

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**

**- Prognosefaktoren und adjuvante Therapieregime (B) -**

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  
Karin Krämer  
aus Winterberg

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

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen lieben Eltern

**Postoperative adjuvante Therapie beim Rektumkarzinom  
- Prognosefaktoren und adjuvante Therapieregime -  
Inhaltsverzeichnis:**

Präambel	VI
<b>A. Einleitung</b>	<b>1</b>
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>B.</b>	<b>Eigene Erhebungen</b>	<b>17</b>
<b>1.</b>	<b>Patientengut und Statistik</b>	<b>17</b>
1.1.	<u>Auswahl der Patienten</u>	17
1.2.	<u>Statistische Methoden</u>	19
<b>2.</b>	<b>Deskription des Kollektivs</b>	<b>20</b>
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>Adjuvante Behandlungskonzepte der einzelnen Kliniken</u>	29
2.4.1.	<i>Klinik 1</i>	29
2.4.2.	<i>Klinik 2</i>	31
2.4.3.	<i>Klinik 3</i>	34
2.4.4.	<i>Klinik 4</i>	36
2.4.5.	<i>Klinik 5</i>	39
2.4.6.	<i>Klinik 6</i>	

2.5.	<u>Erhobene Daten zu den adjuvanten Behandlungskonzepten</u>	44
	2.5.1. Anteil Patienten mit Radiochemotherapie vs. alleinige Radiatio	44
	2.5.2. Beginn der Radiatio postoperativ	44
	2.5.3. Dauer der Radiatio	44
	2.5.4. Dosismittelwerte der Bestrahlung je nach Operationstyp	45
	2.5.5. Verlauf der Radiotherapie	45
	2.5.6. Verlauf der Chemotherapie	46
2.6.	<u>Nachbeobachtung</u>	46
<b>C.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>48</b>
<b>1.</b>	<b>Unterschiede im Patientengut der einzelnen Kliniken</b>	<b>48</b>
<b>2.</b>	<b>Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung</b>	<b>50</b>
2.1.	<u>Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung I: Bereich Pathologie</u>	50
	2.1.1. T-Stadium	50
	2.1.2. N-Stadium	51
	2.1.3. M-Stadium	52
	2.1.4. UICC-Stadium	52
	2.1.5. Grading	53
2.2.	<u>Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung II: Bereich Chirurgie</u>	54
	2.2.1. Resektionsgrad	55
	2.2.2. Operationstyp	55
	2.2.3. Durchführung einer totalen mesorektalen Exzision	56
2.3.	<u>Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung III: Bereich adj. Therapie</u>	56
	2.3.1. Verschiedene Regime der adjuvanten Radiochemotherapie	56
	2.3.2. Verlauf der adjuvanten Radiotherapie	58
	2.3.3. Verlauf der adjuvanten Chemotherapie	58
	2.3.4. Radiotherapeutische Parameter	58
	2.3.4.1. Gesamtdosis	58
	2.3.4.2. Bestrahlungsfelder	60
	2.3.4.3. Planungstyp	61
	2.3.4.4. Fraktionenzahl pro Woche	61
	2.3.4.5. Beginn der Radiotherapie postoperativ	61
	2.3.4.6. Dauer der Radiotherapie	62
2.4.	<u>Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung IV: Metastasierung</u>	62
2.5.	<u>Multivariates Modell zum Lokalrezidivfreien Intervall</u>	62

2.6.	<u>Zusammenfassung</u>	63
<b>3.</b>	<b>Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung</b>	<b>64</b>
3.1.	<u>Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung I: Bereich Pathologie</u>	64
	3.1.1. <i>T-, N- und M-Stadien</i>	64
	3.1.2. <i>UICC-Stadium</i>	65
	3.1.3. <i>Grading</i>	65
3.2.	<u>Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung II: Bereich Chirurgie</u>	65
3.3.	<u>Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung III: Bereich adj. Therapie</u>	66
	3.3.1. <i>Verschiedene Regime der adjuvanten Radiochemotherapie</i>	66
	3.3.2. <i>Verlauf der adjuvanten Chemotherapie</i>	68
	3.3.3. <i>Chemotherapeutische Parameter</i>	69
	3.3.3.1. <i>Verwendete Substanzen</i>	69
	3.3.3.2. <i>Dosis der Chemotherapeutika</i>	70
	3.3.3.2. <i>Applikationsweise der Chemotherapeutika</i>	71
	3.3.3.3. <i>Zeitlicher Beginn der Chemotherapie</i>	71
3.4.	<u>Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung IV: Lokalrezidive</u>	71
3.5.	<u>Multivariates Modell zum Metastasenfreien Intervall</u>	72
3.6.	<u>Zusammenfassung</u>	73
<b>4.</b>	<b>Krankheitsprogress</b>	<b>73</b>
4.1.	<u>Einflussfaktoren auf einen Krankheitsprogress</u>	73
4.2.	<u>Multivariates Modell zum Krankheitsfreien Intervall</u>	75
<b>5.</b>	<b>Gesamtüberleben</b>	<b>75</b>
5.1.	<u>Einflussfakt. auf das Gesamtüberleben I: Patientenbedingte Faktoren</u>	75
5.2.	<u>Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben II: Bereich Pathologie</u>	75
5.3.	<u>Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben III: Bereich Chirurgie</u>	77
5.4.	<u>Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben IV: Bereich adj. Therapie</u>	77
5.5.	<u>Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben V: Krankheitsrezidiv</u>	77
5.6.	<u>Multivariates Modell zum Gesamtüberleben</u>	79
5.7.	<u>Zusammenfassung</u>	79

