

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Flentje

**Adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms –
multizentrische retrospektive Analyse von 534 Patienten
in Franken**

**- Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie
und Evaluation (A) –**

Eine retrospektive Analyse des Krankenguts 6 fränkischer
Strahlenkliniken im Zeitraum 4/93 bis 3/98

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Claas van Aaken
aus Mönchengladbach

Würzburg, Juni 2003

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje
Koreferent: Prof. Dr. med. W. Timmermann
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 2004

Der Promovend ist Arzt

Meinen lieben Eltern

Renate und Ulrich van Aaken

**Postoperative adjuvante Therapie beim Rektumkarzinom
- Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie und Evaluation -
Inhaltsverzeichnis:**

Präambel	V
A. Einleitung	1
1. Epidemiologie	1
2. Anatomie	1
3. Symptomatik	1
4. Staging	2
5. Histologische Einteilung	2
5.1. <u>TNM-Klassifikation und UICC-Stadium</u>	2
5.2. <u>Grading</u>	4
5.3. <u>Histologie</u>	4
6. Therapie	5
6.1. <u>Chirurgie</u>	5
6.2. <u>Adjuvante Therapie</u>	6
7. Nachsorge	11
8. Prognosefaktoren für den Krankheitsprogress	12
9. Krankheitsprogress	13
9.1. <u>Lokalrezidiv</u>	13
9.2. <u>Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv</u>	14
9.3. <u>Metastasen</u>	15
9.4. <u>Therapie bei Metastasierung</u>	15
10. Ziel der eigenen Untersuchung	15

B.	Eigene Erhebungen	17
1.	Patientengut und Statistik	17
1.1.	<u>Auswahl der Patienten</u>	17
1.2.	<u>Statistische Methoden</u>	19
2.	Deskription des Kollektivs	20
2.1.	<u>Patientendaten</u>	20
2.1.1.	<i>Anzahl Patienten pro Klinik</i>	20
2.1.2.	<i>Altersverteilung</i>	20
2.1.3.	<i>Geschlechterverteilung</i>	21
2.1.4.	<i>Zuweisung nach Jahrgängen</i>	22
2.1.5.	<i>Zur adjuvanten Therapie zuweisende Kliniken</i>	22
2.2.	<u>Pathologische Parameter</u>	22
2.2.1.	<i>UICC-Stadien</i>	23
2.2.2.	<i>T-Stadien</i>	23
2.2.3.	<i>T-Stadien bei UICC III</i>	24
2.2.4.	<i>N-Stadien</i>	24
2.2.5.	<i>Metastasierung bei Primärdiagnose</i>	26
2.2.6.	<i>Grading</i>	26
2.3.	<u>Chirurgische Parameter</u>	27
2.3.1.	<i>Operationstypen</i>	27
2.3.2.	<i>Totale mesorektale Exzision (TME)</i>	27
2.3.3.	<i>Intra- und postoperative Komplikationen</i>	28
2.3.4.	<i>Resektionsstatus</i>	28
2.4.	<u>Erhobene Daten zu den adjuvanten Behandlungskonzepten</u>	29
2.4.1.	<i>Anteil Patienten mit Radiochemotherapie vs. alleinige Radiatio</i>	29
2.4.2.	<i>Beginn der Radiatio postoperativ</i>	29
2.4.3.	<i>Dauer der Radiatio</i>	29
2.4.4.	<i>Dosismittelwerte der Bestrahlung je nach Operationstyp</i>	30
2.4.5.	<i>Verlauf der Radiotherapie</i>	30
2.4.6.	<i>Verlauf der Chemotherapie</i>	31
2.5.	<u>Nachbeobachtung</u>	31

C.	Ergebnisse	33
1.	Auftreten von Lokalrezidiven	33
1.1.	<u>Prozentuale Lokalrezidivraten in den Kliniken</u>	33
1.2.	<u>Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive</u>	34
2.	Einzelanalyse der Lokalrezidivpatienten	35
2.1.	<u>Lokalisation der Lokalrezidive</u>	35
2.2.	<u>Überleben nach lokalem Rezidiv</u>	37
	2.2.1. <i>Abhängigkeit von der behandelnden Klinik</i>	37
	2.2.2. <i>Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung</i>	38
	2.2.3. <i>Abhängigkeit von eventuell bestehender Metastasierung</i>	41
	2.2.4. <i>Abhängigkeit vom Ansatz der Salvage-Therapie</i>	42
3.	Auftreten von Metastasen	43
3.1.	<u>Prozentuale Metastasenraten in den Kliniken</u>	43
3.2.	<u>Zeitliches Auftreten der Metastasen</u>	44
4.	Einzelanalyse der Metastasenpatienten	45
4.1.	<u>Lokalisation der Metastasen</u>	46
4.2.	<u>Überleben nach eingetretener Metastasierung</u>	46
	4.2.1. <i>Abhängigkeit von der behandelnden Klinik</i>	46
	4.2.2. <i>Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung</i>	47
	4.2.3. <i>Abhängigkeit von ebenfalls bestehendem lokalem Rezidiv</i>	48
5.	Gesamtanalyse bezüglich Krankheitsprogress	49
5.1.	<u>Übersicht über den Krankheitsverlauf nach adjuvanter Therapie</u>	49
5.2.	<u>Zeitliches Auftreten eines Krankheitsprogresses</u>	49
6.	Gesamtüberleben der Patienten	51
7.	Analyse der akuten therapiebedingten Nebenwirkungen	52
7.1.	<u>Überwiegend radiotherapeutisch bedingte Akutnebenwirkungen</u>	52
	7.1.1. <i>Häufigkeit überwiegend radiotherapeutisch bedingter Akutnebenwirkungen</i>	53
	7.1.2. <i>Einflussfaktoren auf die Ausprägung akuter radiotherapeutischer Nebenwirkungen</i>	55

7.2.	<u>Überwiegend chemotherapeutisch bedingte Akutnebenwirkungen</u>	56
	7.2.1. <i>Häufigkeit chemotherapeutisch bedingter Akutnebenwirkungen</i>	56
	7.2.2. <i>Einflussfaktoren auf die Ausprägung akuter chemotherapeutischer Nebenwirkungen</i>	57
8.	Analyse von Spätnebenwirkungen der Radiotherapie	57
8.1.	<u>Häufigkeit von Spätnebenwirkungen im Gesamtkollektiv</u>	58
8.2.	<u>Einflussfaktoren auf Entstehung und Ausprägung von Spätnebenwirkungen</u>	61
9.	Lebensqualität nach adjuvanter Therapie	61
9.1.	<u>Überblick über die Lebensqualität nach Kliniken getrennt</u>	61
9.2.	<u>Ursachen für Einschränkungen der Lebensqualität</u>	62
9.3.	<u>Statistisch erhobene Einflussfaktoren auf die Lebensqualität insgesamt</u>	63
D.	Diskussion	64
1.	Lokale Kontrolle	64
2.	Metastasierung	69
3.	Krankheitsverlauf	72
4.	Gesamtüberleben	74
5.	Nebenwirkungen und Lebensqualität	76
6.	Ausblick	80
E.	Zusammenfassung	83
F.	Anhang	87
G.	Literaturverzeichnis	96

Präambel:

Diese multizentrische retrospektive Erhebung erfolgte in den strahlentherapeutischen Abteilungen sechs fränkischer Kliniken (Würzburg, Schweinfurt, Bamberg, Bayreuth, Ansbach, Aschaffenburg). Sie wurde aufgrund der aufwendigen Organisation und des großen Umfanges von den Promovenden Karin Krämer und Claas van Aaken vor Ort jeweils gemeinsam durchgeführt.

Um in beiden Dissertationen Aussagen anhand eines vergleichsweise großen Kollektivs machen zu können, wurde auf eine Teilung des Patientenkollektivs verzichtet. Die Einleitung sowie die grundlegende Deskription des Kollektivs (bis Teil B, Abschnitt 2.3) sind daher in beiden Arbeiten identisch.

Darüber hinaus bearbeiteten die Promovenden das Thema jedoch unter verschiedenen Fragestellungen:

Claas van Aaken beschäftigte sich schwerpunktmäßig mit der Erhebung der Ergebnisse bezüglich lokaler Kontrolle, Metastasierung und Überleben, während Karin Krämer die Prognosefaktoren für diese Parameter und Auswirkungen von Unterschieden in der Behandlung zwischen den Kliniken erarbeitete.

Beide Arbeiten beleuchten damit unterschiedliche Aspekte des Gesamtthemas und wurden jeweils eigenständig von den Promovenden erstellt.

A. Einleitung

1. Epidemiologie

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms beträgt ca. 25/100000 Einwohner/Jahr. Damit handelt es sich um den zweithäufigsten malignen Tumor in der Bundesrepublik. Über 90% der Tumoren treten nach dem 50. Lebensjahr auf, mit einem Häufigkeitsgipfel im 6.-7. Lebensjahrzehnt [52].

Die Mortalität des Rektumkarzinoms beläuft sich bei beiden Geschlechtern auf je ca. 10 Fälle/100000 Einwohner/Jahr [27].

2. Anatomie

Das Rektum wird aus dem ca. 15 cm langen Dickdarmanteil distal der peritonealen Umschlagsfalte gebildet.

Im proximalen Bereich von ca. 7-15 cm ab ano erfolgt der Lymphabfluß von den Lnn. rectales superiores über die Lnn. mesenterici inferiores zur V. portae. Das distale Lymphabflussgebiet erstreckt sich von den Lnn. rectales inferiores et superiores über die Lnn. iliaci communes bis zur V. cava inferior.

Die Lymphe des Grenzbereichs zwischen Rektum und Analkanal fließt über die Lnn. iliaci interni ab [48].

Als Rektumkarzinom werden alle Tumoren innerhalb einer Distanz von 16 cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop, bezeichnet [10].

3. Symptomatik

Eine zuverlässige Frühsymptomatik des Rektumkarzinoms existiert nicht. Verdacht und dringender Abklärungsbedarf bestehen bei paradoxen Diarrhoen, Blut im Stuhl, chronischen unklaren Bauchschmerzen und - im Spätstadium – Ileuserscheinungen, insbesondere zusammen einer sog. B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust).

4. Staging

Laut der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. von 1999 sollten präoperativ folgende Untersuchungen durchgeführt werden [60]:

obligat:

- klinische Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung
- Rektoskopie mit Biopsie
- Koloskopie des gesamten Kolons oder Doppelkontrast-Einlauf. Bei hochgradig stenosierten Rektumkarzinomen genügt intraoperativ die palpatorische Überprüfung des gesamten Darmes; eine koloskopische Abklärung sollte innerhalb der ersten drei Monate postoperativ nachgeholt werden.
- Sonographie Abdomen
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- Tumormarker CEA
- Urinsediment

fakultativ im Einzelfall:

- Endosonographie (obligat vor lokaler Exzision)
- Spiral-CT Abdomen/Becken bei unklarem sonographischem Befund bzw. Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum
- Zystoskopie und gynäkologische Untersuchung bei V.a. Infiltration
- Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose

5. Histologische Einteilung

5.1. TNM-System und UICC-Stadium (Stand: 1992)

Wie bei den meisten malignen Neoplasien spielt auch bei der Klassifikation der Rektumkarzinome die TNM-Klassifikation eine entscheidende Rolle. T beschreibt dabei die Tumorgöße, N die lymphatische Metastasierung und M die Fernmetastasierungssituation. Da die tumorspezifischen Daten in vorliegender Arbeit ganz überwiegend noch

vor der Revision der TNM-Klassifikation im Jahre 1997 erhoben wurden, entspricht die Klassifikation bezüglich des N-Stadiums z.T. nicht der revidierten Fassung (Abb. 1). Im folgenden wird das zur Zeit der Datenerfassung 1993-98 ganz überwiegend benutzte Klassifikationsschema dargestellt:

<p>T – Primärtumor:</p> <p>TX – Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0 – Kein Anhalt für Primärtumor T1 – Tumor infiltriert die Submucosa T2 – Tumor infiltriert die Muscularis propria T3 – Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe T4 – Tumor perforiert das viscerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen</p> <p>N – Regionale Lymphknoten (perikolische und perirektale Lymphknoten, ausserdem Lymphknoten an den Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior und rectalis superior), s. Anm. 1:</p> <p>NX – Regionale Lymphknoten sind nicht beurteilbar N0 – Keine regionären Lymphknotenmetastasen N1 – Metastasen in 1-3 perirektalen Lymphknoten N2 – Metastasen in 4 oder mehr perirektalen Lymphknoten N3 – Metastasen in Lymphknoten entlang eines benannten Gefäßstammes (s. Anm. 2)</p> <p>M – Fernmetastasen:</p> <p>MX – Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden M0 – Keine Fernmetastasen M1 – Fernmetastasen</p> <p>Anm. 1: Das N-Stadium ist nur sicher definierbar bei Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten. Anm. 2: 1997 wurde die Klassifikation für kolorektale TU überarbeitet. Das Stadium N3, welches Lymphknotenmetastasen an größeren benannten Gefäßen (A. mes. inf., A. rectalis sup., paraaortal) bezeichnete, wurde verlassen und fortan als M1-Stadium klassifiziert.</p>

Abb. 1: TNM-Klassifikation bei Rektumkarzinom

Die einzelnen TNM-Kategorien können zu UICC-Stadien zusammengefasst werden (Abb. 2). Diese Stadien haben hohe prognostische Relevanz bezüglich des Krankheitsverlaufs:

UICC – Stadium:			
UICC I	pT1/pT2	pN0	M0
UICC II	pT3/pT4	pN0	M0
UICC III	jedes pT	pN1/pN2/pN3	M0
UICC IV	jedes pT	jedes pN	M1

Anm.: Das frühere UICC-Stadium IIIc (jedes pT, pN3, M0) wird seit 1997 als Stadium IV klassifiziert, da N3 jetzt M1 entspricht (s.o.).

Abb. 2: UICC-Stadieneinteilung bei Rektumkarzinom

5.2. Grading

Das Grading gibt Auskunft über die histologische Differenzierung des Tumors. Folgende Kategorien werden klassifiziert (Abb. 3):

GX – Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1 – gut differenziert
G2 - mäßig differenziert
G3 - schlecht differenziert
G4 - undifferenziert/anaplastisch

Abb. 3: Grading

5.3. Histologie

Die histopathologische Klassifikation der Rektummalignome nach der WHO (1976) wird im folgenden angeführt (Abb. 4):

- I. maligne epitheliale Tumoren
 - 1.) Adenokarzinom
 - 2.) muzinöses Adenokarzinom
 - 3.) Siegelringzellkarzinom
 - 4.) Plattenepithelkarzinom
 - 5.) adenosquamöses Karzinom
 - 6.) undifferenziertes Karzinom
- II. maligner Karzinoideumor
- III. maligne nicht-epitheliale Tumoren
 - 1.) Leiomyosarkom
 - 2.) Sonstige
- IV. malignes Lymphom
- V. unklassifizierbare Tumoren

Abb. 4: Histopathologische Klassifikation der Rektum-malignome nach der WHO

Den größten Anteil der Rektum-malignome stellen die Adenokarzinome dar. Sie machen ca. 95% aller Neoplasien aus. Ungefähr 30% aller kolorektalen Karzinome befinden sich im Bereich des Rektums und Rektosigmoids; hauptsächlich ist dabei das distale Drittel des Rektums befallen, die Tumoren im Rektosigmoid stellen einen Anteil von 8,6% [59].

6. Therapie

Entscheidend für den kurativen Therapieerfolg ist die Operation. Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle und zur Verringerung des Risikos einer Fernmetastasierung nach kurativer Operation werden zusätzlich adjuvante Therapien eingesetzt.

6.1. Chirurgie

Das Rektumkarzinom wird in der Regel mittels tiefer anteriorer Resektion (TAR) oder abdominoperinealer Rektumexstirpation (APR) operiert. Seltener kommt die Diskontinuitätsresektion nach Hartmann in Frage, vereinzelt und nur in sehr frühen Stadien die lokale Exzision.

Die TAR ist indiziert bei Tumoren des proximalen und mittleren Rektumdrittels bis maximal 6 cm ab Anokutanlinie. Tumoren zwischen 4 und 6 cm ab Linea dentata können

unter Einsatz einer koloanaler Anastomose kontinenzershaltend operiert werden. Die proximale Resektionslinie bei TAR beginnt an der A. mesenterica inferior unter Einschluss von Sigmoid und Rektum; die distale Resektionsgrenze richtet sich nach der Tumorklassifikation.

Die APR ist indiziert bei infiltriertem Sphinkterapparat oder bei distalem Sitz weniger als 4 cm von der Linea anocutanea entfernt. Dabei wird das Rektosigmoid durchtrennt, beide Enden blind verschlossen, ein Sigmoidostoma angelegt und der Rektumstumpf vollständig exstirpiert [61].

Bei beiden Verfahren kann die „Totale mesorektale Exzision“ nach Heald zur onkologischen Radikalität beitragen, wie niedrige Lokalrezidivraten mit dieser Technik bestätigen [21,37].

Die Operation nach Hartmann eröffnet die Möglichkeit einer eventuellen späteren Reanastomosierung des Rektums.

6.2. Adjuvante Therapie

Die postoperative adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms wird empfohlen in den Stadien UICC II und III, d.h. bei T3/T4 Tumoren und/oder Lymphknotenbefall ohne Fernmetastasen (Ausnahme: resektable Lebermetastasen, bei denen postoperativ dann ebenfalls eine „quasi-M0-Situation“ vorliegt).

Diese Leitlinie wurde aufgrund prospektiv randomisierter Studien insbesondere der GITSG [15,16] und der NCCTG [33], die eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle sowie einen geringen Überlebensvorteil durch adjuvante Radiochemotherapie aufzeigten, 1990 von einer Konsensus-Konferenz des amerikanischen National Institute of Health (NIH) verabschiedet [42] und 1991 vom National Cancer Institute (NCI) der USA empfohlen [41]. Am 11.03.1994 wurde dieser Konsensus in Deutschland interdisziplinär von den chirurgischen, internistischen und strahlentherapeutischen Fachgesellschaften der Deutschen Krebsgesellschaft übernommen [50]. Die Empfehlung erfolgte zunächst verhalten bei zwar signifikant gesteigerter lokaler Kontrolle, aber einem nur geringen nachweisbaren Überlebensvorteil. Die ersten mit heutigen strahlentherapeutischen Standards vergleichbaren Studien (NCCTG-Studie 1991, norwegische Tveit-Studie 1997 [33,65]) zeigten jedoch statistisch signifikante Verbesserungen auch für das Überleben, weshalb seit dem 01.07.1998 die postoperative adjuvante Therapie von der Deutschen Krebsgesellschaft ausdrücklich als Standard empfohlen wird [30,55].

Die NCI-Empfehlung von 1991 sieht folgendes Therapieschema vor (Abb. 5):

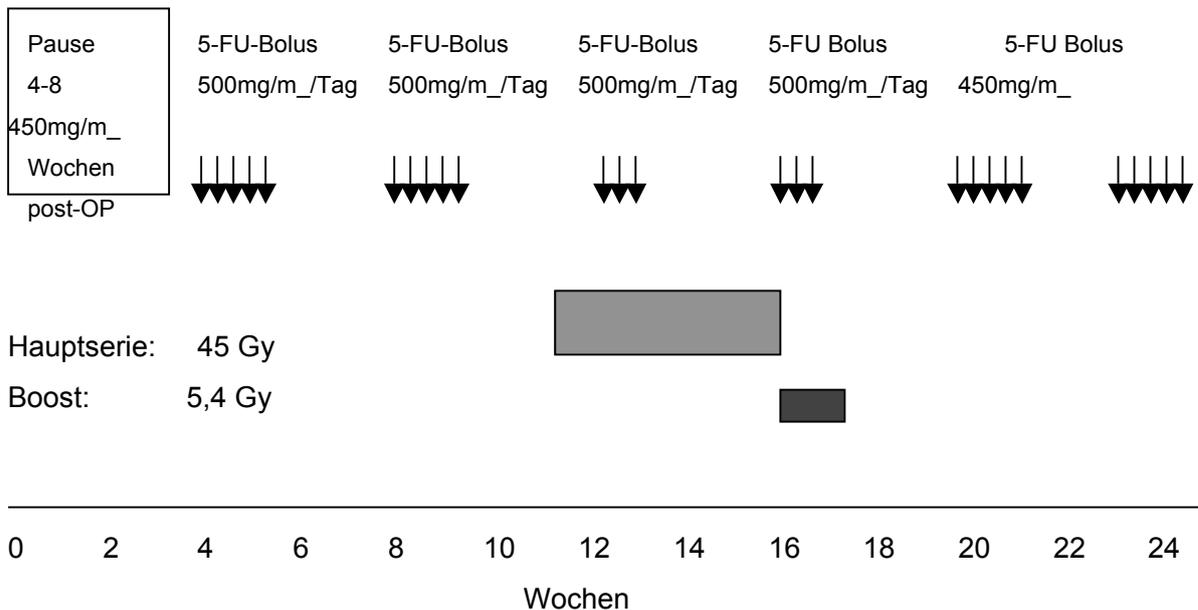


Abb. 5: Empfehlung des NCI zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom

Von vielen Strahlentherapeuten wird ein Bestrahlungsbeginn 4-6 Wochen postoperativ angestrebt, um lokal verbleibende Tumorzellen nach abgeschlossener Wundheilung möglichst frühzeitig zu behandeln. Daher wird die NCI-Empfehlung oft modifiziert und die Bestrahlung bereits simultan zu den ersten beiden Chemotherapiezyklen begonnen. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren viele Studien zu dem Regime der Chemotherapie durchgeführt, indem verschiedene Substanzen und ihre Wirkung bei variiertem Dosis und Applikationsform gegeneinander getestet wurden (z.B. die Verabreichung von 5-FU als Bolus oder Dauerinfusion, dazu ggf. Folinsäure hochdosiert mit 200 mg/m² oder niedrigdosiert mit 25 mg/m², sowie z.T. in Kombination mit weiteren Substanzen, wie z.B. Levamisol und Interferon- γ im Studienprotokoll der Ulmer Studie [13]).

Bei der GITSG 7175-Studie wurden in 4 Studienarmen die alleinige Operation vs. adjuvante Radiatio (mit 40-48 Gy) oder adjuvante Chemotherapie (mit 5-FU und MeCCNU) sowie im Vergleich zu einer kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie evaluiert. Dabei unterschieden sich die Lokalrezidivraten nach adjuvanter Radiatio (20%) und adjuvanter Chemotherapie (27%) sowie das 5-Jahres-Überleben (52% nach Radiatio und 56% nach Chemotherapie) nicht signifikant von den Ergebnissen nach alleiniger Operation; die kombinierte adjuvante Therapie senkte jedoch signifikant die

Lokalrezidivquote von 24% (nur OP) auf 11% und erreichte eine signifikante Steigerung des 5-Jahres-Überlebens von 46% auf 59% [15,16].

In der Gemeinschaftsstudie der NCCTG mit der Mayo Klinik, Duke University, erwies sich eine kombinierte Radiochemotherapie ebenfalls als erfolgreichste Therapiemodalität mit signifikanter Senkung der Lokalrezidivrate von 25% (OP mit alleiniger RT) auf 14% und Senkung der Metastasierungsrate von relativ hohen 46% (OP mit RT) auf 29%; das 5-Jahresüberleben stieg signifikant um 11% auf 58% [33].

Die Tveit-Studie von 1997 ergab eine Senkung der Lokalrezidivrate von 30% nach alleiniger OP auf 12% nach Radiochemotherapie, eine Steigerung des 5-Jahres-Überlebens von 50% auf 64%, sowie eine Senkung der Metastasierungsrate von 39% auf 33%. Die 5-Jahres-Krankheitsfreiheit betrug 46% nach alleiniger Operation gegenüber 64% in der zusätzlich adjuvant radiochemotherapierten Gruppe; der Anteil Patienten, die im Untersuchungszeitraum ein Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung entwickelten, betrug 13% ohne adjuvante Therapie gegenüber nur 2% nach zusätzlicher adjuvanter Therapie [65].

Die Ergebnisse der GITSG sind bzgl. der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie nicht direkt mit neueren Resultaten vergleichbar, da einerseits in 40% der Fälle eine Abweichung von dem in der Studie vorgesehenen Protokoll erfolgte, und andererseits die applizierte Dosis von 40-48 Gy aus strahlenbiologischer Sicht zu niedrig ist, um eine effiziente lokale Kontrolle zu erreichen. Erst die NCCTG-Studie setzte bezüglich radiotherapeutischer Parameter wie Dosis, Volumen und Technik adäquate Standards, die bis heute eine Orientierung für das strahlentherapeutische Vorgehen sind: demzufolge wird standardmäßig eine Dosis von 45 Gy in der Hauptserie in 3- oder 4-Felder-Technik appliziert und im Anschluss ein Boost von ca. 5,4 Gy zur kleinvolumigen Aufsättigung der Tumorregion verabreicht.

Das Zielvolumen für die adjuvante Bestrahlung von Rektumkarzinompatienten wird folgendermaßen konfiguriert [57,59]:

Kranial bildet in der Regel der Zwischenraum zwischen LWK 4 und 5 bzw. zwischen LWK 5 und S1 die Begrenzung. Kaudal sollte ein Sicherheitsabstand zum Tumor von 5 cm in das Feld einbezogen werden, sodass in der Regel die Grenze nach TAR im unteren Drittel der Foramina obturatoria liegt. Nach APR muss kaudal das Perineum mit einem Sicherheitsabstand von ca. 1 cm in das Feld eingeschlossen werden. Seitlich reicht das Feld bis ca. 1-1,5 cm lateral der Linea terminalis, ventral muss es mindestens 2 cm

ventraler als die vordere Tumorgrenze reichen (liegt also im Bereich der Symphyse), und dorsal wird das Os sacrum mit eingeschlossen.

Risikoorgane wie Dünndarm, Blase und Vagina werden durch entsprechende Lagerung bzw. Ausblockung geschont. Die standardmäßige Lagerung erfolgt in Bauchlage mit Lochbrett.

Besonders bei Telekobaltgeräten und Photonen mit einer Energie bis 6 MV wird für größtmögliche Homogenität der Dosisverteilung eine isozentrische 4-Felder-Technik gewählt. Bei höherenergetischen Photonen genügt in Bauchlage auch eine isozentrische 3-Felder-Technik mit einem dorsalen und zwei seitlichen durch Keilfilter ausgeglichenen Feldern. Durch dreidimensionale Bestrahlungsplanung wird insgesamt eine bessere Schonung von Risikoorganen erreicht, da die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten genauer berücksichtigt werden können.

Zusätzlich besteht zur Minimierung der Dünndarm-Nebenwirkungen die Möglichkeit einer Netzplomben-Operation vor der Bestrahlung mit dem Ziel, die Mobilität des Dünndarms zu begrenzen. Dadurch wird verhindert, dass zuviel Dünndarm in das Bestrahlungsgebiet des kleinen Beckens hinabreicht.

Als Akutnebenwirkungen können unter der Strahlentherapie Darmprobleme im Sinne von Diarrhoen, Malabsorption, verlangsamter Peristaltik, einer Proktitis (oberhalb von 25 Gy) sowie einer radiogenen Enteritis (Risiko 4-17%) auftreten. Hautmanifestationen reichen von Erythemen bis zu feuchten Epitheliolysen, in sehr seltenen Fällen bis zu narbig abheilenden Ulzerationen. Im Urogenitaltrakt kann es zu Dysurien und imperativem Harndrang kommen.

Eine 1997 von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) veröffentlichte Studie berichtet über relevante Akutnebenwirkungen der Radiotherapie des Ausmaßes größer oder gleich der Stärke WHO °3: Hierbei zeigten 20% der Patienten Diarrhoen, 13% eine Zystitis, 7% eine Verzögerung der postoperativen Wundheilung sowie 5% eine Pneumonie. Insgesamt verstarben weniger als 1% der Patienten an schweren Akutnebenwirkungen. Bei dieser Studie bleibt anzumerken, dass die Bestrahlungsfelder besonders ventral und dorsal noch wesentlich größer gewählt wurden als dies heutigen Standards entspricht; ebenso wurden noch wesentlich häufiger die paraaortalen Lymphknoten mitbestrahlt [1].

1990 und 1991 dokumentierten Douglas et al. an 46 Patienten der GITSG-Studie

(MeCCNU und 5-FU als Chemotherapie, zusätzlich 5-FU-Bolusgabe als Radiosensitizer für die postoperative Strahlentherapie mit Dosis bis 44 Gy) folgende akute Nebenwirkungen ab WHO °3: In 14% traten Diarrhoen auf, 4% der Patienten klagten über Übelkeit, in 26% der Fälle wurde eine Leukopenie und in 15% der Fälle eine Thrombopenie festgestellt. In bis zu 6% traten außerdem durch das damals verwendete Methyl-CCNU induzierte leukämische oder proleukämische Verläufe auf [6,9].

Die 1991 erstellte NCCTG-Studie von Krook et al. evaluierte an 101 Personen ein ähnliches Regime (MeCCNU und 5-FU als Chemotherapie sowie 5-FU in Bolusapplikation als Radiosensitizer bei 50,4 Gy postoperativer Radiatio).

Dabei lagen die Akutnebenwirkungen in ähnlicher Größenordnung wie bei der GITSG-Studie, teils sogar noch darüber (20-21% Diarrhoen, 4-16% Übelkeit, 15-18% Leukopenie, 0-4% Thrombopenie sowie 5% Akutnebenwirkungen an der Haut) [33].

In die Folgestudien der NCCTG von 1994, die von O'Connell et al. geleitet wurden, wurden 2 Therapiearme mit 220 bzw. 214 Patienten einbezogen. Die Strahlentherapiedosis betrug 50,4 Gy, und als Chemotherapeutikum wurde 5-FU als Bolus in Arm 1 bzw. als Dauerinfusion in Arm 2 appliziert. Diarrhoen wurden in 12-14% der Fälle akut registriert, Übelkeit und Erbrechen traten in 0-2% auf, Leukopenien wurden in 11-30% in Gruppe 1 bzw. in 2-30% in Gruppe 2 dokumentiert, eine Thrombopenie zeigte sich akut in 0-1% der Fälle, und akute Hautreaktionen manifestierten sich im Bereich von 1-3%. Die Applikation von 5-FU als Dauerinfusion war dabei der Bolusapplikation hinsichtlich einer Verbesserung der Prognose überlegen: Die Fernmetastasierungsrate konnte von 40% auf 31% gesenkt werden und das 4-Jahres-Überleben von 60% auf 70% gesteigert werden. Die Lokalrezidivrate wurde hingegen nicht beeinflusst, und schwere Diarrhoen traten bei Verabreichung als Dauerinfusion häufiger auf als bei Bolusapplikation [43].

In der 1997 von Tveit et al. veröffentlichten Studie traten im Radiochemotherapie-Arm (n=59, postoperative Radiotherapie mit 46 Gy Bestrahlungsdosis und 5-FU lediglich während der Radiotherapie als Bolus zum Radiosensitizing) als einzige schwere akute Nebenwirkung in 5% der Fälle Hautreaktionen auf [65].

In einer 1995 veröffentlichten prospektiven Studie der Universität Perugia an 138 Patienten wurden akut in 20% Diarrhoen der Stärke WHO °3, in 6% Tenesmen und in 4% Myelosuppressionen dokumentiert [36].

Die Akutnebenwirkungen sind reversibel, falls die biologische Toleranzdosis des jeweiligen Organs nicht überschritten wird [57,59].

Die radiogenen Spätnebenwirkungen sind im Bereich um 5% anzusiedeln [57,58] und setzen sich im wesentlichen zusammen aus chronischen Obstipationen bzw. Diarrhoen, Tenesmen, Peritonealverwachsungen mit radiogenem Ileus, Stenosen, Fistelungen und Perforationen sowie einer radiogenen Fibrose bestrahlter Hautareale.

Bezüglich chronischer Nebenwirkungen ergaben Studien von O`Connell et al. 1994 in 2-3% operationspflichtige Dünndarmobstruktionen [43].

Die NCCTG-Studie von Krook et al. von 1991 dokumentierte einen operationspflichtigen Dünndarmileus in 6% der Fälle; bei 1% der Patienten trat eine Fibrose auf; 2 Patienten starben an therapiebedingten Folgeerscheinungen [33].

Bei der EORTC-Studie von 1994 traten in 5% ein Dünndarmileus, in 20% Diarrhoen und in 12% eine Zystitis sowie in 9% eine persistierende perineale Wundhöhle auf [1].

Die Autoren der Studie der Universität Perugia berichteten über 6% chronische Diarrhoen und 4% operationsbedürftige, radiogen bedingte Darmnebenwirkungen [36].

Bei der norwegischen Studie von Tveit et al. ergaben sich an Spätnebenwirkungen ein operationsbedürftiger Ileus in 5% der Fälle (gegenüber 3% operationsbedürftigen Darmverschlüssen nach alleiniger Operation) [65].

Im Vergleich der Raten perinealer Wundheilungsstörungen nach prä- bzw. postoperativer Radiochemotherapie zeigte eine schwedische Studie eine höhere Gefahr von Wundheilungsstörungen nach präoperativer Radiotherapie (33%) als bei postoperativer Radiatio (18%) [45].

Hingewiesen sei an dieser Stelle noch auf die jeweils recht niedrigen Patientenzahlen (n<100) pro Studienarm, die dazu führen, dass Zahlen in der Größenordnung von 5% (z.B. Ileuszustände) tatsächlich lediglich 2-3 Patienten repräsentieren.

7. Nachsorge

Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen werden bei Patienten mit Tumoren der Stadien UICC II bzw. III nach folgendem Schema empfohlen [24] (Abb. 6):

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperl. Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Röntgen-Thorax (in 2 Ebenen)		+		+	+		+
nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+		+(1)	+(1)	
Koloskopie(2)				+			+
Computertomographie (Axialverfahren) Becken	3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (OP bzw. adjuvante Radiochemotherapie)						
Anm. (1):	Nach adjuvanter Strahlen-/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive						
Anm. (2):	Nach dem 5. Jahr alle 3 Jahre Koloskopie						

Abb. 6: Nachsorgeschema für Rektumkarzinompatienten der Stadien UICC II und III

Zusätzlich unabdingbar sind auch strahlentherapeutische Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung möglicher radiogener Spätnebenwirkungen. Da viele Spätnebenwirkungen erst mit einer Latenz von ein bis zwei Jahren auftreten, sind folglich zusätzlich zu der tumorspezifischen Nachsorge nach ein und zwei Jahren strahlentherapeutische Kontrollen zu empfehlen.

8. Prognosefaktoren für den Krankheitsprogress

Für Aussagen über den dauerhaft kurativen Erfolg der Therapie sind Parameter aus den Bereichen der Pathologie, der Chirurgie und der adjuvanten Therapie maßgeblich.

Pathologische Parameter:

UICC-Stadium (besonders der Lymphknotenbefall)

Grading

Tumorsitz

Chirurgische Parameter:

Resektatränder

Operationstechnik (v.a. auch Durchführung einer TME)

Erfahrung des Operateurs

Adjuvante Parameter

Strahlentherapie v.a. zur Senkung des Lokalrezidivrisikos

Chemotherapie zur Senkung des Risikos einer Fernmetastasierung und zur Strahlensensibilisierung

Insgesamt wird meist bei adjuvant nachbehandelten Patienten der Stadien UICC II und III mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate zwischen ca. 55-60% gerechnet (GITSG-, NCCTG-, Tveit-Studie) [15,16,33,65].

9. Krankheitsprogress

9.1. Lokalrezidive

Ausgangsorte eines lokalen Rezidivs sind verbliebene Tumorzellnester innerhalb des nicht komplett ausgeräumten Mesorektums sowie entlang der dorsalen Vaginawand bzw. der Prostata [19]. Die Häufigkeit von Lokalrezidiven nach alleiniger Operation liegt mit den üblichen Techniken (noch ohne TME) stadienabhängig zwischen 5 und 50% [39,53]. Bei den Stadien UICC II und III muss ohne adjuvante Therapie mit einer Rezidivhäufigkeit von deutlich über 20% gerechnet werden, wie die Kontrollarme wichtiger randomisierter Studien zeigten (z.B. GITSG-Studien; Tveit et al. 1997) [15,16,65].

Die große Mehrheit der Lokalrezidive tritt innerhalb der ersten drei Jahre postoperativ auf, nach dem fünften Jahr postoperativ sind Lokalrezidive extrem selten.

Die erste mit heutigen radiotherapeutischen Standards vergleichbare Studie ist die 1991 publizierte NCCTG-Studie, die in unterschiedlichen adjuvanten Therapiearmen die alleinige Radiotherapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie verglich. Der Studie zufolge konnte die Lokalrezidivrate von 25% (nur Radiatio) signifikant auf 13,5% (Radiochemotherapie) gesenkt werden [33]. Die norwegische Studie bestätigte 1997 diese Ergebnisse mit Senkung der Lokalrezidivrate von 30% (alleinige Operation) auf 12% bei Einsatz von kombinierter Radiochemotherapie [65].

