

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Klinik für Strahlendiagnostik**

---

Direktor: Prof. Dr. Klaus Jochen Klose  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg

**LOKALES STAGING BEIM  
REKTUMKARZINOM**

**Stellenwert von Endosonographie und  
Magnetresonanztomographie im klinischen  
Alltag mit Fokus auf Effektivität und Effizienz**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Julia Mahnaz Hesse  
aus Köln

Marburg, 2010

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**am: 25.05.2011**

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund**

**Referent: Prof. Dr. Klaus Jochen Klose**

**1. Korreferent: PD Dr. Volker Fendrich**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Allgemeines zum Rektumkarzinom .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie .....	1
1.1.3. Pathogenese.....	2
1.1.4. Symptomatik .....	3
1.2. Allgemeine prätherapeutische Diagnostik beim Rektumkarzinom .....	3
1.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung.....	3
1.2.2. Koloskopie .....	5
1.2.3. Röntgen-Thorax.....	5
1.2.4. Sonographie des Abdomens.....	5
1.2.5. CEA-Wert.....	5
1.3. Spezielle prätherapeutische Diagnostik beim Rektumkarzinom .....	6
1.3.1. Starre Rektoskopie .....	6
1.3.2. Rektale Endosonographie.....	6
1.3.3. Magnetresonanztomographie des Beckens.....	7
1.4. Therapeutische Optionen unter kurativen Gesichtspunkten .....	9
1.4.1. Therapieziele .....	9
1.4.2. Chirurgische Therapie.....	9
1.4.3. Radiochemotherapie.....	10
1.5. Ziel der Arbeit .....	11
1.6. Stand der Literatur .....	11
1.6.1. Effektivität .....	11
1.6.1.1. Durchführbarkeit.....	12
1.6.1.2. Richtigkeit.....	12
1.6.2. Effizienz .....	14
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	16
2.1.1. Ein- und Ausschlußkriterien .....	16
2.2. Methoden.....	17
2.2.1. Datenerhebung .....	17
2.2.2. Untersuchungen .....	17
2.2.2.1. Endosonographie .....	17

2.2.2.1.	MRT.....	18
2.2.3.	Statistische Auswertung.....	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
3.1.	Anwendungshäufigkeit der lokalen Stagingverfahren.....	20
3.2.	Durchführbarkeit der lokalen Stagingverfahren .....	21
3.3.	Verteilung der Therapieformen.....	22
3.4.	Histopathologische Stadienverteilung.....	23
3.4.1.	Stadienverteilung bei primär operierten Patienten .....	25
3.4.2.	Stadienverteilung bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten .....	26
3.5.	Vergleich der lokalen Stagingverfahren mit der Histopathologie .....	27
3.5.1.	Korrelation Endosonographie - Histopathologie für das T-Stadium .....	28
3.5.2.	Korrelation Endosonographie - Histopathologie für das N-Stadium.....	29
3.5.3.	Korrelation MRT - Histopathologie für das T-Stadium .....	30
3.5.4.	Korrelation MRT - Histopathologie für das N-Stadium .....	31
3.5.5.	Gegenüberstellung Endosonographie-MRT.....	32
3.6.	Zeitverlauf bis zur Therapie .....	33
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>36</b>
4.1.	Ergebnisüberblick .....	36
4.2.	Interpretation .....	36
4.2.1.	Häufigkeitsverteilung.....	37
4.2.2.	Durchführbarkeit .....	37
4.2.3.	Genauigkeit.....	39
4.2.4.	Effizienz .....	44
4.3.	Kritik.....	46
4.4.	Schlussfolgerung und Konsequenzen .....	48
4.5.	Ausblick in die Zukunft.....	50
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung/Summary .....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Ausgewählte Fallbeispiele.....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>67</b>
8.1.	Dokumentationsbogen.....	67
8.2.	Abbildungsverzeichnis .....	71
8.3.	Tabellenverzeichnis.....	71

8.4.	Lebenslauf .....	72
8.5.	Akademische Lehrer .....	73
8.6.	Danksagung .....	73

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APC	adenomatous polyposis coli
CEA	carcinoembryonales Antigen
CP	zirkular polarisiert
CRM	circumferential resection margin
CS	clinical staging
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
i.e.	id est
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
KRK	kolorektales Karzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NPV	negativer prädiktiver Wert
PAC	predictive accuracy
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCT	Radiochemotherapie
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union international contra cancer
USPIO	ultrasmall superparamagnetic iron oxide
5-FU	5- Fluorouracil

## 1. Einleitung

### 1.1. Allgemeines zum Rektumkarzinom

#### 1.1.1. Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom umfasst als Sammelbegriff alle malignen epithelialen Primärtumoren des Kolons, einschliesslich des Rektums. Mehr als die Hälfte der kolorektalen Karzinome ist dabei im Rektum lokalisiert.

Mit einer Inzidenz von 25 bis 60 pro 100.000 Menschen zählt das kolorektale Karzinom zu den häufigsten Neoplasien in den westlichen Industrieländern (Center et al. 2009). In Deutschland steht es nach dem Prostatakarzinom des Mannes bzw. dem Mammakarzinom der Frau auf Platz zwei der häufigsten Krebserkrankungen (Ferlay et al. 2007). Zugleich rangiert es auch an zweiter Stelle der karzinombedingten Sterbefälle (La Vecchia et al. 2009), wobei mehr als die Hälfte der Patienten an den Folgen der Erkrankung verstirbt.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 75. Lebensjahr. Männer sind circa 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen.

#### 1.1.2. Ätiologie

Eine Reihe von exogenen und endogenen Faktoren begünstigen die Entstehung einer bösartigen Neubildung des Rektums.

Zu den exogenen Risikofaktoren zählen in erster Linie Ernährungsfaktoren wie eine fettreiche, ballaststoffarme Kost und ein hoher Konsum an rotem Fleisch, ferner Übergewicht und körperliche Inaktivität (Giacosa et al. 1999; Norat et al. 2002). Auf diese sogenannten sporadischen Karzinome entfallen rund 90% aller kolorektalen Karzinome. Für die restlichen 10% wird eine Assoziation mit endogenen Risikofaktoren ersichtlich. Hierunter fallen hereditäre Formen und bestimmte Risikoerkrankungen.

Zu den hereditären Formen gehören u.a. die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das hereditäre, nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt, sowie eine positive Familienanamnese bei erstgradig Verwandten (Johns und Houlston 2001).

Nur 1% der kolorektalen Karzinome entfallen dabei auf die FAP, welche durch zahlreiche (>100), zumeist kolorektale Adenome gekennzeichnet ist und autosomal-dominant vererbt wird. Die Entwicklung zum Karzinom ist obligat und

manifestiert sich meist um das 40. Lebensjahr. Ursächlich hierfür ist eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens APC (Adenomatous Polyposis coli-Gen).

5 bis 10% der kolorektalen Karzinome entfallen auf das HNPCC. Die hierbei durch Mutationen von Mismatch-Repair-Genen bedingte Akkumulation von fehlerhaft replizierter DNA führt zur Ausprägung eines malignen Phänotyps. Die gehäufte Assoziation mit weiteren extrakolischen Neoplasien, vor allem des Endometriums, sowie das frühe durchschnittliche Manifestationsalter von 45 Jahren, sind charakteristisch für diese ebenfalls autosomal-dominant vererbte Erkrankung (Aarnio et al. 1999).

Zu den Risikoerkrankungen mit jeweils unterschiedlich hohem Potential zur malignen Entartung zählen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, in erster Linie die Colitis ulcerosa aber auch der Morbus Crohn (Bernstein et al. 2001), kolorektale Adenome und der Zustand nach Abtragung eines solchen, Karzinome von Mamma, Ovar oder Endometrium, sowie der Zustand nach kolorektalem Karzinom und der Zustand nach Ureterosigmoideostomie.

### 1.1.3. Pathogenese

Das von Jackman und Mayo 1951 erstmals als Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz benannte Tumorprogressmodell stellt das Adenom bzw. die Dysplasie im Adenom an den Anfang eines im Schnitt ungefähr 10 Jahre andauernden Entartungsprozesses. In über 90% der Fälle imponiert das Adenom als Polyp, in den restlichen Fällen handelt es sich um „flache“ oder flach-erhabene Adenome im Schleimhautniveau, welche vermutlich colitis- oder HNPCC-assoziiert sind. Die Dysplasie oder auch intraepitheliale Neoplasie ist durch fehlende Invasivität, aber eindeutige Epithelproliferation mit beginnender Kern- und Zellatypie gekennzeichnet. Über verschiedene Dysplasieschweregrade wird mit Einbruch in die Submukosa schliesslich der Status eines Karzinoms mit infiltrativem Charakter erreicht (Hermanek 1992; Morson 1974). Dabei steigt das Entartungsrisiko mit zunehmender Adenomgröße und zunehmendem Dysplasieschweregrad an. Unter den histologischen Typen (villös versus tubulär) birgt das villöse Adenom das grösste Entartungsrisiko.

Neben dieser rein histologischen Betrachtung des oben beschriebenen Sequenzmodells existiert ein analoges genetisch-molekularbiologisches



Stufenmodell (Fearon und Vogelstein 1990; Vogelstein et al. 1988). Dieses identifiziert die entsprechenden Mutationen beteiligter Protoonko- und Tumorsuppressorgene auf dem Weg vom Adenom zum Karzinom. Dabei ist nicht die zeitliche Reihung der Ereignisse, sondern vielmehr die Akkumulation der Mutationen von Bedeutung.

Konträr zum Konzept des Stufenmodells steht die Vorstellung des De-novo-Karzinoms, welches vermutlich häufiger bei Colitis ulcerosa auftritt.

#### 1.1.4. Symptomatik

Die meist unspezifischen Symptome können sich in perianalem Blut- und Schleimabgang, Blutauflagerungen auf dem Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten im Sinne von unwillkürlichem Stuhl- und Windabgang, paradoxen Diarrhoen, Tenesmen sowie ungewolltem Gewichtsverlust oder Leistungsminderung äussern. In fortgeschrittenen Stadien kann das klinische Erscheinungsbild eines Ileus Zeichen einer tumorös bedingten Passagestörung sein.

### 1.2. Allgemeine prätherapeutische Diagnostik beim Rektumkarzinom

Bei begründetem Verdacht bzw. bioptisch gesichertem Rektumkarzinom folgen eine Reihe apparativer und nicht-apparativer Untersuchungen, welche die genaue Lokalisation des Tumors, die Beziehung zu umliegendem Gewebe und das mögliche Vorhandensein weiterer kolorektaler oder extrakolischer Raumforderungen erfassen sollen. Die im Folgenden aufgeführten Untersuchungen basieren auf den Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Schmiegel et al. 2004, 2008).

#### 1.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Neben der Tumoranamnese gilt der Familienanamnese ein besonderes Augenmerk. Aus den Amsterdam- und Bethesda-Kriterien (siehe Tabellen 1 und 2) ergeben sich Hinweise auf ein HNPCC, welches sich mittels molekulargenetischer Methoden u.a. durch den Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität verifizieren lässt.

Die klinische Untersuchung schliesst die digital-rektale Untersuchung unbedingt mit ein. Der erfahrene Untersucher sollte hierbei ein klinisches Staging nach

Mason vornehmen, welches neben der Infiltrationstiefe des Karzinoms auch Aussagen über einen möglichen Kontinenterhalt zulässt (siehe Tabelle 3).

<i>mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon, Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel [Ureter, Nierenbecken])</i>
<i>zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen</i>
<i>ein Familienmitglied ist erstgradig verwandt mit den beiden anderen</i>
<i>ein Erkrankter ist zum Diagnosezeitpunkt jünger als 50 Jahre</i>
<i>Ausschluss einer FAP</i>

**Tabelle 1: Amsterdam-Kriterien (Vasen und Wijnen 1999)**

Die ursprünglichen Amsterdam-Kriterien von 1990, welche ausschliesslich kolorektale Karzinome berücksichtigten, wurden 1993 in Kopenhagen um die HNPCC-assoziierten extrakolischen Karzinome erweitert. Alle fünf Kriterien müssen erfüllt sein.

<i>Kolorektales Karzinom (KRK) vor dem 50. Lebensjahr</i>
<i>Auftreten von syn- oder metachronen kolorektalen oder HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Dünndarm, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn, Haut)</i>
<i>KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors</i>
<i>KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit HNPCC-assoziiertem Tumor; Erstdiagnose eines dieser Tumoren vor dem 50. Lebensjahr</i>
<i>KRK bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor unabhängig vom Alter</i>

**Tabelle 2: Bethesda-Kriterien (Rodriguez-Bigas et al. 1997)**

Sofern eines der oben genannten Kriterien erfüllt ist, sollte eine Testung des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) erfolgen. Im Gegensatz zu den Amsterdam-Kriterien erfassen die Bethesda-Kriterien ein mögliches HNPCC auch in kleineren Familien.

<b>CS I</b>	<b>Tumor mit der Mukosa verschieblich (entsprechend T1 oder T2)</b>
<b>CS II</b>	<b>Tumor mit der Darmwand verschieblich (entsprechend T2 oder T3)</b>
<b>CS III</b>	<b>Beweglichkeit des Tumors eingeschränkt</b>
<b>CS IV</b>	<b>Fixierung an Nachbarstrukturen</b>

**Tabelle 3: Clinical Staging (CS) nach Mason (Nicholls et al. 1982)**

### 1.2.2. Koloskopie

Eine vollständige Koloskopie mit Biopsie zur Abklärung des Restkolons ist obligat. Hierdurch sollen eventuell vorhandene synchrone Zweittumore, welche mit einer Häufigkeit von 5% vorkommen (Chen und Sheen-Chen 2000), ausgeschlossen werden. Alternativen stellen der Kolon-Kontrasteinlauf oder die virtuelle Koloskopie dar. Bei stenosierenden Tumoren sollte die Koloskopie drei bis sechs Monate postoperativ erfolgen.

### 1.2.3. Röntgen-Thorax

Die Durchführung eines Röntgen-Thorax in zwei Ebenen dient dem Ausschluss einer pulmonalen Metastasierung. Suspekte Befunde sollten einer weiterführenden Diagnostik (i.e. Spiral-Computertomographie des Thorax) zugeführt werden.

### 1.2.4. Sonographie des Abdomens

Die sonographische Untersuchung des Abdomens dient in erster Linie dem Ausschluss einer hepatischen Filialisierung. Ferner sind der Nachweis von Aszites als Zeichen einer möglichen peritonealen Aussaat und ein Ureteraufstau als Zeichen einer möglichen Kompression oder Infiltration des Harntraktes von Interesse. Verdächtige Befunde sollten einer weiterführenden Diagnostik (i.e. Spiral-Computertomographie oder MRT des Abdomens) zugeführt werden.

### 1.2.5. CEA-Wert

Der CEA-Wert (Carcinoembryonic Antigen) ist ein unabhängiger Prognosefaktor und sollte präoperativ bestimmt werden (Duffy 2001). In der Nachsorge wird er nur bei initialer Expression kontrolliert.

### 1.3. Spezielle prätherapeutische Diagnostik beim Rektumkarzinom

#### 1.3.1. Starre Rektoskopie

Mittels starrer Rektoskopie (ggf. inklusive Biopsie) erfolgt die genaue Höhenlokalisierung des Tumors. Dabei wird der Abstand von der Linea anocutanea zum distalen Tumorrand bestimmt.

Bei einem Abstand von  $0 \leq 6$  cm wird der Tumor dem unteren Drittel zugeordnet, während ein Abstand von  $6 \leq 12$  cm einer Lokalisation im mittleren Drittel und ein Abstand von  $12 \leq 16$  cm einer Lokalisation im oberen Drittel entspricht.

Die Höhenbestimmung ist für das chirurgische Vorgehen von Interesse. So werden Tumoren des oberen Drittels in der Regel per anteriorer Resektion mit partieller mesorektaler Exzision, Tumoren des mittleren Drittels per tiefer anteriorer Resektion mit totaler mesorektaler Exzision und Tumoren des unteren Drittels per tiefer anteriorer Resektion oder per abdominoperinealer Exstirpation mit TME angegangen. Letztere Vorgehensweise schliesst einen Kontinenserhalt aus.

Als Voraussetzung für einen Kontinenserhalt wird bei mäßig differenzierten Karzinomen ein aboraler Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm gefordert.

#### 1.3.2. Rektale Endosonographie

Die rektale Endosonographie gilt als Verfahren der Wahl um sowohl die Tiefeninfiltration des Tumors als auch den lokoregionalen Lymphknotenbefall zu beurteilen. Die Zuordnung zu T- und N-Stadium erfolgt nach der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 4) und hat entscheidenden Einfluss auf das weitere therapeutische Procedere. Sowohl die Selektion der Patienten, die für eine neoadjuvante Radio-Chemo-Therapie (RCT) in Frage kommen (UICC- Stadien II und III), als auch die Wahl der Operationsstrategie (lokales endoluminales vs. ausgedehntes transabdominelles Verfahren), basieren vornehmlich auf dem endosonographischen Befund.

<b>T1</b>	<b>Tumor infiltriert Submukosa</b>
<b>T2</b>	<b>Tumor infiltriert Muscularis propria</b>
<b>T3</b>	<b>Tumor infiltriert in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe</b>
<b>T4</b>	<b>Tumor penetriert viszerales Peritoneum und/oder infiltriert in Nachbarorgane</b>

<b>N0</b>	<b>Keine regionären Lymphknotenmetastasen</b>
<b>N1</b>	<b>Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten</b>
<b>N2</b>	<b>Metastasen in <math>\geq 4</math> regionären Lymphknoten</b>

**Tabelle 4: TNM-Klassifikation**

<b>UICC 0</b>	<b>pTis pN0 M0</b>
<b>UICC I</b>	<b>pT1-2 pN0 M0 (Dukes A)</b>
<b>UICC II</b>	<b>pT3-4 pN0 M0 (Dukes B)</b>
<b>UICC III</b>	<b>pT1-4 pN1-2 M0 (Dukes C)</b>
<b>UICC IV</b>	<b>pT1-4 pN0-2 M1 (Dukes D)</b>

**Tabelle 5: UICC-Stadieneinteilung**

### 1.3.3. Magnetresonanztomographie des Beckens

Der Einsatz der MRT als lokales Stagingverfahren wird in der klinischen Routine meist sekundär gefordert und beschränkt sich bislang vor allem auf endosonographisch nicht passierbare oder eingeschränkt beurteilbare Tumoren. Ihr Einsatz zum lokalen Staging wird ausser bei eindeutigen uT1- oder uT2-Befunden als wünschenswert erachtet. Der in Marburg geltende interne Behandlungspfad sieht eine zusätzliche MRT des Beckens bei stenosierendem Tumorwachstum und bei uT2- oder V.a. T4-Tumoren vor.