<b>6.</b>	<b>Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie nach Kliniken</b>	<b>80</b>
6.1.	<u>relevante Akutnebenwirkungen in den einzelnen Kliniken</u>	80
6.2.	<u>relevante Spätnebenwirkungen in den einzelnen Kliniken</u>	81
	6.2.1. <i>Spätnebenwirkungen Darm Grad 3-5</i>	82
	6.2.2. <i>Spätnebenwirkungen Blase und Haut</i>	82
<b>D.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>83</b>
<b>1.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der Signifikanztests</b>	<b>86</b>
1.1.	<u>Patientenkollektiv</u>	86
1.2.	<u>pathologische Faktoren</u>	86
1.3.	<u>chirurgische Faktoren</u>	88
1.4.	<u>Parameter der adjuvanten Therapie</u>	89
<b>2.</b>	<b>Diskussion der therapeutischen Standards</b>	<b>92</b>
<b>3.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>94</b>
<b>4.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>94</b>
<b>E.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>96</b>
<b>F.</b>	<b>Anhang</b>	<b>99</b>
<b>G.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>107</b>

## **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 [35].

Die Mortalität des Rektumkarzinoms beläuft sich bei beiden Geschlechtern auf je ca. 10 Fälle/100000 Einwohner/Jahr [17].

### **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 [31].

Als Rektumkarzinom werden alle Tumoren innerhalb einer Distanz von 16 cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop, bezeichnet [9].

### **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 [44]:

### obligat:

- klinische Untersuchung inklusive digital-rektaler Untersuchung
- Rektoskopie mit Biopsie
- Koloskopie des gesamten Kolons oder Doppelkontrast-Einlauf. Bei hochgradig stenosierte 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><b>T – Primärtumor:</b></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><b>N – Regionale Lymphknoten</b> (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><b>M – Fernmetastasen:</b></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:

<b>UICC – Stadium:</b>			
<b>UICC I</b>	pT1/pT2	pN0	M0
<b>UICC II</b>	pT3/pT4	pN0	M0
<b>UICC III</b>	jedes pT	pN1/pN2/pN3	M0
<b>UICC IV</b>	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):

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

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% [43].

## 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 [45].

Bei beiden Verfahren kann die „Totale mesorektale Exzision“ nach Heald zur onkologischen Radikalität beitragen, wie niedrige Lokalrezidivraten mit dieser Technik bestätigen [15,23].

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 [12,13] und der NCCTG [21], 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 [27] und 1991 vom National Cancer Institute (NCI) der USA empfohlen [26]. Am 11.03.1994 wurde dieser Konsensus in Deutschland interdisziplinär von den chirurgischen, internistischen und strahlentherapeutischen Fachgesellschaften der Deutschen Krebsgesellschaft übernommen [33]. 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 [21,47]) 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 [19,38].

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

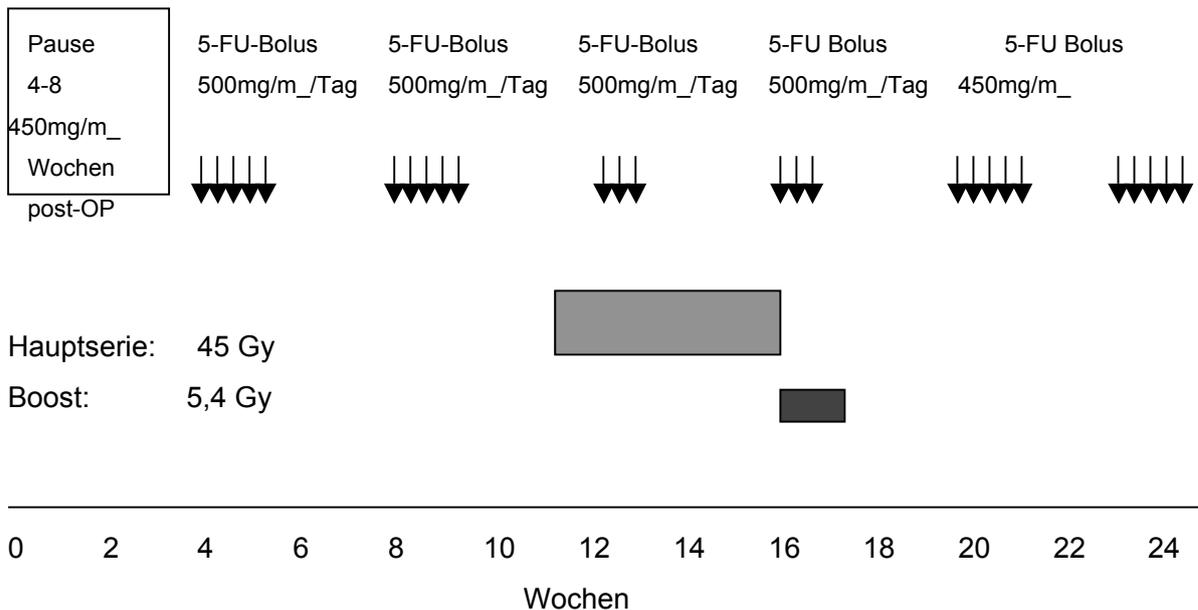


Abb. 5: Empfehlung des NCI zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom

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/m<sup>2</sup> oder niedrigdosiert mit 25 mg/m<sup>2</sup>, sowie z.T. in Kombination mit weiteren Substanzen, wie z.B. Levamisol und Interferon- $\gamma$  im Studienprotokoll der Ulmer Studie [10]).