Nach APR ist das präsakrale Rezidiv, nach TAR das Anastomosenrezidiv häufiger (65 bzw. 50% der Rezidive, Rostock et al. 1992). Falls im Nachsorgeintervall ein Lokalrezidiv auftritt, reduziert sich das 5-Jahres-Überleben deutlich: Eine Analyse des Erlanger Patientenguts zeigte z.B., dass das 5-Jahres-Überleben von 85% bei Tumorfreiheit auf 23% bei lokalem Rezidiv sank [55].

Eine eventuelle Neubewertung der chirurgisch erreichten Lokalkontrolle wird durch Einsatz der TME möglich: Der Chirurg R.J. Heald berichtet bei optimaler standardisierter Anwendung seiner Technik der totalen mesorektalen Exzision über Lokalrezidivraten von nur 4-7% [21,37].

Diese Ergebnisse müssen jedoch zunächst systematisch in weiteren Studien evaluiert werden, um zu überprüfen, ob sie flächendeckend reproduzierbar sind.

Die Rolle der adjuvanten Therapie im Zusammenhang mit TME wird derzeit von einer niederländischen Arbeitsgruppe evaluiert [7].

9.2. Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv

Der erfolgversprechendste kurative Ansatz zur Therapie eines Lokalrezidivs besteht in der Operation (wenn die Nachbarorgane noch nicht durch das Rezidiv infiltriert sind). Diese Therapie ist vor allem in der Untergruppe der Anastomosenrezidive oftmals aussichtsreich. Dennoch muss beachtet werden, dass eine Salvage-Therapie u. U. gar nicht erforderlich wird, wenn die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie bei der Prävention von Lokalrezidiven in Relation zu der rein chirurgisch erzielbaren lokalen Kontrolle gesehen wird: Die NSABP R-02-Studie (Veröffentlichung 1996) zeigte z.B. eine Reduktion der Rezidivrate um 5% von 13% auf 8% durch zusätzliche adjuvante Strahlentherapie, was für die Größenordnung, in der die Lokalrezidivrate bei heutiger Therapie anzusiedeln ist, nochmals eine beachtliche Senkung des Rezidivrisikos darstellt [67].

Tritt dennoch ein lokales Rezidiv auf, so sollte, falls noch keine Bestrahlung erfolgt ist, auf die Rezidivoperation immer eine Strahlentherapie folgen, weil bei einer Zweitoperation keine Sanierung des Lymphabflussgebietes mehr möglich ist. Bei bereits vorbestrahlten Patienten muss im Einzelfall entschieden werden. Die Rezidivbestrahlung bietet hier noch begrenzte Möglichkeiten unter Abwägung von individueller Symptomatik und Prognose: Mohiuddin et al. führten z.B. kleinvolumige Re-Bestrahlungen, teils in Kombination mit anschließender Operation, durch [40]. Bei sakralen und perinealen Schmerzen kann die Strahlentherapie für einige Monate sehr gut symptomlindernd wirken.

Als andere Alternative bei nicht mehr kurabel zu versorgenden Rezidivtumoren kommen palliative Operationen in Frage, die der Tumorverkleinerung sowie der Anlage eines palliativen Anus praeter dienen.

In jedem Fall sollte eine suffiziente Schmerztherapie bei Lokalrezidiv angestrebt werden.

9.3. Metastasen

Etwa 30% der kurativ resezierten Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln nach adjuvanter Radiochemotherapie Fernmetastasen. Am häufigsten ist mit 75% dabei die Leber betroffen; in 40% befindet sich dort die einzige Manifestation von Fernmetastasen. Die Lunge ist mit 15% der Metastasen betroffen, ossäre sowie cerebrale Filiae treten bei je ca. 5% der Metastasierungen auf [59].

Die Metastasierungsrate kann durch adjuvante Therapie gesenkt werden; so dokumentierte die NCCTG-Studie einen Rückgang der Metastasierung von vergleichsweise hohen 46% (nur RT) auf 31% nach adjuvanter Radiochemotherapie [67], und die Tveit-Studie belegte eine Abnahme der Metastasierung von 39% (nur OP) auf 33% durch adjuvante Radiochemotherapie [65].

Wenn sich bereits Fernmetastasen gebildet haben, bestehen in nur noch ca. 5% der Fälle Chancen, kurativ zu behandeln [29].

9.4. Therapie der Metastasen

Wenn die Anzahl der Metastasen in Leber und evtl. auch Lunge die Zahl vier nicht überschreitet und die Lokalisationen günstig liegen, kann die Indikation zur Resektion gestellt werden.

Bei diffusen nicht resektablen Metastasen sollte außerhalb von Studien eine Chemotherapie mit 5-FU oder Folinsäure begonnen werden, und zwar allein oder in Kombination mit Cisplatin (CPT)-11 oder Oxaliplatin. Zeigt sich nach 2-3 Zyklen dennoch ein Progress, verfügt die Second-Line-Therapie je nach Primärtherapie noch über die Optionen einer protrahierten Infusion mit 5-FU/Folinsäure, den Einsatz von CPT-11, oder Dreifachkombinationen wie CPT-11/ 5-FU/Folinsäure bzw. Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure [60].

10. Ziel der eigenen Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die flächendeckende Evaluation der strahlentherapeutischen Behandlungsergebnisse des adjuvant behandelten Rektumkarzinoms in weiten Teilen Frankens. Hierzu werden die tatsächlich in diesem Raum erzielten

Ergebnisse den zur Konsensuserstellung führenden Studienergebnissen gegenüber gestellt.

Neben der Evaluation der Behandlungsergebnisse bezüglich lokaler Kontrolle, Überleben, Metastasierung sowie Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie wurden auch die strahlen- und chemotherapeutischen Konzepte der unterschiedlichen Kliniken erfasst und hinsichtlich ihres Qualitätsstandards geprüft mit dem dem Ziel, einen flächendeckenden Qualitätsvergleich durchzuführen.

B. Eigene Erhebungen

1. Patientengut und Statistik

1.1. Auswahl der Patienten

Diese multizentrische retrospektive Auswertung erfolgte anhand der Krankenakten und Bestrahlungsunterlagen der Abteilungen für Strahlentherapie der Kliniken Ansbach, Aschaffenburg, Bamberg, Bayreuth, Schweinfurt sowie der Universitätsklinik Würzburg. Damit die Auswertung der strahlentherapeutischen Unterlagen in sich konsistent sowie fachlich korrekt erfolgte, war in jeder Klinik derselbe Facharzt für Strahlentherapie zur Betreuung anwesend. Zusätzlich wurden Anfragen an die Einwohnermeldeämter und Hausärzte bzw. die nachsorgenden Institutionen gemacht.

Die Erfassung des Patientenstatus erfolgte von November 1999 bis Februar 2001, wobei 95% der Daten bis Juli 2000 ausgewertet waren und danach lediglich einzelne fehlende Patientendaten ergänzt wurden.

In die Erhebung einbezogen wurden Patienten, die nach Primärdiagnose eines Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III im Zeitraum vom 01.04.1993 bis zum 31.03.1998 (Datum des Beginns der Radiotherapie) an den genannten Kliniken postoperativ adjuvant bestrahlt worden waren. In seltenen Fällen wurden auch Patienten der Stadien UICC I und IV adjuvant behandelt, die ebenfalls ausgewertet wurden, sofern der Therapie ein kurativer Ansatz zugrunde lag. Patienten mit weiteren malignen Erkrankungen bzw. Zweittumoren wurden von der Erhebung ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten, die lediglich eine Operation - evtl. in Kombination mit einer alleinigen Chemotherapie - erhielten oder die erstmals nach Eintritt eines Rezidivs bestrahlt wurden, nicht berücksichtigt. Die im einzelnen erhobenen Items sind im Anhang A zu finden.

Um den weiteren Verlauf der Patienten nachzuvollziehen, wurde nicht nur die strahlentherapeutische Nachsorge erfasst, sondern zwei Fragebögen bezüglich des weiteren Verlaufs sowie des Chemotherapieregimes an die nachsorgenden Chirurgen, Internisten und die betreuenden Hausärzte versandt (s. Anhang B).

Insgesamt wurden 534 Patienten ausgewertet, von denen bei sieben Patienten (1,2%) der weitere Verlauf, insbesondere der Rezidivstatus, nicht nachvollzogen werden konnte.

Davon waren zwei ausländische Patienten in ihre Heimat zurückgekehrt, in drei Fällen

wurden die Hausärzte gewechselt bzw. war eine Praxisübernahme erfolgt, und zwei Hausärzte antworteten nicht auf die Anfragen.

Der Median der Nachbeobachtung betrug insgesamt 39,6 Monate, mit einem zugehörigen Minimum von 2 Monaten und einem Maximum von 90 Monaten.

Als entscheidendes Kriterium für den Eintritt eines Lokalrezidivs bzw. einer Metastasierung wurde die Histologie herangezogen. Da aber bei schon eingetretener Metastasierung in der Palliativsituation oftmals auf eine histologische Sicherung des Lokalrezidivs verzichtet wurde, wurde auch ein in der bildgebenden Verlaufsdagnostik stark verdächtiger und progredienter Befund, besonders bei klinischer Symptomatik, als Rezidiv bzw. Metastasierung gewertet. Patienten, die bereits über 5 Jahre als tumorfrei dokumentiert worden waren und sich danach nicht mehr in regelmäßiger Nachsorge befanden, wurden als tumorfrei gewertet.

Die Errechnung der Überlebenszeiten der Patienten stützt sich im wesentlichen auf die Daten der aktuellen, zum Zeitpunkt der Auswertung Ende 1999 – Mitte 2000 vorliegenden Nachsorgedaten. Auf Informationen der Einwohnermeldeämter wurde bei der Errechnung der Überlebenszeiten bei ca. 2% der Patienten zurückgegriffen.

Die in den Akten dokumentierten Akutnebenwirkungen wurden in Anlehnung an die von Seegenschmiedt und Sauer 1993 vorgeschlagene Klassifizierung eingeordnet. Sie greift die WHO-Klassifikation zur Einordnung akuter Chemotherapie-Nebenwirkungen auf und versucht, sie mit der Klassifikation der RTOG und EORTC zur Einstufung von Radiotherapiefolgen zu vereinen [1].

Demnach erfolgt die Beurteilung als Nebenwirkung Grad 1- Grad 5 nach folgenden allgemeinen Kriterien:

- Grad 1:** Nebenwirkungen klingen spontan ohne spezielle Therapie ab, Primärtherapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden
- Grad 2:** Nebenwirkungen lassen sich ambulant medikamentös behandeln, verursachen keine wesentliche Verzögerung, Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung
- Grad 3:** Hospitalisierung zur Einleitung von intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen einschließlich chirurgischer Eingriffe, Unterbrechung der Behandlung sowie ggf. Dosismodifikation erforderlich
- Grad 4:** Nebenwirkungen können innerhalb kurzer Zeit zum Tod des Patienten führen und erfordern sofortige intensivmedizinische Maßnahmen und einen Behandlungsabbruch
- Grad 5:** Tod des Patienten infolge therapiebedingter Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen an den einzelnen Organen werden an entsprechender Stelle (C, Kapitel 7 und 8) besprochen.

Die in Nachsorgebriefen und auf Fragebögen angegebenen Spätnebenwirkungen wurden ebenso nach den oben erwähnten allgemeinen Kriterien zur Einteilung therapiebedingter Nebenwirkungen eingestuft. Anhalt für die Langzeit-Lebensqualität gab ein entsprechendes Item auf dem Fragebogen an die betreuenden Ärzte, inklusive ggf. genauerer Angabe, wodurch die Lebensqualität im einzelnen beeinträchtigt worden war (s. Anhang B).

1.2. Statistische Methoden

Zur Bearbeitung der erhobenen Daten dienten das Programm Excel 2000 der Erstellung von Diagrammen sowie das Statistikprogramm SPSS in der Version 10.0 der weiteren statistischen Auswertung und Überlebensanalyse.

Zur Testung einer Kreuztabelle zweier kategorialer Variablen auf Gleichverteilung wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Korrelationen zwischen mindestens ordinalskalierten Variablen wurden mit Rang-Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau-B bzw. Spearman erstellt.

Die Mittelwerte zweier voneinander unabhängiger intervallskalierter Variablen oder zweier Kategorien wurden mittels eines t-Tests miteinander verglichen.

Bei mehr als zwei unabhängigen intervallskalierten Variablen oder mehr als zwei Kategorien wurde die Testung auf Gleichheit der Mittelwerte durch die Methode der einfaktoriellen Varianzanalyse vorgenommen. Bei Ermittlung der Signifikanzen der Einzelvergleiche erfolgte dabei eine $_$ -Adjustierung nach Bonferroni.

Waren die Grundvoraussetzungen für den t-Test und die einfaktorielle Varianzanalyse nicht gegeben, kamen als nicht-parametrische Tests der Mann-Whitney-U-Test sowie (bei mehr als zwei Variablen bzw. Kategorien) der Kruskal-Wallis-H-Test zum Einsatz.

Die Diagramme zu den lokalrezidivfreien, metastasenfremen- und krankheitsfreien Intervallen sowie die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Plots erstellt; Testungen von Überlebenskurven gegeneinander erfolgten mit dem log-rank-Test.

Mögliche Einflussgrößen auf o.g. ereignisfreie Intervalle bzw. auf die Überlebenszeiten wurden anhand einer multivariaten Regression nach Cox in schrittweiser Vorwärtsregression ermittelt.

Als Signifikanzniveau wurde immer $p=0,05$ gewählt.

2. Deskription des Kollektivs

2.1. Patientendaten

2.1.1. Anzahl Patienten pro Klinik

Das Kollektiv der in der Erhebung erfassten, zwischen dem 01.04.1993 und dem 31.03.1998 postoperativ bestrahlten Patienten setzt sich aus folgenden Patientenzahlen der jeweiligen Kliniken zusammen (Tab. 1):

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
Vollständig	117	54	125	63	98	70	527
Fehlend	0	1	2	1	0	3	7

Tab. 1: Anzahl vollständiger und fehlender Patienten in den einzelnen Kliniken

2.1.2. Altersverteilung

Im ausgewählten Krankengut war der jüngste Patient bei Primärdiagnose 34 Jahre alt, der älteste 86 Jahre. Der Median des Alters betrug 62,2 Jahre (Tab. 2).

Klinik	Median	Mittelwert	s	Minimum	Maximum
1	61,5	61,6	8,4	40,5	84,6
2	62,0	61,8	9,3	39,0	81,6
3	59,6	58,2	9,8	33,8	78,5
4	65,7	64,5	9,0	44,1	80,4
5	64,0	63,8	9,1	34,4	86,4
6	63,9	62,7	9,0	43,5	77,9
Ges.	62,2	61,7	9,3	33,8	86,4

Tab. 2: Altersverteilung in den Kliniken (Angaben in Jahren)

Nur insgesamt 4,3% der Patienten waren bei Primärdiagnose jünger als 45 Jahre alt.

Der Anteil der über 75-jährigen lag bei 6%.

Die größte Gruppe bildeten wie erwartet die Patienten der Altersstufen zwischen 55 und 70 Jahren mit einem Anteil von insgesamt 57%.

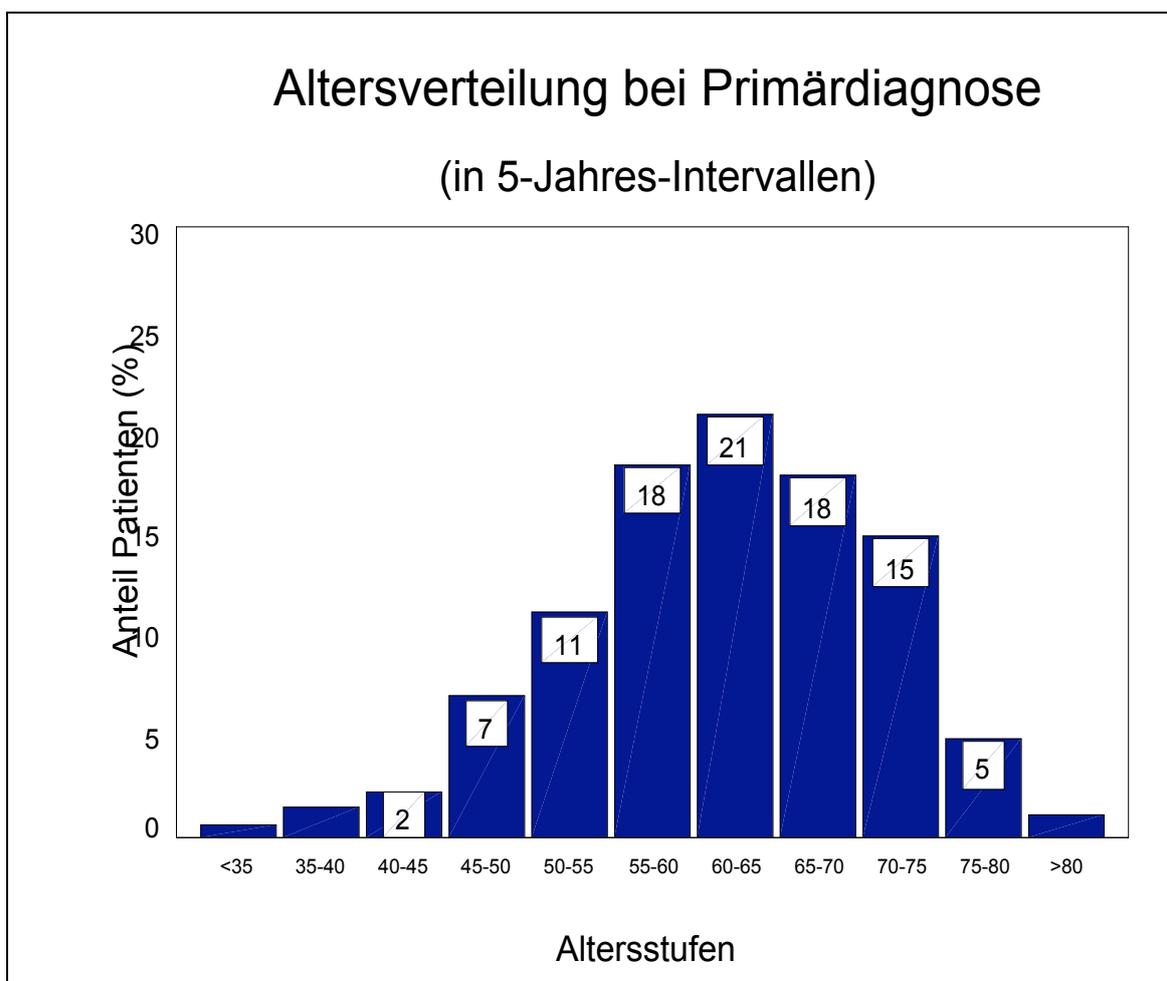


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten nach Altersstufen

2.1.3. Geschlechterverteilung

Im untersuchten Kollektiv waren ca. 2/3 der Patienten männlich und ca. 1/3 weiblich (Tab. 3).

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
männlich	69,2%	63,6%	63,8%	56,3%	70,4%	65,8%	65,5%
weiblich	30,8%	36,4%	36,2%	43,8%	29,6%	34,3%	34,4%

Tab. 3: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv

2.1.4. Zuweisung nach Jahrgängen

Innerhalb des Behandlungszeitraums vom 01.04.1993 bis 31.03.1998 wurden Intervalle von jeweils 12 Monaten gebildet um herauszufinden, ob nach dem Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft vom 11.03.1994 die Zuweisung zur adjuvanten Strahlentherapie anstieg. Diese Tendenz war nicht in allen Kliniken im einzelnen nachvollziehbar, bei Betrachtung des Gesamtkollektivs jedoch als Trend erkennbar (Tab. 4). Dabei ergaben sich insgesamt folgende prozentuale Anteile pro Jahrgang:

Jahrgang	04/93-03/94	04/94-03/95	04/95-03/96	04/96-03/97	04/97-03/98
Anteil Patienten	13,5%	16,5%	19,7%	26,2%	24,2%

Tab. 4: Anteil der behandelten Patienten nach Jahrgängen

2.1.5 Zur adjuvanten Therapie zuweisende Kliniken

Die Patienten wurden überwiegend in folgenden Kliniken chirurgisch behandelt:

- Würzburg: in Bad Mergentheim, Wertheim, Lohr, Juliusspital Würzburg, Missionsärztliche Klinik Würzburg, Chirurgie der Universität Würzburg
- Schweinfurt: in Schweinfurt, Bad Kissingen, Gerolzhofen, z.T. in Würzburg
- Bamberg: in Kronach, Bamberg, Hof, Ebern
- Bayreuth: in Bayreuth, Kronach, Münchberg, Pegnitz, Hof
- Ansbach: in Ansbach, Gunzenhausen, Rothenburg, Dinkelsbühl
- Aschaffenburg: in Hanau, Aschaffenburg, Wertheim

2.2. Pathologische Parameter

2.2.1. UICC-Stadien

Klinik 1 weist mit 36,8% UICC II-Stadien und 62,4% UICC III-Stadien das bezüglich dieses Faktors prognostisch günstigste, Klinik 4 mit nur 17,2% UICC II-Patienten und 79,7% UICC III-Patienten das prognostisch ungünstigste Patientenkollektiv auf (Abb. 8).

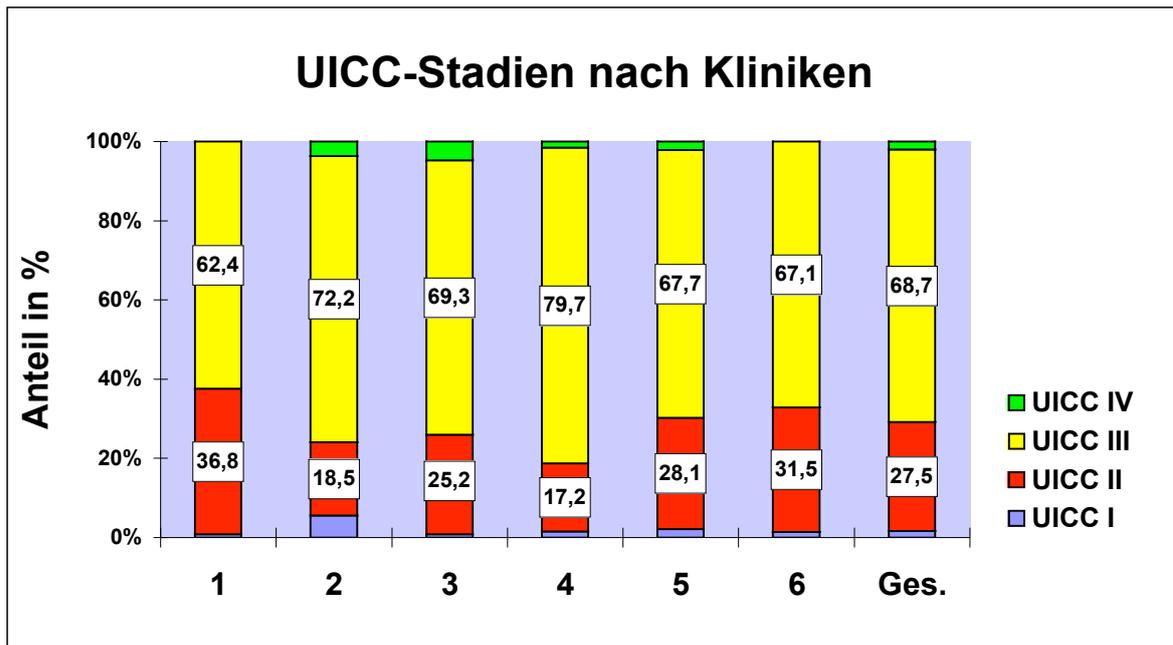


Abb. 8: UICC-Stadienverteilung in den einzelnen Kliniken

2.2.2. T-Stadien

Der überwiegende Teil (70-75%) der Tumoren befand sich bei Primärdiagnose im Stadium T3, was eine Infiltration in das subseröse Fettgewebe bedeutet (Tab. 5):

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
T1	1,7%	1,8%	3,2%	0,0%	1,0%	1,3%	1,7%
T2	11,1%	18,2%	9,5%	15,6%	14,4%	21,9%	14,1%
T3	75,2%	70,9%	76,4%	71,9%	74,2%	67,1%	73,4%
T4	12,0%	9,1%	11,0%	12,5%	10,3%	9,6%	10,9%

Tab. 5: T-Stadienverteilung in den einzelnen Kliniken

2.2.3. T-Stadien bei UICC III

Um innerhalb des am häufigsten vertretenen Stadiums UICC III, das bei positivem Lymphknotenbefall unabhängig von der Tumorgrosse vorliegt, noch genauer zwischen möglichen low-risk (T1/T2)- und high-risk (T3/T4)-Karzinomen bezüglich der Prognose differenzieren zu können, wurde der Anteil von T1/T2-Tumoren sowie der T3/T4-Tumoren ausgezählt (Tab. 6):

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
T1 und T2	19,2%	18,0%	15,9%	13,7%	13,9%	28,6%	17,8%
T3 und T4	80,8%	82,1%	84,1%	86,3%	86,2%	71,4%	82,2%

Tab. 6: T-Stadienverteilung bei UICC-Stadium III, getrennt nach Kliniken

2.2.4. N-Stadien

Das häufigste N-Stadium war mit 35,8% das Stadium N1, gefolgt von 29,5% N0-Zuordnungen und 23,3% N2-Klassifikationen.

Besonders bezüglich der relativen Häufigkeit der Stadien N0 und N3 bestehen Unterschiede: In Klinik 1 ist der Anteil des Stadiums N0 mit 36,8% ca. doppelt so groß wie in Klinik 4, wo er nur 18,8% beträgt. Klinik 3 und 4 haben mit 22% bzw. 20,3% den größten Anteil an Patienten des Stadiums N3, das nach heutiger Klassifikation schon als Fernmetastasierung gewertet wird. Klinik 1 weist mit 2,6% N3-Stadien und 17,9% N2-Stadien den geringsten Anteil dieser zwei Gruppierungen auf (Abb. 9).

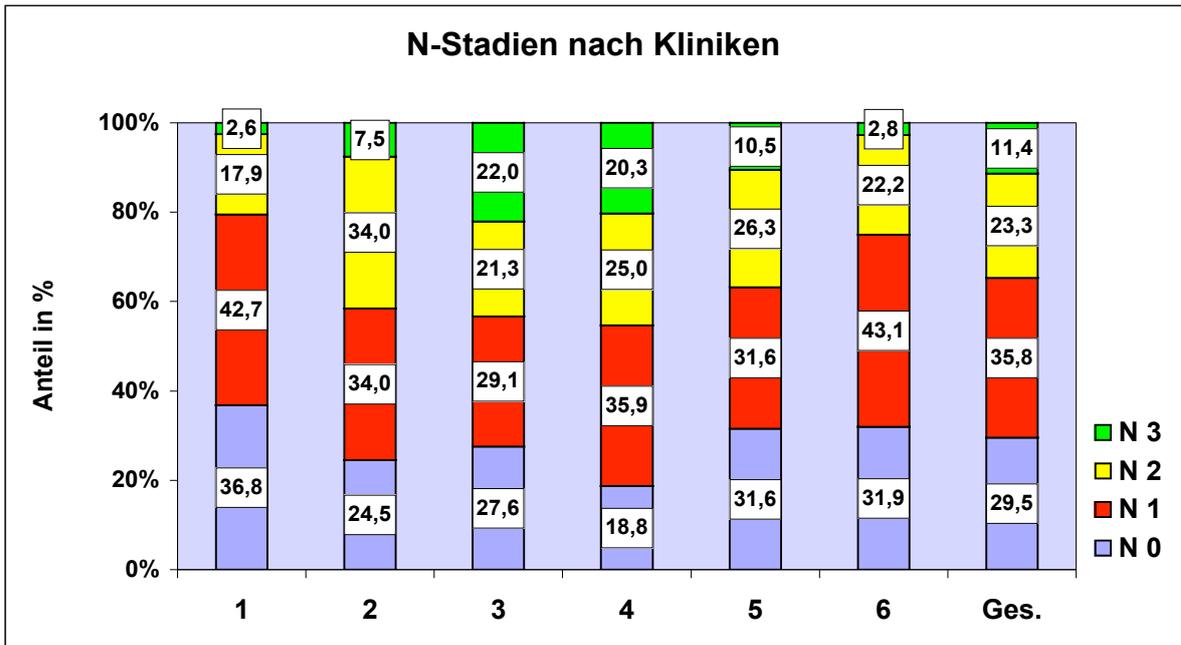


Abb. 9: N-Stadienverteilung in den einzelnen Kliniken

Weiterhin wurde aus den pathologischen Berichten erhoben, wie häufig das von der UICC 1997 geforderte Minimum von zwölf untersuchten Lymphknoten zur Festlegung eines N0-Stadiums eingehalten wurde. Diese Anteile unterschieden sich je nach Pathologen zwischen den Kliniken (Abb. 10):

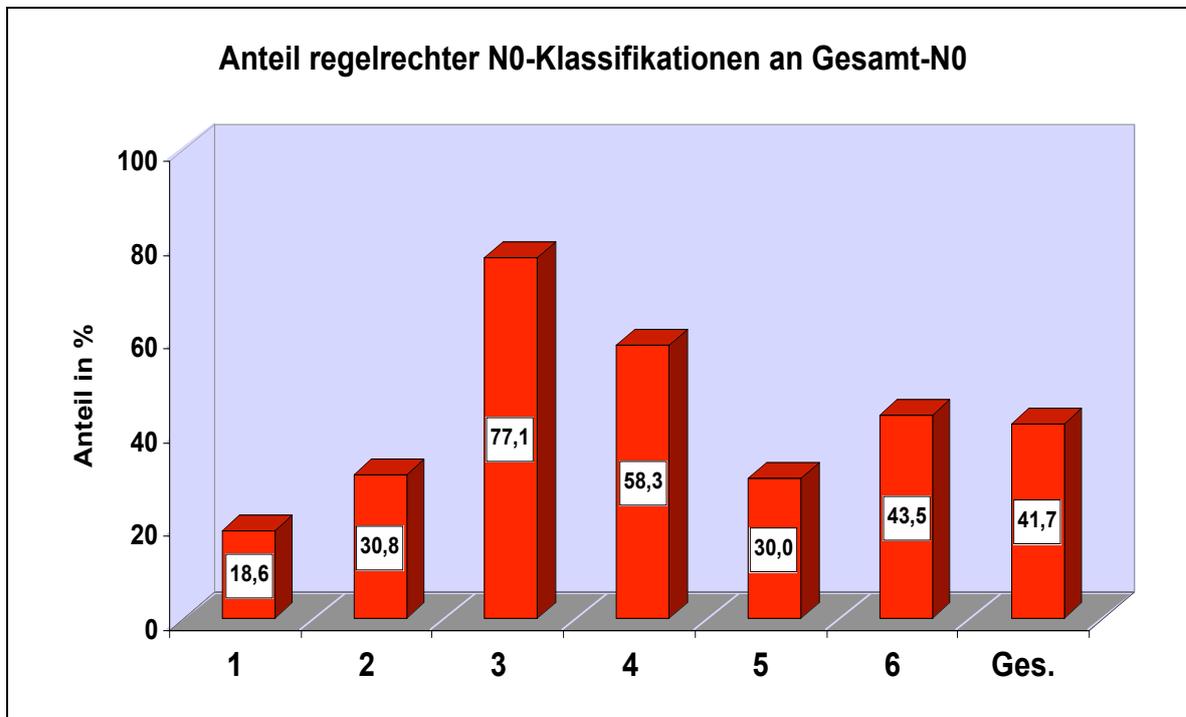


Abb. 10: Anteil regelrechter N0-Klassifikationen (mind. 12 LK untersucht) an Gesamt-N0 in den Kliniken

2.2.5. Metastasierung bei Primärdiagnose

Bei ca. 3% der gesamten Patienten lagen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose gesicherte, kurativ resezierbare Metastasen vor (Tab. 7):

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
M1	0,0%	3,6%	5,5%	1,6%	2,0%	5,5%	3,0%
M0 / MX	100,0%	96,4%	94,5%	98,4%	98,0%	94,5%	97,0%

Tab. 7: Anteil kurativ resezierbarer Metastasen bei Primärdiagnose

2.2.6. Grading

Den höchsten Anteil an G2-Tumoren findet man mit 83% in Klinik 2, der geringste Anteil an G2-Tumoren beträgt 48% in Klinik 5. Den niedrigsten Wert bezüglich der G3-Tumoren weist mit 12,2% Klinik 1 auf, während in Klinik 5 die Tumoren der Differenzierungsstufe G3 einen Anteil von 49% des Patientenkollektivs stellen.

Auffällig ist weiterhin, dass der Gesamtanteil von 4,9% Tumoren der Klasse G1 fast ausschließlich durch den Anteil in Klinik 1 zustande kommt, wo in 21,7% der Fälle diese Klassifizierung vergeben wurde (Abb. 11).

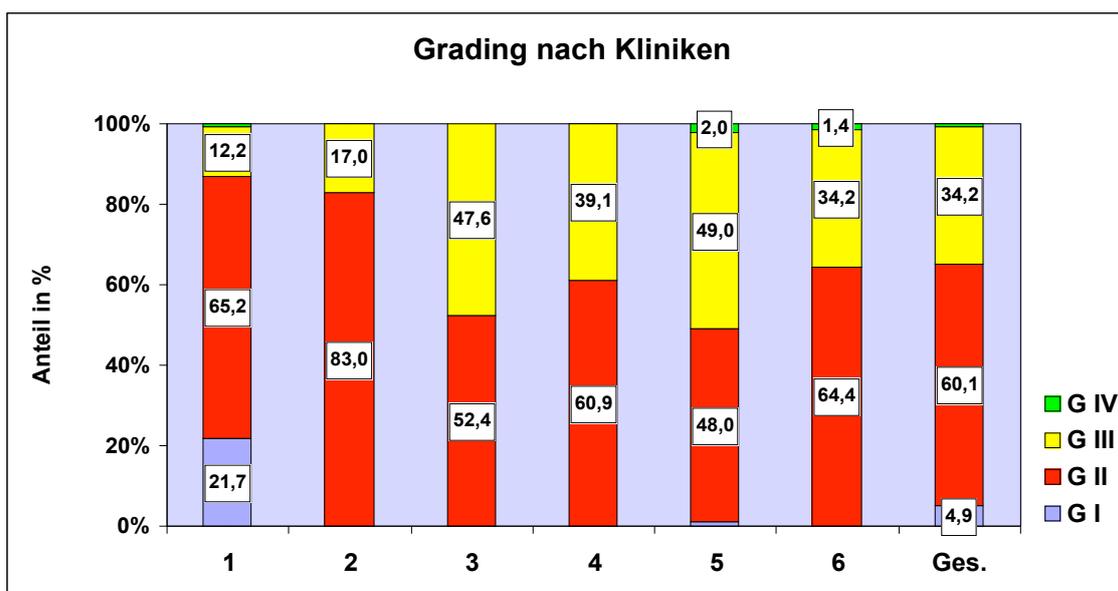


Abb. 11: Grading der Primärtumoren, getrennt nach Kliniken

2.3. Chirurgische Parameter

2.3.1. *Operationstypen*

Die Verteilung der einzelnen Operationstypen im Patientengut der einzelnen Kliniken zeigt die Abb. 12:

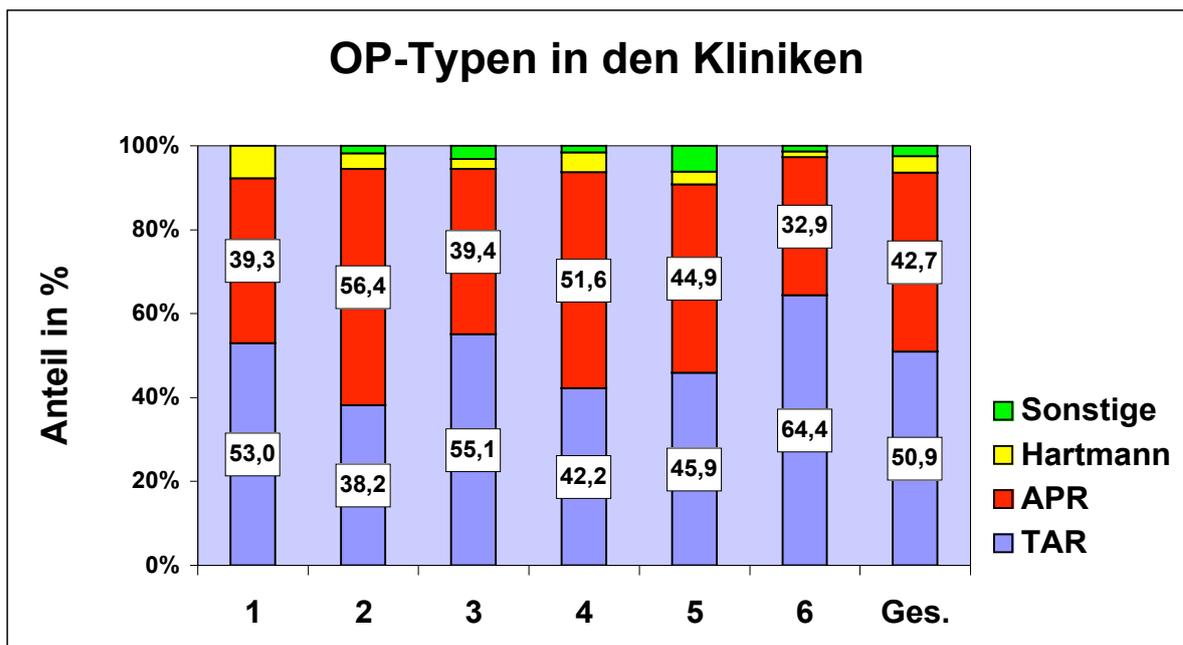


Abb. 12: OP-Typen in den einzelnen Kliniken

In Klinik 6 wurde mit 64,4% prozentual am häufigsten kontinenzershaltend tief anterior reseziert, demgegenüber standen nur 38,2% tiefe anteriore Resektionen in Klinik 2. Abdominoperineale Rektumexstirpationen wurden mit 56,4% prozentual am häufigsten in Klinik 2 durchgeführt, während in Klinik 6 nur 32,9% der Patienten mit APR operiert wurden.

