

Aus dem
Institut für Pathologische Anatomie der Universität Innsbruck
Vorstand: o. Univ. Prof. Dr. Gregor Mikuz

**Pathologie der
neoadjuvant therapierten Rektumkarzinome**

Pathologische Evaluation einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie zur präoperativen Radio-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, primären Rektumkarzinom

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät der
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck

vorgelegt von
cand. med. Reto Nägele

Innsbruck, im Januar 2004

FL # 2856 A

INHALTSVERZEICHNIS

1. Das Rektumkarzinom – Anatomische, Pathologische und Klinische Grundlagen	1
1.1. Anatomie	1
1.1.1. Makroskopie	1
1.1.2. Histologie	1
1.1.3. Gefäße des Rektums	2
1.1.3.1. Arterielle Versorgung	
1.1.3.2. Venöser Abfluss	
1.1.3.3. Lymphabfluss	
1.2. Definition	4
1.3. Epidemiologie	5
1.3.1. Malignominzidenzen und -mortalität in Westeuropa im Jahre 2000	5
1.3.2. Inzidenz der kolorektalen Karzinome	6
1.3.2.1. Altersverteilung	
1.3.2.2. Altersstandardisierte Inzidenz in Europa	
1.3.2.3. Altersstandardisierte Inzidenz in Österreich und der angrenzenden Schweiz	
1.3.2.4. Altersstandardisierte Inzidenz im Saarland und in Basel im Zeitraum 1978-1997	
1.3.2.5. Häufigkeitsverteilung der kolorektalen Karzinome auf Rektum bzw. Kolon	
1.3.3. Mortalität der kolorektalen Karzinome	12
1.3.3.1. Altersverteilung	
1.3.3.2. Altersstandardisierte Mortalität	
1.3.4. Neuerkrankte und Todesfälle durch Rektumkarzinome in Tirol	16
1.4. Ätiologie	17
1.4.1. Genetische Faktoren	17
1.4.1.1. Hereditäres Nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC)	
1.4.1.2. Familiäre Adenomatöse Polyposis Coli (FAP)	
1.4.2. Positive Familienanamnese	20
1.4.3. Ernährungsfaktoren	21
1.4.3.1. Erhöhtes Risiko	
1.4.3.2. Vermindertes Risiko	
1.4.4. Risikoerkrankungen	22

1.4.5.	Andere Risikofaktoren	23
1.5.	Pathogenese	25
1.6.	Prävention	26
1.6.1.	Primärprävention	26
1.6.1.1.	Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten	
1.6.1.2.	Chemoprävention	
1.6.2.	Sekundärprävention	27
1.7.	Morphologie	28
1.8.	Grading, Staging und Prognosefaktoren	29
1.8.1.	Grading	29
1.8.2.	Staging	30
1.8.2.1.	Das TNM-System der UICC	
1.8.2.2.	Die Residualklassifikation der UICC	
1.8.3.	Prognosefaktoren	32
1.8.3.1.	Tumorstadium	
1.8.3.2.	Kurative versus Nicht Kurative Resektion	
1.8.3.3.	Andere Prognosefaktoren	
1.9.	Klinik	36
1.9.1.	Änderung der Stuhlgewohnheiten	36
1.9.2.	Blutbeimengungen im Stuhl	36
1.9.3.	Andere Symptome	37
1.9.4.	Komplikationen	37
1.10.	Diagnostik	38
1.10.1.	Sekundärprävention	38
1.10.1.1.	Identifizierung von Hochrisikogruppen	
1.10.1.2.	Screening auf neoplastische Polypen (Adenome bzw. Frühkarzinome) bei der Normalbevölkerung	
1.10.1.3.	Screening auf neoplastische Polypen (Adenome bzw. Frühkarzinome) bei Hochrisikogruppen	
1.10.1.4.	Therapie der präkanzerösen Läsionen	
1.10.2.	Prätherapeutische Diagnostik	42
1.10.2.1.	Anamnese und klinische Untersuchung (einschliesslich der digital-rektalen Austastung)	
1.10.2.2.	Notwendige apparative Untersuchungen	
1.10.2.3.	Ergänzende Untersuchungen	
1.10.3.	Prätherapeutische histologische Diagnostik	45
1.11.	Therapie	47
1.11.1.	Operative Therapie	47

