als Vorteile werden von den Autoren ein genaueres intraoperatives Darstellen der Gewebsschichten und durch den weniger traumatisierenden Zugang ein besserer Heilungsverlauf beschrieben. Die Rate der postoperativen Komplikationen lag bei 21,4 % und ist damit deutlich geringer als in der BevXelOx-RT-Studie (43,5 %), in der laparoskopisch wie auch konventionell behandelt wurde. Diese laparoskopische Studie weist auch zu allen anderen hier zitierten Studien, in denen überwiegend konventionell operiert wurde, die geringste Rate an Wundinfektionen und

Abszeßbildungen auf. Bei Patienten, die in der BevXelOx-RT-Studie eine laparoskopisch assistierte Tumorresektion erhielten, traten zweieinhalb Mal so häufig postoperative Komplikationen (53,8 %) auf, wie in der Studie von Liang *et al.* (79). Die mittlere Operationszeit bei Liang *et al.* beträgt 214,4 ($\pm 44,4$) Minuten. Die für die BevXelOx-RT-Studie ermittelte mittlere Operationsdauer ist mit 239 Minuten ($\pm 74,3$) länger. Die standardisierte Eingriffsart in der laparoskopischen Studie sowie das Maß an Routine der beteiligten Operateure sind ebenso wie individuelle Abweichungen der selektierten Patienten als Einflußfaktoren auf die differenten Studienergebnisse denkbar. In einer Studie der Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group konnte ein Zusammenhang zwischen der Erfahrung des Chirurgen mit einer geringeren Operationsdauer und Morbiditätsrate nachgewiesen werden (94). Ein Studienergebnis aus Japan zeigt für die laparoskopisch assistierte Rektumchirurgie eine vergleichbar niedrige postoperative Komplikationsrate von 22,9 % (95).

Kesmodel *et al.* kamen in ihrer Vergleichsstudie zu der Feststellung, daß eine neoadjuvante Kombination von Bevacizumab und Radiochemotherapie zu keinem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen an Lebermetastasen bei Kolorektalem Karzinom führt (96). Bedingt durch die limitierte Fallanzahl, lassen die Ergebnisse aus der Analyse der perioperativen Komplikationen allein aus der BevXelOx-RT-Studie noch keine Schlußfolgerung zu. Nach Literaturrecherche bestätigen die in dieser Studie ermittelten Werte die Ergebnisse aus anderen aktuellen Bevacizumab-Studien.

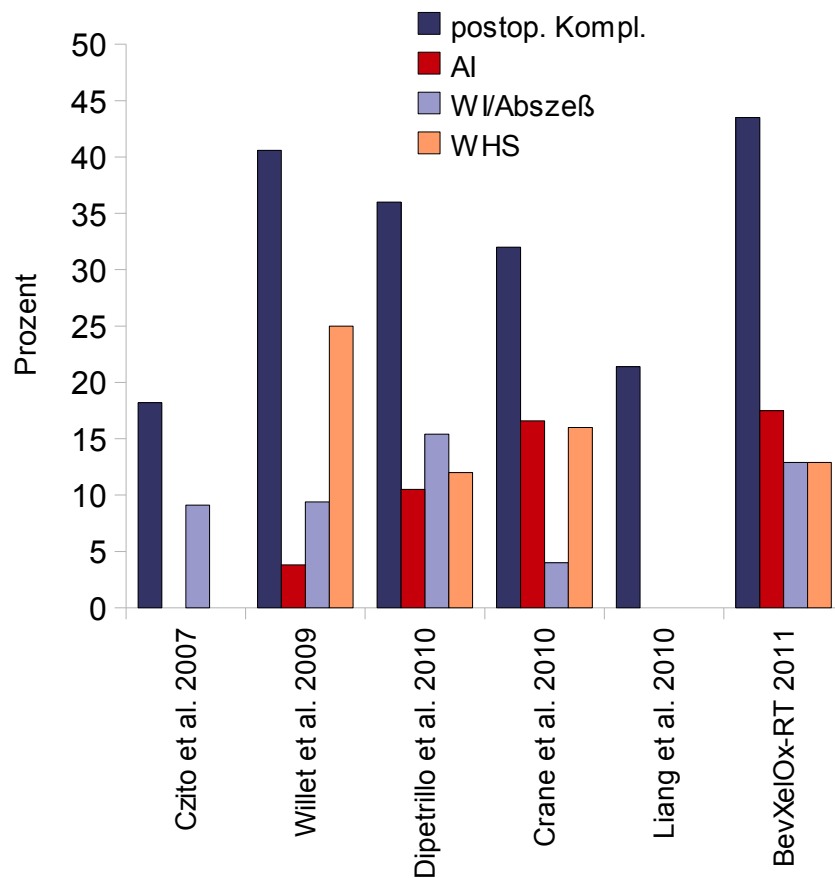


Abbildung 11: Komplikationsraten in Studien mit neoadjuvanter Therapie plus Bevacizumab; AI ... Anastomoseninsuffizienz; WHS ... Wundheilungsstörungen; WI ... Wundinfektion

Der Einsatz von Bevacizumab in früheren verwandten Studien führt zu Gesamtraten postoperativer Morbidität in einem Wertebereich zwischen 18,2 % und 41 % (72-75, 79). Die von Dunst *et al.* durchgeführte BevXelOx-RT-Studie bestätigt mit 43,5 % postoperativer Komplikationen das in diesem Bereich zu erwartende Ergebnis.