2.3.2. *Totale mesorektale Exzision (TME)*

Die Durchführung einer TME wurde nur in etwa 5% im Operationsbericht eindeutig erwähnt. In weiteren 4% gab die Beschreibung der Operationstechnik Hinweis auf eine möglicherweise erfolgte totale mesorektale Exzision, hier wurde z.B. im Operationsbericht die Formulierung „TME“ nicht explizit erwähnt, sondern umschreibende Bezeichnungen

wie „das Mesorektum wurde vollständig entfernt“ o.ä. benutzt. In 91% der Operationsberichte fand sich hierzu jedoch keinerlei Angabe (Tab. 8).

TME	1	2	3	4	5	6	Ges.
sicher	6,8%	1,8%	5,5%	0,0%	1,0%	16,4%	5,4%
möglich	3,4%	0,0%	3,2%	10,9%	0,0%	9,6%	4,1%
Keine Angabe	89,7%	98,2%	91,3%	89,1%	99,0%	74,0%	90,5%

Tab. 8: Anteil „sicher“ und „möglich“ TME-operierter Patienten in den Kliniken

2.3.3. Intra- und postoperative Komplikationen

In 5,6% der Fälle trat eine intraoperative Tumoreröffnung als Komplikation auf, in 7,5% der Fälle kam es zu Wundheilungsstörungen und in 7,1% zu postoperativen Fistelbildungen. Über Anastomoseninsuffizienz wurde in 3,7% der Fälle berichtet. Die Infektionsrate direkt postoperativ betrug 2,4%, sonstige leichtere postoperative Beeinträchtigungen, v.a. passagere Blasenentleerungsstörungen, wurden in 24,1% der Fälle dokumentiert.

2.3.4. Resektionsstatus

Der Resektions-Status gibt Auskunft darüber, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Dabei bezeichnet „R0“ die vollständige Entfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand, „R1“ einen mikroskopisch non-in-sano operierten Tumor; „R2“ zeigt an, dass schon makroskopisch erkennbar nicht alle Tumorbestandteile entfernt wurden, und die Kategorie „R3“ weist darauf hin, dass der Tumor nur „knapp“ in sano, d.h. ohne ausreichenden Sicherheitsabstand, entfernt werden konnte.

Insgesamt konnten ca. 91% der Tumoren vollständig in sano reseziert werden (Tab. 9).

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
R0	93,8%	87,3%	90,6%	88,4%	92,1%	90,3%	91,0%
R1	1,8%	1,8%	6,0%	9,3%	3,4%	6,9%	4,5%
R2	1,8%	0,0%	2,6%	2,3%	1,1%	0,0%	1,4%
R3	2,7%	10,9%	0,9%	0,0%	3,4%	2,8%	3,1%

Tab. 9: Resektionsstatus in den einzelnen Kliniken

2.4. Erhobene Daten bezüglich der adjuvanten Behandlungskonzepte

2.4.1. Anteil Patienten mit Radiochemotherapie vs. alleinige Radiotherapie

Tab. 10 zeigt die Verteilung der radio- und radiochemotherapierten Patienten in den einzelnen Kliniken:

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
RChT	95,5%	70,9%	99,2%	84,4%	95,9%	93,0%	92,2%
nur RT	4,5%	29,1%	0,8%	15,6%	4,1%	7,0%	7,8%

Tab. 10: Anteil kombinierte Radiochemotherapie vs. Anteil alleinige Radiatio

2.4.2. Beginn der Radiatio postoperativ

Insgesamt begann die Radiotherapie frühestens 14 Tage nach der Operation, der späteste Terminbeginn war 192 Tage nach Operation; der Median für das postoperative Intervall bis zur Durchführung einer Bestrahlung betrug bezogen auf alle Kliniken 52 Tage (Tab. 11):

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
Minimum [d]	23	21	25	14	21	28	14
Maximum [d]	171	108	173	168	189	192	192
Median [d]	44,0	36,0	56,0	46,5	56,0	97,0	52,0

Tab. 11: Beginn der Radiotherapie postoperativ in den Kliniken (Minimum, Maximum und Median)

2.4.3. Dauer der Radiatio

Als Dauer der Radiatio wurde die Differenz zwischen Anfangsdatum und Abschlussdatum in Tagen errechnet. Eingeschlossen in die Berechnung wurde auch das Minimum von nur einem Tag Therapiedauer im Sinne einer „intention to treat“, Pausen wurden in der Berechnung nicht subtrahiert. Damit erklären sich auch der hohe Median von 51 Tagen sowie das hohe Maximum von 166 Tagen Dauer in Klinik 4 durch die häufigeren und

längeren Unterbrechungen der Radiotherapie (siehe auch 2.4.5.). Der Median bezüglich aller Kliniken lag bei 44 Tagen Dauer (Tab. 12).

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
Minimum [d]	1	14	17	9	15	30	1
Maximum [d]	61	74	63	166	70	58	166
Median [d]	43,0	42,0	44,0	51,0	48,0	43,0	44,0

Tab. 12: Dauer der Radiotherapie in den Kliniken (Minimum, Maximum, Median)

2.4.4. Dosismittelwerte der Bestrahlung je nach Operationstyp

Nach abdominoperinealer Rektumexstirpation wird standardmäßig eine höhere Bestrahlungsdosis appliziert einerseits wegen höherer Rezidivgefahr von tiefsitzenden Karzinomen bei andererseits durchschnittlich weniger Darmnebenwirkungen aufgrund des weiter kaudal konfigurierten Feldes, des fehlenden Rektums und des geringeren Dünndarmanteils dieser Region.

Nach tiefer anteriorer Resektion wurden im Mittel ca. 52,0 Gy Gesamtdosis bei der strahlentherapeutischen Behandlung verabreicht. Wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation durchgeführt, lag der Mittelwert der verabreichten Gesamtdosis mit 53,7 Gy dementsprechend höher.

2.4.5. Verlauf der Radiotherapie

Die Abbruchquote der Radiotherapie aus medizinischen oder persönlichen Gründen lag insgesamt bei 5,8%. Pausen von länger als fünf Tagen Dauer wurden in 12% der Fälle eingelegt (Abb. 13). Diese Zahl beinhaltet sowohl Pausen aus medizinischen Gründen (aufgrund von Nebenwirkungen, Allgemeinzustand oder Krankheitsprogress), als auch Unterbrechungen aus organisatorischen Gründen (z.B. Gerätewartung) sowie Unterbrechungen auf Patientenwunsch. Der hohe Anteil an Unterbrechungen und Abbrüchen in Klinik 4 erklärt sich vor allem aus der individuellen Anpassung der adjuvanten Therapie an die Nebenwirkungen sowie ggf. die Weiterführung der Radiatio mit der folgenden Chemotherapie im Sinne des Radiosensitizer-Konzepts. In Klinik 6 kamen häufigere Pausen durch organisatorische Engpässe bei Wartungsarbeiten des einzigen Linearbeschleunigers zustande.

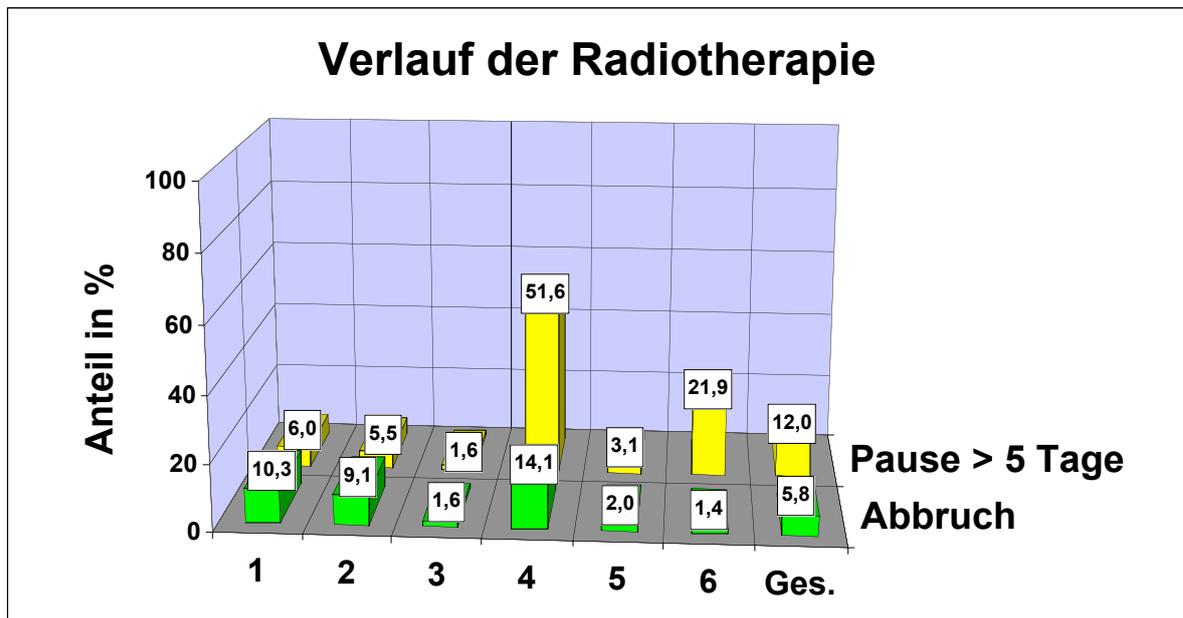


Abb. 13: Verlauf der Radiotherapie in den einzelnen Kliniken

2.4.6. Verlauf der Chemotherapie

Der Verlauf der Chemotherapie konnte bei 430 Patienten rekonstruiert werden. Der jeweilige prozentuale Anteil an Abbrüchen und Unterbrechungen ist in Tab. 13 dargestellt:

Klinik	1	2	3	4	5	6	Ges.
Pause	9,6%	9,4%	1,6%	3,8%	4,4%	4,0%	4,9%
Abbruch	20,5%	9,4%	8,1%	24,5%	20,9%	22,0%	16,9%

Tab. 13: Verlauf der Chemotherapie (Pause, Abbruch) in den einzelnen Kliniken (n=430)

2.5. Nachbeobachtung

Zur Ermittlung des Zeitraums der Nachsorge unter strahlentherapeutischer Mitwirkung wurden das Datum der letzten radiotherapeutischen Kontrolle bzw. der letzte Brief nachsorgender Ärzte an die Strahlentherapie herangezogen. Der Zeitraum der Allgemeinen Nachsorge wurde durch Anfragen an die angegliederten nachsorgenden Chirurgen und Internisten sowie mittels Anschreiben bei auswärtiger Nachsorge ermittelt.

Der Median der radiotherapeutischen Nachsorge betrug insgesamt 14,3 Monate; bei der allgemeinen Nachsorge belief er sich auf 39,6 Monate (Abb. 14).

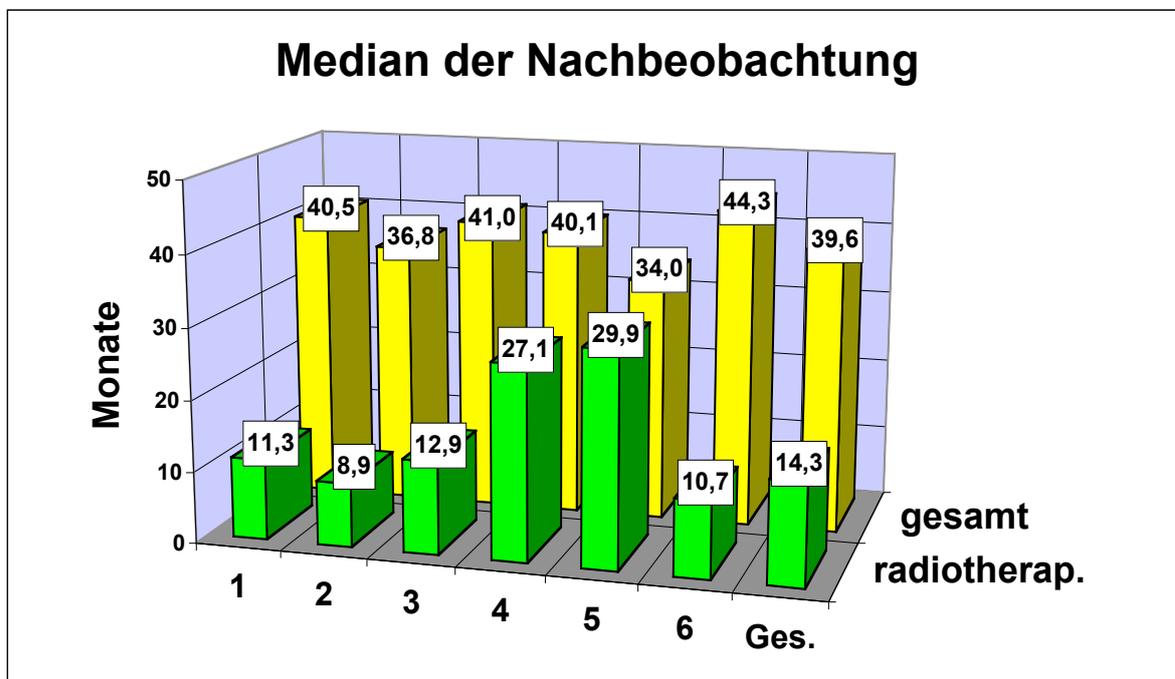


Abb. 14: Median der Gesamtnachbeobachtungszeit und der radiotherapeutischen Nachbeobachtungszeit in den einzelnen Kliniken

C. Ergebnisse

Die Auswertung und Testung auf Signifikanz spiegelt in der retrospektiven Erhebung nur die Vorgehensweise vor Ort wider. Sie stellt keine generelle Einschätzung über die Qualität einer Therapiestrategie dar, die nur von prospektiven Untersuchungen bewertet werden kann.

1. Auftreten von Lokalrezidiven

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Lokalrezidiv dann als gesichert bewertet, wenn dies histologisch nachgewiesen war oder aber in der Bildgebung (zumeist Computertomographie) der hochgradige Verdacht bestand, aber z.B. infolge eines schlechten Zustandes des Patienten keine histologische Sicherung mehr erfolgte. Neben dem Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs postoperativ wurden am vorliegenden Patientengut auch die Lokalisation des Rezidivs sowie Parameter einer evtl. nachfolgenden Salvage-Therapie erfasst (kurativer/palliativer Ansatz, Art der eingesetzten Therapiemodalitäten).

1.1. Prozentuale Lokalrezidivraten in den Kliniken

Folgende Rezidivquoten ergaben sich in der zuvor angegebenen Beobachtungszeit bei insgesamt n=526 Patienten:

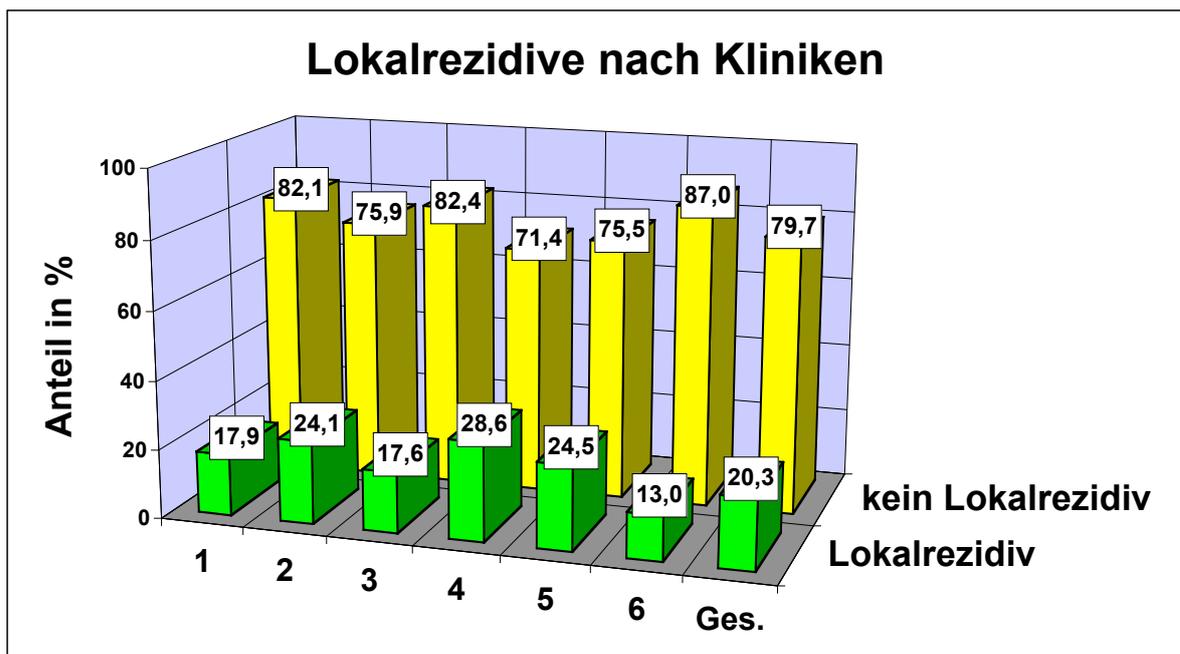


Abb. 15: Anteil an Patienten mit Lokalrezidiv in den Kliniken

Die Testung auf Gleichverteilung mittels eines Chi-Quadrat-Tests ergab $p = 0,193$, d.h. es kann davon ausgegangen werden, dass keine unterschiedliche Verteilung der Lokalrezidive zwischen den untersuchten Kliniken bestand.

1.2. Zeitliches Auftreten der Lokalrezidive

Das aktuarische Auftreten der Lokalrezidive wurde – nach Kliniken kategorisiert – mittels einer Kaplan-Meier-Kurve, die auch zensierte Daten miteinbezieht, dargestellt.

Nach 5 Jahren waren insgesamt 75,4% der Patienten lokalrezidivfrei (Abb. 16).

Der log-rank-Test über das Gesamtkollektiv ergab einen Testwert von $p=0,1033$

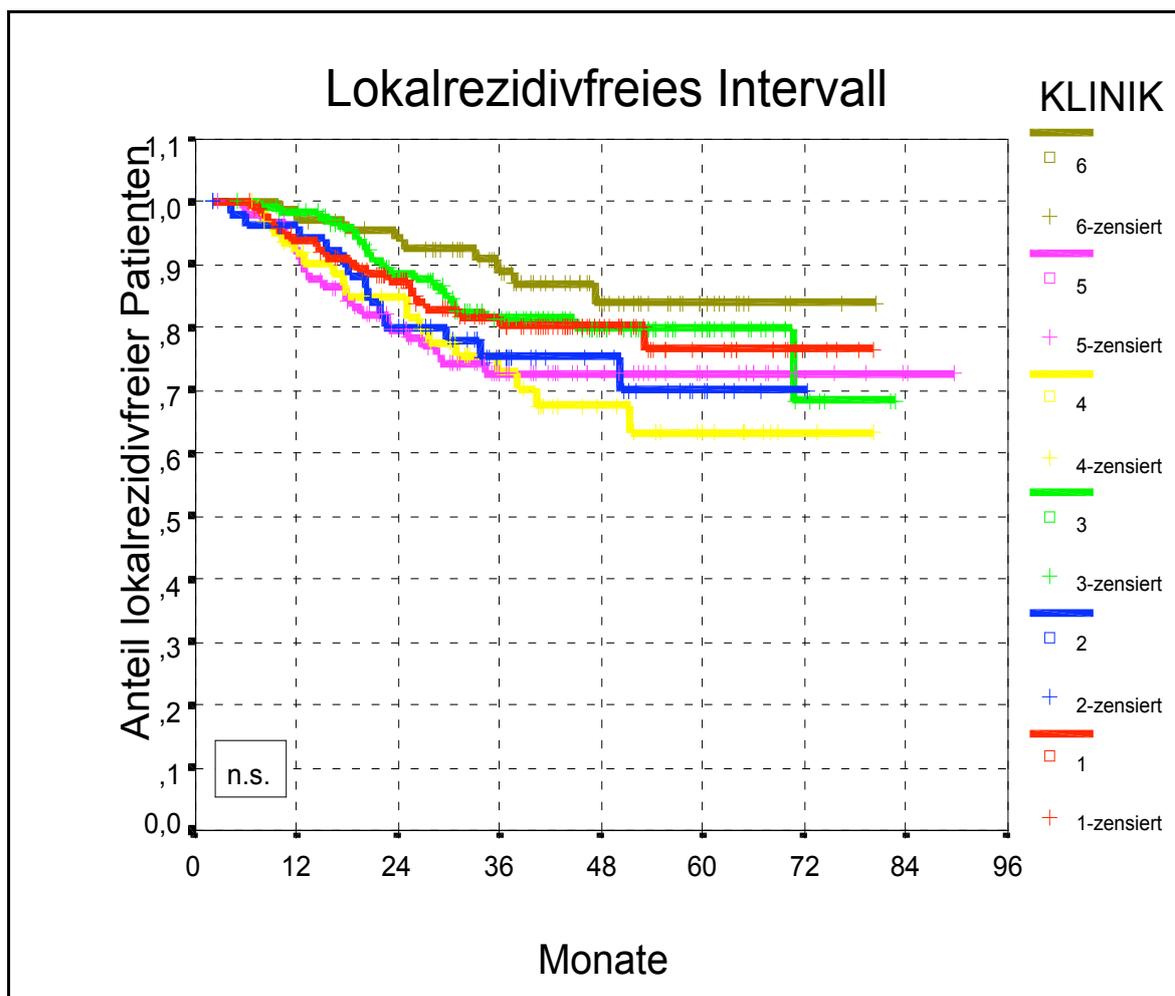
(insgesamt kein signifikanter Unterschied in der lokalrezidivfreien Dauer). Bei

Einzeltestung von jeweils zwei Kliniken gegeneinander ergaben sich ein signifikant

längeres lokalrezidivfreies Intervall in Klinik 6 gegenüber Klinik 4 ($p=0,0113$) und auch

gegenüber Klinik 5 ($p=0,0266$), was sich auch in der Rezidivfreiheit nach 5 Jahren

niederschlug (83,9% in Klinik 6 vs. 63,3% (Klinik 4) bzw. 72,7% (Klinik 5)).



	1	2	3	4	5	6	Ges.
5 Jahre LR-frei:	76,7%	69,9%	79,8%	63,3%	72,7%	83,9%	75,4%

Abb. 16: Lokalrezidivfreies Intervall nach Kliniken mit Angabe der 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit

Bei den Patienten, die tatsächlich ein Lokalrezidiv entwickelten (n=107), trat dieses im Median 19,6 Monate postoperativ auf, minimal betrug der Abstand bis zur Realisierung eines Rezidivs 4,1 Monate, maximal 70,6 Monate. Die Standardabweichung lag bei 11,7 Monaten.

Im Rahmen der vorliegenden Auswertung erfolgte auch eine Analyse der Einflussfaktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall (pathologische, chirurgische und Parameter der adjuvanten Therapie). Diese ist in Dissertation B zu der durchgeführten Studie unter Punkt 2 in Kapitel C zu finden.

2. Einzelanalyse der Lokalrezidivpatienten (n=107)

2.1. Lokalisation der Lokalrezidive

Die verschiedenen Rezidivorte sind mit ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtzahl der Rezidive in Abb. 17 dargestellt. Die Darstellung erfolgt nach Kliniken getrennt. Da gleichzeitiges Vorhandensein von Tumorgewebe an mehreren Orten im Becken möglich ist, addieren sich die Prozentzahlen auf insgesamt mehr als 100%.

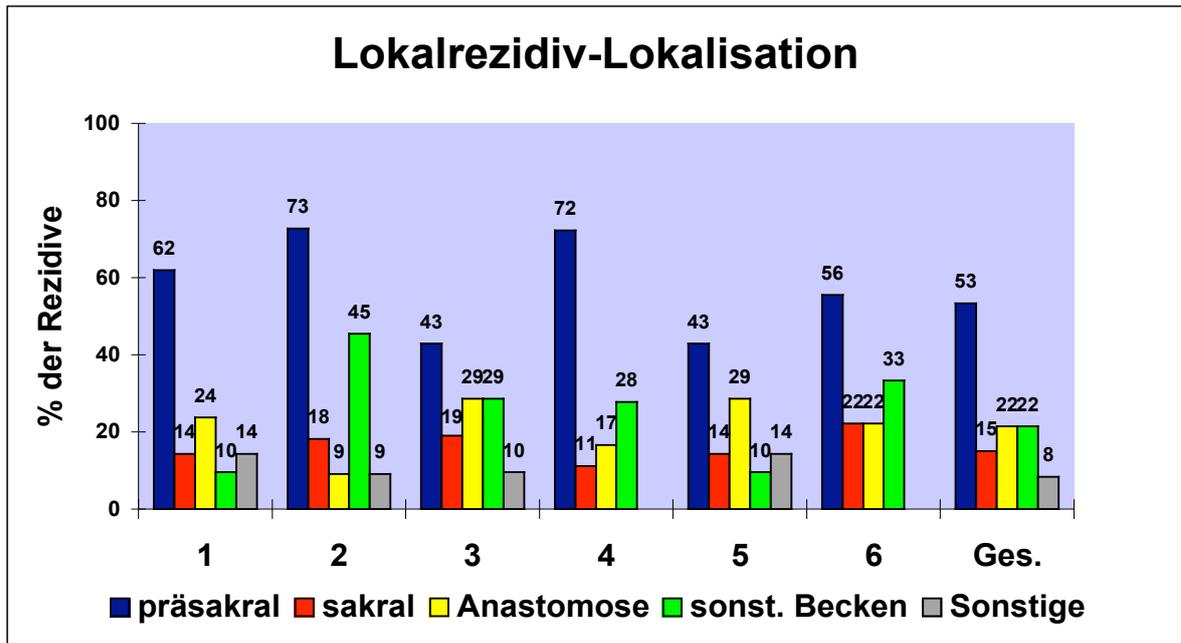


Abb. 17: Lokalisation der Lokalrezidive (n=107)

Am häufigsten traten präsakrale Rezidive auf, die sich oftmals auch nach sakral ausdehnten. Anastomosenrezidive nach tiefer anteriorer Resektion stellten die zweithäufigste Lokalisation dar. Unter „sonstigem Becken“ wurden v.a. Rezidive an der Beckenwand erfasst, während in die Kategorie „Sonstige“ Rezidivtumoren z.B. im Bereich des Perineums Eingang fanden.

2.2. Überleben nach lokalem Rezidiv

2.2.1. *Abhängigkeit von der behandelnden Klinik*

Unabhängig von der jeweiligen Lokalisation wurde das weitere Überleben ab dem Zeitpunkt des lokalen Rezidivs nach Kliniken getrennt untersucht (Abb. 18):

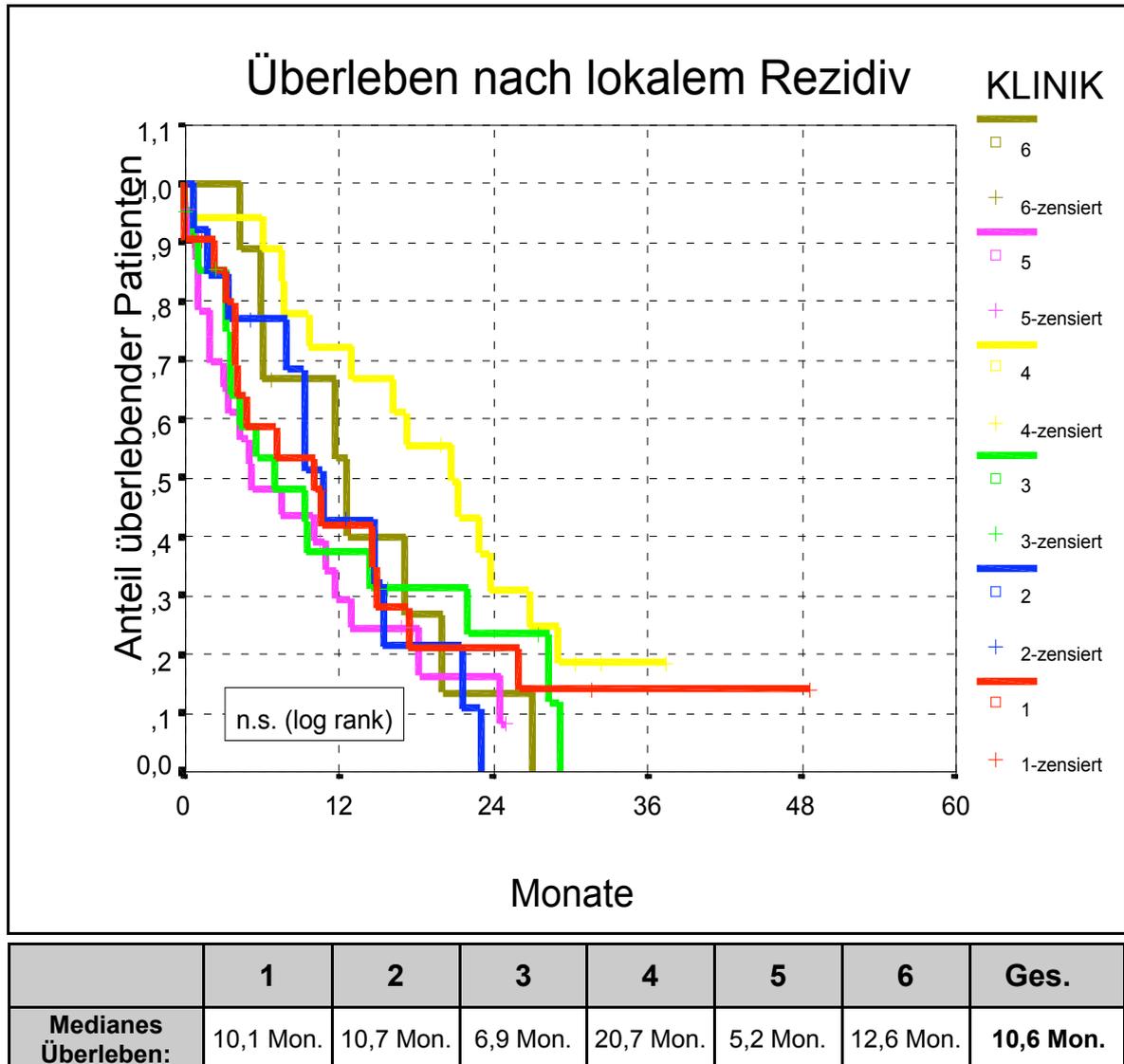


Abb. 18: Überleben nach eingetretenem Lokalrezidiv an den einzelnen Kliniken (n=107)

Als Gesamtttestwert über alle Kurven ergab sich $p=0,1916$ und somit keine Signifikanz. Nur in Klinik 4 zeigte sich bei den Paarvergleichen ein signifikant längeres Überleben gegenüber Klinik 2 ($p=0,0229$) und Klinik 5 ($p=0,0106$).

2.2.2. Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung

Um die prognostische Situation genauer zu bewerten, wurden die medianen Überlebenszeiten nach lokalem Rezidiv an unterschiedlichen Orten miteinander verglichen. Bei der Beurteilung der Zahlen und Überlebenskurven ist zu beachten, dass manche der dargestellten Patienten zugleich oftmals Metastasen (siehe dazu 2.2.3.) bzw. auch in anderer Lokalisation ein lokales Tumorrezidiv zeigten, was z.T. erheblichen Einfluss auf die individuelle Überlebenszeit hatte. Die Abb.19-23 veranschaulichen das aktuarische Überleben nach einem Rezidiv in Abhängigkeit von der jeweiligen Lokalisation.

