

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. habil. Dr. med. Michael Flentje

**Klinische Evaluation der körperstereotaktischen Bestrahlung in  
Abdomen und Becken**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johanna Bachmann  
aus Wabern / Hessen

Würzburg, Dezember 2014



Referent: Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Ingo Klein

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 2014

Die Promovendin ist Ärztin

# INHALTSVERZEICHNIS

## Abkürzungsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	S. 1 - 17
1.1 Vorstellung der in die Studie einbezogenen Tumorentitäten	S. 3 - 17
1.1.1 Primäre und sekundäre Lebertumore	S. 3 - 6
1.1.2 Rezidive gynäkologischer Tumore	S. 6 - 13
1.1.3 Das Rektumkarzinomrezidiv	S. 13 - 18
1.2 Die stereotaktische Strahlentherapie	S. 18 - 21
1.2.1 Bestrahlungstechniken	S. 18 - 20
1.2.1.1 Die stereotaktische Bestrahlung	S. 18 - 20
1.2.1.2 Bildgesteuerte Bestrahlung	S. 20 - 21
1.2.2 Aktueller Stand des Wissens - die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	S. 22 - 23
1.3 Charakteristik der eigenen Arbeit	S. 23 - 24
<u>2. Material und Methoden</u>	S. 24 - 29
2.1 Material	S. 24 - 28
2.1.1 Datenerhebung	S. 24 - 24
2.1.2 Patientencharakteristika	S. 24 - 28
2.1.3 Nebenwirkungen	S. 28 - 29
2.1.3.1 Definition der Nebenwirkungen	S. 28 - 29
2.1.3.2 Einteilung der Nebenwirkungen	S. 29 - 29
2.1.4. Die Nachsorge	S. 29 - 30
2.2 Methoden	S. 30 - 31
2.2.1 Auswertung der Daten	S. 30 - 31
<u>3. Ergebnisse</u>	S. 31 - 50
3.1 Primäre Lebertumoren	S. 31 - 32
3.2 Sekundäre Lebertumoren	S. 33 - 39
3.3 Lokalrezidive gynäkologischer Karzinome	S. 39 - 44
3.4 Lokalrezidiv des kolorektalen Karzinoms	S. 44 - 48
3.5 Vergleich der Tumorentitäten	S. 48 - 50
<u>4. Diskussion</u>	S. 50 - 77
<u>5. Zusammenfassung</u>	S. 78 - 79
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	S. 80 - 87

## Danksagung

## Lebenslauf

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
adj.	adjuvant
AP	Anus praeter
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BED	biologisch effektive Dosis
Bestrahl.	Bestrahlung
BZ	Beobachtungszeit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Karzinom
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
ChT	Chemotherapie
Chemo	Chemotherapie
CT	Computertomografie
CTCAE 3.0	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0
CTV	Clinical target volume
DFS	Disease-free Survival
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FOLFIRI	Chemotherapieschema bestehend aus Leukovorin, 5-FU und Irinotecan
FOLFOX	Chemotherapieschema bestehend aus Leukovorin, 5-FU und Oxaliplatin
Fortbild.	Fortbildung
5-FU	5-Fluorouracil
Gesamtd.	Gesamtdosis
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HNPCC	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom (auch: Lynch-Syndrom)
hypofrakt.	hypofraktioniert
insg.	insgesamt
ITV	Internal target volume
i. v.	intravenös
jew.	jeweilige/r/s
lok.	lokal/e
KOF	Körperoberfläche

Kontr.	Kontrolle
MAYO-Protokoll	Chemotherapieschema mit 5-Fluorouracil und Folinsäure
OP	Operation
PCR	Polymerase chain reaction
POON-Schema	siehe MAYO-Protokoll
p. r.	post radiationem
PTV	Planning target volume
Qualitätssich.	Qualitätssicherung
RChT	Radiochemotherapie
Rez.	Rezidiv
S.	Seite
RILD	radiation induced liver disease
TME	totale mesorektale Exzision
TNM	Tumorklassifikation zur Einteilung von Karzinomen nach Tumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M)
Tox.	Toxizität
UICC	Union internationale contre le cancer
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Zielvol.	Zielvolumen

## **1. Einleitung**

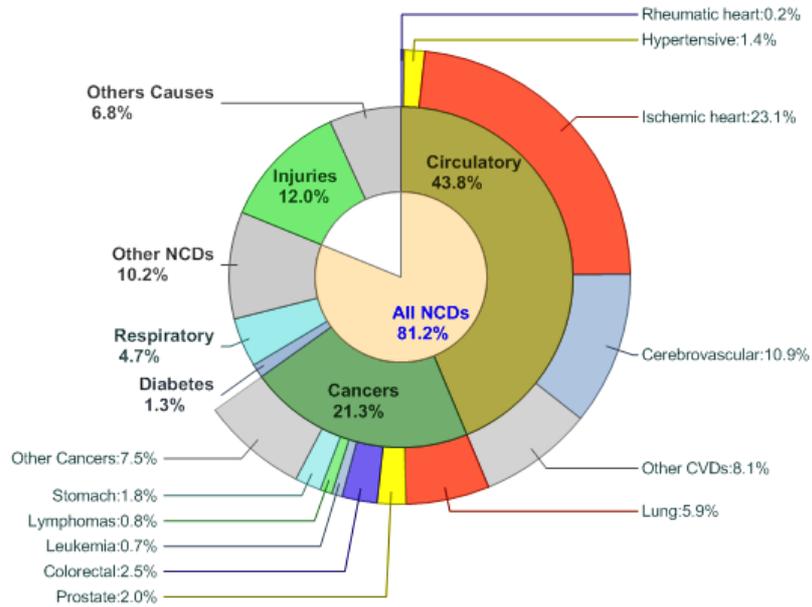
„Krebs im eigentlichen Sinne ist ein Sammelbegriff für maligne Tumorerkrankungen, die alle das gemeinsame Charakteristikum des unkontrollierten, invasiven Wachstums von Tumorzellen in gesundes Gewebe haben“ (Definition des Robert Koch Instituts). Darüber hinaus besitzen sie die Fähigkeit der Metastasenbildung. Die Ursachenfindung ist nach wie vor Motivation vieler Forschungsgruppen. Generell liegt der Tumorentstehung eine Störung des geregelten Zellwachstums bzw. -zyklus zu Grunde, wobei Faktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum, Mangel- oder Unterernährung, Viruserkrankungen oder das Alter u. a. prädisponierend wirken.

Die Tumorerkrankung folgt direkt auf Herzkreislauferkrankungen als zweithäufigste Todesursache in Deutschland. 2004 waren rund 7.4 Millionen Menschen weltweit betroffen; dies entspricht ungefähr 13% aller Todesfälle auf der Welt.

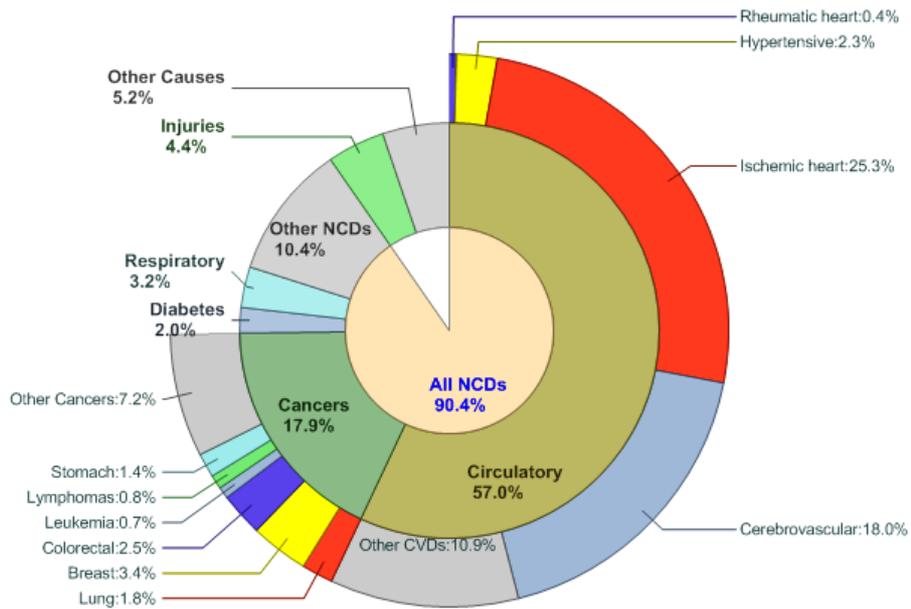
In Europa beträgt die Zahl der Neuerkrankungen 3.2 Millionen (Europa macht ungefähr ein Achtel der Weltbevölkerung aus, weist aber gleichzeitig ein Viertel der Krebsneuerkrankungen mit rund 3.2 Millionen Krebskranken auf) und die der krebsbedingten Todesfälle rund 1.7 Millionen. Die folgende Grafik (Grafik 1) veranschaulicht den Anteil der durch Krebs verursachten Todesfälle unter Einbeziehung weiterer häufiger Todesursachen.

**Estimated Proportional Mortality (%), WHO EUROPEAN REGION, 2004**

**Males**



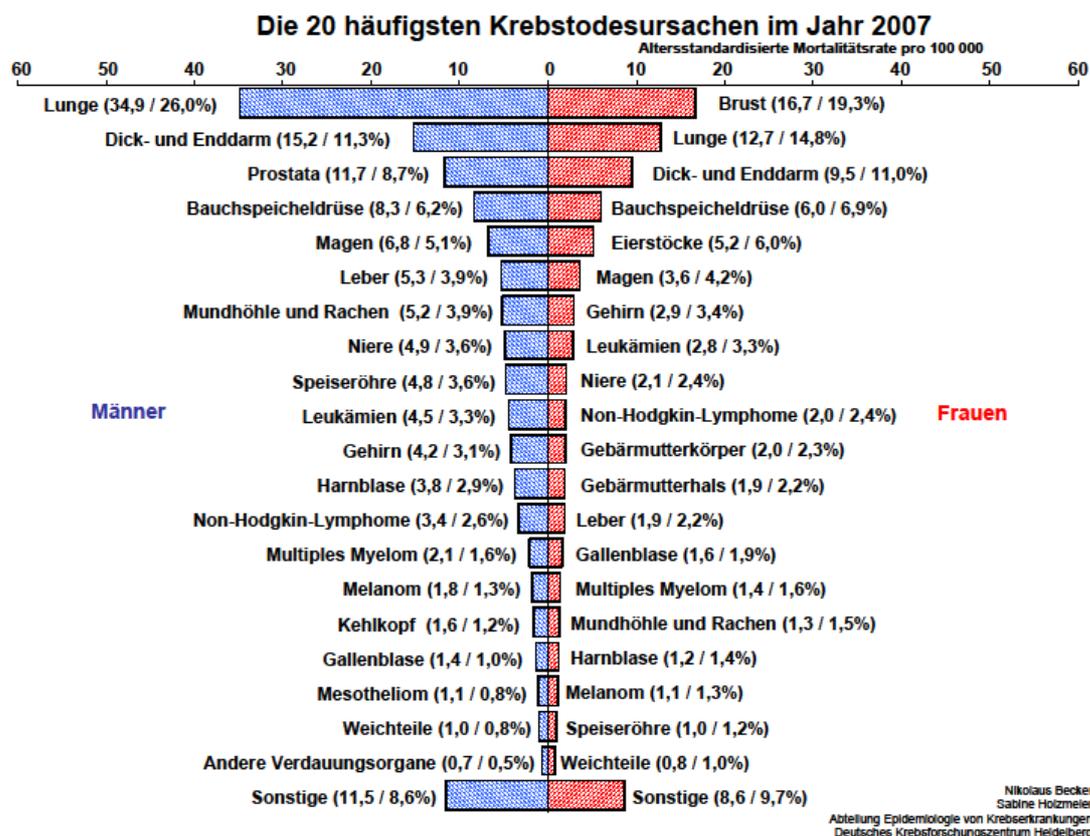
**Females**



Grafik 1: häufigste Todesursachen der europäischen Bevölkerung  
(Quelle: WHO Global Infobase)

Die meisten krebsbedingten Todesfälle weltweit liegen vor beim Bronchialkarzinom mit 1.3 Millionen Todesfällen pro Jahr, gefolgt von Magenkrebs (803 000 Todesfälle), dem kolorektalen Karzinom mit 639 000 Toten, Lebertumoren (610 000 Tote) und

Brustkrebs mit 519 000 Toten [1]. Für Deutschland zeigt sich in Bezug auf die Häufigkeit der unterschiedlichen Tumorentitäten folgende Verteilung (siehe Grafik 2).



Grafik 2: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2001

(Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg)

## 1.1 Vorstellung der in die Studie einbezogenen Tumorentitäten

### 1.1.1 Primäre und sekundäre Lebertumoren

Es erfolgte die Einteilung der hepatogenen Tumorerkrankungen in folgende Gruppen: primäre Tumoren: 1. hepatozelluläres Karzinom (HCC), 2. intrahepatisches Cholangiokarzinom (cholangiozelluläres Karzinom (CCC)) und 3. das Sarkom sowie sekundäre Tumoren, die Lebermetastasen. Bezüglich der Inzidenz der hepatozellulären Leberkarzinome, erfolgt die Einteilung der Weltbevölkerung in drei Zonen: eine Hochinzidenzzone mit 30-120:100 000 Erkrankten in China, Südostasien und Afrika (Südsahara), eine Mittelinzidenzzone mit 8-25:100 000 Erkrankten in Japan und Südeuropa und eine Niedrinzidenzzone mit 1-4:100 000 Erkrankten in den USA und Nord- bzw. Mitteleuropa. Die Inzidenz korreliert beim hepatozellulären Karzinom mit

der Anzahl der HBV- und auch der HCV-Träger, worin die Ursache für die in den letzten Jahren erkennbare Zunahme der HCC in der westlichen Bevölkerung begründet liegt [2]. Dem HCC liegt in fast allen Erkrankungsfällen eine präkanzeröse Manifestation zugrunde. Die Leberzirrhose stellt den Hauptrisikofaktor des HCC dar. Über 60% des hepatozellulären Karzinoms sind zirrroseassoziiert. Bei diesen Patienten besteht ein jährliches Risiko von 1-4% an einem HCC zu erkranken.

Virale Risikofaktoren sind die Hepatitis B und C Viren. Zu den metabolischen zählen die Hämochromatose (hier kommt es in 30% der Fälle zur Ausprägung eines hepatozellulären Karzinoms), die Galaktosämie sowie die Glykogenose. Der Einfluss von Noxen, wie zum Beispiel Alkohol oder Nikotin, zählt ebenso zu den Risikofaktoren. Die Einteilung bzw. das Staging wird nach der TNM-Klassifikation festgelegt. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung des HCC ist in der Barcelona-Klassifikation gegeben. Diese beurteilt zudem die Operabilität des Tumors und berücksichtigt gleichzeitig die Leberfunktion.

#### **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Classification**

<b>Stadium</b>	<b>PST</b>	<b>Tumor</b>	<b>Leber</b>
A1	0	solitary (einzelner Tumorherd)	keine portale Hypertension(Pfortaderhochdruck) und normales Bilirubin
A2	0	solitary	portale Hypertension und normales Bilirubin
A3	0	solitary	portale Hypertension und abnormales Bilirubin
A4	0	Tumoren ≤ 3 cm	Child-Pugh A/B
B	0	groß, multilokal (mehrere Tumorherde)	Child-Pugh A/B
C	1 – 2	Gefäßinfiltration oder extrahepatische (außerhalb der Leber gelegene) Tumorherde	Child-Pugh A/B
D	3 – 4	jeder	Child-Pugh A – C

Stadium A und B: alle Kriterien müssen erfüllt sein

C: mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein

PST: Performance Status, quantifiziert das allgemeine Wohlbefinden

Tabelle 1: Barcelona Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms

(Quelle: [http://www.leberkrebs.de/de/erkrankungen/stadien\\_und\\_klassifikation/index.php](http://www.leberkrebs.de/de/erkrankungen/stadien_und_klassifikation/index.php))

Darüber hinaus existieren die auch bei anderen Tumorentitäten verwendete Einteilung nach Malignitätsgrad, wobei G1 hoch differenziert und G4 undifferenziert bedeutet sowie die Einteilung anhand des Wachstumsmusters.

Lebermetastasen treten bei verschiedenen Primärtumorentitäten in unterschiedlicher Häufigkeit auf: am häufigsten beim Bronchialkarzinom, gefolgt von Tumoren des Kolons, des Pankreas, der Mamma, des Magens, dem CUP (cancer of unknown primacy) und dem Ovar. Darüber hinaus kann es auch im Rahmen von malignen Systemerkrankungen wie zum Beispiel der myeloischen Leukämie oder Neoplasien der lymphatischen Reihe zur Ausbildung von Lebermetastasen kommen [2].

Bei der Therapie von Lebertumoren finden unterschiedliche Verfahren Anwendung, wobei eine kurative Therapie nur durch ein operatives Verfahren zu gewährleisten ist. Alternativ, beispielsweise bei Vorliegen von Kontraindikationen eine OP betreffend, bzw. ergänzend stehen regionale Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder die Kryotherapie zur Verfügung [3].

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der intraarteriellen Chemotherapie sowie der radiotherapeutischen Behandlung. Mögliche Indikationen der intraarteriellen Chemotherapie sind gegeben im Rahmen einer Induktionstherapie, um einen initial nicht operablen Tumor zu verkleinern, adjuvant nach erfolgter Tumorsektion oder als palliatives Verfahren bei disseminiertem Leberbefall in Form einer Chemoembolisation. Bei stark durchbluteten Tumoren wie dem HCC oder kolorektalen Lebermetastasen konnte ein gutes Ansprechen auf oben genannte Therapie beobachtet werden. Alternativ besteht die Möglichkeit der Chemodauerinfusion bei weniger gut durchbluteten Läsionen [3].

Hepatogene Metastasen anderer Entitäten denn des kolorektalen Karzinoms haben bislang für diese Form von Therapie keine Empfehlung aufgrund des unterschiedlichen Metastasierungsmusters. Hier sollte individuell für jeden Patienten entschieden werden [3].

Die strahlentherapeutische Behandlung von Lebertumoren ist gleichwertig zu sehen mit anderen nicht-invasiven Techniken [4]. Mittels Radiotherapie behandelte Tumoren wiesen je nach Literaturquelle lokale Kontrollraten bis 80% auf [5] [6] [7] [8] [9].

Hier sollte vor Beginn der Bestrahlung darauf geachtet werden, dass nach Abschluss derselben mindestens 30% gesundes Leberrestgewebe vorhanden ist, um die potentiell auftretenden Strahlenreaktionen kompensieren zu können [10].

Die Bestrahlungsform betreffend stehen hier zum einen eine einzeitige Bestrahlung mit Applikation einer hohen Dosis, die so genannte Radiochirurgie, zur Verfügung; zum anderen kann auch eine geringere Dosis an in der Regel drei Tagen appliziert werden, die sogenannte hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie. Diese wird möglich durch genaue Lokalisation des Herdes mittels ausführlicher Diagnostik und, im Falle der Leberstrahlentherapie, Einsatz einer Diaphragmaplatte zur Verminderung der Atemverschieblichkeit der zu bestrahlenden Region. Der Vorteil dieser Therapie ist, dass es zu schweren Toxizitäten oder radiogenen Spätschäden kommt. Schließlich besteht noch die Möglichkeit der konventionell fraktionierten Bestrahlung, wobei auch hier niedrige Dosen zum Einsatz kommen, die aber über mehrere Tage und nicht im stereotaktischen Rahmen appliziert werden. Auch in der Schmerztherapie bzw. im Rahmen der Palliation ist die Radiotherapie eine gute Therapieoption.

### 1.1.2 Rezidive gynäkologischer Tumoren

Jedes Jahr erkranken in Deutschland 6200 bis 7100 Frauen an einem Zervixkarzinom [11]. Den häufigsten gynäkologischen Tumor der Frau stellt das Korpuserkarzinom mit ungefähr 11 300 Neuerkrankungen pro Jahr dar. Dieses wird mit steigender Inzidenz am häufigsten in Nordeuropa und -amerika, weniger in Südeuropa, Lateinamerika, Asien und Afrika beobachtet [12] [13]. 85% der erkrankten Patientinnen können geheilt werden, die Mortalitätsraten sind rückläufig [14].

Eine Einteilung erfolgt in drei Typen: 1. endometrioides Korpuserkarzinom (Typ 1; 80-85%; östrogensensitiv), 2. serös-papilläres/klarzelliges Karzinom (Typ 2; ca. 10%; ungünstige Prognose; nicht östrogensensitiv) und 3. hereditäres Korpuserkarzinom (Typ 3; meist Assoziation mit HNPCC/Lynch-Syndrom; meist jüngere Frauen betroffen) [15].

Hauptrisikofaktoren im Allgemeinen sind das Vorliegen einer Adipositas, eines Diabetes mellitus, niedriger Parität, einer frühen Menarche und späten Menopause, lang andauernder Anovulation (polyzystisches Ovarialsyndrom) oder einem östrogenproduzierenden Ovarialtumor. Darüber hinaus kommt es im Rahmen des

Lynch-2-Syndroms neben den hereditären, nicht-polypösen kolorektalen Karzinomen, zu einer tumorösen Beteiligung des Endometriums. Exogene Risikofaktoren sind die nicht-zyklische alleinige Östrogensatztherapie sowie eine Therapie mit Tamoxifen [16]. Einen Risiko-senkenden Einfluss auf die Entstehung eines Korpuskarzinoms haben Multiparität, Sport, orale Kontrazeptiva und langfristig sojahaltige Ernährung.

Histologisch werden nach der WHO-Klassifikation drei Gruppen von Korpuskarzinomen unterschieden: 1. endometriales Adenokarzinom (90%), 2. kleinzelliges Karzinom (10%) und 3. Sarkome (selten) [17].

Im Falle des Zervixkarzinoms werden histologisch drei Gruppen unterschieden: 1. das Plattenepithelkarzinom (80-90%), 2. das Adenokarzinom (7-10%), 3. das Sarkom oder andere Histologien (3%). Hauptrisikofaktor an einem Zervixkarzinom zu erkranken, ist der Humane Papillomavirus (99,7% aller Zervixkarzinome lassen in der PCR ein positives Ergebnis für HPV erkennen) [18].

Es existieren eine Vielzahl an prognostischen Faktoren, die herangezogen werden können, um Aussagen bezüglich Überleben, Tumorausdehnung und Fernmetastasierung treffen zu können [19] [20].

Zusammenfassend sind große Tumoren, niedriges Alter, ein niedriger Hb-Wert (→ Notwendigkeit einer Transfusion), Lymphknotenmetastasen (pelvin und/oder paraaortal) und ein hohes Grading ungünstige Prognosefaktoren [21] [22]. Hinsichtlich der Therapie mittels Bestrahlung sind die prognostischen Faktoren und ihre Bedeutung für die weitere Entwicklung der Erkrankung in einer Tabelle zusammengefasst:

Autoren	Analyse/ Pat. (n)	lokale Kontrolle sinkt mit	Fernmetastasie- rung steigt mit	Überleben sinkt mit
Pedersen et al. (1995)	multiva- riate Analyse/ (424)	großem Tumor, jungem Alter der Patientin, niedrigem Hb-Wert, Split-course-Bestrahlung, hohem FIGO-Stadium	niedrigem Hb- Wert, hohem Grading, Split- course- Bestrahlung	niedrigem Hb- Wert, hohem Grading, Split- course- Bestrahlung, Adenokarzinom
Fyles et al. (1995)	multiva- riate Analyse/ (952)	hohem FIGO-Stadium, langer Behandlungsdauer, jungem Alter der Patientin, Vorliegen einer Transfusionsnotwendig- keit		hohes FIGO- Stadium, jungem Alter der Patientin, Vorliegen einer Transfusionsnot- wendigkeit, initial

				niedrigem Hb-Wert, Vorliegen eines Adenokarzinoms und andere Histologien
Kapp et al. (1998)	multivariate Analyse/ (189)	großem Tumor, niedrigem Hb-Wert	großem Tumor, niedrigem Hb-Wert, Vorliegen von pelvinen und paraaortale Lymphknotenmetastasen	großer Tumor, niedriges Hb, Vorliegen von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen
Lai et al. (1999)	multivariate Analyse/ (891)			großem Tumor, Vorliegen von pelvinen Lymphknotenmetastasen, einer parametralen Infiltration, Infiltrationstiefe in zervikales Stroma, hohem Grading
Logsdon u. Eifel (1999)	multivariate Analyse/ (983)	jungem Alter der Patientin, niedrigem Hb-Wert, Gewichtsverlust von über 10%, bds. pelvinem Lymphknotenbefall, großem Tumor, weiteren Lymphknotenmetastasen		

Tabelle 2: Prognostische Faktoren des Zervixkarzinoms bei Radiotherapie

Quelle: Radioonkologie Band 2:Klinik von Michael Bamberg, Michael Molls und Horst Sack von Zuckerschwerdt, 2.Auflage 2009, Cervix uteri, Th. Herrmann, A. Reinhaller, R. Pötter, S. 569

Zu den Prognosefaktoren des Korpuserkarzinoms, auch bei dieser Entität spielen diese eine entscheidende Rolle hinsichtlich des Therapiekonzeptes, zählen das Tumorstadium mit der genauen Analyse der Infiltrationstiefe, die uterine und extrauterine Ausbreitung, ein Befall der Lymphknoten sowie eine peritoneale Aussaat und der Differenzierungsgrad.

Die Klassifikation des Korpuserkarzinoms erfolgt, nach der TNM- oder der FIGO-Klassifikation:

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Beschreibung/Kriterien
---------------	--------------	------------------------

T0			kein Anhalt für Primärtumor
Tix	0		Carcinoma in situ
T1	I		Tumor begrenzt auf Korpus uteri/und oder Zervixdrüsenbefall
T1a		IA	Tumor begrenzt auf Endometrium oder <50% des Myometriums infiltriert
T1b		IB	Tumor infiltriert > 50% des Myometriums
T2	II		Zervixstromabefall
T3 und/oder N1	III		Ausbreitung jenseits des Uterus auf das Becken
T3a		IIIA	Ausbreitung auf Uterusserosa und/oder Adnexe
T3b		IIIB	Befall der Vagina und/oder Parametrien
N1		IIIC	Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIC1 positive pelvine Lymphknoten</li> <li>• IIIC2 positive paraaortale Lymphknoten mit/ohne positive pelvine Lymphknoten</li> </ul>
T4	IV		Infiltration der (nichtgenitalen) Nachbarorgane und/oder Fernmetastasen
		IVA	Blasen- und/oder Rektumschleimhaut infiltriert
M1		IVB	Fernmetastasen und/oder Ausbreitung in Bauchhöhle und/oder inguinale Lymphknoten

Stadieneinteilung/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach FIGO (2009) Änderungen zur alten Einteilung: Zusammenfassen des Stad. Ia und Ib, Ic wird zu Ib; Wegfalls des Stad. IIIa1; Differenzierung zwischen positivem pelvinen und paraaortalen Lymphknotenbefall (Stad. IIIC1 und IIIC2) (Quelle: FIGO. J. Gynaecol. Obstet. 2009; 105:103-104)  
[www.ksb.ch/baden\\_d/Frauen\\_und\\_Kinder/Dokumente-Frauen-und-Kinder/FHA-Artikel-Endometriumkarzinom-Update-2009-Teil-1.pdf](http://www.ksb.ch/baden_d/Frauen_und_Kinder/Dokumente-Frauen-und-Kinder/FHA-Artikel-Endometriumkarzinom-Update-2009-Teil-1.pdf)

Die Therapie des Korpuskarzinoms erfolgt entsprechend des vorliegenden FIGO-Stadiums. Die Therapie der Wahl im Stadium I bis III ist ein operatives Verfahren (abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie). Hinsichtlich des intraoperativen Stagings muss darüber hinaus eine Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten erfolgen. Die OP in den Stadien III und IVA kann in den meisten Fällen nicht kurativ erfolgen. Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine im Ausmaß angemessene Lymphknotenresektion bei Lk-Befall, eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 51% auf 72% zur Folge hat [12]. In Anlehnung an diese Ergebnisse empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft die Resektion von mindestens 15 pelvinen und zehn paraaortalen Lymphknoten.

Im Rahmen der mit 27 000 vom Korpuskarzinom betroffenen Patientinnen durchgeführten SEER-Analyse von Lee et al. (2007) konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mittels Radiotherapie eine deutliche Verbesserung der Lokalrezidivrate

und eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen in den Stadien IC und II/IV darstellt. Zudem konnte durch die neue Bestrahlungstechnik mittels IMRT die Rate der postradiotherapeutischen Nebenwirkungen deutlich gesenkt werden. Die folgenden Tabellen zeigen die Indikationen für eine Strahlentherapie in Bezug auf das vorliegende Stadium ohne und mit systematischer Lymphonodektomie.