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% [12,13].

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% [21].

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 [47].

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 [41,43]:

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 [6,8].

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) [21].

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 [28].

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 [47].

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 [22].

Die Akutnebenwirkungen sind reversibel, falls die biologische Toleranzdosis des jeweiligen Organs nicht überschritten wird [41,43].

Die radiogenen Spätnebenwirkungen sind im Bereich um 5% anzusiedeln [41,42] 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 [28].

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 [21].

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 [22].

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) [47].

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%) [29].

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 [16] (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) [12,13,21,47].

## **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. Die Häufigkeit von Lokalrezidiven nach alleiniger Operation liegt mit den üblichen Techniken (noch ohne TME) stadienabhängig zwischen 5 und 50% [24,36]. 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) [12,13,47].

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 [21]. Die norwegische Studie bestätigte 1997 diese Ergebnisse mit Senkung der Lokalrezidivrate von 30% (alleinige Operation) auf 12% bei Einsatz von kombinierter Radiochemotherapie [47].

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 [38].

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% [15,23].

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 [48].

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 [25]. 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 [43].

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 [48], und die Tveit-Studie belegte eine Abnahme der Metastasierung von 39% (nur OP) auf 33% durch adjuvante Radiochemotherapie [47].

Wenn sich bereits Fernmetastasen gebildet haben, bestehen in nur noch ca. 5% der Fälle Chancen, kurativ zu behandeln [18].

### 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 [44].

## **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 (in Arbeit A unter Abschnitt 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  $\alpha$ -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%.