5.7 Bewertung des operativen Komplikationsrisikos

Der Einsatz von Bevacizumab fällt trotz der in Phase-I/II-Studien gezeigten verbesserten Therapieergebnisse bisher verhalten aus. Frühere Studien zur Anwendung des monoklonalen Antikörpers zeigen variierende operative Komplikationsraten. Häufige Ereignisse waren vor allem Anastomoseninsuffizienzen, retrorektale Abszesse, Wundinfektionen und Fistelbildung sowie Hämatome, tiefe Beinvenenthrombosen und intraoperative Blutungen. Die in der hier vorliegenden Studie retrospektiv erhobenen operativen Daten entsprechen dem Spektrum und der Häufigkeit operativer Komplikationen, die hinsichtlich der Ergebnisse verwandter Studien zu erwarten waren. Die Datenlage über operative Komplikationen wird so ergänzt. Der therapeutische Nutzen von Bevacizumab läßt sich anhand der erweiterten Datengrundlage besser bewerten.

Bisherige Studien haben gezeigt, daß der Einsatz von Bevacizumab Vorteile hat. Nach zielgerichteter VEGF-Inhibition ist der Nutzen für Patienten durch die multimodale Therapie vergrößert. In mehreren Phase-II-Studien erbrachte die pathologische Begutachtung der Resektate gute Ergebnisse für die lokale und regionale Tumorkontrolle. In der BevXelOx-RT-Studie kam es bei 12 Patienten (17,4 %) zu einer pathologischen Komplettremission (ypT0N0). Andere Werte für die Komplettremission reichen von 18 % bis 32 % (72, 74-76) und für eine vollständige Tumorregression (ypT0) von 16 % bis 24 % (73, 76). In der regulären neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin reichen die Werte für die Komplettremission von 10 % bis 28 % (51-54, 56, 60, 61, 91).

Von diesen verbesserten pathologischen Ergebnissen profitieren Patienten durch die häufigere Indikationsstellung schonenderer Operationsverfahren mit besseren funktionalen Ergebnissen. In den beiden großen Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 5-FU konnten 69 % und 53 % der Patienten sphinktererhaltend operiert werden (46, 47). In Studien zur kombinierten Anwendung von einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin reichen die Werte von 39 % bis 73 % (51, 53, 54, 91). Verbesserte und annähernd konstante Ergebnisse kamen in drei aktuellen Studien zum ergänzenden Einsatz von Bevacizumab vor. In 76 %, 82 % und 72 % konnten die

Patienten unter Sphinktererhalt operiert werden (72, 74, 75). In der Bev-XelOx-RT-Studie lag diese Rate bei 65 %.

Eine signifikante Steigerung des nicht krankheitsprogredienten Langzeitüberlebens durch eine um Bevacizumab erweiterte Therapie konnte bisher bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nachgewiesen werden. In einer randomisierten Vergleichsstudie bestand die Therapie aus Irinotecan, 5-FU, Leucovirin und für eine Studiengruppe zusätzlich Bevacizumab (97). Für das Rektumkarzinom liegen Ergebnisse solcher Studien noch nicht vor. Erste Daten zu Langzeitverläufen gibt es jedoch. Sie zeigen bereits gute Ergebnisse für das erkrankungsfreie Überleben. Eine Fernmetastasierungsrate von 15,6 % trat in einer Phase-II-Studie auf. Die Raten für das gesamte und das erkrankungsfreie 5-Jahres-Überleben in dieser Studie betrugen 100 % und 75 % (73). In einer anderen Phase-II-Studie wurden bei drei von 25 Patienten innerhalb von 2 Jahren Fernmetastasen diagnostiziert bei einer erkrankungsfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 77,3 % (74). Im Vergleich zu Ergebnissen der regulären Tumortherapie scheint es durch den angiogenen Normalisierungseffekt von Bevacizumab zu Verbesserungen der Überlebensrate zu kommen. Frühere Daten zu Krankheitsverläufen der Studiengruppen mit präoperativer Radiochemotherapie mit 5 FU zeigen bei Sauer *et al.* eine 5-Jahresüberlebensrate von 76 % und ein erkrankungsfreies 5-Jahres-Überleben von 68 % (47). Bei Bosset *et al.* überlebten 65,8 % der Patienten die ersten fünf Jahre nach neoadjuvanter Therapie. Für eine Bewertung des Langzeitüberlebens fehlen umfangreichere Daten für die um Bevacizumab ergänzte Radiochemotherapie. Die weitere klinische Erprobung dieses Therapiekonzeptes erfolgt aber bereits in Phase-III-Studien (55).