Tumor Stadium/Grading	Strahlentherapie
pT1a, G1/2 und pT1b, G1, Nx/cN0	keine adjuvante Therapie
pT1b, G2, Nx/nN0	Brachytherapie der Vagina
falls ein sekundäres komplettes operatives Staging nicht möglich ist:	
pT1a, G3 und pT1b, G3, Nx/cN0	Brachytherapie der Vagina, eine zusätzliche Teletherapie kann erwogen werden
pT1c, pT2, Nx/cN0	Teletherapie und/oder Brachytherapie
pT3/4, Nx/cN0 sowie alle cN1	Teletherapie und/oder Brachytherapie und/oder Chemotherapie
seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie und/oder Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Tabelle 4: Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation ohne systematische Lymphonodektomie  
(Quelle: Radioonkologie Band 2: Klinik von Michael Bamberg, Michael Molls und Horst Sack von Zuckerschwerdt, 2. Auflage 2009, Corpus uteri, M. Bamberg, E.-M. Grieschke, N. Weidner, D. Wallwiener S.607)

Tumor Stadium/Grading	Strahlentherapie
pT1a, G1/2, pT1b, G1, pN0	keine adjuvante Therapie
pT1a, G3, pT1b, G2/3, pT1c, pT2, pN0	Brachytherapie der Vagina
pT3, pT4, pN0 oder pN1	Teletherapie und/oder Brachytherapie und/oder Chemotherapie
seröse und klarzellige Karzinome	Teletherapie und/oder Brachytherapie und/oder Chemotherapie

Tabelle 5: Indikationen für eine adjuvante Strahlentherapie nach Hysterektomie mit bilateraler Adnexexstirpation mit systematischer Lymphonodektomie (15 pelvine und 10 paraaortale LK)  
(Quelle: Radioonkologie Band 2: Klinik von Michael Bamberg, Michael Molls und Horst Sack von Zuckerschwerdt, 2. Auflage 2009, Corpus uteri, M. Bamberg, E.-M. Grieschke, N. Weidner, D. Wallwiener S.602-619)

Bei Inoperabilität ist es möglich die strahlentherapeutische Behandlung auch als Primärtherapie durchzuführen. In den Stadien I bis III kann eine kombinierte Tele- und

Brachytherapie, eine alleinige perkutane Strahlentherapie oder eine Afterloadingtherapie erfolgen. Im Stadium IV ist die homogene Radiotherapie des Beckens Mittel der Wahl [23] [24].

Das Zervixkarzinom wird ebenfalls nach FIGO bzw. TNM klassifiziert:

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Kriterien/Beschreibung
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
T1	I	Zervixkarzinom begrenzt auf Uterus
T1a	IA	invasives Karzinom, ausschließlich mikroskopisch diagnostiziert
T1a1	IA1	Tumor mit Stromainvasion von 3 mm oder weniger und 7 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung
T1a2	IA2	Tumor mit Stromainvasion von mehr als 3 mm, aber nicht mehr als 5 mm und 7 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt oder mikroskopische Läsion > T1a2/IA2
T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion von mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T2a	IIA1	Infiltration der oberen 2/3 der Vagina, ohne Infiltration des Parametriums, < 4cm in größten Ausdehnung
	IIA2	> 4cm in größten Ausdehnung
T2b	IIB	mit Infiltration des Parametriums
T3	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor befällt das untere Drittel der Vagina
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
T4	IVA	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVB	Fernmetastasen

Tabelle 6: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

(Quelle: Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105(2):103-4, 2009. [PMID: 19367689]; Mutch DG: The New FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium, and sarcomas. Gynecol Oncol 115:325-328, 2009; www.medscape.com/viewarticle/722721)

In Deutschland liegt der therapeutische Schwerpunkt, wie er in den aktuellen AWMF Leitlinien zur Therapie des Zervixkarzinoms von 2004 festgelegt ist, auf einer chirurgischen Therapie. Im Jahr 2001 veröffentlichten französische und englische

Onkologen im Rahmen des „SOR-Projekts“ („Standards, Options and Recommendations“) Empfehlungen für evidenzbasierte Therapieabläufe bei Zervixkarzinomen. Hier stellt das Tumolvolumen, besonders bei niedrigen Tumorstadien, die wichtigste prognostische Größe dar (Tumor größer oder kleiner als 4cm). Bei Tumoren kleiner 4cm, sind Chirurgie, Strahlenbehandlung und eine Kombination von OP mit adjuvanter Radiotherapie therapeutisch gleichwertig [18].

Es folgt nun eine Zusammenfassung der jeweiligen FIGO-Stadien (siehe Tabelle 5) und der entsprechenden vom „SOR-Projekt“ empfohlenen Therapie (gemäß FIGO-Klassifikation vom Jahre 2003):

**IA1** alleinige Konisation, evtl. Hysterektomie und Lymphadenektomie, je nach Invasionstiefe

**IA2** Hysterektomie und pelvine Lymphadenektomie oder eine Kombination aus OP und adj. Radiotherapie (externe Radiotherapie + Brachytherapie)

**IB bis IIB (Tumorgröße < 4 cm)** Festlegen des therapeutischen Vorgehens je nach Lymphknotenstatus [25]

**negativer Lymphknotenstatus** OP (erweiterte Radikal-OP nach Wertheim-Meigs Okabayachie)

**positiver Lymphknotenstatus** OP + Lymphadenektomie + adjuvante Radiochemotherapie. Die Radiochemotherapie zeigte überzeugende Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des Überlebens sowie des progressionsfreien Überlebens. Darüber hinaus konnte ein Anstieg der lokalen Kontrolle und eine Reduktion der Fernmetastasierung erzielt werden.

**IB bis IIB (Tumorgröße  $\geq$  4cm, keine Infiltration des Parametriums und der paraaortalen Lymphknoten)** Radiochemotherapie (externe Radiotherapie + Brachytherapie) + Hysterektomie nach sechs bis acht Wochen, je nach Vorliegen eines Resttumors

In diesen Stadien ist, im Gegensatz zu Stadien mit einer Tumorgröße kleiner 4cm, ein bestehender Lymphknotenbefall prognose- und therapieentscheidend.

**IIB (mit parametranem Befall) und alle Tumoren im Stadium III bis IVA**

Radiochemotherapie mit Bestrahlung der befallenen Lymphknoten

In diesen Stadien einschließlich aller sonstigen ausgedehnten Stadien wird ein chirurgisches Vorgehen auch mit neoadjuvanter Radiochemotherapie außerhalb von Studien nicht empfohlen [18].

**Brachytherapie bei Zervixkarzinom** bei Vorliegen von kleinen Tumoren (Tumorgröße < 4cm, bis Stadium IIB), auch als Primärtherapie, bei Vorliegen von größeren Tumoren wesentliche Ergänzung der lokalen Therapie

### **Das Korpuskarzinomrezidiv**

In ca. 25% der Korpuskarzinome (alle Stadien berücksichtigt) kommt es in 70% innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapieabschluss zum Auftreten von Rezidiven oder Metastasen. 50% der Rezidive sind lokalisiert in der Scheide oder dem Becken, Fernmetastasen zumeist in Knochen oder Gehirn. Ungefähr 10% der Patientinnen entwickeln im Laufe ihrer Krankengeschichte Zweitumoren wie zum Beispiel gastrointestinale oder Mammatumoren. Je früher Rezidive diagnostiziert werden können, desto höher liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (zwischen 40% und 50%) nach erneuter Operation und/oder Strahlentherapie. Hingegen sind der Großteil weit fortgeschrittener Rezidive, vor allem Scheidenrezidive, pelvine oder paraaortale Lymphknoten- oder Beckenwandrezidive, therapeutisch nicht beherrschbar. Hier ist in der Strahlentherapie eine wirksame palliative Therapieform gegeben, auch hinsichtlich der Reduktion tumorbedingter Schmerzen.

### **Das Zervixkarzinomrezidiv**

Das Auftreten von Zervixkarzinomrezidiven ist abhängig von den vorliegenden prognostischen Parametern und liegt, je nach Studienlage, bei einer Häufigkeit von bis zu 30% [26]. Häufige Primärsymptome sind, abhängig von deren Lokalisation, die Trias bestehend aus Beinödemen, Hydronephrose und ischialgiformen Schmerzen.

Zur Verfahrenswahl werden drei verschiedene Zustände unterschieden [18]:

1. Vorliegen eines zentralen Rezidivs - Scheidengrund (postoperativ); Scheide, Zervix, proximale Parametrien (nach definitiver Strahlentherapie):

Grundsätzlich kommen Verfahren in Frage wie ein chirurgischer Eingriff, eine Tele- oder Brachytherapie sowie in Einzelfällen eine erneute perkutane Bestrahlung, wobei hier die Toleranzdosen der betroffenen Organe berücksichtigt werden müssen.

2. das Rezidiv an der Beckenwand - die häufigste Form der Zervixkarzinomrezidive [27]:

Bei kleinem Befund: operative Therapie, alternativ Bestrahlung in Dosen von höchstens 30 bis 40 Gy, auch bei Vorbestrahlung, und additiv eine chemotherapeutische Behandlung [28] oder eine Therapie mittels Hyperthermie [29] [30].

3. Rezidive in den paraaortalen Lymphknoten:

Hier handelt es sich eher um einen Progress außerhalb des kleinen Beckens als um eine Rezidivsituation [26]. Oft liegen gleichzeitig Fernmetastasen vor [31]: in der Lunge (21%), den paraaortalen Lymphknoten (11%), dem Mediastinum, den supraklavikulären Lymphknoten, den Knochen und der Leber [32]. Bei Auftreten von Metastasen nach jahrelanger Rezidivfreiheit besteht häufig lediglich die radiochemotherapeutische Behandlung im palliativen Therapierahmen mit Dosen von 40 bis 50 Gy. In seltenen Fällen kann diese auch in kurativer Absicht erfolgen, wenn zum Beispiel keine weiteren Fernmetastasen vorliegen.

Grundsätzlich ist die Prognose bei Patientinnen mit Zervixrezidiven ungünstig.

Nach Sasaoka et al. 2001 besteht eine Überlebenszeit von 11 Monaten bei Rezidiven und

18,9 Monaten bei Vorliegen von Fernmetastasen.

Eine Besonderheit dieses Patientenkollektives sowohl bei Patientinnen mit der Diagnose eines Primärtumors als auch bei Auftreten eines Rezidivs, besteht in der psychoonkologischen Beratung im Rahmen der Nachsorge [33].

### 1.1.3 Das Rektumkarzinomrezidiv

Auch hier erfolgt eine kurze Beschreibung der therapeutischen Herangehensweisen bei der Diagnose eines Rektumkarzinoms mit anschließender Erläuterung der Rezidivtherapie.

Jedes Jahr werden ungefähr 17 000 Rektumkarzinome neu diagnostiziert [34]. Bis zum Jahr 2007 betrug die 5-Jahres-Lokalrezidivrate (Studie mit 1557 Patienten) [35]

15% nach R0-Resektion.

Die molekularen Mechanismen und Risikofaktoren, die sowohl zu rektalen als auch zu Kolontumoren führen, sind zu einem großen Teil bekannt. Unter anderem sind dies: chromosomale Instabilitäten, Mikrosatelliteninstabilität, die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die Hamartom-Polyposis-Syndrome (Gardner-, Peutz-Jeghers- und Cowden-Syndrom) sowie das Lynch-Syndrom. Weitere gesicherte Risikofaktoren sind: chronisch entzündliche Darmerkrankungen (z.B.: Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn), Pfeifen- oder Zigarettenrauch und Asbestbelastung, faser- und ballaststoffarme Ernährung sowie Bewegungsmangel. Die chirurgische Therapie steht bei der Diagnose eines Rektumkarzinoms im Vordergrund. Die Radikalität bzw. der Umfang der Operation richtet sich nach der Lokalisation des Tumors (Beziehung zu Linea dentata und dem Levatorschenkel), der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion. Diese Parameter bedingen eine ausgiebige prätherapeutische Diagnostik: die digitale-rektale Untersuchung, starre Rektoskopie, Endosonografie, MRT- bzw. CT-Diagnostik u.a. beinhaltend. Die kurative Therapie beinhaltet die Resektion des Primärtumors in Kombination mit einer partiellen (bei Befall des oberen Rektumdrittels) bzw. kompletten (bei Befall des mittleren und unteren Rektumdrittels) Entfernung des Mesorektums und Anlage eines protektiven Stoma. Hier stehen drei operative Verfahren zur Auswahl: 1. Die tiefe anteriore Rektumresektion, 2. Die abdomino-perineale Rektumexstirpation sowie 3. Die intersphinktale Rektumresektion (= abdominoperanale Rektumexstirpation) [36]. Die komplette Entfernung des Primarius ist immer primäres Ziel zur Vermeidung der Rezidiventstehung.

Die Lokalrezidivrate betreffend werden folgende Faktoren diskutiert, die diese beeinflussen sollen: die Stadienverteilung nach UICC, der Malignitätsgrad, das Operationsverfahren [37], die Eindringtiefe und die Beteiligung von Lymphknoten [38] [39] [40]. Tumorfreiheit der Resektatränder [41] [42] [43], inadäquate Lymphknotendissektion sowie nicht vollständig durchgeführte Resektionen des Mesorektums sind weitere das Auftreten eines Rezidives bestimmende Prognosefaktoren [44].

Die folgende Tabelle zeigt die Rate von Lokalrezidiven, die innerhalb verschiedener Studien eruiert wurde (aus: Therapie des Lokalrezidivs nach Rektumkarzinom, H.G.Hempfen, H.R. Raab, Chirurg (2009) 80:311-315):

	<b>Referenz</b>	<b>Stadium</b>	<b>Anz.</b>	<b>Lokal-rezidivrate</b>	<b>OP ja/nein</b>	<b>neoadj./adj. Therapie</b>
Schweden 1997	[45]	alle	557	23%	1)	neoadjuvant
Norwegen 1997	[46]	II – III	70	30%	2)	adjuvant
EORTC 1997	[47]	II – III	88	34%	Ja	adjuvant
Dutch Trial 2001	[44]	alle	875	11%	3)	neoadjuvant
German Rectal Cancer Study Group 2004	[48]	II – III	421	6%	Ja	4)

Tabelle 7: Lokalrezidivrate mit Angaben zur operativen Therapie und zum Bestrahlungszeitpunkt (neoadjuvant/adjuvant) innerhalb verschiedener Studien

1) der 1. Teil der Studienteilnehmer mit resektablem Rektumkarzinom erhielt eine neoadj. RT mit anschließender OP, der 2. Teil wurde ausschließlich operiert

2) der 1. Teil ausschließlich OP, der 2. Teil OP mit adj. Radiotherapie

3) der 1. Teil neoadj. RT mit anschl. TME, der 2. Teil ausschließlich TME

4) der 1. Teil wurde neoadjuvant, der 2. Teil adjuvant mittels Radiochemotherapie behandelt

(Quelle: Lokalrezidivrate in Kontrollgruppen randomisierter Studien zur prä- und postoperativen Radiochemotherapie für das Rektumkarzinom seit 1997)

Hinsichtlich der Risikofaktoren für ein Rezidivaufreten spielen neben dem Tumorstadium des Primärtumors bei Initialtherapie das Geschlecht und die Tumorlokalisierung eine Rolle, wobei das männliche Geschlecht und eine tiefe Tumorlokalisierung als ungünstig gelten. Häufig sind die Rezidive lokalisiert im hinteren zentralen Becken [49].

Zur Vermeidung des Rezidivs wird in Abhängigkeit des UICC-Stadiums des Primarius die Indikation einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie im Rahmen der Primärtherapie gestellt. Aufgrund der niedrigen Lokalrezidivraten empfehlen die S3-Leitlinien im Stadium I die alleinige chirurgische Therapie [36]. Bei Rektumkarzinomen im Stadium II und III ist eine neoadjuvante

Radiotherapie oder Radiochemotherapie angezeigt, wobei letzterer der Vorzug zu geben ist. Weitere Indikationen für eine Radiochemotherapie liegen vor zum Beispiel bei onkologisch zunächst nicht resektablen Tumoren sowie bei dem Wunsch nach Sphinktererhalt [50] [51]. Vergleiche prä- zu postoperativer RChT zeigen Lokalrezidivraten von 6 vs. 13%. Kommt diese Therapieform präoperativ zum Einsatz, zeigen die Patienten deutlich weniger 3- bis 4-Grad Toxizitäten: 27% vs. 40% bei postoperativer RChT. Darüber hinaus kann eine postoperativ angewendete RChT das Auftreten von Fernmetastasen von 46% ohne auf 28,8% mit RChT minimieren [52]. Für Karzinome im UICC-Stadium IV existiert keine Standardempfehlung. Bei Vorliegen von irresektablen Fernmetastasen wird eine systemische Kombinationschemotherapie oder alternativ eine intensivierte Kombinationschemotherapie im Rahmen der Radiochemotherapie empfohlen [36]. Bei der Frage nach der Indikation einer adjuvanten Therapie ist das Vorliegen einer neoadjuvanten Therapie mit entscheidend. Erfolgte keine neoadjuvante Therapie ist im Stadium II und III sowie bei R1-Situationen eine adjuvante Chemoradiation indiziert, da hierdurch eine Senkung der Lokalrezidivrate und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden kann [36]. Die Radiochemotherapie sollte vier bis sechs Wochen postoperativ beginnen, wobei die Bestrahlung zeitgleich zu den ersten beiden bzw. den letzten beiden Chemotherapiezyklen erfolgen sollte. Regime der Wahl ist eine Monochemotherapie mit 5-FU. Eine alleinige Radiotherapie würde zwar die Lokalrezidivrate senken, hätte aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben und findet somit nur in Situationen Anwendung bei denen Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie vorliegen [36]. Liegt bereits eine neoadjuvante Therapie vor, ist die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU als Monotherapie oder in Kombination, 5-FU mit Folinsäure, zu stellen. Diese Indikation liegt absolut unabhängig vom postoperativen Tumorstadium vor [36].

Bezüglich der Therapiestrategien das Rektumrezidiv betreffend zeigt dieses eher eine schlechte Prognose hinsichtlich eines erfolgreichen Therapierens. Nur wenn das Rezidiv ohne weiteren systemischen Befall vorliegt, ist es realistisch eine Kuration anzustreben [53]. Eine erneute Operation ist vor allem in Situationen nach vorangegangener Bestrahlung erstrebenswert. Die Operation günstig beeinflussende Faktoren sind

mediokaudal gelegene Rezidive, nicht an Nachbarstrukturen fixierte Rezidive und intraluminale Tumoren.

Indikationen zur operativen Therapie bestehen bei der Möglichkeit einer R0-Resektion, aber auch bei großem Leidensdruck der Patienten aufgrund der mit dem Tumor einhergehenden Symptomatik: nekrotischer Tumorzerfall oder Fistelbildung.

Bei Vorliegen dieser wird ein palliativer Therapieansatz gewählt [54]. Im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes steht vor allem eine Reduktion der Schmerzen im Vordergrund die mittels Radiotherapie ab einer Bestrahlungsdosis von 30 Gy erreicht werden kann. Hier existiert eine direkte Beziehung zwischen Strahlendosis und Zeit der Schmerzfreiheit [55].

Hinsichtlich der posttherapeutischen Komplikationen und Nebenwirkung spielt die Tatsache, dass es sich um die Therapie eines Rezidivs handelt, eine grundlegende Rolle, denn meist ist der Patient bereits umfassend vorbehandelt. Diesbezüglich wurde unter anderem festgestellt, dass eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis die über 60Gy hinausgeht, Nebenwirkungen häufiger auftreten lässt [56]. Um die unter Nebenwirkungen leidenden Patienten möglichst schnell einer adäquaten Therapie zuführen zu können, wird die regelmäßige Nachsorge empfohlen. Allerdings wurde in Studien nachgewiesen, dass bezüglich des Follow-ups keine Verbesserung des Überlebens bei regelmäßiger Nachsorge nach kurativem Therapieansatz resultiert [57] [58].

Das Überleben nach Rezidivtherapie wird allerdings stark negativ beeinflusst durch ein synchrones Vorliegen von Fernmetastasen [59] [60] [61].

## **1.2 Die stereotaktische Strahlentherapie**

„Unter dem Begriff „stereotaktische Strahlentherapie“ werden heute ganz allgemein konforme Bestrahlungstechniken zusammengefasst, die eine geometrisch präzise Applikation der Strahlendosisverteilung auf ein räumlich abgegrenztes Zielvolumen ermöglichen und gleichzeitig durch einen steilen Dosisabfall zum gesunden Gewebe hin charakterisiert sind.“ [62]

Die stereotaktische Strahlentherapie umfasst folgende Gebiete:

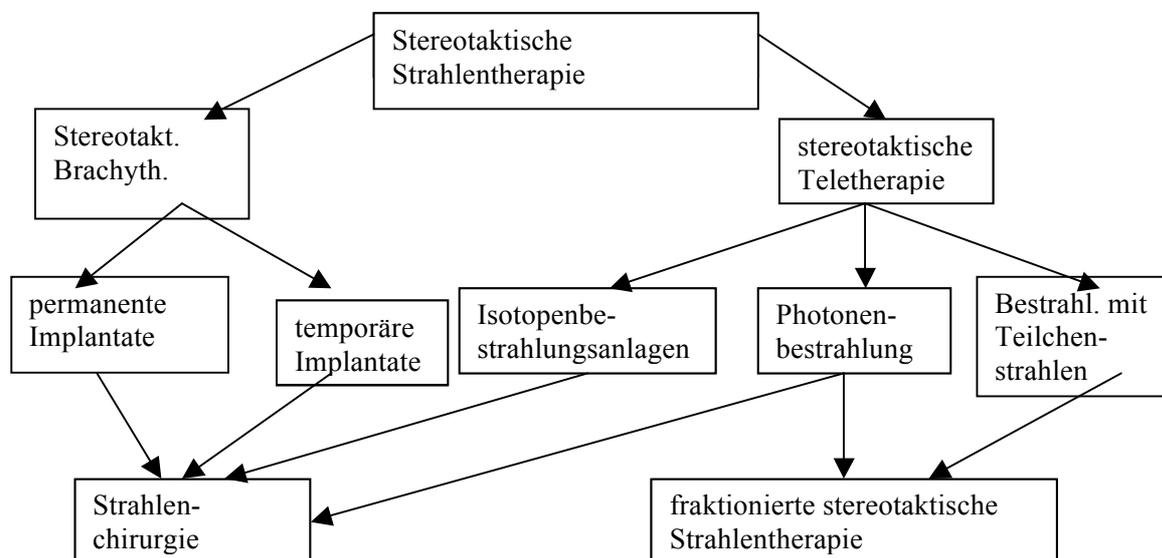


Abbildung 1: Die Gebiete der stereotaktischen Strahlentherapie

(Quelle: RADIOONKOLOGIE, Grundlagen, herausgegeben von M. Bamberg, M. Molls & H. Sack, Zuckschwerdt Verlag, 2. Auflage, 2009)

## 1.2.1 Bestrahlungstechniken

### 1.2.1.1 Die stereotaktische Bestrahlung [63]

Die stereotaktische Radiotherapie kann sowohl als Primärtherapie als auch in Form eines Boosts additiv nach vorausgegangener konventioneller Bestrahlung durchgeführt werden. Die Bestrahlung erfolgt hypofraktioniert und hochdosiert, das heißt in Einzeldosen und mit einer Gesamtdosis von bis zu 26 Gy und mehr. Diese therapeutische Vorgehensweise ermöglicht eine Steigerung der maximal tolerierten Dosis um ein Vielfaches bei gleichzeitiger Verringerung der durch die Strahlung abgetöteten nicht-tumorösen Körperzellen. Im Gegensatz zur konventionellen Bestrahlung arbeitet man bei der stereotaktischen hypofraktionierten Hochdosisbestrahlung mit inhomogenen Dosisverteilungen. Die Dosierung bezieht sich dabei dann zum Beispiel auf die zielvolumenumschließenden 65% oder 80%. Dadurch wird die Dosis zentral um ca. 50% erhöht, wodurch eine weitere Steigerung der Therapieeffektivität erzielt wird.

Voraussetzung für die Bestrahlung in Form der stereotaktischen Radiotherapie ist die Kenntnis über die genaue Lage und Größe des Zielvolumens. Zur Bestimmung dieser Werte wird zu Beginn der Bestrahlungsplanung ein CT in Bestrahlungsposition angefertigt zur Bestimmung der genauen Lokalisation bzw. Definition des Planungszielvolumens (sog. Planungs-CT). Mit Hilfe dieser als CT-Scans digital gespeicherten Aufnahmen wird eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung möglich. Es erfolgt die schichtweise Definition des zu behandelnden Volumens:

GTV: das gross-tumor-volume umfasst den makroskopisch sichtbaren Tumor

CTV: das clinical-tumor-volume umfasst die mikroskopischen Tumorausläufer

ITV: das internal-tumor-volume schließt Bewegungen des Tumors zum Beispiel durch Atmung mit ein

PTV: das planning-tumor-volume schließt Sicherheitsabstände ein, um Lagerungsunsicherheiten auszugleichen

Während man sich im Rahmen der Festlegung des PTV bei der konventionellen Bestrahlung an anatomischen Landmarken innerhalb des Patienten orientiert (dabei müssen in einigen Fällen erhebliche Sicherheitsabstände im gesunden Gewebe mit eingerechnet werden), bezieht sich die Zielpunktdefinition bei der stereotaktischen Bestrahlung auf ein Koordinatensystem um den Patienten. Diese Tatsache verdeutlicht die große Bedeutung der präzisen Lagerung des Patienten und vor allem der Reproduzierbarkeit der Lagerung. Dieses stereotaktische Koordinatensystem basiert auf dem von dem französischen Mathematiker und Philosophen Rene Descartes beschriebenen mathematischen Prinzip, welches erlaubt, jeden Punkt im Raum über seine Beziehung zu drei Ebenen zu definieren (Cartesianisches Koordinatensystem). Diese drei Ebenen wiederum treffen in einem gemeinsamen Punkt im rechten Winkel aufeinander, dem sogenannten Isozentrum. Dieses Konzept nach Descartes ist ebenfalls die Basis für die Identifikation eines stereotaktischen Zielpunktes durch die drei Koordinaten antero-posterior, lateral und vertikal. Nach Definition der Lage des Zielvolumens wird dieses in Bezug gesetzt zum Isozentrum des Bestrahlungsgerätes. Die Bestrahlung an sich erfolgt nach dem Prinzip der 3-dimensionalen, konformalen Bestrahlung. Hier befindet sich das zu bestrahlende Gewebe im Achsenschnittpunkt der Strahlen. Darüber hinaus wird das Bestrahlungsfeld der Form des Zielvolumens mit

Hilfe von Bleibenden bzw. mittels der im Multileafkolimator integrierten Blenden, angepasst. Bei der stereotaktischen Bestrahlung spielen vor allem die Lageänderung der zu bestrahlenden Läsion durch die Atembewegung oder die unterschiedliche Darmfüllung eine Rolle. Um den Körper während der Bestrahlung zu fixieren bzw. unwillkürlichen Bewegungen vorzubeugen, wurde von I. Lax und H. Blomgren am Karolinska-Hospital in Stockholm ein sogenannter „Stereotactic BodyFrame“ entwickelt. Durch die Fixierung des Körpers in diesem stereotaktischen Rahmen wird die angestrebte Reproduzierbarkeit und Präzision der Zielpunktdefinition ebenfalls gewährleistet. In der Strahlenklinik der Universität Würzburg wurde dieses Immobilisationssystem im November 1997 eingeführt und 2005 schließlich durch die Bildgesteuerte Strahlentherapie ersetzt [64] [65] [10] [7] [5].

Ein weiteres einfaches aber sehr wirkungsvolles Mittel, um die Atembewegung während der Bestrahlung von zum Beispiel Lebermetastasen zu minimieren, ist die Diaphragmaplatte.

#### 1.2.1.2 Bildgesteuerte Bestrahlung

Die bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT - Image-guided Radiotherapy) stellt eine wissenschaftliche und technische Entwicklung der positionsgenauen Bestrahlung dar. Sie ermöglicht die Kontrolle der Tumorlokalisierung und soweit erforderlich die Korrektur der Patientenlagerung kurz vor oder auch während der Bestrahlung, wodurch eine zielgenaue Applikation der Strahlen und das Arbeiten mit komplexen Dosisverteilungsmustern und steilen Dosisgradienten zwischen Tumor und Risikoorgan gewährleistet wird [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72].

Die Tatsache, dass eine gute Patientenimmobilisation (z.B. mittels BodyFix oder Diaphragmaplatte) keine Bestrahlungsgenauigkeit garantiert [73], verdeutlicht um ein Weiteres die innovativen Vorteile der IGRT. Der Anspruch an das bildgebende Element des IGRT-Gerätes ist eine 3D-Darstellung von Weichteilen und Tumorgewebe, da bei 2D-Verfahren Weichteiltumore nicht direkt dargestellt werden können [74] [67] [75].

Neue Technologien verbinden beides: das Bestrahlungsgerät und die Bildgebung. Auch die Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg arbeitet mit einem sogenannten ConeBeam-CT. Dabei handelt es sich um einen Linearbeschleuniger mit integriertem CT. Vor Beginn der Bestrahlung wird ein aktuelles CT-Bild mit der Lage

des Tumors sowie dem umgebenden Gewebe erstellt. Diese neu gewonnenen Daten werden verarbeitet, wobei der Linearbeschleuniger diese mit dem bereits vorliegenden Material vergleicht und gegebenenfalls Differenzen bezüglich der zu bestrahlenden Tumorlokalisation unmittelbar (online set-up) oder vor der nächsten Bestrahlungseinheit (offline set-up) korrigiert [66] [76]. Geräte, die im Rahmen der Image-guided Radiotherapy eingesetzt werden, sind unter anderem: Siemens ARTISTE Varian on-board images, Elekta Synergy XVI oder Siemens MVision [69] [77] [76].