Neben der Bestimmung des T- und N-Stadiums gemäß TNM- Klassifikation (siehe Tabelle 4) lässt sich zusätzlich die Beziehung des Tumors zur

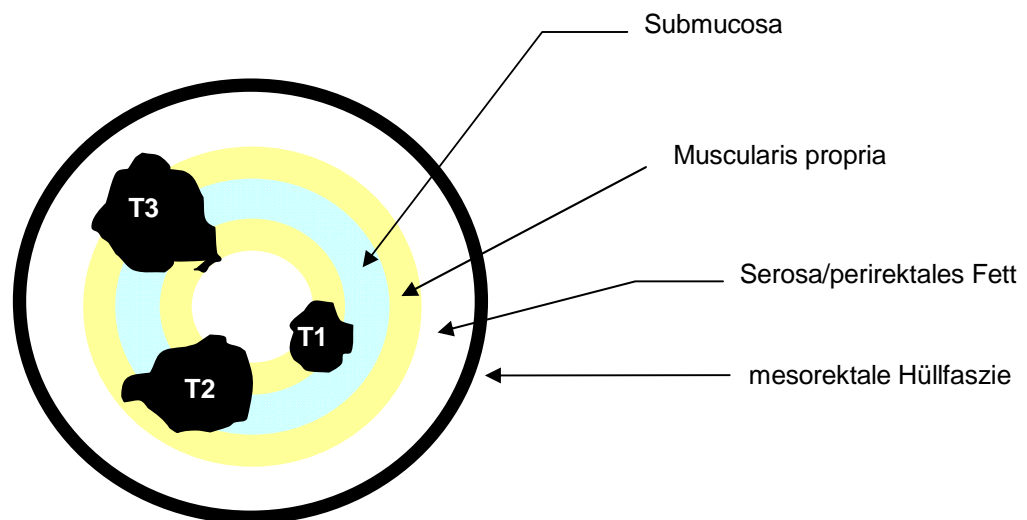
mesorektalen Faszie darstellen und beurteilen.

Die mesorektale Faszie entspricht dem potentiellen zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM), wobei sowohl der Abstand des Primärtumors zur Faszie als auch der Abstand eventuell vorhandener Lymphknotenmetastasen zur Faszie von prognostischer Bedeutung sind.

Beträgt dieser Abstand weniger als 1 mm, so ist dies als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung zu werten, welches mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung assoziiert ist (Hall et al. 1998; Wibe et al. 2002).

Die MRT könnte daher gezielt eingesetzt werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, welche einer kurativen Resektion nicht zugänglich sind und von einer neoadjuvanten RCT profitieren würden (Mercury-Studie 2006).

Bislang haben die Abstandsmessung des Tumors zum CRM und die damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen jedoch noch keinen nennenswerten Einzug in den gängigen Klinikablauf erfahren.



**Abbildung 1: schematische Darstellung der T-Stadien**

## 1.4. Therapeutische Optionen unter kurativen Gesichtspunkten

### 1.4.1. Therapieziele

Zu den Therapiezielen des Rektumkarzinoms gehören die Reduktion der Lokalrezidiv- und der Fernmetastasierungsrate, die Erhöhung des Gesamtüberlebens und der Kontinenzertret.

Das größte Problem bestand lange Zeit in den aussergewöhnlich hohen Lokalrezidivraten von bis zu 40% nach konventioneller Operation (Pahlman und Glimelius 1984).

Durch die Einführung der TME in den frühen 80er Jahren und den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte gelingen insbesondere eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine häufigere Durchführbarkeit kontinenzertretender Operationen. Allein die Anwendung einer optimierten standardisierten Chirurgie im Sinne der TME trägt zu einer deutlichen Senkung der Lokalrezidivrate bei (Junginger et al. 2006). Inwieweit die Kombination der TME mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie einen zusätzlichen Nutzen bringt ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle konnte für die Kombination aus präoperativer Kurzzeitbestrahlung und TME ein Benefit demonstriert werden (Kapiteijn et al. 2001; Peeters et al. 2007).

Als Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs wurden ein positiver Nodalstatus, eine schlechte Differenzierung des Tumors, eine Tumorlokalisation im unteren Drittel sowie ein positiver CRM identifiziert (Adloff et al. 1985; Wibe et al. 2002).

### 1.4.2. Chirurgische Therapie

Die komplette chirurgische Resektion stellt den einzig kurativen Ansatz in der Behandlung des Rektumkarzinoms dar.

Grundsätzlich kann zwischen lokalen und radikalen Operationsverfahren unterschieden werden.

Lokale Operationsverfahren im Sinne einer transanaln Vollwandexzision kommen nur für T1-Tumoren des unteren Drittels mit einem Durchmesser von maximal 3 cm und einer Low Risk-Konstellation (G1/G2 und L0) in Betracht.

Radikale Operationsverfahren im Sinne einer transabdominellen Resektion mit systematischer Lymphadenektomie kommen bei allen verbleibenden Tumorstadien zum Zuge und können primär oder sekundär erfolgen.

Die primäre und alleinige Operation stellt eine Option bei T1- oder T2-Tumoren mit negativem Nodalstatus dar. Die sekundäre Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist bei Tumoren im UICC-Stadium II und III indiziert.

Einen wesentlichen Fortschritt im Hinblick auf die Senkung der Lokalrezidivrate stellte die oben bereits erwähnte und durch Heald etablierte Einführung der TME dar (Heald und Ryall 1986). Dabei wird die Entfernung des Rektums inklusive des umgebenden Mesorektums entlang anatomisch definierter Strukturen angestrebt. Mittels dieser Technik wurde ohne neoadjuvante RCT und abhängig vom Tumorstadium eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate zwischen 5% und 7% beobachtet. Trotz zunehmend verbreiteter und standardisierter Anwendung der TME werden aber insbesondere bei tiefem Tumorsitz und positivem Nodalstatus noch Lokalrezidivraten von bis zu 20% beschrieben (Enker et al. 1997) und eine Reduktion auf unter 10% kaum erreicht (Visser et al. 2007). Bedenken sollte man ebenfalls, dass Lokalrezidive beim Rektumkarzinom auch noch nach dem fünften Jahr auftreten können.

#### 1.4.3. Radiochemotherapie

Die Anwendung einer kombinierten Radiochemotherapie kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant erfolgen. Dabei zeigten Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94 Studie Vorteile der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Therapie auf. Zu diesen zählen die nachweislich geringere Rate an Lokalrezidiven sowie die geringere Rate an akuten und chronischen Toxizitäten (Sauer et al. 2004).

Weitere Ziele bestehen in einer Tumorregression mit Downsizing und Downstaging, woraus sekundär eine R0-Resektion oder bei tiefsitzenden Tumoren ein Kontinenzertret erreicht werden kann.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist bei Tumoren im UICC-Stadium II und III indiziert, da diese Patienten trotz R0-Resektion ein hohes Risiko für die Entwicklung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen tragen.

Das Standardprotokoll der Langzeit-Radiochemotherapie sieht eine Gesamtdosis von 40 bis 50 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy fünfmal wöchentlich sowie sechs 5-FU basierte Chemotherapiezyklen vor. Dabei werden zwei Zyklen simultan zur Radiatio appliziert. Nach Abschluss der Radiatio erfolgt vier bis sechs Wochen später die Operation. Die verbleibenden vier Zyklen werden postoperativ als adjuvante Chemotherapie verabreicht.



Eine adjuvante Radiochemotherapie ist indiziert, wenn sich Patienten in einem UICC-Stadium II oder III befinden und einer präoperativen Radiochemotherapie nicht zugeführt werden konnten oder wenn sich ein präoperativ negativ eingestuftes Nodalstatus in der endgültigen Histologie als positiv erweist. Weitere Indikationen stellen die R1-Situation oder ein intraoperativer Tumoreinriss dar.

### **1.5. Ziel der Arbeit**

Die präoperative Diagnostik des Rektumkarzinoms durch lokale Stagingverfahren hat einen hohen Stellenwert in Hinblick auf die Therapie. Nur durch eine möglichst akkurate und ökonomisch sinnvoll eingesetzte Diagnostik können multimodale Therapiekonzepte zielgerichtet angewandt und eine Optimierung von Prozessabläufen erreicht werden.

Diese Arbeit fokussiert auf die Anwendbarkeit der beiden komplementären lokalen Stagingverfahren im klinischen Alltag. Dabei sollen insbesondere Effektivität und Effizienz von Endosonographie und MRT herausgearbeitet werden. Zu diesem Zweck soll die Beantwortung folgender Fragen im Mittelpunkt stehen:

1. Wie häufig kommen die lokalen Stagingverfahren zur Anwendung?
2. Wie häufig sind die lokalen Stagingverfahren nicht durchführbar?
3. Wie gut korrelieren die Ergebnisse der lokalen Stagingverfahren mit der Histopathologie?
4. Wieviel Zeit verstreicht bis zur Definition einer endgültigen Tumorformel und bis zur Einleitung einer Therapie?

Mit Hilfe der sich ergebenden Antworten und unter Berücksichtigung aktueller Aspekte soll ggf. eine Optimierung des diagnostischen Procedere erwogen und vorgeschlagen werden.

### **1.6. Stand der Literatur**

#### **1.6.1. Effektivität**

Die Effektivität eines Verfahrens lässt sich als Verhältnis zwischen definiertem Ziel und erreichtem Ziel messen. Das Ziel der rektalen Endosonographie und der MRT besteht in der korrekten Zuordnung zu T- und N- Stadium. Dies setzt zunächst die technische Durchführbarkeit der Untersuchung voraus. Durchführbarkeit und Richtigkeit stellen somit Kriterien für die Effektivität dar.

#### 1.6.1.1. Durchführbarkeit

Die Durchführbarkeit der Endosonographie kann bei Vorliegen eines stenosierenden Prozesses eingeschränkt bis gar nicht gegeben sein. Diese a priori Versagerquote wird in der Literatur mit 17% angegeben (Hawes 1993). Ptok et al. fanden hierfür einen Wert von 13% (Ptok et al. 2006).

Bei der MRT führen vor allem die bekannten Kontraindikationen (Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, Neurostimulatoren, ferromagnetische Gefäßclips, frisch gelegte Stents oder Filter, Cochleaimplantate, implantierte Insulinpumpen) oder Untersuchungsabbrüche wegen Platzangst und der daraus oftmals resultierenden Bewegungsartefakte zu einem vorzeitigen diagnostischen Versagen.

#### 1.6.1.2. Richtigkeit

Gelingt die Durchführung der Diagnostik und wird eine Zuordnung zu T- und N-Stadium getroffen, so ist an dieser Stelle ein Versagen hinsichtlich der Richtigkeit der Zuordnung möglich. Die Richtigkeit oder Treffsicherheit eines Verfahrens lässt sich bei nicht vorbehandelten Tumoren an dem Ergebnis der postoperativen histopathologischen Aufarbeitung messen und wurde für beide Verfahren in zahlreichen Studien untersucht. Beets-Tan und Beets liefern in einer Übersichtsarbeit von 2004 eine Zusammenfassung der bis dahin erschienen Arbeiten bzw. ihrer Ergebnisse (Beets-Tan und Beets 2004).

Die rektale Endosonographie stellt momentan die genaueste Methode zur Vorhersage des T-Stadiums dar und wird dementsprechend als Mittel der Wahl empfohlen (Puli et al. 2009). Die Treffsicherheit dieses Verfahrens wird in Abhängigkeit von Untersucher und Tumorstadium zwischen 69% und 97% angegeben (Beets-Tan und Beets 2004). Sie zeichnet sich insbesondere durch eine hohe Vorhersagegenauigkeit von Adenomen und T1-Tumoren aus (Sailer et al. 1997b) und eignet sich daher gut, um zwischen Adenomen und invasiven Karzinomen zu unterscheiden (Manger und Stroh 2004). Die geringste Genauigkeit wird bei T2-Tumoren erreicht (Akasu et al. 1997; Mackay et al. 2003). Dies ist meist durch peritumorale desmoplastische oder entzündliche Reaktionen bedingt, welche eine über die Muscularis propria hinausreichende Infiltration vortäuschen und zu einem Overstaging von T2-Tumoren führen

(Hawes 1993; Hulsmans et al. 1994; Massari et al. 1998; Sailer et al. 1997b). Zusätzlich kann die Lokalisation des Tumors die Treffsicherheit einschränken, was vor allem auf Tumoren im unteren Drittel zutrifft (Herzog et al. 1993; Sailer et al. 1997a). Durch Limitation des Bildfeldes ist die Beurteilung von fortgeschrittenen Tumoren und deren Beziehung zu Nachbarorganen eingeschränkt.

Für die MRT liegen die Werte bei Gebrauch einer hochauflösenden Oberflächenspule zwischen 65% und 86% (Beets-Tan und Beets 2004). Ähnlich wie bei der Endosonographie bereitet auch hier die Differenzierung von T2- und T3- Tumoren Probleme in Form von Overstaging. Sogenannte Strandings oder Spikulae in das perirektale Fettgewebe können dabei sowohl rein fibrotischer Natur sein als auch Tumorzellen enthalten (Beets-Tan et al. 2001). Ihr Vorhandensein ist demzufolge nicht als sicheres Kriterium für einen T3- Tumor zu werten (Brown et al. 1999). Die Vorteile der MRT kommen insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren zum Tragen. Dabei gelingt die Darstellung des Tumors in Bezug zu Nachbarorganen und zur mesorektalen Faszie, was eine Aussage zum CRM ermöglicht.

Die Vorhersage des N-Stadiums stellt für beide Verfahren eine Herausforderung dar (Lahaye et al. 2005), was sich in einer insgesamt geringeren Treffsicherheit mit großer Variationsbreite widerspiegelt.

Für die Endosonographie finden sich Werte zwischen 62% und 83%. Die MRT zeigt mit Werten zwischen 39% und 95% eine noch größere Bandbreite (Beets-Tan und Beets 2004). Gründe mögen in der Vielfalt der mit Unsicherheiten behafteten Beurteilungskriterien liegen.

Bei beiden Verfahren kommen sowohl Morphologie als auch Größe der Lymphknoten als Beurteilungskriterien in Frage. Ein endosonographisch echoarmer Lymphknoten wird als maligne erachtet, während echoreiche Strukturen eher einem benignen Geschehen zugeordnet werden können (Hildebrandt et al. 1990). Aufgrund der großen Variabilität der Echomuster erachten manche Autoren die Größe als zuverlässigeres Kriterium (Detry et al. 1996).

Bei der MRT wird die Kombination aus Größe und Morphologie zur optimalen

Beurteilung empfohlen. Dabei gelten Lymphknoten mit ovaler Form und einem Durchmesser größer als 5 mm als maligne (Matsuoka et al. 2007). Zusätzlich sollen Randstruktur und Intensitätsmuster Rückschlüsse auf die Dignität zulassen, um den nicht unerheblichen Anteil an Lymphknotenmetastasen kleiner als 5 mm zu identifizieren (Brown et al. 2003a, Kim et al. 2004).

Etwas vielversprechender könnte die Anwendung von spezifischem lymphotropen Kontrastmittel sein. Dabei handelt es sich um Nanopartikel, welche vom RES gesunder Lymphknoten phagozytiert werden. Dieser Vorgang findet in metastatisch befallenen Lymphknoten nicht statt, so dass sich diese durch eine andere Signalintensität in der MRT von gesunden Lymphknoten unterscheiden (Koh et al. 2004, 2006; Weissleder et al. 1990). Der Nutzen dieses Kontrastmittels muss in weiterführenden Studien jedoch genauer evaluiert werden.

#### 1.6.2. Effizienz

Effizienz als Maß für die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens kann sich sowohl auf den zeitlichen als auch auf den finanziellen Aspekt beziehen. Dabei soll das definierte Ziel mit einem möglichst geringen Zeit- und Kostenaufwand erreicht werden. Effizienz setzt damit Effektivität voraus.

Diese Arbeit möchte auf den zeitlichen Aspekt der im Laufe der Behandlung ergriffenen Maßnahmen und somit auf das Prozessmanagement fokussieren, welches nach Donabedian das wichtigste Element im Rahmen der Qualitätsmessung darstellt (Donabedian 1969). Dabei soll der Zeitverlauf im Krankenhaus nachvollzogen und der Zeitaufwand zwischen Erstvorstellung und Therapiebeginn bestimmt werden.

Holliday und Hardcastle untersuchten bereits 1979 welche zeitlichen Verzögerungen sich bei der Diagnose Rektumkarzinom ergeben. Als Verursacher dieser Verzögerungen kommen der Patient selbst, der behandelnde Arzt und das Krankenhaus in Betracht. Das Krankenhaus war zwar mit dem geringsten Anteil an der gesamten zeitlichen Verzögerung beteiligt, diese beruhte jedoch überwiegend auf einer ineffektiven Diagnostik (Holliday und Hardcastle 1979).

Dass eine zeitliche Verzögerung zwischen Symptombeginn und Einleitung von Therapiemaßnahmen beim Rektumkarzinom einen Einfluss auf das

Tumorstadium und damit auch auf die Prognose hat, wurde 2006 von Korsgaard et al. gezeigt. Dabei war eine Verzögerung von mehr als 60 Tagen mit einem zweifach erhöhten Risiko für ein fortgeschrittenes Tumorleiden (Dukes C oder D) assoziiert (Korsgaard et al. 2006). Iversen et al. konnten für diese Verzögerung sogar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko feststellen (Iversen et al. 2009).

Aus diesem Grund wurden Anforderungen an den Zeitaufwand für eine definitive Diagnosestellung und für den Behandlungsbeginn gestellt und in Form der sogenannten „Danish Fast Track Recommendations“ formuliert. Diese gewähren maximal 14 Tage vom Zeitpunkt der Krankenhausüberweisung bis zur definitiven Diagnosestellung und maximal 14 Tage vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn. Diese beiden zeitlichen Vorgaben konnten in 39% bzw. 53% der Fälle nicht eingehalten werden (Korsgaard et al. 2008).

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von Patienten mit der bioptisch gesicherten Hauptdiagnose „Rektumkarzinom“, die im Universitätsklinikum Marburg und Giessen, Standort Marburg, im Zeitraum von 2005 bis 2007 behandelt wurden, aufgearbeitet. Die entsprechenden Fälle wurden vom Comprehensive Cancer Center Marburg (CCC) identifiziert. Die Gesamtfallzahl belief sich dabei auf 305 Patienten.