Vor dem Hintergrund der guten therapeutischen Resultate zeigt der Einsatz von Bevacizumab für das postoperative Komplikationsrisiko einen übereinstimmenden Wertebereich verglichen mit Ergebnissen konventioneller neoadjuvanter Therapiemodelle. Die Häufigkeiten für das Auftreten postoperativer Komplikationen liegen in Studien mit Einsatz von Bevacizumab bei 18,2 % bis 43,5 % (72-75, 79) und in Studien mit konventionellen neoadjuvanter Therapiemodellen bei 18,9 % bis 50 % (46, 47, 51, 56, 84, 92, 93). Auch für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz finden sich im Vergleich zwischen den Studien mit einer konventionellen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Studien mit um Bevacizumab ergänzter neoadjuvanter Therapie keine einseitig abweichenden Häufigkeiten.

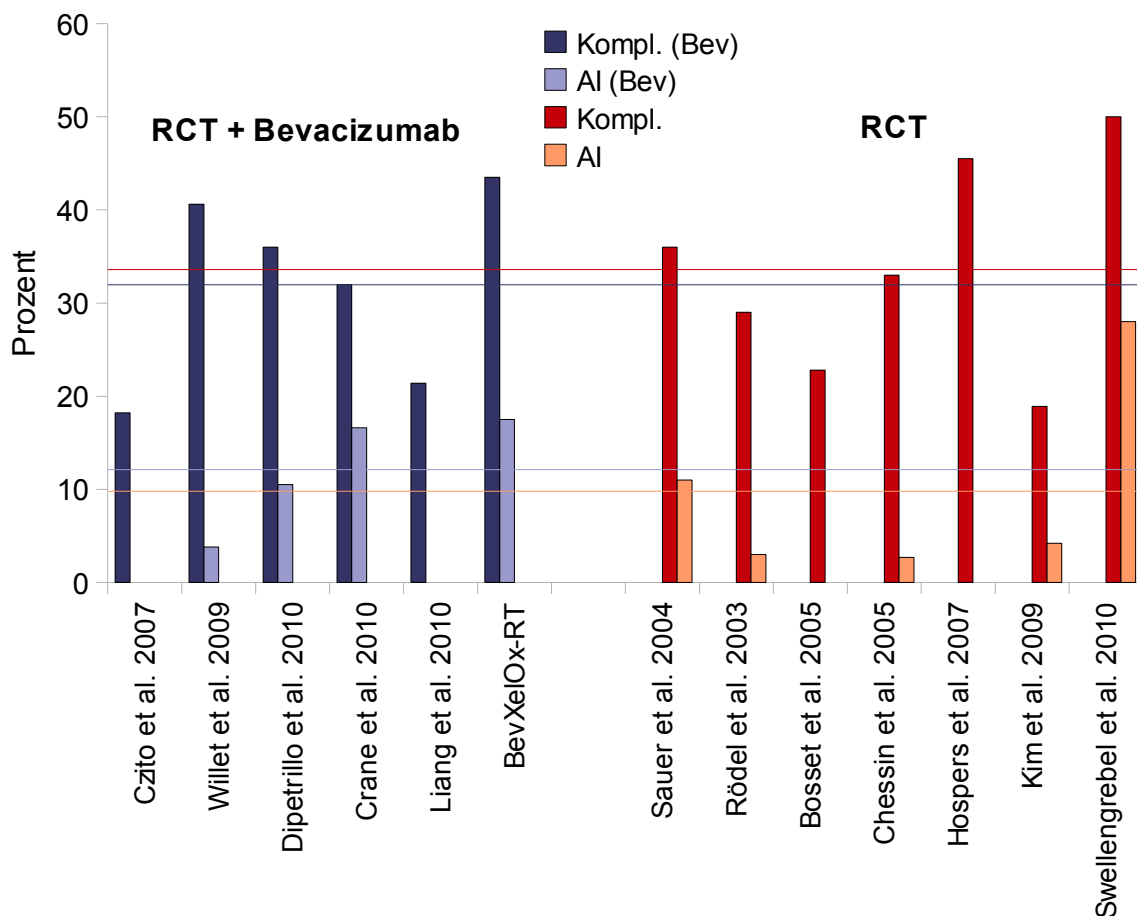


Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeiten postoperativer Komplikationen (Kompl) und Anastomoseninsuffizienz (AI) bei Radiochemotherapie (RCT) oder Radiochemotherapie mit Bevacizumab (Bev); Mittelwert als Linie dargestellt

Hier ergibt sich die Schlußfolgerung, daß der VEGF-Antikörper Bevacizumab keinen Einfluß auf das postoperative Ergebnis hat. Die Chance auf einen komplikationsarmen Heilungsverlauf ist gegenüber den Ergebnissen der regulären Tumorthherapie nicht herabgesetzt. Patienten können demnach von dem bereits nachgewiesenen Vorteil in der Tumorregression profitieren (73-76). Weniger traumatisierende Eingriffe und sphinktererhaltende Tumorresektionen sind zunehmend unter kurativen Gesichtspunkten durchführbar.

Zusammenfassend sprechen die guten Ergebnisse der Tumorregression und die in dieser Untersuchung bestätigten nicht erhöhten perioperativen Komplikationsraten für den Einsatz von Bevacizumab in der neoadjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.