Abbildung 2: Bild des ConeBeam-CT in der Strahlenklinik der Universität Würzburg

Die Indikation für die Bestrahlung mittels IGRT liegt immer dann vor, wenn Tumore bei der Bestrahlung ihre Position, Form oder ihr Volumen im Vergleich zur Bestrahlungsplanung ändern, z.B. Harnblase, Leber, Lunge u. a.

Zusammenfassend gilt, dass das Ausschöpfen des IGRT bzw. seiner Potentiale eine therapeutische Möglichkeit zur Verwendung hoher Bestrahlungsdosen bei minimalen Nebenwirkungen eröffnet.

### 1.2.2 Aktueller Stand des Wissens - die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

„Computeroptimierte inverse Bestrahlungsplanung“ oder „hochkonformierender Bestrahlungsplan“ sind Charakteristika der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie und Begriffe, die die Strahlentherapie des 21. Jahrhunderts prägen [78]. Diese Form von Strahlentherapie ermöglicht es, die Grenzen der noch weit verbreiteten 3D-konformalen Bestrahlung zu überwinden. Intensitätsmoduliert beschreibt die Möglichkeit, nicht nur die Feldbegrenzung sondern auch die Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes zu

modulieren. Die inverse Bestrahlungsplanung erlaubt darüber hinaus, anhand einer gegebenen Dosisverteilung die dazugehörige Feldanordnung zu ermitteln. All diese Charakteristika des IMRT ermöglichen einen besseren Schutz des, dem Bestrahlungsziel anliegenden gesunden Gewebes, wodurch die Rate der Nebenwirkungen um ein Weites reduziert werden kann. Die IMRT wurde ursprünglich in Deutschland entwickelt, die Behandlung als solche ist aber zur Zeit nur in wenigen Zentren etabliert [79].

Besonders bewährt hat sich die Intensitätsmodulierte Radiotherapie in der Re-Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen. Eine Herausforderung an das Bestrahlungsteam stellt hier die Nähe des Tumors zu den neuronalen Strukturen dar, die diesen häufig zirkulär umgeben. Erfahrungen haben gezeigt, dass besonders im Rahmen der palliativen Behandlungssituation die Re-Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen gekennzeichnet ist durch die sichere Durchführung der Bestrahlung sowie die gute Verträglichkeit der Therapie mit einer lokalen Kontrolle von über 90% im ersten Jahr nach Abschluss der Therapie [80].

Einschränkungen erfährt die IMRT bezüglich des noch nicht vollständig analysierten Einflusses von Dosisinhomogenität und Protrahierungseffekten auf Tumorkontrolle und Spätkomplikationen [81] [82] [83].

Aufgrund dessen sollte die Indikation zur radiotherapeutischen Behandlung mittels Intensitätsmodulierter Radiotherapie noch streng gestellt werden. Ein weiteres Charakteristikum der IMRT das es zu prüfen gilt, ist die Tatsache, dass zwar der Hochdosisbereich außerhalb des Zielvolumens erheblich gesenkt werden kann, aber aufgrund der größeren Zahl von Einstrahlrichtungen und Monitoreinheiten ein größerer Bereich des Körpers mit niedriger Dosis bestrahlt wird [84]. Man schätzt das dadurch bedingte Risiko zur Entstehung von Zweitneoplasien auf etwa ein Prozent [85]. Diese Tatsachen machen eine strenge, engmaschige postradiotherapeutische Kontrolle notwendig.

Herr Professor Scherer beschreibt in dem Artikel „100 Jahre Strahlentherapie - Bemerkungen zur Historie, Gegenwart und Zukunft ihrer Anwendung“, dass er in dem Einsatz von Radiosensitizern und -protektoren sowie in der Überwindung von Strahlenresistenzen der unterschiedlichen Tumorentitäten die zukünftigen Herausforderungen der Radiologie sieht [86].

### 1.3 Charakteristik der eigenen Arbeit

Vier verschiedene Tumorentitäten wurden ausgewählt, um innerhalb dieser retrospektiven Studie die klinischen Ergebnisse der Therapie mittels körperstereotaktischer Bestrahlung im Hinblick auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben, die lokale Kontrolle und das Auftreten von strahlenbedingten Nebenwirkungen zu evaluieren. Die Akten der für die Studie ausgewählten Patienten wurden nach folgenden Parametern gesichtet:

<p><b><u>Tumorlokalisation</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leber</li> <li>• Kolon</li> <li>• Rektum</li> <li>• Korpus</li> <li>• Zervix</li> <li>• andere</li> </ul>	<p><b><u>Bestrahlung des vorliegenden Tumors:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn und Ende</li> <li>• Einzel- und Gesamtdosis mit Anzahl der Fraktionen</li> <li>• Bestrahlungsvolumen (PTV, CTV, u. a.)</li> <li>• mit/ohne Boost</li> <li>• Isodose</li> <li>• Anzahl der Felder</li> <li>• Bauchpresse (ja/nein)</li> <li>• Art der Immobilisation (BodyFrame oder BodyFix)</li> <li>• Bestrahlung am Synergy (ja/nein)</li> </ul>
<p><b><u>Vorbehandlung des aktuellen Tumorleidens</u></b> (OP, Chemotherapie, Bestrahlung, u. a.)</p>	<p><b><u>Toxizität</u></b> (entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (2006))</p>
<p>Vorliegen <b><u>systemischer Erkrankungen</u></b> (Unterscheidung zwischen Lymphknotenbefall, Knochenmetastasen und viszeralen Metastasen)</p>	<p><b><u>Nachsorge:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum der letzten Kontrolle mit Angabe von lokaler bzw. systemischer Kontrolle</li> <li>• Todesursache</li> </ul>
<p><b><u>Primarius:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosedatum</li> <li>• Histologie mit Staging bzw. Stadium</li> <li>• Primärtherapie</li> </ul>	<p>Datum der <b><u>letzten Kontrolle</u></b> mit Angabe von lokaler und systemischer Kontrolle</p>

Tabelle 8: im Rahmen der Studie anhand Patientenakten ermittelte Parameter

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Datenerhebung

Für die retrospektive Arbeit wurden Patienten mit folgenden Tumorentitäten ausgewählt:

1. Lebertumoren (hepatozelluläres Karzinom und cholangiozelluläres Karzinom)
2. Lebermetastasen
3. Zervix- und Korpuskarzinom (Lokalrezidive)
4. Rektumkarzinom (Lokalrezidive)

Die Gruppen der Lebermetastasen und gynäkologischen Rezidivtumoren stellen die beiden größten Gruppen dar. Das Datenmaterial wurde in eine mit dem Programm Excel erstellte Maske übertragen. Darüber hinaus wurde neben den persönlichen Daten der Patienten auch nach Informationen über die Bestrahlung an sich, die Nebenwirkungen sowie die Nachsorge recherchiert. Der Zeitrahmen der rekrutierten Patientendaten bzw. der Beginn der jeweiligen Bestrahlungen liegt zwischen Dezember 1997 und Juli 2008.

#### 2.1.2 Patientencharakteristika

Die folgenden Tabellen zeigen zusammengefasst alle Patienten- und Therapiecharakteristika:

##### Primäre Lebertumoren:

Anzahl der Patienten	n = 4
HCC	n = 3
CCC	n = 1
Karnofsky-Index (Median/Spanne)	90%/70%-100%
Alter (Median/Spanne) (Jahre)	68/52-78
initial systemische Erkrankung	n = 1

<u>Primärtherapie</u>	
Operation	n = 0
Chemotherapie	n = 1
Radiotherapie	n = 3
<u>Bestrahlung (SBRT)</u>	
Dosis	3x10 Gy @ 65% n = 2
	3x12 Gy @ 65% n = 2
<u>PTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)</u>	266/81-772
<u>CTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)</u>	125/28-516
<u>mittlere Nachbeobachtungszeit</u>	12 Monate
<u>Anzahl verstorbene Patienten</u>	n = 3
<u>medianes Überleben</u>	7 Monate

Tabelle 9: Patientendaten Leberprimärtumore

Es wurde nach einer Zeit von drei Monaten nach Beginn der Bestrahlung bei einem Patienten ein Rezidiv nachgewiesen. Drei der vier Patienten verstarben nach jeweils zwei, sechs und 17 Monaten systemisch bedingt. Das mediane Überleben beider Histologien (CCC und HCC) betrug sieben Monate bei einer Gesamtzeitspanne von minimal zwei bis maximal 17 Monaten.

#### Lebermetastasen:

Insgesamt 45 Patienten mit 60 Läsionen wurden im Rahmen dieser Studie radiotherapeutisch behandelt.

Aus Gründen der übersichtlicheren Darstellung werden die relevanten Parameter in folgender Tabelle zusammengefasst:

<u>Anzahl der Patienten</u>	n = 45
<u>Anzahl der Läsionen</u>	n = 60
Karnofsky-Index (Median/Spanne)	90%/60%-100%
Alter (Median/Spanne) (Jahre)	60/15-80

initial systemische Erkrankung	n = 30
weitere systemische Erkrankung	n = 29

#### Primärtherapie

Operation	n = 40
OP + adj. Chemotherapie	n = 9
OP + adj. Radiatio	n = 4
OP + adj. Radiochemotherapie	n = 2
Chemotherapie	n = 5

#### Therapie der Metastase

Operation	n = 2
Chemotherapie	n = 58

#### Bestrahlung (SBRT)

Dosis	4 x 7 Gy @ 65% n = 1
	3 x 10/12,5 Gy @ 65% n = 45
	3 x 15 Gy @ 65% n = 3
	1 x 26 Gy @ 80% n = 6
	1 x 28 Gy @ 80% n = 1
	1 x 30 Gy @ 80% n = 4

PTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm) 102/20 - 445

ITV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm) 33/5-272

(nicht bei allen Patienten lagen Angaben bzgl. ITV vor)

CTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm) 47/2-314

mittlere Nachbeobachtungszeit 22 Monate

Anzahl verstorbene Patienten n = 31

medianes Überleben 15 Monate

Tabelle 10: Patientendaten Lebermetastasen

#### Es folgt nun eine Übersicht der Daten über das kolorektale Rezidiv:

Anzahl der Patienten	n = 8
Alter (Median/Spanne) (Jahren)	71/56-75
Rektumkarzinom	n = 7

Kolonkarzinom	n = 1
Karnofsky-Index (Median/Spanne)	90%/70%-90%
Intervall Primärtherapie bis Auftreten des Rezidivs (Median/Spanne) (Monate)	13/6-28
<u>Therapie des Primarius</u>	
Operation	n = 6
OP + neoadj. Radiotherapie	n = 1
OP + adj. Chemotherapie	n = 1
<u>Radiotherapie im Rahmen der Rezidivtherapie</u>	
Vorbelastung (Median/Spanne) (Gy)	50/27-59 n = 4
simultane Chemotherapie	n = 2
SBRT als Boost (Median/Spanne) (Gy)	46/40-50 n = 5
ausschließlich SBRT	n = 3
Dosis (SBRT)	3 x 5 Gy @ 65% n = 5 4 x 7 Gy @ 65% n = 1 5 x 7 Gy @ 65% n = 1 3 x 10 Gy @ 65% n = 1
PTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)	206/76-492
CTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)	88/42-308
<u>mittlere Nachbeobachtungszeit (Monate)</u>	34
<u>Anzahl verstorbene Patienten</u>	n = 6
<u>medianes Überleben (Monate)</u>	12

Tabelle 11: Patientendaten kolorektale Rezidivtumoren

Abschließend erfolgt eine Darstellung der Patienten, die wegen eines gynäkologischen Rezidivs therapiert wurden:

Anzahl der Patienten	n = 19
Alter (Median/Spanne) (Jahren)	56 / 27-87
Zervixkarzinom	n = 12
Korpuskarzinom	n = 7
Karnofsky-Index (Median/Spanne)	90% / 70%-100%

Intervall Primärtherapie bis Auftreten des Rezidivs (Median/Spanne) (Monate)	27 / 2-90
<u>Therapie des Primarius</u>	
Operation	n = 14
OP + adj. Radiotherapie	n = 3
OP + adj. Radiochemotherapie	n = 1
Radiatio	n = 1
<u>Radiotherapie im Rahmen der Rezidivtherapie</u>	
Vorbelastung (Median/Spanne) (Gy)	n = 7
simultane Chemotherapie	n = 4
SBRT als Boost (Median/Spanne) (Gy)	50 / 40-52 n = 16
Dosis SBRT als Boost	2 x 5 Gy @ 65%
	3 x 5 Gy @ 65%
	5 x 2 Gy @ 65%
	3 x 5 Gy @ 65%
	4 x 5 Gy @ 65%
ausschließlich SBRT	n = 3
Dosis (SBRT)	4 x 7 Gy @ 65%
	3 x 10 Gy @ 65%
Tumorlokalisation	zentral n = 7
	zentral mit Erreichen der Beckenwand n = 6
	Beckenwand n = 6
PTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)	92 / 37-619
CTV (SBRT) (Median/Spanne) (ccm)	45 / 12-475
<u>mittlere Nachbeobachtungszeit (Monate)</u>	24
<u>Anzahl verstorbene Patienten</u>	10
<u>medianes Überleben (Monate)</u>	23

Tabelle 12: Patientendaten gynäkologische Rezidivtumoren

### 2.1.3 Nebenwirkungen

#### 2.1.3.1 Definition der Nebenwirkungen

Die Art und Schwere der nach Bestrahlung auftretenden Nebenwirkungen werden unter anderem beeinflusst durch die Lage und Größe des bestrahlten Volumens sowie die Strahlenqualität und Dosis. Die Nebenwirkungen sind eingeteilt und charakterisiert worden nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0

(kurz: CTCAE 3.0). In dieser werden die bei Bestrahlung auftretenden Nebenwirkungen als 'Adverse Events' beschrieben. Sie sind charakterisiert als Nebenwirkungen, die während bzw. nach der Bestrahlung auftreten, aber nicht mit ihr zusammenhängen müssen. Alle Adverse Events werden eingeteilt in fünf Schweregrade: Grad 1 ist beschrieben als mild, Grad 5 als schwerste Nebenwirkung mit Todesfolge. Alle Adverse Events sind unterteilt in verschiedene Kategorien wie zum Beispiel: Allergien/Immunologie, Herzarrhythmie, Herzerkrankungen im Allgemeinen, Dermatologie/Haut, Infektionen, Schmerz, Syndrome verschiedener Erkrankungen, u. a. Die Kategorie 'Tod' wurde erst vor Kurzem ergänzt.

#### 2.1.3.2 Einteilung der Nebenwirkungen

Bei den Toxizitäten, die nach der Therapie auftreten, wird zwischen Akut- und Spättoxizitäten unterschieden.

Akuttoxizitäten schließen Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Bestrahlung auftreten, ein.

Spättoxizitäten sind Nebenwirkungen, die sich nach über sechs Monaten postradiotherapeutisch manifestieren. Darüber hinaus wird sowohl bei den Akut- als auch bei den Spättoxizitäten unterschieden, ob die bestrahlte Läsion bereits zuvor bestrahlt wurde, also radiogen vorbelastet ist oder nicht.

Bei Patientinnen mit Zervix- und Korpuserkrankungen muss man hinsichtlich der radiogenen Vorbelastung genauer differenzieren in Bezug auf die Art der vorausgegangenen Bestrahlung. Hier können die Strahlen appliziert werden in Form

einer Brachytherapie, also räumlich nahe am Tumorgewebe lokalisiert oder in Form einer konventionellen bzw. stereotaktischen Bestrahlung.

#### 2.1.4 Die Nachsorge [87]

Die Nachsorge eröffnet zum einen die Möglichkeit Nebenwirkungen sowie Tumorrezidive frühzeitig zu erkennen und somit eine zeitnahe Therapie zu ermöglichen. Zum anderen ist sie ein wertvolles Kontrollmoment die Therapie bzw. das Bestrahlungsschema und dessen Effektivität betreffend.

Darüber hinaus ist nach der Strahlenschutzkommission jeder Strahlentherapeut dazu verpflichtet, den bestrahlten Patienten in regelmäßigen Abständen zu Kontrollen in Form von CT-Aufnahmen zu bestellen. Bezüglich der zeitlichen Abstände der Nachsorge nach strahlentherapeutischer Behandlung wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

1-3 Monate post radiationem (p. r.) - Erfassung von Frühreaktionen

6 Monate p. r. - Erfassung des Übergangs von Früh- und Spätreaktionen

12 Monate p. r. - Erfassung von Spätreaktionen

24 Monate p. r. - Erfassung von Spätreaktionen

36 Monate p. r. - Erfassung von Spätreaktionen

48 Monate p. r. - Erfassung von Spätreaktionen

60 Monate p. r. - Erfassung von Spätreaktionen

## **2.2 Methoden**

### 2.2.1 Auswertung der Daten

In einigen Fällen wurden die Patienten neben der Strahlenklinik auch von niedergelassenen Ärzten und Krankenhäusern mitbetreut. In diesem Fall wurden Arztbriefe bzw. weiterführende Behandlungsunterlagen der nachsorgenden Ärzte angefordert bzw. Telefonate mit diesen geführt, um eine lückenlose Dokumentation des Krankheitsverlaufs gewährleisten zu können.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, war ein Teil der bestrahlten Patienten zum Zeitpunkt der Recherche bereits verstorben oder hatte die Nachsorgephase bereits beendet. Teilweise waren die Patientendaten des universitätsinternen Datensystems

veraltet, unvollständig oder nicht eingetragen. Um fehlende Daten zu ergänzen, wurden externe Ärzte und Kliniken angeschrieben, bei denen die in der Strahlenklinik therapierten Patienten betreut bzw. behandelt wurden. In dem dafür erstellten Fragebogen an den jeweiligen behandelnden Arzt wurde vor allem nach dem Auftreten von Nebenwirkungen gefragt sowie nach dem Datum und Befund der letzten CT-Aufnahme. Der Interessenschwerpunkt lag hier besonders bei dem Auftreten eines lokalen oder systemischen Progresses.

Nach Ergänzen der fehlenden Daten, wurden die vorliegenden Daten mittels STATISTICA Version 8.0 und 9.0 ausgewertet bzw. Grafiken erstellt, um anhand dieser Werte die Ausarbeitung der Dissertation durchführen zu können.

### **3. Ergebnisse**

Die Studie umfasst insgesamt 67 Patienten im Alter von 15 bis 83 Jahren mit 83 Läsionen aus vier unterschiedlichen Entitäten. Der zeitliche Rahmen, in dem dieser rekrutierte Patientenpool bestrahlt wurde, beträgt 11 Jahre, von 1997 bis 2008. Der folgende Abschnitt soll eine kurze Übersicht zu den Patienten- und Therapiecharakteristika dieser Studie verschaffen (siehe auch: Patientencharakteristika 2.1.2).

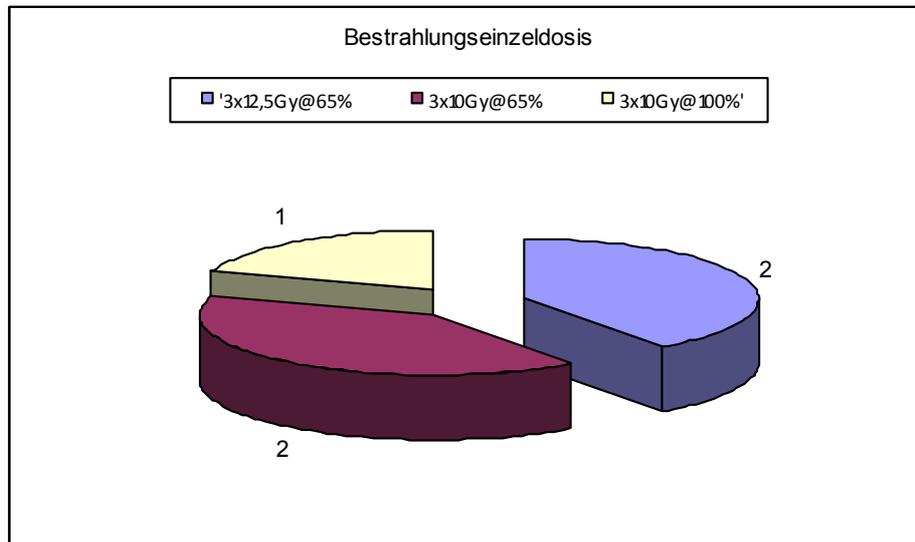
#### 3.1 Primäre Lebertumore

Zu Beginn dieses Abschnittes zunächst eine kurze Beschreibung der einzelnen Patientengruppen: drei der vier Primärtumorpatienten waren an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt, ein Patient an einem cholangiozellulären (siehe auch Tabelle 9).

Bei einem der vier Erkrankungsfälle handelte es sich um einen multifokalen Prozess, wobei die Lebersegmente 4, 5 und 8 betroffen waren. Zwei der vier Primärtumorpatienten waren an einer Leberzirrhose im Stadium CHILD C erkrankt; Hier bestand keine weitere Therapieoption außer der Radiotherapie. Der Patient mit der Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms wies zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Lymphknotenmetastasen auf und wurde primär therapiert mit einer 7-fachen Gemcitabine-Chemotherapie.

Bezüglich der verschriebenen Dosen wird auf Grafik 3 verwiesen.

Die biologisch effektive Dosis (BED) beträgt 60Gy bei einer Dosierung von 3 x 10Gy @ 65% und 84,38Gy bei einer Bestrahlung mit 3 x 12,5Gy @ 65%.



Grafik 3: Bestrahlungseinzeldosen der Patienten mit Leberprimärtumoren

Bis auf eine Ausnahme wurden die Patienten mit dem BodyFrame-System immobilisiert. In zwei von fünf Fällen wurde das Synergy-Bestrahlungsgerät mit integriertem ConeBeam zur Lagerungsverifikation vor der Behandlung genutzt.

An bestrahlungsbedingten Toxizitäten traten akut auf: vier Fälle von Leberenzymanstieg Grad 1, ein Fall von Übelkeit und Erbrechen, ebenfalls Grad 1 und eine radiogene Hepatitis mit Schweregrad 2. Spättoxizitäten traten lediglich in einem der fünf Fälle auf: Übelkeit und Erbrechen mit Schweregrad 2.

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung wurde bei einem Patienten vier Monate nach Therapieende ein Lokalrezidiv des hepatozellulären Karzinoms diagnostiziert. Die lokale und systemische Kontrolle in der Gruppe der Leberprimärtumoren betrug nach einem, zwei und drei Jahren stets 50%.

Drei der Patienten starben systemisch bedingt nach der Strahlentherapie in einer Zeitspanne von 46 bis 502 Tagen (Mittelwert: 247 Tage).

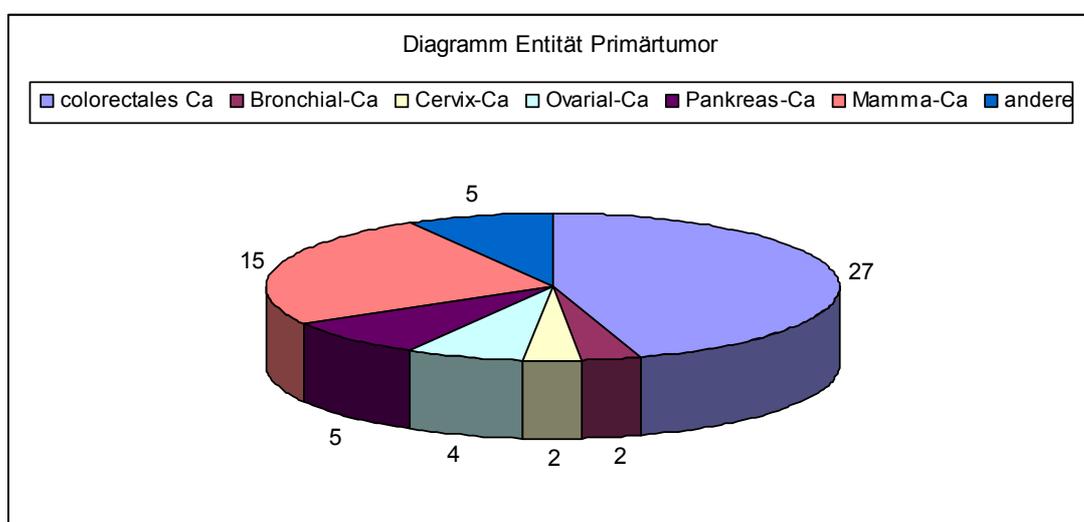
Das Overall survival betrug nach sechs bzw. 12 Monaten 52%, nach zwei und drei Jahren 27,5%.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde in diesem Abschnitt auf die Darstellung des Overall survivals und der lokalen Kontrolle in Form von STATISTICA-Graphen verzichtet.

### 3.2 Sekundäre Lebertumore

Die Gruppe 2, Lebermetastasen, umfasst eine deutlich größere Anzahl an Patienten (n=44), wobei insgesamt 60 Läsionen mittels Strahlentherapie behandelt worden (siehe auch Tabelle 10).

Die therapierten Patienten wurden anhand der Entität des Primärtumors in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Grafik 4).



Grafik 4: Darstellung der Primärtumorentitäten der Patienten mit Lebermetastasen

Der Zeitraum zwischen Diagnose des Primärtumors bis zum Auftreten der Metastase lag im Median bei 8 Monaten (2-21 Monate).

In 34 Fällen handelte es sich um nur ein Zielvolumen pro Patient, in 10 Fällen wiesen die Patienten zwei Metastasen auf.

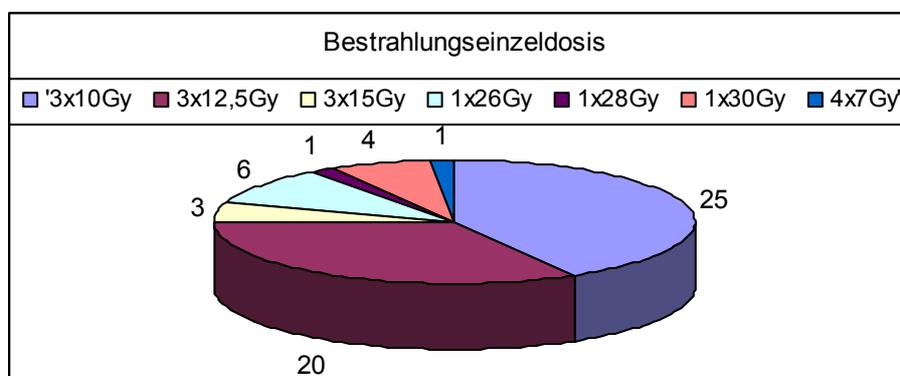
Bei insgesamt 29 der 60 Zielvolumina konnten zum Zeitpunkt der Bestrahlung weitere Metastasen nachgewiesen werden: 1. eine Lymphknotenmetastase (n=1), 2. Knochenmetastasen (n=3) und 3. viszerale Metastasen (n=25).

Eine vorherige Bestrahlung der Leber zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns bestand in sechs Fällen der insgesamt 60 Zielvolumina (Median der Gesamtdosis 30Gy, Spanne 26 bis 50,4Gy).

Bei der Mehrheit der Patienten wurden Dosen von 50 bis 59,45Gy appliziert. Ein Patient wurde simultan zur Radiotherapie mit einer Chemotherapie (Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup> KOF + Xeloda 2000 mg/m<sup>2</sup> KOF) versorgt.

Im Rahmen der Primärtumorthherapie wurden 28 Patienten chemotherapeutisch behandelt (verwendete Chemotherapeutika: das CMF-Schema, 5-FU/Leukovorin, Taxol/Cisplatin, Epirubicin, Gemcitabine u.a.). Eine Therapie des Primarius mittels Radiochemotherapie wurde bei vier Patienten angewendet. Zwei Patienten wurden primär operativ versorgt: Bei dem ersten Patienten, bei dem multiple Metastasen aus dem linken Leberlappen reseziert wurden, erfolgte die im Anschluss durchgeführte Strahlentherapie aufgrund eines rezidivierenden Auftretens von Metastasen. Bei dem zweiten wurden Lebermetastasen bestrahlt, die in einem Lebersegment neu entstanden waren.

Bei der Radiotherapie der Lebermetastasen wurde mit unterschiedlichen Bestrahlungsdosen gearbeitet. Auch hier erfolgt eine Zusammenfassung anhand einer Grafik. Die BEDs bei Bestrahlung sind: 1 x 26Gy (BED =93,60Gy) auf die 80%, 1 x 30Gy (BED = 120Gy) auf die 80%, 3 x 15Gy (BED = 112,5Gy) auf die 65%, 1 x 28Gy (BED = 106,4Gy) auf die 80% und 4 x 7Gy (BED = 47,6Gy) auf die 65%.



Grafik 5: Bestrahlungseinzeldosen der Lebermetastasen mit quantitativer Angabe der mit der jeweiligen Dosis bestrahlten Läsionen

Die bestrahlten Zielvolumina waren diffus über der Leber lokalisiert, wobei gewisse Segmente durchaus häufiger betroffen waren. Hierzu zählen das Segment 8 in zehn Fällen, das Segment 7 in sechs Fällen, das Segment 6 in fünf Fällen. Bei sechs Zielvolumina konnte keine genauere Lokalisation eruiert werden.

In 47 Fällen wurde mittels BodyFrame immobilisiert, die restlichen 13 mit Hilfe des BodyFix.

Bei der Erfassung der Akut- bzw. Spättoxizität wurden die Patienten mit radiogener Vorbelastung der Leber getrennt betrachtet von denen ohne radiogene Vorbelastung.

In der Gruppe der Akuttoxizitäten ohne radiogene Vorbelastung der Leber dominierten vor allem ein Anstieg der Leberenzyme sowie Übelkeit und Erbrechen.

