

Frieder Hoehle

Dr. med.

Klinische Ergebnisse und Langzeitnebenwirkungen nach präoperativer Radiotherapie mit 5X5 Gray und totaler mesorektaler Exzision bei Patienten mit Rektumkarzinom.

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Münter

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neoadjuvanten 5x5 Gy Radiotherapie (RT) mit folgender totaler mesorektalen Exzision (TME) und weiterer adjuvanter Chemotherapie (CTX) gemäß des histopathologischen Befundes bei Patienten (Pts) mit Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms. Es wurden Pts in den postoperativen Stadien 1 bis 3, die zwischen 2002 und 2009 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden, analysiert. Die Untersuchung der Wirksamkeit erfolgte an 237 Pts. Die Evaluation bestehender Langzeitnebenwirkungen (NW) wurde am Kollektiv der bis dato rezidiv-freien Pts (n=154) gemäß der NCI-CTCAE v.4.0 Klassifikation vorgenommen. Einschränkungen der sexuellen Aktivität durch das multimodale Therapiekonzept wurden mit Hilfe einer 6-teiligen Multiple Choice Frage erhoben.

Die postoperative histopathologische Aufarbeitung zeigte eine Überbehandlung bei 23% der Pts, die ein Stadium 1 aufwiesen. Auf die Stadien 2 und 3 entfielen jeweils 29%, respektive 48% der Pts. Eine TME war bei 92% dokumentiert. Bei allen Pts wurde die Referenzdosis von 25 Gy erreicht und es erfolgte die Resektion. Die mediane Follow-up Zeit aller lebenden Pts beträgt 48,25 Monate (Spanne: 5,2 bis 88,3). Das 5-Jahres Gesamtüberleben (OS) ist 71%. Die 5-Jahres krankheitsfreie Überlebensrate (DFS) liegt bei 71%, das 5-Jahres Fernmetastasen-freie Überleben (DC-Rate) bei 75% und das 5-Jahres Lokalrezidiv-freie Überleben (LC-Rate) bei 94%. Im Stadium 1 wird nur ein Rezidiv in Form einer Fernmetastase beobachtet. Eine 5-FU haltige CTX, die bei 35% der Pts in den Stadien 2 (13%) und 3 (48%) durchführt wurde, zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte der Krankheitskontrolle. Nur das OS im Stadium 3 zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für Pts nach CTX (69% vs. 42%; p=0,004). Eine R1-Resektion lag bei 10 Pts (4%) vor. Pts mit mikroskopischer Tumorinfiltration der Absetzungsränder zeigen eine signifikante Erniedrigung des OS, DFS, DC-Rate und der LC-Rate mit jeweils $p < 0,001$. NW werden bei 58% der Pts festgestellt. Ein niedriger Anteil von 10% zeigt schwere NW von Grad 3 (Grad 1: 18%; Grad 2: 31%; Grad 4 und 5: 0%). Die dominierenden NW sind gastrointestinale NW (38%) und sexuelle Dysfunktionen (36%). Urologische NW geben nur

10% der Befragten an. Die Stuhlinkontinenz ist mit 31% die häufigste NW, die bei 13% eine tägliche Nutzung von Vorlagen nötig macht (Grad 2). Männliche Pts berichten zu 36% über eine erektile Dysfunktion. Bei Tumoren <6 cm ab der Anokutanlinie gelang bei etwa zwei Drittel der Pts ein Sphinktererhalt. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv sind der Patientenanteil und der Ausprägungsgrad (Grad 2: 28%) der Stuhlinkontinenz (40%) erhöht.

35% der Frauen und 59% der Männer sind im Follow-up sexuell aktiv. Nur etwa ein Fünftel der Pts gibt an, keine Änderung in ihrem Sexualleben festgestellt zu haben (Frauen: 13%; Männer: 22%). Frauen geben weniger Probleme in ihrer sexuellen Aktivität an (22% vs. 37%) und wollen sich häufiger nicht äußern (24% vs. 10%). Die SD-Rate liegt für Frauen signifikant tiefer (19,51% vs. 44,44%; $p=0,009$). SD von Grad 3 werden bei Frauen (Dyspareunie, vorzeitig induzierte Menopause) vermehrt gefunden (12% vs. 1%). Frauen ≥ 70 Jahre geben keine SD an. Unter jüngeren Patienten (<70 Jahre) bestehen unter den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede zwischen der SD-Rate (34,78% vs. 52,50%; $p=0,20$) und dem Antwortverhalten zur Beeinträchtigung ihres Sexuallebens ($p=0,76$) vor. Ältere Pts (≥ 70 Jahre) sowie Pts mit Stoma geben im Gegensatz zu jüngeren Pts. bzw. Pts. ohne Stoma überwiegend an, nicht mehr sexuell aktiv zu sein (56% vs. 13% bzw. 63% vs. 29%) und geben relativ weniger Probleme in ihrem Sexualleben an (18% vs. 45% bzw. 8% vs. 36%) und auch die SD-Raten unterscheiden sich jeweils signifikant (25,42% vs. 46,03%; $p=0,02$ bzw. 10,53% vs. 40,78%; $p=0,02$).

Die Ergebnisse bestätigen, dass durch die neoadjuvante 5x5 Gy RT und TME eine exzellente lokale Kontrolle erreicht werden kann und zeigen weiter, dass trotz der hohen RT-Einzeldosen nur eine geringe Rate an schweren Grad 3 Langzeitnebenwirkungen (10%) besteht. Der Vergleich des Kollektivs mit der Literatur zeigt eine hohe Therapieeffizienz und langfristige Verträglichkeit der multimodalen Therapie. Ob die adjuvante Chemotherapie nach 5x5 Gy RT + TME Einfluss auf die Fernmetastisierung und das OS hat, müssen prospektive randomisierte Studien zeigen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das OS im Stadium 3 durch eine adjuvante CTX gesteigert wird. Es wird demonstriert, dass die R0-Resektion ein entscheidendes Therapieziel für die Prognose des Patienten darstellt. Die Rate der potentiell überbehandelten Pts im Stadium 1 sollte durch weitere Verbesserung der Bildgebung reduziert werden. Bei entsprechend guter Selektion der Patienten ist auch bei tief gelegenen Tumoren mit einer Kurzzeit-RT + TME eine ausgezeichnete hohe Rate des Sphinktererhaltes möglich. Gastrointestinale Beschwerden und SD sind die häufigsten Langzeitnebenwirkungen. Zwar sind älteren Pts vermehrt sexuell inaktiv, jedoch muss bei einem relevanten Anteil mit posttherapeutischen Problemen im Sexualleben gerechnet werden. Es bestehen Hinweise, dass ein Stoma die sexuelle Aktivität negativ beeinflusst, ohne dass dies von den Pts als Einschränkung erlebt wird. Es muss angenommen werden, dass Frauen nur im jüngeren Alter und bei schweren SD über NW berichten und die tatsächliche Häufigkeit SD unterschätzt sein könnte. Somit erscheinen die gewonnenen Daten für Frauen teilweise nicht befriedigend, wie auch häufig in der Literatur berichtet wird. Gerade die Erfassung und Auswirkungen weiblicher sexueller SD sollte in zukünftigen Studien verfeinert werden, um die Datenqualität auch für Frauen zu erhöhen. Nur so kann eine adäquate Aufklärung, Betreuung und Beurteilung der Therapie für Patientinnen gewährleistet werden.