#### 2.1.1. Ein- und Ausschlußkriterien

In die Analyse eingeschlossen wurden Patienten mit der Erstdiagnose „Rektumkarzinom“ zwischen den Jahren 2005 und 2007, bei denen das Staging in Form von Endosonographie und/oder MRT intern vollzogen wurde und zum Erhebungszeitpunkt noch nachvollziehbar war. Bei 178 Patienten erfüllten sich diese Kriterien nicht, so dass die endgültige Fallzahl 127 betrug.

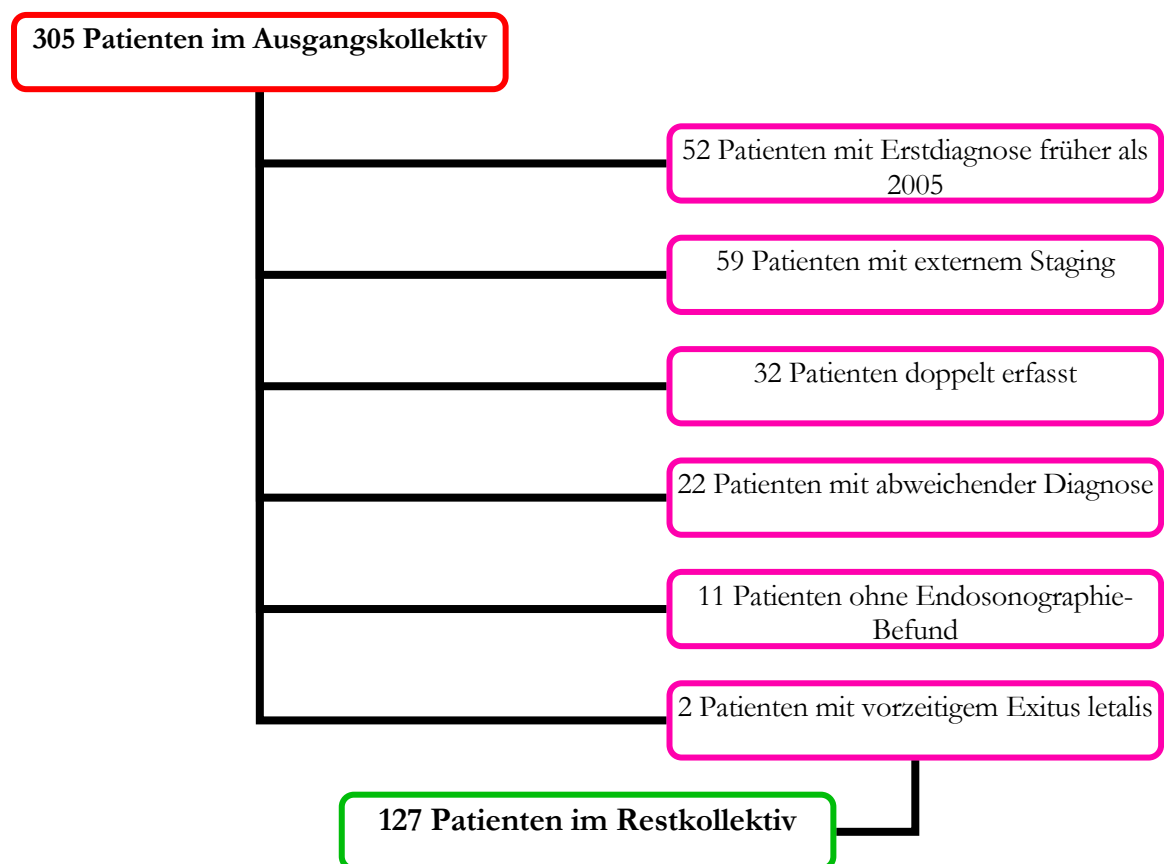


Abbildung 2: Ausschlusskriterien

Die demographische Verteilung ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Anzahl</b>	127	84	43
<b>Prozent</b>		66,4%	33,6%
<b>Altersdurchschnitt</b>	66,8 ± 11,0	66,5 ± 10,5	67,5 ± 12,0

**Tabelle 6: Altersverteilung**

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Datenerhebung

Der Datenzugriff erfolgte sowohl auf digitale als auch auf analoge Medien.

Der digitale Zugriff via Orbis-Patientendokumentation lieferte radiologische und histopathologische Befunde sowie Informationen über das therapeutische Procedere aus strahlentherapeutischen, hämatoonkologischen und chirurgischen Arztbriefen.

Um eine einheitliche Beurteilungsbasis zu schaffen, wurden sämtliche MRT-Aufnahmen von einem erfahrenen Radiologen ohne Vorkenntnis der Histopathologie und der Endosonographie nachbefundet.

Die Befunde der rektalen Endosonographie waren in analoger Form fixiert und in der chirurgischen Ambulanz der Klinik einsehbar.

Die Erhebung der Daten erfolgte mithilfe eines strukturierten und eigens dafür konzipierten Dokumentationsbogens (siehe 8.1.). Alle erhobenen Daten wurden elektronisch gespeichert und zur weiteren Verarbeitung in das SPSS 15.0 für Windows®-Format überführt.

### 2.2.2. Untersuchungen

#### 2.2.2.1. Endosonographie

Die rektale Endosonographie erfolgte durch erfahrene Chirurgen mittels eines Multi-Plane Rektalschallkopfes „ERW 7/10 AK“ der Firma „Kretz Technik Ultrasound.“ Der Scanner verfügt über Frequenzen von 7,5 MHz für die

Fernfokussierung und 10 MHz für die Nahfokussierung. Die Untersuchung erfolgte in der Regel in Steinschnittlage und der Ablauf gestaltete sich optimalerweise wie folgt:

Klysma

digitale Untersuchung

Endosonographie

Rektoskopie

Beurteilungskriterien:

Die Zuordnung zum T-Stadium orientiert sich an der TNM-Klassifikation. Dabei stellen sich die einzelnen Schichten der Rektumwand in Form von fünf abwechselnd echoreichen und echoarmen konzentrischen Ringen dar. Die erste echoreiche Schicht entspricht der oberflächlichen Mukosa, die zweite echoarme Schicht der tiefen Mukosa, die dritte echoreiche Schicht der Submukosa, die vierte echoarme Schicht der Muscularis propria und die fünfte echoreiche Schicht dem Grenzecho zwischen Muscularis propria und perirektalem Fett (Kumar und Scholefield 2000). Eine Konturunterbrechung oder echoarme Verbreiterung wurde als Infiltration gewertet.

Die Zuordnung zum N-Stadium wurde anhand der unter 1.6.1.2. genannten Kriterien getroffen.

#### 2.2.2.1. MRT

Für die MRT-Aufnahmen dienten ein 1,5 Tesla Gerät „Magnetom Sonata“ und ein 1,0 Tesla Gerät „Magnetom Expert“ der Firma Siemens. Für ersteres wurde eine 6-Kanal body array Spule verwendet, für letzteres eine cp-body array Spule. Die Positionierung des Patienten erfolgte in Rückenlage.

Das Standarduntersuchungsprotokoll beinhaltete sowohl T2- als auch T1-gewichtete Sequenzen sowie die intravenöse Injektion von 0,1 bzw. 0,2 ml/kg KG Gadolinium. Zusätzlich wurden zur Minderung der Darmmotilität und unter Beachtung der bekannten Kontraindikationen 20 mg Buthylscopolamin i.v. verabreicht. Die Schnittführung erfolgte in sagittaler, transversaler und coronarer Ebene.



Beurteilungskriterien:

Die Bestimmung des T- und N-Stadiums erfolgte ebenfalls gemäß TNM-Klassifikation. Der nachbefundende Radiologe bearbeitete jeweils Blöcke à 10 Patienten. Spikulae, die in das perirektale Fettgewebe reichen, wurden dabei als Kriterium für einen T3-Tumor gewertet (Beets-Tan et al. 2001). Bei der Beurteilung von Lymphknoten wurde jede im mesorektalen Fett erkennbare und in T2-Wichtung hypointens erscheinende ovaläre Läsion als Lymphknotenmetastase eingestuft.

### 2.2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung diente das Programm SPSS 15.0 für Windows®.

Die Richtigkeit der beiden Stagingverfahren wurde anhand folgender Validitätskriterien bemessen:

Sensitivität = richtig Positive / richtig Positive + falsch Negative

Spezifität = richtig Negative / richtig Negative + falsch Positive

Positiver prädiktiver Wert (PPV) = richtig Positive / richtig Positive + falsch Positive

Negativer prädiktiver Wert (NPV) = richtig Negative / richtig Negative + falsch Negative

Gesamtgenauigkeit (predictive accuracy/PAC) = richtig Positive + richtig Negative / richtig Positive + falsch Positive + richtig Negative + falsch Negative

Für die Bestimmung des Zeitverlaufs wurden der Zeitpunkt des ersten Klinikkontakts, der Zeitpunkt von Rektoskopie bzw. von Endosonographie, ggf. der Zeitpunkt der MRT und der Zeitpunkt des Therapiebeginns (OP bzw. neoadjuvante RCT) erfasst. Die Differenz dieser Zeitpunkte wurde in Tagen ermittelt und der arithmetische Mittelwert sowie der Median bestimmt.

.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Anwendungshäufigkeit der lokalen Stagingverfahren

Bei allen 127 Patienten war die Intention zum lokalen Staging gegeben, das heißt bei jedem dieser Patienten wurde die Anwendung von mindestens einem Stagingverfahren initiiert. Zu beachten ist, dass mit der Anwendung nicht die erfolgreiche Durchführung, sondern lediglich der nachweisliche Versuch der Durchführung gemeint ist.

Bei 46 Patienten war die alleinige Anwendung der Endosonographie zu beobachten. In sechs Fällen war retrospektiv ausschliesslich die Anwendung der MRT nachzuvollziehen. Letztlich lässt sich hier nicht sicher sagen, ob eine vorherige Endosonographie tatsächlich entfallen ist oder ob diese lediglich aufgrund von Dokumentationslücken nicht nachzuvollziehen ist. Bei knapp 60% (75 von 127) wurden beide Verfahren angewandt (siehe Abb. 3).

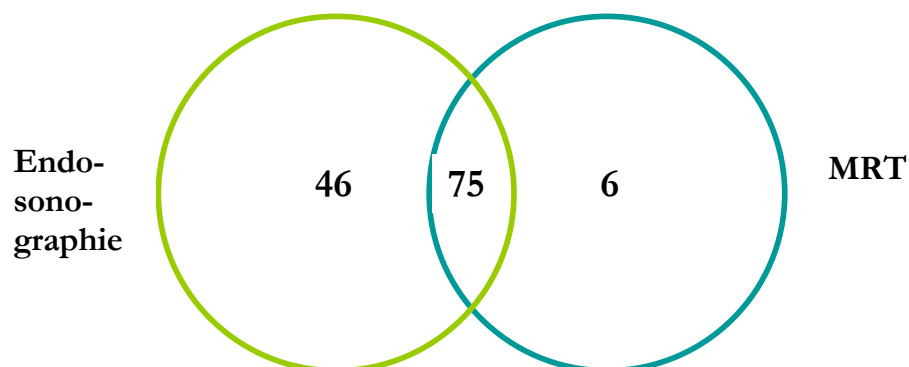


Abbildung 3: Anwendungshäufigkeit Endosonographie - MRT

### 3.2. Durchführbarkeit der lokalen Stagingverfahren

Insgesamt wurden 121 Patienten einer endosonographischen Untersuchung zugeführt. Die erfolgreiche Durchführung ohne weitere Erfordernis der MRT gelang bei 46 (38%) dieser Patienten. Bei 29 Patienten (24%) war die Endosonographie zwar technisch durchführbar, aber erforderte aufgrund begrenzter Aussagefähigkeit zusätzlich die MRT. Bei 46 Patienten (38%) war die Endosonographie aufgrund von Tumorstenosen nicht durchführbar.

Die Anwendung der MRT wurde bei insgesamt 81 Patienten gewünscht. Eine erfolgreiche Durchführung gelang bei 78 Patienten (96,3%). Lediglich bei 3 Patienten (3,7%) war die Durchführung der MRT aufgrund bestehender Kontraindikationen oder mangelnder Compliance nicht möglich. Letztlich konnte die Endosonographie bei mehr als der Hälfte der Patienten keine definitive Aussage über die lokale Tumorausbreitung treffen.

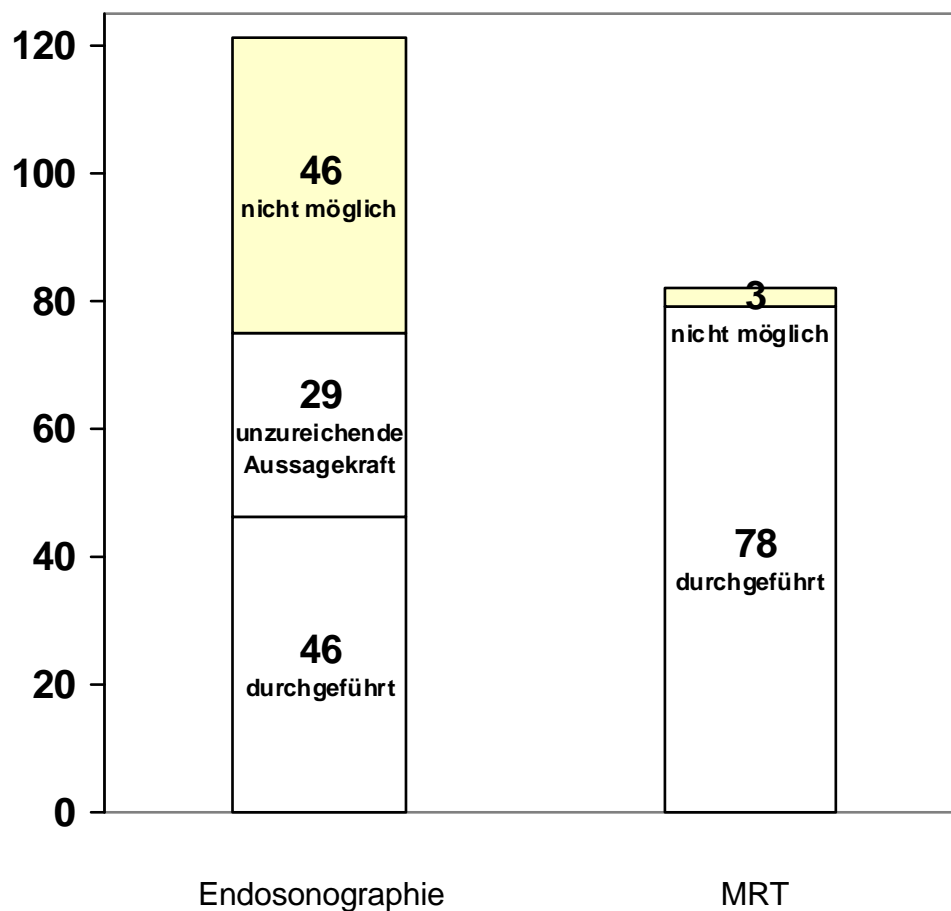
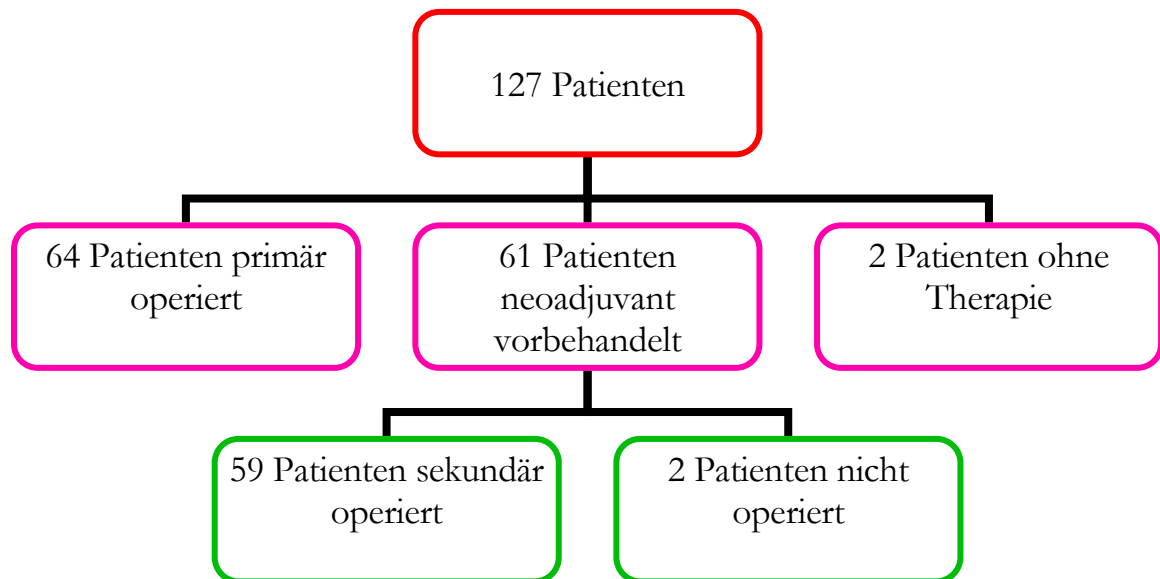


Abbildung 4: Durchführbarkeit Endosonographie - MRT

### 3.3. Verteilung der Therapieformen

Die 127 Patienten aus dem Gesamtkollektiv wurden basierend auf dem Stagingbefund sowie unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren, wie beispielsweise Alter und Komorbidität, verschiedenen Therapieformen zugeführt. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

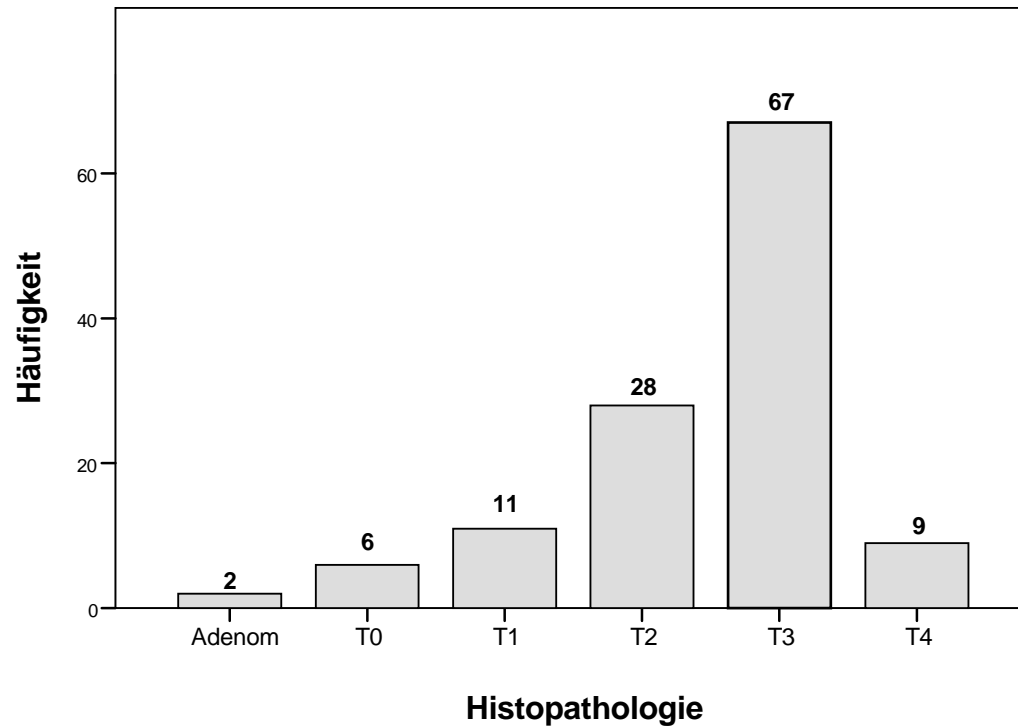


**Abbildung 5: Verteilung Therapieformen**

Demnach wurden 50% der Patienten primär einer operativen Therapie zugeführt, wohingegen 48% zunächst eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten.