Das Spektrum der Toxizitäten bei Patienten mit radiogener Vorbelastung beschränkte sich lediglich auf einzelne Fälle von Leberenzymanstieg, Mukositis und postradiogener Gewebsveränderung bzw. Fibrosierung.

Zusammenfassend erfolgt die Darstellung der Akuttoxizitäten in zwei Tabellen (Tabelle 13 und 14):

**Akuttoxizität (< 6 Monate) mit radiogener Vorbelastung der Leber**

	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Anstieg Leberenzyme	n = 1	n = 1	
Nausea und Vomiting			
radiogene Hepatitis			
radiogenes Ödem			
erosive Gastritis/Ösophagitis; ösophagealer Ulkus			
Leberkapselspannungsschmerz			
Mukositis		n = 2	
Hauthyperpigmentation			
postradiogene Gewebsveränderungen; Fibrosierung	n = 1		
Fatigue/Abgeschlagenheit			

→ in 22 von 60 Bestrahlungsfällen keine Akut., in 20 Fällen mind. 2 Tox.

Tabelle 13: Art und Schweregrad der nach Bestrahlung der Lebermetastase aufgetretenen Akuttoxizität. Alle Patienten wiesen bereits eine Bestrahlung der Leber auf.

**Akuttoxizität (< 6 Monate) ohne radiogene Vorbelastung der Leber**

	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Anstieg Leberenzyme	n = 12	n = 9	
Nausea und Vomiting	n = 13	n = 4	
radiogene Hepatitis		n = 1	
radiogenes Ödem	n = 3		
erosive Gastritis/Ösophagitis; ösophagealer Ulkus	n = 1	n = 2	
Leberkapselspannungsschmerz		n = 1	
Mukositis			
Hauthyperpigmentation	n = 1		
postradiogene Gewebsveränderungen; Fibrosierung	n = 2		
Fatigue/Abgeschlagenheit	n = 1		

→ in 22 von 60 Bestrahlungsfällen keine Akut., in 18 Fällen mind. 2 Tox.

Tabelle 14: Art und Schweregrad der nach Bestrahlung der Lebermetastase aufgetretenen Akuttoxizität, hier ohne radiogene Vorbelastung.

Spättoxizitäten traten im Vergleich zu den Akuttoxizitäten seltener auf (n=12), jedoch ließen sich Toxizitäten mit Schweregrad 3 verzeichnen. Auch hier wurde unterschieden zwischen Patienten mit und ohne radiogene Vorbelastung. Art und Schweregrad der Toxizität sind in den Tabellen 15 und 16 zusammengefasst.

### Spättoxizität (> 6 Monate) mit radiogener Vorbelastung der Leber

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anstieg Leberenzyme			n = 1	
Nausea und Vomiting				
radiogene Hepatitis (n=2 ohne Grad)				
radiogenes Ödem				
erosive Gastritis/Ösophagitis; ösophagealer Ulkus				
Leberkapselspannungsschmerz				
Mukositis				
Hauthyperpigmentation				
postrad. Gewebsveränderungen; Fibrosierung			n = 1	
Hyperbillirubinämie/Ikterus		n = 1		
Juckreiz und Ikterus bei Hyperbillirubinämie	ohne Grad			

→ in 48 von 60 Bestrahlungsfällen keine Spättox., in 6 Fällen mind. 2 Tox.

Tabelle 16: Art und Schweregrad der nach Bestrahlung der Lebermetastase aufgetretenen Spättoxizität. Alle Patienten wiesen bereits eine Bestrahlung der Leber auf.

### Spättoxizität (> 6 Monate) ohne radiogene Vorbelastung der Leber

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anstieg Leberenzyme	n = 1	n = 3	n = 2	n = 1
Nausea und Vomiting	n = 1			
radiogene Hepatitis (n=2 ohne Grad)				
radiogenes Ödem				
erosive Gastritis/Ösophagitis; ösophagealer Ulkus	n = 1			
Leberkapselspannungsschmerz				
Mukositis				
Hauthyperpigmentation	n = 1			
postrad. Gewebsveränderungen; Fibrosierung				
Hyperbillirubinämie/Ikterus				

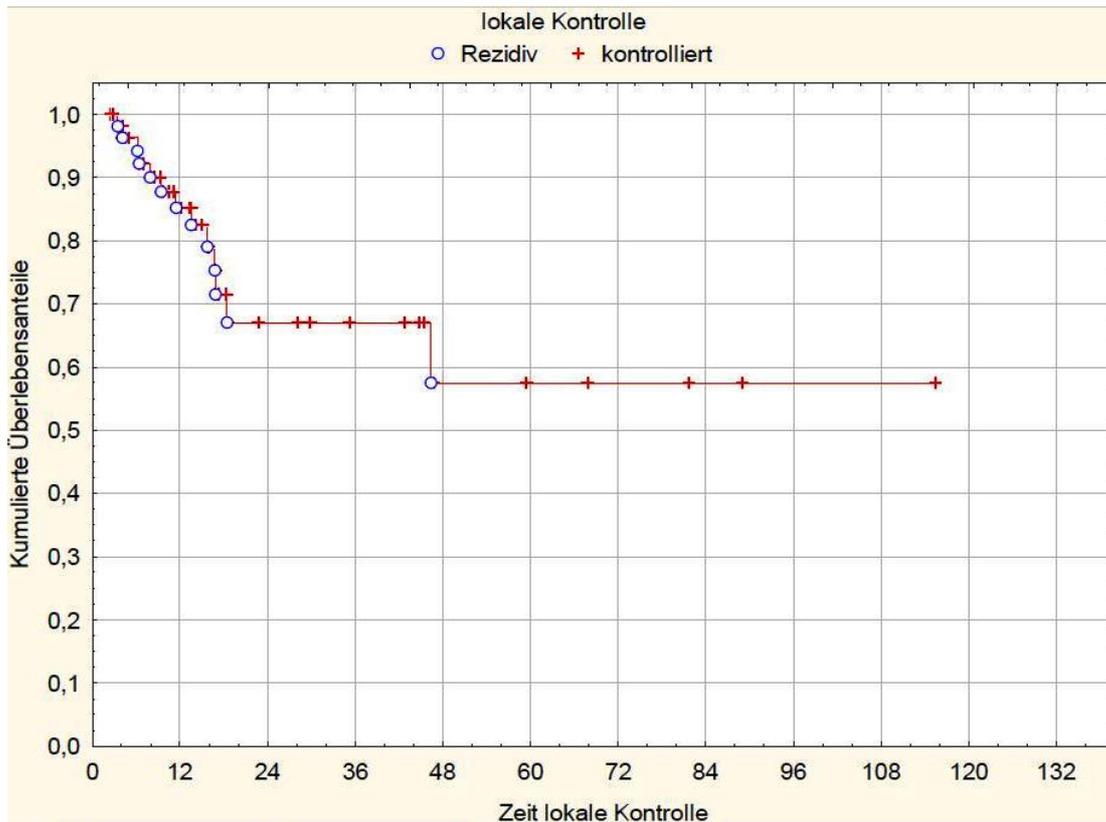
→ in 48 von 60 Bestrahlungsfällen keine Spättox., in 6 Fällen mind. 2 Tox.

Tabelle 15: Art und Schweregrad der nach Bestrahlung aufgetretenen Spättoxizität. Hier lag keine radiogene Belastung vor.

In der Gruppe der Akuttoxizitäten sowohl mit als auch ohne radiogene Vorbelastung, stellte sich somit eine Maximaltoxizität mit Schweregrad 2 dar, in der der Spättoxizitäten lag diese bei Schweregrad 4 in der Gruppe der Behandlungsfälle ohne und bei Grad 3 in der mit radiogener Vorbelastung.

Zu Zeiten, in denen ein lokal präzises Bestrahlen noch nicht etabliert war bzw. im Rahmen von Ganzleberbestrahlungen, kam es häufiger zur Ausprägung des so genannten „radiation induced liver disease“, kurz RILD. Dieses ist gekennzeichnet durch die Trias aus antiikterischer Hepatomegalie mit Aszites und deutlich erhöhten Leberenzymen (alkalische Phosphatase > Transaminasen) [88]. Im Rahmen der immer weiter verbreiteten stereotaktischen Präzisionsbestrahlung und den damit einhergegangenen Entwicklungen, die eine solche Bestrahlung ermöglichen, wie zum Beispiel die zielgenaue Bestrahlung durch die Fixierung des Zielgewebes mittels Vakuumpissen oder Bauchpresse sowie die Weiterentwicklung der Planungstechnologie und der Bestrahlungsgeräte mit der Möglichkeit des IGRT sowie des „gatings“ oder „trackings“, ließen das Auftreten des RILD im Rahmen der stereotaktischen Bestrahlung so gut wie vollständig verschwinden.

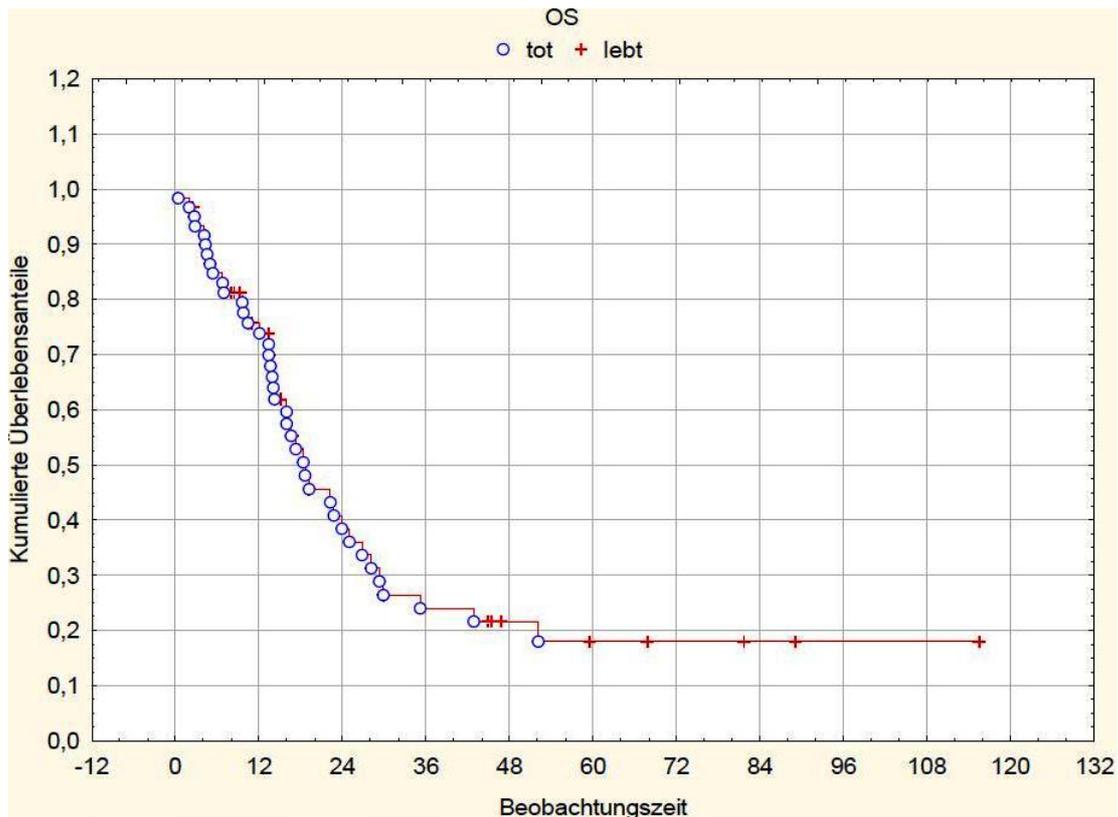
Der mediane Beobachtungszeitraum der Patienten bis zu deren Tod lag bei 14 Monaten bei einer Spanne von 0,5 bis 115 Monaten. In der CT-gestützten lokalen Kontrolle traten im Lauf der Nachsorge in 18 Fällen Rezidive der Lebermetastasen auf, bei einer lokalen Kontrolle von 92,5% nach sechs Monaten, 85% nach 12 Monaten und jeweils 67% nach zwei und drei Jahren. Die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs lag im Median bei 12 Monaten, bei einer Spanne von drei bis 46 Monaten.



STATISTICA Graph 1: Lokale Kontrolle der Lebermetastasen in einem Zeitraum von knapp 10 Jahren

Insgesamt verstarben 32 Patienten im Laufe der Beobachtungszeit; der Großteil infolge einer systemischen Erkrankung.

In dieser Gruppe zeigte das Overall survival folgende Werte: 81% nach sechs und 75% nach 12 Monaten (38% nach 2 und 22,5% nach drei Jahren).



STATISTICA Graph 2: Diese Grafik zeigt das Overall survival der aufgrund einer Lebermetastase bestrahlten Patienten

### 3.3 Lokalrezidive gynäkologischer Tumoren

Bei 12 der 19 Patientinnen dieser Gruppe handelte es sich histologisch um ein Rezidiv eines Zervixkarzinoms, bei den übrigen um das eines Korpuskarzinoms (siehe Tabelle 12).

Sieben Patientinnen waren bereits radiogen vorbelastet, wobei hier unterschiedliche Verfahren zur Anwendung kamen: 1) vaginales Afterloading, 2) primäre perkutane Strahlentherapie und anschließend HDR-Brachytherapie, 3) endovaginale Radiatio mittels Ir 192, 4) adjuvante Bestrahlung im Rahmen einer Radiochemotherapie und 5) kombinierte Teletherapie mit Brachytherapie. Der Zeitabstand vom Ende der initialen Bestrahlung bis zur aktuellen strahlentherapeutischen Behandlung beträgt im Median 51 Monate (Zeitspanne: 15 bis 69 Monate).

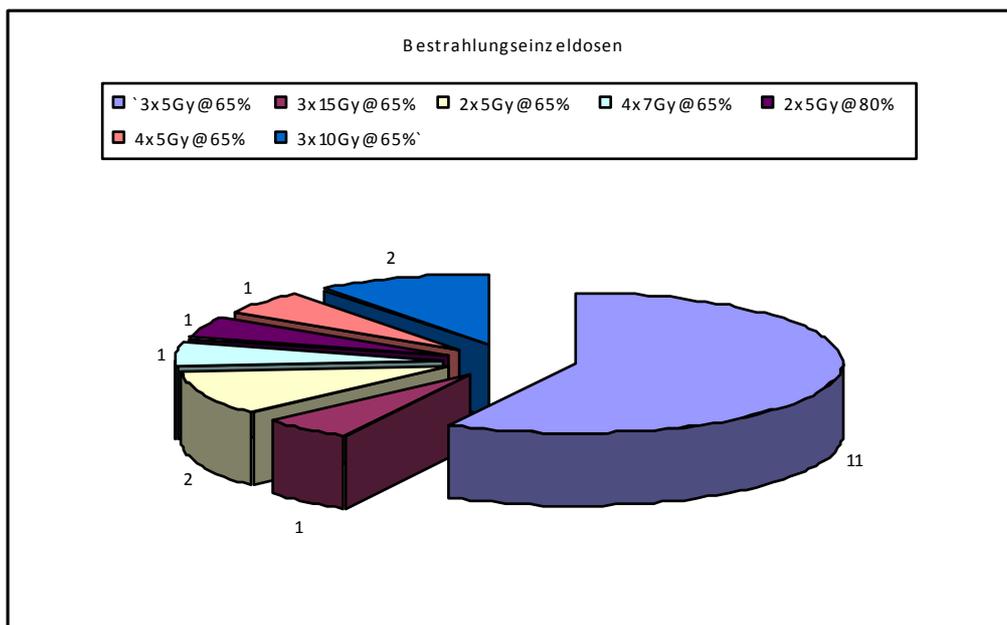
Vier Patientinnen wurden simultan zur Radiotherapie mit einer Chemotherapie behandelt. Hier kamen Substanzen wie Cisplatin mono (n=3) oder Mitomycin-C (n=1) zur Anwendung. Die Indikation zur Radiotherapie war bei allen Patientinnen gegeben

aufgrund der Diagnose des Rezidivs: eine Operation war bei peripherer Lage des Rezidivtumors und/oder aufgrund der TumorgroÙe nicht möglich.

Die maximale Tumorausdehnung ergab im Median eine Größe von 4,5 cm mit einem Maximum von 6,5 cm. Der größte Teil der Tumoren war lokalisiert zentral paravaginal (n=7) (siehe Tabelle 12)

16 der 19 Patientinnen wurden initial mit konventionell fraktionierter Strahlentherapie behandelt: 50,4Gy (n=13) bzw. jeweils eine Patientin mit einer Dosis von 40Gy, 46Gy und 52Gy auf das Zielvolumen des Beckens, den pelvinen Lymphabfluss einschließend. Anschließend erfolgte die SBRT als Boost. Hier wurde bei einem Großteil der Patientinnen (n=11) mit 3 x 5Gy auf die 65% bestrahlt. Diese Dosis entspricht einer biologisch effektiven Dosis von 22,5Gy.

Grafik 6 zeigt eine Übersicht der angewendeten Bestrahlungseinzeldosen.



Grafik 6: Bestrahlungseinzeldosen im Überblick

In drei Fällen wurde lediglich mit stereotaktischem Boost bestrahlt: mit 4 x 7Gy (BED = 47,6Gy) auf die 65% (n=1) und 3 x 10Gy (BED = 60Gy) auf die 65% (n=2). Zur Immobilisation der Patientinnen wurde in acht Fällen das BodyFix-System verwendet. 13 Patientinnen wurden am Synergy-Bestrahlungsgerät bestrahlt.

Alle Patientinnen dieser Gruppe entwickelten Toxizitäten. Eine Patientin, die initial mit einer alleinigen Brachytherapie therapiert worden war, entwickelte im Laufe der ersten sechs Monate nach erneuter Bestrahlung eine Pollakisurie mit Schweregrad 3, einschließlich einer beginnenden Harninkontinenz sowie eine Zystitis mit Schweregrad 2, Algurie, Nykturie und Nausea mit Schweregrad 1. Die zweite Patientin war vorbelastet mit einer perkutanen Radiotherapie (Gesamtdosis von 50,4Gy) und einer zusätzlichen Brachytherapie. Diese entwickelte lediglich eine Diarrhö mit Schweregrad 1. Weitere Nebenwirkungen sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Fünf der 12 Patientinnen ohne radiogene Vorbelastung entwickelten keine Akuttoxizität.

	ohne Gradangabe	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Durchfall		n=3	n=2	
Übelkeit		n=3	n=1	
Proktitis	n=1		n=1	
Pollakisurie		n=1		n=1
Obstipation		n=1		
Dermatitis			n=1	
Erbrechen	n=1			
Nykturie		n=2		
Zystitis			n=2	
Neuropathie		n=1		

→ bei 5 von 19 Patientinnen mindestens Grad 2 Toxizität

Tabelle 17: Darstellung der Akuttoxizitäten nach radiogener Vorbelastung

Im Vergleich zu den Akuttoxizitäten fielen die Spättoxizitäten bezüglich des Schweregrades massiver aus. Eine Patientin ohne radiogene Vorbelastung, die bereits im Rahmen der Akuttoxizitäten eine Proktitis mit Schweregrad 2 ausbildete, entwickelte unter anderem eine intestino-vaginalen Fistel vom Schweregrad 4, eine transfusionsbedürftige Blutung vom Schweregrad 3 sowie eine Enteritis mit Schweregrad 2 und Diarrhö mit Schweregrad 1.

Des Weiteren traten in der Gruppe der Patientinnen ohne radiogene Vorbelastung auf: eine Blutung mit der Notwendigkeit einer Hb-Substitution vom Schweregrad 3, Nausea mit Schweregrad 2 und einige Fälle von Diarrhö (Schweregrad 1).

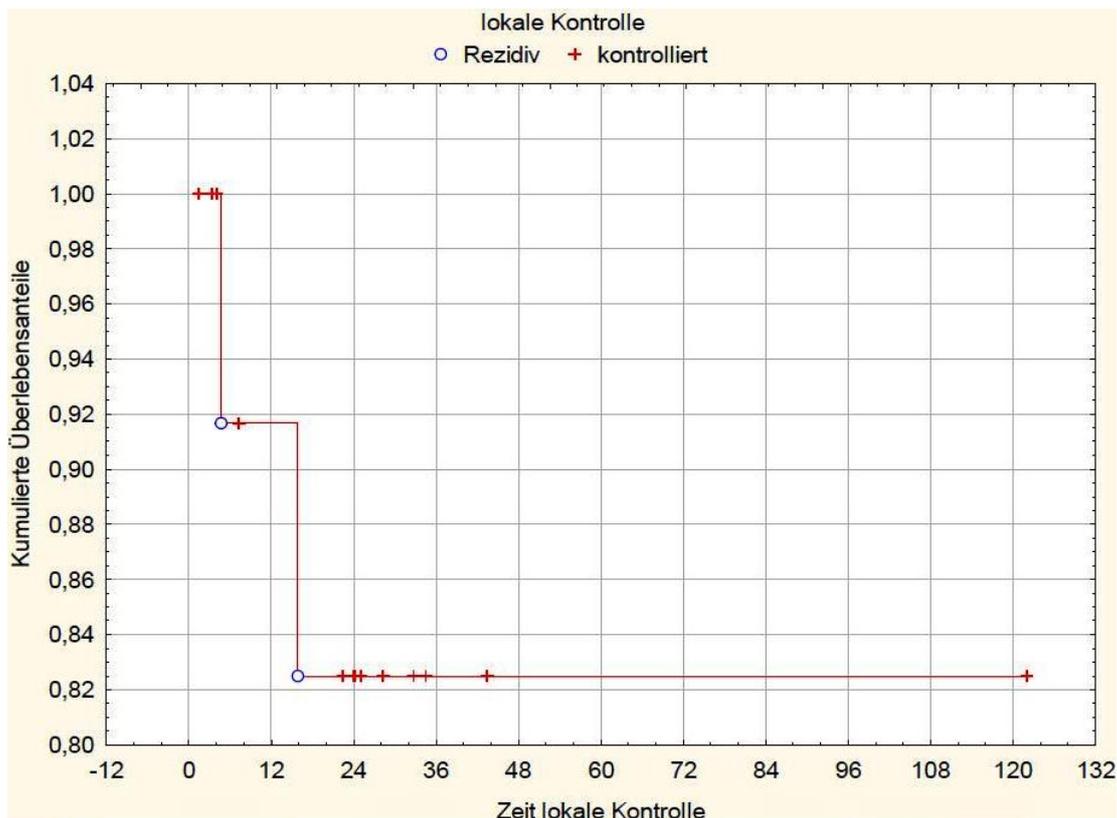
In der Gruppe der Patientinnen mit radiogener Vorbelastung wurde nochmals genauer differenziert nach dem jeweiligen radiotherapeutischen Verfahren:

1. 24Gy (3 x 8Gy vaginales Afterloading) - sigmoido-vaginale Fistel mit Schweregrad 4;
2. postoperative Radiochemotherapie mit 56Gy - Diese Patientin entwickelte eine Plexusneuropathie, allerdings ohne Angabe des Schweregrades;
3. Teletherapie mit HDR - Diese Patientin musste operativ therapiert werden bei der Differenzialdiagnose eines Ileus. Des Weiteren kam es zu gelegentlichen rektalen Blutungen sowie zu einer schienungsbefürchtigen Ureterstenose. Eine Übersicht der Nebenwirkungen dieser Gruppe ist in Tabelle 18 dargestellt:

	ohne weitere Abgabe	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>alleinige Brachytherapie (n=4)</b>					
sigmoido-vaginale Fistel					n = 1
Proktitis			n=2		
chronische Durchfall		n=1			
Nykturie	n = 1				
<b>perkutane RT &amp; Brachytherapie (n=2)</b>					
Subileussyptomatik	n = 1				
Plexusneuropathie	n = 1				
rektale Blutung					n = 1
Ureterstenose					n = 1
<b>perkutane RT (n=2)</b>	keine Spättoxizität (n=1) radiogene Plexusneuropathie (n=1)				

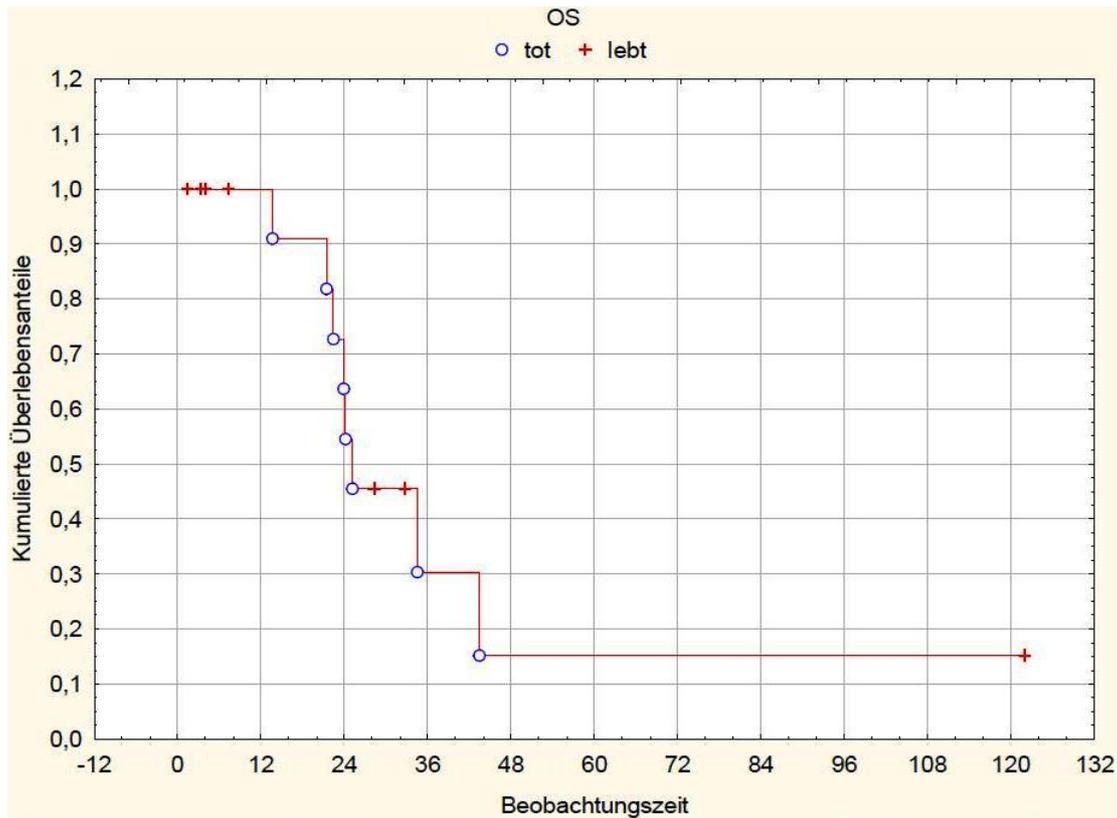
Tabelle 18: Darstellung der Spättoxizität mit radiogener Vorbelastung

Im Rahmen der posttherapeutischen Kontrollen, die auch hier CT-gestützt erfolgten, haben sich erneut drei Lokalrezidive entwickelt. Die Zeiträume zwischen Ende der Therapie bis Diagnose des Rezidivs lagen bei drei, vier und 19 Monaten. Diese Gruppe wies, wie die Gruppe der Lebermetastasen, eine lokale Kontrolle von 92,5% nach sechs und 12 Monaten auf, nach zwei und drei Jahren jeweils 80% (siehe STATISTICA Graph 3).



STATISTICA Graph 3: Darstellung der lokalen Kontrolle der gynäkologischen Rezidive

Zehn der radiotherapeutisch therapierten Patientinnen sind nach einer medianen Beobachtungszeit von 24 Monaten verstorben.



STATISTICA Graph 4: Overall survival der Patientinnen nach Bestrahlung ihres gynäkologischen Rezidivs.

In sieben Fällen handelte es sich um eine systemische Ursache, bei einer Patientin war der Tod bedingt durch eine Begleiterkrankung. In zwei Fällen blieb die Todesursache unbekannt.

### 3.4 Lokalrezidiv des kolorektalen Karzinoms

Abschließend folgt die Beschreibung der Patienten, welche die Diagnose eines Rektum- bzw. in einem Fall die eines Kolonkarzinomrezidivs gestellt bekommen hatten.

Es vergingen im Median 44 Monate (Zeitspanne: 22 bis 88 Monate) vom Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose des Lokalrezidivs. Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Primärtumors auf unterschiedliche Weise therapiert (siehe zusammenfassende Darstellung in Tabelle 11).

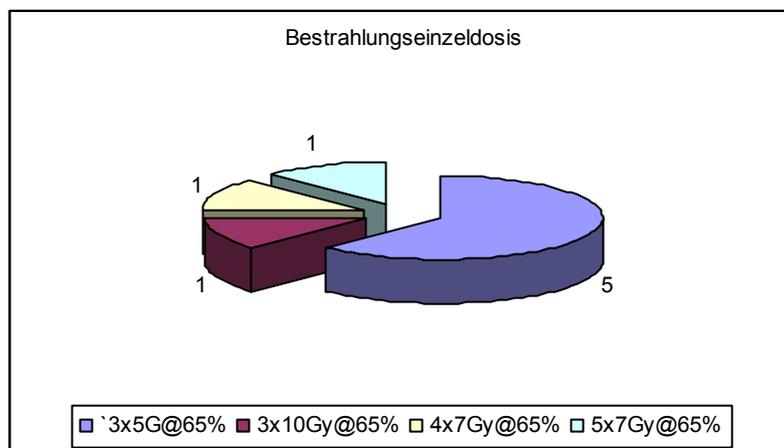
Im Rahmen der Strahlentherapie wurde bei fünf der acht Patienten die SBRT als Boost angewendet: Bestrahlungsdosen in der Hauptserie:

1. 40Gy (Patient mit 27,4Gy Vorbelastung, 60 Monate zwischen Vorbelastung und aktueller Radiotherapie),

2. 46Gy (n=2) (ein Rektum- und ein Kolon-Ca-Patient) und
3. 50,4Gy (n=2).