6 Anhang

Patienten-ID:

Zentrum-Nr.:

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes:

Rektumkarzinom

Perioperative Datenerhebung

1. Abdominelle Voroperationen:

- nein
 ja → Wenn, ja:

<input type="checkbox"/> OP bei gutartiger Erkrankung	<input type="checkbox"/> OP bei Malignom
<input type="checkbox"/> Vor-OP laparoskopisch	<input type="checkbox"/> Vor-OP konventionell

Operation(en), Klartext: _____

2. Fernmetastasierung (nach präoperativer Diagnostik und intraoperativem Befund):

- | | | | |
|--|---|--------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Keine Fernmetastasierung | <input type="checkbox"/> Leber | <input type="checkbox"/> Lunge | <input type="checkbox"/> Haut/Weichteile |
| <input type="checkbox"/> Peritonealkarzinose | <input type="checkbox"/> Skelett | <input type="checkbox"/> Ovar | <input type="checkbox"/> Gehirn |
| <input type="checkbox"/> Nicht regionale Lymphknoten | <input type="checkbox"/> Sonstiger Klartext | | |

3. Präoperative Darmreinigung:

- ja
 nein

4. Medikamentöse Thromboseprophylaxe:

<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Medikament	Dauer (d)
	I.		
	II.		

5. Antibiotikagabe:

<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Antibiotikaprophylaxe kleiner gleich 24 Stunden, 1/2 h vor OP begonnen <input type="checkbox"/> Antibiotikatherapie präoperativ begonnen und postoperativ weitergeführt (> 24h)		Medikament	Dauer (d)
	I.		
	II.		

6. Lokalisation des Karzinoms:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Rektum < 4cm ab Anokutanlinie | <input type="checkbox"/> Rektum 4 – 7,9cm Höhe ab Anokutanlinie | <input type="checkbox"/> Rektum 8 – 11,9cm Höhe ab Anokutanlinie | <input type="checkbox"/> Rektum 12 – 16cm Höhe ab Anokutanlinie |
|--|---|--|---|

7. Zugangsweg:

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Laparotomie | <input type="checkbox"/> laparoskopisch assistiert | <input type="checkbox"/> transanal |
| <input type="checkbox"/> Rectotomia posterior | <input type="checkbox"/> Konversion lap. auf offenes Verfahren | <input type="checkbox"/> endoskopisch. -intraluminal |

Patienten-ID:

Zentrum-Nr.:

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes:

8. Operationsverfahren:

Explorative Laparotomie

Nicht resezierende Verfahren:

Stent

Thermoablation
(Laser o.ä.)

Anus praeter, Zökalfistel
(ohne Resektion)

Lokale Verfahren:

endoskopische Polypektomie

Transanale Resektion
(Parks)

TEM (transanale
endoskopische Mikrochirurgie)

Limitierte Verfahren (keine Lymphadenektomie):

Rektotomia posterior

Segmentresektion mit
Anastomose
ohne Lymphadenektomie,
tubuläre Resektion

Rektotomie
mit Tumor-Exzision

Segmentresektion mit Anlage einer Kolostomie
(incl. Vorlagerung und OP nach Hartmann)

Radikale Verfahren (keine Lymphadenektomie):

anteriore Rektumresektion
(Anastomosenhöhe größer
gleich 8cm ab Anocutanlinie)

Hartmann-OP
(mit Lymphadenektomie)

Proktokolektomie
mit ileoanaler
Anastomose/Pouch

tiefe anteriore
Rektumresektion
(Anastomosenhöhe < 8cm ab
Anocutanlinie)

Rektumextirpation

Proktokolektomie
mit endständigem Ileostoma

tiefe anteriore
Rektumresektion
mit Pouch

sonstige Operationen:

9. Anastomose:

keine
Anastomose

Stapler

koloanale
Anastomose

Hand einreihig

Hand mehrreihig

10. Staplergröße:

_____ mm

11. Operationsfrequenz des Operateurs (Eingriffe wegen Rektumkarzinom pro Jahr):

1-9 Eingriff/Jahr

10-19 Eingriffe/ Jahr

größer gleich 20 Eingriffe /Jahr

12. Multiviszzerale Resektion:

keine

Dünndarm

Harnblase incl.
Teilresektion

Scheide

Samenbläschen

Adnexe

Prostata incl.
Teilresektion

Leber

Bauchwand

Uterus und Adnexe

Kolon
(außer typische Resektion
des Colon sigmoidem)

sonstige

Patienten-ID:

Zentrum-Nr.:

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes:

13. Grund für Konversion laparoskopisches offenes Verfahren:

- | | | | |
|---|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Verwachsungen | <input type="checkbox"/> Darmverletzung | <input type="checkbox"/> anatomische Unklarheiten | <input type="checkbox"/> Gefäßverletzung, Blutung |
| <input type="checkbox"/> Uterusverletzung | <input type="checkbox"/> Tumorbedingt (z.B. Infiltration, Perforation) | <input type="checkbox"/> sonstige: | |