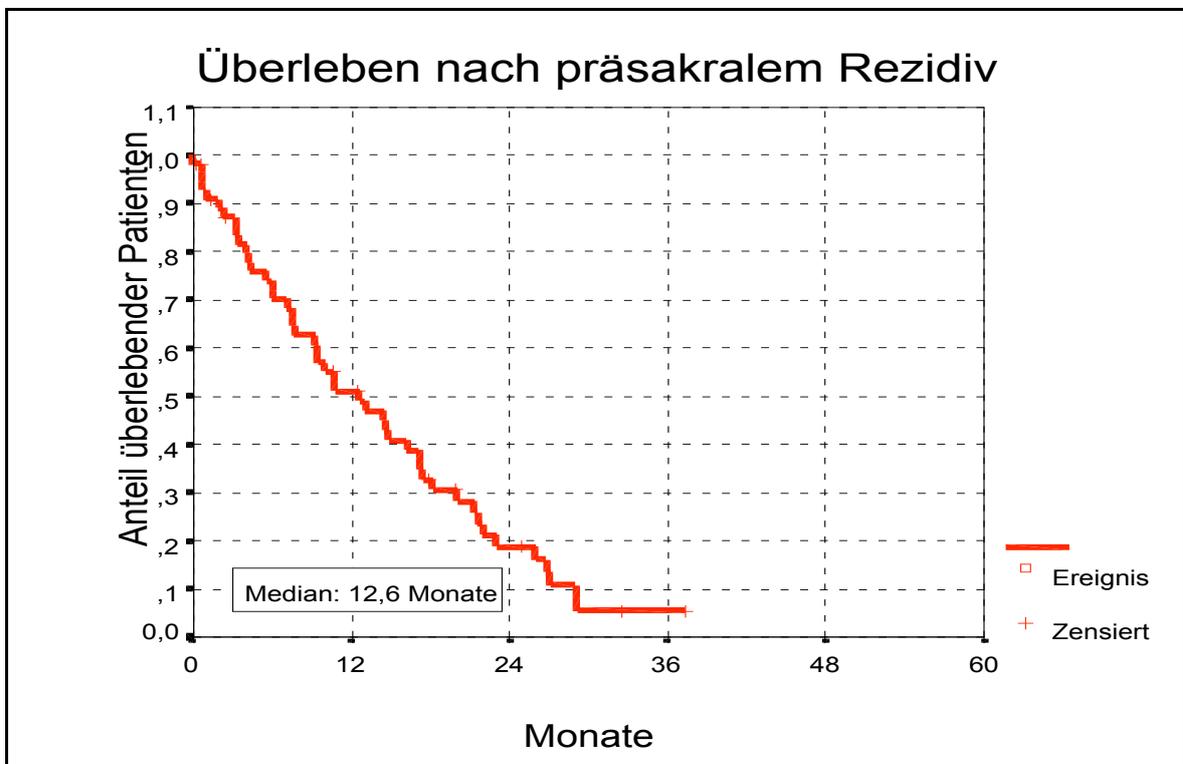


Abb. 19: Überleben nach präsakralem Rezidiv

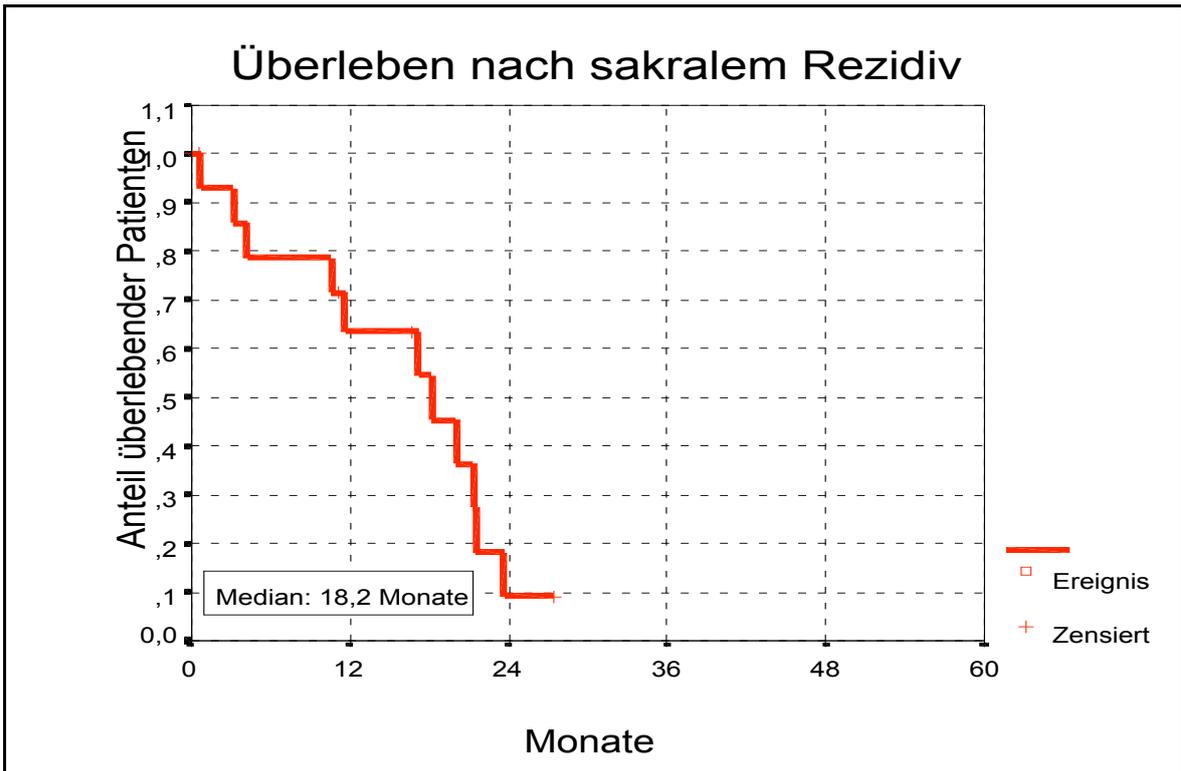


Abb. 20: Überleben nach sakralem Rezidiv

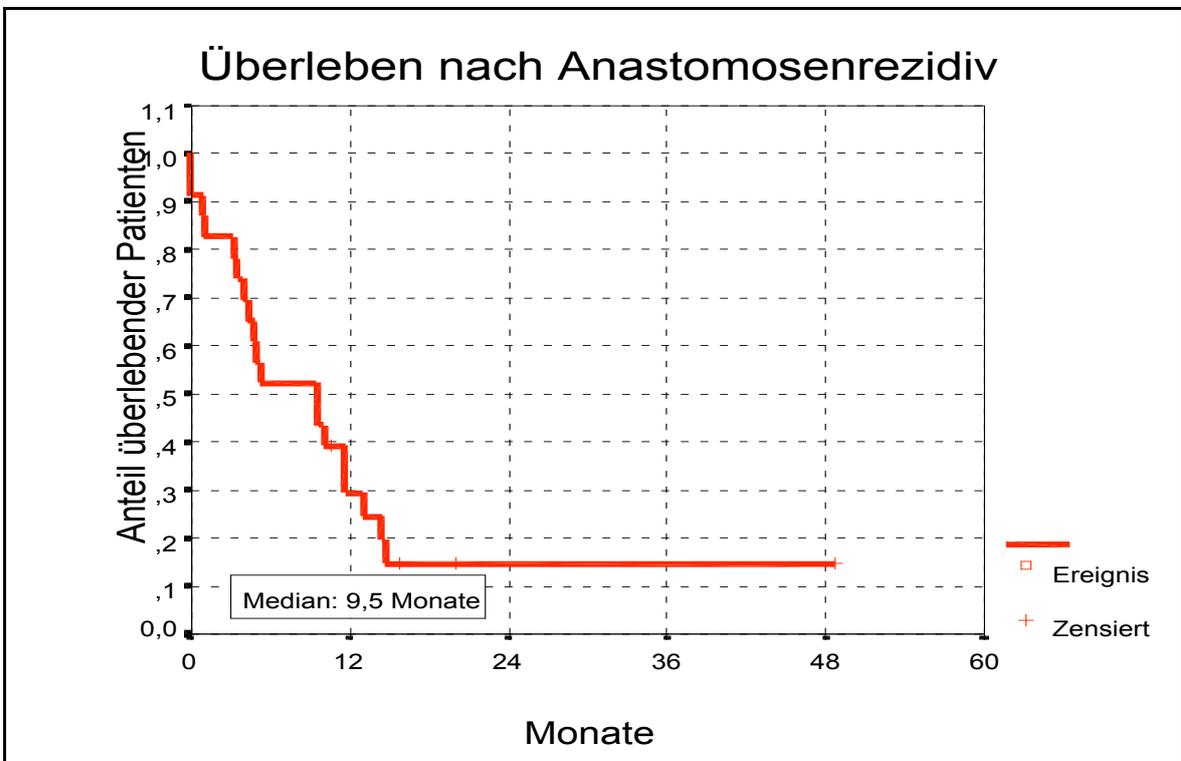


Abb. 21: Überleben nach Anastomosenrezidiv

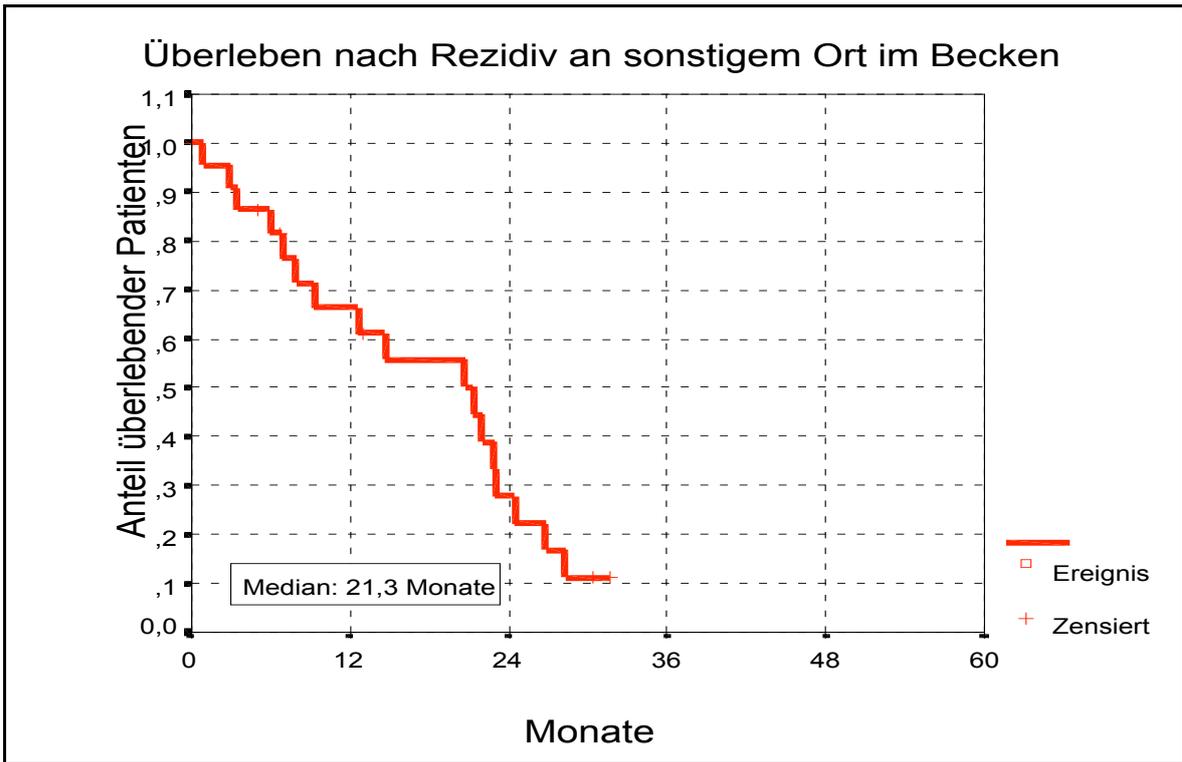


Abb. 22: Überleben nach Rezidiv an sonstigem Ort im Becken

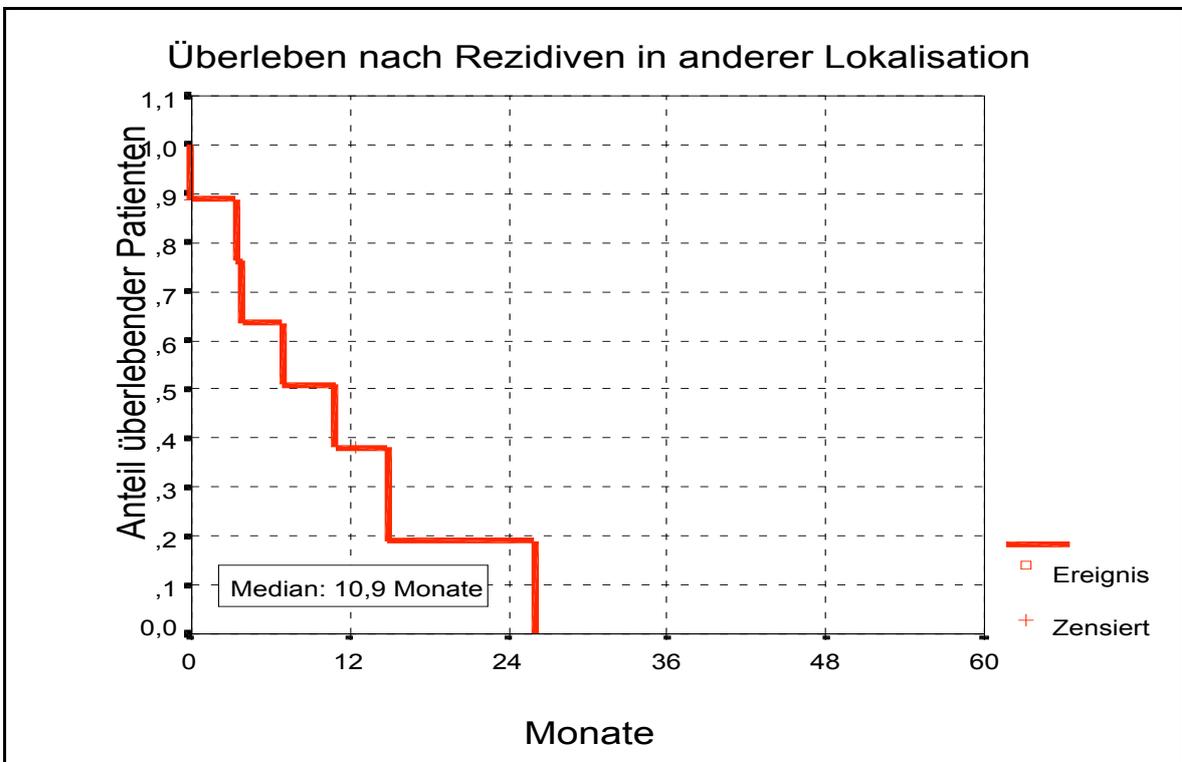


Abb. 23: Überleben nach Rezidiven in anderer Lokalisation

2.2.3. Abhängigkeit von eventuell bestehender Metastasierung

Zur Klärung, ob die schlechte Prognose von Patienten mit lokalem Rezidiv tatsächlich durch das Rezidiv verursacht wird oder überwiegend das Ergebnis einer gleichzeitig bestehenden Metastasierung ist, wurden diese beiden Kollektive miteinander verglichen. Einbezogen wurden wiederum 107 Rezidivpatienten, 20 davon nur mit lokalem Rezidiv, 87 mit gleichzeitig bestehender oder später eintretender Metastasierung. Bei Testung der beiden Überlebenskurven ab dem Zeitpunkt des Rezidivs ergab sich $p=0,1535$ (log-rank-Test) sowie eine mediane Überlebenszeit ab dem Rezidiv von 12,6 Monaten (nur LR, keine Metastasen) bzw. 9,6 Monaten bei lokalem Rezidiv und Metastasen (Abb. 24). Es fällt auf, dass das Überleben „nur Lokalrezidiv“-Patienten sich nicht so stetig der Null-Linie nähert wie das der „Lokalrezidiv und Metastasen“-Patienten, sondern ein kleiner Teil dieser nur lokal betroffenen Patienten nach Rezidivtherapie durchaus Chancen auf eine Heilung hat, was der konstante Kurvenverlauf ab ca. 18 Monate nach Erstrezidiv belegt.

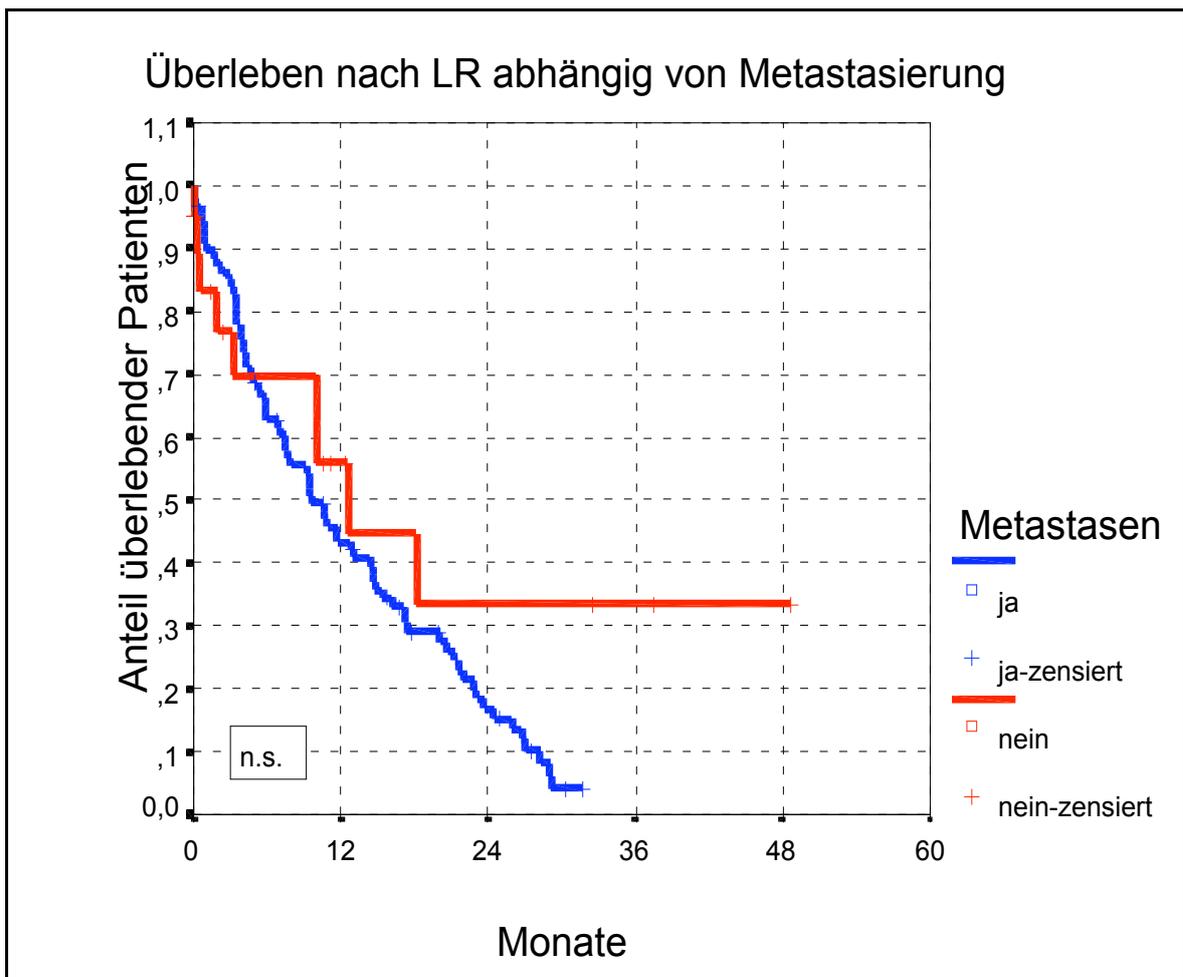


Abb. 24: Überleben nach lokalem Rezidiv in Abhängigkeit von gleichzeitiger Metastasierung

2.2.4. Abhängigkeit vom Ansatz der Salvage-Therapie

Ob nach Manifestation eines Lokalrezidivs keine Therapiemöglichkeit mehr bestand (n=9), eine unterstützende palliative Therapie eingeleitet wurde (n=61) oder evtl. sogar kurativ behandelt werden konnte (n=12, darunter insbesondere 6 Anastomosenrezidive), hing neben dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten v.a. auch von der Rezidivlokalisierung und gleichzeitig bestehenden Metastasen ab. Die Abb. 25 veranschaulicht das signifikant unterschiedliche Überleben dieser drei Gruppen (p=0,0065). Im einzelnen lebten sowohl kurativ als auch palliativ therapierte Rezidivpatienten signifikant länger als Patienten ohne Therapie (p=0,0012 bzw. p=0,0399). Nur marginal signifikant besser war das Überleben der Kurativpatienten gegenüber der Palliativgruppe (p=0,0521).

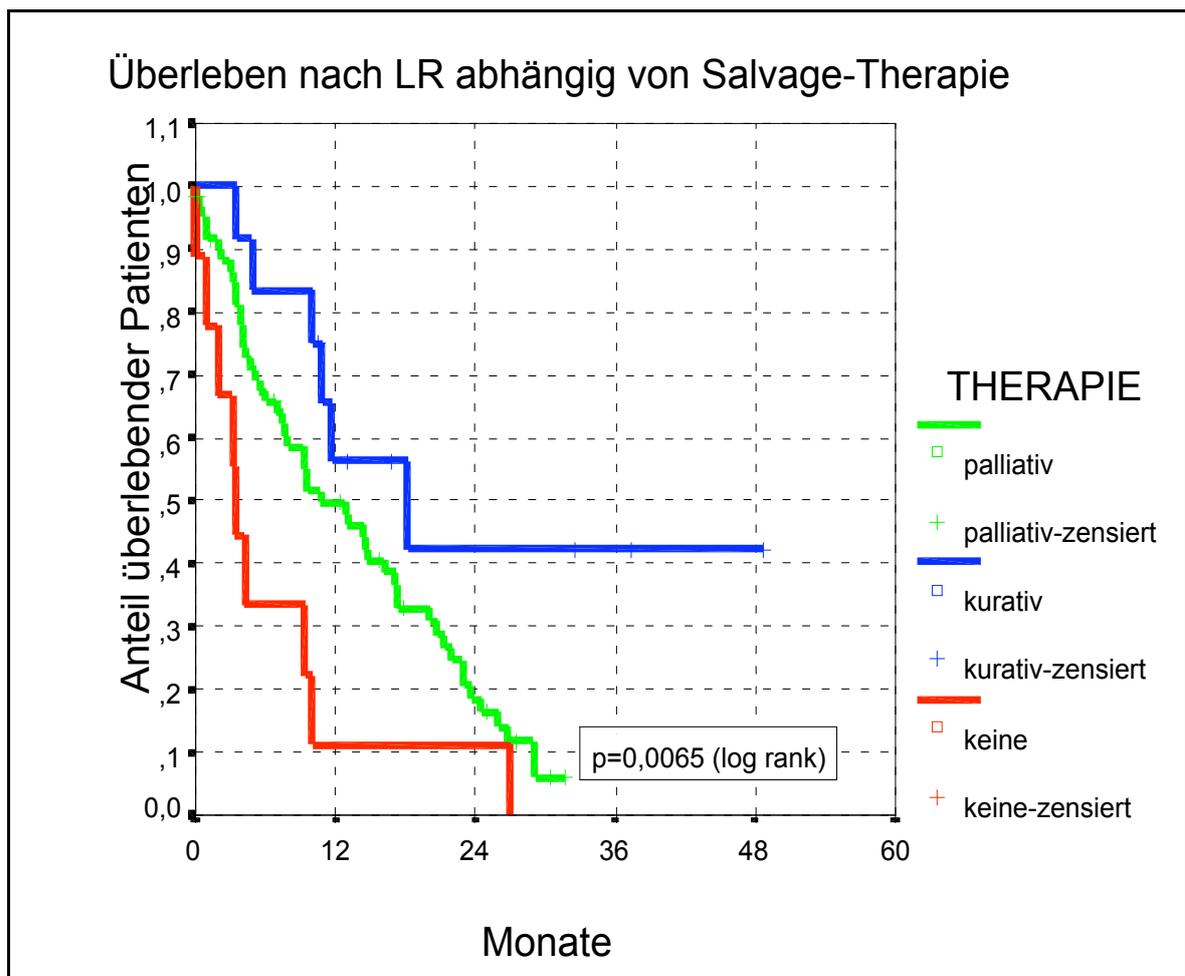


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit von der Art der Salvage-Therapie

Genauer untersucht wurden auch die einzelnen Elemente der angeführten Salvagetherapien. Im einzelnen fand sich folgende Verteilung (insgesamt n=72):

- nur OP:	n=18	- nur RT:	n=9
- OP+RT:	n =5	- OP+RChT:	n=8
- ChT:	n=16	- RChT:	n=9
- OP+ChT:	n=7		

Bei Vergleich der Überlebensraten ab dem Rezidivzeitpunkt ließ sich unter Anwendung der Cox-Regression ein signifikant längeres Überleben ermitteln für die Gruppen OP+RChT und RChT, jeweils gegenüber der Kategorie „nur OP“ als Referenz ($p=0,019$ und $p=0,023$). Die Intention der Therapie (kurativ bzw. palliativ) blieb bei dieser Analyse unberücksichtigt.

3. Auftreten von Metastasen

Bei der Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs wurde eine Metastasierung dann als gesichert bewertet, wenn ein histologischer Befund vorlag bzw. auch dann, wenn aufgrund der Bildgebung (CT, MRT) der hochgradige Verdacht auf eine Metastasierung bestand, dieser aber nicht mehr histologisch bestätigt wurde.

3.1. Prozentuale Metastasierungsraten in den Kliniken

Eine Metastasierung ist das Ergebnis einer lymphogenen und hämatogenen Streuung von Tumorzellen und bedeutet eine wesentliche Verschlechterung der Prognose des betroffenen Patienten. Daher kommt der Verhinderung einer Metastasierung, v.a. mittels entsprechender Operationstechniken, aber auch mittels einer korrekt durchgeführten adjuvanten Radiochemotherapie hohe Bedeutung zu. Im vorliegenden Patientenkollektiv von 527 Patienten, die ursprünglich ein M0-Tumorstadium besaßen (n=518) bzw. sich nach kurativer Filaeresektion (z.B. aus der Leber) zumindest in einem „quasi-M0“ Stadium (n=16) befanden, zeigten sich bei insgesamt 39,3% der Patienten im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung Absiedelungen (Abb. 26):

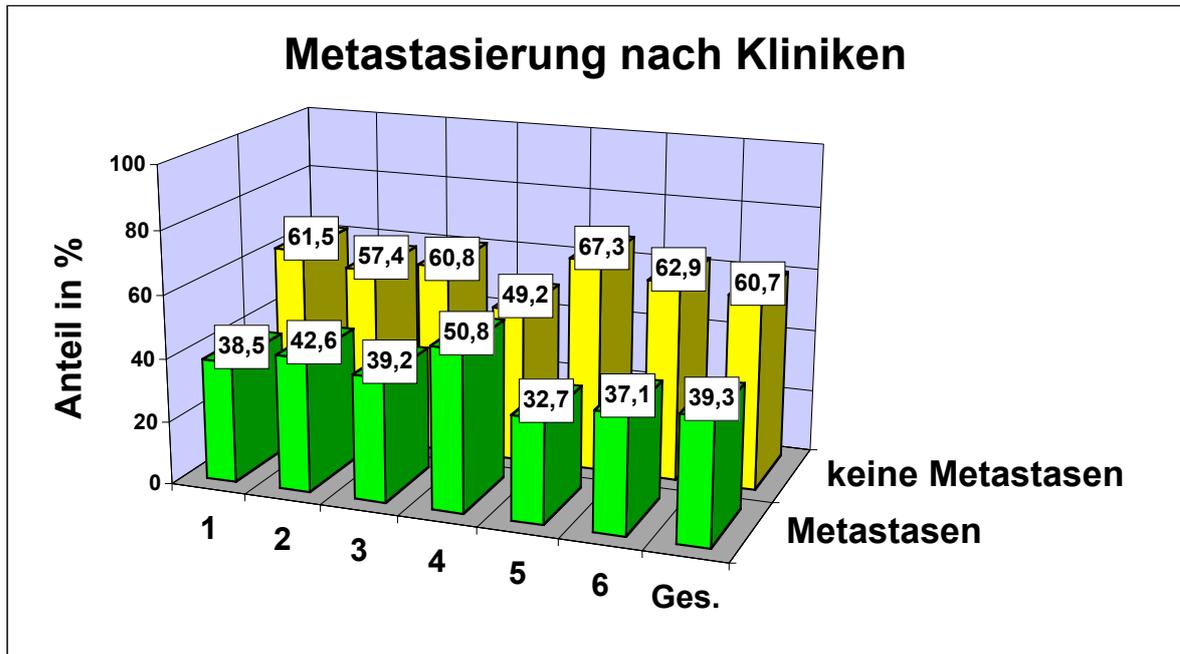


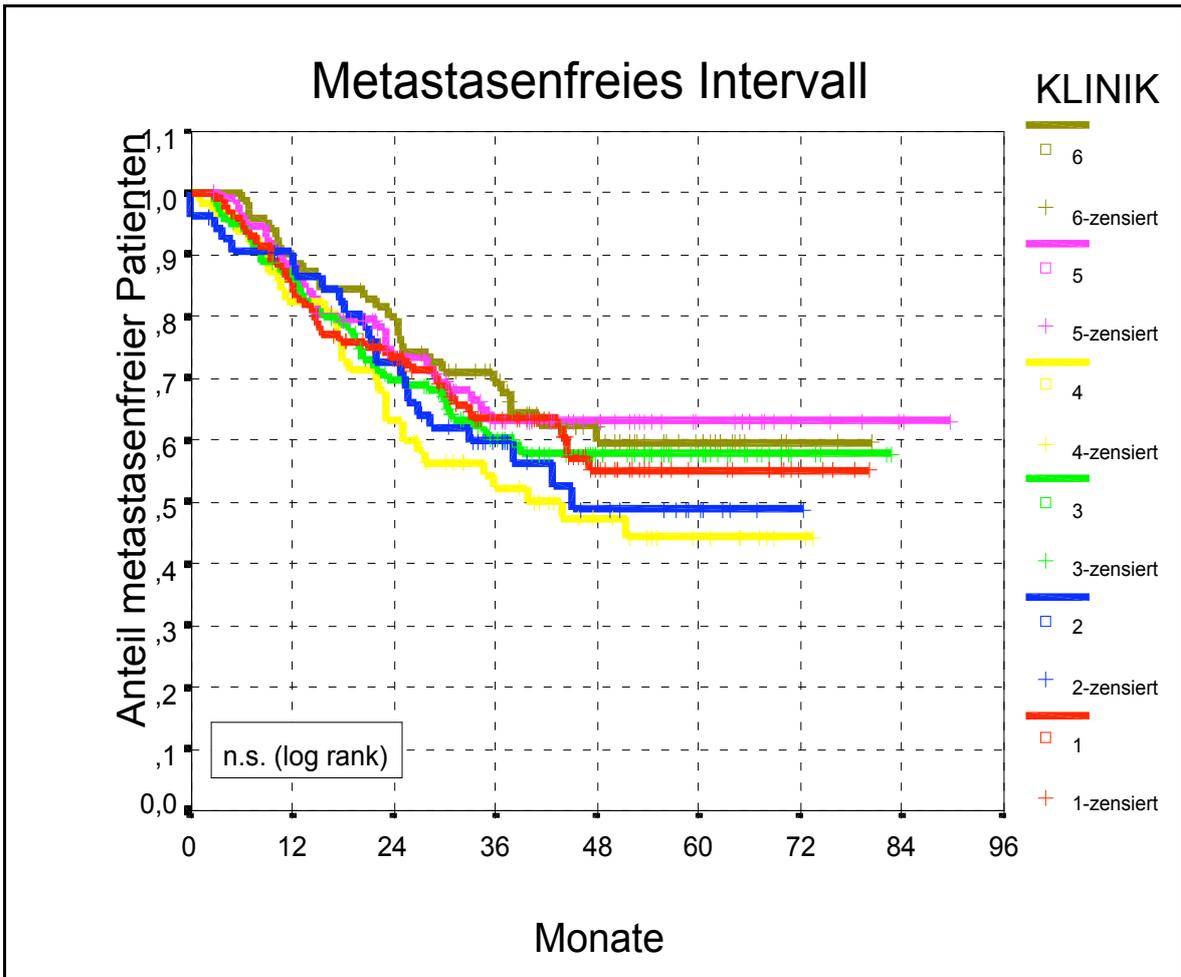
Abb. 26: Anteil an Patienten mit Metastasen in den Kliniken

Die Testung der verschiedenen Kliniken bezüglich ihrer Metastasenquote gegeneinander erbrachte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,334$ im Chi-Quadrat-Test).

3.2. Zeitliches Auftreten der Metastasierung

Das aktuarische Auftreten einer Metastasierung nach Kaplan-Meier wird in Abb. 27 für die miteinander bezogenen 527 Patienten dargestellt. Als Gesamtestwert des angewendeten log-rank-Tests über alle Kliniken ergab sich $p=0,4282$ und damit wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken. Auch bei Testung jeweils zweier Kliniken gegeneinander war kein signifikanter Vorteil für eine bestimmte Klinik zu erheben.

Metastasenfrei nach 5 Jahren waren insgesamt 55,8% der Patienten, in den einzelnen Kliniken zwischen 44,3% und 63,1%. Bei Betrachtung der $n=207$ Patienten, die tatsächlich Metastasen entwickelten, traten diese im Median 17,2 Monate postoperativ auf, bei 16 lag bereits zum Zeitpunkt der Operation ein M1-Stadium vor (s. oben). Die späteste Manifestation einer Metastasierung im vorliegenden Kollektiv erfolgte nach 51,4 Monaten. Die Standardabweichung betrug dabei 11,5 Monate.



	1	2	3	4	5	6	Ges.
5 Jahre MET-frei:	55,2%	48,8%	57,9%	44,3%	63,1%	59,7%	55,8%

Abb. 27: Metastasenfreies Intervall nach Kliniken mit Angabe der 5-Jahres-Metastasenfreiheit

Wie schon bei den Lokalrezidiven fand auch bezüglich der Metastasenfreiheit eine genaue Analyse der beeinflussenden Parameter statt. Sie ist in Dissertation B zur vorliegenden Studie, im Kapitel C unter Punkt 3 zu finden.

4. Einzelanalyse der Metastasenpatienten (n=207)

Analog zu 2. wurden unter diesem Punkt nur diejenigen Patienten ausgewertet, bei denen tatsächlich eine Metastasierung im Laufe der Nachbeobachtung auftrat (n=207).

4.1. Lokalisation der Metastasen

Abb. 28 gibt einen Überblick über die Lokalisation der Metastasen innerhalb der Gruppe der Metastasenpatienten. Da ein Patient Metastasen an mehr als einem Ort haben kann, sind Mehrfachnennungen möglich und die Prozentzahlen addieren sich auf mehr als 100%.

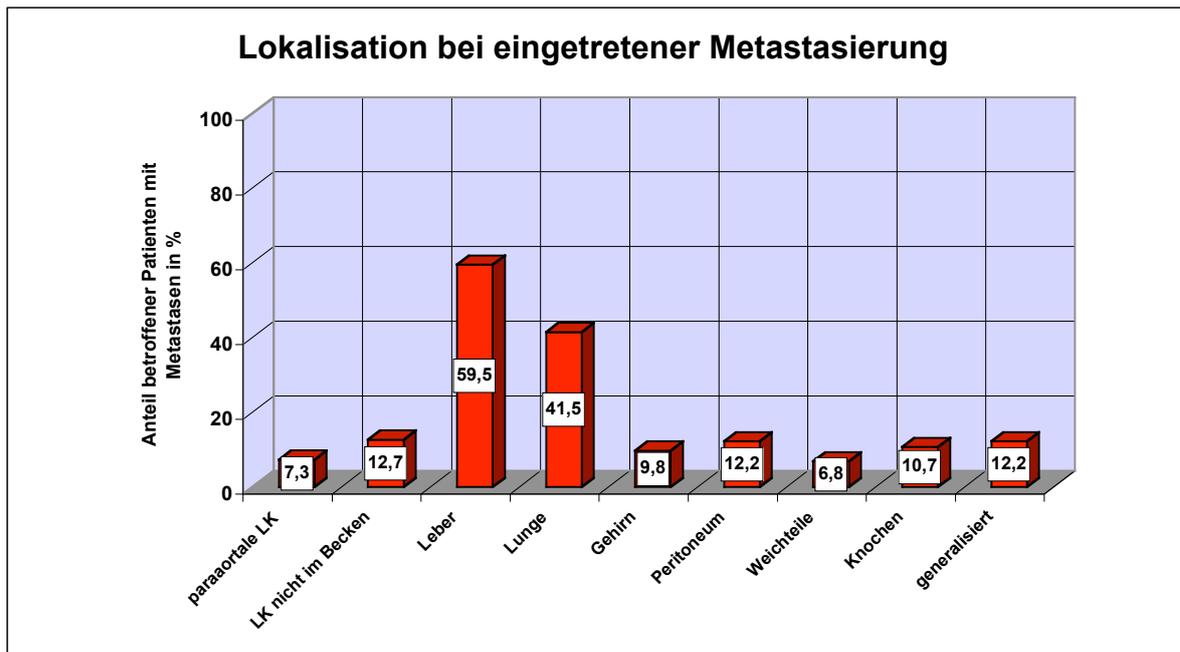


Abb. 28: Lokalisation der Metastasen

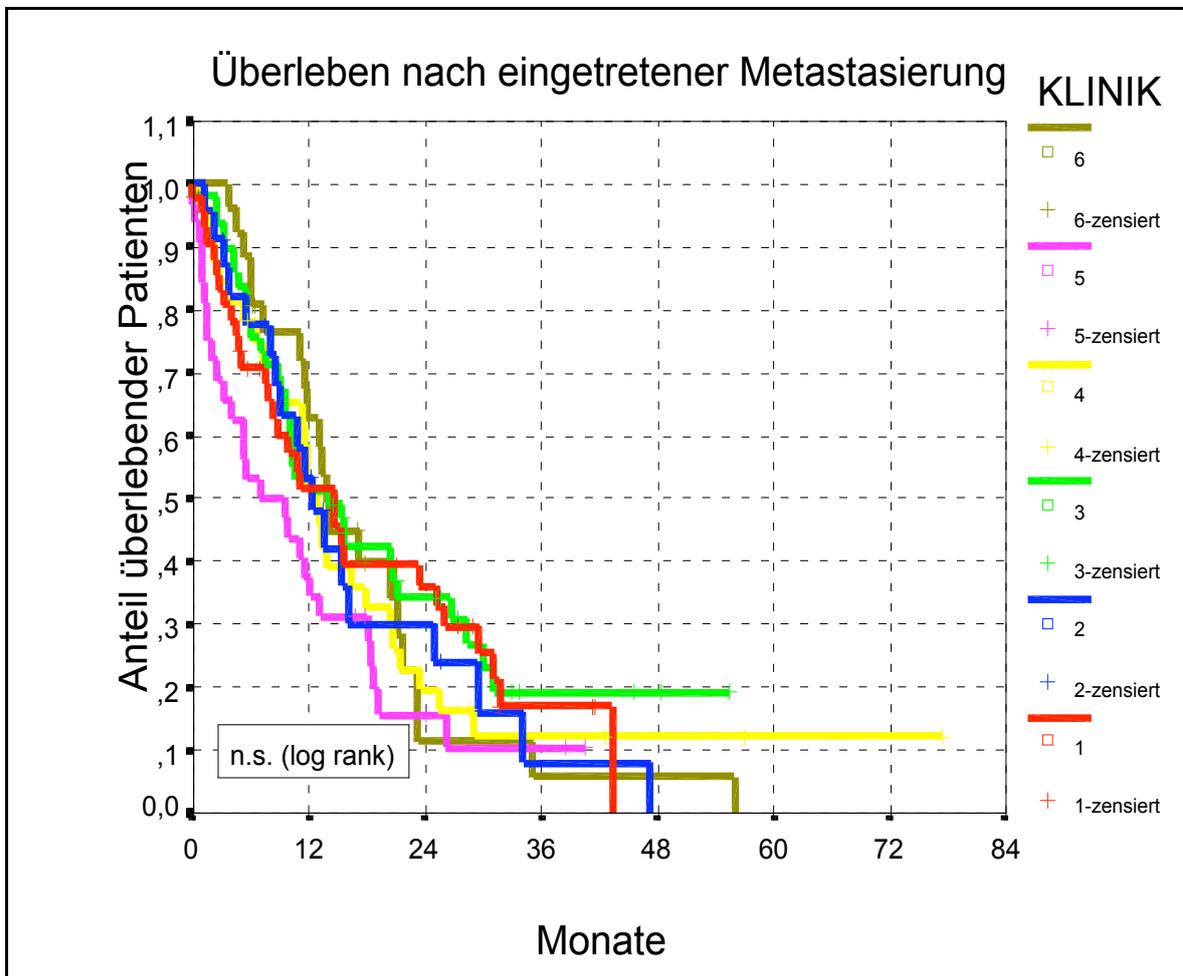
Häufigster Metastasierungsort war die Leber (59,5%), gefolgt von der Lunge (41,5%). Seltener traten Metastasen in Peritoneum, Knochen, Gehirn und außerpelvinen Lymphknoten auf.