Die Einzeldosis betrug jeweils 2Gy. Diese konventionelle Strahlentherapie wurde mit jeweils 3 x 5Gy auf die 65% als Boost ergänzt (BED = 22,5Gy).

Die weiteren drei Patienten wurden lediglich konventionell bestrahlt, da bei ihnen bereits eine radiogene Vorbelastung von 50Gy (n=2) bzw. 59Gy vorlag. Bestrahlungsdosen waren: 4 x 7Gy (BED=47,6Gy) auf die 65%, 5 x 7Gy (BED=59,5Gy) auf die 65% und 3 x 10Gy (BED=60Gy) auf die 65%.



Grafik 7: Übersicht der Einzeldosen bei der Bestrahlung der kolorektalen Rezidivtumore

Zur Immobilisation wurde in sieben Fällen das BodyFrame-System verwendet.

Als Akuttoxizität kam es in der Gruppe der Patienten ohne radiogene Vorbelastung (n=4) lediglich zu einem Fall von Diarrhö mit Grad 1.

Bei einem der perkutan bestrahlten Patienten trat eine Blutung mit Schweregrad 4 als Akuttoxizität auf.

Eine Zusammenfassung der Akuttoxizitäten erfolgt in den Tabellen 19 und 20.

Bis auf einen Patienten entwickelten die Betroffenen mindestens zwei Nebenwirkungen.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Dermatitis	n = 1			
Blutung				n = 1
Obstruktion	n = 1			
Dysurie / Inkontinenz	n = 1			
Diarrhö				
Polyurie	n = 1			
Strahlenulkus		n = 1		

4 Pat. keine Akuttoxizität; 2 Pat. mehrere versch. Tox.

Tabelle 19: Tabelle Akuttoxizität (< 6 Monate) mit radiogener Vorbelastung

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Dermatitis				
Blutung				
Obstruktion				
Dysurie / Inkontinenz				
Diarrhö	n = 1			
Polyurie				
Strahlenulkus				

4 Pat. keine Akuttoxizität; 2 Pat. mehrere versch. Tox.

Tabelle 20: Akuttoxizität (< 6 Monate) ohne radiogene Vorbelastung

Nur bei zwei Patienten ließ sich im Laufe der Nachsorge eine Spättoxizität diagnostizieren. In der Gruppe der Patienten mit radiogener Vorbelastung war lediglich ein Patient betroffen: radiogene Neuropathie mit Schweregrad 3. In der Gruppe ohne Vorbelastung traten Nebenwirkungen mit Schweregrad 1 auf (siehe Tabelle 21 und 22).

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Nausea und Vomiting				
Diarrhö				
radiogene Neuropathie			n = 1	

→ bei 8 von 10 Patienten keine Spättoxizität

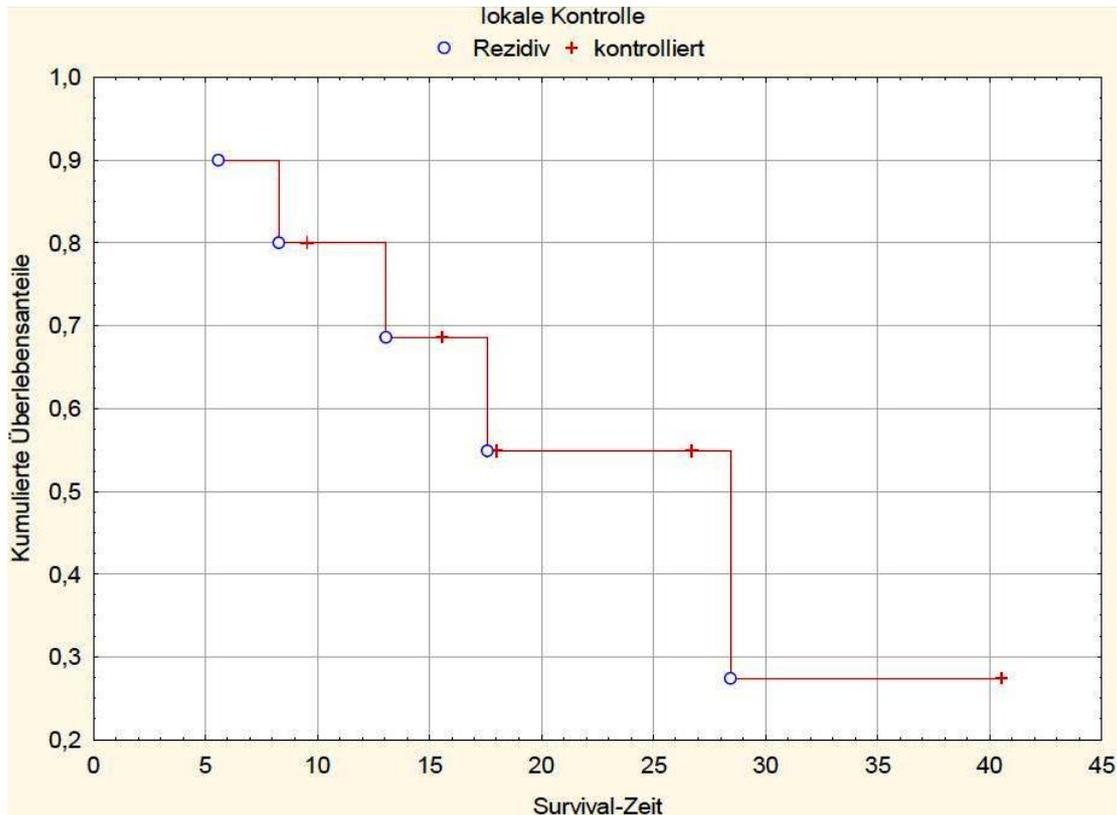
Tabelle 21: Spättoxizität (> 6 Monate) mit radiogener Vorbelastung

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Nausea und Vomiting				
Diarrhö	n = 1			
radiogene Neuropathie	n = 1			

→ bei 8 von 10 Patienten keine Spättoxizität

Tabelle 22: Spättoxizität (> 6 Monate) ohne radiogene Vorbelastung

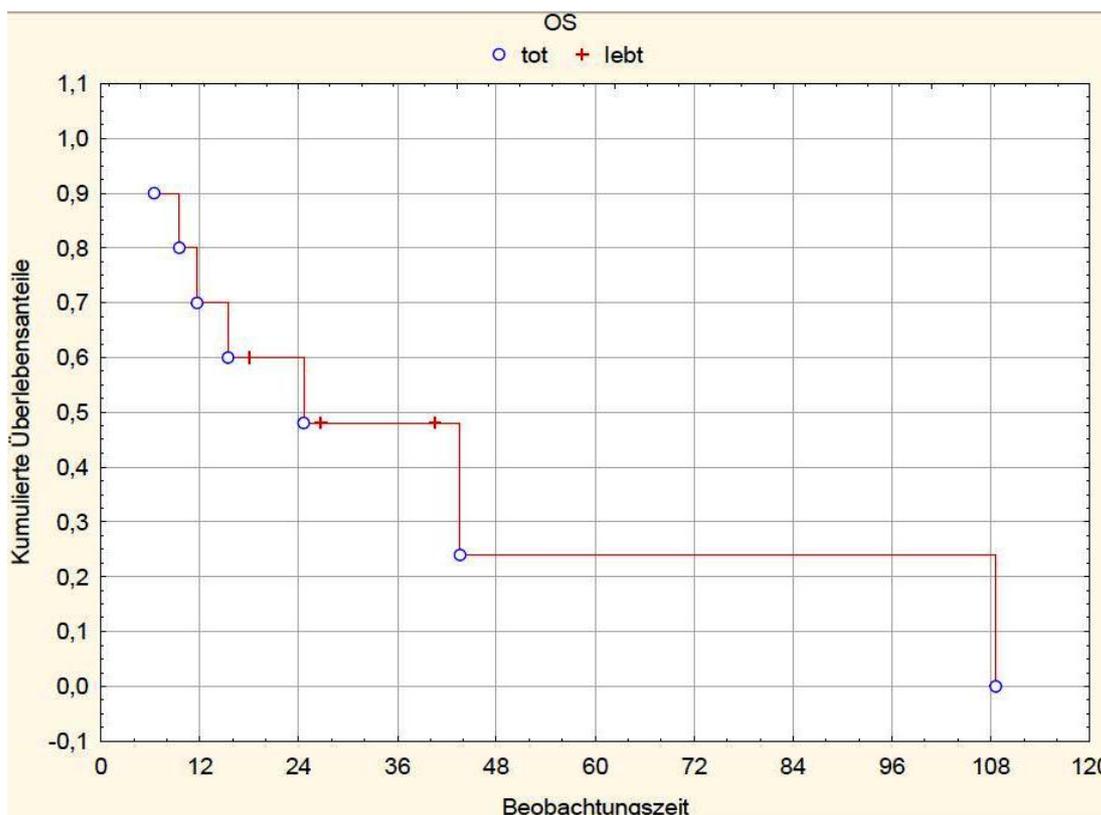
Bei fünf der insgesamt acht therapierten Patienten wurde nach im Median 13 Monaten im Rahmen der CT-gestützten, lokalen Kontrolle ein Rezidiv des therapierten Rektumrezidivs diagnostiziert. Die lokale Kontrolle betrug 90% nach sechs Monaten, 80% nach 12 Monaten und 55% bzw. 27,5% nach zwei und drei Jahren (siehe STATISTICA-Graph 5).



STATISTICA Graph 5: Lokale Kontrolle der Patienten mit kolorektalem Rezidiv

Die Zeitspanne der Progressfreiheit betrug im Minimum 6 Monate, das Maximum 28 Monate. Sieben Patienten verstarben im Laufe der Beobachtungszeit (Median 21 Monate), bei einer Zeitspanne von sechs bis 109 Monate. Der Großteil (n=6) verstarb aufgrund einer systemischen Erkrankung.

Das Overall survival zeigte in dieser Gruppe Werte von 90% nach sechs und 70% nach 12 Monaten. Nach zwei und drei Jahren betrug das OS jeweils 47,5% (siehe hierzu STATISTICA Graph 6).



STATISTICA Graph 6: Overall survival der Patienten nach radiotherapeutischer Behandlung eines kolorektalen Rezidivs

### 3.5 Vergleich der Tumorentitäten

Im Vergleich der Akut- und Spättoxizität in Bezug auf die Maximaltoxizitäten in den Gruppen der unterschiedlichen Tumorentitäten, besteht in den Gruppen der Lebermetastasen und der gynäkologischen Rezidivtumoren eine Spättoxizität mit jeweils einem höheren Schweregrad als die Akuttoxizität.

Bei den Patienten, die aufgrund von Lebermetastasen bestrahlt wurden, stellte Grad 2 die Maximalakuttoxizität dar und Grad 4 die der Spättoxizitäten. Dasselbe trifft auf die Gruppe der Patientinnen mit gynäkologischen Rezidivtumoren zu.

In der unten aufgeführten Tabelle sind die jeweiligen Patientengruppen mit Anzahl und Schweregrad der Akut- bzw. Spättoxizität zusammenfassend dargestellt.

	AKUT-TOXIZITÄT			SPÄTTOXIZITÄT		
	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad II	Grad III	Grad IV
LEBER-PRIMÄRTUMOR	25%			25%		
LEBERMETASTASEN	35%			12%	8%	
<u>Entitäten Primarius</u>						
Rektum	44%					
Kolon	44%				22%	
Gyn						
Ovar	25%			25%		
Zervix						
Mamma	20%					
Pankreas	60%					
Bronchial	50%					
andere	40%			40%	40%	
KOLOREKT. REZ	13%		13%		13%	
Rektumrez.	14%		14%		14%	
Kolonrez.						
GYNÄKOL. REZ	26%	5%		11%	5%	16%
Zervixrez.	25%			17%		8%
Korpusrez.	29%	14%			8%	17%

Tabelle 23: Darstellung der unterschiedlichen Patientengruppen hinsichtlich Auftretens der Akut- und Spättoxizität in Prozent

Vergleicht man die vier Gruppen bezüglich der Bestrahlungsdosen, wurde die höchste Dosis appliziert bei Patienten mit hepatisch metastasiertem Mamma- und Rektumkarzinom (Gesamtdosis 45Gy). Die niedrigste Gesamtdosis (26Gy) wurde angewendet bei Patienten der Gruppe mit Pankreaskarzinom und anderen Primärtumoren.

Im Folgenden werden die Patienten mit einer Maximaltoxizität von Grad vier genauer beschrieben:

Grad vier Toxizitäten traten bei den Patienten mit Rezidiven des Beckens auf (gynäkologische und Rektumkarzinomrezidive).

Im ersten Fall handelte es sich um Spättoxizitäten: Zwei Patientinnen entwickelten im Rahmen ihrer Bestrahlungstherapie Fisteln (sigmido-vaginale Fistel und

intestino-vaginale Fistel). Der Primarius der 1. Patientin wurde operativ entfernt. Im Anschluss erhielt diese ein vaginales Afterloading mit einer Gesamtdosis von 24Gy. Zwischen dieser Bestrahlung und der aktuellen lagen 53 Monate. Die zum Zeitpunkt der Bestrahlung 71-jährige Patientin wurde primär perkutan mit einer Gesamtdosis von 50Gy und im Anschluss mit einem Boost von 3 x 5Gy auf die zielvolumenumschließenden 65% therapiert. Das CTV betrug 144ccm, das PTV 257ccm. Die 2. Patientin war bereits vorbestrahlt (perkutan 50Gy sowie 5 x 8,5Gy im Rahmen einer sich anschließenden HDR-Brachytherapie). Als sie sich im Alter von 55 Jahren wegen des Rezidivs in der Strahlenklinik vorstellte, wurde sie 15 Monate nach der ersten Bestrahlung erneut mit 4 x 7Gy auf die zielvolumenumschließenden 65% bestrahlt. CTV und PTV betragen 50ccm bzw. 97ccm.

Im Falle des 70-jährigen Patienten mit der Diagnose eines Rektumkarzinomrezidivs handelte es sich bei der Grad 4-Toxizität um eine als Akuttoxizität aufgetretene Blutung. Der Primärtumor wurde mittels anteriorer Resektion und sich anschließender Radiochemotherapie mit insgesamt 50Gy behandelt. 13 Monate später stellte sich der Patient zur erneuten Radiotherapie bei rezidivierendem Rektumkarzinom vor und wurde mit 3 x 10Gy auf die 65% therapiert bei einem CTV von 104ccm und einem PTV von 163ccm.

#### **4. Diskussion**

Diese Studie soll die stereotaktische Bestrahlung in Abdomen und Becken evaluieren, bzw. die klinischen Ergebnisse dieser Technik bei der Bestrahlung von Patienten mit Lebertumoren und Rezidivtumoren des Beckens aufzeigen und diskutieren.

Im Rahmen der Diskussion wird neben der Evaluation bzw. des Vergleichs der Ergebnisse dieser mit weiteren Studien, jeweils einleitend, ein erneuter Abriss zur Therapie der jeweiligen Entität dargestellt.

Zu Beginn dieses Abschnitts sollen die Leberläsionen diskutiert werden, wobei hier die Leberprimärtumoren und -metastasen zusammengefasst werden. Vier Patienten mit der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (n=3) bzw. eines cholangiozellulären Karzinoms (n=1) und 44 Patienten mit insgesamt 60 Lebermetastasen stellen diese Gruppe dar.

Die therapeutische Herangehensweise bei Leberprimärtumoren richtet sich unter anderem nach dem Vorliegen von Lebererkrankungen, wie zum Beispiel der Leberzirrhose. In dieser Arbeit wiesen zwei Patienten eine solche auf, weswegen sie somit primär mittels Radiotherapie behandelt wurden.

Aufgrund der nur kurzen Beobachtungszeit und einer initial palliativen Situation konnte nicht geprüft werden, inwiefern diese Patienten von ihrer radiotherapeutischen Behandlung profitierten. Vergleiche mit anderen Studien bezüglich der Effektivität und klinischen Relevanz der radiotherapeutischen Behandlung sind schwierig, da zum einen ebenfalls nur kleine Patientenkollektive mit einer solchen Diagnose vorliegen [9] [89] oder aber zum anderen nicht differenziert wird zwischen Primärläsionen und Metastasen [90] [6]. Eine Studie, die von der Arbeitsgruppe um Mendez Romero et al. durchgeführt wurde [89], beschreibt bei acht Patienten mit 11 Läsionen eines hepatozellulären Karzinoms eine Rezidivhäufigkeit von 25% im Vergleich zu 66% in dieser Arbeit.

Hinsichtlich der Bestrahlungsdosis werden in der Studie um Mendez Romero zwei Gruppen unterschieden:

1. Patienten mit einer Läsionsgröße von  $\geq 4$  cm und Leberzirrhose - hier wurde mit einer Dosis von 5 x 5Gy bestrahlt. Im Laufe der Nachsorge kam es zum Auftreten der in der Studie beschriebenen Rezidive.
2. Patienten mit der Diagnose eines HCC ohne Zirrhose und einem HCC kleiner 4cm - diese Patienten wurden, wie auch in dieser Arbeit, alle mit 3 x 12Gy bestrahlt; Allerdings zeigten diese keine Rezidive. Trotz der vergleichsweise hohen Einzeldosis traten keine Toxizitäten mit Schweregrad 3 bzw. 4 auf. Jedoch zeigte ein Patient dieser Gruppe eine portale Venenthrombose.

In der eigenen Arbeit kam es weder kurz- noch langfristig zu Grad 3 bis 5 Toxizitäten gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0. Bezüglich der Toxizität zeigt sich in einer Studie von Blomgren, dem Vorreiter der extrakraniellen stereotaktischen Strahlentherapie, ein Auftreten von massiven Nebenwirkungen bereits in frühen Stadien der Bestrahlung, wobei drei dieser Patienten initial unter einer klinisch manifesten Leberzirrhose litten [9]. Ein Patient entwickelte bereits zwei Wochen nach Abschluss der Bestrahlung eine schwere Peritonitis, ein weiterer eine hämorrhagische Gastritis.

Schlussfolgernd aus den eigenen Ergebnissen und den gesichteten Studienergebnissen anderer Arbeitsgruppen kann festgehalten werden, dass sich das Risiko der Entwicklung von Nebenwirkungen nach Bestrahlung reduzieren lässt, indem die Größe des Bestrahlungsvolumens, die benachbarten Organe und zum Zeitpunkt der Bestrahlung bestehende Erkrankungen berücksichtigt werden [9].

Zusammenfassend stellt die radiotherapeutische Behandlung von Leberprimärtumoren, vor allem bei Komorbiditäten wie der Leberzirrhose eine wertvolle Therapieoption dar, die in Bezug auf strahlungsbedingte Nebenwirkungen gut verträglich ist. Allerdings sind bis dato nur kleine Patientenkollektive vorgestellt bzw. evaluiert worden. Somit können keine aussagekräftigen Daten vorgestellt, sondern lediglich eine Tendenz aufgezeigt werden. Auch in dieser Arbeit wird aufgrund dessen der Schwerpunkt der Diskussion über Leberläsionen auf die Lebermetastasen gelegt.

Die Leber ist neben den Lymphknoten, der Lunge und den Knochen ein Organ, das im Rahmen von Krebserkrankungen am meisten von einem metastatischen Befall betroffen ist. Aufgrund der anatomischen Lage (venöser Abfluss des Magens, Dünndarmes, Kolons und der Milz über die Vena portae zur Leber), ist diese häufig auch der erste Manifestationsort, an dem es zur Ausprägung von Fernmetastasen kommt. Lange Zeit stellte die chirurgische Intervention die einzige Therapieoption mit kurativer Erfolgsaussicht dar, wobei, je nach Literaturangabe, nur ca. 10% bis 30% der Lebermetastasen mit kurativem Therapieziel einer Operation zugeführt werden können [91] [92]. Die meisten Erfahrungen liegen diesbezüglich im Bereich der chirurgischen Therapie des hepatisch metastasierten Kolonkarzinoms. Denn im Vergleich zu anderen hepatisch metastasierten Tumoren, wie zum Beispiel des Mammakarzinoms, des Bronchialkarzinoms oder gastrointestinaler Tumoren, kann dieses häufig vor kurativem Hintergrund therapiert werden [88]. Nach erfolgreicher Metastatektomie konnten hier 10-Jahresüberlebensraten von 20% bis 28% erzielt werden (siehe Tabelle 24).

Study	n	operative mortality	1 year survival (%)	3 year survival (%)	5 year survival (%)	10 year survival (%)	median months
Hughes 1986 [93]	607	-	-	-	33	-	-
Rosen 1972 [94]	280	4	84	47	25	-	-
Scheele 1995 [95]	434	4	85	45	33	20	40
Jamison 1997 [96]	280	4	84	-	27	20	33
Fong 1999 [97]	1001	2,8	89	57	36	22	42
Minagawa 2000 [98]	235	0,85	-	51	38	26	
Choti 2002 [99]	226	1	93	57	40	26	46
Kato 2003 [100]	585	-	-	-	33	-	-
Wei 2006 [101]	423	1,6	93	64	47	28	53
Shah 2007 [102]	841	3	88	59	43	-	-
Rees 2008 [103]	929	1,5	-	-	36	23	-

Tabelle 24: Mortalität und Überlebensraten nach Leberresektion bei metastastasiertem kolorektalen Karzinom

Quelle: R. D. Timmerman et al., CA Cancer J Clin 2009; 59; 145 bis 170 [104]

Aufgrund technischer Fortschritte mit Ermöglichen der stereotaktischen Bestrahlung eröffnet auch dieses Therapiemedium einen kurativen Therapieansatz. Bezüglich der Therapie von hepatisch metastasierten Tumoren stehen somit grundsätzlich zwei unterschiedliche Therapieansätze zur Auswahl: die chirurgische Resektion und nicht-chirurgische Therapieansätze wie die Radiofrequenzablation (RFA), unterschiedliche Chemotherapieprotokolle und die Strahlentherapie. Grundsätzlich ist die operative Resektion die Therapie der Wahl, nur in Fällen einer Inoperabilität kommen Verfahren aus der Gruppe der nicht-chirurgischen Therapieansätze zum Einsatz

Eine Radiotherapie kann mit kurativer Absicht erfolgen bei:

1. einem gut therapierten und somit kontrollierten Primärgeschehen,
2. einer begrenzten Metastasierung,
3. einem begrenzten Zeitfenster zwischen Auftreten der Metastasen bis Bestrahlung,

4. jüngeren Patienten sowie

5. bei einem guten AZ (Karnofsky-Index).

Eine palliative Bestrahlung sollte nur durchgeführt werden, wenn, wie bereits weiter oben in diesem Abschnitt erwähnt, eine sichere Erleichterung des Patienten realisierbar ist im Sinne von Minimieren des Tumorumfanges unter Therapie und Verbesserung der Tumorkontrolle ohne Auftreten von ernsthaften Nebenwirkungen unter Bestrahlung.

Zusammenfassend kann man an dieser Stelle festhalten, dass bei kurativer Therapieabsicht primär eine chirurgische Therapie mit Resektion der Metastasen erfolgen sollte.

Gut geeignete, sich im Ranking um das beste Therapieverfahren anschließende Maßnahmen sind zum einen die stereotaktische Radiotherapie und die Radiofrequenzablation.

Jedes Therapieverfahren bedingt eine genaue Patientenselektion, um ein erfolgreiches Outcome erreichen zu können [104].

Die Komplikationsraten nach chirurgischer Therapie liegen zwischen 20% und 50% [104], wobei hier am häufigsten auftreten: Pleuraergüsse (5%-10%), Pneumonien (5%-10%), Leberfunktionsstörungen (3%-8%), Gallenblasenfisteln (3%-5%) sowie perihepatische Abszesse (2%-10%). Die Mortalitätsrate liegt unter 5% [104].

Die chirurgische Therapie ist vor allem dann eine wertvolle Behandlungsoption und Therapie der Wahl, wenn ein großer Befall der Leber mit Metastasen vorliegt. Allerdings müssen 25% bis 30% an funktionellem Lebergewebe nach Resektion der Metastasen zurückbleiben. Ziel ist immer eine R0-Resektion.

Das Outcome der Radiofrequenzablation betreffend wird positiv beeinflusst beim Vorliegen folgender den Patientenstatus betreffender Ausgangssituationen:

1. vier Tumoren oder weniger,
  2. Tumorgröße kleiner als 2,5 cm im Durchmesser [104] bzw.
  3. bei Vorliegen mehrerer Tumoren, weniger als 10 cm im Gesamtdurchmesser [104].
- Vorteil dieser Therapievariante ist, dass sie wenig invasiv und mehrfach durchführbar ist. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie zum Beispiel RFA-induzierte Hepatitiden treten nach Ergebnissen, die im Rahmen einer Multicenter-Studie gewonnen werden

konnten, nur in 3 % der Fälle auf [104]. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, wie zum Beispiel einer Leberzirrhose leiden öfter unter Nebenwirkungen.

Hinsichtlich der radiotherapeutischen Behandlung von Metastasen existiert, wie auch im Fall der Radiofrequenzablation, eine Grenze in Bezug auf die Anzahl der Läsionen: bis zu drei Metastasen können simultan bestrahlt werden. Die Anzahl der bei der stereotaktischen Bestrahlung durchgeführten Fraktionen ist abhängig von der Größe der zu bestrahlenden Metastase, wobei die meisten Erfahrungen mit einer Tumorgöße von bis zu 5 cm vorliegen [104]. Metastasen mit einer Größe bis zu 8 cm werden mit drei [104], mit einer Größe bis 10 cm mit sechs Fraktionen bestrahlt [104].

Stellt man einen Vergleich an bezüglich des Zusammenhangs von Größe des Zielvolumens (CTV) und dem Outcome, zeigen sich in dieser Studie folgende Unterschiede: Nach Einteilung aller Läsionen anhand ihres CTV-Volumens entwickelten die Patienten mit dem kleinvolumigeren CTV (2 bis 314ccm) postradiotherapeutisch sowohl im Rahmen der Akut- als auch der Spättoxizität höchstens eine Grad 2 Toxizität. Hier besteht ein Unterschied zur anderen Gruppe (CTV  $\geq$  314ccm), in der Patienten im Rahmen der Spättoxizität auch unter Nebenwirkungen mit Grad 3 litten.

Vergleicht man beide Gruppen im Hinblick auf die lokale Kontrolle, traten in der Gruppe mit kleinerem CTV vier, in der anderen neun Rezidive auf und zwar nach einem Zeitraum von median 56 Monaten (28 bis 96 Monate, die Gruppe mit kleinerem CTV betreffend) und 41 Monaten (12 bis 67 Monate, die Gruppe mit einem CTV  $\geq$  dem Median). Diese Beobachtung wird gestützt durch die Arbeit von Milano, wo bezüglich der Korrelation von größerem CTV und der lokalen Kontrolle, ein signifikant schlechteres Ergebnis resultierte ( $p=0,0001$ ) [106]. Auch Herfarth beobachtete ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven bei großvolumigeren Läsionen [8]. Allerdings zeigte sich hinsichtlich der Gesamtkontrollrate kein signifikanter Unterschied zwischen der Einzelkontrollrate von kleinen und großen Tumoren. Größere Läsionen seien, laut Herfarth, jedoch schwieriger zu therapieren. Schlussfolgernd lässt sich somit festhalten, dass die Größe des Zielvolumens einen Einfluss sowohl auf das Auftreten und den Schweregrad der Toxizität, als auch auf die Manifestation von Rezidiven hat.