14. Operationsdauer:

_____ Minuten

15. Spezielle Operationstechnik:

- | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| - Totale Mesorektale Exzision (TME) n. Heald | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Stammnahes Absetzen der Gefäße | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Pouchanlage | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Protektives Enterostoma bei tiefen Anastomosen | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Intraoperative Anastomosenkontrolle (Luftinsufflation, Farbstofftest) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Peritonealverschluß des Beckenbodens bei Rektumextirpation | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Primärer Schichtweiser Verschluß der peritonealen Wunde bei Rektumextirpation (Beckenbodenmuskulatur, ischiorektaler Fettkörper) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Suprapubische Harnableitung | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| - Darstellung des Autonomen Nervenplexus | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |

16. Pelvine Dissektionstechnik:

- | | | | |
|---|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> stumpfe Technik | <input type="checkbox"/> scharfe Technik | <input type="checkbox"/> bipolare Technik | <input type="checkbox"/> monopolare Technik |
| <input type="checkbox"/> Wasserstrahldissektion | | | |
| <input type="checkbox"/> Ultraschalldissektion | | | |
| <input type="checkbox"/> bipolares Gefäßversiegelungssystem (z.B. Ligasure) | | | |

17. Qualitätserfassung der TME durch Chirurgen

(Klassifikation maligner Tumoren des GI-Traktes I, Juninger, Hermanek, Klimpfnger, Springer 2002)

Coning ja nein

Klassifikation nach M.E.R.C.U.R.Y.-Studie (2002)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Grad I (good) | Intaktes Mesorektum mit nur geringer Unregelmäßigkeit der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5mm. Kein Conig. |
| <input type="checkbox"/> Grad II (moderate) | Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. Mäßiges Coning. Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur) |
| <input type="checkbox"/> Grad III (poor) | wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria. |

18. Intraoperative Komplikationen:

- | | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> Tumorperforation iatrogen | <input type="checkbox"/> Blutungen (Intraop. Blutverbrauch > 2 Ery-Konzentrate) | <input type="checkbox"/> Ureterläsion |
| <input type="checkbox"/> Urethraläsion | <input type="checkbox"/> Blasenverletzung | <input type="checkbox"/> Milzverletzung | <input type="checkbox"/> Darmläsion |
| <input type="checkbox"/> Verletzung innere Genitale | <input type="checkbox"/> Anastomosenkomplikationen | | |

Patienten-ID:

Zentrum-Nr.:

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes:

19. R-Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende:Intraoperativer Schnellschnitt nein ja R0 R2**Postoperativer Verlauf****20. Komplikationen – allgemein –**

- | | | | |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> pulmonal
(Pleuraerguß,
Atelektase) | <input type="checkbox"/> Pneumonie | <input type="checkbox"/> kardiale
Komplikationen |
| <input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt | <input type="checkbox"/> Thrombose | <input type="checkbox"/> Lungenembolie | <input type="checkbox"/> renale Komplikationen |
| <input type="checkbox"/> Multiorganversagen | <input type="checkbox"/> sonstige allgemeine Komplikationen | <input type="checkbox"/> neurol./psychiatr.
(z.B. Apoplex, HOPS,
Durchgangssyndrom) | |

21. Komplikationen – speziell –

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> Harnblasenentleerungsstörung (mit Katheter entlassen) |
| <input type="checkbox"/> operationspflichtige
Nachblutung | <input type="checkbox"/> Sepsis |
| <input type="checkbox"/> Anastomosensuffizienz
(operationspflichtig) | <input type="checkbox"/> Anastomosensuffizienz
(nicht operationspflichtig) |
| <input type="checkbox"/> mechanischer Ileus, OP | <input type="checkbox"/> Atonie >3d, Passagestörung,
keine OP |
| <input type="checkbox"/> intraabd./retrorekt. Abszess | <input type="checkbox"/> Stuhlfistel |
| <input type="checkbox"/> Peritonitis diffusa | <input type="checkbox"/> Komplikation an Kolostomie |
| <input type="checkbox"/> Platzbauch | <input type="checkbox"/> sonstige spezielle Komplikationen |
| <input type="checkbox"/> aseptische Wundheilungsstörungen
(Serom, Hämatom,
Wundrandnekrose, Lymphfistel) | |
| <input type="checkbox"/> Wundinfektion Laparotomie | |
| <input type="checkbox"/> Wundinfektion sakralhöhle | |
| <input type="checkbox"/> Multiorganversagen | |

22. Wundheilungsstörungen: oberflächlich/epifaszial tief/subfaszial komplette Wunddehiszenz**23. Zahl der Relaparotomien:**

_____ Relap.

Abgangsart**24. Therapiewertung bei Entlassung:** Operation ohne
Tumorresektion Tumorresektion palliativ R1/R2 Tumorresektion kurativ R0**25. Fast Track Protokoll (E.R.A.S.)** nein ja**26. Abgangsart:** Entlassung Verlegung Tod

Patienten-ID:

Zentrum-Nr.:

Datum:

Unterschrift des Prüfarztes:

27. Weiteres Vorgehen:

<input type="checkbox"/> Tumornachsorgeprogramm	<input type="checkbox"/> adjuvante Chemotherapie/ Radiatio	<input type="checkbox"/> palliative Chemotherapie
<input type="checkbox"/> Operation (Metastasen)	<input type="checkbox"/> adjuvante Chemotherapie	<input type="checkbox"/> palliative Radiotherapie