4.2. Überleben nach eingetretener Metastasierung

4.2.1. *Abhängigkeit von der behandelnden Klinik*

Um generell die sehr ernste Prognose von Patienten nach erstmalig aufgetretener Metastasierung aufzuzeigen, ist die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab dem Zeitpunkt erstmalig aufgetretener Metastasen - nach Kliniken getrennt – dargestellt (Abb. 29). Wie auch schon bei der prozentualen Metastasenhäufigkeit ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben nach eingetretener Metastasierung. ($p=0,3696$). Lediglich im Paarvergleich schnitt Klinik 5 signifikant schlechter ab als Klinik 3 ($p=0,0323$),

wobei in Klinik 5 jedoch die wenigsten Metastasen auftraten (32,7% der Patienten in Klinik 5 gegenüber 39,3% aller Patienten).



	1	2	3	4	5	6	Ges.
Medianes Überleben:	14,6 Mon.	12,3 Mon.	14,0 Mon.	12,7 Mon.	6,9 Mon.	13,7 Mon.	12,3 Mon.

Abb. 29: Überleben nach eingetretener Metastasierung mit Angabe der Median-Werte nach Kliniken getrennt

4.2.2. Abhängigkeit von der Metastasenlokalisierung

Bei der Analyse von 205 Patienten konnten keine signifikanten Einflüsse einzelner Metastasierungsorte auf das nachfolgende Überleben erhoben werden. Dies dürfte auf das zumeist gleichzeitige Betroffensein mehrerer Organe zurückzuführen sein, bei dem oftmals keine klare Prognoseverschlechterung infolge eines bestimmten Organbefalls eruiert war.

4.2.3. Abhängigkeit von ebenfalls bestehendem lokalem Rezidiv

Inwieweit ein gleichzeitiges lokales Tumorrezidiv die Überlebenszeit von Metastasenpatienten weiter einschränkte, zeigt Abb. 30, die auf der Auswertung von 206 Patienten basiert. Der Überlebensvorteil der „nur Metastasen“-Patienten gegenüber der „Lokalrezidiv und Metastasen“-Gruppe ab dem Zeitpunkt der ersten Metastase ist signifikant ($p=0,0015$). Trotzdem haben die Patienten beider Untergruppen nur eine sehr geringe Chance auf Heilung, was einen gewissen Unterschied zur Situation bei Patienten mit nur einem Lokalrezidiv bedeutet, die – wie in 2.2.3. angesprochen – in einigen Fällen durchaus noch kurativ behandelt werden können.

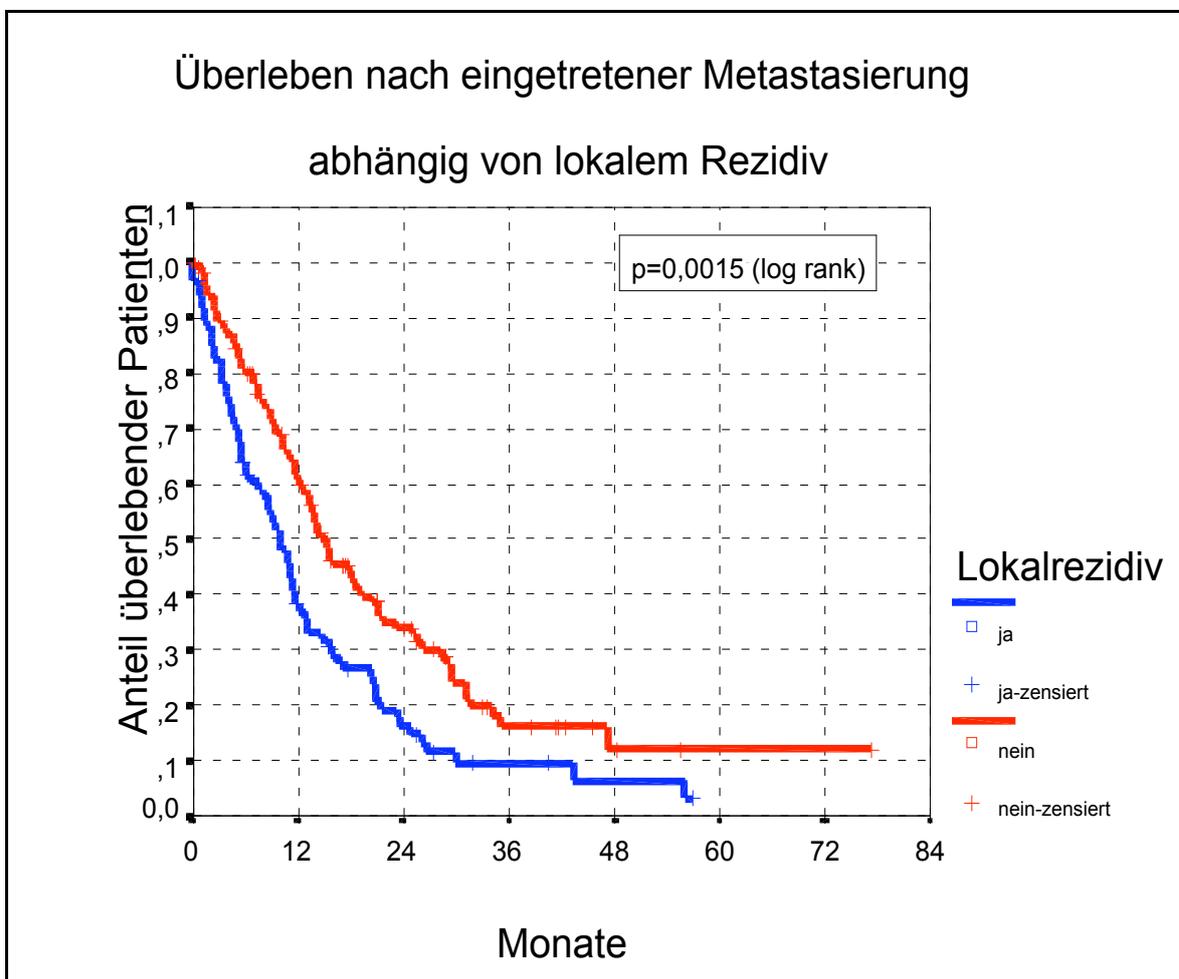


Abb. 30: Überlebenszeit nach eingetretener Metastasierung in Abhängigkeit von gleichzeitigem Lokalrezidiv

5. Gesamtanalyse bezüglich Krankheitsprogress

5.1. Krankheitsverlauf nach adjuvanter Therapie

Abb. 31 gibt einen Überblick über den Krankheitsverlauf aller Patienten hinsichtlich lokaler Rezidivierung und Metastasierung nach Abschluss der adjuvanten Therapie.

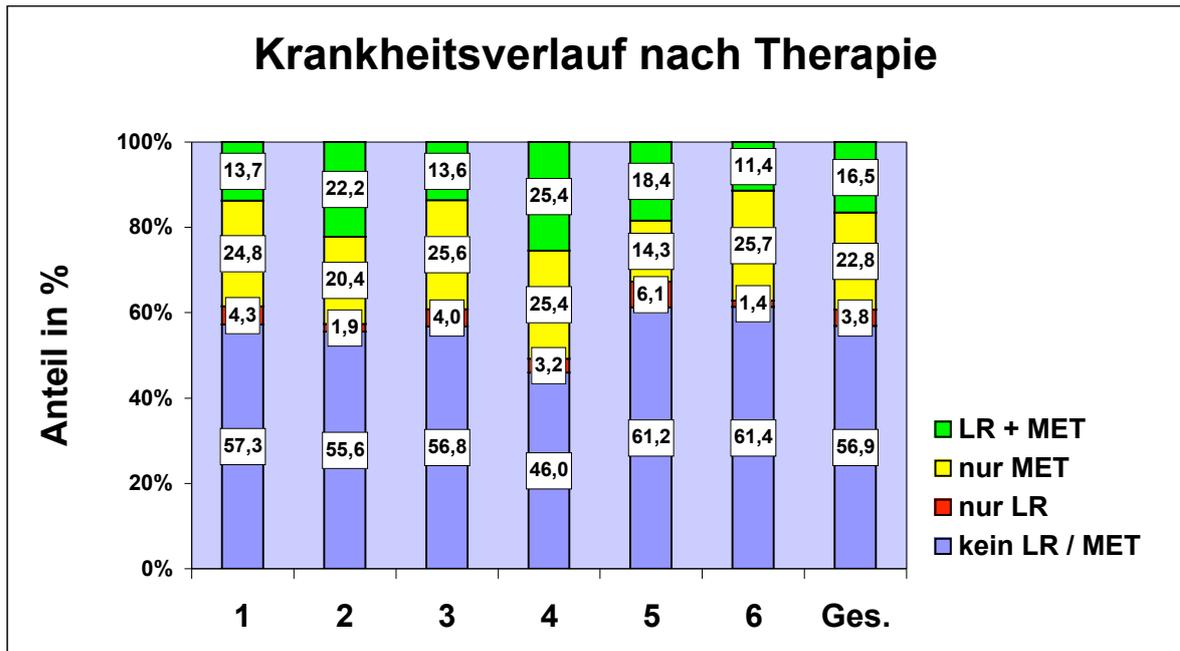


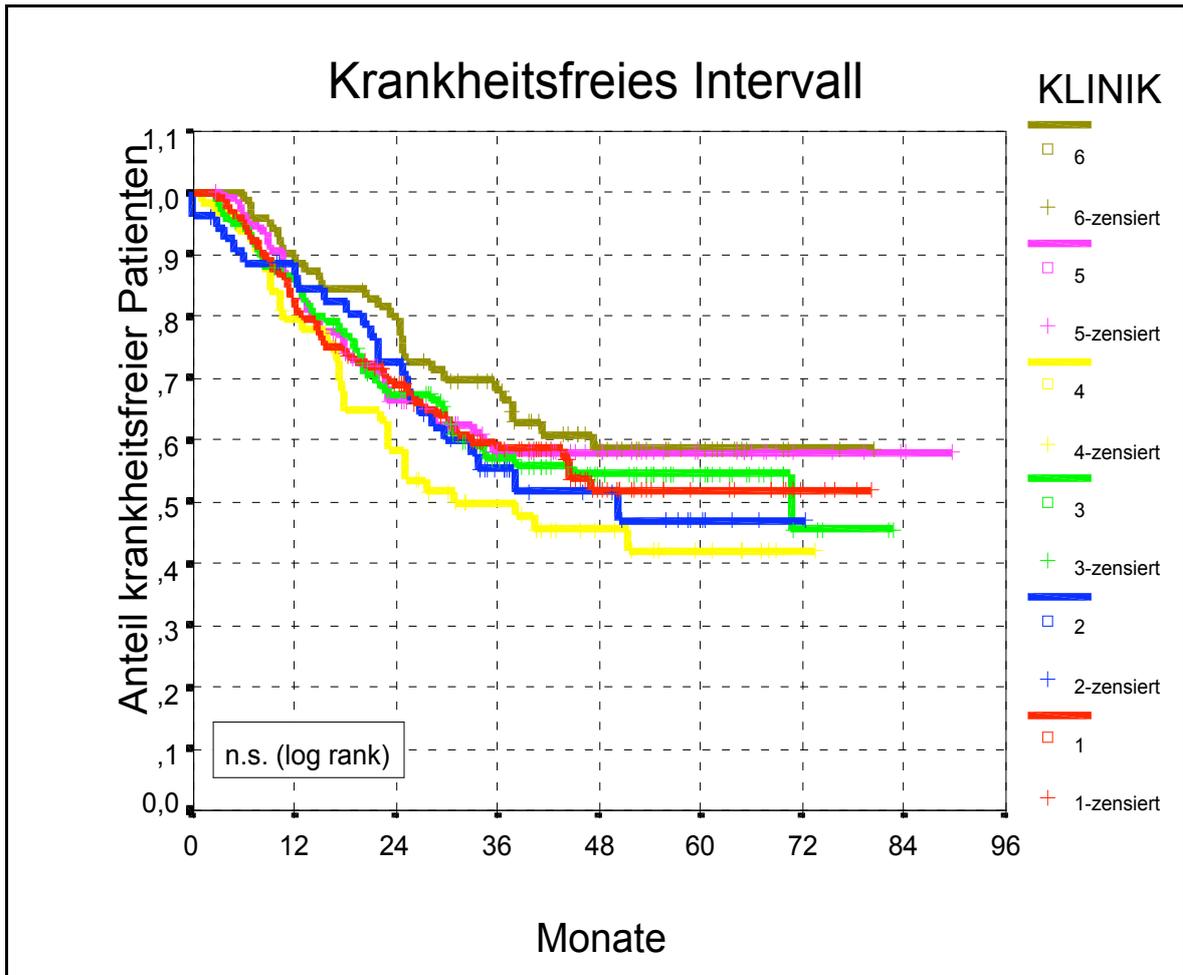
Abb. 31: Überblick über den Krankheitsverlauf nach Abschluss der adjuvanten Therapie

Auffällig ist die geringe Zahl an Patienten, bei denen sich ausschließlich ein lokales Rezidiv entwickelte (3,8%). Bei einer weit größeren Patientenzahl (39,3% insgesamt) traten Metastasen auf, die in 16,5% mit einem Lokalrezidiv einhergingen. Der Chi-Quadrat-Test auf Gleichverteilung zwischen den ausgewerteten 6 Kliniken ergab $p=0,385$, d.h. von einem signifikanten Unterschied zwischen den Kliniken war nicht auszugehen.

5.2. Zeitliches Auftreten eines Krankheitsprogresses

Als krankheitsfreie Zeit ist der Zeitraum vom Operationstag bis zum Diagnosedatum eines Lokalrezidivs oder Metastasen erfasst worden. Die Kaplan-Meier-Kurve fasst somit die Kurven für das lokalrezidivfreie- und das metastasenfreie Intervall zusammen. Nach Kliniken getrennt wurden 527 Patienten analysiert. Insgesamt waren 5 Jahre postoperativ

52,7% der Patienten tumorfrei (Abb. 32). Ferner ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken hinsichtlich der krankheitsfreien Zeit ($p=0,3854$). Lediglich bei den Einzeltestungen stellte sich eine signifikant längere Krankheitsfreiheit in Klinik 6 gegenüber Klinik 4 heraus ($p=0,0310$), was sich auch im prozentualen Anteil tumorfreier Patienten nach 5 Jahren niederschlug (Klinik 6 58,6%, Klinik 4 41,9%).



	1	2	3	4	5	6	Ges.
5 Jahre KH-frei:	51,8%	47,0%	54,5%	41,9%	58,0%	58,6%	52,7%

Abb. 32: Krankheitsfreies Intervall nach Kliniken getrennt mit Angabe der 5-Jahres Krankheitsfreiheit

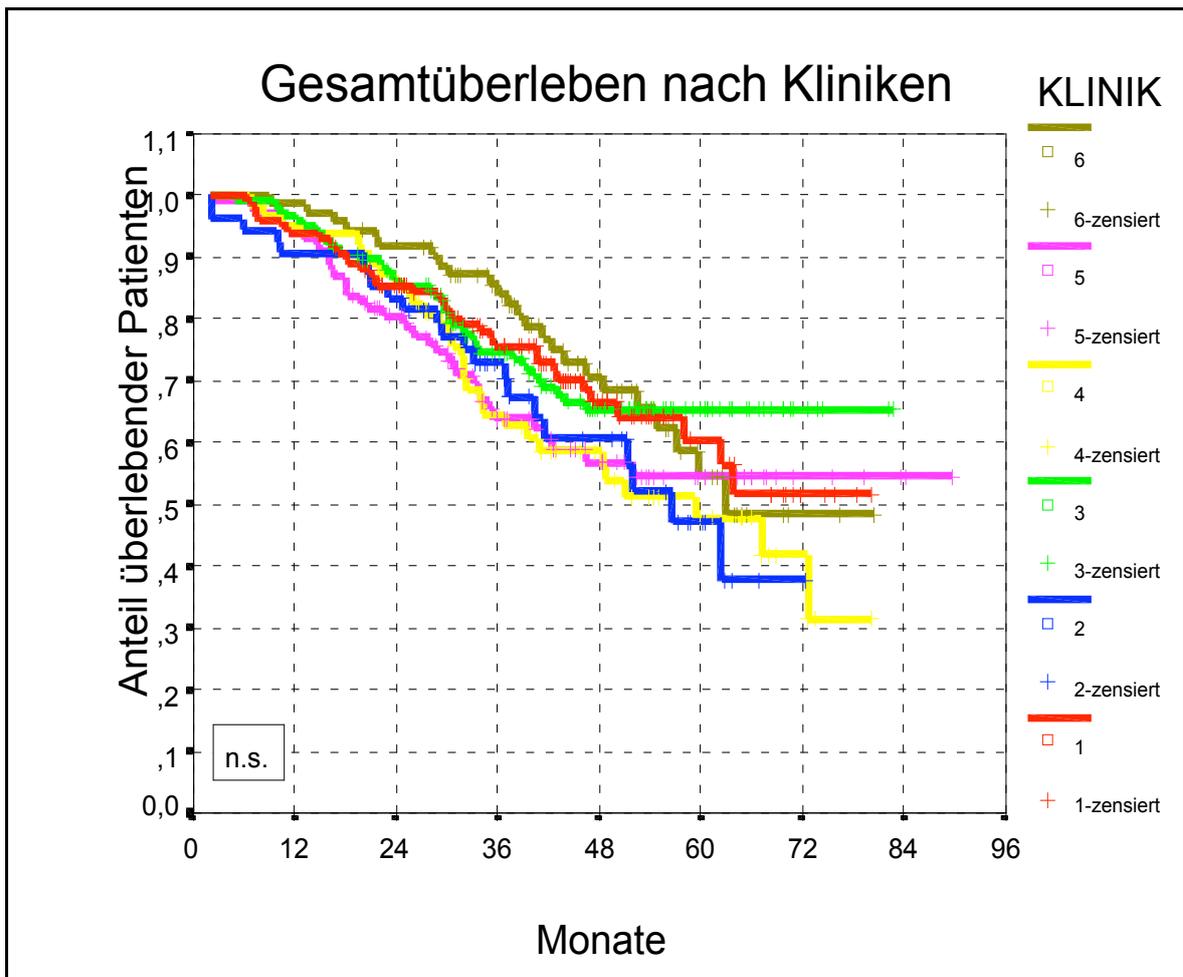
Bei den Patienten mit Krankheitsprogress ($n=227$) trat dieser im Median 16,5 Monate postoperativ auf (Minimum 1,0 Monate, Maximum 70,6 Monate, Standardabweichung 11,6 Monate). Es zeigte sich, dass ein Krankheitsprozess sich in der weit überwiegenden

Zahl der Fälle bis spätestens 4 Jahre postoperativ manifestiert hatte. Nur 1,3% der Krankheitsprognose traten im vorliegenden Kollektiv später als 48 Monate postoperativ auf.

Die Darstellung der relevanten Einflussfaktoren auf das krankheitsfreie Intervall erfolgt in Dissertation B über die vorliegende Studie unter Kapitel C, Punkt 4.

6. Gesamtüberleben der Patienten

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben ab dem Operationszeitpunkt (Abb. 33) betrug innerhalb der 529 untersuchten Patienten 56,5% (Minimum 45,3% in Klinik 2, Maximum 64,2% in Klinik 3). Der Vergleich der Überlebensraten zwischen den 6 behandelnden Kliniken ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,2356$). Auch der Vergleich jeweils zweier Kliniken miteinander erbrachte keine Signifikanzen.



	1	2	3	4	5	6	Ges.
5 Jahre überlebt:	60,4%	45,3%	64,2%	45,6%	54,4%	54,4%	56,5%

Abb. 33: Gesamtüberleben der Patienten nach Kliniken getrennt

Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug 62,8 Monate, als Median des Überlebens ergaben sich 72,7 Monate (Ermittlung dieser Werte unter Einbeziehung auch zensierter Daten aus der Kaplan-Meier-Analyse).

Eine Auflistung der relevanten prognostischen Einflussfaktoren ist wiederum in der zugehörigen Dissertation B unter Punkt 5 (Kapitel C) zu finden.

7. Analyse der akuten therapiebedingten Nebenwirkungen

Bei der Indikationsstellung zu einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie muss immer eine Abwägung des Nutzens mit den erwarteten Nebenwirkungen stattfinden. Typische von solchen Nebenwirkungen betroffene Organe sind bei der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms der Darm, die Blase und die Haut. Darüber hinaus kann die Chemotherapie zu Übelkeit, Blutbildveränderungen und - wenn auch selten - zu kardialen Problemen führen.

Insgesamt ist festzustellen, dass durch die Chemotherapie zumeist akute und reversible Nebenwirkungen verursacht werden, während Strahlenfolgen sowohl akut, oftmals aber auch als Spätnebenwirkungen auftreten und dann weitgehend irreversibel sind. Die genauen Kriterien für die Graduierung der Nebenwirkungen an den jeweils betroffenen Organen wurden im Teil „Material und Methoden“ auf Seite 18 geschildert. Im folgenden soll zunächst ein Überblick über die Verteilung der Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv gegeben werden. Die entsprechenden Angaben stammen aus den Akten der strahlentherapeutischen Abteilungen. Schwere Nebenwirkungen werden auch gesondert, nach Kliniken getrennt, in Dissertation B dargestellt. Außerdem soll versucht werden, signifikante Einflussfaktoren zu erheben, die das Auftreten von akuten Nebenwirkungen begünstigen.

7.1. Überwiegend radiotherapeutisch bedingte Akutnebenwirkungen

7.1.1. Häufigkeit überwiegend radiotherapeutisch bedingter Akutnebenwirkungen

Unter diesem Punkt werden die im Gesamtkollektiv aufgetretenen Darm-, Blasen- und Hautnebenwirkungen dargestellt.

Ein nicht unerheblicher Teil der Nebenwirkungen am Darmsystem ist auf die Radiotherapie zurückzuführen. Eine Strahlenbelastung des Darmes lässt sich zwar durch individuelle Bestrahlungstechniken reduzieren, aber nicht verhindern. Als akute Darmnebenwirkungen sind v.a. leichte, mäßige oder schwere Diarrhoen, z.T. in Verbindung mit Tenesmen sowie Blut- und Schleimauflagerungen zu nennen.

Die Verteilung zeigt Abb. 34.

Auch die Chemotherapie – meist mittels 5-FU und evtl. Folinsäure – kann jedoch das Darmsystem stärker reizen, was die signifikant höhere Rate an Darmnebenwirkungen im Kollektiv der radiochemotherapierten Patienten (n=482) gegenüber den lediglich radiotherapierten (n=41) belegt (p=0,045 im Chi-Quadrat-Test).

Die Nebenwirkungen an der Blase im Gesamtkollektiv, die zum Teil bereits postoperativ bestanden, traten v.a. in Form von Inkontinenz, Dysurie und Harndrang auf. Insgesamt waren sie viel seltener zu beobachten als die Darmnebenwirkungen (Abb. 35)

Bei den Hautnebenwirkungen muss besonders auf die unterschiedliche Dokumentation in den Kliniken hingewiesen werden: Die Präzision in der Beschreibung von Erythemen, trockenen und z.T. feuchten, behandlungsbedürftigen Epitheliolysen war unterschiedlich (Abb. 36).

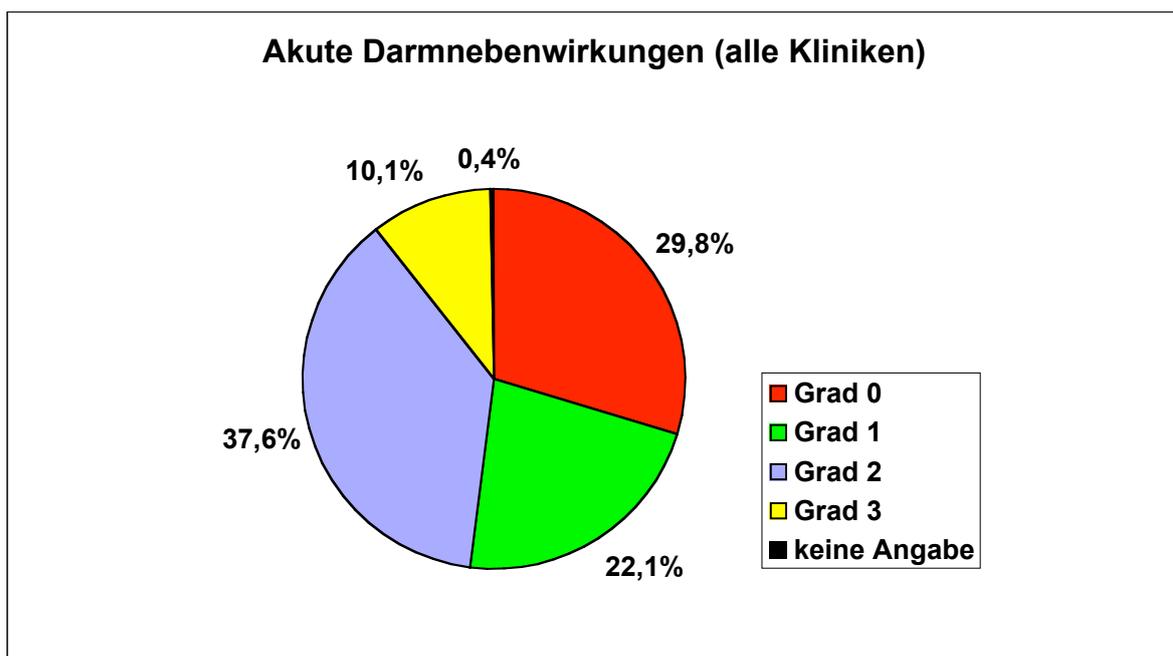


Abb. 34: Akute Darmnebenwirkungen im Gesamtkollektiv

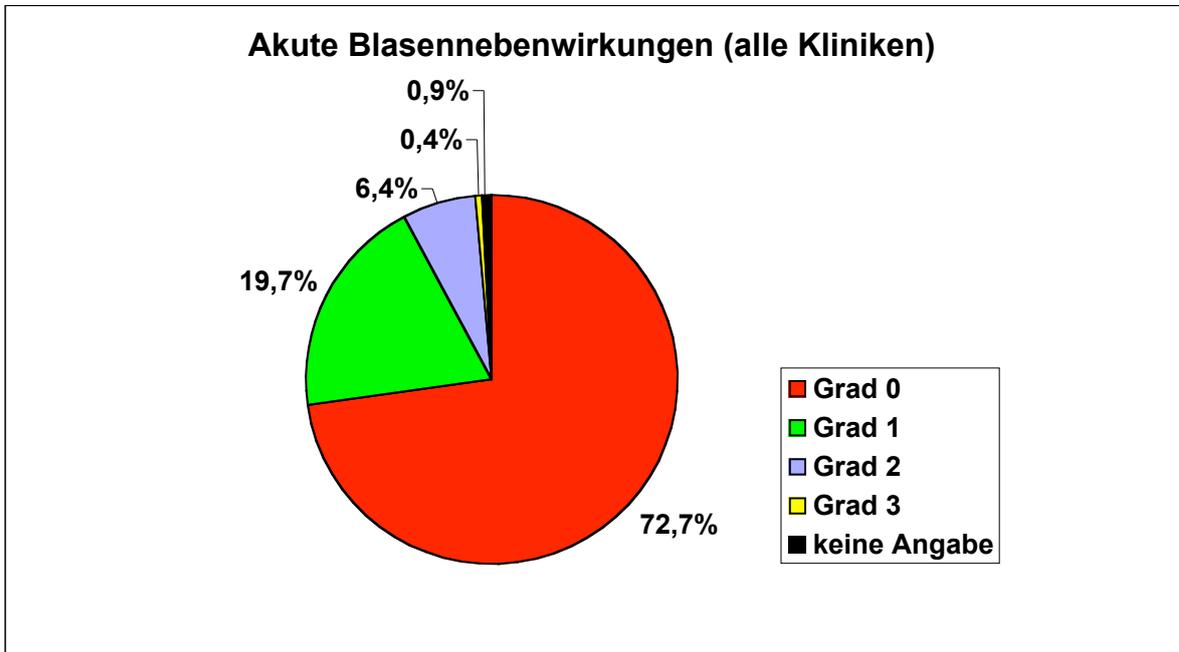


Abb. 35: Akute Blasen Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv

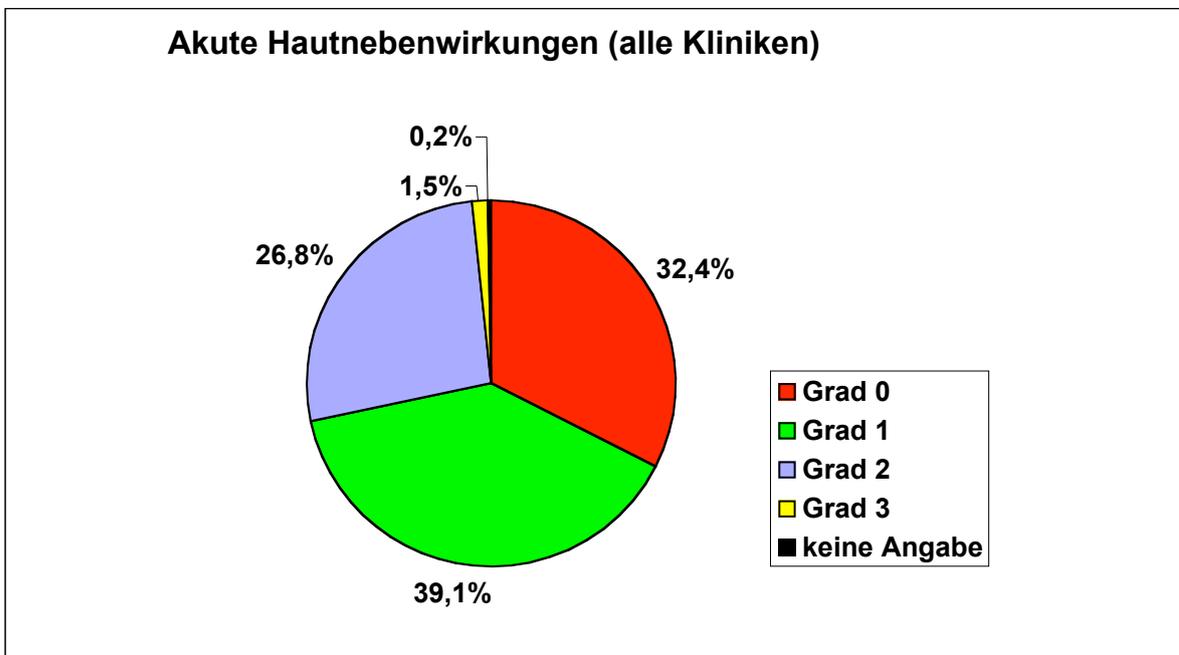


Abb. 36: Akute Haut Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv

7.1.2. Einflussfaktoren auf die Ausprägung akuter radiotherapeutischer Nebenwirkungen

Mittels des Kendall-Tau-b- bzw. Spearman-Rangkoeffizienten (bei mindestens ordinalskalierten Variablen) bzw. des Chi-Quadrat-Tests (bei nominalskalierten Einflussfaktoren) wurde der statistische Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen und der Ausprägung der Akutnebenwirkungen ermittelt:

Das **Alter** des Patienten war nicht mit einer generell höheren- bzw. niedrigeren Nebenwirkungsrate vergesellschaftet.

Das **Geschlecht** der Patienten stellte sich bei den Darmnebenwirkungen als ein signifikanter Einflussfaktor heraus: Frauen hatten stärkere Darmnebenwirkungen als Männer ($p < 0,0001$ im Chi-Quadrat-Test).

Der **Operationstyp** (Tiefe anteriore Resektion vs. Abdominoperineale Rektumexstirpation) hatte ebenfalls signifikanten Einfluss auf die Nebenwirkungsrate:

Nach APR zeigten sich signifikant niedrigere Darmnebenwirkungen als nach TAR ($p < 0,0001$). Dies dürfte am ehesten Folge der nach kranial kürzeren Bestrahlungsfelder bei APR gegenüber der TAR sein. Während nach APR die Bestrahlungsfelder ihre kraniale Grenze mehrheitlich unterhalb von LWK 5 hatten, lag die kraniale Feldgrenze nach TAR bei über 60% der Patienten oberhalb von LWK 5 (signifikant unterschiedlich mit $p < 0,001$).

Blasennebenwirkungen waren bei APR signifikant höher als bei TAR ($p = 0,018$).

Hautnebenwirkungen waren ebenfalls bei APR häufiger als bei TAR ($p < 0,001$), was auf die z.T. hohen Bestrahlungsdosen im Bereich des Perineums bei APR-Patienten zurückzuführen sein dürfte.

Radiotherapeutische Parameter wurden gesondert zur Ausprägung der Nebenwirkungen in Beziehung gesetzt. Untersucht wurden Gesamtdosis, Zielvolumen, konfiguriertes Blasen- und Dünndarmvolumen, Feldlänge, Feldbreite appa und lateral, Anzahl der Routineaufnahmen während der Radiotherapie, Anzahl der Korrekturen unter der Radiotherapie, Anzahl zusätzlicher Kontrollaufnahmen; außerdem der Planungstyp (2D/3D), die Lagerung, die Technik (3-Felder- vs. 4-Felder-Box) und die Zahl der Fraktionen/Woche. Hier ließen sich jedoch keine sinnvollen signifikanten Zusammenhänge zur Ausprägung der Akutnebenwirkungen ermitteln. Es sei noch erwähnt, dass die Ausprägung der Hautnebenwirkungen signifikant mit der Ausprägung der Blasennebenwirkungen korrelierte, d.h. wenn eine schlechte Verträglichkeit der Bestrahlung bestand, wirkte sie sich oft an beiden Organsystemen aus ($r = 0,094$, $p = 0,018$).

7.2. Überwiegend chemotherapeutisch bedingte Akutnebenwirkungen

7.2.1. Häufigkeit chemotherapeutisch bedingter Akutnebenwirkungen

Hierunter fallen die chemotherapiebedingte Übelkeit (Abb. 37), aber auch eine Leukopenie (< 3000 Leukozyten), dargestellt in Abb. 38.

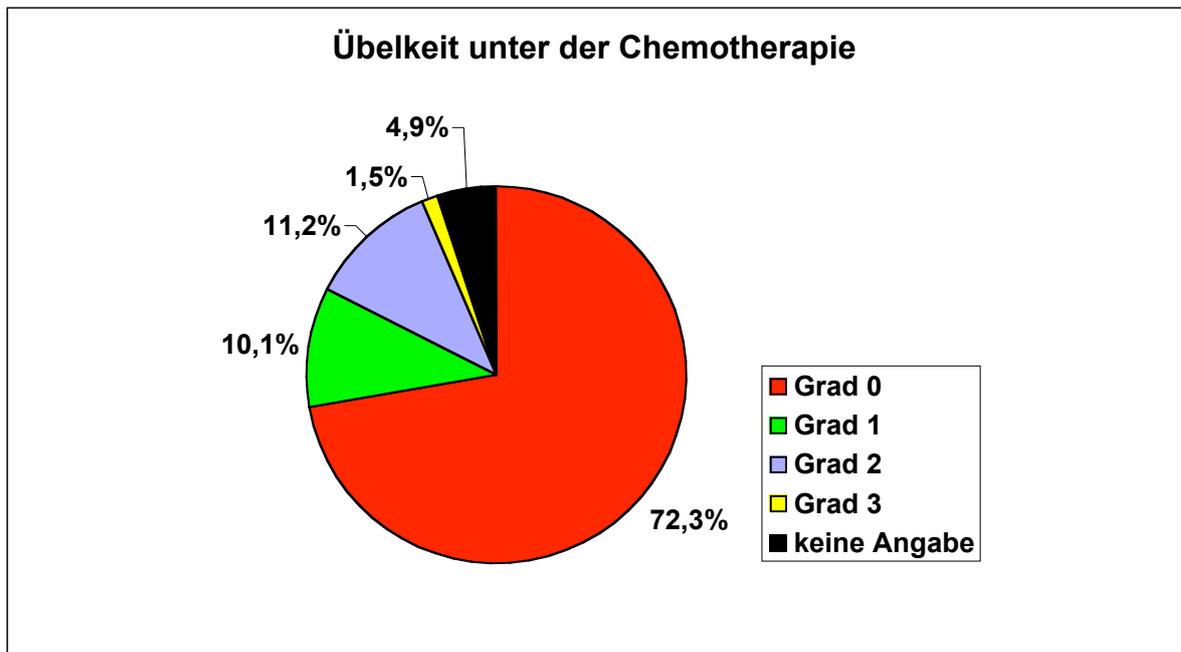


Abb. 37: Übelkeit unter der Chemotherapie

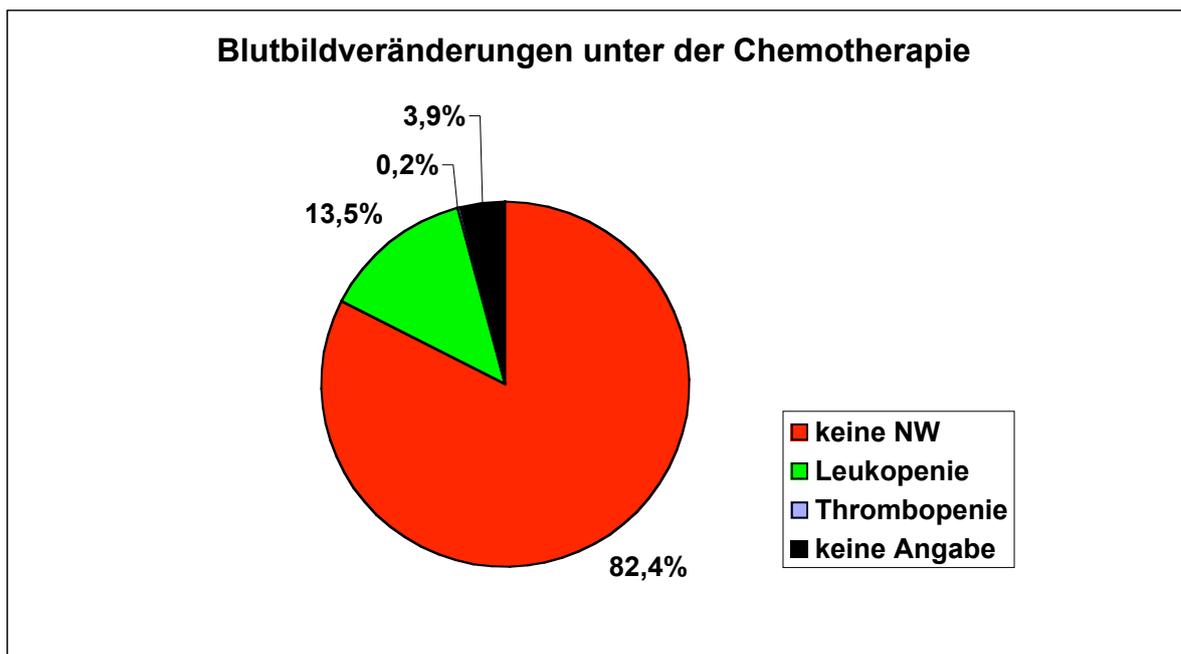


Abb. 38: Blutbildveränderungen unter der Chemotherapie

Selten – dafür umso gravierender - können kardiale Nebenwirkungen sein:

Bei 6 Patienten des Kollektivs (1,2%) kam es zu einer Angina pectoris unter der Chemotherapie, 1 Patient (0,2%) entwickelte einen Herzinfarkt. Sonstige kardiale Probleme (Herzklopfen, Herzschmerzen, u.a.) zeigten weitere 6 Patienten (1,2%) unter der Chemotherapie.