### 3.4. Histopathologische Stadienverteilung

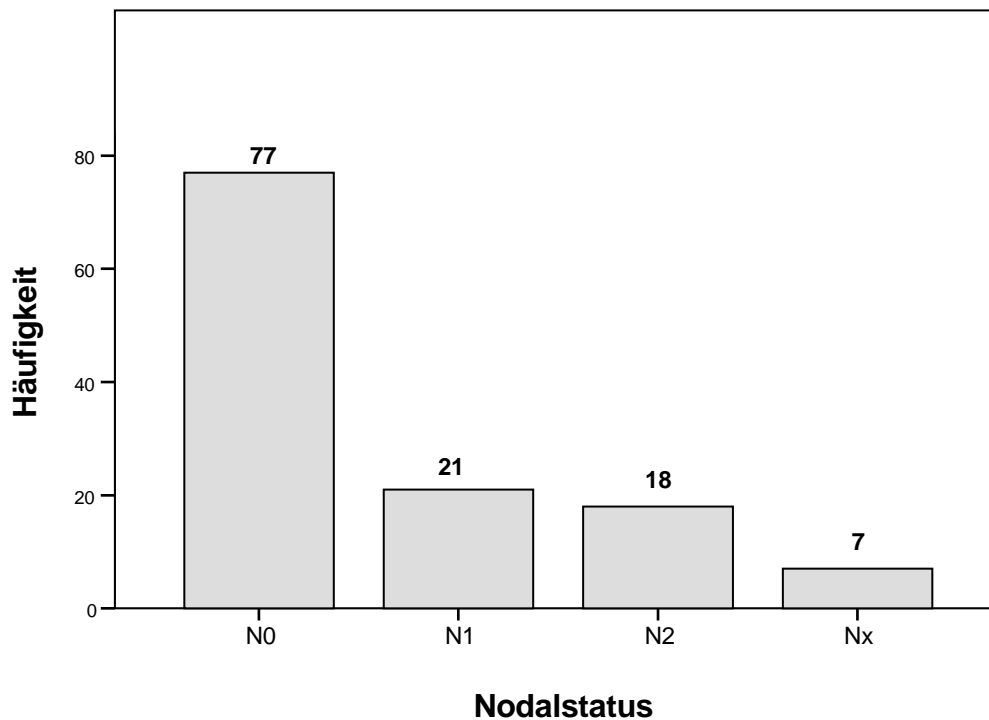
Die folgende Grafik gibt einen Überblick über die Anteile der T-Stadien an allen 123 operierten Patienten.



**Abbildung 6: Histopathologische T-Stadien im Gesamtkollektiv**

Bis zum Stadium T3 zeigt sich ein nahezu exponentieller Anstieg, dem ein Einbruch durch T4-Tumoren folgt. T3-Tumoren sind mit 54,5% am häufigsten vertreten.

Die nachfolgende Abbildung spiegelt die Verteilung der N-Stadien wider.

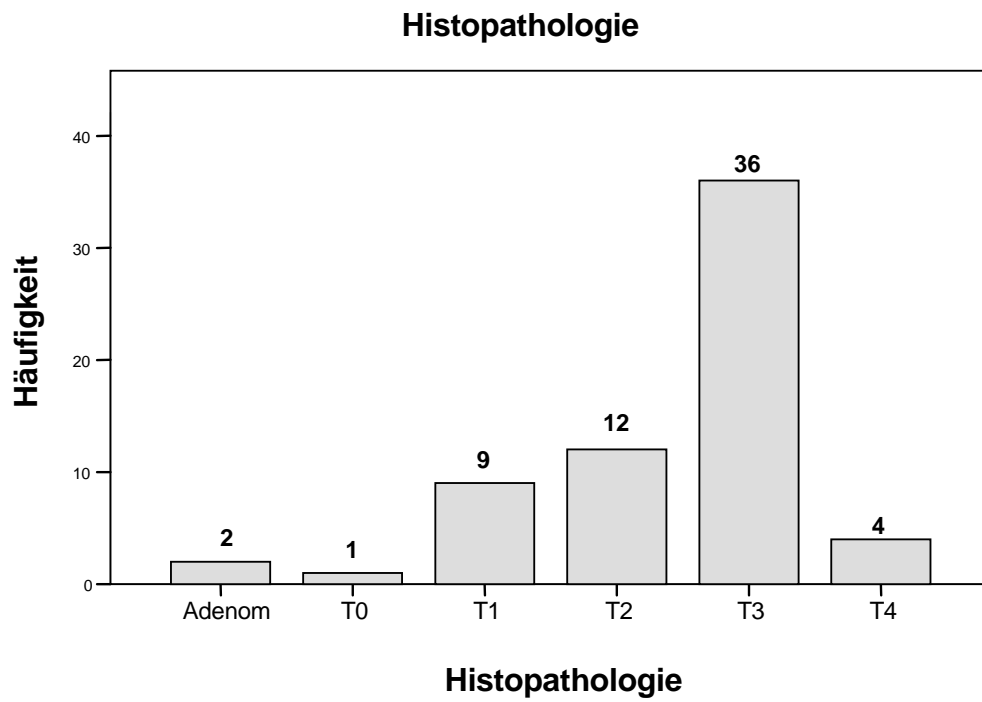


**Abbildung 7: Histopathologische N-Stadien im Gesamtkollektiv**

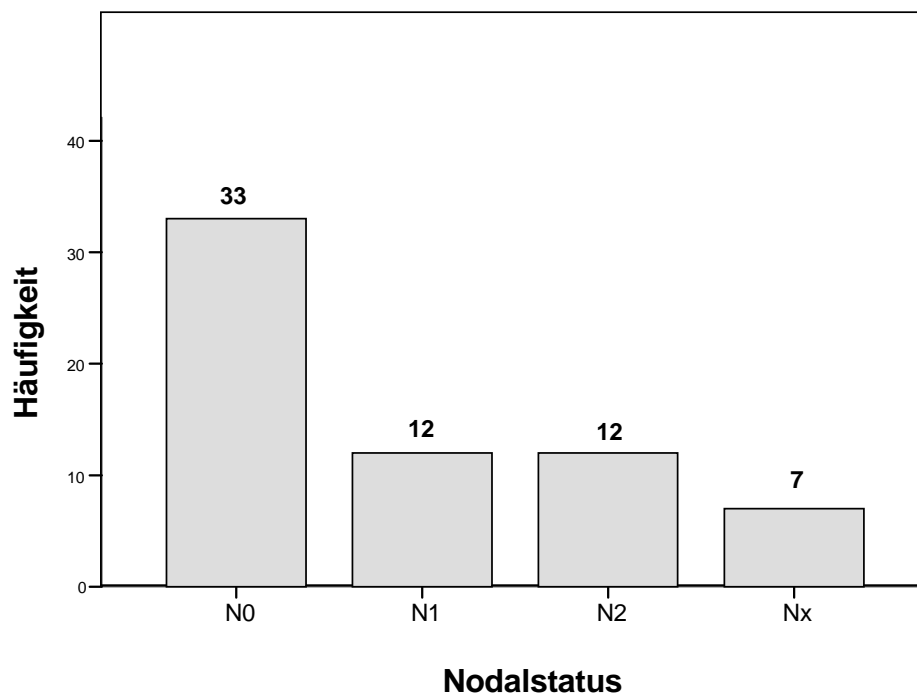
Das N0-Stadium ist mit 62,6% am häufigsten vertreten. Allerdings konnten nur bei 23 der insgesamt 77 als pN0 eingestuft Fälle mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden. Bei 40 von 77 Fällen wurden weniger als 12 Lymphknoten aufgearbeitet und bei 14 Fällen ist die Anzahl der untersuchten Lymphknoten nicht bekannt.

In der Kategorie Nx finden sich sechs Patienten, welche eine lokale Vollwandexzision erhielten, bei der eine entsprechende Lymphonodektomie entfällt. In einem Fall handelte es sich um ein Adenom.

3.4.1. Stadienverteilung bei primär operierten Patienten



**Abbildung 8: Histopathologische T-Stadien nach primärer OP**



**Abbildung 9: Histopathologische N-Stadien nach primärer OP**

Die Verteilung der T- und N-Stadien bei den 64 primär operierten Fällen entspricht weitgehend der Verteilung im Gesamtkollektiv, wobei T1-Tumoren anteilig stärker vertreten sind. Unter den T-Stadien entfällt mit 56,3% auch hier der größte Anteil auf T3-Tumoren. Unter den N-Stadien dominiert das N0-Stadium.

### 3.4.2. Stadienverteilung bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten

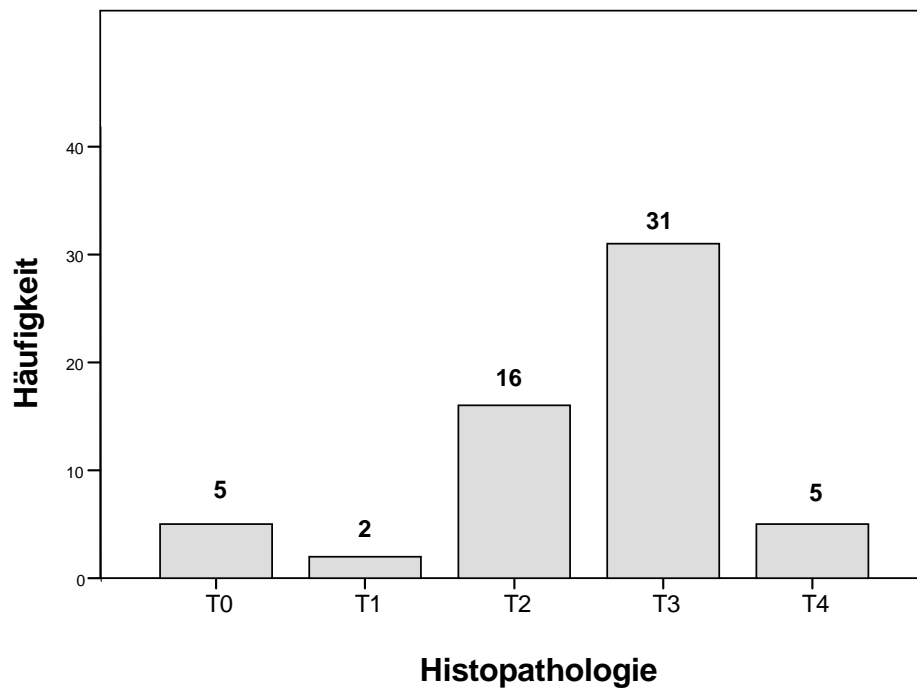
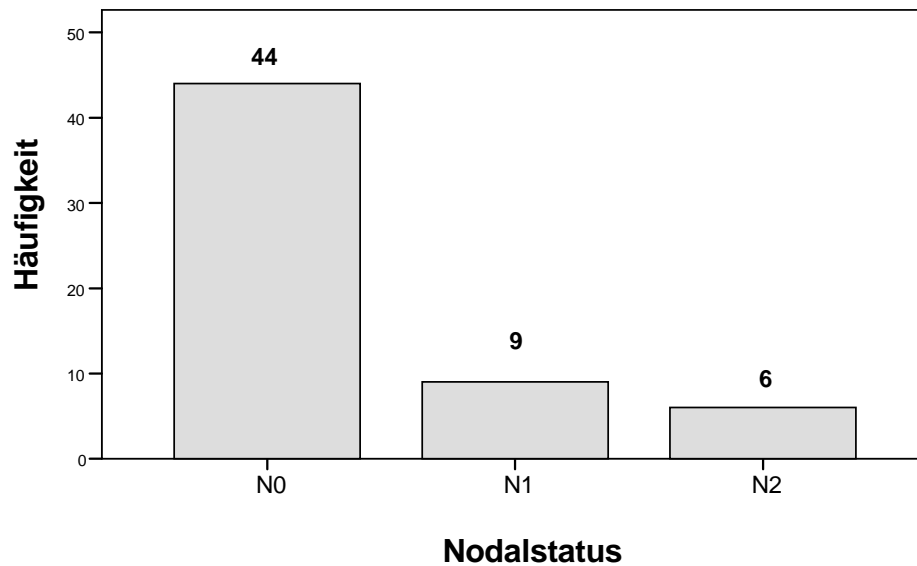


Abbildung 10: Histopathologische T-Stadien nach Neoadjuvans





**Abbildung 11: Histopathologische N-Stadien nach Neoadjuvans**

Analog findet sich bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten ein geringerer Anteil an T1-Tumoren, wohingegen T0-Tumoren in diesem Kollektiv anteilig stärker vertreten sind. Dies kann am ehesten als ein erfolgreiches Downstaging gewertet werden. Insgesamt befinden sich auch hier die meisten Tumoren in einem T3- und N0-Stadium.

### **3.5. Vergleich der lokalen Stagingverfahren mit der Histopathologie**

Für den Vergleich der lokalen Stagingverfahren mit der Histopathologie wurden nur die 64 Fälle berücksichtigt, welche primär einer Operation zugeführt wurden. Adenome wurden nicht berücksichtigt. Grundlage für die statistische Auswertung war die Diskrimination zwischen wandüberschreitenden Tumoren (T3-T4) und Tumoren, die die Muscularis propria nicht überschreiten (T0-T2). Das Lymphknotenstaging basierte auf der Diskrimination zwischen  $N \geq 1$  (N positiv) und  $N < 1$  (N negativ).

## 3.5.1. Korrelation Endosonographie - Histopathologie für das T-Stadium

		Endosonographie				Gesamt
		T0	T1	T2	T3	
Histo- pathologie	T0	0	1	0	0	1
	T1	0	<b>5</b>	3	1	9
	T2	0	0	<b>4</b>	5	9
	T3	0	1	2	<b>14</b>	17
Gesamt		0	7	9	20	36

Tabelle 7: Korrelation Endosonographie - Histopathologie T-Stadien

Von 64 primär operierten Patienten erhielten effektiv 36 eine Endosonographie. T4-Tumoren waren nicht vertreten, da diese sämtlich einer MRT zugeführt wurden bzw. eine Endosonographie nicht möglich war. Die hervorgehobenen Zahlen stimmen mit den histopathologischen Befunden überein. Demnach ergibt sich in 64% der Fälle ein korrektes Staging (overall accuracy). In 28% der Fälle lässt sich ein Overstaging, in 8% der Fälle ein Understaging beobachten. In 30% der Fälle (6/20) lag bei einem endosonographischen Befund T3 oder T4 tatsächlich keine Infiltration jenseits der Muscularis propria vor.

	Wert	Referenz
<b>Sensitivität</b>	82 %	14/17
<b>Spezifität</b>	68 %	13/19
<b>PPV</b>	70 %	14/20
<b>NPV</b>	81 %	13/16
<b>PAC</b>	75 %	27/36

Tabelle 8: statistische Auswertung Endosonographie T-Stadien

## 3.5.2. Korrelation Endosonographie - Histopathologie für das N-Stadium

		Endosonographie			Gesamt
		negativ	positiv	Nx	
Histo- pathologie	negativ	<b>13</b>	5	2	20
	positiv	4	<b>7</b>	1	12
Gesamt		17	12	3	32

**Tabelle 9: Korrelation Endosonographie - Histopathologie N-Stadien**

Bei vier Patienten wurde eine lokale Vollwandexzision durchgeführt, so dass für diese Patienten keine histopathologische Beurteilung der Lymphknoten vorliegt. Diese Fälle wurden daher in der Auswertung nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden 63% der Fälle korrekt eingestuft. Ein Overstaging fand sich bei 16% der Fälle, ein Understaging bei 13%. Bei 9% konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden (Nx).

42% (5/12) der endosonographisch positiv eingestuften Lymphknoten waren histopathologisch tatsächlich tumorfrei.

	Wert	Referenz
<b>Sensitivität</b>	58%	7/12
<b>Spezifität</b>	65%	13/20
<b>PPV</b>	58%	7/12
<b>NPV</b>	76%	13/17
<b>PAC</b>	63%	20/32

**Tabelle 10: statistische Auswertung Endosonographie N-Stadien**

## 3.5.3. Korrelation MRT - Histopathologie für das T-Stadium

		MRT				Gesamt
		T1	T2	T3	T4	
Histopatho- logie	T1	0	0	2	0	2
	T2	0	<b>5</b>	2	0	7
	T3	0	3	<b>12</b>	5	20
	T4	0	0	2	<b>2</b>	4
Gesamt		0	8	18	7	33

Tabelle 11: Korrelation MRT - Histopathologie T-Stadien

Von 64 primär operierten Patienten erhielten 33 eine MRT. Ein korrektes Staging ergab sich in 58% der Fälle. Ein Overstaging erfuhren 27%, ein Understaging 15%. In 16% (4/25) der MRT-morphologisch als T3, T4 eingestuft Fälle lag tatsächlich keine Infiltration der Muscularis propria vor.