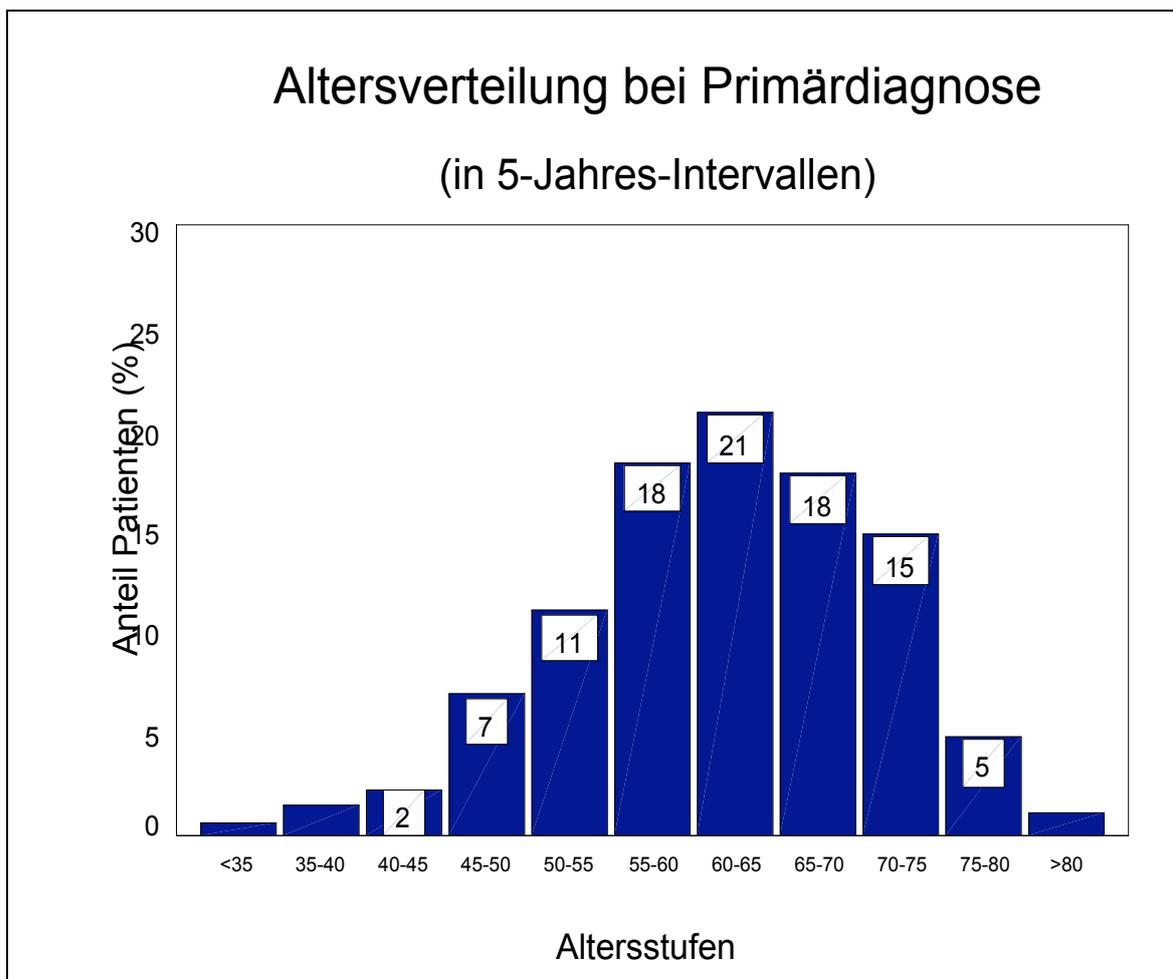


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten nach Altersstufen

### 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).

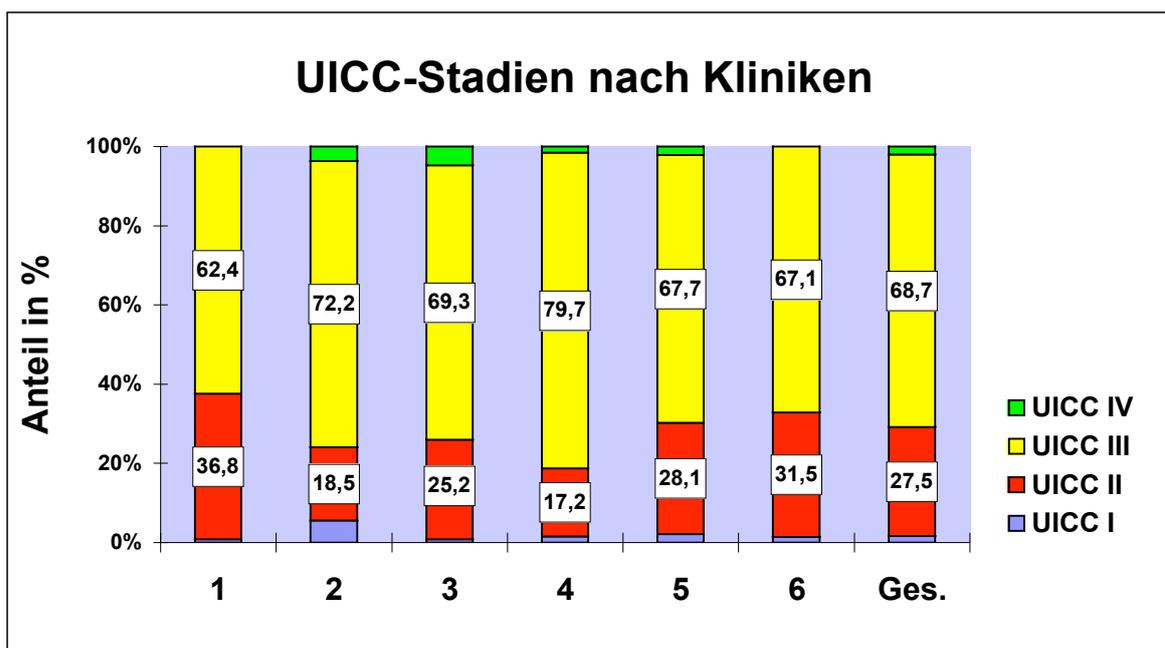


Abb. 8: UICC-Stadienverteilung in den einzelnen Kliniken

### 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).

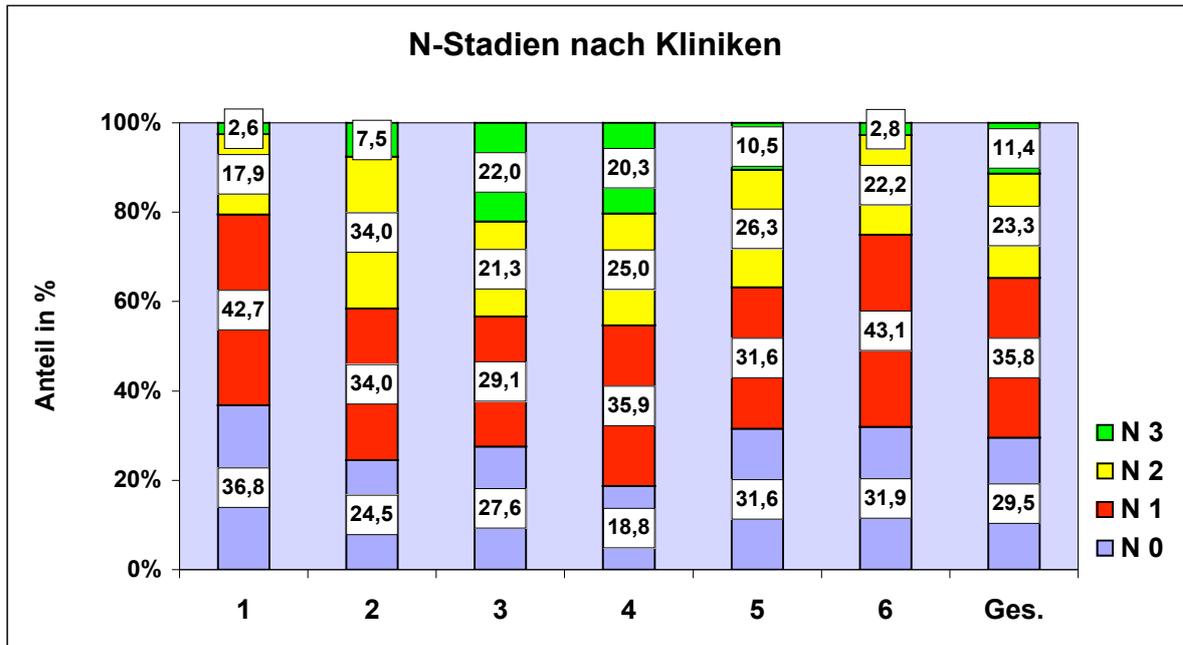


Abb. 9: N-Stadienverteilung in den einzelnen Kliniken

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):