7.2.2. Einflussfaktoren auf die Ausprägung akuter chemotherapeutischer Nebenwirkungen

Das **Alter** wurde für das Gesamtkollektiv nicht als Einflussvariable bezüglich chemotherapiebedingter Nebenwirkungen untersucht, da bei älteren Patienten oftmals zur Risikoreduktion gar keine Chemotherapie verabreicht wurde. Jedoch lies sich auch bei der Einzelanalyse der nur radiochemotherapierten Patienten statistisch keine Zunahme der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen mit dem Alter nachweisen.

Das **Geschlecht** beeinflusste den Grad der Übelkeit und die Häufigkeit einer Leukopenie signifikant ($p=0,006$ und $p=0,004$ im Chi-Quadrat-Test). Frauen litten deutlich häufiger an diesen Nebenwirkungen.

Das **Regime der Radiochemotherapie** wurde auf einen Zusammenhang mit dem Grad der Übelkeit überprüft: Es ergab sich als Testwert in der Chi-Quadrat-Tabelle $p=0,037$. Der signifikante Einfluss des Regimes auf die Übelkeit dürfte im wesentlichen mit der hohen Rate an Übelkeit unter Regime 3 (4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage, Dosissteigerung mit zunehmender Zyklenzahl, beginnend mit ca. 400 mg/m²/Tag auf maximal ca. 650 mg/m²/Tag, Zykluswiederholung mit Tag 21) zu erklären sein. Bezüglich der Entwicklung einer Leukopenie erwiesen sich die verschiedenen Regime der Radiochemotherapie nicht als signifikanter Einflussfaktor.

8. Analyse von Spätnebenwirkungen der Radiotherapie

Die RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) unterscheidet zwischen akuten radiotherapiebedingten Nebenwirkungen (Tag 1-90 nach Beginn der Radiotherapie) und chronischen „Spät“-Nebenwirkungen (>90 Tage nach Beginn der Radiotherapie). Die Dokumentation solcher Spätnebenwirkungen orientiert sich am maximalen Ausmaß der Nebenwirkung. Bei den ausgewerteten Patienten erfolgte – in Analogie zu den akuten Nebenwirkungen – eine Erfassung der radiotherapiebedingten Spätnebenwirkungen in 5

Schweregraden, die sich im wesentlichen wiederum an der Therapiebedürftigkeit orientierte. Die entsprechenden Daten konnten z.T. direkt aus den strahlentherapeutischen Akten der einzelnen Kliniken entnommen werden, meist wurden aber die Angaben der Hausärzte für die Auswertung herangezogen.

8.1. Häufigkeit von Spätnebenwirkungen im Gesamtkollektiv

Die am häufigsten aufgetretenen Spätnebenwirkungen betrafen den Bereich „Darm“. Chronisch erhöhte Stuhlfrequenzen, gelegentlicher Schleim- oder Blutabgang mit dem Stuhl oder eine schlechtere Kontrolle der Kontinenz wurden entsprechend der RTOG als Grad 1 bzw. 2–Nebenwirkungen klassifiziert, während operationsbedürftige Fistelungen, Strahlenfibrosen oder Ileuszustände als Grad 3 bezeichnet wurden. Lebensbedrohliche operationspflichtige Zustände stellten eine Grad 4-Nebenwirkung dar. Zwei Patienten starben infolge eines strahlenbedingten Ileuszustandes (Grad 5-Nebenwirkung). Insgesamt waren bei 77,0% aller Patienten keine radiotherapiebedingten Darmnebenwirkungen bekannt, keine Angabe diesbezüglich war bei 5,1% der Patienten zu erhalten. Die Verteilung der dokumentierten Nebenwirkungen auf die Schweregrade zeigt Abb. 39. Blasennebenwirkungen wie Dysurie in verschiedenen Schweregraden, imperativer Harndrang aber auch Kontinenzprobleme waren als vorwiegend radiotherapiebedingt bei 3,5% der Patienten dokumentiert. Wichtigen Einfluss hatte diesbezüglich auch die Operation, wie auch z.T. bezüglich der Darmnebenwirkungen. Insgesamt waren bei 91,6% keine radiotherapiebedingten Blasenspätnebenwirkungen bekannt, über 4,9% der Patienten konnte keine Angabe gemacht werden. Die Verteilung der von Nebenwirkungen betroffenen Patienten auf die Schweregrade zeigt Abb. 40. Während sich bei 90,1% der Patienten kein Hinweis auf eine Strahlenspätnebenwirkung an der Haut fand, verteilen sich die 5,2% von Hautspätnebenwirkungen betroffenen Patienten auf die Schweregrade 1 bis 3 (Abb. 41). Über 4,7% der Patienten konnte diesbezüglich keine Angabe gemacht werden.

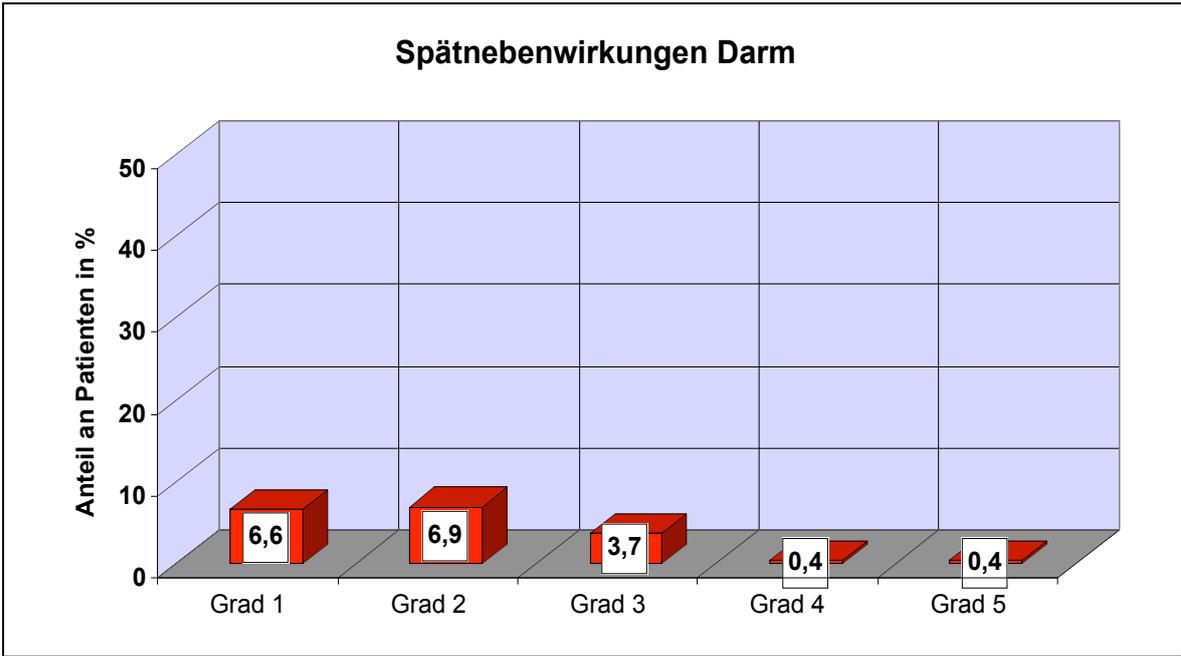


Abb. 39: Radiotherapiebedingte Spätnebenwirkungen am Darm im Gesamtkollektiv

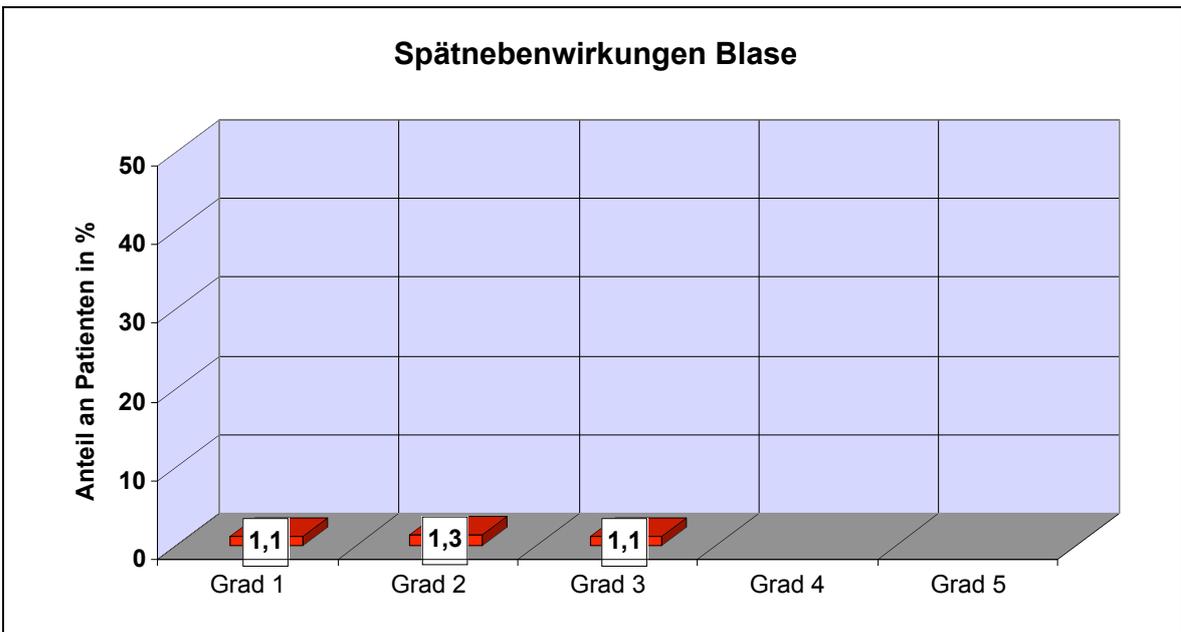


Abb. 40: Radiotherapiebedingte Spätnebenwirkungen an der Blase im Gesamtkollektiv

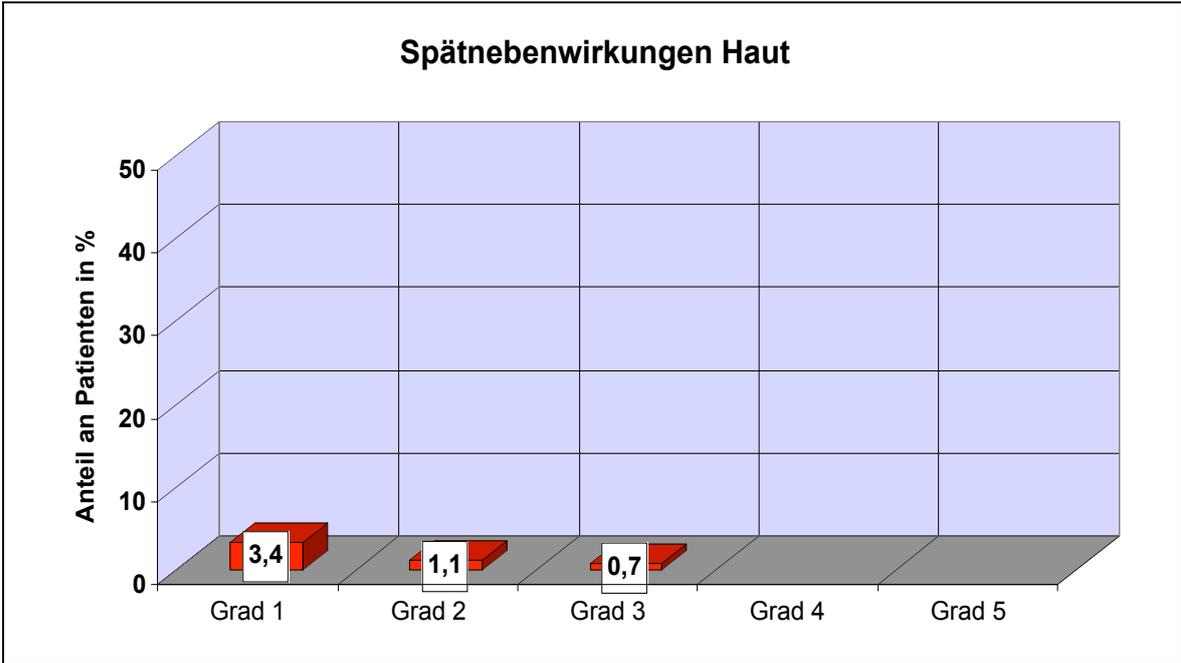


Abb. 41: Radiotherapiebedingte Spätnebenwirkungen an der Haut im Gesamtkollektiv

8.2. Einflussfaktoren auf Entstehung und Ausprägung von Spätnebenwirkungen

Alter und **Geschlecht** erwiesen sich – z.T. im Gegensatz zu den Akutnebenwirkungen – nicht als signifikante Einflussfaktoren auf die Manifestation von Spätnebenwirkungen. Der **Operationstyp** (TAR vs. APR) spielte jedoch bei der Entstehung von Darmspätnebenwirkungen im vorliegenden Kollektiv statistisch eine signifikante Rolle: tief anterior-resezierte Patienten litten signifikant häufiger und an schwereren Spätnebenwirkungen des Darmes als abdominoperineal-Exstirpierte, was der Vergleich der Patientenzahl mit dokumentierten Spätnebenwirkungen verdeutlicht (nach TAR 28,8%, nach APR 8,8%; dabei keine Aufgliederung der Nebenwirkungen in Grad 1-5). Bezüglich Blasen- und Haut-Spätnebenwirkungen ergaben sich jedoch keine Unterschiede.

Die Analyse des Einflusses der **radiotherapeutischen Parameter** (siehe dazu Punkt 7.1.2.) auf die Häufigkeit von Spätnebenwirkungen erbrachte keine verwertbaren Ergebnisse.

Wiederum bestand eine hohe Korrelation der verschiedenen Spätnebenwirkungen untereinander: Darm mit Blase ($r=0,162$, $p<0,001$) und Haut ($r=0,108$, $p=0,011$) sowie auch Haut mit Blase ($r=0,134$, $p=0,002$).

9. **Lebensqualität nach adjuvanter Therapie**

Zur Erfassung der „Lebensqualität nach adjuvanter Therapie“ wurden die Hausärzte gebeten, eine Einordnung der Patienten in die Kategorien „gut“, „mäßig“ bzw. „schlecht“ vorzunehmen, die ihren Gesamteindruck vom Patienten in der Zeit nach der adjuvanten Behandlung widerspiegeln sollte. Darüberhinaus wurden die Hausärzte auch nach Ursachen einer eventuellen Lebensqualitätseinschränkung befragt. Hier wurde versucht zu erheben, inwieweit die Ursache der Lebensqualitätseinschränkung Folge der Radiotherapie oder Folge eines lokalen Rezidivs bzw. einer eingetretenen Metastasierung war. Die Daten konnten von 509 der insgesamt 534 Patienten (95,3%) erhoben werden, da einige Hausärzte keine Rückmeldung erbrachten.

9.1. Überblick über die Lebensqualität nach Kliniken getrennt

Insgesamt 65% der Patienten lebten mit guter oder sehr guter Lebensqualität, lediglich 8,3% waren durch ihre Tumorerkrankung oder die Therapie so sehr eingeschränkt, dass eine „schlechte“ Lebensqualität vorlag (Abb. 42). Bezüglich der Lebensqualität

unterschieden sich die Patienten der einzelnen Kliniken nicht signifikant untereinander (p=0,268 im Chi-Quadrat-Test).

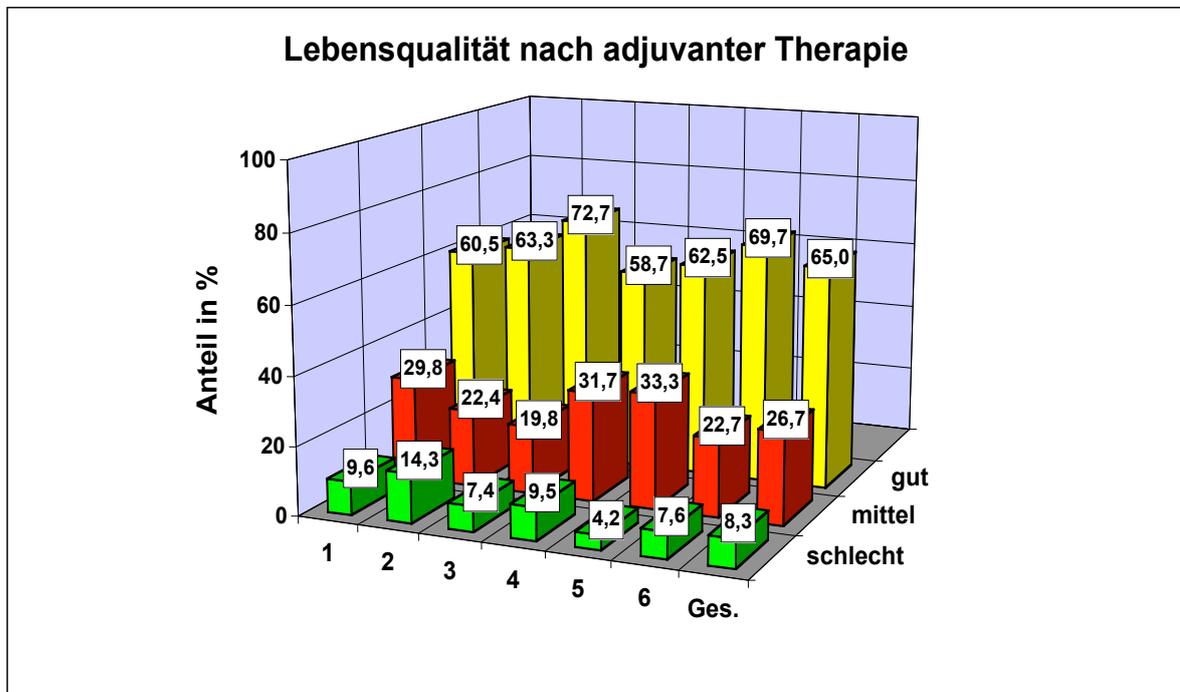


Abb. 42: Generelle Lebensqualität nach adjuvanter Therapie, beurteilt durch die Hausärzte

9.2. Ursachen für Einschränkungen der Lebensqualität

Am häufigsten entstanden Einschränkungen der Lebensqualität durch die Krankheit selbst (Abb. 43). Im vorliegenden Kollektiv entwickelten 20,3% der Patienten ein Lokalrezidiv, bei 39,3% der Patienten traten im weiteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen auf. Der prozentual niedrigere Anteil an Patienten, die durch Lokalrezidiv bzw. Metastasen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt waren, spricht dafür, dass es einigen Patienten nach Beendigung der adjuvanten Therapie zunächst noch längere Zeit gut gegangen sein muss, ehe der Krankheitsprogress dann oftmals in kurzer Zeit zum Tode führte. Trotz Progress war in diesen Fällen durchaus noch einige Jahre ein qualitativ nur wenig eingeschränktes Leben möglich.

Der Anteil von 11% der Patienten (absolut 59), deren Lebensqualität infolge von Bestrahlungsnebenwirkungen eingeschränkt war, soll hinsichtlich des durch die Radiatio verursachten Verlustes an Lebensqualität näher analysiert werden. Unter den 33 Patienten, die dieser Untergruppe angehörten und kein lokales oder systemisches

Tumorrezidiv entwickelten, zeigten – trotz Einschränkung durch Radiotherapiefolgen – 51,4% laut Hausarzt eine insgesamt „gute“ Lebensqualität, bei 40,0% lag eine „mäßige“ Lebensqualität vor, und bei 5,7% war auch die Lebensqualität insgesamt „schlecht“.

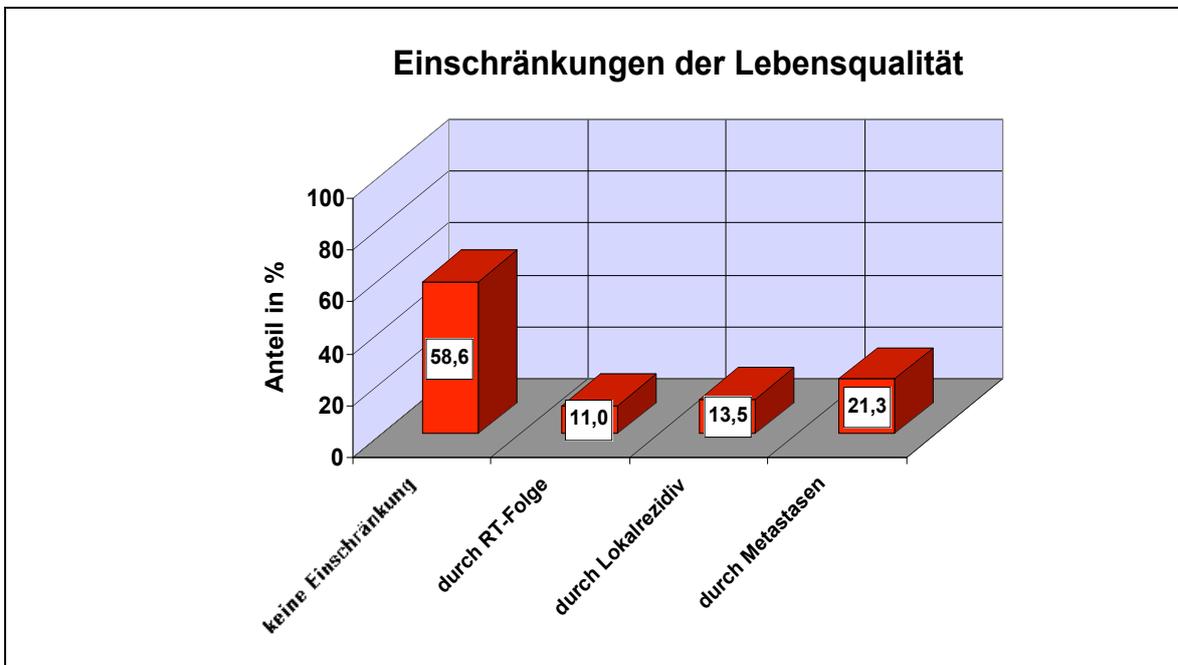


Abb. 43: Ursachen von Einschränkungen der Lebensqualität (n=515)

9.3. Statistisch erhobene Einflussfaktoren auf die Lebensqualität insgesamt

Es wurden patientenbezogene Variablen, Operationstyp und strahlentherapeutische Parameter bezüglich ihres Einflusses auf eine „gute“, „mäßige“ oder „schlechte“ Lebensqualität überprüft.

Alter und **Geschlecht** beeinflussten die spätere Lebensqualität nicht. Auch der **Operationstyp** hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität insgesamt (was beachtlich ist, da abdominoperineal-exstirpierte Patienten im Gegensatz zu tief-anterior-Resezierten mit einem Stoma leben müssen). **Radiotherapeutische Parameter** (siehe unter 7.1.2.) ließen sich ebenfalls nicht mit der späteren Lebensqualität in Verbindung bringen. Hochsignifikant beeinflusste der **Krankheitszustand**, d.h. das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Metastasen, die Lebensqualität, was durch die hohe Rate an Lebensqualitätseinschränkungen infolge Krankheit bestätigt wurde ($p < 0,001$, Abb. 43). **Einschränkungen der Lebensqualität durch Strahlenfolgen** gingen auch mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität insgesamt einher ($r = 0,203$, $p < 0,001$).

D. Diskussion

1. Lokale Kontrolle

Im vorliegenden Kollektiv trat im Verlauf der Nachbeobachtung insgesamt bei 20,3% der Patienten ein Lokalrezidiv auf. Da von den 527 untersuchten Patienten über 92% eine kombinierte postoperative Radiochemotherapie und weniger als 8% lediglich eine Radiotherapie erhielten, soll diese Lokalrezidivquote den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen nach postoperativer Radiochemotherapie gegenübergestellt werden:

Untersuchung	Patientenzahl	Lokalrezidivrate (%)	Behandlungszeitraum
Eigene	n = 527	20%	1993-1998
GITSG [15,16]	n = 46	11%	1975-1980
NCCTG [33]	n = 104	14%	1980-1986
Tveit [65]	n = 66	12%	1987-1991
NSABP R-02[67]	n = 346	8%(*)	1987-1992

Tab. 14: Vergleich von Lokalrezidivraten in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis

(*) hier wurde ein Lokalrezidiv nur gewertet, wenn es das erste Zeichen eines erneuten Krankheitsprogresses darstellte

Betrachtet man nur die 476 kombiniert behandelten Patienten unseres Kollektivs, so ergibt sich eine Lokalrezidivhäufigkeit von 18,5%, dagegen war bei 43,9% der nur radiotherapierten (n=41) keine erfolgreiche lokale Kontrolle möglich gewesen.

Diese sehr hohe Zahl dürfte in erster Linie aus der Negativselektion dieses Unterkollektivs resultieren, denn bei „nur radiotherapierten“ Patienten unseres Kollektivs wurde meist aus Altersgründen oder wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes auf eine Chemotherapie verzichtet. Sicherlich ist daher dieses Ergebnis nur bedingt mit Resultaten prospektiv randomisierter Studien zu vergleichen, die jedoch ebenfalls einheitlich die Überlegenheit der kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie bei der Verhinderung eines lokalen Tumorrezidivs dokumentieren konnten [15,16,33].

Zur Ergänzung sei angemerkt, dass eine alleinige Chemotherapie diesbezüglich ebenfalls der Radiochemotherapie deutlich unterlegen ist [15,16,67], sodass der Wert einer kombinierten Behandlung außer Frage steht.

Jedoch liegt auch die nach kombinierter Radiochemotherapie ermittelte Lokalrezidivrate im vorliegenden Kollektiv deutlich höher als in den genannten Studien. Hier stellt sich die

Frage der Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenkollektive. Zwar waren in allen Untersuchungen jeweils Patienten der Stadien UICC II und III eingeschlossen, doch betrug der Anteil der prognostisch günstigeren nodal-negativen Patienten bei Tveit et al. beispielsweise 47% verglichen mit 29% im eigenen Kollektiv. Zudem wurden Patienten über 75 Jahre in die Tveit-Studie nur eingeschlossen, „wenn sie fit waren“ [65]. Im National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 wurden von vornherein Patienten mit Tumoreröffnung, R1- bzw. R2-resezierte Patienten sowie Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen eine individuelle Therapiestrategie benötigten, ausgeschlossen. Aufnahmekriterium war weiterhin ein Abstand von maximal 42 Tagen zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Radiochemotherapie [67]. Sämtliche genannten Kriterien ließen sich dagegen im vorliegenden Kollektiv nicht kontrollieren. Eher negativ könnte sich im vorliegenden Kollektiv auch die Tatsache ausgewirkt haben, dass nur bei rund 5% der Patienten sicher eine TME durchgeführt wurde, während ansonsten Standardchirurgie zum Einsatz kam. Problematisch in unserer Auswertung waren weiterhin die von Klinik zu Klinik geringfügig unterschiedlichen Therapiemodalitäten, die den strikt vorgegebenen Bedingungen in den Behandlungsarmen der prospektiven Studien nicht vergleichbar waren. Auch die Zahl der Abweichungen vom geplanten Vorgehen (im vorliegenden Kollektiv wurde bei 12% der Patienten die Radiatio für mehr als 5 Tage unterbrochen) könnte einen Einfluss gehabt haben, wenngleich auch in o.g. Studien Protokollabweichungen von bis zu 39% in der Strahlentherapie (GITSG, [15,16]) dokumentiert wurden. Insgesamt ist jedoch von einem spürbaren negativen Einfluss dieser nicht kontrollierbaren Faktoren auf das Gesamtergebn auszugehen. Außerdem sei nochmals auf die allgemein nur bedingte Vergleichbarkeit retrospektiver mit prospektiven Daten hingewiesen. Eine weitergehende Ergründung der Lokalrezidivrate in Hinblick auf pathologische, operationstechnische und therapiebedingte Einflussfaktoren ist in Dissertation B zu dieser Studie zu finden.

Eine nicht optimal durchgeführte Strahlentherapie kommt jedoch im vorliegenden Kollektiv als Ursache der erhöhten Lokalrezidivrate kaum in Betracht: Nahezu alle Patienten wurden entweder in 3- oder 4-Felder-Box-Technik bestrahlt mit einer sicher ausreichenden mittleren Gesamtdosis von 53 Gy. In vielen Fällen wurde die gesamte Bestrahlung individuell dreidimensional geplant (genauere Analyse in Dissertation B). Trotzdem zeigten Patienten, die im Rahmen der GITSG-Studie mit lediglich mit 40-48 Gy über ventro-dorsale Gegenfelder bestrahlt wurden, was heutigen Standards nicht mehr

entspricht, eine deutlich niedrigere Lokalrezidivrate [15,16], was somit andere, bereits oben diskutierte Gründe haben muss.

Der Schlüssel zur Erklärung unserer Zahlen dürfte in der allgemeinen Zuweisungspraxis zur adjuvanten Therapie im untersuchten fränkischen Raum liegen. Es stellt sich die Frage, wie viele Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III aufgrund der bekannten Inzidenz in der Bevölkerung tatsächlich zwischen 1993 und 1998 aufgetreten und operativ versorgt worden sind und welcher Anteil davon dann im Anschluss noch der empfohlenen adjuvanten Nachbehandlung zugewiesen wurde. Geht man von einer Inzidenz von ca. 25 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr aus, so wären im Raum Unterfranken, der zur Schätzung herangezogen werden soll, mit ca. 1,1 Mio. Einwohnern jährlich ca. 275 Neuerkrankungen zu erwarten. Der Anteil der UICC II und III-Stadien liegt bei Primärdiagnose erfahrungsgemäß bei etwa 50% aller Neuerkrankungen [27]. Somit ergäben sich 135-140 adjuvant zu therapierende Rektumkarzinome in Unterfranken jährlich, im untersuchten Zeitraum vom 1.4.93-31.3.98 hätten nach dieser groben Abschätzung ca. 650-700 Patienten adjuvant therapiert werden müssen. Die dafür zuständigen drei unterfränkischen Strahlentherapieabteilungen wurden im Rahmen der Dissertation vollständig ausgewertet und behandelten zusammen 245 Patienten. Der Anteil tatsächlich adjuvant therapierter Patienten an der geschätzten Anzahl Patienten, bei denen eine Indikation zur adjuvanten Behandlung bestanden hätte, beträgt somit in grober Schätzung zwischen 35 und 40% in Unterfranken im genannten Zeitraum. Nicht berücksichtigt ist bei dieser Schätzung die Möglichkeit der Strahlenbehandlung in einem anderen Bezirk Bayerns und auch in den angrenzenden Bundesländern Hessen und Baden-Württemberg, die bei einigen Patienten sicherlich stattgefunden hat und das Ergebnis verfälschen könnte. Außerdem muss in Frage gestellt werden, inwieweit diese Zahl aus Unterfranken repräsentativ für ganz Franken bzw. für den Versorgungsbereich aller beobachteten Kliniken ist. Dennoch ist insgesamt davon auszugehen, dass nicht alle lt. Konsens adjuvant behandlungsbedürftigen Tumoren tatsächlich einer Nachbehandlung zugeführt worden sind.

Dem Chirurgen kommt in der Primärtherapie des Rektumkarzinoms die Schlüsselrolle zu: Eine gute Operation ist die wichtigste und einzige potentiell kurative Maßnahme in der Behandlung eines Rektumkarzinoms und auch wichtigste Voraussetzung für eine suffiziente lokale Kontrolle. Die adjuvante Behandlung kann nur eine weitere Optimierung diesbezüglich leisten. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass die

bestrahlten Patienten an vielen kleineren und größeren chirurgischen Häusern operiert wurden und von dort aus zur Bestrahlung an die untersuchten Kliniken überwiesen wurden. Die Lokalrezidivquote einer bestimmten Klinik spiegelt somit keinesfalls die Leistung der dortigen chirurgischen Abteilung wider.

Dem jeweils operierenden Chirurgen obliegt es, darüber zu entscheiden, ob eine Nachbehandlung stattfinden soll oder nicht. Diesbezüglich empfiehlt der Konsensus der CAO, AIO und ARO eine adjuvante Behandlung generell in den Stadien UICC II und III [50]. Dass aber durchaus auch andere Kriterien als das UICC-Stadium für die weitere Prognose und das Lokalrezidivrisiko bedeutsam sein können und bei der Entscheidung über eine adjuvante Behandlung Beachtung finden sollten, zeigt die Auswertung von Willett et al. [66]. Hier wurden ausschließlich Patienten mit nodal-negativen T3N0-Tumoren untersucht (n=117), die keine zusätzliche Radio- oder Chemotherapie erhalten hatten. Es zeigte sich, dass bestimmte Ausgangsfaktoren wie gute histologische Differenzierung des Tumors, geringe Invasionsstiefe in das perirektale Fettgewebe und kein Einbruch in Lymph- oder venöse Gefäße mit einer signifikant besseren lokalen Kontrolle und einer signifikant längeren Metastasen- und Krankheitsfreiheit einhergingen. Nach 10 Jahren waren in der aktuarischen Auswertung der Patienten mit gut differenziertem Tumor, weniger als 2 mm Invasionsstiefe ohne Lymph- und Veneneinbruch noch 95% ohne lokales Rezidiv. Die Autoren fordern daher, bei der Entscheidung über eine adjuvante Behandlung nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die oben genannten Parameter miteinzubeziehen. Insbesondere im Stadium UICC II sehen sie – bei bestimmten Vorbedingungen – nur einen geringen Nutzen einer adjuvanten Therapie bei stets zu berücksichtigenden Nebenwirkungen.

Der zitierte Artikel gibt einen Einblick, welche Kriterien auch für die Operateure der vorliegenden Patienten ausschlaggebend gewesen sein könnten, eine Nachbehandlung einzuleiten oder nicht. Neben chirurgischen und tumorbedingten Parametern könnten weiterhin auch persönliche Überzeugungen der behandelnden Chirurgen eine Rolle gespielt haben. Das untersuchte strahlentherapeutisch behandelte Patientenkollektiv repräsentiert somit wohl nicht die Gesamtheit aller Rektumkarzinompatienten der Stadien UICC II und III, es stellt vielmehr ein durch selektive Zuweisung besonders rezidivgefährdeter Patienten entstandenes Unterkollektiv dar. Die Prognose dieses in unserer Studie untersuchten Kollektivs dürfte daher von vornherein deutlich eingeschränkt gewesen sein.

Wichtig bei der Diskussion um die Höhe der zu erwartenden Lokalrezidive ist aber, trotzdem den Effekt der durchgeführten Radiochemotherapie zu berücksichtigen. So zeigen Studien, dass Patienten nach alleiniger Operation ohne adjuvante Therapie wesentlich schlechter kontrollierbar sind: Die Lokalrezidivraten nach Standardchirurgie lagen zwischen 24% [15,16] und 34% [1] und somit immer über der in unserem Kollektiv mit adjuvanter Therapie erzielten Rate, was den Stellenwert der adjuvanten Therapie unterstreicht und fraglich erscheinen lässt, welche Lokalrezidivquote sich bei vorliegenden Patienten ohne adjuvante Behandlung ergeben hätte.