	Wert	Referenz
<b>Sensitivität</b>	88%	21/24
<b>Spezifität</b>	56%	5/9
<b>PPV</b>	84%	21/25
<b>NPV</b>	63%	5/8
<b>PAC</b>	79%	26/33

Tabelle 12: statistische Auswertung MRT T-Stadien

## 3.5.4. Korrelation MRT - Histopathologie für das N-Stadium

		MRT		Gesamt
		negativ	positiv	
Histo- pathologie	negativ	<b>4</b>	13	17
	positiv	2	<b>12</b>	14
Gesamt		6	25	31

Tabelle 13: Korrelation MRT - Histopathologie N-Stadien

2 Patienten entfallen, da sie einer lokalen Vollwandexzision unterzogen wurden und somit keine histopathologische Beurteilung der Lymphknoten vorliegt. Ein korrektes Staging ergab sich in 52% der Fälle. Ein Overstaging erfolgte in 42%, ein Understaging in 6% der Fälle. 52% (13/25) aller MR-morphologisch positiv eingestuftes Lymphknoten waren tatsächlich tumorfrei.

	Wert	Referenz
<b>Sensitivität</b>	86%	12/14
<b>Spezifität</b>	24%	4/17
<b>PPV</b>	48%	12/25
<b>NPV</b>	67%	4/6
<b>PAC</b>	52%	16/31

Tabelle 14: statistische Auswertung MRT N-Stadien

## 3.5.5. Gegenüberstellung Endosonographie-MRT

Die Gegenüberstellung der statistischen Werte für MRT und Endosonographie ergibt folgendes Bild für das T-Stadium:

	<b>Endosonographie</b>	<b>MRT</b>
<b>Sensitivität</b>	82%	88%
<b>Spezifität</b>	68%	56%
<b>PPV</b>	70%	84%
<b>NPV</b>	81%	63%
<b>PAC</b>	75%	79%

**Tabelle 15: Gegenüberstellung Endosonographie - MRT T-Stadien**

Für das N-Stadium ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

	<b>Endosonographie</b>	<b>MRT</b>
<b>Sensitivität</b>	58%	86%
<b>Spezifität</b>	65%	24%
<b>PPV</b>	58%	48%
<b>NPV</b>	76%	67%
<b>PAC</b>	63%	52%

**Tabelle 16: Gegenüberstellung Endosonographie – MRT N-Stadien**

### 3.6. Zeitverlauf bis zur Therapie

Grundlage für die Aufstellung des Zeitverlaufs war die für die Uniklinik Marburg geltende Leitlinie für das Rektumkarzinom. Diese sieht nach einer Endosonographie die starre Rektoskopie mit bioptischer Sicherung vor. Bei Vorliegen einer uT2-Situation, Verdacht auf eine T4-Situation oder bei stenosierenden Prozessen wird die Endosonographie durch eine MRT-Untersuchung des kleinen Beckens ergänzt. Für die Aufstellung des Zeitverlaufs wurden die Fälle, bei denen lediglich die Anwendung der MRT nachzuvollziehen ist aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen, da der Prozessablauf innerhalb dieser Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit vom oben genannten Standardvorgehen abweicht.

Die gesamte krankenhausbedingte Verzögerung wird durch den Zeitraum zwischen dem ersten Klinikkontakt und dem Behandlungsbeginn (OP oder RCT) definiert. Von besonderem Interesse ist dabei welcher Zeitverlust durch die lokalen Stagingverfahren resultiert.

	Mittelwert (Tage)	SE	Median
<b>1. Klinikkontakt bis OP (primär)</b>	23,5	± 16,7	21,5
<b>1. Klinikkontakt bis RCT</b>	31,2	± 16,9	31,0
<b>RCT bis OP</b>	75,5	± 12,2	78,0
<b>1.Klinikkontakt bis Endosonographie 1</b>	1,6	± 3,0	0,0
<b>Endosonographie 1 bis MRT</b>	5,6	± 3,5	6,0
<b>Endosonographie1 bis Endosonographie 2</b>	9,6	±7,8	7,0

**Tabelle 17: Zeitverlauf**

Die gesamte krankenhausbedingte Verzögerung ist abhängig vom gewählten Therapiemodus und beträgt im Durchschnitt 23,5 Tage, wenn eine primäre Operation erfolgt und 31,2 Tage, wenn zunächst eine neoadjuvante RCT erfolgt. Die unter 1.6.2. erwähnten „Danish fast track recommendations“, welche für diesen Zeitraum maximal 28 Tage gewähren, würden somit zumindest bei Durchführung einer primären OP erfüllt. Der für eine RCT zu beobachtende

zeitliche Mehraufwand mag Folge der komplexeren Planung und der interdisziplinären Organisation sein.

Der Zeitraum zwischen RCT und sekundärer Operation sollte 4 bis 6 Wochen (siehe 1.4.3.), entsprechend 28 bis 42 Tagen betragen und ist mit hier durchschnittlich 75,5 Tagen doppelt so lang.

Der Anteil der lokalen Stagingverfahren an der gesamten krankenhausbedingten Verzögerung setzt sich wie folgt zusammen:

Durchschnittlich vergingen vom Zeitpunkt des erstmaligen Klinikkontakts (Aufnahme/Anmeldung) bis zur Durchführung von Rektoskopie und Endosonographie in der chirurgischen Ambulanz 1,6 Tage.

Bei zusätzlicher Erfordernis der MRT (ca. 62% der Fälle / 75 von 121) ergab sich eine weitere zeitliche Verzögerung von durchschnittlich 5,6 Tagen, so dass sich für diese Subgruppe eine diagnostikbedingte Verzögerung von insgesamt 7,2 Tagen ergab.

Bei 26,4% der Patienten (32 von 121) wurde eine zeitlich getrennte Durchführung von Rektoskopie und Endosonographie bzw. eine zweimalige Durchführung der Endosonographie beobachtet. Dabei erfolgte die zweite Untersuchung im Durchschnitt 9,6 Tage nach der Erstuntersuchung, womit sich die diagnostikbedingte Verzögerung auf 11,2 Tage verlängerte.

Zusammenfassend lassen sich also vier mögliche diagnostische Prozesspfade ableiten:

Im ersten und günstigsten Fall genügte eine einmalige Vorstellung und Untersuchung in der chirurgischen Ambulanz, woraus eine diagnostikbedingte Verzögerung von nur 1,6 Tagen resultierte. Dies trifft jedoch nur auf 38% (46 von 121) der Fälle zu.

Für den Rest ergaben sich folgende Alternativen: Eine zweite Vorstellung und Untersuchung in der chirurgischen Ambulanz war bei 10% (12 von 121) zielführend und resultierte in einer Verzögerung von insgesamt 11,2 Tagen.

Wurde nach Scheitern der ersten Endosonographie hingegen eine MRT-Untersuchung gefordert und war diese wegweisend, so ergab sich eine diagnostikbedingte Verzögerung von insgesamt 7,2 Tagen. Dies trifft auf 35,5% aller Fälle zu (43 von 121).

Im letzten und ungünstigsten Fall erhielt der Patient sowohl eine MRT als auch



eine zweite Untersuchung in der chirurgischen Ambulanz (20 von 121 / 16,5%),  
woraus sich eine Verzögerung von durchschnittlich 11,2 Tagen ergab. Die MRT  
erfolgte dabei teilweise vor, nach oder am Tage der Zweituntersuchung.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Ergebnisüberblick**

Der beim Rektumkarzinom ausgesprochen große Einfluss der lokalen Stagingverfahren auf die Wahl des Therapiekonzepts stellt die praktische Anwendbarkeit von Endosonographie und MRT im klinischen Alltag in den Mittelpunkt dieser Arbeit.

In der hier vorliegenden Studie ist ein Scheitern der Endosonographie aufgrund von stenosierendem Tumorwachstum bei allein 38% der Fälle zu beobachten. Dies bedingt zu Teilen die Anwendung der MRT bei nahezu jedem zweiten Patienten, wobei die MRT in 3,7% der Fälle aufgrund vorliegender Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher) oder mangelnder Patientencompliance (siehe 1.6.1.1.) nicht durchgeführt werden konnte.

Die Qualität beider Verfahren bemisst sich u.a. an der Richtigkeit ihrer Vorhersagekraft für das T- und N-Stadium. Eine exakte Zuordnung gelingt der Endosonographie in 64% (T-Stadium) und 63% der Fälle (N-Stadium). Die MRT zeigt mit 58% (T-Stadium) und 52% (N-Stadium) insgesamt eine etwas schlechtere Vorhersagekraft, ist aber bei der Vorhersage eines fortgeschrittenen Tumorleidens (T3-T4) zuverlässiger.

Vom Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik bis zur Einleitung von Therapiemaßnahmen vergehen bei primärer Operation durchschnittlich 23,5 Tage und bei neoadjuvanter RCT 31,2 Tage. Die lokale Stagingdiagnostik beansprucht davon im günstigsten Fall lediglich 1,6 Tage. Dieser Zeitaufwand verlängert sich bei Scheitern der Endosonographie auf durchschnittlich 7,2 Tage bei Durchführung einer MRT und auf 11,2 Tage bei erneuter Endosonographie.

### **4.2. Interpretation**

Im Folgenden sollen die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse näher analysiert und mit der Datenlage anderer Studien verglichen werden. Dabei sind die Charakteristika des hier vorliegenden retrospektiven Studiendesigns unbedingt zu berücksichtigen. Das Fehlen eines streng standardisierten und stets gleichartigen Vorgehens bedingt zum einen Dokumentationslücken, zum anderen erklärt es auch die Heterogenität beider Vergleichsgruppen. Die Patientenkollektive von MRT und Endosonographie unterscheiden sich

hinsichtlich des Tumorspektrums und hinsichtlich des Stagingausmaßes. So finden sich Patienten, die eine Endosonographie und MRT erhielten sowie Patienten bei denen nur eines der beiden Verfahren angewendet wurde (Verteilungshäufigkeit siehe 3.1.). Hierdurch ist sowohl der interne Vergleich als auch der Vergleich mit Ergebnissen aus kontrollierten, prospektiven Studien mit Einschränkungen behaftet. Dennoch lassen sich aus diesen Vergleichen Tendenzen entnehmen.

#### 4.2.1. Häufigkeitsverteilung

Die Anwendung der MRT bei mehr als der Hälfte der Patienten ergibt sich überwiegend aus der hohen endosonographischen Versagerquote von 38%, welche durch stenosierendes Tumorwachstum bedingt ist. Bei weiteren 24% wurde die MRT als zusätzliches Stagingverfahren bei zuvor unsicherer Endosonographie hinzugezogen. Zum Teil fallen hierunter gemäß hausinterner Regelung uT2-Tumoren und fragliche T4-Tumoren. Von insgesamt 16 als uT2 eingestuftten Fällen erhielten jedoch nur 6 eine zusätzliche MRT, so dass davon auszugehen ist, dass Unsicherheiten bei der Endosonographie auch über die gängige Regelung hinaus bestehen.

Die MRT stellt im klinischen Alltag somit immer noch ein Stagingverfahren der zweiten Wahl dar. Nur bei einem geringen Prozentsatz wurde die MRT vermutlich als Verfahren der ersten Wahl eingesetzt (Vgl. 3.1).

#### 4.2.2. Durchführbarkeit

Grundvoraussetzung für die Bestimmung von Qualitätsparametern, wie Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität, ist die korrekte und vollständige Durchführung eines Verfahrens. Dies beinhaltet u.a. die Beurteilung der Tiefeninfiltration über die gesamte Tumorausdehnung. Ist aufgrund tumorbedingter Lumeneinengung die Passage mit dem Ultraschallgerät nicht möglich, kann jedoch keine sichere Aussage über poststenotische Tumoranteile getroffen werden. Die Untersuchung gilt somit als nicht durchführbar.

In diesem Zusammenhang wird in der Literatur vielfach der von Hawes gefundene Wert zitiert, der ein stenosebedingtes Versagen der Endosonographie in 17% der Fälle beschreibt. In einer aktuelleren multizentrischen Studie von Ptok et al. wurde ein Versagen in 13% der Fälle

beschrieben (Ptok et al. 2006), Kauer et al. konnten ein Versagen in 14% der Fälle beobachten (Kauer et al. 2004). Die interne Versagerquote ist mit 38% aber mehr als doppelt so hoch.

Dies könnte an der übermäßigen Präsenz fortgeschrittener Tumore in der hier vorliegenden Studie liegen. Im Gesamtkollektiv der primär operierten Fälle macht der Anteil an T3-Tumoren 56,3% des Tumorspektrums aus (siehe 3.4.1.), wobei sich eine solche Dominanz von T3-Tumoren auch in der Studie von Ptok et al. wiederfinden lässt (53,3%). Diese Tendenz lässt sich auch in anderen Studien beobachten (Bali et al. 2004; Kauer et al. 2004;) und kann somit kaum alleiniger Grund für die hohe Versagerquote sein.

Folglich mag dies Ausdruck der Diskrepanz zwischen den in kontrollierten Studien erbrachten Leistungen und den im klinischen Alltag realisierbaren Leistungen sein. Zweifelsohne spielt dabei die Erfahrung und Verfügbarkeit von entsprechenden Untersuchern eine sehr entscheidende Rolle. In der hier vorliegenden Studie mussten allein 28% der Patienten aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit eines erfahrenen Untersuchers ein zweites Mal in der Klinik vorstellig werden (siehe 3. 6.).

Neben der technisch nicht durchführbaren Endosonographie findet sich zusätzlich die begrenzt aussagefähige bzw. unvollständige Endosonographie. Hierbei gelingt die Durchführung der Untersuchung unter erschwerten Bedingungen, (z.B. bei exophytisch wachsendem Tumor oder Non-Compliance des Patienten) jedoch lässt sich eine eindeutige Zuordnung zu T- oder N-Stadium nicht vornehmen. Die Vorhersagegenauigkeit für T- und N-Stadium wird bei technisch schwieriger Endosonographie deutlich geschmälert (Zammit et al. 2005).

Die Endosonographie stellt im klinischen Alltag zwar das Mittel der ersten Wahl dar, ist jedoch wie beschrieben stark von der Verfügbarkeit eines erfahrenen Untersuchers abhängig und lässt sich bei fortgeschrittenen und stenosierend wachsenden Tumoren nur eingeschränkt anwenden. Für ein Mittel der ersten Wahl erscheint eine Versagerquote von 38% inakzeptabel hoch.

Ein solches Versagen ist sowohl mit einem personellen als auch finanziellen Mehraufwand verbunden und führt zu einer zeitlichen Verzögerung von Therapiefindung und -umsetzung sowie nicht zuletzt auch zu einer zusätzlichen Belastung des Patienten. Letztlich kann nur die technisch problemlos

durchführbare Endosonographie eine hohe Vorhersagegenauigkeit in Aussicht stellen.

Die MRT kann hingegen jederzeit unabhängig von ärztlichem Personal durchgeführt und auch zu einem späteren Zeitpunkt befundet werden. Fortgeschrittene Tumoren stellen bei Anwendung einer Oberflächen-Spule kein technisches Hindernis dar. Hieraus lässt sich eine bessere Praktikabilität für die MRT gegenüber der Endosonographie schliessen.

#### 4.2.3. Genauigkeit

Eine Vielzahl von Studien hat sich mit der Genauigkeit bzw. Treffsicherheit der beiden komplementären Stagingverfahren MRT und Endosonographie auseinandergesetzt. Die korrekte Zuordnung zu T- und N-Stadium wird dabei durch die Histopathologie überprüft. Ziel der lokalen Stagingverfahren ist eine möglichst genaue Vorhersage des Tumorstadiums, um eine adäquate Therapie zu gewährleisten. So stellen ein Tumorwachstum jenseits der Muscularis propria (T3 und T4) oder ein Lymphknotenbefall Indikationen für eine neoadjuvante Radiochemotherapie dar.

Die folgende Tabelle soll einen Eindruck über die Ergebnisse einiger dieser Studien vermitteln und stellt sie den eigenen Ergebnissen gegenüber:

	Accuracy T-Stage		Accuracy N-Stage	
	MRT	Endosono-graphie	MRT	Endosono-graphie
<b>Halefoglu et al. 2008</b>	90%	85%	75%	77%
<b>Kim et al. 2000</b>	81%		63%	
<b>Gagliardi et al. 2002</b>	86%		69%	
<b>Winter et al. 2006</b>	95%		91%	
<b>Ptok et al. 2006</b>		66%		
<b>Garcia-Aguilar et al. 2002</b>		69%		64%
<b>Kauer et al. 2004</b>		69%		68%
<b>Eigene Daten</b>	58%	64%	52%	63%

**Tabelle 18: Vorhersagegenauigkeit für T- & N-Stadium – ausgewählte Studien**

In einer Übersichtsarbeit von Beets-Tan und Beets 2004 wird die overall accuracy (Gesamtgenauigkeit) für das T-Stadium bei der Endosonographie zwischen 69% und 97% und bei der MRT zwischen 65% und 86% angegeben. Für das N-Stadium werden insgesamt schlechtere Ergebnisse mit Werten zwischen 62% und 83% (Endosonographie) bzw. 39% und 95% (MRT) gefunden.

Die große Variabilität dieser Werte lässt sich bei der MRT u.a. auf Unterschiede in der technischen Durchführung, wie z.B. der Verwendung unterschiedlicher Spulen (endorektale Spule vs. phased array Spule), Akquirierungsprogramme sowie Magnetfeldstärken zurückführen (Blomqvist et al. 1997). Nicht zuletzt hat auch die bei beiden Verfahren zu beobachtende Untersucherabhängigkeit entscheidenden Einfluss auf das Gesamtergebnis, was vor allem bei der Festlegung des T-Stadiums deutlich wird (Rafaelsen et al. 2008).

Für die Vorhersage des N-Stadiums werden bei beiden Verfahren insgesamt noch unbefriedigende Ergebnisse erzielt. Ein Grund mag in den unterschiedlichen und offensichtlich unsicheren Beurteilungskriterien von Lymphknoten liegen (siehe 1.6.1.2.).

Die Genauigkeit der Vorhersage von T- und N-Stadium hängt bei der Endosonographie auch von der technischen Durchführbarkeit der Untersuchung ab. Eine technisch schwierige Endosonographie (z.B. bei exophytisch wachsenden Tumoren oder Non-Compliance des Patienten) ist dabei mit einer ungenaueren Vorhersage für T- und N-Stadium behaftet (Zammit et al. 2005).

Bei Betrachtung der eigenen Ergebnisse lassen sich zwei grundsätzliche Aussagen treffen:

Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien liegen die eigenen Ergebnisse für das T-Stadium unterhalb der genannten Variationsbreite. Hinsichtlich der Vorhersage des N-Stadiums liegen beide Verfahren innerhalb der durch andere Studien vorgegeben Variationsbreite.

Im internen Verfahrenvergleich unterliegt die MRT der Endosonographie in Bezug auf die Treffsicherheit des T-Stadiums und des N-Stadiums. Die Endosonographie stellt sich somit als das genauere der beiden Verfahren heraus.