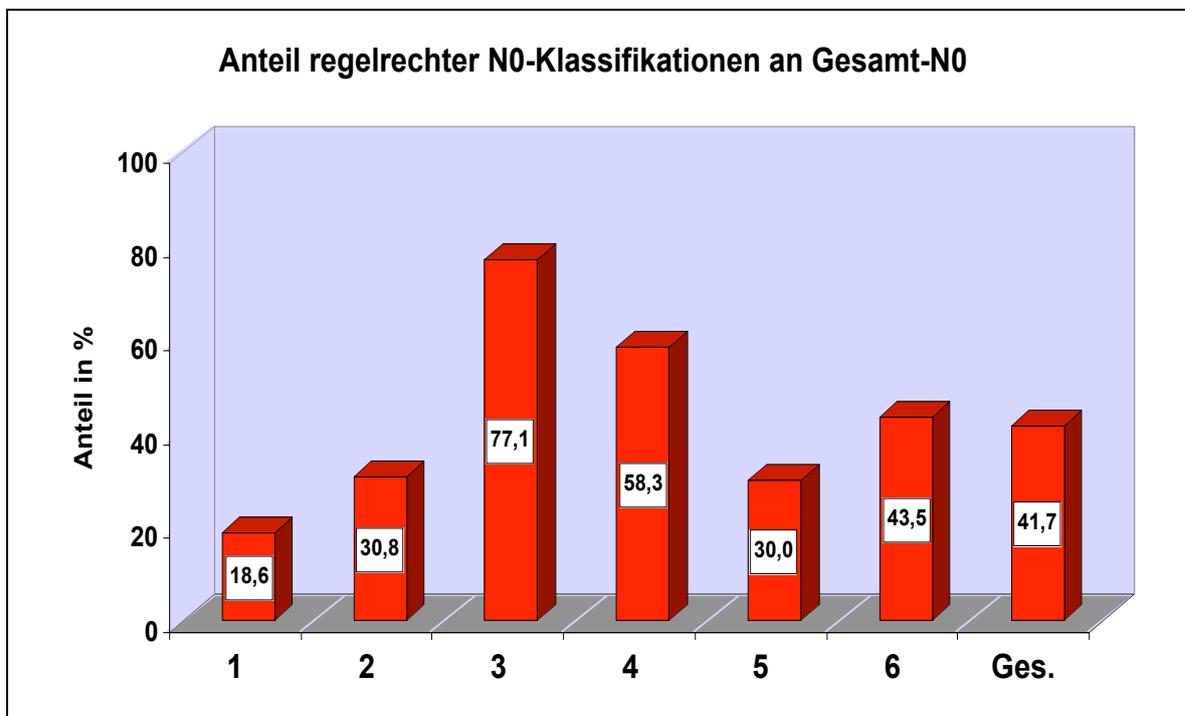


Abb. 10: Anteil regelrechter N0-Klassifikationen (mind. 12 LK untersucht) an Gesamt-N0 in den Kliniken