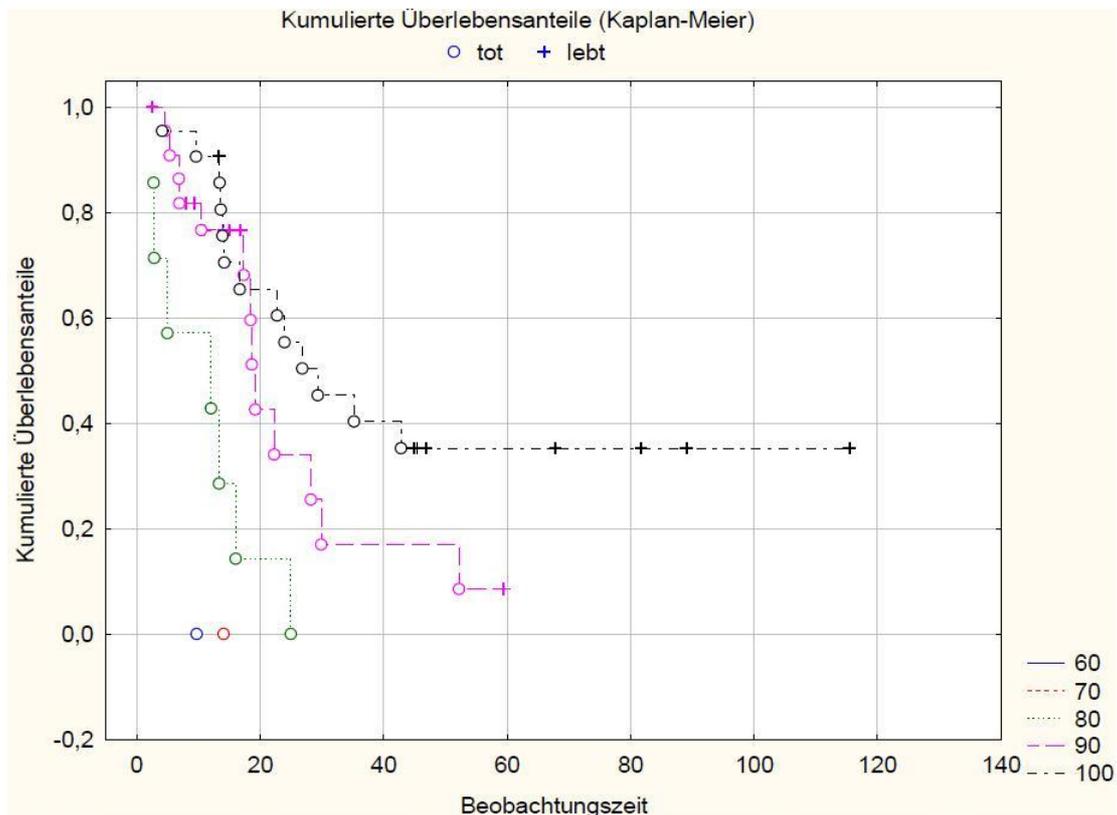
Grundsätzlich kann eine Behandlung mit kurativem Therapieziel erfolgen bzw. wahrscheinlicher erreicht werden:

1. bei gut therapiertem und kontrolliertem Primarius,
2. einer begrenzten Metastasierung und einem begrenzten Zeitfenster zwischen Auftreten der Metastase und Beginn der stereotaktischen Bestrahlung.

Faktoren wie ein junges Alter und ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ein positives Therapieergebnis um ein Weiteres [104].

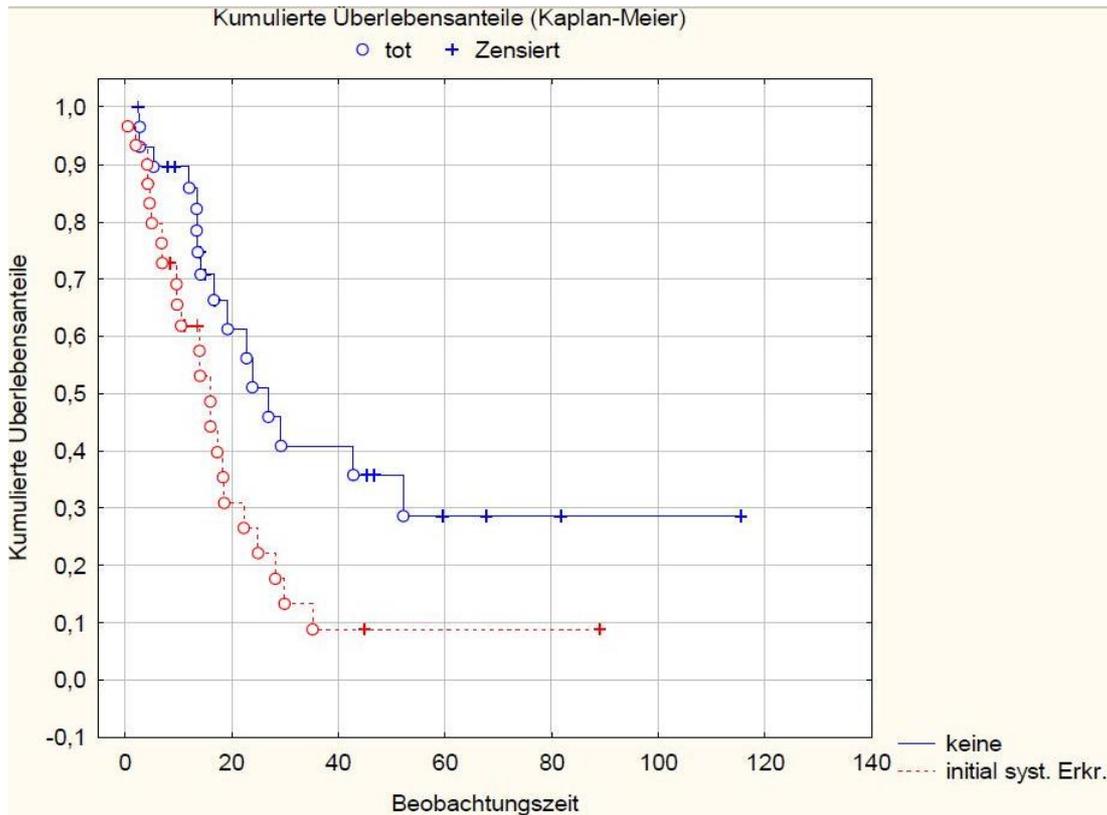
Letzteres fand auch in der eigenen Arbeit Bestätigung mit einer statistisch signifikante Korrelation des Overall survivals zu Faktoren wie dem bei Bestrahlungsbeginn vorliegenden Karnofsky-Index der Patienten ( $p = 0,01911$ )

(siehe STATISTICA-Graph 7).



STATISTICA-Graph 7: Darstellung des statistisch signifikanten Vergleiches zwischen Overall survival von bestrahlten Patienten mit Lebermetastasen und vorliegendem Karnofsky-Index

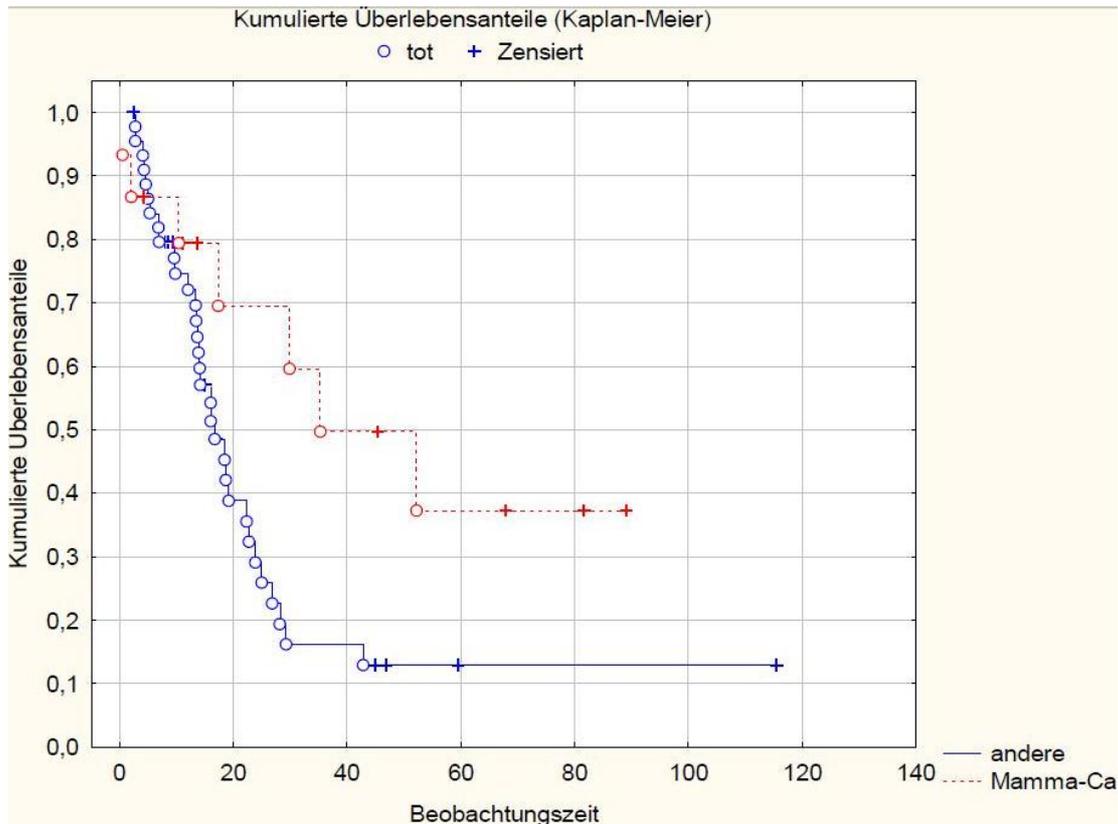
72% der Todesfälle zeigten einen Karnofsky-Index von  $\leq 90$ . Darüber hinaus korrelierte das Overall survival mit einer initial, das heißt zum Zeitpunkt der Bestrahlung vorliegenden hepatischen Metastasierung ( $p=0,01720$ ) (siehe STATISTICA Graph 8).



STATISTICA Graph 8: Darstellung der Korrelation Overall survival und Fehlen bzw. Vorliegen einer initial bestehenden weiteren systemischen Erkrankung bei Patienten mit Lebermetastasen

In oben gezeigtem Graphen (STATISTICA Graph 8) zeigten 74% der einer Radiotherapie zugeführten Patienten einen Befall mit Fernmetastasen.

Eine weitere signifikante Korrelation zeigte sich hinsichtlich der Tumorentität eines Mammakarzinoms (siehe STATISTICA-Graph 9).



STATISTICA Graph 9: Darstellung einer statistischen Korrelation zwischen Overall survival nach radiotherapeutischer Behandlung eines hepatisch metastasierten Mammakarzinoms im Vergleich mit Overall survival nach radiotherapeutischer Behandlung von Primären anderer Entität

Nur 18% der Todesfälle waren an einem Mammakarzinom erkrankt der Rest an weiteren Tumorentitäten wie zum Beispiel einem kolorektalen Karzinom (49% der Verstorbenen).

Auf weitere statistische Signifikanzen das Mammakarzinom betreffend, wird in einem späteren Abschnitt erneut eingegangen.

Bezug nehmend auf die lokale Kontrolle (siehe STATISTICA Graph 1) ergibt sich eine Gesamtlokalkontrolle nach Bestrahlung der Lebermetastasen von 78,4% bei 13 Rezidiven innerhalb der insgesamt 60 therapierten Leberläsionen. In der im Folgenden abgebildeten Tabelle (veröffentlichte Ergebnisse nach stereotaktischer Bestrahlung von hepatischen Läsionen - Tabelle 25) wird deutlich, dass diese lokale Kontrolle im Vergleich mit anderen Studien eher im unteren Bereich liegt, ebenso wie Ergebnisse der Arbeit um Herfarth et al. zeigten.

<u>Author</u>	<u>Target</u>	<u>n</u>	<u>Dose &amp; Fractionation</u>	<u>CTV cm<sup>3</sup></u> <u>(Median)</u>	<u>Median</u> <u>f/u</u> <u>(months)</u>	<u>Crude local</u> <u>control</u> <u>(targets/%)</u>
<b>Blomgren et al. [5]</b>	HCC, CCC	20	3 x 10 or 2 x 15 Gy/65% - isodose	3 622 (22)	12 (mean) (1,5 – 38)	20/20 (100%)
<b>Blomgren et al. [5]</b>	Metas	21	3 x 10 or 2 x 15 Gy/65% - isodose	2 – 263 (24)	9,6 (mean) (1,5 – 28)	20/21 (95%)
<b>Herfarth et al. [8]</b>	CCC HCC Metas	3 1 56	1 x 14 to 1 x 24 Gy/isocenter	1 – 132 (10)	5,7 (1 – 26)	47/60 (78%)
<b>Wulf et al. [6]</b>	CCC Metas	1 23	3 x 10 Gy/65% - isodose	9 – 516 (50)	9 (2-28)	20/24 (83%)
<b>Gunvén et al. [107]</b>	Metas or CRC	5	3 x 15 or 2 x 20 Gy/65% - isodose	2 – 8 cm	12-101	20/24 (100%)
<b>Schefter et al. [108]</b>	Metas HCC	22 2	3 x 12 or 2 x 20 Gy/80 – 90% - isodose	3 – 98 (18)	7 (4-19)	(?) Dose esc. trial (no data on local control)
<b>Wulf et al. [9]</b>	Metas HCC CCC	51 4 1	4 x 7 Gy, 3 x 10 Gy, 3 x 12 Gy – 12,5 Gy/65%- isodose 1 x 26 Gy/80%- isodose	9 – 516 (53)	15(2-85)	Metas: 42/51 (82%) HCC/CCC: 5/5 (100%)

Tabelle 25: Ergebnisse nach Bestrahlung von hepatischen Läsionen

Quelle: Wulf et al.; Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases; Acta Oncol, 2006; 45:838-847

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Fallzahlen der anderen Studien im Vergleich oft über 60% kleiner sind und somit bezüglich der lokalen Kontrolle weniger aussagekräftig erscheinen. Bezug nehmend auf die lokale Kontrolle ergab die Studie der Arbeitsgruppe um Mendez Romero bessere Ergebnisse [89] mit einer Rezidivfreiheit von 100% nach einem Jahr und 86% nach zwei Jahren vs. 85% und 67% in dieser Arbeit. Allerdings wurde in 16 von 19 Fällen der „Mendez-Studie“ mit 3 x 12,5Gy und einer somit höheren Dosis bestrahlt, womit eine mögliche Erklärung für die geringere Rezidivrate gegeben wäre. Gleichzeitig zeigt sich eine geringere Toxizität mit nur einzelnen Fällen von Leberenzymanstieg Grad 1 und 2 sowie portaler Hypertension im Rahmen der Spättoxizität. Dem gegenüber steht ein größeres Spektrum an Akuttoxizitäten in dieser Studie mit ebenfalls geringgradigen Spättoxizitäten (in zehn von 13 Rezidivfällen wurde in der eigenen Arbeit mittels low-dose Bestrahlung gearbeitet).

Diese Tatbestände würden dafür sprechen, im Rahmen von zukünftigen radiotherapeutischen Behandlungen eine Dosissteigerung auf mindestens 12,5Gy pro Fraktion durchzuführen. Folgende Ausführung soll diese These stützen: Stellt man einen Vergleich an zwischen der Gruppe, die mit 3 x 10Gy bestrahlt wurde und

derjenigen, die mit 3 x 12,5Gy therapiert wurde, werden folgende Unterschiede deutlich: in der Gruppe der Patienten, die mit der kleineren Dosis behandelt wurden (n=25), verstarben alle Patienten und zwar in 84% der Fälle an einem systemischen Leiden nach einer medianen Beobachtungszeit von 16,7 Monaten (min.: 4,1 bis max.: 52,2 Monate). In der zweiten Gruppe von Patienten, die mit 12,5Gy auf die tumorumschließenden 65% bestrahlt wurden, verstarben nach einem medianen Follow-up von 13,4 Monaten (0,5 bis 23,9 Monate) 55% der therapierten Patienten und zwar in 73% an einem systemischen Leiden.

Ein weiterer Unterschied liegt vor den Schweregrad der Spättoxizitäten betreffend: in der ersten Gruppe (Bestrahlung mit 10Gy) kam es zu Nebenwirkungen mit den Schweregraden 0 und 2 (n=4; entspricht 16%) und der Ausbildung einer Portalvenenthrombose (allerdings ohne Angaben bezüglich der Ätiologie). In dieser Gruppe kam es im Verlauf zur Ausbildung von neun Rezidiven.

In der zweiten Gruppe (Radiatio mit 12,5Gy) kam es neben Spättoxizitäten von Grad 0 und 1, auch zur Ausprägung von Grad 3 Spättoxizitäten, allerdings nur in zwei Fällen (entspricht 10%), welches 36% der behandelten Patienten entspricht. Diese manifestierten sich nach einem Median von 49 Monaten (12 bis 96 Monate). In dieser Gruppe kam es nach einer Zeit von 41 Monaten (28 bis 44 Monate) lediglich zur Ausbildung von drei Rezidiven (entspricht 15%).

Schlussfolgernd resultiert somit aus einer high-dose Bestrahlung von 3 x 12,5Gy, im Vergleich zu der mit nur 10Gy bestrahlten Patientengruppe, eine deutlich niedrigere Rezidivrate, 15% vs. 36%, allerdings mit Auftreten höhergradiger Spättoxizitäten. Diese Tatsache wird unterstützt durch die Arbeit von Joern Wulf et al.[9] (Patientendaten, die in genannter Studie um Wulf et al. einfließen, wurden auch in diese Arbeit integriert). In der Studie von Wulf et al. wurden 39 Patienten mit 51 Metastasen mittels stereotaktischer Bestrahlung therapiert. Auch hier kamen unterschiedliche Bestrahlungsdosen zur Anwendung, wobei am meisten therapiert wurde mit Dosen von 3 x 10Gy (n=24) und 3 x 12,5Gy (n=13), daneben wurde mit 1 x 26Gy (n=8), 3 x 12Gy (n=5) und 4 x 7Gy (n=1) bestrahlt. Hier kam es in acht Fällen nach low-dose Bestrahlung zur Manifestation eines Rezidivs bei einer lokalen Kontrolle von 86% nach 12 Monaten und 58% nach 24 Monaten. Demgegenüber steht lediglich ein Rezidiv in

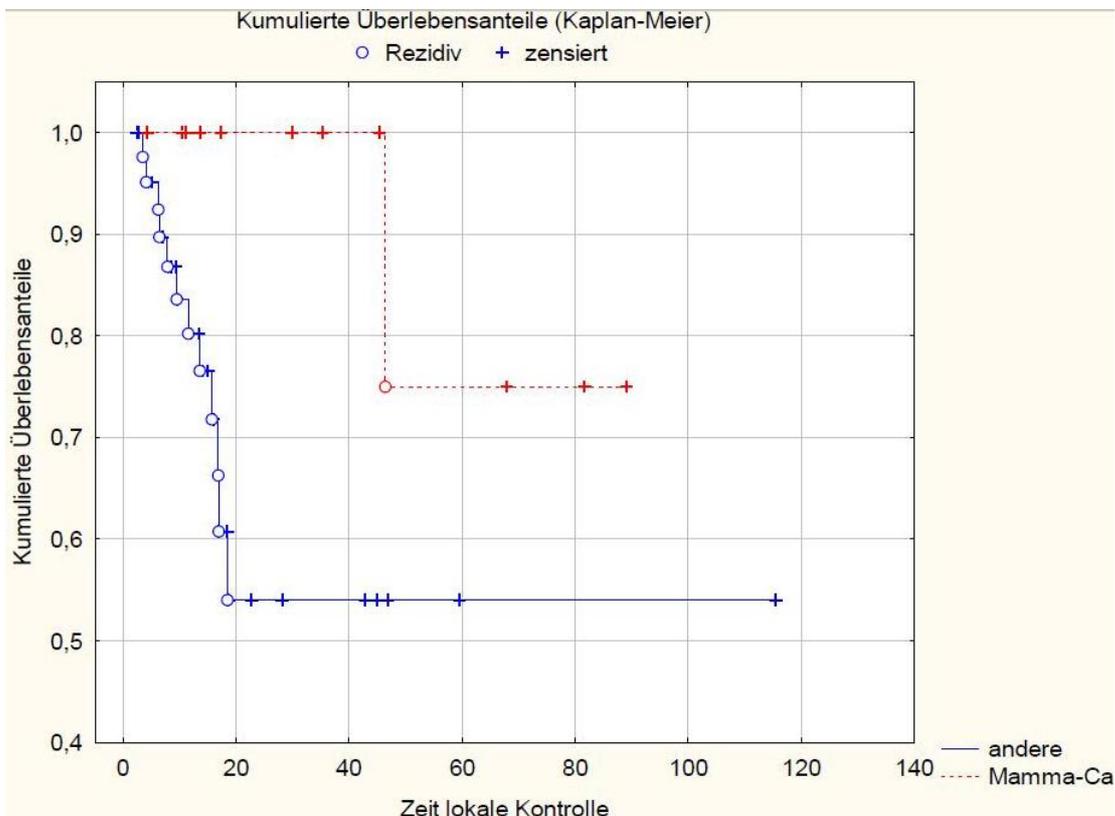
der high-dose Gruppe mit einer lokalen Kontrolle von 100% nach einem und 82% nach zwei Jahren.

In der Arbeit von Wulf et al. lag eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und lokaler Kontrolle ( $p=0,077$ ) vor. Diese wurde in der multivariaten Analyse bestätigt: es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen high- vs. low- dose und der lokalen Kontrollen bei einem p-Wert von 0,0089.

Die höhere Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit niedrigerer Bestrahlungsdosis wurde begründet mit zum einen einer zu niedrigen Dosierung und zum anderen durch eine mangelhafte/fehlende Sensitivität der Tumorzellen auf die Bestrahlung.

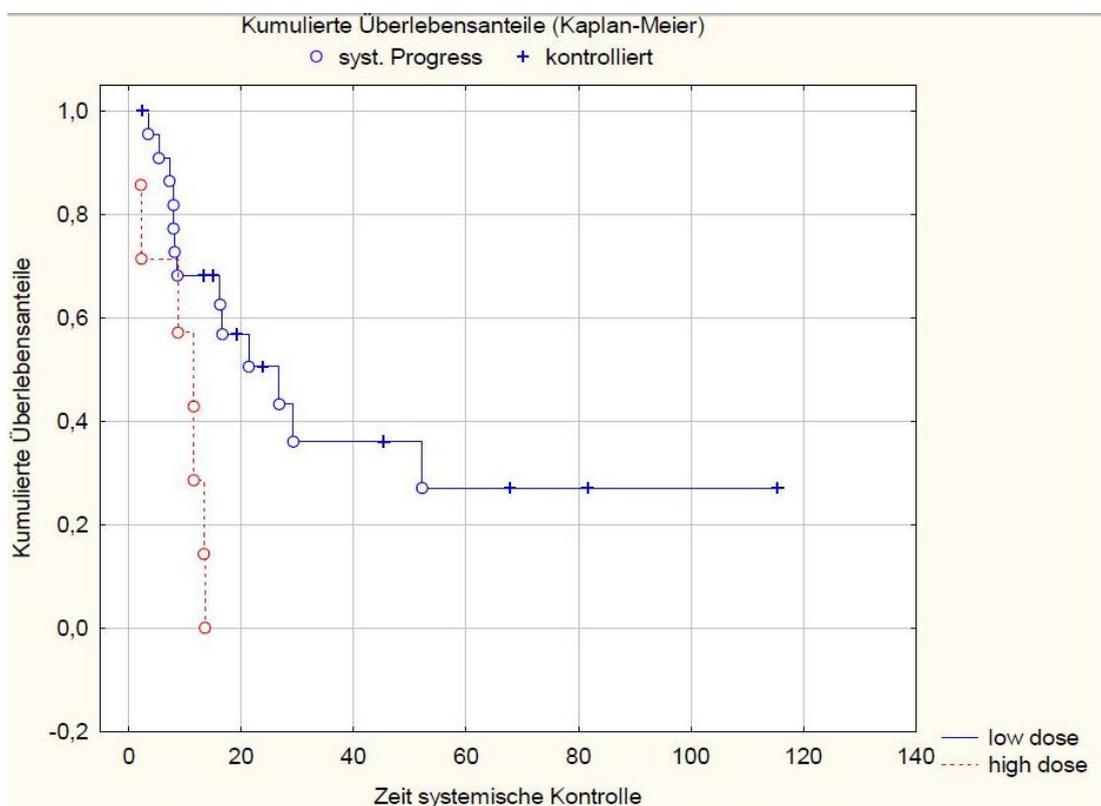
Herfarth bestätigt genannte Korrelation zwischen Dosis und lokaler Kontrolle ebenfalls in seiner Arbeit [8].

In der eigenen Arbeit bestand eine signifikante Korrelation zwischen der lokalen Kontrolle und dem hepatisch metastasierten Mammakarzinom ( $p=0,02780$ ) (siehe STATISTICA Graph 10).



STATISTICA Graph 10: Darstellung des Vergleiches lokale Kontrolle nach radiotherapeutischer Behandlung von Lebermetastasen und Vorliegen eines Mammakarzinom-Primarius bzw. anderer Primarien bei statistischen Signifikanz

Die eigenen Daten bzw. Ergebnisse der systemischen Kontrolle berücksichtigend kann auch hier eine Signifikanz zur high- bzw. low-dose-Therapie gezeigt werden (siehe STATISTICA Graph 11).



STATISTICA Graph 11: Darstellung des Vergleiches systemische Kontrolle nach radiotherapeutischer Behandlung von Lebermetastasen und high- oder low-dose-Bestrahlung bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz

Darüber hinaus beobachtete Herfarth ein sehr spätes Auftreten von Lokalrezidiven, zum Teil nach vier Jahren postradiotherapeutisch.

Vor allem Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom wiesen signifikant schlechte lokale Kontrollen auf: nur 45% nach 18 Monaten bei 35 Patienten im Vergleich zu einer lokalen Kontrolle von 91% bei Patienten mit hepatisch metastasierten Primärtumoren anderer Entitäten ( $p < 0,001$ ) [105].

In einer weiteren Studie von Wulf et al. bestätigt sich erneut der positive Einfluss der high-dose Bestrahlung auf die lokale Kontrolle [6]: Hier lag die lokale Kontrolle nach der Bestrahlung von 23 Lebermetastasen (und einem cholangiozellulären Karzinom mit  $3 \times 10\text{Gy}$  @ 65% bei lediglich 83%, wobei die 1-Jahres lokale Kontrolle bei 76% liegt (vs. 100% in der oben dargestellten Studie) und einer 2-Jahres lokalen Kontrolle von nur 61% (vs. 82% s. oben).

Auch Kavanagh et al. veröffentlichten eine Studie mit sehr guten Resultaten nach high-dose Bestrahlung: lokale Kontrolle von 100% und 93% nach einem und zwei Jahren im Rahmen der Bestrahlung von 36 Lebermetastasen mit einer Dosis von 3 x 20Gy [89].

Die oben dargestellten Resultate, die auch in dieser Studie Bestätigung finden, sprechen eindeutig für eine high-dose Radiotherapie. Trotz dieser in diversen Studien dargestellten hohen Bestrahlungsdosen von 3 x 12,5Gy @ 65% bis 1 x 26Gy @ 80% wurden vergleichbar niedriggradige Toxizitäten beobachtet.

Somit stellt die stereotaktische Hochdosisradiotherapie eine effiziente Therapiemöglichkeit dar mit vergleichsweise niedrigem Nebenwirkungspotenzial.

Sie ist bezüglich der Behandlung von Lebermetastasen eine gut geeignete Therapievariante, die von der Großzahl der Patienten gut toleriert und vertragen wird.

Allerdings gilt es, bei nach wie vor kleinen Studiengruppen und vergleichsweise jungen Therapieprotokollen in einem jungem therapeutischen Verfahren, die richtige Dosis im Bereich der high-dose Therapie zu evaluieren, um bei niedriggradigen Toxizitäten eine effiziente Therapie im Sinne einer geringen Rezidivrate zu ermöglichen. Es sollten des Weiteren Therapieschemata für die unterschiedlichen hepatogenen Metastasierungsmuster der verschiedenen Primärtumoren entwickelt werden.

Bekräftigt werden die letzten Zeilen durch die Erfahrungen, die man in Studien über das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom gewinnen konnte, auf das im Folgenden noch konkreter eingegangen wird:

1. 25% der an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten weisen synchron Lebermetastasen auf; weitere 50% entwickeln im Verlauf Lebermetastasen [109].
2. Patienten deren Tumorleiden nicht therapiert wird, versterben innerhalb von Monaten [104].
3. Mehr als 50% der an einem kolorektalen Karzinom verstorbenen Patienten weisen einen Befall der Leber mit Metastasen auf. Der Großteil der Patienten verstirbt eben aufgrund der hepatischen Metastasierung [110].
4. Die 1-Jahres-Überlebensrate wird unter anderem beeinflusst von der Ausbreitung der Metastase. Sie beträgt bei bilobaren Metastasen 5%, 27% bei unilobaren und 60% bei solitären Lebermetastasen [104].

5. Wird eine Leberteilresektion als Therapievariante gewählt, erhöht sich dadurch nachgewiesener Maßen die Wahrscheinlichkeit für die Steigerung des Langzeitüberlebens sowie die Chancen zur Heilung des Tumorleidens. Problematisch ist hier der geringe Patientenanteil von 10 bis 30%, der einer solchen Therapie zugänglich werden kann [91] [92]. Innerhalb von Studien zum hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom zeigten sich 5-Jahresüberlebensraten von 20 bis 25%, sogar eine Überlebensrate von bis zu 20% nach 10 Jahren [104] (siehe Tabelle 24).

Zum Vergleich: das 5-Jahresüberleben von Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom liegt laut einer aktuellen Studie um Hoyer et al. bei 13% nach stereotaktischer Strahlentherapie [111].

Bezüglich der radiotherapeutischen Behandlung der Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom spricht das Vorliegen folgender Faktoren [104] für ein schlechteres Outcome:

1. männliches Geschlecht [104],
2. Existenz von Lymphknotenmetastasen des Primarius [104],
3. Vorliegen von Krankheitssymptomen beim Patienten [104],
4. extrem erhöhte CEA-Werte,
5. kurzes Disease-free-Intervall zwischen Diagnose des Primarius und Manifestation der Metastasen,
6. größere Anzahl an Tumoren,
7. großes Tumolvolumen,
8. bilobulärer Metastasenbefall und
9. das Existieren von Satellitenläsionen [110].