Die im Vergleich zu anderen Studien insgesamt niedrigeren Trefferquoten sind vermutlich Ausdruck des hier gewählten Studiendesigns. Im Vergleich zu kontrollierten Studien spiegelt diese retrospektive Studie vielmehr die Realität der klinischen Routine, einschließlich inkonstanter Rahmenbedingungen wider. Hierzu zählen vor allem wechselnde Untersucher sowie unterschiedliche bzw. unbekannte zeitliche Abstände in Bezug zum Biopsiezeitpunkt. Eine zwei bis drei Wochen zurückliegende Biopsie bei Durchführung der Endosonographie kann dabei durch reaktiv entzündliche Lymphknotenvergrößerung zu einer erhöhten Overstagingrate führen (Goertz et al. 2008).

Dass sich insbesondere die Werte für das T-Stadium außerhalb der von Beets-Tan und Beets beschriebenen Variationsbreite bewegen, während sich die Werte für das N-Stadium im oben genannten Rahmen bewegen, kann ein Effekt mangelnder Untersucher- bzw. Befundererfahrung sein (Rafaelsen et al. 2008).

Unbestritten bleibt, dass die Endosonographie die höhere Genauigkeit zur Beurteilung der Tiefeninfiltration besitzt. Doch wie genau muss das T-Stadium überhaupt vorhergesagt werden können?

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für das therapeutische Procedere lediglich die Differenzierung zwischen einem nicht-wandüberschreitenden (T1-T2) und einem wandüberschreitenden (T3-T4) Prozess in Kombination mit dem Nodalstatus entscheidend. Am genauesten muss zwischen T2- und T3-Tumoren differenziert werden können.

Da es sich bei den oben genannten Werten stets um Gesamtgenauigkeiten handelt (sog. overall accuracy) soll der Blick im Folgenden auf die Genauigkeiten innerhalb einzelner T-Untergruppen gelenkt werden. Entsprechend ihrer Häufigkeiten wird das Hauptaugenmerk auf T2- und T3-Tumore gelegt.

Die Trefferquote für T3-Tumoren mittels MRT beträgt 60% (12 von 20 pT3-Tumoren wurden als solche erkannt). Mittels Endosonographie wurden hingegen 14 der insgesamt 17 pT3-Tumoren als solche erkannt, womit eine Trefferquote von 82,4% erreicht wird. Dies entspricht einer genaueren Vorhersagekraft von T3-Tumoren durch die Endosonographie.

Die etwas gröbere Differenzierung zwischen einem Muscularis propria-

überschreitenden (T3-T4) oder nicht-überschreitenden (T1-T2) Prozess wäre in Hinblick auf die therapeutische Konsequenz jedoch ebenso ausreichend. Dies gilt uneingeschränkt für die Muscularis propria-überschreitenden T3- und T4-Tumoren, die entsprechend ihrem UICC-Stadium II allesamt einer neoadjuvanten RCT zugeführt werden sollten.

Während MR-morphologisch überwiegend ein Overstaging der übrigen T3-Tumoren erfolgte (fünf overstaged, drei understaged), beobachtete man bei der Endosonographie in allen übrigen Fällen ein Understaging (siehe 3.5.3. und 3.5.1.). Die Konsequenzen wären folgenreich: während Overstaging von T3-Tumoren keine Änderung des Therapiekonzepts zur Folge hätte, würde ein Understaging bei negativem Nodalstatus in einer Unterbehandlung resultieren.

Entsprechend der o.g. vereinfachten und gröberen Zuordnung wurden mittels MRT folglich 85% und mittels Endosonographie 82,4% der T3-Tumoren als wandüberschreitende Tumoren erkannt und formal einer stadiengerechten Therapie zugeführt.

Betrachtet man nun die Trefferquoten für T2-Tumoren, welche den zweitgrößten Anteil im Gesamtkollektiv ausmachen, so stellt man fest, dass die MRT mit 71,4% (5 von 7) deutlich besser abschneidet als die Endosonographie mit nur 44,4% (4 von 9). In allen übrigen Fällen ergab sich bei beiden Verfahren ein Overstaging (siehe 3.5.3. und 3.5.1.), was am ehesten die bereits erwähnte unzureichende Differenzierungsmöglichkeit zwischen peritumoröser Entzündungsreaktion und tatsächlicher Tumordinfiltration widerspiegelt (siehe 1.6.1.2.).

Die hier deutliche Überlegenheit der MRT bei der Vorhersage von T2-Tumoren ist überraschend, da beide Verfahren bekanntermaßen dieselben Probleme bei der Beurteilung von T2-Tumoren aufweisen (siehe 1.6.1.2.). Eine mögliche Erklärung mag der unterschiedliche Erfahrungsschatz der Untersucher bzw. Befunder sein. Durch die in dieser Studie regelmäßige Konfrontation des Radiologen mit entsprechendem Bildmaterial könnte sich auch eine Art Übungseffekt eingestellt haben. Manfredi et al. beschrieben die bessere Differenzierungsmöglichkeit von T2- und T3-Tumoren durch die MRT bereits 1995 und begründeten diese mit dem hohen Weichteilkontrast und der multiplanaren Schichtführung (Manfredi et al. 1995). Auf die Gefahr des Overstagings von T2-Tumoren wurde hierbei ebenfalls hingewiesen.



Diese Gefahr lässt sich bei beiden Verfahren beobachten und resultiert therapeutisch in einer Überbehandlung mit erhöhtem Morbiditätsrisiko im Sinne von Stuhl- und Urininkontinenz, Störungen der Sexualfunktion oder Zweitmalignomen (Birgisson et al. 2005; Pollack et al. 2006a, 2006b). Es fällt auf, dass der als T3- oder T4-Tumor fälschlich eingestufte Anteil bei der Endosonographie 30% und bei der MRT 16% beträgt (siehe 3.5.1. und 3.5.3.). Damit ist die Overstagingrate im Endosonographie-Kollektiv, und bei negativem Nodalstatus folglich auch das Risiko einer Überbehandlung fast doppelt so hoch als im MRT- Kollektiv.

Für das N-Stadium ergeben sich bei beiden Verfahren geringere Trefferquoten als für das T-Stadium. Dabei schneidet die Endosonographie mit 63% etwas besser ab als die MRT mit 52%. Die exakte Zuordnung zum N-Stadium ist aber insbesondere bei T1- oder T2-klassifizierten Tumoren ausgesprochen wichtig, da ein positiver Nodalstatus in diesen Fällen eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie darstellt. Der Anteil der falsch positiven Befunde ist mit 42% (Endosonographie) bzw. 52% (MRT) allerdings sehr hoch (siehe 3.5.2. und 3.5.4.).

Ein Grund mag die bereits erwähnte Vielfalt der Beurteilungskriterien von Lymphknoten sein (siehe 1.6.1.2.). Diese ist im klinischen Alltag schwer umzusetzen und das Fehlen eines einzelnen verlässlichen Kriteriums führt allenfalls zu uneinheitlichen Bewertungsmaßstäben. Das in dieser Studie bei der MRT vereinfacht angewandte Kriterium, welches sämtliche im mesorektalen Fett sichtbare Lymphknoten als maligne wertete, konnte dabei nicht mehr oder weniger überzeugen als die unter 1.6.1.2. genannten Kriterien.

Des Weiteren ist nicht bekannt, welcher zeitliche Abstand zum Biopsiezeitpunkt eingehalten wurde. Eine zwei bis drei Wochen zurückliegende Biopsie bei Durchführung der Endosonographie kann dabei durch reaktiv entzündliche Lymphknotenvergrößerung zu einer erhöhten Overstagingrate führen (Goertz et al. 2008). Ein solcher Effekt wäre theoretisch auch für die MRT denkbar (Manfredi et al. 1995).

Der hohe Anteil falsch positiver Befunde könnte außerdem durch falsch negative histopathologische Befunde bedingt sein. Um einen negativen Nodalstatus möglichst sicher vorherzusagen, wird die histopathologische Aufarbeitung von

mindestens 12 Lymphknoten am entsprechenden Resektat empfohlen (Compton et al. 2000). Gemessen an allen histopathologisch tumorfrei geltenden Lymphknoten (pN0) konnte man dieser Anforderung hier aber lediglich in 44,1% der Fälle sicher gerecht werden (siehe 3.4.), so dass bei mehr als der Hälfte dieser Fälle ein histopathologisches Understaging denkbar wäre. Dass die o.g. und allgemein anerkannte Empfehlung selten umgesetzt werden kann, scheint allerdings ein allgegenwärtiges Problem zu sein. Baxter et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine histopathologische Evaluation von mindestens 12 Lymphknoten in nur 37% der Fälle gelingt (Baxter et al. 2005). Dies kann zum Teil durch die zunehmende Anwendung einer präoperativen Radiatio erklärt werden (Wong 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Endosonographie und MRT bei der Detektion wandüberschreitender Tumoren als gleichwertige Verfahren erwiesen haben. Dies drückt sich in einer hohen Sensitivität von 82% für die Endosonographie und 88% für die MRT aus (siehe 3.5.5.). Die MRT konnte in ihrem Patientenkollektiv allerdings genauer zwischen T2- und T3-Tumoren differenzieren, womit die Vorhersage eines wandüberschreitenden Prozesses insgesamt zuverlässiger war. Dies spiegelt sich in einem höheren PPV von 84% bei der MRT und 70% bei der Endosonographie wider.

Die Beurteilung des Lymphknotenstatus stellt ein Problem für alle beteiligten Fachdisziplinen dar, welches zwar etwas besser durch die Endosonographie beherrscht wurde, aber insgesamt zu enttäuschenden Ergebnissen geführt hat.

#### 4.2.4. Effizienz

Nach Untersuchung der Effektivität eines Verfahrens schließt sich die Frage nach dem benötigten finanziellen und zeitlichen Aufwand an. Der Zeitfaktor spielt dabei eine nicht unerhebliche Rolle.

In einer Studie von Korsgaard et al. konnte gezeigt werden, dass eine zeitliche Verzögerung von mehr als 60 Tagen zwischen Symptombeginn und Einleitung von Therapiemaßnahmen das Risiko für ein fortgeschrittenes Tumorleiden (Dukes C und D) verdoppelt (Korsgaard et al. 2006). Die gesamte zeitliche Verzögerung wird dabei durch drei Faktoren gesteuert: dem Patienten selbst, dem behandelnden (Haus-)Arzt und dem Krankenhaus. Prinzipiell sollte jeder dieser Faktoren derart beeinflusst werden, dass eine Minimierung der einzelnen

Zeitverzögerungen resultiert (Korsgaard et al. 2008).

Betrachtet man den eigenen Zeitverlauf, welcher dem Faktor „Krankenhaus“ entspricht, so vergehen von der Erstvorstellung in der Klinik bis zur Definition der Tumorformel durch lokales Staging im günstigsten Fall lediglich 1,6 Tage. Bei einem Scheitern der Endosonographie entscheidet der nachfolgende diagnostische Schritt über den weiteren Zeitverlust. Folgt eine MRT, so beträgt der weitere Zeitverlust 5,6 Tage. Wird hingegen ein nochmaliger Versuch der Endosonographie angestrebt, welcher letztlich nur in weniger als der Hälfte der Fälle zielführend ist, ergibt sich ein Zeitverlust von 9,6 Tagen. Somit stellt die Durchführung einer MRT nach Scheitern der Endosonographie die zeitlich effizientere Option dar. Die schnellere Verfügbarkeit der MRT als Alternative zu einer zweiten Endosonographie bestätigt zudem ihre höhere Praktikabilität.

Die Zeitverzögerung vom Tag der Erstvorstellung bis zum Therapiebeginn ist auch abhängig vom gewählten Therapiemodus. Bei primär chirurgischer Intervention vergehen durchschnittlich 23,5 Tage (Median 21,5 Tage), bei neoadjuvanter Vorbehandlung 31,2 Tage (Median 31 Tage). Dies mag an der komplexeren interdisziplinären Planung einer RCT liegen. Des Weiteren muss in dieser Gruppe ein fortgeschrittenes Tumorleiden angenommen werden, welches möglicherweise bereits zu Zeitverzögerungen in der Phase des lokalen Stagings geführt hat.

Da die Erstvorstellung in der Klinik nicht zwangsläufig mit dem Beginn von Symptomen zusammenfällt, ist der Faktor „Patient“, welcher die längste zeitliche Verzögerung verursacht, bei der Aufstellung des eigenen Zeitverlaufs nicht berücksichtigt. Holliday und Hardcastle fanden in diesem Kontext einen Wert von 16,2 Wochen (Holliday und Hardcastle 1979), Korsgaard beschreibt eine durch den Patienten bedingte Verzögerung von 44 Tagen (Median), entsprechend 6,3 Wochen (Korsgaard et al. 2008). Diese Diskrepanz lässt sich durch das heutzutage ausgeprägtere Gesundheitsbewusstsein und vermehrte öffentliche Aufklärungsarbeit erklären. Legt man den aktuelleren Wert von 44 Tagen dem eigenen Zeitverlauf zugrunde, so resultieren Werte über 60 Tage, nämlich 65,5 Tage bei primärer Operation und 75 Tage bei neoadjuvanter RCT (siehe 3.6.). Die Zeitverzögerung durch den niedergelassenen Arzt als Bindeglied zwischen Patient und Krankenhaus ist dabei noch nicht berücksichtigt. Diese rein spekulative Rechnung setzt ein ähnliches

Krankheitsbewusstsein der dänischen und der deutschen Bevölkerung voraus, könnte aber darauf hinweisen, dass eine Prozessoptimierung durchaus erstrebenswert wäre.

Eine Prozessoptimierung erfolgt am effektivsten durch Beeinflussung aller drei beteiligten Faktoren. Da der Faktor Patient eine wenig homogene und schwer beeinflussbare Variable darstellt, erscheint neben einer Sensibilisierung der Bevölkerung für entsprechende Krankheitssymptome und der Aufforderung Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch zu nehmen, ein effektives Zeit- und Prozessmanagement in der Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms unabdingbar. Dies erfordert eine noch engere Verzahnung von niedergelassenen Kollegen und Krankenhaus sowie eine noch engere interdisziplinäre Zusammenarbeit aller im Krankenhaus involvierten Fachabteilungen.

Neben dem zeitlichen Aufwand sollte sicherlich auch der finanzielle Aspekt bei der Wahl des Stagingverfahrens berücksichtigt werden. Die Kosten einer MRT überschreiten dabei deutlich die Kosten einer Endosonographie. Letztlich kann aber eine primär ineffektive Endosonographie eine mitunter kostengünstigere Methode darstellen als eine primär eingesetzte, effektive MRT. Dies schliesst auch die Mehrkosten durch inkorrektes Staging ein (Brown et al. 2004).

### **4.3. Kritik**

Eine retrospektive Studie birgt stets den Nachteil, dass für die eingeschlossenen Fälle keine einheitlichen Rahmenbedingungen gewährleistet werden können. Die gewonnenen Erkenntnisse verfügen somit über eine nur eingeschränkte Aussagekraft; sie können hinweisen aber nicht beweisen.

Der Vergleich mit Ergebnissen aus kontrollierten, prospektiven Studien ist mit Einschränkungen behaftet und lässt ein Abweichen erwarten. Trotzdem kann ein solcher Vergleich hilfreich sein und die Vorzüge einer retrospektiven Studie verdeutlichen. Gerade durch das Fehlen eines kontrollierten und streng standardisierten Vorgehens wird die Realität des klinischen Alltags ungeschönt widerspiegelt. Die Ergebnisse sind realitätsnäher als die Ergebnisse aus kontrollierten Studien, die letztlich ein theoretisch erzielbares, aber selten umsetzbares Optimum vorgeben. Zusätzlich bietet sich die Möglichkeit spezifische und praxisnahe Probleme zu identifizieren. Deren Lösung kann dazu

beitragen die Differenz zwischen tatsächlicher und theoretisch erzielbarer Leistung zu reduzieren.

Da die beiden Verfahren zum lokalen Staging (Endosonographie und MRT) im klinischen Alltag nicht gleichwertig eingesetzt werden, lassen sich unerwünschte Effekte durch Selektion nicht gänzlich ausschließen. Dies resultiert in einer mehr oder minder ausgeprägten Heterogenität innerhalb der beiden Vergleichsgruppen (Endosonographie und MRT). Die jeweiligen Patientenkollektive unterscheiden sich dabei hinsichtlich des Ausmaßes des lokalen Stagings (siehe 3.1.) und hinsichtlich des Tumorspektrums. So ist davon auszugehen, dass der MRT mehrheitlich solche Fälle zugewiesen wurden, welche bei der endosonographischen Untersuchung scheiterten. Dementsprechend finden sich im MRT-Kollektiv überwiegend T3-Tumoren, einige wenige T4-Tumoren aber keine T0- und kaum T1-Tumoren. Im Endosonographie-Kollektiv finden sich hingegen T0- bis T3-Tumoren aber keinerlei T4-Tumoren (siehe 3.5.3. und 3.5.1.). Somit scheint jedes Verfahren überwiegend diejenigen Stadien zu beurteilen, für die es prädestiniert erscheint, was insgesamt eine leichte Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten des jeweiligen Verfahrens erwarten lässt. Eine solche Verzerrung würde sich in erster Linie im Gesamtergebnis (overall accuracy) widerspiegeln und erschwert den direkten Vergleich beider Verfahren.

Betrachtet man nur die prozentual am häufigsten vertretenen Tumorstadien T3 und T2 (siehe 3.4.1.), so fällt auf, dass diese in ähnlicher Häufigkeit auf die beiden Stagingverfahren verteilt sind. Im Endosonographie-Kollektiv macht der Anteil an T3-Tumoren mit 47,2% (17 von 36) nahezu die Hälfte des Tumorspektrums aus, im MRT-Kollektiv liegt dieser Anteil bei 61% (20 von 33). Für T2-Tumoren liegen diese Anteile bei 28% (Endosonographie) und 21% (MRT). Ein Vergleich der beiden Verfahren bleibt schwierig, würde aber mit Fokus auf die mehrheitliche Masse der T2- und T3-Tumoren unter strukturell annähernd homogenen Gesichtspunkten erfolgen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der Vergleich von MRT und Endosonographie mit Schwerpunkt auf T2- und T3-Tumoren getätigt.

Ein weiterer Kritikpunkt könnte sich durch eine methodische Ungleichheit ergeben. Während bei der Endosonographie verschiedene Untersucher tätig waren, wurden sämtliche MRT-Bilder durch einen einzigen Radiologen

nachbefundet. Dies könnte zu einer größeren Streuung der Werte für die Endosonographie führen. Andererseits wurde hier von einem Vorteil Gebrauch gemacht, der die MRT grundsätzlich charakterisiert und der auch in der klinischen Routine Anwendung findet: die Befundung bei der MRT kann im Gegensatz zur Endosonographie unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung und durch mehrere unabhängige Personen erfolgen. Dies sollte auch Anreiz sein, einen solchen Vorteil im Rahmen von Expertensupervisionen auszunutzen.