### 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).

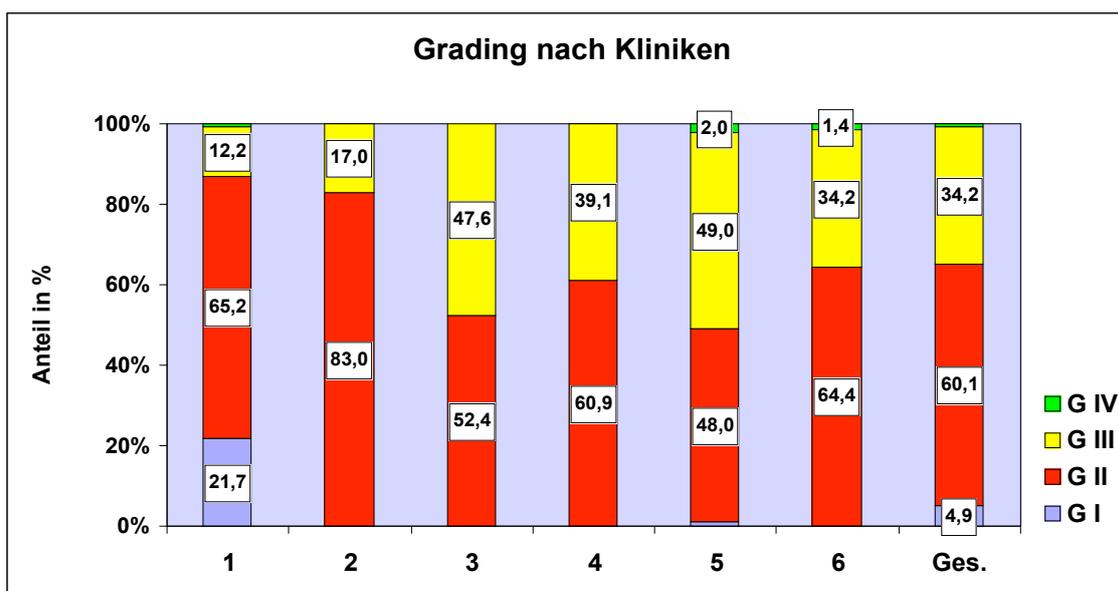


Abb. 11: Grading der Primärtumoren, getrennt nach Kliniken

## 2.3. Chirurgische Parameter

### 2.3.1. *Operationstypen*

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

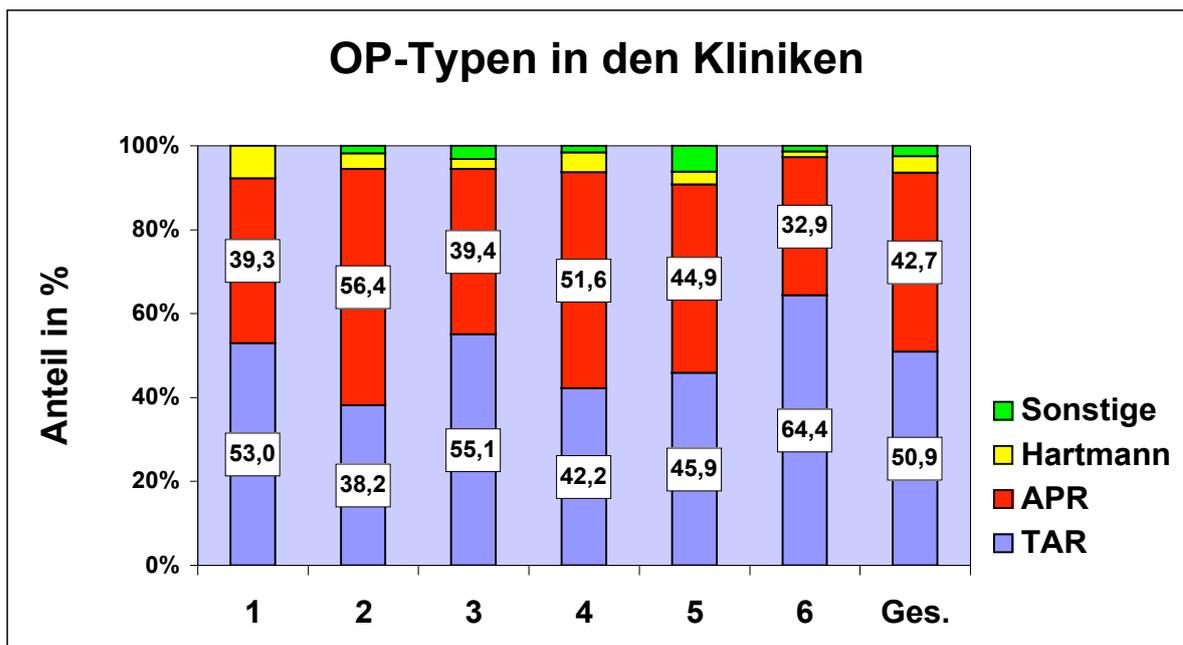


Abb. 12: OP-Typen in den einzelnen Kliniken

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. Adjuvante Therapiekonzepte der einzelnen Kliniken

### 2.4.1. *Behandlungskonzept Klinik 1:*

#### **Bestrahlungs- Planungssystem:**

- 1993 bis 1995: 2D-Schnittbildverfahren (System „OSS“)
  - Normierung: 100% (entsprechend 1,8 bzw. 2 Gy pro Sitzung) auf Referenzpunkt, in der Regel identisch mit Isozentrum
  - keine explizite Zielvolumeneinzeichnung durch den Arzt
- ab 1996: individuelle 3D-Planung (System „Helax“)
  - Normierung: 100% (entsprechend 1,8 Gy pro Bestrahlung) auf Referenzpunkt
  - anhand von 15-25 Schichten Konfiguration eines Zielvolumens durch den Arzt, desöfteren auch Definition von Risikoorganen wie Blase und Dünndarm
  - standardmäßige Ausgabe von Dosis-Volumen-Histogrammen

#### **Planungsablauf/ Planungskontrolle:**

- 1993 bis 1995:
  - konventionelle Lokalisation mit Feldkonfiguration und Festlegung der Blockpositionen
  - CT-Schnittbildserie, Schichtabstand 1cm
  - Erstellung des Bestrahlungsplans inklusive Überprüfung der Dosisverteilung in fünf Schichten (in der z-Ebene sowie bei +/- 4 cm und +/- 8 cm)
  - Ersteinstellung am Gerät
  - Feldkontrollaufnahmen: bei Ersteinstellung, routinemäßig ca. 6 weitere Aufnahmen pro Patient, außerdem nach Korrekturen
- ab 1996:
  - Vorlokalisation mit Festlegung einer z-Ebene
  - CT-Schnittbildserie in cm-Abstand zwischen LWK 4 und Perineum
  - Erarbeitung eines 3D-Bestrahlungsplans
  - Simulation zur Verifikation des geplanten Feldes unter Einsatz der Blöcke
  - Feldkontrollaufnahmen: bei Ersteinstellung, danach etwa wöchentlich; bei erforderlichen Korrekturen oftmals zunächst Kontrollsimulation, dann Feldkontrollen bei Wiedereinstellung am Gerät