In einer Arbeit von Timmermann et al. wurden in einer Tabelle (Tbl. 26) alle klinischen Risikoparameter bzw. Prognosefaktoren bei Diagnose eines hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms zusammengestellt:

## Clinical Risk Score (CRS) for the Determination of Prognosis in Patients with Hepatic Colorectal Metastases\*

Lymph node – positive primary tumor
Disease – free interval of < 12 mo between colon resection and appearance of metastases
Size of largest lesion > 5 cm
More than 1 tumor
Carcinoembryonic antigen level > 200 ng/dL

\* Pro zutreffendem Risikofaktor ein Punkt, die Summe ergibt die Höhe des Risikos.

Tabelle 26: Klinische Risikofaktoren zur Festlegung einer Prognose bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom

Quelle: Local Surgical, Ablative and Radiation Treatment of Metastases, Timmerman, Bizakis, Pass, Fong, Dupuy, Dawson, Lu, CA Cancer J Clin 2009;59;145-170 (15, 22, 46, 47, 92-94)

Bezüglich der Bestrahlung von hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen konnten innerhalb von Studien bisher folgende Richtlinien festgehalten werden:

1. simultane Bestrahlung von bis zu drei Metastasen möglich [104].
2. Anzahl der Fraktionen richtet sich nach der Größe des metastatischen Volumens: bis zu 8 cm Bestrahlung mit drei Fraktionen [104], Größe von bis zu 10 cm sechs Fraktionen [104]
3. die besten Therapieergebnisse werden erzielt bei Tumoren die klein, nicht kaudal und einige Zentimeter entfernt von Risikoorganen lokalisiert sind (z.B.: Duodenum, Magen u. a.)

Allerdings liegen Studien vor, die aussagen, dass Patienten mit Lebermetastasen bei einem kolorektalen Karzinom schlechtere Verläufe zeigten als Patienten mit hepatisch metastasierten Primärtumoren anderer Entitäten. In einer Studie von Herfarth et al. konnte genau dieser Sachverhalt dargestellt werden bei einer lokalen Kontrolle von lediglich 45% nach 18 Monaten bei Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, verglichen mit 91% nach 18 Monaten bei Patienten mit Tumoren anderer Histologien ( $p < 0,0001$ ) [105].

Herfarth begründet diese Tatsache hypothetisch zum einen durch eine im Rahmen der Chemotherapie stattgefundene Selektion von therapie- bzw. radioresistenten Tumorzellen zum anderen durch eine fehlerhafte Einschätzung der Tumolvolumenregredienz und dadurch einhergehende Fehlplanung bei Bestrahlung.

Auch Wulf et al. beschreiben genau dieselbe Erfahrung, vor allem bei Patienten, die zuvor im Rahmen einer Chemotherapie mittels Oxaliplatin bzw. Irinotecan behandelt wurden ( $p < 0,01$ ) [9].

Hinsichtlich des negativen Einflusses der Chemotherapie auf den Krankheitsverlauf der Patienten mit kolorektalem Karzinom lässt sich in dieser Arbeit diesbezüglich folgende Beobachtung machen:

Es wurde unterschieden zwischen Patienten, die im Rahmen der Therapie des Primarius oder aktuell eine simultane Chemotherapie erhalten hatten und einer zweiten Gruppe von Patienten ohne Chemotherapie. Dies wurde in Relation gesetzt zu dem Gesamtpatientenkollektiv der im Rahmen dieser Studie radiotherapeutisch behandelten Patienten:

1. In der Gruppe mit Patienten, die bereits eine Chemotherapie appliziert bekommen haben, entwickelten 25% nach median 12 Monaten (8 bis 16 Monate) ein Rezidiv, 9 Patienten (=75%) verstarben nach einer Zeit von median 18 Monaten (5 bis 28) bei einer Gesamtbeobachtungszeit von median 16 Monaten (3 bis 28 Monate).

2. In der Gruppe ohne Chemotherapie kam es mit 33% zu einem gesteigerten Auftreten von Rezidiven. Hier lag die mediane Zeit bei Manifestation des Rezidivs bei neun Monaten (6 bis 18 Monate), es kam also ebenfalls früher zur Rezidivbildung.

73% der Patienten verstarben nach median 16 Monaten (13 bis 43) bei einer Gesamtbeobachtungszeit von ebenfalls 16 Monaten (8 bis 59 Monate).

Somit unterscheiden sich diese Gruppe bezüglich lokaler Kontrolle und Overall survival bzw. Beobachtungszeit nur minimal.

In dieser Arbeit kann somit die in anderen Arbeiten beschriebene Varianz bezüglich der lokalen Kontrolle bei Patienten mit chemotherapeutischer Behandlung zum restlichen Patientenpool nicht bestätigt werden.

Der oben beschriebene Abschnitt mit der Fragestellung zusätzlich Chemotherapie oder nicht veranschaulicht um ein Weiteres, dass es in zukünftigen Studien gilt, die optimale Bestrahlungsdosis zu definieren, die auch bei dieser Tumorentität eine Verbesserung der lokalen Kontrolle ermöglicht.

Es folgt nun der Abschnitt, in dem die Ergebnisse dieser Studie zur radiotherapeutischen Behandlung der kolorektalen Rezidive evaluiert werden sollen, wobei der Schwerpunkt auf den Patienten mit der Diagnose eines Rektumkarzinomkalrezidivs liegt.

Die Häufigkeit des Rektumkarzinomrezidivs wird je nach Literaturangabe unterschiedlich angegeben: nach alleiniger OP ca. 0 bis 25%, ergänzt durch eine adjuvante Radiotherapie kann sie um weitere 5 bis 8% gesenkt werden, bei einer adjuvanten Radiochemotherapie sogar um 20 bis 30% [17].

Die Rezidivrate stellt eine multifaktoriell bedingte Variable dar.

Beeinflussende Faktoren können in zwei Untergruppen dargestellt werden [112]:

1. operationsabhängige Faktoren: Seit Etablierung der totalen mesorektalen Exzision (TME) konnte die Rezidivhäufigkeit um ein Weiteres deutlich gesenkt werden (Ergebnis mit neoadjuvanter RT mit 5x5Gy in Klammern):

Overall 8% (2%),

Stadium T1/T2: 1% (0,5%),

Stadium T3/T4: 6% (4%),

N+ 15% (4%),

M1 mit R0-Resektion: 24% (10%) [17] [44]

In einer Arbeit von Carolyn C. Compton sind zusammenfassend Lokalrezidivraten zum einen nach konventioneller Chirurgie und zum anderen nach TME beschrieben worden (siehe Tbl. 27):

Local recurrence Rates with Total (Sharp) Mesorectal Excision Compared to Conventional (Blunt) Mesorectal Excision (Historical Controls)

<u>Study</u>	<u>Surgery (Years)</u>	<u>Local Recurrence Rate</u>
Sweden [113]	Conventional Surgery (1984 – 1986)	23%
	TME* (1990 – 1992)	8%
Germany [114]	Conventional Surgery (1974 – 1984)	39%
	TME (1985 – 1991)	10%

\* TME = total mesorectal resection

Tabelle 27: Lokalrezidivraten nach konventioneller chirurgischer Therapie verglichen mit denen nach totaler mesorektaler Exzision

Quelle: Pathologic Prognosis Factors in the Recurrence of Rectal Cancer; Carolyn C. Compton; Clinical Colorectal Cancer, Vol.2, No 3, 149 - 160, 2002

Bedeutendes Ziel der chirurgischen Therapie ist das Vorliegen tumorfreier Resektionsränder. Eine Arbeitsgruppe um Nagtegaal et al. beschreibt in einer Studie zum Resektionsabstand, dass aus einem Resektionsrand von unter 2 mm ein Rezidivrisiko von 16% resultiert. Reseziert man großzügiger, verringert sich das Risiko auf 5,8% (p<0,0001). Zusätzlich liegt das Risiko für das Ausbilden von Fernmetastasen

bei Resektionsrändern  $\leq 1\text{mm}$  mit 37,6% vs. 12,7% bei größeren Rändern ( $p < 0,0001$ ) [115].

## 2. tumorabhängige Faktoren:

- a) Tumorhistologie,
- b) Tumorstadium bzw. -grading,
- c) Invasion in Gefäße, Lymphknoten oder neuronale Strukturen,
- d) Festlegen der Tumorgrenzen.

## Weitere Risikofaktoren für das Ausbilden eines Rezidivs:

- männliches Geschlecht (engeres Becken),
- tief sitzende und lokal infiltrierende Karzinome,
- Vorliegen von Lymphknotenmetastasen [116]

Bezüglich des Zeitpunktes des Rezidivauftritts zeigt sich in vielen aktuellen Studien, dass gehäuft Spätrezidive auftreten mit bis über 10 Jahren nach Primärtumorthherapie [116].

In einer Studie von Hahnloser et al. zeigt sich bei 55% der Fälle ein Rezidivauftritt nach über zwei Jahren [116].

Diese Beobachtung wird durch eine Studie von Merkel et al. weitestgehend bestätigt: Hier wird eine Manifestation der Lokalrezidive in der Regel innerhalb der ersten fünf Jahre posttherapeutisch beschrieben aber zugleich auch eine Zunahme der Anzahl von Spätrezidiven [117].

In der eigenen Arbeit zeigt sich ein medianer Zeitraum von 47 Monaten (22 bis 88 Monate) von Diagnose des Primärtumors bis Auftreten des Rezidivs, wobei zwei der sieben Patienten bereits zuvor ein Rezidiv aufwiesen, ein Patient zwei. Letztgenannter Patient zeigte mit einem Tumor im Stadium T4, das mit 26 Monaten kürzeste Intervall von Primärtumor bis Rezidiv, gefolgt von den T2-Primärtumoren mit medianen 47 Monaten (42 bis 88 Monate) und Stadium T3 mit medianen 61 (22 bis 78 Monaten) (siehe auch Tabelle 11). Alle Primärtumoren wurden chirurgisch versorgt, vier Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie, ein Patient zusätzlich eine neoadjuvante Radiotherapie.

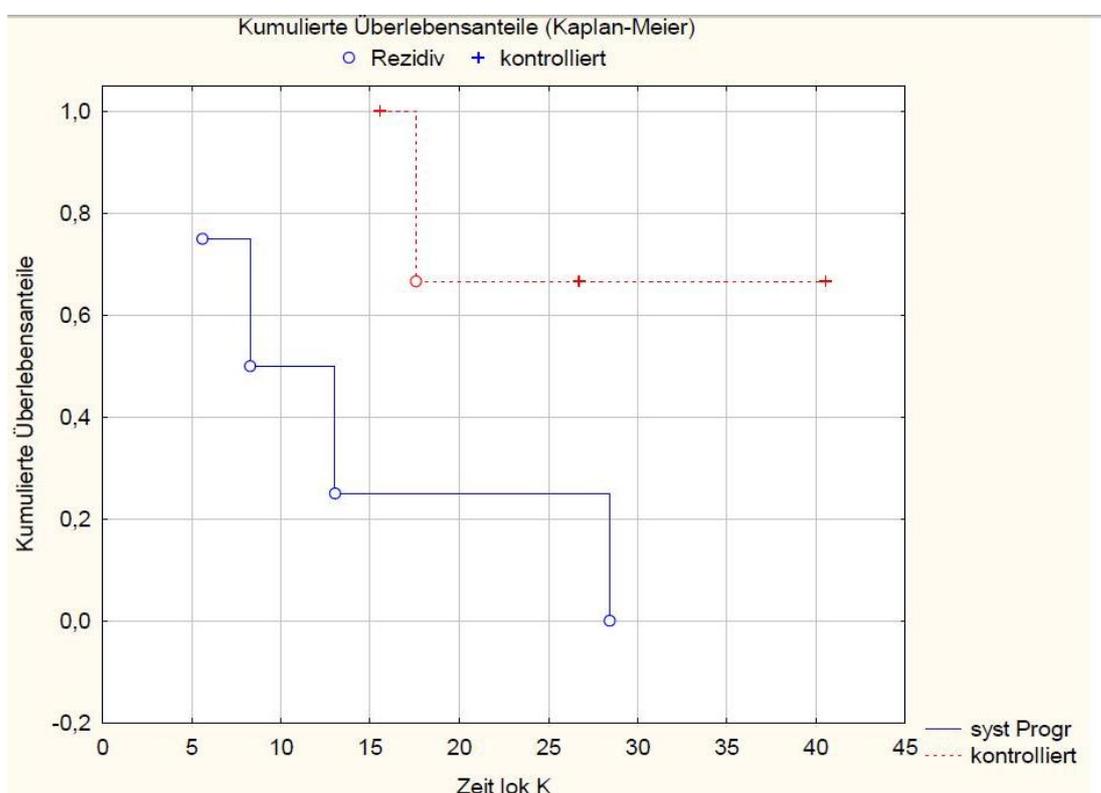
Bezug nehmend auf das gewählte Therapieregime wurde in einer Studie von

Manfredi et al. eine nicht signifikant geringere Rezidivhäufigkeit bei neoadjuvanter Radiotherapie versus alleinige OP beschrieben [118]. Das 5-Jahresüberleben lag mit 40,6% nach Resektion über dem aller Patienten (13,6%),  $p < 0,001$ .

In der eigenen Studie betrug das 5-Jahresüberleben aller Patienten: 22,25%, das mediane Überleben aller Patienten 25 Monate (6 bis 109 Monate). Diese Ergebnisse sind allerdings geprägt dadurch, dass lediglich zwei der insgesamt sieben Patienten mit Rektumkarzinom überlebten.

Das Overall survival beträgt 90%, 70% und 47,5% nach sechs, 12 und 24 Monaten.

Die lokale Kontrolle nach sechs, 12, 24 und 36 Monaten lag bei 90%, 80%, 55% und 27,5%. Bezüglich dieser existiert eine signifikante Korrelation zur systemischen Kontrolle ( $p=0,05689$ ) (siehe STATISTICA Graph 12).



STATISTICA Graph 12: Darstellung der statistisch signifikanten Korrelation von lokaler Kontrolle nach radiotherapeutischer Behandlung eines Rektumrezidivtumores und systemischem Progress

80% der Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms zeigten einen systemischen Progress, wobei ein Patient bereits initial unter einer systemischen Tumorerkrankung litt.

Das Disease-Free-Survival der Patienten in der eigenen Studie lag bei 90%, 60%, 30% und 15% nach 6, 12, 24 und 36 Monaten.

Anhand der recherchierten Literatur zeigt sich grundsätzlich ein positiver Einfluss der Radiotherapie auf den Krankheitsverlauf der Patienten, wobei eine gewisse Strahlengrenze nicht überschritten werden darf, was wohlmöglich im Fall der in dieser Studie vorbestrahlten Patienten der Fall war (vier Patienten waren bereits vorbestrahlt mit 27Gy (n=1), 50Gy (n=2) und 59Gy (n=1). Diese Patienten litten unter höhergradigen Nebenwirkungen und zeigten ein schlechteres DFS

(7 Monate mit Vorbelastung vs. 22 Monate ohne Vorbelastung). Zwar wird auch in einer Arbeit von Glimelius et al. das die Bestrahlung betreffende therapeutische Vorgehen als ein die Krankheitssituation begünstigender Faktor dargestellt.

Allerdings existieren nach wie vor nur wenige Studien zu radiotherapeutisch vorbehandelten Patienten [119]. Ein weiterer Therapieansatz ist in der multimodalen Therapie gegeben, allerdings existieren diesbezüglich nach wie vor wenige Studien [116].

Abschließend erfolgt die Evaluation der gynäkologischen Rezidivtumoren, genauer der Zervix- und Korpuserkarzinome.

In 25% aller klinischen Fälle, gynäkologische Rezidive betreffend (alle Tumorstadien eingeschlossen), kommt es zu einem Rezidiv des Korpuserkarzinoms bzw. zur Ausbildung von Metastasen in 30% zu einem Zervixkarzinomrezidiv [120] [121].

Bezüglich des Korpuserkarzinoms handelt es sich in der Hälfte der Rezidive um Scheiden- oder Beckentumoren. 70% der Rezidive treten innerhalb der ersten drei Jahre auf, wobei es sich in 80% der Fälle um ein Scheidenrezidiv handelt, das zumeist innerhalb der ersten beiden Jahre posttherapeutisch auftritt [120]. Dasselbe gilt für das Zervixkarzinomrezidiv, dass zum Großteil innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapie des Primarius auftritt [31] [122].

Angaben in unterschiedlichen Literaturquellen, wie zum Beispiel Friedlander et al. in den „Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer“ (Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer, Friedlander et al. The Oncologist 2002; 7:342-347 (1-4)), beschreiben Rezidivraten von 10 bis 20% bei Primärtumoren in den Stadien IB bis IIA.

Grundsätzlich werden drei Lokalisationen bezüglich des Rezidivauftritts unterschieden:

1. das zentrale Rezidiv (Scheidengrund; Scheide, Zervix, proximale Parametrien),

2. das Rezidiv an der Beckenwand und

3. das Rezidiv in den paraaortalen Lymphknoten [18].

Bezüglich der Rezidivlokalisierung wurden in der eigenen Arbeit folgende unterschieden: paravaginales Rezidiv, Rezidiv der Beckenwand und bis an die Beckenwand reichendes zentrales Rezidiv (siehe auch Tabelle 11).

Allerdings können aufgrund der kleinen Fallzahlen in dieser Arbeit nur Tendenzen aufgezeigt werden. Anhand von Faktoren wie zum Beispiel der Anwesenheit von Metastasen, der Lokalisation des Rezidivs sowie dem Allgemeinzustand des Patienten werden die Therapieregime festgelegt. Die radiotherapeutische Behandlung von Patientinnen mit zervikalem Rezidivtumor betreffend, wurden folgende Richtlinien festgelegt (siehe Tabelle 28 und 29):

<b><u>Guideline –</u></b> <b><u>local recurrence following prior radiotherapy</u></b>	<b><u>Level of evidence</u></b>
Selected patients with resectable central recurrence should be considered for pelvic exenteration	III

Tabelle 28: Therapierichtlinien für das rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom, hier: Rezidivaufreten nach Radiotherapie

Quelle: Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer, Friedlander et al. The Oncologist 2002; 7:342-347

<b><u>Guideline –</u></b> <b><u>local recurrence of cervical cancer following surgery</u></b>	<b><u>Level of evidence</u></b>
Radiation therapy is indicated in patients with locally recurrent cervical cancer following radical surgery.	III
Concurrent chemotherapy with either fluorouracil and/or cisplatin with radiation should be considered and may improve outcome.	III
Pelvic exenteration may be an alternative (Particularly if a fistula is present) to radical radiotherapy and concurrent chemotherapy in selected patients without pelvic side wall involvement.	III

Tabelle 29: aus Therapierichtlinien für das rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom, hier: Rezidivaufreten nach chirurgischer Therapie

Quelle: Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer, Friedlander et al. The Oncologist 2002; 7:342-347

Grundsätzlich gilt im Besonderen für Patientinnen mit Rezidivgeschehen ein therapeutisches Verfahren zu wählen, das so präzise wie möglich erfolgt, um das restliche gesunde Gewebe zu schonen. Als Therapieverfahren der Wahl kommen zum einen die stereotaktische Präzisionsbestrahlung oder auch die Totalexzision des

Rezidivs zum Einsatz. Folgende Tabelle (siehe Tbl. 30) stellt zusammenfassend die Therapieergebnisse nach Anwendung unterschiedlicher Therapieverfahren dar:

<u>Recurrence</u>	<u>Treatment</u>	<u>Outcome</u>
Central	Pelvic exenteration	30% - 60%: 5 - year survival
Local recurrence following surgery	Chemotherapy and radiotherapy	6% - 77%: 5 - year survival
Distant metastases	Cisplatin – based chemotherapy	17% - 50% response: 4 – 9 months median survival

Tabelle 30: Zusammenfassung der Therapieergebnisse von Patientinnen mit rezidiviertem Zervixkarzinom;

Quelle Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer, Friedlander et al. The Oncologist 2002; 7:342-347

Da die vorliegenden Studien zum Großteil das rezidierte Zervixkarzinom als Gegenstand der Forschung bearbeiten, soll im Folgenden nun speziell auf diese eingegangen werden.

Viele Autoren richten das therapeutische Vorgehen nach der Lokalisation des Zervixrezidivs aus. In einer Arbeit von Ijaz et al. beispielsweise werden die Patienten anhand der Lokalisation bzw. der Ausdehnung ihres Rezidivs Gruppen zugeteilt [123]:

Gruppe 1) ausschließlich Einbeziehung der Schleimhaut;

Gruppe 2) paravaginale Ausbreitung;

Gruppe 3) zentrales Rezidiv mit Einbeziehung der Beckenwände;

Gruppe 4) Rezidivgeschehen begrenzt auf Seitenwände des Beckens.

Weiterführend wurde in derselben Studie eine Korrelation zwischen Ausdehnung des Tumors und 5-Jahresüberlebensrate gezeigt: 69% in Gruppe 1 und 2; 18% in Gruppe 3 ( $p = 0,07$ ) [123].

In der eigenen Arbeit konnte eine ähnliche Beobachtung gemacht werden: hier zeigten die Zervixkarzinompatienten mit einem paravaginalen Rezidiv (entspricht der Gruppe 2 in der Arbeit von Ijaz) das beste mediane Überleben mit 21 Monaten

(3 bis 122 Monaten), gefolgt von der Gruppe mit einem Beckenwandrezidiv (entspricht der Gruppe 3) mit 20 Monaten (4 bis 43 Monaten) und den zentralen Rezidiven mit Erreichen der Beckenwand (entspricht der Gruppe 4) mit medianen 19 Monaten

(1 bis 35 Monate). Der Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens wird vor allem in den Zeitspannen der genannten Gruppen hervorgehoben. Vergleicht man beide Studien stellt sich somit ein Zusammenhang dar zwischen Lokalisation des Rezidivs und Überleben.

Darüber hinaus wird in einer Studie von Ijaz et al. beschrieben, dass Patientinnen mit isolierten Rezidiven nach radikaler Hysterektomie die beste Prognose zeigten, wohingegen Rezidive, bei denen die Beckenwand mitbetroffen war, aggressiver therapiert werden sollten und somit eine schlechtere Prognose hatten [123].

Auch bezüglich des Disease-Free-Survival existiert ein Unterschied unter den drei Gruppen in der eigenen Arbeit:

Gruppe 1: Patientinnen mit paravaginalem Rezidiv, haben die längste DFS-Zeit mit medianen 16 Monaten (3 bis 122 Monate),

Gruppe 2: 8 Monate (4 bis 11 Monate) und

Gruppe 3: 11 Monaten (1 bis 27 Monate).

In der Studie von Ijaz et al. wurde weiterhin beschrieben, dass 84% der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach der Primärtherapie auftraten. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Auftreten des ersten Rezidivs und des Therapie-Outcomes nachgewiesen werden, wohingegen die Größe des Zentralrezidivs stark korrelierte mit dem Outcome der Therapie. In der eigenen Studie konnte eine gleichwertige Beobachtung gezeigt werden, die diese von Ijaz et al. stützt. Die Patientinnen der eigenen Arbeit, welche in Gruppe 1 zusammengefasst waren (paravaginales Rezidiv), zeigten die kleinsten Rezidive (alle kleiner 4,5cm), die 2. Gruppe zeigte Läsionen mit bis 6,5cm und die 3. zeigten Läsionen, die alle größer als 4,5cm waren, mit einem Maximum von 6cm.

In der Auswertung der eigenen Daten verringerte sich die Wahrscheinlichkeit eines positiven Therapie-Outcomes von Gruppe 1 nach 3, wobei, wie eben beschrieben, die Größe der Läsion anstieg.

Die Zeit von Primarius bis Manifestation des Rezidivs war in Gruppe 1 am kürzesten mit lediglich 2 Monaten (1-34 Monate), in der 2. Gruppe 29 Monate (15–66 Monate) bis Auftreten des Rezidivs und in Gruppe 3 schließlich 51 Monate (3-88 Monate).

Setzt man diese Ergebnisse in Bezug zum medianen Überleben oder der DFS-Zeit, kann die Beobachtung von Ijaz, dass das Intervall von Primarius bis Rezidiv keinen Einfluss auf das Outcome hat, gestützt werden. Weiterhin formulierte er, dass eine Radiotherapie mit kurativem Ziel bei Patientinnen mit ausschließlich mukosalem Befall bzw. paravaginalem Rezidiv möglich sei. Nach diesem Schema behandelte Patientinnen zeigen Überlebensraten von 40% bis 50% [123]. Wohingegen Patientinnen mit

Beckenwandrezidiv oder zentralem Rezidiv mit Infiltration der Beckenwände eine schlechtere Prognose zeigen [123], mit einem Survival von lediglich 10% bis 20%.

Da aber trotzdem Fälle von Langzeitüberleben in der Gruppe von Patientinnen mit dieser Diagnose existieren, sei ein aggressives Therapieregime hier gerechtfertigt.

Es folgen nun weitere Ergebnisse bezüglich Anzahl der Todesfälle der Re-Rezidive:

Lediglich eine Patientin zeigte ein Re-Rezidiv nach 16 Monaten in Gruppe 1, wobei es sich hier um ein Rezidiv eines Korpuskarzinomrezidivs handelte. In Gruppe 2 existierten keine Re-Rezidive, in Gruppe 3 zwei Patientinnen (nach fünf und acht Monaten).

In Gruppe 1 verstarben drei Patientinnen nach median 21 Monaten (16 bis 24 Monate), in Gruppe 2 waren dies ebenfalls drei Patientinnen nach median 12 Monaten (8 bis 43 Monate), in Gruppe drei 4 Patientinnen nach median 25 Monaten (14 - 34 Monate).

Die folgende Tabelle (Tabelle 31) zeigt die Ergebnisse der Survival-Analyse aller Patientinnen der eigenen Studie (13 Patientinnen mit Zervixkarzinomrezidiv, sieben Patientinnen mit Korpuskarzinomrezidiv):

	<b>6 Monate</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
<b>OS</b>	100% (100%)	100% (91,5%)	55% (58%)	30% (30%)
<b>DFS</b>	91% (83%)	64% (50%)	27,5% (17%)	9% (8%)
<b>lokale Kontrolle</b>	91,5% (75%)	91,5% (50%)	82,5% (33,3%)	82,5% (8%)
<b>systemische Kontrolle</b>	92,5% (75%)	63% (41,5%)	35% (16,5%)	17,5% (8%)
<b>medianes Überleben alle Patienten</b>	21 Monate (19 Monate)	(1 bis 122) (4 bis 122)		
<b>medianes Überleben Verstorbene</b>	23 Monate (22 Monate)	(8 bis 43) (8 bis 34)		
<b>Auftreten bis Rezidiv</b>	26 Monate (36 Monate)	(1 bis 88) (1 bis 88)		

Tabelle 31: Ergebnisse Survival Analyse Gyn-Rezidive gesamt (Zervixkarzinomrezidiv)

Zusammenfassend kann man anhand der gewonnenen Ergebnisse festhalten, dass eine paravaginale Lage des Rezidivs mit kleiner Größe sowie ein höherer BMI (nach Auswertung der eigenen Daten) positiv korrelieren bezüglich des Überlebens und DFS und nicht negativ beeinflusst wird durch ein kurzes Intervall Primarius-Rezidiv. Ein zentrales, größeres Rezidiv weist jedoch im Gegensatz zu oben genannten

Rezidiven ein schlechteres Outcome auf, wobei die Beckenwandrezidive das schlechteste DFS zeigten.

In einer von Kasamatsu et al veröffentlichten Studie hatten die Patientinnen mit Beckenwandrezidiv ein schlechteres Outcome als solche mit zentralem Rezidiv.

Anhand der Studienergebnisse beschrieben Kasamatsu et al. Rezidivfälle als potentiell kurabel, wenn

- die Läsionen resektabel sind,
- es sich um ein zentrales Rezidiv mit möglicher Beckenexenteration handelt oder
- um Patientinnen mit kleiner zentralen Rezidivläsion, die für eine primäre Radiotherapie geeignet sind [124].

Eine weitere Studie, die inhaltlich dieselben Fragen bearbeitet, wurde von Haasbeek im Jahr 2008 veröffentlicht. In dieser Studie wurden 35 Patientinnen, die nach Hysterektomie an einem Beckenrezidiv erkrankt waren, mit high-dose Radiotherapie (EBRT und/oder Brachytherapie mit Maximaldosen von 53Gy bis 99Gy) therapiert. These war, dass eine Therapie von Patientinnen mit auf das Becken begrenztem Rezidiv nur dann kurativ sein kann, wenn entweder eine high-dose Therapie bei nicht vorbestrahlten Patienten erfolgt oder eine Beckenexenteration durchgeführt wird bei Patientinnen, die hysterektomiert und bestrahlt wurden [125]. Die Rezidivraten lagen bei 10% bis 20%, in 50% der Fälle waren diese auf das Becken begrenzt [125].