Eine recht gute Vergleichsmöglichkeit unserer Zahlen bietet die retrospektive Analyse von Bagatzounis et al. am Kollektiv der Würzburger Universitäts-Strahlenklinik von 1983-1994 [2]. Diese Studie wurde noch vor der ausdrücklichen Empfehlung zur Radiochemotherapie durchgeführt und bezieht daher in gleicher Weise nur radiotherapierte (n=69) wie auch radiochemotherapierte Patienten (n=68) miteinander. In der Gruppe der radiochemotherapierten Patienten waren 69% nach 5 Jahren lokalrezidivfrei (im vorliegenden Kollektiv sind es 75%). Verantwortlich dafür war v.a. die bei Bagatzounis vergleichsweise hohe Lokalrezidivrate bei Patienten im Stadium UICC III mit insgesamt 40% (UICC II 16%).

Entsteht ein lokales Rezidiv, so wird es zu 70-80% innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primäroperation diagnostiziert [4,22,44,62]. In unserem Kollektiv lag der Median der Lokalrezidivrealisation bei 20 Monaten postoperativ, nach zwei Jahren waren ca. 65% aller Rezidive diagnostiziert. Lediglich bei 5-14% ist durch Standardoperationsverfahren eine kurative Resektion möglich [46,47], die aber, insbesondere bei Patienten mit Anastomosenrezidiv, versucht werden sollte. Inoperable Tumorrezidive oder chirurgisch nicht vollständig entfernte Tumoren werden palliativ behandelt, wobei bei vorbestrahlten Patienten wie in unserem Kollektiv eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Rezidivgröße, -lokalisation, Prognose und Symptomatik notwendig ist. Eingesetzte Therapiestrategien sind die Re-Bestrahlung, die auch bei 43% unserer Patienten durchgeführt wurde und mit der Mohiuddin et al. [40] bei vielen Patienten eine deutliche Schmerzlinderung erreichten, wenngleich bei keinem Patienten eine komplette Tumorregression erzielt werden konnte. Der Median des Überlebens ab dem Rezidivzeitpunkt lag in dieser Studie bei 14 Monaten, verglichen mit 11 Monaten in unserem Kollektiv. Weitere palliative Behandlungsoptionen bestehen in der Verabreichung einer hochdosierten Chemotherapie (bei 43% der ausgewerteten

Patienten), die oft auch als Radiochemotherapie durchgeführt wird (24% im vorliegenden Kollektiv), in der Brachytherapie [20] und in evtl. intraoperativer Strahlentherapie [8]. Insgesamt konnten in unserem Kollektiv 74% der auswertbaren Patienten nach Eintritt ihres Rezidivs nur noch palliativ versorgt werden, während bei 14% noch eine Rezidivbehandlung in kurativer Absicht stattfand, darunter überwiegend Patienten mit einem Anastomosenrezidiv nach TAR. Trotzdem wiesen ausgerechnet diese Patienten die ungünstigste Überlebensprognose auf. Um dies genauer zu ergründen, wurde die Untergruppe der Anastomosenrezidivpatienten (n=23) hinsichtlich anderer wesentlicher Risiken nochmals analysiert. Bei 19 der 23 Patienten stellte sich eine gleichzeitige Metastasierung heraus, die an dem extrem schlechten Überleben dieser 19 Patienten (Median < 6 Monate) bedeutenden Anteil hatte. In der Gruppe der „nur Anastomosenrezidiv“-Patienten (n=4) waren dagegen 2 der 4 Patienten nach Rezidivbehandlung am Ende der Beobachtung immer noch am Leben. Bei 5 der 23 Anastomosenrezidivpatienten entwickelte sich außerdem ein Lokalrezidiv auch an anderem Ort (3x präsakral, 1x sakral, 1x anderswo im Becken), was die Prognose zusätzlich einschränkte. Insgesamt ist daher das schlechte Abschneiden der Anastomosenrezidivpatienten wohl größtenteils auf gleichzeitig bestehende anderweitige Krankheitsmanifestationen zurückzuführen.

An dieser Stelle sei allgemein nochmals darauf hingewiesen, dass nicht nur ein Lokalrezidiv die Prognose eines Patienten maßgeblich beeinflusst, sondern oftmals auch der Metastasenstatus eine kurative Behandlung eines im Prinzip kurativ versorgbaren Lokalrezidivs unmöglich machen kann. Besonderes Gewicht erhält diese Feststellung durch die Tatsache, dass im vorliegenden Kollektiv 83% der Lokalrezidivpatienten in ihrem Krankheitsverlauf zugleich auch Metastasen entwickelten.

2. Metastasierung

Die adjuvante Chemotherapie verbessert in Kombination mit einer Radiotherapie die lokale Kontrolle signifikant, sie wird aber auch als Instrument zur Verhinderung einer Metastasierung angesehen. Der sichere Nachweis einer signifikant niedrigeren Fernmetastasierungsrate nach adjuvanter Chemo- bzw. auch nach Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation ist jedoch nicht erbracht. In der GITSG-Untersuchung von 1985 ließ sich eine Reduktion von 34% (nur OP) auf 30% (OP und RT), 27% (OP und CT) bzw. 26% (OP und RChT) erreichen [15,16], die NSABP R-01-

Studie beschrieb 1988 eine Metastasierungsrate von 26% nach OP, 31% nach OP und RT und 24% nach adjuvanter CT [12]. Die NCCTG 79475-Studie konnte 1991 im Gegensatz dazu eine drastisch erniedrigte Metastasenrate von 29% nach Radiochemotherapie gegenüber 46% nach alleiniger Radiatio ermitteln [33]. Keine signifikanten Unterschiede im Metastasierungsverhalten nach alleiniger OP (39%) und Radiochemotherapie (33%) zeigten sich wiederum bei Tveit et al. [65]. Während sich also die alleinige adjuvante Radiotherapie kaum als wirksam bezüglich der Verhinderung einer Fernmetastasierung erwies, wird die Effektivität einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie unterschiedlich bewertet.

Um möglichst vergleichbare Verhältnisse zu schaffen, stellt Tab. 23 die im vorliegenden Kollektiv (n=528) erhobene Metastasierungsrate den in prospektiv randomisierten Studien erhobenen Zahlen nach postoperativer Radiochemotherapie gegenüber:

Untersuchung	Patientenzahl	Metastasenrate (%)	CT-Regime
Eigene	n = 527	39%	Verschiedene
GITSG [15,16]	n = 46	26%	MeCCNU + 5-FU
NCCTG [33]	n = 104	29%	MeCCNU + 5-FU
Tveit [65]	n = 66	33%	5-FU (nur als Bolus)
NSABP R-02[67]	n = 346	31%(*)	MOF bzw. 5-FU + LV

Tab. 15: Vergleich von Metastasierungsraten in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis

(*) hier wurde eine Metastasierung nur gewertet, wenn sie das erste Zeichen eines erneuten Krankheitsprogresses darstellte

Betrachtet man nur die radiochemotherapierten Patienten unseres Kollektivs (n=477), so ergibt sich eine Quote von 38%, bei den nur radiotherapierten (n=41) hingegen von 61%, was zwar – ähnlich wie in der Tveit-Studie – für die größere Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie spricht, jedoch wohl auch auf die unter 1. erwähnte negative Patientenselektion zurückzuführen ist.

Die Modalität der adjuvanten Chemotherapie war und ist nicht so klar und einheitlich festgelegt wie die Durchführung der Radiotherapie. In den frühesten Studien der GITSG und der NCCTG wurde 5-FU in Kombination mit MeCCNU (Methyl-Lomostin) als Bolus appliziert. Wegen der Toxizität und Mutagenität von MeCCNU verglichen die GITSG 7180-Studie [17] wie auch die NCCTG 86-47-51-Studie [43] die Wirkung der Kombinationsbehandlung mit der einer alleinigen 5-FU-Therapie, die sich als genauso

effektiv erwies. Eine neuere amerikanische Intergroup-Studie (0114) fand auch keinen Vorteil einer Kombination von 5-FU mit Levamisol oder Leukovorin bzw. beiden Substanzen gegenüber alleiniger 5-FU-Gabe [64], sodass – nach dem derzeitigen Stand – eine alleinige 5-FU-Behandlung am nebenwirkungsärmsten und damit am empfehlenswertesten zu sein scheint.

Bezüglich der Applikationsweise des 5-FU konnte die NCCTG-Studie eine Überlegenheit einer 5-FU-Dauerinfusion (225 mg/m²/Tag) während der gesamten Bestrahlungszeit gegenüber einer Bolusapplikation feststellen: Die Metastasierungsrate sank von 40% auf 31% und das Gesamtüberleben verbesserte sich signifikant. Allerdings zeigte sich eine höhere Rate an schweren Diarrhoen unter 5-FU-Dauerinfusion [43].

Schon in der 1992 veröffentlichten GITSG 7180-Studie lies sich die Tendenz zu einer kürzeren Gestaltung der Chemotherapie erkennen, denn in dieser Studie ließ sich mit einer 6-monatigen 5-FU-Chemotherapie eine signifikant niedrigere Metastasenrate erzielen (26%) als mit einer 12-monatigen 5-FU+MeCCNU-Behandlung (40%) [17].

Tveit et al. gelang es, mit einer lediglich 4,5-wöchigen Chemotherapie während der Radiatio ohne nachfolgende Zyklen die Lokalrezidivrate signifikant zu senken und das Gesamtüberleben zu steigern; die Metastasenrate blieb jedoch unbeeinflusst [65].

Ein klarer Vorteil eines bestimmten Chemotherapieregimes bezüglich der Senkung der Fernmetastasenrate ist also nicht zu erkennen. Standard ist jedoch die Durchführung der Chemotherapie immer in Kombination mit einer Bestrahlung, um die – nachgewiesene – verbesserte lokale Kontrolle unter der Radiochemotherapie zu erreichen.

Auch im untersuchten Kollektiv zeigten sich bezüglich der Durchführung der Chemotherapie größere Unterschiede als bezüglich der Radiotherapie, wobei letztendlich die Tatsache, dass überhaupt chemotherapiert wurde, prognostisch wesentlich entscheidender war als die genaue Modalität dieser Chemotherapie. Die Verabreichung der Chemotherapie als Dauerinfusion brachte keine signifikanten Verbesserungen gegenüber der Verabreichung als Bolus oder Kurzinfusion. Die Dauer der Chemotherapie lag in unserem Kollektiv bei ca. 5-6 Monaten, es wurden zumeist 6 Zyklen verabreicht, 2 davon parallel zur Radiatio. Insgesamt war auch im von uns untersuchten Kollektiv 5-FU die dominierende Substanz, die von vielen Kliniken mit Folinsäure kombiniert wurde und z.T. immer noch wird. Sehr toxische und nebenwirkungsreiche Substanzen wie MeCCNU, das früher häufig benutzt wurde, kamen in unserem Kollektiv nicht mehr zum Einsatz. Versuche, auch Interferon- α oder Levamisol (z.B. im Rahmen der Ulmer Studie) mit

einzusetzen, spiegeln das Bestreben einer weiteren Optimierung der Chemotherapie wider. Eine genauere Analyse der einzelnen Schemata ist in Dissertation B zur durchgeführten Studie zu finden.

Da sich keine Anzeichen für mangelnde Konsequenz bei der Umsetzung des geplanten Chemotherapieschemas finden ließen, muss auch die vergleichsweise hohe Metastasenrate von 39% (Bagatzounis et al. 32% [2]) andere Gründe haben. Am ehesten kommt hier wiederum die bereits bei 1. angesprochene Problematik der negativen Patientenselektion in Frage, insbesondere da auch prognostisch eher ungünstige M1-Patienten nach kurativer Leberfilarresektion miteinbezogen wurden.

Das mediane Auftreten der 1. Metastase erfolgte im vorliegenden Kollektiv nach 17 Monaten, dies entspricht dem Ergebnis, das Hölzel et al. für die Bevölkerung im Raum München ermittelten [27]. Nach Eintritt der 1. Metastase überlebten Patienten in unserer Studie im Median nur noch 12 Monate. Hölzel et al. nennen ebenfalls 12 Monate als mediane Überlebenszeit, nach 36 Monaten lebten dieser Studie zufolge nur noch 16% der Patienten, verglichen mit 13% in unserem Kollektiv, was den überwiegend palliativen Charakter der Metastasentherapie verdeutlicht. Das - verglichen mit dem Überleben nach einem Lokalrezidiv (11 Monate) - längere Überleben nach der ersten Metastase (12 Monate) kommt wohl dadurch zustande, dass sehr viele Patienten mit Lokalrezidiv gleichzeitig auch Metastasen entwickelten (87 von 107 Lokalrezidivpatienten), die die Prognose dann wesentlich verschlechterten. Von den betrachteten 207 Metastasenpatienten hatten umgekehrt jedoch „nur“ 87 auch eine lokale Tumorprogression, die die Prognose zusätzlich einschränken konnte.

3. Krankheitsverlauf

Insgesamt zeigte sich bei 57% der Patienten unserer Studie im Laufe der Nachbeobachtung keine erneute Krankheitsmanifestation, 43% der Patienten entwickelten erneut entweder ein Lokalrezidiv, Metastasen oder Lokalrezidiv und Metastasen. Analog dem Aufbau in 1. und 2. stellt Tab. 16 das eigene Ergebnis den Erkenntnissen wichtiger Studien (jeweils postoperative Radiochemotherapie) gegenüber:

Untersuchung	Patientenzahl	Progressionen (%)
Eigene	n = 527	43%
GITSG 7175 [15,16]	n = 46	35%
GITSG 7180 [17]	n = 199	32% bzw. 46%
NCCTG 1991 [33]	n = 104	42%
NCCTG 1994 [43]	n = 660	37% bzw. 47%
Tveit [65]	n = 66	35%
NSABP R-02 [67]	n = 346	39%

Tab. 16: Vergleich von Progressionsraten in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis

Innerhalb der radiochemotherapierten Patienten unseres Kollektivs lag die Quote an Krankheitsprogressionen bei 41% und damit etwas über den meisten Studienergebnissen, was sich aus den unter 1. und 2. erläuterten Gründen ergeben dürfte. Nur radiotherapierte Patienten konnten nur in rund 30% geheilt werden, der mit 70% extrem hohe Anteil an Patienten mit Progressionen spiegelt mehr die ungünstige Zusammensetzung dieses Unterkollektivs als die Wichtigkeit der zusätzlichen Chemotherapie wider.

Auffällig im vorliegenden Kollektiv ist die hohe Koinzidenz von Lokalrezidiven mit Metastasen (16% der insgesamt 20% Lokalrezidivpatienten) sowie der geringe Patientenanteil mit lediglich einem lokalen Tumorrezidiv (4%). Auch Tveit et al. berichten über ähnliche Verhältnisse: Hier waren 12% der insgesamt 14% Lokalrezidivpatienten gleichzeitig von einer Metastasierung betroffen, nur 2% zeigten ein alleiniges lokales Rezidiv [65]. Durch die kombinierte adjuvante Radiochemotherapie werden viele lokale Tumorrezidive verhindert und damit ein wesentlicher Risikofaktor für ein frühes Versterben ausgeschaltet, denn das lokale Rezidiv ist letztendlich bei 20-25% der Patienten immer noch als die Todesursache anzusehen [34]. Untermauert wird diese Feststellung durch die Untersuchung Tveits, der in einer nur chirurgisch versorgten Patientengruppe 13% Patienten mit alleinigem lokalem Rezidiv ohne Metastasen fand [65]. Lässt sich die Häufigkeit des lokalen Rezidivs durch eine adjuvante Radiochemotherapie deutlich reduzieren, rückt die Metastasierung als zweite Form eines möglichen Progresses immer stärker als limitierender Faktor in den Vordergrund. Dass sich eine Metastasierung nicht so effektiv durch adjuvante Therapie verhindern lässt wie ein Lokalrezidiv, wurde bereits in 2. verdeutlicht. Sie stellt das größte Problem bei der heutigen Behandlung dar, obwohl es sicherlich bereits als positives Zeichen gewertet

werden kann, dass im vorliegenden Kollektiv eine hohe Koinzidenz von Metastasen mit einem Lokalrezidiv besteht und Lokalrezidive nur noch selten alleine auftreten:

Im ersten Fall ist aufgrund der systemischen Streuung der Tumorzellen zumeist ohnehin keine kurative Therapie mehr möglich, auch das Lokalrezidiv verschlechtert daher die Prognose nicht mehr entscheidend. Die Reduktion der Patientenzahl in der zweiten Gruppe ist jedoch ein Fortschritt, da nun weniger Patienten existieren, bei denen ein alleiniges Lokalrezidiv eine kurative Versorgung verhindern kann.

Auch bezüglich der Krankheitsfreiheit insgesamt soll an dieser Stelle nochmals auf die Bedeutung der adjuvanten Radiochemotherapie hingewiesen werden. Studien berichten nach alleiniger Operation über Krankheitsrezidive bei 54% (Tveit) bis 69% (EORTC) der Patienten [1,65]. Eine alleinige Radiotherapie erbrachte zwischen 51% (GITSG 7175) und 70% (EORTC) Krankheitsrezidive [1,15,16]. Verglichen damit bedeuten vorliegende Zahlen unseres Kollektivs (43% Rezidive) eine deutliche Verbesserung und es bleibt offen, wie viele Rezidive ohne adjuvante Radiochemotherapie in unserem Kollektiv aufgetreten wären.

Unsere Ergebnisse decken sich annähernd mit denen von Bagatzounis et al. am Kollektiv der Würzburger Strahlentherapiepatienten von 1983-1994 erhobenen Daten: In dieser Studie waren 52% der radiochemotherapierten Patienten mindestens 5 Jahre tumorfrei [2], im vorliegenden Patientenkollektiv sind es 53%.

Der Median eines Krankheitsrezidivs lag im vorliegenden Kollektiv bei 17 Monaten, und nur ein einziger Patient entwickelte nach über 5 Jahren postoperativ noch eine erneute Progression. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Hölzel et al., in dessen Kollektiv schon 4 Jahre postoperativ bereits über 90% aller Progressionen erfolgt waren [27]. Außerdem rechtfertigen diese Erkenntnisse das Konzept der 5-jährigen Tumornachsorge, das in Deutschland allgemein empfohlen und etabliert ist [24].

4. Gesamtüberleben

Laut Hölzel, Klamert und Schmidt ist in einem Kollektiv der (nicht vom Rektumkarzinom betroffenen) Normalbevölkerung, das von seiner Alters- und Geschlechtsstruktur her einem möglichen Rektumkarzinompatientenkollektiv angeglichen wurde, von einer 5-

Jahres-Überlebensrate von 84% auszugehen [27]. In unserem Kollektiv der tatsächlich am Rektumkarzinom erkrankten Patienten ergab sich demgegenüber eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57%.

Bei 86% der insgesamt verstorbenen Patienten war ein lokales bzw. systemisches Tumorrezidiv bzw. beides die Todesursache, immerhin 1% (entspricht 2 Patienten) aller Todesfälle ging jedoch auf die Folgen der adjuvanten Therapie zurück. Betrachtet man aber die mehrfach bestätigte signifikante Steigerung des Überlebens von 10-14% durch die Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation bzw. adjuvanter Radiatio [34], so steht der Nutzen der kombinierten Behandlung im Vordergrund. Im einzelnen ergaben sich nach Radiochemotherapie in den relevanten Studien folgende 5-Jahres-Überlebensraten (Tab. 17):

Untersuchung	Patientenzahl	5-J-Überleben (%)
Eigene	n = 527	57%
GITSG 7175 [15,16]	n = 46	59%
GITSG 7180 [17]	n = 199	54%-55%
NCCTG 1991 [33]	n = 104	57%
Tveit [65]	n = 66	64%

Tab. 17: Vergleich der Gesamtüberlebensraten in der Literatur mit dem eigenen Ergebnis

Somit liegt die in unserem Kollektiv ermittelte Rate gut im Rahmen der Literaturangaben. Das Erreichen derartiger vergleichsweise guter 5-Jahres-Überlebensraten geht wesentlich auf die verbesserte lokale Kontrolle durch die Radiochemotherapie zurück, wie die einschlägigen Studien verdeutlichen [33,65]. In einer Analyse des Erlanger Patientenguts sank das 5-Jahres-Überleben von 85% auf 23% mit der Realisation eines Lokalrezidivs, was den Einfluss des Lokalrezidivs auf die Gesamtprognose unterstreicht [26,32]. Das mit insgesamt 64% exzellente Gesamtüberleben der in der Tveit-Studie behandelten Patienten, auch im Vergleich zu unseren Daten, dürfte jedoch neben der niedrigen Lokalrezidivrate auch - bereits erläuterte - patientenbedingte Gründe haben: Zum einen wurden Patienten über 75 Jahre nicht immer eingeschlossen, was für das Gesamtüberleben überaus entscheidend sein kann, weiterhin wurde häufiger tief anterior reseziert als im vorliegenden Kollektiv und es wurden prozentual deutlich mehr UICC II-Patienten miteinbezogen. Sowohl die TAR als auch das UICC II-Stadium waren bei Tveit mit signifikant besserem Gesamtüberleben verbunden als die APR bzw. das Stadium

UICC III [65]. Die genaue Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben unseres Kollektivs ist in Dissertation B zu finden.

5. Nebenwirkungen und Lebensqualität

Ein Problem bei der Erfassung der akuten und chronischen Nebenwirkungen stellte die unterschiedliche Dokumentationsweise in den einzelnen Kliniken diesbezüglich dar. Während beispielsweise in einigen Kliniken von Haus aus nach WHO-Kriterien klassifiziert wurde, war in anderen eine nachträgliche Zuordnung anhand kurzer Notizen oder Beschreibungen des Patientenzustandes notwendig.

An schweren akuten Nebenwirkungen (ab WHO Grad 3) ergaben sich im vorliegenden Kollektiv bei 10% der Patienten Nebenwirkungen am Darm und bei 2% schwerere akute Hautreaktionen. Ernsthafte Blasen Nebenwirkungen zeigten sich nur in sehr geringem Umfang.

Das Ausmaß der Darmnebenwirkungen liegt somit etwas unter den Raten der einschlägigen Literatur, in der unter Radiochemotherapie allgemein Darmnebenwirkungen bei 12% bis 21% der Patienten beschrieben sind [15,16,33,43].

Allerdings wurden sämtliche Patienten dieser Studien in den 70er und 80er Jahren behandelt. Dabei kamen – z.B. bei der GITSG-Studie – z.T. noch ventro-dorsale Gegenfelder zum Einsatz, die keine optimale Dünndarmschonung gewährleisten konnten. Eine individuelle 3-D-Planung, die auf bestmögliche Risikoorganschonung abzielt und bei einem Großteil unseres Patientenguts bereits eingesetzt wurde, war in den Vergleichskollektiven der o.g. Studien ebenfalls noch nicht etabliert. Die oftmals bei unseren Patienten durchgeführte Netzplombeneinlage könnte die Nebenwirkungsrate weiter reduziert haben. Das sehr aggressive und toxische Zytostatikum MeCCNU, das bis zur Veröffentlichung der GITSG und NCCTG-Folgestudien [17,43] Standard war und z.T. über Zeiträume bis zu 18 Monate postoperativ verabreicht wurde [15,16], dürfte die Darmnebenwirkungen in den früheren Studien zusätzlich ungünstig beeinflusst haben. Trotz der mittlerweile schonenderen und besser verträglichen Chemotherapie ist der Einfluss auf die Rate an Darmnebenwirkungen auch in unserem Kollektiv nachweisbar geblieben, denn Patienten unter einer alleinigen Radiotherapie litten signifikant seltener an schweren Darmnebenwirkungen als unter einer Radiochemotherapie.

Die in der amerikanischen Intergroup-Studie ermittelte höhere Darmnebenwirkungsrate bei Kombination von 5-FU mit Folinsäure konnte am untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden [64].

Tveit et al. fanden in ihrem Kollektiv gar keine Patienten mit akuten Darmnebenwirkungen ab WHO Grad 3, ein Ergebnis, das durch die fortschrittliche Bestrahlungstechnik wie auch durch niedrigdosierte 5-FU-Bolusgabe, lediglich sechsmal als Radiosensitizer binnen 4,5 Wochen postoperativ, wohl zumindest begünstigt wurde [65]. Die Frage, wie lange eine optimale und gleichzeitig verträgliche Chemotherapie dauern soll und dauern darf, ist auch derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Die Rate der Darmnebenwirkungen zeigte sich im untersuchten Kollektiv außerdem abhängig von Operationstyp ($APR < TAR$) und Geschlecht der Patienten ($m < w$). Damit bestätigten sich diese, bereits in einer retrospektiven Analyse der Universität Erlangen-Nürnberg an einem Patientenkollektiv von 120 Patienten erhobenen Zusammenhänge [54]. Insgesamt liegt das Ausmaß der Darmnebenwirkungen somit erfreulich niedrig, was im wesentlichen auf fortschrittliche und schonende Bestrahlungstechniken sowie eine sorgfältige Handhabung der Chemotherapie zurückzuführen sein dürfte.

Die Rate an schweren akuten Hautnebenwirkungen liegt mit 2% im Rahmen der Literaturangaben, die zwischen 1 und 5% schwanken [33,43,65]. Auch hier konnten wir die bereits von Erlangen beschriebene Abhängigkeit der Hautreaktion vom Operationstyp ($TAR < APR$) reproduzieren [54].

Die hohe Koinzidenz von akuten Darm-, Blasen- und Hautnebenwirkungen in unserem Kollektiv spricht zum einen für eine tatsächliche, individuell gegebene Empfindlichkeit gegenüber der Radiotherapie. Zum anderen spiegelt sie vielleicht aber auch die insgesamt niedrigere Toleranzschwelle bestimmter Patienten wider, die sich durch die Radiatio rascher beeinträchtigt fühlen als andere und deswegen häufiger und intensiver über subjektiv empfundene Nebenwirkungen klagen.

Die Rate an Übelkeit ab WHO Grad 3 liegt unter den ausgewerteten Patienten bei 2%. Während unter früher üblichen Regimen, die MeCCNU enthielten, noch bis zu 16% der Patienten unter Übelkeit litten, so decken sich die Zahlen der neueren Studien sehr gut mit unseren, wobei bei oben genannter Tveit-Studie jedoch wiederum kein Patient von schwerer Übelkeit betroffen war. Inwieweit jedoch hier möglicherweise eine prophylaktische Antiemetikagabe erfolgte, ist schwer nachzuvollziehen.

Als Leukopenie wurde die mindestens einmalige Unterschreitung von 3000 Leukozyten im Blutbild während der adjuvanten Therapie gewertet. Sie trat bei 14% der Patienten, darunter signifikant häufiger bei Frauen, auf, zwang aber nur rund bei 1/3 der Betroffenen zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Chemotherapie. Der Vergleich mit Zahlen aus prospektiv randomisierten Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Definition einer Leukopenie problematisch, die Zahlen liegen jedoch im Mittel ebenfalls bei etwa 15%.

Sowohl bezüglich Übelkeit als auch bezüglich der Leukopenien erwiesen sich Frauen in unserem Kollektiv wiederum als anfälliger. Zu diesem Ergebnis kam auch die zuvor bereits erwähnte retrospektive Erlanger Erhebung [54], was eine höhere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber einer zytostatischen Therapie zumindest diskutierenswert erscheinen lässt.

Akute Nebenwirkungen nehmen dennoch für die Patienten nur selten lebensbedrohliche Ausmaße an, was durch die Tatsache unterstrichen wird, dass im gesamten vorliegenden Kollektiv keine Grad 4 bzw. Grad 5-Akutnebenwirkungen dokumentiert waren. Dies steht in gewissem Gegensatz zu den Ergebnissen einiger Autoren, die eine Sterblichkeit infolge therapiebedingter Akuttoxizität von 0-1% erwarten [34]. Auch in der NSABP R-02-Studie [67] lag die Rate an akuter tödlicher Toxizität in der Radiochemotherapiegruppe bei 1%. Hier dürfte sich das patientenzentrierte und schonende Vorgehen in allen untersuchten Kliniken positiv ausgewirkt haben.

Betrachtet man die – überwiegend radiogen bedingten – Spätnebenwirkungen, so verstarben jedoch 2 Patienten unseres Kollektivs (0,4%) an einem radiogen bedingten Dünndarmileus, 2 weitere (0,4%) entwickelten einen akut lebensbedrohlichen Ileus, der sofort operativ versorgt werden musste. Knapp 4% der Patienten entwickelten zudem Grad 3-Spätnebenwirkungen, darunter Ileuszustände, Fistelungen und Strahlenfibrosen, die stationär behandelt und z.T. auch chirurgisch versorgt werden mussten. Die erhobenen Daten liegen im erwarteten Bereich: Krook berichtet über operationspflichtige Ileuszustände als Spätnebenwirkung bei 6% der Patienten [33], auch Tveits Angabe von 5% [65] liegt ebenfalls noch über der eigenen Rate. Die Ergebnisse von O'Connell, der 2-3% operationspflichtige Ileuszustände beobachtete, sind mit den Zahlen aus vorliegendem Kollektiv vergleichbar [43]. Die therapiebedingte Sterblichkeit an

chronischen Nebenwirkungen war hingegen im vorliegenden Kollektiv mit 0,4% deutlich geringer als im von Krook untersuchten (2%).

Sehr schwierig zu erfassen waren leichtere gastrointestinale Spätnebenwirkungen. Eine dänische Studie berichtet jedoch über erhöhte Stuhlfrequenzen, vermehrten Stuhldrang und deutlich höhere Inkontinenzraten bei bestrahlten Patienten im Vergleich zu einer nur operierten Kontrollgruppe (50% vs. 5%) bei einer Erhebung 10 Jahre nach adjuvanter Radiatio [35]. Die Erfassung derartiger Nebenwirkungen am vorliegenden Patientenkollektiv war jedoch problematisch, da chronisch erhöhte Stuhlfrequenzen zum einen sehr schwer einer bestimmten Therapiemodalität zuzuordnen waren (durch OP oder RT verursacht ?), zum anderen von den Hausärzten unterschiedlich eingeschätzt wurden.

Chronische Nebenwirkungen an der Blase und der Haut hatten nicht die Bedeutung wie die angesprochenen Darmnebenwirkungen und wurden – zumindest in unserem Kollektiv - niemals lebensbedrohlich.

Das häufige gemeinsame Auftreten von Spätnebenwirkungen an verschiedenen Organen bei demselben Patienten kann teilweise sicherlich patientenbedingt sein, ebenso spielt jedoch die unterschiedlich detaillierte Dokumentation auf den Fragebögen beim Zustandekommen dieses Ergebnisses eine Rolle. Die Mehrzahl der ausgewerteten Patienten (77%) war jedoch gar nicht von chronischen Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie betroffen, was als positives Ergebnis Beachtung finden sollte.

Die Erfassung der Lebensqualität nach Therapieabschluss diente im vorliegenden Kollektiv der Überprüfung der Effektivität der adjuvanten Therapie auch mittels eines subjektiven Kriteriums. Auf diese Weise sollte eine Abwägung der Anzahl verhinderter Lokalrezidive und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität durch die adjuvante Therapie mit der therapiebedingten Toxizität und der daraus resultierenden Lebensqualitätsverschlechterung stattfinden. Zwar waren Patienten im untersuchten Kollektiv fast genauso oft durch eine Strahlentherapiefolge in ihrer Lebensqualität eingeschränkt wie durch ein lokales Rezidiv (11% vs. 14%), jedoch waren die Einschränkungen durch die adjuvante Therapie weniger dramatisch und nicht so schwerwiegend wie die krankheitsbedingten: 51% der Patienten mit einer radiogenen Spätnebenwirkung lebten nämlich trotzdem in „guter“ Qualität (Gesamtkollektiv 65%).

Ein Lebensqualitätsverlust infolge Krankheit hingegen wurde nicht nur subjektiv als schwerwiegender empfunden, sondern führte meist auch zu einem baldigen Tode. Die um 11-18% niedrigere Lokalrezidivquote nach adjuvanter Radiochemotherapie [34] zählt sich also auch unmittelbar in Form einer besseren Lebensqualität für die Patienten aus.

6. Ausblick

Die derzeit immer noch gültige Empfehlung der kombinierten adjuvanten Therapie durch die chirurgischen, internistischen und strahlentherapeutischen Fachgesellschaften in der Deutschen Krebsgesellschaft [30,50] basiert auf den Ergebnissen genannter prospektiv randomisierter Studien. Daneben versuchten jedoch verschiedenste Studien in der Vergangenheit wie auch in der Gegenwart, mit anderen Konzepten wie neoadjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie, aber auch anderen Therapiemodalitäten wie intraoperativer Radiotherapie, Brachytherapie und Immuntherapien eine Optimierung der lokalen Kontrolle und der Überlebensraten zu erreichen.

Die präoperative Bestrahlung scheint aufgrund des vor Operation noch intakten Gefäßbettes und der damit verbundenen besseren Oxygenierung des Tumors eine höhere biologische Wirksamkeit zu besitzen als die postoperative [1,3,18]. Schon in den 60er Jahren wurden erste Studien mit einer derartigen neoadjuvanten Radiotherapie durchgeführt [25]. Initial wurden dabei vergleichsweise geringe Strahlendosen über einen Zeitraum von 2 Wochen oder länger verabreicht. Die bedeutendste Untersuchung diesbezüglich, das Swedish Rectal Cancer Trial, verglich die alleinige Operation mit einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung mit 5x 5 Gy an fünf Tagen in der Woche vor der Operation. Es ergab sich unter dieser alleinigen Radiotherapie eine Senkung der Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 27% auf 11% ($p=0,001$) sowie eine deutlich signifikante Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 48% auf 58% ($p=0,004$) [5,63]. Niedrigere Dosen bei einer derartigen präoperativen Kurzzeitbestrahlung führten in Studien von Marsh et al. [38] und Peterson [49] zwar zu einer signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate, jedoch nicht zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens. Trotz der überzeugenden Ergebnisse der Schwedischen Studie wurde neben der hohen Einzeldosis auch das z.T. ungünstige funktionelle Ergebnis kritisiert: Die medianen Stuhlgangsfrequenzen lagen doppelt so hoch wie in der nur operierten Patientengruppe.

Bislang kommt eine präoperative Bestrahlung somit lediglich zur Tumorverkleinerung bei primär inoperablen Tumoren zum Einsatz, bei derartigen Tumoren (cT4) wird schon seit längerem die präoperative Radiochemotherapie von den Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft ausdrücklich empfohlen [30,50].

Ob künftig jedoch generell der postoperativen adjuvanten Therapie oder einem neoadjuvanten Regime der Vorzug gegeben wird, wird entscheidend von den Studien zum Vergleich beider Modalitäten abhängen: In der prospektiv-randomisierten Studie von Frykholm, Glimelius und Pahlman [14] ergab sich ein signifikanter Vorteil in der lokalen Kontrolle für die präoperativ radiotherapierten Patienten gegenüber den postoperativ Bestrahlten (13% vs. 22%). Das Gesamtüberleben unterschied sich zwar nicht signifikant, aber das Absenken der Lokalrezidivrate um 9% bei insgesamt niedrigem Niveau schwerer Nebenwirkungen von unter 4% kann sicherlich als Fortschritt für die Patienten gewertet werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen ergab sich bislang kein klarer Vorteil für eine Modalität: Radiogene Dünndarmkomplikationen liegen bei neoadjuvanter Strahlentherapie zwar niedriger als bei adjuvanter, jedoch weist eine Untersuchung von Pahlman und Glimelius [45] auf höhere Raten an Wundheilungsstörungen nach präoperativer Radiotherapie hin.

Von der Kombination der präoperativen Bestrahlung mit einer Zytostase verspricht man sich ähnliche Vorteile wie in der postoperativen Situation. Die Erlanger Universitätsklinik für Strahlentherapie prüft daher Unterschiede zwischen einer normofraktionierten neoadjuvanten vs. adjuvanten Radiochemotherapie in einer Multicenterstudie [56]. Auch eine neue NSABP-Studie (R-03) vergleicht die prä- und postoperative Therapie direkt miteinander [28].

Ein sicherer Vorteil der postoperativen adjuvanten Therapie liegt in der präzisen, vom pathologischen Befund abhängigen Indikationsstellung. Auf diese Weise ist eine selektive Behandlung nur besonders lokalrezidivgefährdeter Patienten der Stadien UICC II und III möglich. Bei neoadjuvanter Behandlung ergibt sich dagegen ein bestimmter Anteil übertherapierter Patienten, die aufgrund des präoperativen Stagings der neoadjuvanten Therapie zugewiesen werden, aber eigentlich einen UICC I-Tumor aufweisen. Um diese Patientengruppe möglichst klein zu halten, hält Rödel eine präoperative endoluminale Sonographie zum genaueren Staging für notwendig [55].

Wichtig bei der Diskussion um Art und Durchführung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie ist in jedem Fall, nicht die chirurgische Versorgung als den entscheidendsten prognostischen Parameter im Hinblick auf den späteren Krankheitsverlauf außer acht zu lassen. Die kurative Operation ist der wichtigste Prognosefaktor beim Rektumkarzinom [55] ! Dabei ist der individuelle Chirurg ein signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs, wie die Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRR) in Deutschland zeigen konnte [23]. Eine kanadische Studie von Porter et al. fand an 683 Patienten heraus, dass Chirurgen, die nicht auf kolorektale Operationen spezialisiert waren und solche, die bislang weniger als 21 Resektionen vorgenommen hatten, signifikant höhere Lokalrezidivraten aufwiesen als speziell trainierte Kollegen [51].