**Technik:**

- Geräte: Linearbeschleuniger; nur 1993/1994 z.T. auch Telekobaltgerät für Boostbestrahlung
- Lagerung: bis November 1994 meist Rückenlage mit Knierolle (Hauptserie und Boost)  
ab Dezember 1994 standardmäßig Bauchlage mit Lochbrett (Hauptserie und Boost)

**- Feldgrenzen Hauptserie:**

ventral:	Symphysen-Hinterkante	dorsal:	Sakrum-Hinterkante
kranial:	LWK 4/5 (nach TAR) LWK 5 (APR)	kaudal:	Unterkante F. obturatorium (TAR) Perineum (APR)

- Blöcke: bis 1995 Verwendung von Standardblöcken, ab 1996 lateral individuelle Blockanfertigung, appa überwiegend Einsatz von individuellen Satellitenblenden

**- Bestrahlungstechnik Hauptserie:**

- bis November 1994 4-Felder-Box-Technik (0°, 90°, 180°, 270°)
- ab Dezember 1994 3-Felder-Box-Technik (0°, 100°, 260°)

**Bestrahlungsdosis:**

- in der Hauptserie ca. 45 Gy in Einzelfraktionen zu 2 Gy (bis Oktober 1994) bzw. danach 1,8 Gy
- 5 Fraktionen pro Woche
- Boostdosis: nach TAR i.d.R. bis 9 Gy Boost bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy; bei APR ggf. auch höherer Boost bis zu einer Gesamtdosis von 59,6 Gy

**Besonderheiten:**

- zu Zeiten der individuellen 3D-Planung auch für Boostserie Konfiguration eines neuen Boost-Zielvolumens mit eigenem Dosis-Volumen-Histogramm

**Chemotherapie:**

- durchgeführt auf strahlentherapeutischer Station
- meistverwendetes Protokoll:
  - Substanzen: 5-FU 420 mg/m<sup>2</sup>/Tag kombiniert mit Folinsäure 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag, 1993 noch Hochdosis-Folinsäureschema mit 370 mg/m<sup>2</sup>/Tag 5-FU und 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag Folinsäure
  - 6 Zyklen von je 5 Tagen mit Zyklusabstand 28 Tage
  - Zyklus 1 und 2 simultan zur Radiatio, beginnend ca. 4-6 Wochen post-OP, Zyklus 3-6 nach Bestrahlungsende
  - Applikation der Substanzen als Kurzinfusion über 3-4 Stunden

**Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- Diarrhoen unter Radiotherapie: Behandlung mit Loperamid (z.B. Imodium®)
- zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen unter der Chemotherapie: Einsatz v.a. von Alizaprid (z.B. Vergentan®)

**Nachsorge:**

- nach Bestrahlungsende etwa über ein halbes Jahr strahlentherapeutisch (in Einzelfällen auch wesentlich länger), dann Übergabe an weiterbehandelnde Stellen

*2.4.2. Behandlungskonzept Klinik 2:***Bestrahlungs- Planungssystem:**

- im gesamten Zeitraum individuelle 3D-Pläne (1993 bis Januar 1997: Philips System „OSS“, ab Februar 1997 „Pinnacle“-System)
  - schichtweises Einzeichnen von „Zielflächen“ in mehreren CT-Schichten
  - Abgleich mit der sich ergebenden Isodosenverteilung, Deklaration zumeist der 95%-Isodose zu der das Zielvolumen umschließenden Isodose
  - Dosierung auf einen Referenzpunkt (meist das Isozentrum), der in der Regel 1,8 Gy pro Einzelsitzung erhielt

### **Planungsablauf / Planungskontrolle:**

- Erstellung einer Serie von transversalen CT-Schnittbildern, Schichtabstand dabei jeweils ein Zentimeter
- Einsatz des Planungssystems zur Erarbeitung eines Bestrahlungsplans
- Feldüberprüfung am Simulator, dabei standardmäßige Dünndarmkontrastierung und Verwendung passender Blöcke zur individuellen Feldkonfiguration
- Feldkontrollaufnahmen am Linearbeschleuniger bei Neueinstellung und nach Änderungen der Bestrahlungstechnik standardmäßig, ansonsten auch routinemäßig in regelmäßigen Abständen

### **Technik:**

- Geräte: 1 Linearbeschleuniger
- Lagerung: nahezu immer Bauchlage mit Lochbrett

- Feldgrenzen Hauptserie:

ventral:	Symphysen- Hinterkante	dorsal:	Sakrum- Hinterkante
kranial:	LWK 5	kaudal:	Foramen obturatorium Unterkante (TAR), Perineum (APR)

- Blöcke: Verwendung passender Standardblöcke, falls vorhanden; bei Bedarf jedoch auch Anfertigung individueller Gießblöcke

- Bestrahlungstechnik Hauptserie:

- 82% 4-Felder-Box-Technik (0°, 90°, 180°, 270°)
- 18% 3-Felder-Box-Technik (zumeist Verzicht auf das 180°-Feld)