28. Portimplantation zur Chemotherapie:

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

29. Tod:

am: _____ postoperativen Tag

30. Sektion

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

31. Todesursache (Totenschein oder Sektionsbericht)

<input type="checkbox"/> chirurgische Komplikation (Anastomoseninsuffizienz, Sepsis, Blutung)	Klartext:
<input type="checkbox"/> allgemeine Komplikation (Herzinfarkt, Thromboembolie ect.)	Klartext:
<input type="checkbox"/> vorbestehender Zustand (moribunder Zustand, Tumorprogress)	Klartext:

32. Qualitätserfassung der TME durch den Pathologen

(Klassifikation maligner Tumoren des GI-Traktes I, Juninger, Hermanek, Klimpfinger, Springer 2002)
 Coning ja nein

Klassifikation nach M.E.R.C.U.R.Y.-Studie (2002)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Grad I (good) | Intaktes Mesorektum mit nur geringer Unregelmäßigkeit der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5mm. Kein Coning. |
| <input type="checkbox"/> Grad II (moderate) | Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. Mäßiges Coning. Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur) |
| <input type="checkbox"/> Grad III (poor) | wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria. |

7 Literaturverzeichnis

- 1 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Berlin, 2010;(7):36-38.
- 2 Sterk P. Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: Klein P, Schlag PM, Stelzner F et al. Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München, Urban Fischer, 2003:51.
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;(61):69–90.
- 4 Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M et al. (eds), (2009) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
- 5 Heald, Moran Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol. 1998;(15):66-71.
- 6 Sato K, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. Surg Radiol Anat 1991;(13):17-22.
- 7 Stelzner F. Embryologie, Anatomie und Physiologie von Anorektum und Kolon. In: Klein P, Schlag PM, Stelzner F et al. Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München, Urban Fischer, 2003:28-40.
- 8 Kneist W, Heintz A, Wolf HK et al. Darstellung autonomer Beckennerven bei partieller und totaler Mesorektumexzision. Einflussfaktoren und Bedeutung für die neurogene Blasenentleerungsstörung. Chirurg. 2004;(75):276–283.
- 9 Marusch, Koch, Schmidt et al. Prospektive Multizenterstudie „Kolon-/Rektum Karzinome (Primärtumor)“ - Überblick über den Jahrgang 2000. Zentralbl Chir. 2002;127(4):332-349.
- 10 Enker WE. Designing the optimal surgery for carcinoma. Cancer. 1996;(78):1847-1850.
- 11 Koda K, Saito N, Oda K et al. Evaluation of lateral lymph node dissection with preoperative chemo-radiotherapy for the treatment of advanced middle to lower rectal cancers. Int J Colorectal Dis. 2004,(19):188–194.
- 12 Wittekind C, Oberschmid B. TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. Pathologe. 2010;

- (31):333-338.
- 13 Wittekind C, Meyer HF, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg, Springer, 2010.
- 14 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colo-rectal Dis* 1997;(12):19–23.
- 15 Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;(23):8688–8696.
- 16 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg.* 2002;236(1):75-81.
- 17 Becker HD. Rektumkarzinom. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T et al. *Chirurgische Onkologie*. 1. Aufl. Stuttgart, Thieme Verlag, 2002:448-451.
- 18 Hida J, Yasutomi M, Maruyama T et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg.* 1997;184(6):584-588.
- 19 Braun J, Treutner KH, Winkeltau G et al. Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;(163):407.
- 20 Klein P. Chirurgische Therapie. In: Klein P, Schlag PM, Stelzner F et al. *Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. München, Urban Fischer, 2003:93-106.
- 21 Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, et al. Consensus Statement of Definitions for Anorectal Physiology and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(7):915-919.
- 22 Holm T, Ljung A, Häggmark T et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007;(94):232–238.
- 23 West NP, Anderin C, Smith KJE et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;(97):588–599.
- 24 Willis S, Schumpelick V. Reconstructive surgery after anterior resection of the rectum. 2004, *Chirurg*;(75):13-20.
- 25 Junginger T, Hermanek P, Klimpfinger M. Tumoren von Kolon und Rektum. In:

- Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I. Berlin, Springer, 2002:273-275.
- 26 MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperativ magnetic resonance imagin in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006; (333):779.
- 27 Gall FP, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resection in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; (30):337-341.
- 28 Dozois RR, Perry RE. Rectal cancer: current management. *Curr Probl Surg*. 1990;(27):247-299.
- 29 Lehnert T, Methner M, Pollok A et al. Multivisceral Resection for Locally Advanced Primary Colon and Rectal Cancer. An Analysis of Prognostic Factors in 201 Patients. *Ann Surg*. 2002; (235):217–225.
- 30 Klein P. Chirurgische Therapie. In: Klein P, Schlag PM, Stelzner F et al. Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. München, Urban Fischer, 2003:138-142.
- 31 Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007; (22):919–927.
- 32 Eriksen MT, Wibe A, Norstein J et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis*. 2005;(7):51–57.
- 33 Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001;(88):400-404.
- 34 Becker HD. Rektumkarzinom. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T et al. Chirurgische Onkologie. 1. Aufl. Stuttgart, Thieme Verlag, 2002:464.
- 35 Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C et al. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch–anal anastomosis. *Br J Surg*. 1998; (85):1114–1117.
- 36 Gastinger I , Marusch F, Steinert R et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg*. 2005;(92):1137–1142.