#### **4.4. Schlussfolgerung und Konsequenzen**

Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse bieten die Möglichkeit zielgerichtet und problemorientiert Änderungen im bislang üblichen Procedere des lokalen Stagings vorzuschlagen und diese im Rahmen prospektiver Studien umzusetzen und zu überprüfen.

Es fiel auf, dass sich über die Hälfte der Patienten in einem bereits fortgeschrittenen Stadium T3 vorstellt und die Versagerquote der Endosonographie aufgrund von stenosierendem Tumorwachstum hoch ist. Zusätzlich stellte die Anwesenheit eines erfahrenen Untersuchers bei Durchführung der Endosonographie ein logistisches Problem dar. Beides führte zu Verzögerungen bei der Therapiefindung und begründet zu Teilen den Einsatz der MRT bei jedem zweiten Patienten. Die arztunabhängige Durchführung und die Möglichkeit einer späteren Befundung auch durch verschiedene Personen sprechen für eine bessere Praktikabilität der MRT gegenüber der Endosonographie.

Aus den genannten Beobachtungen wird deutlich, dass die MRT gerade im klinischen Alltag ein wichtiges Instrument zum lokalen Staging des Rektumkarzinoms darstellt. Ihr Einsatz erscheint hier nicht nur wünschenswert, sondern vielmehr notwendig.

Ein zentrales Problem stellen der diagnostisch kritische und therapeutisch entscheidende Bereich der T2- und T3-Tumoren sowie die korrekte Einstufung des Nodalstatus dar.

T3-Tumoren wurden in der hier vorliegenden Studie von beiden Verfahren gleichermaßen gut als wandüberschreitende Tumoren erkannt. Die MRT konnte in Ihrem Patientenkollektiv allerdings besser zwischen T2- und T3-Tumoren

differenzieren als die Endosonographie. Die Vorhersage eines wandüberschreitenden Prozesses (T3-T4) war dementsprechend zuverlässiger, was dazu beitragen könnte die Overstagingrate im therapeutisch relevanten Bereich zu reduzieren.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für das therapeutische Procedere die Differenzierung zwischen einem nicht-wandüberschreitenden (T1-T2) und einem wandüberschreitenden (T3-T4) Prozess in Kombination mit dem Nodalstatus ausreichend.

Unter Berücksichtigung des hier auffallend hohen Bedarfs einer zusätzlichen MRT-Untersuchung und des Ziels Prozessabläufe zu optimieren, wäre es daher denkbar die MRT bei jedem Patienten primär zum lokalen Staging einzusetzen. Dabei könnte sie als Selektionsmittel für eine erfolgreiche Endosonographie dienen. Den höhergradigen Tumorstadien T3-T4 könnte somit eine möglicherweise erfolglose Endosonographie erspart werden und die T1-T2-Tumoren könnten für eine ggf. zusätzlich notwendige Endosonographie herausgefiltert werden. Unter Expertensupervision wäre bei der MRT eine vereinfachte Zuordnung zum T-Stadium in die Kategorien „wandüberschreitend“ oder „nicht-wandüberschreitend“ denkbar. Erst im Falle eines nicht-wandüberschreitenden Prozesses würde sich die absolute Notwendigkeit einer Einstufung des Nodalstatus ergeben.

Letzteres stellt derzeit allerdings einen limitierenden Faktor dar. In der hier vorliegenden Studie lag der Anteil falsch positiver Befunde bei ca. 50%. Diesem nicht unerheblichen Problem könnte vorerst Rechnung getragen werden, indem die bekannten Kriterien zur Lymphknotenbeurteilung neu evaluiert und für das jeweilige Verfahren standardisiert angewendet werden. Alternativ wird bei fraglichem Lymphknotenbefall eines nicht-wandüberschreitenden Tumors auch die primäre Operation empfohlen, welche bei histopathologischem Nachweis eines solchen ggf. durch eine adjuvante RCT ergänzt werden kann (Schmiegel et al. 2008).

Die Idee einer neuen Form der Staging-Klassifikation wurde bereits von Wolberink et al. geäußert (Wolberink et al. 2006). Dabei soll die bisher übliche TNM-Klassifikation in den Hintergrund treten und der CRM künftig den Schwerpunkt des Stagings bilden. Hauptargument für den Gebrauch des CRM als Staging-Klassifikation ist seine herausragende Rolle als Risikofaktor für Lokalrezidive (Quirke et al. 1986) und die Tatsache, dass sich die derzeitigen Therapieoptionen an diesem Risiko orientieren. Zusätzlich könnten T3-Tumoren entsprechend ihres Abstandes zum CRM genauer in primär operable oder lokal fortgeschrittene Tumore differenziert werden, was die Zahl nicht notwendiger neoadjuvanter Therapien möglicherweise reduzieren würde. Die Umsetzung einer solchen Klassifikation setzt allerdings voraus, dass die Anwendung des CRM überhaupt Eingang in die klinische Routine findet.

#### **4.5. Ausblick in die Zukunft**

Der CRM findet in vielen Leitlinien Erwähnung und könnte zukünftig eine größere Rolle bei der Indikationsstellung für eine neoadjuvante Therapie spielen. Seine Bedeutsamkeit in Zusammenhang mit hohen Lokalrezidivraten wurde 1986 erstmals durch Quirke beschrieben (Quirke et al. 1986). Die Visualisierung des CRM gelingt dabei mittels MRT und entspricht anatomisch der mesorektalen Hüllfaszie. Ein in der MRT gemessener minimaler Abstand des Tumors zur Faszie von 1 bis 2mm entspricht histopathologisch einem Mindestabstand von 1 mm (Brown et al. 2003b) bzw. 2mm (Beets-Tan 2003), wobei ein Abstand von  $\leq 1$ mm mit einem erhöhten Tumorrezidivrisiko (Lokalrezidiv und Fernmetastasen) assoziiert ist. Dieses Risiko ist unabhängig von einer optimierten chirurgischen Therapie mit TME (Wibe et al. 2002; Hall et al. 1998), so dass diese Patienten präoperativ mittels MRT identifiziert und einer adäquaten Therapie zugeführt werden sollten. Zusätzlich soll die Beteiligung des CRM auch einen Einfluss auf die Entwicklung von Fernmetastasen und auf das Überleben haben (Nagtegaal und Quirke 2008).

In der bislang üblichen Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation findet der CRM allerdings keinerlei Berücksichtigung, obwohl ein weiter Abstand zur mesorektalen Hüllfaszie für das Lokalrezidivrisiko entscheidender ist als das T-Stadium (Quirke et al. 1986). Wolberink et al. fordern in diesem Zusammenhang ein Umstrukturieren der üblichen Klassifikation mit dem CRM als Hauptfokus



(Wolberink et al. 2005). Diese mögliche Entwicklung könnte die Diskussion um den Stellenwert der beiden Stagingverfahren endgültig in den Hintergrund drängen, da die MRT derzeit die einzig adäquate Methode zur Visualisierung des CRM darstellt und in der Vorhersage desselben zudem besser abschneidet als in der Vorhersage des T-Stadiums (Beets-Tan 2001; Lahaye et al. 2005). Um die Indikation für eine neoadjuvante Therapie nur auf die Vorhersage der CRM-Beteiligung zu beschränken, bedarf es allerdings weiterer Studien.

Weitere Neuerungen sind durch technische Fortschritte zu erwarten. So kommen zunehmend bereits Tomographen mit Magnetfeldstärken von 3 Tesla zum Einsatz, welche eine höhere Auflösung und Vorhersagegenauigkeit in Aussicht stellen (Kim et al. 2006; Zhang et al. 2008).

Im Hinblick auf die noch ungenügende Genauigkeit bei der Vorhersage des N-Stadiums könnte zukünftig der Einsatz von Nanopartikeln eine Verbesserung erzielen. Das lymphotrope Kontrastmittel USPIO (ultrasmall iron oxide particles) soll anhand seines Anreicherungsverhalten eine genauere Diskriminierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten erlauben (Koh et al. 2004, 2006). Als nachteilig gestaltet sich dabei die zeitaufwändige Interpretation, welche eine deckungsgleiche Analyse der entsprechenden Lymphknoten im Nativbild und im KM-verstärkten Bild fordert. Eine in der Schweiz durchgeführte zweiarmige Phase III Studie untersuchte den Nutzen von USPIO-verstärkter MRT in Kombination mit der diffusionsgewichteten MRT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Die Ergebnisse dieser Studie weisen daraufhin, dass neben einer hohen Vorhersagegenauigkeit eine deutliche Zeitersparnis zu verzeichnen ist, was die Bildinterpretation insgesamt vereinfachen würde (Thoeny et al. 2009). Da sich die Ergebnisse dieser Studie allerdings auf Lymphknotenmetastasen beim Harnblasen- und Prostatakarzinom beziehen, bleiben weitere Studien abzuwarten, die diese Beobachtungen auch für das Rektumkarzinom stützen.

## 5. Zusammenfassung

Das Rektumkarzinom zählt zu den häufigsten malignen Neoplasien in den Industrieländern und ist gleichsam mit einer hohen Letalität behaftet. In den letzten Jahrzehnten vollzog sich ein Wandel im bis dato etablierten Therapieregime. Fortschritte im Bereich der Chirurgie im Sinne der von Heald eingeführten TME und die präoperative RCT führten zu einer deutlichen Verminderung der hohen Lokalrezidivrate, welche eines der Hauptprobleme des Rektumkarzinoms darstellt. Eine neoadjuvante RCT ist derzeit bei einem T-Stadium  $\geq 3$  oder einem positiven Nodalstatus indiziert. Die korrekte Definition der Tumorformel durch die komplementären Stagingverfahren Endosonographie und/oder MRT ist essentiell, um eine stadiengerechte Therapie zu gewährleisten und eine Überbehandlung durch Overstaging zu verhindern.

Anhand dieser retrospektiven Studie sollte der Stellenwert von MRT und Endosonographie im klinischen Alltag mit Fokus auf Effektivität und Effizienz evaluiert werden. Hierzu wurden sämtliche Patienten mit der Erstdiagnose Rektumkarzinom in den Jahren 2005 bis 2007 und intern vollzogenem lokalem Staging in die Studie eingeschlossen.

Bei 127 Patienten im Gesamtkollektiv war die Endosonographie bei fast jedem dritten Patienten technisch nicht durchführbar. Die Abhängigkeit von erfahrenen Untersuchern stellte ein zusätzliches logistisches Problem dar. Beides führte zu Zeitverzögerungen bei der Therapiefindung und -umsetzung.

Der Einsatz der MRT zum lokalen Staging wurde bei jedem zweiten Patienten erforderlich. Dabei war die Durchführung der MRT bei drei Personen nicht möglich.

Der Vergleich mit der Histopathologie beschränkte sich aufgrund des Studiendesigns auf die dominierenden Tumorstadien T2 und T3, deren genaue Differenzierung in Hinblick auf die therapeutische Konsequenz absolut entscheidend ist. Bei der Detektion eines wandüberschreitenden T3-Prozesses erwiesen sich beide Verfahren als gleichwertig. Die MRT konnte in Ihrem Patientenkollektiv allerdings besser zwischen T2- und T3-Tumoren differenzieren, was dazu beitragen könnte die Overstagingrate zu reduzieren. Die korrekte Einstufung des Nodalstatus blieb unverändert problematisch und bedeutet eine Herausforderung für alle beteiligten Fachdisziplinen.

Die MRT stellt im klinischen Alltag scheinbar ein zunehmend unverzichtbares und wertvolles Instrument zum lokalen Staging des Rektumkarzinoms dar. Ihr Einsatz erscheint hier nicht nur wünschenswert, sondern vielmehr notwendig. Sie zeichnet sich durch eine bessere Praktikabilität bei geringer Versagerquote aus. Ihre Stärken liegen nicht in der exakten Zuordnung zum T-Stadium, aber in der zuverlässigen Vorhersage eines wandüberschreitenden (T3-T4) Prozesses. In Zusammenhang mit der häufig vorzufindenden Dominanz von T3-Tumoren und dem Ziel Prozessabläufe zu optimieren, wirft dies die Überlegung auf, die MRT als primäres Stagingverfahren einzusetzen und als eine Art Selektionsmittel für eine erfolgreiche Endosonographie zu nutzen. Entsprechend der therapeutischen Konsequenz würde eine gröbere Zuordnung des T-Stadiums in „wandüberschreitend“ (T3-T4) und „nicht-wandüberschreitend“ (T1-T2) ausreichen. Erst bei Zuordnung in die Kategorie „nicht-wandüberschreitend“ wäre eine Beurteilung des Nodalstatus obligat und ggf. eine zusätzliche Einschätzung durch die Endosonographie erforderlich.

Es bleibt abzuwarten welche Rolle zukünftig das lymphotrope KM USPIO und der CRM spielen werden. Der in der MRT gut darstellbare CRM könnte in Hinblick auf eine gezieltere Selektion derjenigen Patienten, die von einer neoadjuvanten RCT profitieren, an Bedeutung gewinnen und die Bestimmung des T-Stadiums in den Hintergrund drängen.

## Summary

Rectal cancer is one of the most common form of cancer in the industrialized countries and is associated with a high lethality. In the last decades a change has taken place in treatment options. Developments in surgery such as Healds introduction of TME as well as preoperative radiochemotherapy have led to a notable decrease of high local recurrence rate which is a major problem in rectal cancer. A preoperative radiochemotherapy is indicated when a T-stage  $\geq 3$  or a lymph node involvement becomes apparent. Thus a correct definition of tumor stage by means of endosonography or complementary MRI is essential to provide adequate treatment modalities and to diminish the risk of overtreatment. This retrospective study aims to evaluate the significance of endosonography and MRI in general practice with focus on effectiveness and efficiency.

Therefore all patients with rectal cancer diagnosed in between the years 2005 and 2007 and internally performed local staging were included in this study. From a total of 127 patients endosonography failed in nearly every third case due to stenotic tumor growth. The availability of an experienced examiner posed another problem. Both led to delay in diagnosis and treatment. The use of MRI was necessary in every second case and failed in three cases. Correlation with histopathological findings was restricted to dominating tumor stages T2 and T3, whose differentiation is essential for adequate treatment modalities. Both MRI and endosonography were equal in detecting wall penetrating T3 lesions, but MRI was better in distinguishing between a T2- and a T3 lesion. Correct classification of nodal stage was a general problem and still poses a challenge for all participating disciplines.

In general practice the use of MRI seems to be not only desirable but necessary and is characterized by high practicability and a low failure rate. Not the exact definition of tumor stage but the reliable prediction of wall penetrating T3 or T4 lesions makes it a valuable and essential tool for local staging of rectal cancer. With regard to the predominance of T3 lesions and the intention to optimize process flows MRI might be used prior to endosonography and could serve as a filter for those tumor stages which are likely to succeed in endosonography. A classification in "not wall penetrating" (T1-T2) and "wall penetrating" (T3-T4) would be sufficient according to the treatment options. In consequence nodal staging would only be required in case of a "not wall penetrating" lesion. In the

future the use of USPIO contrast agent might improve the prediction of nodal stage. The CRM still plays a marginal role in general practice but could gain importance as it announces a more specific selection of patients who benefit from preoperative radiochemotherapy.

## 6. Ausgewählte Fallbeispiele

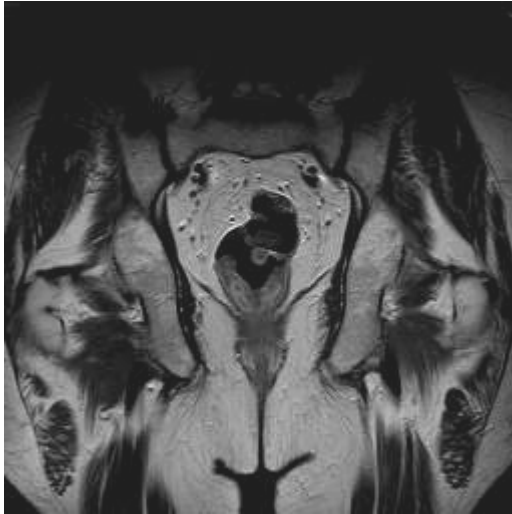


Abbildung 12: MRT coronar T2 N0



Abbildung 13: MRT sagittal T2 N0

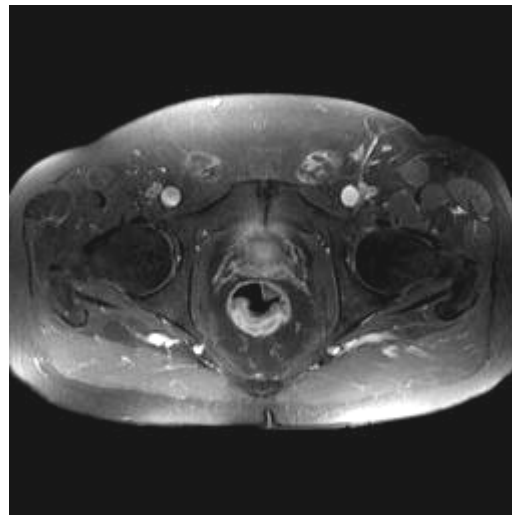


Abbildung 14: MRT transversal T2 N0

Bei dem in den Abbildungen 12 bis 14 dargestellten Tumor handelt es sich um ein T2 N0-Karzinom des unteren Rektumdrittels. In der MRT erkennt man einen auf die Muscularis propria beschränkten Tumor. Eine Infiltration in das perirektale Fettgewebe ist nicht ersichtlich, weswegen die Zuordnung T2 vorgenommen wurde. Die dazugehörige Endosonographie stufte den Tumor fälschlicherweise als T3-Läsion ein.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aarnio, M., R. Sankila, et al. (1999). "Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes." Int J Cancer **81**(2): 214-8.
- Adloff, M., J. P. Arnaud, et al. (1985). "Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum." Dis Colon Rectum **28**(6): 413-5.
- Akasu, T., K. Sugihara, et al. (1997). "Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer." Dis Colon Rectum **40**(10 Suppl): S10-5.
- Bali, C., V. Nousias, et al. (2004). "Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS)." Tech Coloproctol **8 Suppl 1**: s170-3.
- Baxter, N. N., D. J. Virnig, et al. (2005). "Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study." J Natl Cancer Inst **97**(3): 219-25.
- Beets-Tan, R. G. (2003). "MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin." Colorectal Dis **5**(5): 392-5.
- Beets-Tan, R. G. and G. L. Beets (2004). "Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging." Radiology **232**(2): 335-46.
- Beets-Tan, R. G., G. L. Beets, et al. (2001). "Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery." Lancet **357**(9255): 497-504.
- Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, et al. (2001). "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study." Cancer **91**(4): 854-62.
- Birgisson, H., L. Pahlman, et al. (2005). "Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial." J Clin Oncol **23**(34): 8697-705.