Folgende Tabelle (Tabelle 32) zeigt in einer Übersicht eine Zusammenfassung der aktuellen Literatur, welche sich mit der radiotherapeutischen Zervixkarzinom Therapie nach operativer Primärtherapie beschäftigt:

Literaturübersicht über Radiotherapie bei rezidiviertem Zervixkarzinom nach chirurgischer Operation

	<u>Anzahl</u>	<u>year of publication</u>	<u>OS central (%)</u>	<u>OS pelvic wall (%)</u>	<u>OS total (%)</u>	<u>remarks</u>
Deutsch [126]	38	1974			2 yr: 16a	
Krebs [127]	40	1982			5 yr: 13a	
Chung [128]	18	1983		2 yr: 44 (DFS)a		
Burke [129]	23	1987			4,3a	
Larson [130]	15	1988	4 yr: 83a	4 yr: 44a	4 yr: 60a	
Jobsen [131]	18	1989			5 yr: 44	
Potter [132]	28	1990			6 yr: 36	

					(DFS)	
Thomas [133]	40	1993			5 yr: 45	b
Ito [134]	90	1997	10 yr: 60	10 yr: 0	10 yr: 52	
Ijaz [123]	43	1998	5 yr: 69	5 yr: 22	5 yr: 39	b
Maneo [135]	35	1999	2 yr: 70	2 yr: 21	2 yr: 44	c
Hille [136]	26	2003	5 yr: 57	5 yr: 14	5 yr: 28	
Grigsby [137]	22	2004	10 yr: 63	10 yr: 19	10 yr: 35	c
Smaniotto [138]	33	2005			3 yr: 60	c
Kasamatsu [124]	21	2005	6 yr: 33	6 yr: 0 (DFS)		a
Jain [139]	130	2007	5 yr: 53, 10 yr: 42	5 yr: 20, 10 yr: 20	5 yr: 40 (DSS)	
Haasbeek [125]	35	2008	5 yr: 63, 10 Yr: 55	5 yr: 28, 10 yr: 15	5 yr: 43, 10 yr: 33, 15 yr: 28	a

OS: overall survival, DFS: disease-free survival, DSS: disease-specific survival

a Crude numbers

b Chemoradiation for part of patients

c Chemoradiation for all patients

Tabelle 32: Literaturübersicht über Radiotherapie bei rezidiviertem Zervixkarzinom nach chirurgischer Operation

Quelle: Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery; Haasbeek et al.; Radiotherapy and Oncology 89 (2008) 197-204

Ungünstige Faktoren im Hinblick auf die Überlebensrate waren:

1. Rezidivausbreitung auf die Beckenwand vs. zentrales Rezidiv,
2. frühzeitig auftretendes Rezidiv,
3. Boost versus Brachytherapie,
4. eine niedrige Gesamtdosis und
5. ein hohes Alter

Zu schwergradigen postradiotherapeutischen Komplikationen ( $\geq 3$ ) mit negativem Einfluss auf das Outcome, kam es in der eigenen Studie nur in 17% der Fälle.

Diese waren am schwerwiegendsten (Grad 3- und 4-Toxizität) in der Gruppe mit paravaginalem Rezidiv, obwohl diese mit dem kleinsten Bestrahlungsvolumen belastet wurden.

Haasbeek et al. konnten in ihrer Studie mittels Radiotherapie ein Langzeit-DFS in 40% bis 50% der Fälle erreichen, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Darüber hinaus wurde ein Vergleich bezüglich des Overall survivals zwischen

Patientinnen mit Bestrahlung bei Beckenwandrezidiv und mit Bestrahlung bei zentralem Rezidiv aufgestellt. Hier zeigten Patientinnen mit Beckenwandrezidiv eine 2-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate von 45%, 28% und 15%, wohingegen Patientinnen mit einem Zentralrezidiv Raten von 93%, 63% und 55% erreichten. Bezüglich der Tumorgöße konnten Haasbeek et al. zeigen, dass Tumoren mit 5cm und kleiner ein medianes Overall survival von 8,2 Jahren erreichten, wohingegen Patientinnen mit einem größeren Tumolvolumen nur 2,4 Jahre lebten [125].

Zuletzt genannte Ergebnisse unterstreichen erneut die in der eigenen Studie dargelegten Schlussfolgerungen, dass eine paravaginale Lage des Rezidivs mit kleiner Größe positiv korreliert bezüglich des Überlebens und des Disease-free-survivals.

Signifikante Korrelationen bestanden in der Arbeit von Haasbeek et al. zum einen bezüglich des Overall survivals hinsichtlich der Bestrahlung mit Brachytherapie ( $p=0,01$ ) und einem langen Intervall zwischen OP und Auftreten des Rezidivs ( $p=0,02$ ), zum anderen bezüglich des DFS hinsichtlich der Lokalisation des Rezidivs (zentral versus Beckenwand) ( $p=0,03$ ) und der Behandlungsdauer ( $p=0,02$ ).

Abschließend kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass die Bestrahlung mittels Stereotaxie eine kurative Therapieoption darstellt wenn eine Brachytherapie aufgrund eines großen Rezidivtumors und/oder lateraler Lokalisation nicht möglich ist.

Die stereotaktische Bestrahlung unterstützt durch spezifische und sensitive diagnostische Verfahren stellt durch methodische und technische Fortschritte wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie und das ConeBeam-Bestrahlungsgerät eine nebenwirkungsarme und zugleich effektive Alternative dar zu Therapiemodi wie der Brachytherapie.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Radiotherapie zur Behandlung von Patientinnen dieses Kollektives eine äußerst wertvolle Therapie darstellt, was zu weiteren Studien und Fragen motivieren sollte, um die aktuellen Therapieguidelines zu Gunsten noch besserer Therapieergebnisse mit weniger Komplikationen zu optimieren.

## **5. Zusammenfassung**

Die stereotaktische Bestrahlung als Therapie der Wahl bei Tumorerkrankungen ist, verglichen mit anderen Therapieverfahren ein sehr junges Behandlungsverfahren.

Diese Studie evaluiert die Therapie von Abdomen- und Beckentumoren mittels körperstereotaktischer Bestrahlung, stellt die klinischen Ergebnisse dieser Behandlungsform vor und versucht, wie andere Arbeiten in diesem Bereich, bestehende Therapieschemata zu verbessern bzw. patientenkonformer zu gestalten. Das rekrutierte Patientenkollektiv umfasst lediglich fünf Patienten mit primärem Lebertumor (siehe Tab. 9), was die Aussagekraft der Studie zu dieser Tumorentität einschränkt.

Im Vergleich zu anderen Studien wie zum Beispiel der von Mendez-Romero et al. [89] oder Blomgren et al. [7] entwickelten die Patienten dieser Studie nur geringgradige Toxizitäten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von Akut- bzw. Spättoxizitäten sinkt, wenn das Bestrahlungsvolumen des Lebertumors klein ist und das den Tumor umgebende Gewebe geschützt wird [8].

Die in der Studie gewonnenen Ergebnisse und auch der Vergleich mit anderen Studien zeigen, dass die Behandlung von Leberprimärtumoren mittels Radiotherapie, vor allem bei Bestehen von Komorbiditäten wie zum Beispiel der Leberzirrhose, eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellt, die in Bezug auf bestrahlungsinduzierte Nebenwirkungen gut verträglich ist.

Mit Aufkommen der stereotaktischen Radiotherapie eignet sich die Bestrahlung auch als Primärtherapie bei Lebermetastasen. Es lassen sich vier Schlüsse ziehen bezüglich der radiotherapeutischen Behandlung von sekundären Lebertumoren: 1. Die Wahl des Verfahrens wird bestimmt durch die Anzahl der Leberläsionen und deren Größe. Bei bis zu drei Läsionen und einer Größe von 5 cm bis 10 cm ist eine Bestrahlung dieser möglich [104]. 2. Ergebnisse dieser Studie als auch Ergebnisse veröffentlicht von Milano [106] oder Herfarth [8] zeigten, dass kleine Zielvolumina bis 47 ccm einen positiven Einfluss auf den Schweregrad der Toxizitäten sowie die Manifestation von Rezidiven haben. Darüber hinaus wird die Wahrscheinlichkeit einer Kuration erhöht durch einen guten Allgemeinzustand des Patienten bei Therapiebeginn [104].

Außerdem zeigte die eigene Studie eine statistische Signifikanz zwischen Overall survival und einem guten Karnofsky-Index (STATISTICA-Graph 7).

3. High-dose Bestrahlungseinheiten mit Dosen von 3 x 12,5Gy oder 1 x 26Gy sind hinsichtlich der zu erwartenden niedriggradig ausfallenden Toxizitäten gerechtfertigt und versprechen darüber hinaus bessere lokale Kontrollen im Vergleich zu einer low-dose Therapie.

4. Bei hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom ist die chirurgische Exzision nach wie vor das therapeutische Verfahren der Wahl, vor allem bei multiplem Leberbefall. Allerdings veranschaulichen die klinischen Ergebnisse, die in dieser Arbeit unter anderem bzgl. der hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinome als auch der Mammakarzinome vorgestellt wurden, die Notwendigkeit einer Anpassung des radiotherapeutischen Verfahrens an die vorliegende Tumorentität.

Die Patienten, welche an einem kolorektalen Rezidiv erkrankt waren, wurden alle im Rahmen der Primärtumorthherapie operativ versorgt. Die Bedeutung einer radiotherapeutischen Behandlung liegt im Falle des kolorektalen Rezidivs vor allem in Therapiesituationen in denen eine Resektion nicht möglich erscheint sowie im Rahmen der Palliation. In letztgenanntem Fall sollte die Strahlendosis nicht zu hoch gewählt werden, da dies höhergradige Akut- bzw. Spättoxizitäten zur Folge hat sowie ein schlechteres Disease-Free-Survival; Dies gilt insbesondere für Patienten mit radiogener Vorbelastung.

Im Rahmen der Datenauswertung der Patientinnen mit gynäkologischem Rezidiv zeigt sich eine Beeinflussung des Outcomes durch die Lokalisation des Tumors sowie dessen Ausdehnung: kleine Rezidive (bis 4,5 cm) und eine paravaginale Lage wiesen das längste DFS und eine positive Korrelation bzgl. einer längeren Überlebenszeit auf [124] [125]. Darüber hinaus hat ein kurzes Intervall von Primarius zu Rezidiv keinen negativen Einfluss auf das DFS nach Behandlung des Rezidivtumors [123].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Radiotherapie in Form der stereotaktischen Bestrahlung eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieform darstellt, deren Potential im Sinne des Einsatzspektrums dieses Therapieverfahrens noch nicht ausgeschöpft ist. Hier bedarf es weiterer klinischer Studien um Faktoren wie z.B. der Bestrahlungsdosis dem jeweiligen Tumorcharakter anzupassen.

## **6. Literaturverzeichnis**

- [1] WHO Global Infobase 2004; <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx?l=&Group1=RBTCntyByRg&DDLCntyByRg=EUR&DDLCntyName=1004&DDLYear=2004&TextBoxImgName=go>
- [2] W.Hinkelbein, SH, H. Friess. Radioonkologie Michael Bamberg, Michael Molls und Horst Sack von Zuckerschwerdt. 2009.
- [3] die multimodale Therapie kolorektaler Lebermetastasen [www.surgicaloncology.de/index.html](http://www.surgicaloncology.de/index.html)
- [4] Prof. Dr. med. Klaus Herfarth, DmIE, Prof. Dr. med. Ulrich Schulz. Leitlinie der DEGRO - Extrakranielle Stereotaktische Radiotherapie (ESRT). 2006;25 - 28.
- [5] Blomgren H, L, Göranson H, Kræpelien T, Nilsson B, Näslund I, Svanström R, Tilikidis A. . Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. 1998;1:63-74.
- [6] Wulf, J, Hadinger, U, Oppitz, U, Thiele, W, Ness-Dourdoumas, R, Flentje, M. Stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Strahlenther Onkol 2001;177:645-655.
- [7] Blomgren, H, Lax, I, Naslund, I, Svanstrom, R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. Acta Oncol 1995;34:861-870.
- [8] Herfarth, KK, Debus, J, Lohr, F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. J Clin Oncol 2001;19:164-170.
- [9] Wulf, J, Guckenberger, M, Haedinger, U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta Oncol 2006;45:838-847.
- [10] Wulf, J, Hadinger, U, Oppitz, U, Thiele, W, Flentje, M. Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver. Radiother Oncol 2003;66:141-150.
- [11] A. Schneider, MD, S. J. Klug, A. Kaufmann, I. Jochmus und L. Gissmann. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms Der Onkologe 2001;7:814-826.
- [12] M.Bamberg, E-MG, N.Weidner, D. Wallwiener Radioonkologie Band 2, Corpus uteri. 2009;2. Auflage.
- [13] Hicks, ML, Kim, W, Abrams, J, Johnson, CC, Blount, AC, Parham, GP. Racial differences in surgically staged patients with endometrial cancer. J Natl Med Assoc 1997;89:134-140.
- [14] Pickel, H. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen Der Onkologe 1999;5:576-580.
- [15] Hohl, PMK. Endometriumkarzinom – Update 2009, Teil 1. 2009: .
- [16] Ismail, SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. J Clin Pathol 1994;47:827-833.
- [17] Lohr, W. Strahlentherapie kompakt.
- [18] Th.Herrmann, AR, R.Pötter. Radioonkologie Band 2, Cervix uteri. 2009;2. Auflage.
- [19] Eifel, PJ, Morris, M, Wharton, JT, Oswald, MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:9-16.

- [20] Perez, CA, Grigsby, PW, Nene, SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;69:2796-2806.
- [21] Prempree, T, Patanaphan, V, Sewchand, W, Scott, RM. The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983;51:1764-1771.
- [22] Dattoli, MJ, Gretz, HF, 3rd, Beller, U, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:41-47.
- [23] Knocke, TH, Kucera, H, Weidinger, B, Holler, W, Potter, R. Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy: results of 12 years of experience with 280 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:359-365.
- [24] [http://www.krebsgesellschaft.de/download/II\\_endometriumkarzinom.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/II_endometriumkarzinom.pdf). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms.95-97.
- [25] Lambin, P, Kramar, A, Haie-Meder, C, Gerbaulet, A. Tumor size in cervix cancer and metastases. *Radiother Oncol* 1999;51:95-96.
- [26] Huang, LW, Chou, YY, Chao, SL, Chen, TJ, Lee, TT. p53 and p21 expression in precancerous lesions and carcinomas of the uterine cervix: overexpression of p53 predicts poor disease outcome. *Gynecol Oncol* 2001;83:348-354.
- [27] Horiot, JC, Pigneux, J, Pourquier, H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:605-611.
- [28] Nguyen, HN, Nordqvist, SR. Chemotherapy of advanced and recurrent cervical carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999;16:247-250.
- [29] Rietbroek, RC, Schilthuis, MS, Bakker, PJ, et al. Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997;79:935-943.
- [30] Dinges, S, Harder, C, Wurm, R, et al. Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998;174:517-521.
- [31] Sasaoka, M, Fuwa, N, Asano, A, Matsumoto, A, Katou, E, Ito, Y. Patterns of failure in carcinoma of the uterine cervix treated with definitive radiotherapy alone. *Am J Clin Oncol* 2001;24:586-590.
- [32] Fagundes, H, Perez, CA, Grigsby, PW, Lockett, MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:197-204.
- [33] Badger, L, Robinson, H, Farley, T. Management of mental disorders in rural primary care: a proposal for integrated psychosocial services. *J Fam Pract* 1999;48:813-818.
- [34] Kasperk R, RK, Klink A, Schumpelick V. Multiviszzerale Resektion beim Rektumkarzinom: Therapieausweitung oder Prognoseverbesserung? : *Zentralbl Chir* 1999;1074-1078.
- [35] Ptok H, MF, Kuhn R et al. Influence of hospital volume on the frequency of abdominoperineal resection and long-term oncological outcomes in low rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;845-861.
- [36] S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“  
Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am

6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII)

S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008 Schmiegel W et. al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" ... Z Gastroenterol 2008; 46:1-73

[37] Hohenberger, W, Bittorf, B, Papadopoulos, T, Merkel, S. Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:363-372.

[38] Kraemer, M, Wiratkapun, S, Seow-Choen, F, Ho, YH, Eu, KW, Nyam, D. Stratifying risk factors for follow-up: a comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:815-821.

[39] Myerson, RJ, Michalski, JM, King, ML, et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:41-50.

[40] Rich, T, Gunderson, LL, Lew, R, Galdibini, JJ, Cohen, AM, Donaldson, G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-1329.

[41] Stocchi, L, Nelson, H, Sargent, DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895-3902.

[42] Gosens MJEM, KR, Tan-Go I, Rutten HJT, Martijn H, van den Brule AJC, Nieuwenhuijzen GAP, van Krieken JHJM, Nagtegaal ID. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in Patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:6617-6623.

[43] Bouvet, M, Milas, M, Giacco, GG, Cleary, KR, Janjan, NA, Skibber, JM. Predictors of recurrence after local excision and postoperative chemoradiation therapy of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1999;6:26-32.

[44] Kapiteijn, E, Marijnen, CA, Nagtegaal, ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.

[45] Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.

[46] Tveit, KM, Guldvog, I, Hagen, S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84:1130-1135.

[47] Arnaud, JP, Nordlinger, B, Bosset, JF, et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997;84:352-357.

[48] Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.

[49] Hruby, G, Barton, M, Miles, S, Carroll, S, Nasser, E, Stevens, G. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:138-143.

[50] Valentini, V, Morganti, AG, De Franco, A, et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome. *Cancer* 1999;86:2612-2624.

[51] Rodel, C, Grabenbauer, GG, Matzel, KE, et al. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:312-319.

- [52] Lohr, W. Strahlentherapie kompakt: Urban und Fischer.
- [53] Ferenschild, FT, Vermaas, M, Nuyttens, JJ, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1257-1265.
- [54] Wiig, JN, Larsen, SG, Dueland, S, Giercksky, KE. Preoperative irradiation and surgery for local recurrence of rectal and rectosigmoid cancer. Prognostic factors with regard to survival and further local recurrence. *Colorectal Dis* 2008;10:48-57.
- [55] Wong, CS, Cummings, BJ, Brierley, JD, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:427-435.
- [56] Rau B, KS, Gebauer B, Hildebrandt B, Gellermann J. Therapieprinzipien beim Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms. *Der Onkologe* 2005;11:840-849.
- [57] Secco, GB, Fardelli, R, Rovida, S, et al. Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2000;7:32-37.
- [58] Komborozos, VA, Skrekas, GJ, Pissiotis, CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences. *Dig Surg* 2001;18:403-408.
- [59] Flentje, M, Frey, M, Kuttig, H, Kimmig, B. [Radiotherapy of locally recurring colorectal tumors. Prognostic factors, follow-up diagnosis and results]. *Strahlenther Onkol* 1988;164:402-407.
- [60] Knol, HP, Hanssens, PE, Rutten, HJ, Wiggers, T. Effect of radiation therapy alone or in combination with surgery and/or chemotherapy on tumor and symptom control of recurrent rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 1997;173:43-49.
- [61] Lybeert, ML, Martijn, H, de Neve, W, Crommelin, MA, Ribot, JG. Radiotherapy for locoregional relapses of rectal carcinoma after initial radical surgery: definite but limited influence on relapse-free survival and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:241-246.
- [62] M. Bamberg, MMHS. Radioonkologie, Band 1: Zuckerschwerdt Verlag. 2009.
- [63] [www.gammaknife-memphis.com](http://www.gammaknife-memphis.com) [www.gammaknife-memphis.com](http://www.gammaknife-memphis.com)
- [64] Guckenberger, M, Bachmann, J, Wulf, J, et al. Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiother Oncol*;94:53-59.
- [65] Wulf, J, Hadinger, U, Oppitz, U, Olshausen, B, Flentje, M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000;57:225-236.
- [66] Radiologists, TRCo. On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy. [http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO%2808%295\\_On\\_target.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/BFCO%2808%295_On_target.pdf). 2008;7-63.
- [67] Greco, C, Clifton Ling, C. Broadening the scope of image-guided radiotherapy (IGRT). *Acta Oncol* 2008;47:1193-1200.
- [68] Mageras, GS, Mechalakos, J. Planning in the IGRT context: closing the loop. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:268-277.
- [69] Murphy, MJ, Balter, J, Balter, S, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the AAPM Task Group 75. *Med Phys* 2007;34:4041-4063.
- [70] Lohr, F, Boda-Heggemann, J, Wenz, F, Wiegel, T. [Image-guided radiotherapy for prostate cancer]. *Aktuelle Urol* 2007;38:386-391; discussion 385.

- [71] van Herk, M. Different styles of image-guided radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:258-267.
- [72] Verellen, D, De Ridder, M, Tournel, K, et al. An overview of volumetric imaging technologies and their quality assurance for IGRT. *Acta Oncol* 2008;47:1271-1278.
- [73] Verellen, D, De Ridder, M, Linthout, N, Tournel, K, Soete, G, Storme, G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-960.
- [74] Ling, CC, Yorke, E, Fuks, Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006;78:119-122.
- [75] Group, NRA. Radiotherapy Technical Development Subgroup National Health Service. 2007.
- [76] Dawson, LA, Jaffray, DA. Advances in image-guided radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:938-946.
- [77] Steinke, MF, Bezak, E. Technological approaches to in-room CBCT imaging. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008;31:167-179.
- [78] Thilmann, CO, Uwe; Huber, Peter; Debus, Jürgen. Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung – neue Perspektiven für die Tumorthherapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006.
- [79] Mell, LK, Roeske, JC, Mundt, AJ. A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. *Cancer* 2003;98:204-211.
- [80] Milker-Zabel, S, Zabel, A, Thilmann, C, Schlegel, W, Wannemacher, M, Debus, J. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:162-167.
- [81] Jackson, A, Skwarchuk, MW, Zelefsky, MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:685-698.
- [82] Bijl, HP, van Luijk, P, Coppes, RP, Schippers, JM, Konings, AW, van der Kogel, AJ. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:274-281.
- [83] Sterzing, F, Munter, MW, Schafer, M, et al. Radiobiological investigation of dose-rate effects in intensity-modulated radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:42-48.
- [84] Followill, D, Geis, P, Boyer, A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:667-672.
- [85] ON, I-IC, PROTECTION, R. ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*, Pergamon Press, Oxford 1991;21:<http://www.icrp.org/docs/Histpol.pdf>.
- [86] Scherer, E. 100 Jahre Röntgenstrahlen - Bemerkungen zur Historie, Gegenwart und Zukunft ihrer therapeutischen Anwendung. *Strahlenther. Onkologie*. 1995;709-714.
- [87] <http://www.ssk.de>. [www.ssk.de/de/werke/1198/volltext/ssk9801.pdf](http://www.ssk.de/de/werke/1198/volltext/ssk9801.pdf). Bonn: Strahlenschutzkommission.
- [88] S.E.Combs, KKHea. Strahlentherapie von Lebermetastasen *DER CHIRURG*. 2010;526-532.
- [89] Mendez Romero, A, Wunderink, W, Hussain, SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006;45:831-837.

- [90] Wulf, J, Hadinger, U, Oppitz, U, Thiele, W, Flentje, M. Stereotactic boost irradiation for targets in the abdomen and pelvis. *Radiother Oncol* 2004;70:31-36.
- [91] Helmberger, T. Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen. *DER CHIRURG*. 2010;542-550.
- [92] Germer, C-T. Lebermetastasen-ein interdisziplinärer Therapieansatz ist erwünscht. *DER CHIRURG*. 2010;505-506.
- [93] Hughes, KS, Simon, R, Songhorabodi, S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
- [94] Rosen, CB, Nagorney, DM, Taswell, HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493-504; discussion 504-495.
- [95] Scheele, J, Stang, R, Altendorf-Hofmann, A, Paul, M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- [96] Jamison, RL, Donohue, JH, Nagorney, DM, Rosen, CB, Harmsen, WS, Ilstrup, DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997;132:505-510; discussion 511.
- [97] Fong, Y, Fortner, J, Sun, RL, Brennan, MF, Blumgart, LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318; discussion 318-321.
- [98] Minagawa, M, Makuuchi, M, Torzilli, G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000;231:487-499.
- [99] Choti, MA, Sitzmann, JV, Tiburi, MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
- [100] Kato, T, Yasui, K, Hirai, T, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003;46:S22-31.
- [101] Wei, AC, Greig, PD, Grant, D, Taylor, B, Langer, B, Gallinger, S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668-676.
- [102] Shah, SA, Bromberg, R, Coates, A, Rempel, E, Simunovic, M, Gallinger, S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg* 2007;205:676-683.
- [103] Rees, M, Tekkis, PP, Welsh, FK, O'Rourke, T, John, TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247:125-135.
- [104] Timmerman, RD, Bizakis, CS, Pass, HI, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin* 2009;59:145-170.
- [105] PD Dr. K. K. Herfarth, JD. Stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen. *Der Chirurg*. 2005;564-569.
- [106] Milano, MT, Katz, AW, Schell, MC, Philip, A, Okunieff, P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1516-1522.
- [107] Gunven, P, Blomgren, H, Lax, I. Radiosurgery for recurring liver metastases after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1201-1204.

- [108] Schefter, TE, Kavanagh, BD, Timmerman, RD, Cardenas, HR, Baron, A, Gaspar, LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1371-1378.
- [109] Bozzetti, F, Doci, R, Bignami, P, Morabito, A, Gennari, L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* 1987;205:264-270.
- [110] Yoon, SS, Tanabe, KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist* 1999;4:197-208.
- [111] Hoyer, M, Roed, H, Traberg Hansen, A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45:823-830.
- [112] Compton, CC. Pathologic Prognostic Factors in the Recurrence of Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2002;149-160.
- [113] Arbman, G, Nilsson, E, Hallbook, O, Sjobahl, R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:375-379.
- [114] Kockerling, F, Reymond, MA, Altendorf-Hofmann, A, Dworak, O, Hohenberger, W. Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:324-329.
- [115] Nagtegaal, ID, Marijnen, CA, Kranenbarg, EK, van de Velde, CJ, van Krieken, JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
- [116] Lehnert T, GM, Buchholz J. Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms. *DER CHIRURG*. 2004;38-44.
- [117] Merkel, S, Meyer, T, Gohl, J, Hohenberger, W. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:716-722.
- [118] Manfredi, S, Benhamiche, AM, Meny, B, Cheynel, N, Rat, P, Faivre, J. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-1227.
- [119] Glimelius, B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003;5:501-503.
- [120] M.Bamberg, E-MG, N.Weidner, D. Wallwiener Corpus uteri: Radioonkologie - Band 2 von Michael Bamberg, Michael Molls und Horst Sack von Zuckerschwerdt. 2009.
- [121] Chou, HH, Wang, CC, Lai, CH, et al. Isolated paraaortic lymph node recurrence after definitive irradiation for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:442-448.
- [122] Schmidt-Matthiesen H., B, G. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms. *Gynecol Oncol; Schattauer, New York-Stuttgart* 1995;5:103-156.
- [123] Ijaz, T, Eifel, PJ, Burke, T, Oswald, MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:241-246.
- [124] Kasamatsu, T, Onda, T, Yamada, T, Tsunematsu, R. Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:39-44.
- [125] Haasbeek, CJ, Uitterhoeve, AL, van der Velden, J, Gonzalez, DG, Stalpers, LJ. Long-term results of salvage radiotherapy for the treatment of recurrent cervical carcinoma after prior surgery. *Radiother Oncol* 2008;89:197-204.

- [126] Deutsch, M, Parsons, JA. Radiotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Cancer* 1974;34:2051-2055.
- [127] Krebs, HB, Helmkamp, BF, Sevin, BU, Poliakoff, SR, Nadji, M, Averette, HE. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol* 1982;59:422-427.
- [128] Chung, CK, Nahhas, WA, Stryker, JA, Mortel, R. Treatment outcome of recurrent cervical cancer. *J Surg Oncol* 1983;24:5-10.
- [129] Burke, TW, Hoskins, WJ, Heller, PB, Shen, MC, Weiser, EB, Park, RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987;69:382-385.
- [130] Larson, DM, Copeland, LJ, Stringer, CA, Gershenson, DM, Malone, JM, Jr., Edwards, CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988;30:381-387.
- [131] Jobsen, JJ, Leer, JW, Cleton, FJ, Hermans, J. Treatment of locoregional recurrence of carcinoma of the cervix by radiotherapy after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1989;33:368-371.
- [132] Potter, ME, Alvarez, RD, Gay, FL, Shingleton, HM, Soong, SJ, Hatch, KD. Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:74-77.
- [133] Thomas, GM, Dembo, AJ, Myhr, T, Black, B, Pringle, JF, Rawlings, G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:193-198.
- [134] Ito, H, Shigematsu, N, Kawada, T, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997;67:154-161.
- [135] Maneo, A, Landoni, F, Cormio, G, et al. Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10:803-807.
- [136] Hille, A, Weiss, E, Hess, CF. Therapeutic outcome and prognostic factors in the radiotherapy of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *Strahlenther Onkol* 2003;179:742-747.
- [137] Grigsby, PW. Prospective phase I/II study of irradiation and concurrent chemotherapy for recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:860-864.
- [138] Smaniotto, D, D'Agostino, G, Luzi, S, et al. Concurrent 5-fluorouracil, mitomycin C and radiation, with or without brachytherapy, in recurrent endometrial cancer: a scoring system to predict clinical response and outcome. *Tumori* 2005;91:215-220.
- [139] Jain, P, Hunter, RD, Livsey, JE, Coyle, C, Swindell, R, Davidson, SE. Salvaging locoregional recurrence with radiotherapy after surgery in early cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:763-768.

Wolken, den 07. Dezember 2014

## **DANKSAGUNG**

Ich danke Herrn Prof. Dr. habil. Dr. med. Flentje für die Überlassung meines Promotionsthemas.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger für die fürsorgliche Betreuung und Begleitung inklusive Einarbeitung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung, den ausführlichen Korrekturen der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Frau Leibert und Frau Scheele für das zeitaufwendige Suchen und Anfordern der Patientenakten sowie dem gesamten Personal der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, das mir stets hilfsbereit zur Seite gestanden hat.

Ausdrücklicher Danke gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder Frederik, die mich stets motivierend begleitet haben und somit einen großen Beitrag zur Vollendung meiner Promotion geleistet haben!