- 37 Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J et al. Defunctioning Stoma Reduces Symptomatic Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer A Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg.* 2007;2(246):207-214.
- 38 Sörensen LT, Jörgensen T, Kirkby LT et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Brit J Surg.* 1999;(86): 927-931.
- 39 Rullier E, Laurente C, Garrelon JL et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;(85):355–358.
- 40 Rödel C, Höhler T, Sauer R et al. Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie* 2008;31(5):24–28.
- 41 Rödel C, Bruch HP, Hofheinz R et al. Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie* 2010;33(4):19-22.
- 42 Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-646.
- 43 Colorectal Cancer Collaborative Group Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001;358(9290):1285-1286.
- 44 Cammà C, Giunta M, Fiorica L et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(8):1008-1015.
- 45 Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5450-5451.
- 46 Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;(355):1114-1123.
- 47 Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004;(351):1731-1740.
- 48 Dunst J, Debus J, Rudat V et al. Neoadjuvant Capecitabine Combined with Standard Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. Mature Results of a Phase II Trial. *Strahlenther Onkol.* 2008;(184):450–456.
- 49 Hermann RM, Rave-Fränk M, Pradier O. Combining radiation with oxaliplatin: a review of

- experimental results. *Cancer Radiother.* 2008;12(1):61-67.
- 50 Freyer G, Bossard N, Romestaing P et al. Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, l-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R 97-03 phase I trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2433-2438.
- 51 Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al. Phase I/II Trial of Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol,* 2003;16(21):3098-3104.
- 52 Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;(16):1140–1146.
- 53 Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Phase I/II Study of Preoperative Oxaliplatin, Fluorouracil and External-Beam Radiation Therapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol.* 2006;(24):2557-2562.
- 54 Machiels JP, Duck L, Honhon B et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape study. *Ann Oncol.* 2005;16(12):1898-1905.
- 55 Rödel C, Sauer R. Integration of Novel Agents into Combined-Modality Treatment for Rectal Cancer Patients. *Strahlenther Onkol.* 2007;(183):227–235.
- 56 Hospers GA, Punt CJA, Tessaar ME et al. Preoperative Chemoradiotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer. A Phase I–II Multicenter Study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2773–2779.
- 57 Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):650-655.
- 58 Wong SJ, Winter K, Meropol NJ et al. Radiation Therapy Oncology Group 0247: A Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Capecitabine and Irinotecan or Capecitabine and Oxaliplatin with Concurrent Radiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Epub 2011 Jul.
- 59 Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al. Phase II, Randomized Study of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Capecitabine Plus Oxaliplatin

- (CAPOX) Compared With Induction CAPOX Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Magnetic Resonance Imaging–Defined, Locally Advanced Rectal Cancer: Grupo Cáncer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol.* 2010;(28):859-865.
- 60 Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1638-1644.
- 61 Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2773-2780.
- 62 Hartley A, Ho KF, McConkey C et al. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol.* 2005;78(934):934-938.
- 63 Folkman J, Merler E, Abernathy C et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med.* 1971;133(2):275-288.
- 64 Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219(4587):983-985.
- 65 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161(2):851-858.
- 66 Kim KJ, Li B, Winer J et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993;362(6423):841-844.
- 67 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; (9):669–676.
- 68 Ryan AM, Eppler D, Hagler K et al. Preclinical Safety Evaluation of rhuMAbVEGF, humanized monoclonal antibody. *Toxicol. Pathol.* 1999;27(1):78-86.
- 69 Berse B, Brwon L, Livingston W et al. Vascular Permeability Factor (Vascular Endothelial Growth Factor) gene is expressed differentially in normally tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell.* 1992;3(2):211-220.
- 70 Brown LF, Yeo KT, Berse B et al. Expression of vascular permeability factor (vascular

- endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med.* 1992;176(5):1375-1379.
- 71 Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004;(10):145–147.
- 72 Czito BG, Bendell JC, Willett CG, et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;(68):472–478.
- 73 Willett CG, Duda DG, Tomaso E, et al. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2009;(27):3020–3026.
- 74 Crane C, Eng C, Feig BW et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;3(76): 824–830.
- 75 Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Epub 2010 Oct.
- 76 Kennecke H, Berry S, Wong R et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: A phase II trial. *Eur J Cancer.* Epub 2011 Jun.
- 77 Weiss C, Arnold D, Dellas K et al. Preoperativ radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: a pooled analysis of three prospective phase I-II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;2(78)472–478.
- 78 Horisberger K, Reschl A, Mai S et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapie for patients with locally advanced rectal cancer: results of a phase II margit trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;5(74):1487–1493.
- 79 Liang JT, Lai HS, Cheng KW. Technical feasibility of laparoscopic total mesorectal excision for patients with low rectal cancer after concurrent radiation and chemotherapy with bevacizumab plus FOLFOX. *Surg Endosc.* 2011;(25):305–308.
- 80 Tannapfel A, Wittekind C. Aktuelles TNM-System der gastrointestinalen Tumoren Teil 2. *Pathologe.* 2010;(31):348-352.