Blomqvist, L., T. Holm, et al. (1997). "Rectal tumours--MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study." Acta Radiol **38**(3): 437-44.

Brown, G., S. Davies, et al. (2004). "Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?" Br J Cancer **91**(1): 23-9.

Brown, G., A. G. Radcliffe, et al. (2003). "Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging." Br J Surg **90**(3): 355-64.

Brown, G., C. J. Richards, et al. (2003). "Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison." Radiology **227**(2): 371-7.

Brown, G., C. J. Richards, et al. (1999). "Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients." Radiology **211**(1): 215-22.

Center, M. M., A. Jemal, et al. (2009). "Worldwide variations in colorectal cancer." CA Cancer J Clin **59**(6): 366-78.

Chen, H. S. and S. M. Sheen-Chen (2000). "Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends." Dis Colon Rectum **43**(8): 1093-9.

Compton, C. C., L. P. Fielding, et al. (2000). "Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999." Arch Pathol Lab Med **124**(7): 979-94.

Detry, R. J., A. H. Kartheuser, et al. (1996). "Preoperative lymph node staging in rectal cancer: a difficult challenge." Int J Colorectal Dis **11**(5): 217-21.



- Donabedian, A. (1969). "Quality of care: problems of measurement. II. Some issues in evaluating the quality of nursing care." Am J Public Health Nations Health **59**(10): 1833-6.
- Duffy, M. J. (2001). "Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?" Clin Chem **47**(4): 624-30.
- Enker, W. E., K. Havenga, et al. (1997). "Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer." World J Surg **21**(7): 715-20.
- Fearon, E. R. and B. Vogelstein (1990). "A genetic model for colorectal tumorigenesis." Cell **61**(5): 759-67.
- Ferlay, J., P. Autier, et al. (2007). "Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006." Ann Oncol **18**(3): 581-92.
- Gagliardi, G., S. Bayar, et al. (2002). "Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils." Arch Surg **137**(4): 447-51.
- Garcia-Aguilar, J., J. Pollack, et al. (2002). "Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors." Dis Colon Rectum **45**(1): 10-5.
- Giacosa, A., S. Franceschi, et al. (1999). "Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk." Eur J Cancer Prev **8 Suppl 1**: S53-60.
- Goertz, R. S., M. Fein, et al. (2008). "Impact of biopsy on the accuracy of endorectal ultrasound staging of rectal tumors." Dis Colon Rectum **51**(7): 1125-9.

- Halefoglu, A. M., S. Yildirim, et al. (2008). "Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer." World J Gastroenterol **14**(22): 3504-10.
- Hall, N. R., P. J. Finan, et al. (1998). "Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence?" Dis Colon Rectum **41**(8): 979-83.
- Hawes, R. H. (1993). "New staging techniques. Endoscopic ultrasound." Cancer **71**(12 Suppl): 4207-13.
- Heald, R. J. and R. D. Ryall (1986). "Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer." Lancet **1**(8496): 1479-82.
- Hermanek, P. (1992). "[The dysplasia-carcinoma sequence in the colorectum]." Zentralbl Chir **117**(9): 476-82.
- Herzog, U., M. von Flue, et al. (1993). "[Strengths and weaknesses of endorectal ultrasonography]." Schweiz Med Wochenschr **123**(21): 1111-4.
- Hildebrandt, U., T. Klein, et al. (1990). "Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation." Dis Colon Rectum **33**(10): 863-8.
- Holliday, H. W. and J. D. Hardcastle (1979). "Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer." Lancet **1**(8111): 309-11.
- Hulsmans, F. J., T. L. Tio, et al. (1994). "Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary." Radiology **190**(3): 715-20.
- Iversen, L. H., S. Antonsen, et al. (2009). "Therapeutic delay reduces survival of rectal cancer but not of colonic cancer." Br J Surg **96**(10): 1183-9.

Jackman, R. J. and C. W. Mayo (1951). "The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon." Surg Gynecol Obstet **93**(3): 327-30.

Johns, L. E. and R. S. Houlston (2001). "A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk." Am J Gastroenterol **96**(10): 2992-3003.

Junginger, T., P. Hermanek, et al. (2006). "[Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication]." Zentralbl Chir **131**(4): 275-84.

Kapiteijn, E., C. A. Marijnen, et al. (2001). "Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer." N Engl J Med **345**(9): 638-46.

Kauer, W. K., L. Prantl, et al. (2004). "The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis." Surg Endosc **18**(7): 1075-8.

Kim, C. K., S. H. Kim, et al. (2006). "Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging." Eur Radiol **16**(5): 972-80.

Kim, J. H., G. L. Beets, et al. (2004). "High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?" Eur J Radiol **52**(1): 78-83.

Kim, N. K., M. J. Kim, et al. (2000). "Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness." Ann Surg Oncol **7**(10): 732-7.

Koh, D. M., G. Brown, et al. (2006). "Nodal staging in rectal cancer." Abdom Imaging **31**(6): 652-9.

Koh, D. M., G. Brown, et al. (2004). "Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations." Radiology **231**(1): 91-9.

Korsgaard, M., L. Pedersen, et al. (2008). "Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer--a population-based Danish study." Cancer Detect Prev **32**(1): 45-51.

Korsgaard, M., L. Pedersen, et al. (2006). "Delay of treatment is associated with advanced stage of rectal cancer but not of colon cancer." Cancer Detect Prev **30**(4): 341-6.

Kumar, A. and J. H. Scholefield (2000). "Endosonography of the anal canal and rectum." World J Surg **24**(2): 208-15.

La Vecchia, C., C. Bosetti, et al. (2009). "Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975." Ann Oncol.

Lahaye, M. J., S. M. Engelen, et al. (2005). "Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis." Semin Ultrasound CT MR **26**(4): 259-68.

Mackay, S. G., C. K. Pager, et al. (2003). "Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia." Br J Surg **90**(3): 346-50.

Manfredi, R., B. Barbaro, et al. (1995). "Staging rectal cancer with magnetic resonance imaging: methodology, signs and parameters." Rays **20**(1): 62-72.

Manger, T. and C. Stroh (2004). "Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer." Tech Coloproctol **8 Suppl 1**: s14-5.

Massari, M., M. De Simone, et al. (1998). "Value and limits of endorectal ultrasonography for preoperative staging of rectal carcinoma." Surg Laparosc Endosc **8**(6): 438-44.

Matsuoka, H., A. Nakamura, et al. (2007). "Optimal diagnostic criteria for lateral pelvic lymph node metastasis in rectal carcinoma." Anticancer Res **27**(5B): 3529-33.

Mercury Study Group (2006). "Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study." Bmj **333**(7572): 779.

Morson, B. (1974). "President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel." Proc R Soc Med **67**(6 Pt 1): 451-7.

Nagtegaal, I. D. and P. Quirke (2008). "What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?" J Clin Oncol **26**(2): 303-12.

Nicholls, R. J., A. Y. Mason, et al. (1982). "The clinical staging of rectal cancer." Br J Surg **69**(7): 404-9.

Norat, T., A. Lukanova, et al. (2002). "Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies." Int J Cancer **98**(2): 241-56.

Pahlman, L. and B. Glimelius (1984). "Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma." Acta Chir Scand **150**(4): 331-5.

Peeters, K. C., C. A. Marijnen, et al. (2007). "The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma." Ann Surg **246**(5): 693-701.

Pollack, J., T. Holm, et al. (2006). "Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer." Br J Surg **93**(12): 1519-25.

Pollack, J., T. Holm, et al. (2006). "Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function." Dis Colon Rectum **49**(3): 345-52.

Ptok, H., F. Marusch, et al. (2006). "Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment staging for rectal carcinoma in general practice." Eur J Surg Oncol **32**(4): 420-5.

Puli, S. R., M. L. Bechtold, et al. (2009). "How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review." Ann Surg Oncol **16**(2): 254-65.

Quirke, P., P. Durdey, et al. (1986). "Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision." Lancet **2**(8514): 996-9.

Rafaelsen, S. R., T. Sorensen, et al. (2008). "Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience." Scand J Gastroenterol **43**(4): 440-6.

Rodriguez-Bigas, M. A., C. R. Boland, et al. (1997). "A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines." J Natl Cancer Inst **89**(23): 1758-62.

Sailer, M., R. Leppert, et al. (1997). "Influence of tumor position on accuracy of endorectal ultrasound staging." Dis Colon Rectum **40**(10): 1180-6.

Sailer, M., R. Leppert, et al. (1997). "The value of endorectal ultrasound in the assessment of adenomas, T1- and T2-carcinomas." Int J Colorectal Dis **12**(4): 214-9.

Sauer, R., H. Becker, et al. (2004). "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer." N Engl J Med **351**(17): 1731-40.

Schmiegel, W., C. Pox, et al. (2004). "[S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004]." Z Gastroenterol **42**(10): 1129-77.

- Schmiegel, W., A. Reinacher-Schick, et al. (2008). "[Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]." Z Gastroenterol **46**(8): 799-840.
- Thoeny, H. C., M. Triantafyllou, et al. (2009). "Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients." Eur Urol **55**(4): 761-9.
- Vasen, H. F. and J. Wijnen (1999). "Clinical implications of genetic testing of hereditary nonpolyposis colorectal cancer." Cytogenet Cell Genet **86**(2): 136-9.
- Visser, O., R. Bakx, et al. (2007). "The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam." J Surg Oncol **95**(6): 447-54.
- Vogelstein, B., E. R. Fearon, et al. (1988). "Genetic alterations during colorectal-tumor development." N Engl J Med **319**(9): 525-32.
- Weissleder, R., G. Elizondo, et al. (1990). "Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: an intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging." Radiology **175**(2): 494-8.
- Wibe, A., P. R. Rendedal, et al. (2002). "Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer." Br J Surg **89**(3): 327-34.
- Wolberink, S. V., R. G. Beets-Tan, et al. (2006). "Preoperative assessment of the circumferential margin in rectal cancer is more informative in treatment planning than the T stage." Tech Coloproctol **10**(3): 171-6.
- Wong, S. L. (2009). "Lymph node counts and survival rates after resection for colon and rectal cancer." Gastrointest Cancer Res **3**(2 Suppl): S33-5.

Zammit, M., J. T. Jenkins, et al. (2005). "A technically difficult endorectal ultrasound is more likely to be inaccurate." Colorectal Dis **7**(5): 486-91.

Zhang, X. M., H. L. Zhang, et al. (2008). "3-T MRI of rectal carcinoma: preoperative diagnosis, staging, and planning of sphincter-sparing surgery." AJR Am J Roentgenol **190**(5): 1271-8.



## 8. Anhang

### 8.1. Dokumentationsbogen

Studie MRT\_Rektum-Ca

Page 1 of 4

Laufende Patienten-Nummer

#### Patientendaten

PID

Geburtsdatum

Geschlecht  männlich

weiblich

Name

Vorstellung im CCC

Vorname

#### Behandlungsdaten



Angaben zur Behandlung

Primärtherapie

Kurative Behandlung

Rezidivtherapie

Palliative Behandlung

Nachfolgetherapie

#### Tumordaten

Relevante Vorerkrankungen / Vor-Operationen

Abst. Anocutanlinie -T.-unterrand (cm)

Rektoskopie

Abst. Linea dentata - T.-unterrand (cm)

MR  Rektosk.

Lokalisation des Tumors

oberes Drittel

mittleres Drittel

unteres Drittel

Zeitpunkt der  
Erstdiagnose

#### Bemerkungen zu den Tumordaten

#### Bemerkungen zur Diagnostik

**Patientendaten**

PID

Pat.-Nr.

**Blatt 2**

**Diagnostik - Prätherapeutisches Staging**

MRT-Untersuchung durchgeführt

ja  nein  nicht möglich

MRT-TNM-Befund

T1  T3  Tx  N0  N2  N-  
 T2  T4  N1  N+  Nx

nachbefundetes MRT TN-Befund - Bezug zur mesorektalen Fascie

T1  T3  Tx  N0  N2  N-  
 T2  T4  N1  N+  Nx

Rezidiv - Rezidivtherapie  ja  nein

Endosonographie durchgeführt

ja  nein  techn. nicht möglich  unzureichend beurteilbar

Endo-Sono-Befund

T1  T3  Tx  N0  N2  N-  
 T2  T4  N1  N+  Nx

CT-Untersuchung

CT-Untersuchung: Organ

ja  nein  Schädel  Thorax  Abdomen  Becken

CT-Befund

T1  T3  Tx  N0  N2  N-  
 T2  T4  N1  N+  Nx

Weitere Diagnostik

Untersuchungen und Befunde:

ja  nein

Fernmetastasen

Fernmetastasen - Organe

Ja  Nein  
 unklar

hepatisch  pulmonal  ossär

**Patientendaten**

PID

Pat.-Nr.

**Blatt 3**

**Therapie**

Zeitpunkt Therapiebeginn

Neoadjuvante Radio-Chemotherapie

ja  nein

**Restaging**

per MRT  KEIN Restaging  
 Per Endosonographie

**Operative Therapie**

OP durchgeführt

primär  sekundär  keine OP

Operations-Verfahren

lokale Vollwandexz. (TEM)  TME + TARR  
 PME + AR  TME + RE

**Adjuvante Radio-Chemotherapie**

**Adjuvante Chemotherapie**

ja  nein  ja  nein

Postoperative Komplikationen

ja  nein

Postoperative Komplikationen

**Tumorstatus - Posttherapeutisch**

No Response

Voll-Remission  Teil-Remission  Progress  Beurteilung nicht möglich

wenn Progress:

Hepatische Met.  Ossäre Met.  Lokalrezidiv  
 Pulmonale Met.  Peritoneal-Carc.  Exitus letalis

Weitere Angaben zum Progress

**Histopathologischer Befund**

pTN  T0  T1  T2  N0  N2  N-  
 ypTN  T3  T4  Tx  N1  N+  Nx

**mind. 12 Lymphkn. untersucht**

ja  nein  
 unbekannt

**Tumorhistologie / lokale Infiltration**

Adeno-Ca.  Lymphgefäße positiv  
 Muzinöses Adeno-Ca.  Venöse Gefäße positiv  
 Siegelringzell-Ca.

**sonstiger Histolog.-Befund**

**Grading**

G1  G2  G3  G4  Gx

**Resektionsstatus**

R0  R1  R2  Rx

**Patientendaten**

PID

Pat.-Nr.

**Blatt 4**

**Timeline**

1. Poliklinik-Kontakt

Zeitpunkt 1. VTG-Amb.

Zeitpunkt 2. VTG-Amb.

Zeitpunkt MRT

Zeitpunkt neoadj. Therapiebeginn

Zeitpunkt OP

**Bemerkungen zur Therapie**

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung der Tumorstadien .....	8
Abbildung 2: Ausschlusskriterien .....	16
Abbildung 3: Anwendungshäufigkeit von Endosonographie und MRT .....	20
Abbildung 4: Durchführbarkeit von Endosonographie und MRT .....	21
Abbildung 5: Verteilung der Therapieformen .....	22
Abbildung 6: Histopathologische T-Stadien im Gesamtkollektiv .....	23
Abbildung 7: Histopathologische N-Stadien im Gesamtkollektiv .....	24
Abbildung 8: Histopathologische T-Stadien nach primärer Operation .....	25
Abbildung 9: Histopathologische N-Stadien nach primärer Operation .....	25
Abbildung 10: Histopathologische T-Stadien nach Neoadjuvans .....	26
Abbildung 11: Histopathologische N-Stadien nach Neoadjuvans .....	27
Abbildung 12: MRT coronar T2 N0 .....	56
Abbildung 13: MRT sagittal T2 N0.....	56
Abbildung 14: MRT transversal T2 N0 .....	56

## 8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Amsterdam-Kriterien .....	4
Tabelle 2: Bethesda-Kriterien .....	4
Tabelle 3: Clinical Staging nach Mason .....	5
Tabelle 4: TNM-Klassifikation .....	7
Tabelle 5: UICC-Stadieneinteilung .....	7
Tabelle 6: Altersverteilung .....	17
Tabelle 7: Korrelation von Endosonographie und Histopathologie für das T- Stadium .....	28
Tabelle 8: statistische Auswertung Endosonographie für das T-Stadium .....	28
Tabelle 9: Korrelation von Endosonographie und Histopathologie für das N- Stadium .....	29
Tabelle 10: statistische Auswertung Endosonographie für das N-Stadium.....	29
Tabelle 11: Korrelation von MRT und Histopathologie für das T-Stadium .....	30
Tabelle 12: statistische Auswertung MRT für das T-Stadium .....	30
Tabelle 13: Korrelation von MRT und Histopathologie für das N-Stadium.....	31
Tabelle 14: statistische Auswertung MRT für das N-Stadium.....	31
Tabelle 15: Gegenüberstellung von Endosonographie und MRT für das T- Stadium.....	32
Tabelle 16: Gegenüberstellung von Endosonographie und MRT für das N- Stadium.....	32
Tabelle 17: Zeitverlauf .....	33
Tabelle 18: Vorhersagegenauigkeit für T- und N-Stadium in ausgewählten Studien .....	39

#### **8.4. Lebenslauf**

Die Seiten 72-73 (Lebenslauf) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung

### **8.5. Akademische Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren nachfolgende Damen und Herren in Marburg:

Aumüller, Bahr, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Bolm, Daut, Dietz, Ellenrieder, Fendrich, Gerdes, Görg, Gress, Hamer, Heverhagen, Höffken, Klose, Köhler, Koolmann, Krüger, Kühnert, Langer, Leppek, Lill, Liss, Löffler, Lohoff, Michl, Moll, Plant, Rausch, Rothmund, Reichel, Renz, Röhm, Roeper, Rosenow, Schäfer, Schu, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Wagner, Westermann, Wündisch

### **8.6. Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die in unterschiedlichster Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. J. Klose für die zuverlässige, unkomplizierte Zusammenarbeit und für die Bereitstellung von Zeit und Ressourcen.

Dr. R. Leppek danke ich für die Unterstützung bei der praktischen Umsetzung und Anfertigung dieser Arbeit.

Meinem Freund Sebastian danke ich für stetige Anregung, Kritik, Ideen und Motivation.

Bei meinen lieben Eltern und meiner Schwester möchte ich mich für die moralische Unterstützung und den unerschütterlichen Glauben in mich bedanken.