1.11.1.1.	Lokal chirurgische Tumorexzision	
1.11.1.2.	Radikale Resektion	
1.11.1.3.	Tumorausbreitung und deren Einfluss auf die Chirurgie	
1.11.1.4.	Kontinenserhalt	
1.11.1.5.	Kolon-J-Pouch	
1.11.1.6.	Erweiterte Lymphadenektomie	
1.11.1.7.	Totale Beckenexenteration	
1.11.1.8.	Sondersituationen	
1.11.2.	Die pathohistologische Diagnostik am Operations-Präparat	54
1.11.2.1.	Intraoperative Schnellschnittuntersuchung	
1.11.2.2.	Postoperative pathohistologische Diagnostik	
1.11.3.	Adjuvante Therapie	55
1.11.3.1.	Intraoperativ Adjuvante Therapie	
1.11.4.	Palliative Situation	57
1.11.4.1.	Operative Therapie	
1.11.4.2.	Radio- und Chemotherapie	
1.12.	Nachsorge	60
1.12.1.	Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinomen des UICC-Stadiums I	60
1.12.2.	Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinomen nach lokaler Exzision	60
1.12.3.	Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinomen des UICC-Stadiums II + III	61
2.	Einleitung	63
2.1.	Prognosefaktor Chirurg	63
2.2.	Die adjuvante Therapie	66
3.	Ziel der Studie	70
4.	Material und Methoden	71
4.1.	Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien	71
4.1.1.	Einschlusskriterien	71
4.1.2.	Ausschlusskriterien	72
4.2.	Therapie	73
4.2.1.	Chirurgische Technik	73

4.2.2.	Behandlungsarme	73
4.2.2.1.	Arm 1	
4.2.2.2.	Arm 2	
4.2.3.	Radiotherapie	74
4.2.3.1.	Dosierung und Fraktionierung	
4.2.3.2.	Standardzielvolumen	
4.2.3.3.	Bestrahlungsplanung und -technik	
4.2.4.	Chemotherapie	75
4.2.5.	Dosismodifikation	75
4.2.6.	Therapiebeginn und -dauer	75
4.2.7.	Therapieabbruch	76
4.2.8.	Adjuvante Chemotherapie bei nodal positivem Rektumkarzinom	76
4.3.	Pathologische Aufarbeitung	77
4.3.1.	Makroskopie	77
4.3.2.	Histologische Aufarbeitung	77
4.3.3.	Immunhistochemische Färbung	78
4.3.3.1.	Das Vorgehen bei der immunhistochemische Färbung	
4.3.3.2.	Primär-Antikörper	
4.3.3.3.	Reagenzien	
4.4.	Untersuchungen	81
4.4.1.	Ausgangsuntersuchungen	81
4.4.1.1.	Obligate Ausgangsuntersuchungen	
4.4.1.2.	Fakultative Ausgangsuntersuchungen	
4.4.2.	Kontrolluntersuchungen	81
4.4.2.1.	Basisuntersuchungen	
4.4.2.2.	Laborchemie	
4.4.2.3.	Zusatzuntersuchungen	
4.5.	Erhebung der Lebensqualität	83
4.5.1.	EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität (QLQ.30)	83
4.5.2.	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)	84
4.6.	Randomisierung	85
5.	Ergebnisse	86
5.1.	Die Makroskopie	86
5.1.1.	Tumor oder Ulkus	86
5.1.2.	Die makroskopische Entfernung des Tumors vom aboralen Resektionsrand	87
5.1.3.	Die Lymphknoten	87