- 81 Martling A, Cedermark B, Johansson L et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002;(89):1008–1013.
- 82 Holm T, Johansson H, Cedermark B et al. Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg.* 1997;84(5):657-663.
- 83 Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):129-136.
- 84 Chessin DB, Enker W, Cohen AM et al. Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14-year experience from a specialty service. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):876-882.
- 85 Hansen O, Schwenk W, Hucke HP et al. Colorectal stapled anastomoses. Experiences and results. 1996;39(1):30-36.
- 86 Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ et al. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg.* 1991;78(2):196-198.
- 87 Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD et al. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg.* 1990;77(10):1095-1097.
- 88 Willett CG, Duda DG, Ancukiewicz M et al. Safety and Survival Analysis of Neoadjuvant Bevacizumab with Standard Chemoradiation in a Phase I/II Study Compared with Standard Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Oncologist* 2010;(15):845–851.
- 89 Marusch, Koch, Schmidt et al. Prospektive Multizenterstudie „Kolon-/Rektum Karzinome (Primärtumor)“ - Überblick über den Jahrgang 2000. *Zentralbl Chir.* 2002;127(4):332-349.
- 90 Dunst J, Reese T, Sutter T et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):3983-3991.
- 91 Rödel C, Liersch T, Hermann RM et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):110-117.
- 92 Kim JS, Hur H, Kim NK et al. Oncologic outcomes after radical surgery following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced lower rectal cancer: abdominoperineal

- resection versus sphincter-preserving procedure. *Ann Surg Oncol*. 2009;(16):1266–1273.
- 93 Swellengrebel HA, Marijnen CA, Verwaal VJ et al. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. Epub 2010.
- 94 Marusch F, Gastinger I, Schneider C et al. Experience as a factor influencing the indications for laparoscopic colorectal surgery and the results. *Surg Endosc*. 2001;15(2):116-120.
- 95 Miyajima N. Short-term outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer. *Keio J Med* 2008;57(3):150-154.
- 96 Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E et al. Preoperative Bevacizumab Does Not Significantly Increase postoperative Complication Rates in Patients Undergoing Hepatic Surgery for Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Clin Oncol*.2008;(26):5254-5260.
- 97 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation von 2002.....	9
Tabelle 2: Tumorregression nach Dworak et al.....	10
Tabelle 3: Ergebnisse nach VEGF-Hemmung.....	26
Tabelle 4: Pathologische Komplettremission nach EGFR-Hemmung.....	27
Tabelle 5: Klassifikation nach UICC für das Rektumkarzinom	36
Tabelle 6: Klinische Daten.....	42
Tabelle 7: Operationsdaten.....	43
Tabelle 8: Operationstechnik.....	44
Tabelle 9: Operationsdaten.....	45
Tabelle 10: Pathologische Befundung des Resektats.....	45
Tabelle 11: Verteilung der intraoperativen Komplikationen.....	46
Tabelle 12: Verteilung allgemeiner postoperativer Komplikationen.....	47
Tabelle 13: Verteilung spezieller postoperativer Komplikationen.....	48
Tabelle 14: Univariate Analyse der intraoperativen Komplikationen.....	49
Tabelle 15: Univariate Analyse der postoperativen Komplikationen.....	52
Tabelle 16: Studien mit neoadjuvanter Therapie.....	58
Tabelle 17: Studien mit neoadjuvanter Therapie plus Bevacizumab.....	64

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Coning. Nach: Junginger T et al. Tumoren von Kolon und Rektum. In: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I. Berlin, Springer, 2002:273-275.....	13
Abbildung 2: Avaskulärer kleiner Tumor. Quelle: © Roche. http://www.roche.at/portal/roche.at/Krebs	24
Abbildung 3: Angiogenesehypothese. Quelle: © Roche. http://www.roche.at/portal/roche.at/Krebs	24
Abbildung 4: Therapieschema BevXelOx-RT.....	30
Abbildung 5: Anzahl operierter Patienten pro Klinik.....	32
Abbildung 6: Verteilung der Tumorlokalisation.....	38
Abbildung 7: Verteilung der Operationsverfahren.....	39
Abbildung 8: OP-Frequenz bei Rektumkarzinom der einzelnen Operateure.....	40
Abbildung 9: Verteilung der Operationsdauer.....	41
Abbildung 10: Komplikationsraten in Studien mit neoadjuvanter Therapie.....	60
Abbildung 11: Komplikationsraten in Studien mit neoadjuvanter Therapie plus Bevacizumab...	66
Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeiten postoperativer Komplikationen und Anastomoseninsuffizienz.....	69

10 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Zühlke für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und Frau Dr. med. K. Dellas für die Unterstützung bei der Planung und Vorbereitung der Datenerhebung.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Johannes Buller, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Chirurgische Ergebnisse nach neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Bevacizumab beim Rektumkarzinom“ selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.