Der Chirurg R.J. Heald berichtete Anfang der 90er Jahre über sehr niedrige Lokalrezidivraten nach kurativen Resektionen mittels der Technik der „Totalen Mesorektalen Exzision“ (TME). Er nennt Quoten von 5% nach alleiniger Operation von Patienten der Stadien Dukes B und C [21,37]. Ergebnisse dieser Größenordnung nach alleiniger chirurgischer Versorgung ließen sich in anderen Studien jedoch bislang nicht reproduzieren. Trotzdem stellen derartige Zahlen den Wert einer adjuvanten Therapie erneut zur Diskussion, zumal auch Köckerling et al. [32] aufgrund verbesserter chirurgischer Techniken einen deutlichen Rückgang der lokalen Tumorrezidive in den letzten 20 Jahren auf ca. 15-20%, z.T. noch darunter, beobachteten.

Eine optimierte Chirurgie wie die TME und eine adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie sollten jedoch nicht als zwei konkurrierende Alternativen der Tumorbehandlung gesehen werden. Die Kombination einer optimalen Chirurgie mit einer zusätzlichen Radio- bzw. Radiochemotherapie könnte zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse führen. Dies prüft derzeit eine holländische Multicenterstudie, die in zwei Therapiearmen die Ergebnisse TME-operierter Patienten mit und ohne präoperative Kurzzeitbestrahlung vergleicht [7]. Die Ergebnisse zwei Jahre nach Beginn der Studie sprechen für eine signifikante Senkung der Lokalrezidivhäufigkeit durch die Bestrahlung auch bei TME-operierten Patienten. Die Quote sank von 8,2% Lokalrezidiven nach 2 Jahren bei nur operierten Patienten auf 2,4% bei Kombination einer TME mit präoperativer Kurzzeitstrahlentherapie. Besonders deutlich war der Effekt im Stadium UICC III sichtbar, in dem eine Lokalrezidivreduktion von 15% (alleinige Chirurgie) auf 5,7% (Chirurgie + Radiatio) erfolgte [31].

Trotz stetiger Verbesserungen in der lokalen Kontrolle berichten viele Kliniken über eine konstante Inzidenz an Fernmetastasen in den letzten Jahrzehnten [32].

Die Fernmetastasierung stellt somit heute das größte Problem bei der Behandlung des Rektumkarzinoms und den eigentlich limitierenden Faktor dar. Die Prognose von Rektumkarzinompatienten in Zukunft dürfte daher v.a. auch davon abhängen, inwieweit es gelingt, hier einschneidende Verbesserungen zu bewirken. Versuche, mit monoklonalen Antikörpern eine Metastasierung zu verhindern, wurden bereits im von uns untersuchten Kollektiv gemacht [11], jedoch inzwischen wieder verlassen. Der Wert neuerer Therapiestrategien bezüglich Metastasen muss noch in prospektiven Studien evaluiert werden und bleibt abzuwarten.

E. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfasst 534 Patienten, die nach kurativer Erstoperation eines Rektumkarzinoms in einem auswärtigen Krankenhaus adjuvant mittels Radiotherapie oder Radiochemotherapie nachbehandelt wurden.

Das Gesamtkollektiv setzt sich dabei aus den Patienten sechs strahlentherapeutischer Abteilungen (Würzburg, Schweinfurt, Bamberg, Bayreuth, Aschaffenburg, Ansbach) in Franken zusammen, die zwischen dem 01.04.93 und 31.03.98 dort behandelt wurden. Ziel der Arbeit war somit eine flächendeckende Erhebung und Evaluation der strahlentherapeutischen Behandlungsergebnisse in weiten Teilen Frankens.

Die Erfassung der histopathologischen und chirurgischen Parameter sowie der Merkmale der adjuvanten Therapie erfolgte jeweils vor Ort anhand der strahlentherapeutischen Akte eines jeden Patienten. Dabei wurden auch die jeweiligen strahlentherapeutischen Behandlungskonzepte der einzelnen Kliniken untersucht und die Unterschiede herausgearbeitet. Die Erfassung des weiteren Krankheitsverlaufs der Patienten erfolgte – soweit in den Akten nicht mehr ersichtlich – anhand von Fragebögen, die den nachsorgenden Ärzten zugesandt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit im Kollektiv lag bei insgesamt 40 Monaten.

Nach der Empfehlung zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Rektumkarzinomen der Stadien UICC II und III durch die Fachgesellschaften der Deutschen Krebsgesellschaft im März 1994 war im Gesamtkollektiv eine langsame, aber erkennbare Zunahme der adjuvant behandelten Patientenzahl zu verzeichnen. Über 92% der ausgewerteten Patienten wurden kombiniert adjuvant behandelt, weniger als 8% erhielten lediglich eine Radiotherapie, die meisten unter ihnen entweder vor dem oben genannten Konsensus oder infolge ihres schlechten Allgemeinzustands.

Die Lokalrezidivrate im gesamten Kollektiv lag bei 20%, bei aktuarischer Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analyse waren nach 5 Jahren 75% der Patienten lokalrezidivfrei. Die Diagnose eines lokalen Rezidivs erfolgte im Median 20 Monate postoperativ. Über die Hälfte der Lokalrezidivpatienten zeigte ein präsakrales Tumorrezidiv. Nur insgesamt 15% aller Rezidive waren in kurativer Intention behandelbar, die mediane Überlebenszeit ab der Diagnose eines Rezidivs betrug 11 Monate.

Die Metastasenrate im Kollektiv betrug 39%, die aktuarische Auswertung ergab eine Metastasenfreiheit nach 5 Jahren bei 56% der Patienten. Bevorzugte Metastasierungsorte waren die Leber (60% aller Metastasenpatienten) und die Lunge (42%).

Insgesamt 57% der beobachteten Patienten zeigten im Verlauf der Nachbeobachtung keine weitere Krankheitsmanifestation, bei der Kaplan-Meier-Analyse wurde eine Krankheitsfreiheit nach 5 Jahren bei 53% der Patienten ermittelt. Unter den Patienten mit einem Krankheitsprogress dominierten Patienten mit Metastasierung bzw. gleichzeitigem lokalen und systemischen Rezidiv. Ein alleiniges Lokalrezidiv war nur bei 4% der Patienten zu finden.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben des analysierten Kollektivs lag bei 57%; verglichen mit 85% bei einem vergleichbaren gesunden Kollektiv bedeutet dies eine Reduktion um 28% infolge des Rektumkarzinoms.

Die akuten Nebenwirkungen der adjuvanten Radiatio betrafen v.a. den Darm (10% WHO Grad 3-Nebenwirkungen) und z.T. die Haut (2% WHO Grad 3). Die Chemotherapie induzierte bei 2% der Patienten schwere Übelkeit und Erbrechen (WHO Grad 3) und bei 14% der Patienten eine Leukopenie < 3000 .

Zwei Patienten des Gesamtkollektivs (0,4%) verstarben an einem radiogen bedingten Ileus, zwei weitere (0,4%) entwickelten lebensbedrohliche, operativ akut zu versorgende

Ileuszustände. Die Gesamtrate an schweren (WHO Grad 3 und höher) Darm-Spätnebenwirkungen (Ileuszustände, Fisteln, radiogene Stenosen) lag bei knapp 5%, schwerere chronische Blasen- und Hautnebenwirkungen (WHO Grad 3) entwickelten sich bei 1,1% bzw. 0,7% der Patienten.

Die Lebensqualität der Patienten nach Abschluss der adjuvanten Behandlung wurde von den Hausärzten bei 65% als „gut“ bezeichnet, nur 8,3% der Patienten lebten demnach in „schlechter“ Qualität, eingeschränkt v.a. durch erneute Krankheitsmanifestationen.

Die genannten Quoten für Lokalrezidive, Metastasen und Krankheit insgesamt liegen erkennbar über den in der Literatur beschriebenen. Gründe hierfür sind in einer negativen Patientenselektion zu sehen, die durch eine selektive Zuweisung nicht aller UICC II und III- (wie in den Studien), sondern nur besonders lokalrezidivgefährdeter Patienten erfolgt sein dürfte. Einer groben Schätzung zufolge sind u.U. weniger als 50% der zwischen 1.4.93 und 31.3.98 primär diagnostizierten Rektumkarzinompatienten der Stadien UICC II und III tatsächlich adjuvant nachbehandelt worden. Auch das Miteinbeziehen besonders alter Patienten sowie von M1-Patienten nach kurativer Foliaresektion bedingten verglichen mit den meisten Studien eine schlechtere Ausgangssituation.

Da die Operation und der individuelle Chirurg als wichtigste Faktoren in der Primärbehandlung des Rektumkarzinoms anzusehen sind, ist die überwiegend durchgeführte Standardchirurgie an vielen verschiedenen, auch kleineren Krankenhäusern, ohne Einsatz einer TME als eher ungünstig einzuschätzen.

Die Nebenwirkungsraten der adjuvanten Therapie liegen im Rahmen der Literaturangaben oder sogar etwas darunter, was auf verbesserte und schonendere Bestrahlungstechniken sowie den Verzicht auf sehr mutagene und toxische Zytostatika wie z.B. MeCCNU in den letzten Jahren zurückgehen dürfte.

Die vorliegende Lokalrezidivrate nach adjuvanter Radiochemotherapie liegt niedriger als die in der Literatur beschriebenen Raten nach alleiniger (Standard-)chirurgie, was den Wert der postoperativen adjuvanten Therapie bei der Verhinderung eines Lokalrezidivs unterstreicht.

Neue Operationsmethoden wie die TME könnten in Zukunft jedoch für eine noch deutlich verbesserte lokale Kontrolle sorgen. Inwieweit die adjuvante Behandlung dann aufrecht

erhalten wird, ob sich evtl. ein neoadjuvantes Therapieregime durchsetzt und ob eine zusätzliche Strahlen- und Chemotherapie dann überhaupt noch Vorteile bringt, wird derzeit noch in klinischen Studien erforscht.

F. Anhang

Anhang A: Erfasste Items pro Patient

1. Patienten-Identifikation

- Patienten-Nr.
- Klinik-Nr.
 - 1 – 6 für die verschiedenen Kliniken
- Geburtsdatum
- Geschlecht
 - 1 = männlich
 - 2 = weiblich

2. Allgemeine Merkmale

- Tumorsitz (in cm ab ano)
- UICC-Stadium
 - 1. I
 - 2. II
 - 3. III
 - 4. IV
- TNM-Stadium (T): 1,2,3,4
- TNM-Stadium (N): 0,1,2,3,X
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- TNM-Stadium (M): 0,1,X
- Staging
 - 1. CT
 - 2. Endosono
 - 3. Spiegelung
 - 4. Röntgen-Kontrast-Untersuchung
 - 5. Sonstiges
- Histologie
 - 1. Adeno-Ca, auch muzinös
 - 2. Andere
- Grading
 - 1. I
 - 2. II
 - 3. III
 - 4. IV (anaplastisch)
- Resektionsgrad
 - 0 = in sano
 - 1 = mikroskopisch non-in-sano
 - 2 = makroskopisch non-in-sano
 - 3 = „knapp“ in sano (freier Sicherheitsaum < 5 mm)

- Sacrum-Infiltration
 0. Nein
 1. Ja
- Harnblasen-Infiltration
 0. Nein
 1. Ja
- Patient im Rahmen einer Studie behandelt ?
 0. Nein
 1. Ja (Ulmer Studie)

3. Operationsmerkmale

- Operationsdatum
- Operationstyp
 1. Anteriore Resektion
 2. Abdomino-perineale Extirpation
 3. Hartmann-Situation
 4. Proktokolektomie nach Rektum-Ca infolge C. ulcerosa, Polyposis intestini, o.ä.
 5. Anderes, z.B. transanale Tumorabtragung
- Totale mesorektale Exzision
 1. Ja, explizit mit „TME“ angegeben
 2. Möglicherweise nach OP-Bericht erfolgt
 3. Nein oder nicht ermittelbar
- Komplikationen
 0. komplikationslos/unbedeutend
 1. post-OP Wundheilungsstörungen
 2. post-OP Anastomoseninsuffizienz
 3. post-OP Fistelbildung
 4. post-OP Infektionen
 5. post-OP Sonstiges (auch Abszeß)
 6. intra-OP Tumoreröffnung

4. Adjuvante Behandlung (allgemein)

- Postoperative Radio-Chemotherapie
 1. Typischer Verlauf
 2. Atypischer Verlauf
- RChT-Behandlungsregime
 0. keine Chemotherapie erhalten
 1. 4-6 Wo post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, wdh. mit Tag 28
 2. 4-6 Wo post-OP Beginn RT mit 2/4 Zyklen ChT simultan, wdh. mit Tag 28
 3. 4-6 Wo post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen, Dosissteigerung, Abstand 21 Tage
 4. NCI-Empfehlung 2/6 Zyklen ChT vor RChT, simultan dosisreduziert
 5. Behandlung nach Ulmer Studie
 6. Sonstiges Vorgehen
- Abweichungen vom Protokoll (nicht medizinisch bedingt)
 0. Nein
 1. Ja

5. Strahlentherapie

- Datum Bestrahlungsbeginn
- Datum Bestrahlungsende
- Verlauf Radiotherapie
 0. normal
 1. Unterbrechung
 2. Abbruch
- Tage Unterbrechung (Summe)
- Planung
 1. CT-gestützt (individuell 3D)
 2. CT-gestützt (individuell 2D)
 3. Konventionell (Simulator)
- Lagerung bei der Bestrahlung
 1. Bauchlage
 2. Rückenlage
- Bestrahlungstechnik
 1. 3-Felder-Box
 2. 4-Felder-Box
 3. Gegenfelder
 4. Sonstiges
- Feldgrenzen
 1. Obere Feldgrenze LWK 4/5 bzw. oberhalb LWK 5
 2. Obere Feldgrenze LWK 5/S 1 bzw. unterhalb LWK 5
 3. Untere Feldgrenze oberhalb Sitzbein(unterkante)
 4. Untere Feldgrenze unterhalb Sitzbeinunterkante
 5. Dorsale Feldgrenze Sacrum-Hinterkante
 6. Dorsale Feldgrenze Sacrum-Mitte
 7. Ventrale Feldgrenze Symphysen-Hinterkante
 8. Ventrale Feldgrenze Symphysen-Vorderkante
- Feldlänge
- Feldbreite appa
- Feldbreite lateral
- Winkel lateral rechts
- Winkel lateral links
- Bestrahlungsdosis (Gesamtdosis **ohne** Boost)
- Bestrahlungsdosis (Einzeldosis)
- Fraktionen pro Woche
- Normierung auf
 1. Referenzpunkt
 2. Maximum
 3. Isozentrum
- Volumen des ZV (Referenzisodose)
- Min im ZV
- Max im ZV
- Median im ZV
- Volumen Blase
- Min im Blasenvolumen
- Max im Blasenvolumen
- Median im Blasenvolumen
- Volumen Dünndarm

- Min im Dünndarmvolumen
- Max im Dünndarmvolumen
- Median im Dünndarmvolumen
- Boostdosis gesamt
- Einzeldosis Boost
- Lagerung bei der Boostbestrahlung
 1. Bauchlage
 2. Rückenlage
- Bestrahlungstechnik Boost
 1. 3-Felder-Box
 2. 4-Felder-Box
 3. Gegenfelder
 4. Sonstiges
- Feldlänge Boost
- Feldbreite Boost appa
- Feldbreite Boost lateral
- Winkel Boost lateral rechts
- Winkel Boost lateral links
- Volumen Boost
- Zahl der Verifikationsaufnahmen appa (als Routinekontrolle)
- Zahl der Verifikationsaufnahmen lateral (als Routinekontrolle)
- Anzahl angeordneter Korrekturen
- Zahl der Verifikationsaufnahmen appa (nach Korrekturen als Wiederholung, aber auch als Wiederholung aus anderen Gründen (WH nach Lagerungsüberprüfung, techn. Probleme))
- Zahl der Verifikationsaufnahmen lateral (s.o.)
- Zahl der zusätzlich durchgeführten Simulationskontrollen (außer Erstsimulation und gegebenenfalls erster Boostsimulation)

6. Chemotherapie

- Beginn der Chemotherapie (Datum)
- Ende der Chemotherapie (Datum)
- Verlauf Chemotherapie
 0. normal
 1. Unterbrechung
 2. Abbruch
- Chemotherapie-Regime (falls wechselnd, Regime unter der RT angeben !)
 1. 5-FU/Folinsäure
 2. 5-FU/Folinsäure/Levamisol
 3. 5-FU mit anderer Kombination
 4. 5-FU allein
 5. Andere Behandlung
- Chemotherapieapplikation
 1. Bolusapplikation
 2. Kurzinfusion (ca. 2h)
 3. über 12 h (Variante Ansbach der Dauerinfusion)
 4. Dauerinfusion (z. B. über 24 h)
- Dosis 5-FU/m_ (falls Dosisreduktion während RT, diese Dosis angeben !)
- Dosis Folinsäure/m_

- Zahl der Tage pro Zyklus
- Tag der Zykluswiederholung (z.B. Tag 28)
- Zahl der Zyklen insgesamt
- Zahl der Zyklen simultan zur Strahlentherapie

7. Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie

- Nebenwirkungen Darm
 - 0 = keine
 - 1 = WHO/EORTC Grad 1
 - 2 = WHO/EORTC Grad 2
 - 3 = WHO/EORTC Grad 3
 - 4 = WHO/EORTC Grad 4
 - 5 = Tod
- Nebenwirkungen Übelkeit/Erbrechen
 - 0 = keine
 - 1 = WHO/EORTC Grad 1
 - 2 = WHO/EORTC Grad 2
 - 3 = WHO/EORTC Grad 3
 - 4 = WHO/EORTC Grad 4
 - 5 = Tod
- Nebenwirkungen Blase
 - 0 = keine
 - 1 = WHO/EORTC Grad 1
 - 2 = WHO/EORTC Grad 2
 - 3 = WHO/EORTC Grad 3
 - 4 = WHO/EORTC Grad 4
 - 5 = Tod
- Nebenwirkungen Haut
 - 0 = keine
 - 1 = WHO/EORTC Grad 1
 - 2 = WHO/EORTC Grad 2
 - 3 = WHO/EORTC Grad 3
 - 4 = WHO/EORTC Grad 4
 - 5 = Tod
- Nebenwirkungen Herz (vornehmlich durch CT)
 - 0. keine
 - 1. Angina pectoris
 - 2. Herzinfarkt
 - 3. Herztod
 - 4. Sonstiges
- Nebenwirkungen Blutbild (vornehmlich durch CT)
 - 0. keine
 - 1. Leukopenie < 3000
 - 2. Thrombopenie < 50000
 - 3. Anämie Hb < 8

8. Verlauf der Patienten

- aktueller Patientenstatus
 1. lebt ohne Rezidiv
 2. lebt mit Lokalrezidiv
 3. lebt mit Fernmetastasen
 4. lebt mit Lokalrezidiv und Fernmetastasen
 5. tot interkurrent (nicht tumorbedingt und ohne Tumor)
 6. tot interkurrent (nicht tumorbedingt mit Tumor)
 7. tot tumorbedingt Lokalrezidiv
 8. tot tumorbedingt Fernmetastasen
 9. tot tumorbedingt Lokalrezidiv und Fernmetastasen
 10. tot therapiebedingt
- Todesdatum
- Datum der letzten strahlentherapeutischen Untersuchung („last seen / RT“)
- Datum der letzten Kontrolluntersuchung („last seen“)
- Lebensqualität des Patienten nach der Strahlentherapie (1)
 1. Gut bis sehr gut
 2. Mäßig
 3. Schlecht bis sehr schlecht
- Lebensqualität des Patienten nach der Strahlentherapie (2)
 0. keine Einschränkung durch Tumorerkrankung oder Therapie
 1. Einschränkung durch OP-Folge
 2. Einschränkung durch Strahlentherapiefolge
 3. Einschränkung durch Chemotherapiefolge
 4. Einschränkung durch Lokalrezidiv
 5. Einschränkung durch Metastasen
- Lokalrezidiv
 0. Nein
 1. Ja
- Lokalrezidivdatum
- Lokalrezidivlokalisierung
 1. Präsacral
 2. Sacrum
 3. Anastomose
 4. Anderswo im Becken
 5. Sonstige Lokalisation, z.B. Rima ani
- Salvage-Therapie (1)
 0. keine erhalten
 1. Kurativ
 2. Palliativ
- Salvage-Therapie (2)
 1. OP
 2. RT
 3. OP+RT
 4. OP+RT+CT
 5. CT
 6. RT+CT
 7. OP+CT
 8. Anus-praeter-Anlage (palliativ)
 9. Schmerztherapie (palliativ)

- Fernmetastasen
 0. Nein
 1. Ja
- Datum des Auftretens von Fernmetastasen
- Lokalisation der Fernmetastasen
 1. Lymphknoten (paraaortal)
 2. Lymphknoten anderswo (außerhalb des Beckens und nicht paraaortal, z.B. inguinal)
 3. Leber
 4. Lunge
 5. Gehirn
 6. Peritoneum
 7. Weichteile
 8. Ossär
 9. Anderswo / generalisiert

9. Spätnebenwirkungen der RT (mind. 9 Monate nach Therapie)

- Datum der erstmaligen Dokumentation (Darm)
- Schweregrad WHO/EORTC
- Datum der erstmaligen Dokumentation (Blase)
- Schweregrad WHO/EORTC
- Datum der erstmaligen Dokumentation (Haut)
- Schweregrad WHO/EORTC
- Datum der erstmaligen Dokumentation (anderswo, Benennung)
- Schweregrad WHO/EORTC

Anhang B: An die nachbetreuenden Ärzte versendete Nachsorgebögen:

(1) Fragebogen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie

(2) Fragebogen zum weiteren Krankheitsverlauf der Patienten

(1) Fragebogen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie nach Rectum-Ca:

Patient: _____ Geb.-Datum: _____

OP-Datum: _____

Beginn der Chemotherapie: _____ Ende: _____

Konnte geplante Chemotherapie vollständig durchgeführt werden? _____

Gab es eine Unterbrechung? ja () nein () Einen Abbruch? ja () nein ()

Zahl der insgesamt verabreichten Zyklen: _____ Abstand der Zyklen: _____ Tage

Welche Substanzen wurden eingesetzt und in welcher Dosis (pro m₂)? _____

Gab es Nebenwirkungen der Chemotherapie? _____

(2) Fragebogen zum weiteren Krankheitsverlauf der Patienten:

Name: _____ Vorname: _____

Geb.-Datum: _____ Wohnort: _____

Ggf. verstorben am: _____

Wann war der letzte Vorstellungstermin bei Ihnen ? _____

Gab es ein Lokalrezidiv ? Ja _____ Nein _____

Wenn Ja, wo ? - Anastomose _____

- präsakral _____

- sakral _____

- anderes _____

Wenn Ja, wann ? _____

Nur bei Lokalrezidiv:

Gab es eine anschließende Rezidivtherapie ? Ja _____ Nein _____

Wenn Ja, welche ? - OP _____

- Chemo _____

- Bestrahlung _____

- anderes _____

Wenn Ja, wann ? _____

Gab es Anhalt für Fernmetastasen ? Ja _____ Nein _____

Wenn Ja, wo ? _____

Wenn Ja, wann ? _____

Gab es Spätnebenwirkungen der Bestrahlung ? Ja _____ Nein _____

Wenn Ja, wo ?

- Darm _____

- Blase _____

- Haut/Fettgewebe _____

Bitte in
Grad
0 bis 5
an-
geben

Bei verstorbenen Patienten, war die Todesursache tumorbedingt ?

Ja _____ Nein _____

Wenn Ja, wegen Lokalrezidiv _____

Metastase _____ beidem _____

Lebensqualität nach der Strahlentherapie: Gut - mäßig - Schlecht

reduziert durch: Strahlentherapie-Nebenwirkung _____ Lokalrezidiv _____

Metastasen _____ Sonstiges _____

G. Literaturverzeichnis:

1. Arnaud J.P., Nordlinger B., Bosset J.F., Boes G.H., Sahmoud T., Schlag P.M., Pene F.
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
2. Bagatzounis A., Willner J., Oppitz U., Flentje M.
The postoperative adjuvant radiation therapie and radiochemotherapie for UICC stage II and III rectal cancer
Strahlenther Onkol 2000; 176: 112-117
3. Boulis-Wassif S., Gerard A., Loygue L. et al.
Final results of a rondomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil followed by radical surgery
Cancer 1984; 53: 1811-1818
4. Braun L.
Das Rektumkarzinom, Analyse der 10-Jahre-Ergebnisse
Zbl Chirurgie 1991; 116: 453-460
5. Dahlberg M., Glimelius B., Pählman L.
Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy
Ann Surg 1999; 229: 493-497
6. Douglass H.O., Stablein D.
Ten-year-follow-up of first generation surgical adjuvant studies of the gastrointestinal tumor study group (GITSG)
Salmon S.E. (ed) Adjuvant therapy of cancer VI. Proceedings of the Sixth International Conference on the adjuvant therapy of cancer
Philadelphia 1990; 405-415
7. Dutch ColoRectal Cancer Group: Kapiteijn E., Klein Kranenbarg E., Steup W.H. et al.
Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer
Eur J Surg 1999; 165: 410-420
8. Eble M. J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannemacher M.
Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal cancer
Radiother Oncol 1998; 49: 169-174
9. Ensminger W.D., Gyves J.W.
Regional cancer chemotherapy
Cancer Treat Rep 1984; 68: 101-115

10. Fielding L.P., Arsenault P.A., Chapuis P.H., Dent O., Gatright B., Hardcastle J.D., Hermanek P., Jass J.R., Newland R.C.
Clinicopathological staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT)
J Gastroenter Hepatol 1991; 6: 325-344
11. Fietkau R., Dunst J., Klautke G. et al.
Kombinierte Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper 17-1A und Radiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom
Strahlenther Onkol 1997; 173: 549 (abstract)
12. Fisher B., Wolmark N., Rockette H., Redmond C. et al.
Postoperative adjuvant chemotherapie or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01
J Nat Cancer Inst 2, 1988; 80: 21-29
13. Forschungsgruppe Onkologie gastrointestinaler Tumoren (FOGT): Link K.H., Staib L., Bernhart H., Kreuser E.D., Suhr P., Röttinge E., Beger H.G.
Akzeptanz und Toxizität der postoperativen adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen: Zwischenbericht der FOGT1- und FOGT2- Studie Onkologie
Int J for Cancer Research and Treatment 1997; 20
14. Frykholm G.J., Glimelius B., Pählman L.
Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects
Dis Colon Rectum 1993; 36: 564-572
15. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)
Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma
N Engl J Med 1986; 312: 1465-1472
16. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)
Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer
N Engl J Med 1986; 315: 1294-1295
17. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG): Radiation therapy and flourouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum
J Clin Oncol 1992; 7: 549-557
18. Gerard A., Berrod J.L., Pene F. et al.
Interim analysis of a phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma
Cancer 1985; 55: 2373-2379
19. Gilbertsen V. A.
Adenocarcinoma of the rectum
Ann Surg 1960; 151: 340-348
20. Goes R.N., Beart R.W., Simons A.J., Gundersson L.L., Grado G., Streeter O.
Use of brachytherapie in management of locally recurrent rectal cancer
Dis Colon Rectum 1997; 40: 1177-1179

21. Heald R.J., Karanjia N.D.
Results of radical surgery for rectal cancer
World J Surg 1992; 16: 848-857
22. Hermanek P., Gall F.P., Altendorf A.
Lokalrezidive nach Rektumkarzinom – Entstehung, Diagnose, Prognose
Langenbecks Arch Chir 1982; 356: 289-298
23. Hermanek P., Wiebelt H., Staimmer D. et al. and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC)
Prognostic factors of rectum carcinoma. Experience of the german multicenter study SGCRC
Tumori 1995; 81: 60-64
24. Hermanek P., Junginger Th., Hossfeld D.K., Müller R.P., Fölsch U.R.
Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren
Dtsch. Ärzteblatt 1999; 96: 698-700
25. Higgins G.A., Conn J.H., Jordan P.H., Humphrey E.W. et al.
Preoperative radiotherapy for colorectal cancer
Ann Surg 1975; 181: 624
26. Hohenberger W., Hermanek P.
Weite des aborals Sicherheitsabstandes bei anteriorer Rektumresektion
In: Gall F.P., Zirngibl H., Hermanek P. (Hrsg.)
Das kolorektale Karzinom. Kontroverse Fragen, neue Ergebnisse
W. Zuckschwerdt Verlag, München 1989: 161-174
27. Hölzel D., Klamert A., Schmidt M.
Krebs-Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse
W. Zuckschwerdt Verlag, München 1996
28. Hyams D.M., Mamounas E.P., Petrelli N., Rockette H., Jones J., Wieland H.S., Deutsch M., Wickerham L., Fisher B., Wolmark N.
A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03
Dis Colon Rectum 1997; 40: 131-139
29. Interdisziplinäres Symposium über Kolon- und Rektumkarzinome
Universität Ulm, November 1995
30. Junginger T., Hossfeld D.K., Sauer R.
Aktualisierter Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen vom 01.07.1998
Dtsch. Ärzteblatt 1999; 96: 698-700
31. Kapiteijn E. et al. for The Dutch Colorectal Cancer Group
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer
N Engl J Med 2001; 345: 638-646

32. Köckerling F., Reymond M.A., Altendorf-Hofmann A. et al.
Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival
in rectal cancer
J Clin Oncol 1998; 16: 324-329
33. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al.
Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma
N Engl J Med 1991; 324: 709-715
34. Link K.H., Staib L., Schatz M., Suhr P., Röttinger E., Beger H.G.
Adjuvant radiochemotherapy – what ist the patients benefit ?
Langenbecks Arch Surg 1998; 383: 416-426
35. Lundby L., Jensen V.J., Overgaard J., Laurberg S.
Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer
Lancet 1997; 350: 564
36. Lupattelli M., Maranzano E., Trancanelli V., Belsanti V., Pinaglia D., Beneventi S.,
Latini P.
Adjuvant radiochemotherapy in cancer of the rectum treated with radical surgery
and with high risk of recurrence. Preliminary results of a prospective study
Radiol Med (Torino) 1998; 95: 86-92
37. MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J.
Mesorectal excision for rectal cancer
Lancet 1993; 341: 457-460
38. Marsh P.J., James R.D., Schofield P.F.
Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results
of a prospective, randomized trial
Dis Colon Rectum 1994; 37: 1205-1214
39. McCall J.L., Cox M.R., Wattchow D.A.
Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer
Int J Colorectal Dis 1995; 10: 126-132
40. Mohiuddin M., Lingareddy V., Rakinie J., Marks G.
Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultra high doses
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1159-1163
41. National Cancer Institute
Clinical Announcement adjuvant therapy for rectal cancer
March 14, 1991
42. NIH Consensus Conference
Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer
JAMA 1990; 264: 1444-1450
43. O'Connell M.J., Martenson M.A., Wieand H.S. et al.
Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion
fluoruracil with radiation therapy after curative surgery
New Engl J Med 1994; 331: 502-507

44. Pählman L., Glimelius B.
Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma
Acta Chir Scand 1984; 150: 331-335
45. Pählman L., Glimelius B.
Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma
Ann Surg 1990; 211: 187-195
46. Pearlman N. et al.
Pelvic and sacropelvic exenteration for locally advanced or recurrent
anorectal cancer
Arch Surg 1987; 122: 537-548
47. Pearlman N.
Surgery for pelvic recurrences
In: Cohen A., Winawor S. Cancer of the colon, rectum and anus 1995
48. Perez C.A., Brady L.W.
Principles and practice of radiation oncology
Third Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
49. Petersen S., Hellmich G., Baumann M., Henke T., Ludwig K.
Präoperative Kurzzeitbestrahlung in der chirurgischen Behandlung des Rektum-
Karzinoms. Langzeitergebnisse einer prospektiv-randomisierten Studie
Chirurg 1998; 69: 759-765
50. Pichlmaier H., Hossfeld D.K., Sauer R.
Konsensus der CAO, AIO, ARO zur adjuvanten Therapie bei Colon- und
Rektumkarzinom vom 11.03.1994
Chirurg 1994; 65: 411-412
51. Porter G.A., Soskolne C.L., Yakimets W.W., Newman S.C.
Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer
Ann Surg 1998; 227: 157-167
52. Renz-Polster H., Braun J.
Basislehrbuch Innere Medizin
Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 1. Auflage 2000
53. Rich T., Gundersson L.L., Lew R. et al.
Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery
Cancer 1984; 52: 1317
54. Rödel C., Fietkau R., Keilholz L., Grabenbauer G.G., Kessler H.,
Martus P., Sauer R.
The acute toxicity of the simultaneous radiochemotherapy of rectal carcinoma
Strahlenther Onkol 1997; 173: 415-421
55. Rödel C., Hohenberger W., Sauer R.
Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms. Aktueller Stand.
Strahlenther Onkol 1998; 174: 497-503

56. Rödel C., Schick C., Raab R. et al.
Prospectively randomized trial of preoperative versus postoperative radiochemotherapy for adjuvant rectal cancer: first results regarding surgical morbidity and toxicity of (neo-)adjuvant treatment
Eur J Surg Oncol 1998; 24: 208 (abstract)
57. Sack, Thesen
Bestrahlungsplanung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998
58. Sauer R., Rödel C.
Moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms: Sind adjuvante Maßnahmen notwendig? Multimodale Therapie beibehalten
Deutsches Ärzteblatt 1997; 39: 2542
59. Scherer E., Sack H.
Strahlentherapie; Radiologische Onkologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4. Auflage 1996
60. Schmiegel W. (AGO/DGVS), Drings P. (DKG), Petrasch S. (AGO/DGVS), Porschen R. (AGO/DGVS), Schmoll H.J. (AIO)
Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ISTO (Informationszentrum für Standards in der Onkologie), November 1999
61. Schumpelick V., Bleese N.M., Mommsen U.
Chirurgie
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 4. Auflage 1999
62. Schweiger M., Altendorf A., Rottler H.
Die chirurgische Therapie des Lokalrezidivs
In: Das Rektumkarzinom: Geschichte, Epidemiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie. Hrsg.: Gall F.P., Hermanek P., Schweiger M.
Perimed, Erlangen, 1982: 122
63. Swedish Rectal Cancer Trial
Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer
N Engl J Med 1997; 336: 980-987
64. Tepper J.E., O'Connell M.J., Petron G.R. et al.
Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114
J Clin Oncol 1997; 15: 2030-2039
65. Tveit K.M., Guldvog I., Hagen S. et al.
Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluoruracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer
Br J Surg 1997; 84: 1130-1135

66. Willett C.G., Badizadegan K., Ancukiewicz M., Shellito P.C.
Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer
Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?
Dis Colon Rectum 1999; 42: 167-173

67. Wolmark M., Wieland H.S., Hyams D.M., Colangelo L., Dimitrov N.V., Romond E.H., Wexler M., Prager D., Cruz A.B., Gordon P.H., Petrelli N.J., Deutsch M., Mamounas E., Wickerham D.L., Fisher E.R., Rockette H., Fisher B.
Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02
J Nat Cancer Inst 2000; 92: 388-396

Herrn Prof. Dr. med. M. Flentje, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Herrn Oberarzt Dr. Wulf danke ich für die unermüdliche Hilfe bei allen inhaltlichen und organisatorischen Fragen und für seine vielen wertvollen Anregungen zur Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Den Chefs der beteiligten Kliniken danke ich für das Bereitstellen der Patientenunterlagen und die Möglichkeit der Einsichtnahme und Auswertung.

Herrn A. Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg danke ich für die Hinweise und Anregungen bezüglich der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Herrn Dr. Mäder vom Tumorregister der Universität Würzburg danke ich ebenfalls für die Beratung bezüglich der epidemiologischen Fragen in vorliegender Dissertation.

Meinem Vater, Ulrich van Aaken und meinem Bruder, Gerrit van Aaken danke ich ganz besonders für die Hilfe und Unterstützung bei computertechnischen Fragen.

LEBENS LAUF:

Persönliche Daten:

Name: van Aaken
Vorname: Claas
Geburtsdatum: 27.09.1975
Geburtsort: Mönchengladbach
Eltern: Ulrich und Renate van Aaken, geb. Schnieders
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: röm. – kath.
Wohnung: Hebelstrasse 11, 79104 Freiburg im Breisgau

Schulbildung:

1982-1986 Grundschulbesuch in Upgant-Schott und
Veitshöchheim
1986-1995 Matthias-Grünewald-Gymnasium Würzburg
30.06.95 Abitur

Berufsausbildung:

10/95 – 9/96 2 Semester Psychologie-Studium an der
Universität Würzburg
seit 10/96 Studium der Humanmedizin an der Universität
Würzburg
15.09.1998 Ärztliche Vorprüfung
31.08.1999 1. Staatsexamen
21.03.2002 2. Staatsexamen
23.05.2003 3. Staatsexamen

seit 01.09.2003 Tätigkeit als Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik Freiburg, Klinik für
Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter

Claas van Aaken