5.2. Histologie	88
5.2.1. Die Verschleimung der Karzinome in Erstbiopsie und Resektat	88
5.2.2. Das Grading	90
5.2.2.1. Grading der Erstbiopsien	
5.2.2.2. Grading der Resektate	
5.2.2.3. Das ypT-Stadium im Vergleich zum cT-Stadium	
5.2.3. Die Tumorregression	92
5.2.4. Die histologische Beurteilung des Resektionsrandes	94
5.2.5. Die Entfernung zum zirkumferenziellen bzw. lateralen Resektionsrand	95
5.2.6. Die Lymphknotenauswertung der präoperativ therapierten Patienten	96
5.2.6.1. pN-Stadium	
5.2.6.2. Lymphknotenzahl	
5.2.6.3. Lymphknotenflächen	
5.2.7. Die Lymphknotenauswertung der nicht vorthera-pierten Patienten	97
5.2.7.1. pN-Stadium	
5.2.7.2. Lymphknotenzahl	
5.2.7.3. Lymphknotenflächen	
5.3. Klinische Daten der Patienten	102
5.3.1. Anteil Frauen bzw. Männer	102
5.3.2. Alter bei der Erstdiagnose	102
5.3.3. Therapie mit Arm 1 (zusätzlich zur Chemotherapie standardfraktionierte Strahlentherapie) oder Arm 2 (zusätzlich zur Chemotherapie hyperfraktionierte Strahlentherapie)	102
5.3.4. Überlebenszeit	102
5.3.5. Disease Free Survival (DFS)	103
5.3.6. Fernmetastasen vor Operation	104
5.3.7. Lokoregionäres Rezidiv	105
5.3.7.1. Rezidiv Free Survival (RFS) der 59 Patienten	
5.3.8. Postoperative Metastasen	107
5.3.8.1. Lokalisation der postoperativen Fernmetastasen	
5.3.8.2. Zeitliches Auftreten der postoperativen Fernmetastasen	
5.3.8.3. Überlebenszeit der verstorbenen und lebenden Patienten mit postoperativen Fernmetastasen	
5.3.8.4. Metastasen Free Survival (MFS) der 59 Patienten	
5.3.9. Andere zusätzliche Malignome vor der Behandlung des Rektumkarzinoms	109
5.3.10. Andere zusätzliche Malignome nach der Behandlung des Rektumkarzinoms	109

5.4. Korrelationen der Daten	110
5.4.1. Die Überlebenszeit	110
5.4.1.1. Korrelation zum Alter	
5.4.1.2. Korrelation zum Auftreten von lokoregionären Rezidiven	
5.4.1.3. Korrelation zur Fernmetastasierung vor und nach der Operation	
5.4.1.4. Korrelation zum zirkumferenziellen Resektionsrand	
5.4.2. Die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs	112
5.4.2.1. Korrelation zum Residualtumor nach dem operativen Eingriff	
5.4.2.2. Korrelation zum zirkumferenziellen Resektionsrand	
5.4.2.3. Korrelation zum Vorhandensein von Fernmetastasen vor der Operation (M1-Stadium) einerseits und zum Auftreten von Fernmetastasen nach der Operation andererseits	
5.4.3. DFS, MFS und RFS	115
5.4.4. Das ypT-Stadium	116
5.4.5. Das Downstaging	116
5.4.6. Das ypN-Stadium	116
5.4.7. Der Malignitätsgrad in der Erstbiopsie	117
5.4.7.1. Korrelation zur Überlebenszeit	
5.4.7.2. Korrelation zum Alter bei Erstdiagnose	
5.4.7.3. Korrelation zum M-Stadium des Tumors	
5.4.7.4. Korrelation zum pN-Stadium	
5.4.7.5. Korrelation zum lokoregionären Rezidiv	
5.4.8. Der Malignitätsgrad im Resektat	120
5.4.9. Die Schleimbildung des Rektumkarzinoms in der Erstbiopsie	120
6. Diskussion	121
7. Zusammenfassung	130
8. Abstract	132
9. Literaturverzeichnis	134

10. Quellenverzeichnis der Abbildungen und Tabellen 146

10.1. Abbildungen 146

10.2. Tabellen 149