- Bestrahlungstechnik Boost:

- überwiegend 4-Felder-Box-Technik wie in der Hauptserie
- des öfteren jedoch auch individuelle Techniken (z.B. Pendelbestrahlungen)

**Bestrahlungsdosis:**

- in der Hauptserie sowohl bei TAR- als auch bei APR-Patienten Applikation von 45 Gy, Einzelfraktion in der Regel 1,8 Gy
- pro Woche 5 Bestrahlungstermine
- Dosisaufsättigung durch Boostbestrahlung bei TAR-Patienten meist um 5,4 Gy (drei Bestrahlungen); bei APR-Patienten meist um 9 oder 10,8 Gy (5-6 Bestrahlungen); alternativ bei APR auch höhere Hauptseriendosis (50,4 Gy) und dann Boost bis ca. 56 Gy

**Besonderheiten:**

-

**Chemotherapie:**

- keine angeschlossene Station, daher Durchführung von anderer Stelle
- 20% der radiotherapierten Patienten erhielten gar keine Chemotherapie
- über 60% der durchgeführten Chemotherapien verliefen nach folgendem Protokoll (auf der Abteilung für Innere Medizin der Klinik):
  - Verwendung von 5-FU und Folinsäure als Chemotherapeutika, dabei im 1.-3. Zyklus Standarddosierung von 370 mg/m<sup>2</sup>/Tag (bzw. ab Ende 1996 400 mg/m<sup>2</sup>/Tag) 5-FU in Kombination mit 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag Folinsäure 30 Minuten vor der 5-FU-Gabe
  - Beginn des 1. Zyklus parallel zur 1. Radiatio, 2. Zyklus parallel zur Radiatio in der 4. Woche
  - Zyklusdauer in jedem Zyklus 5 Tage
  - Zyklus 3-6 mit weiterhin 21-tägigem Zyklusabstand nach der Radiotherapie
  - bei guter Verträglichkeit 5-FU-Dosissteigerung im 4. Zyklus auf ca. 120%, im 5. Zyklus auf ca. 140% und im 6. Zyklus auf 160% der Standarddosis
  - Verabreichung von 5-FU als Kurzinfusion
- andere Schemata kamen an externen Krankenhäusern sowie auch bei niedergelassenen Ärzten (z.B. Behandlung nach Ulmer Studie) zur Anwendung

**Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- unter der Radiotherapie auftretende Durchfälle wurden meist mit Loperamid (z.B. Imodium®-Kapseln) gelindert
- Übelkeit und Erbrechen unter der Chemotherapie wurden mit Metoclopramid (z.B. Paspertin®) und ggf. Alizaprid (z.B. Vergentan®) angegangen

**Nachsorge:**

- in der strahlentherapeutischen Abteilung zumeist noch ein Vorstellungstermin einige Wochen nach Bestrahlungsende zur Beurteilung der Verträglichkeit und evtl. therapiebedingter Nebenwirkungen
- im folgenden Übertragung der Nachsorge auf weiterbehandelnde auswärtige Kliniken oder niedergelassene Ärzte

**2.4.3. Behandlungskonzept Klinik 3:****Bestrahlungs- Planungssystem:**

- 1993 bis September 1996: 2D-Schnittbildverfahren (System „Mevaplan“)
  - Normierung: 100% (= 1,8 Gy pro Fraktion) auf Referenzpunkt, in der Regel gleich dem Isozentrum
  - Zielvolumen umschlossen von 94,4%-Isodose
- ab Oktober 1996: individuelle 3D-Planung (System „Helax“)
  - Normierung: 100% auf Referenzpunkt
  - Zielvolumen individuell konfiguriert durch Arzt, Definition von Risikoorganen wie Blase und Dünndarm
  - regelmäßige Ausgabe von Dosis-Volumen-Histogrammen

**Planungsablauf / Planungskontrolle:**

- zunächst Dünndarm- und in der Regel auch Blasenkontrasteinlauf zur Entscheidung für Bestrahlung in Bauch- oder Rückenlage
- Vorlokalisierung mit Festlegung eines z-Punktes
- CT-Schnittbildserie ausgehend vom z-Punkt nach kranial und kaudal
- Erstellung des Bestrahlungsplans
- Simulation aller geplanten Felder mit Blöcken
- Feldkontrollaufnahmen bei Ersteinstellung, routinemäßig 1-2x pro Feld in der Hauptserie und nach jeder Änderung

**Technik:**

- Geräte: 2 Linearbeschleuniger
- Lagerung: in über 90% Rückenlage, bei Männern mit Hodenschlinge zur Genitalschonung

- Feldgrenzen Hauptserie:

ventral:	Symphysen- Hinterkante	dorsal:	Sakrum- Hinterkante
kranial:	LWK 5	kaudal:	Sitzbein- Unterkante (TAR), Perineum (APR)

- Blöcke: im untersuchten Zeitraum überwiegend individuelle Blockanfertigung

- Bestrahlungstechnik Hauptserie:

- 4-Felder-Box-Technik in der Hauptserie, nach TAR mit Feldern von 0°, 90°, 180°, 270°, nach APR non-coplanar (Tischdrehwinkel 90° oder 270°) mit appa-Winkeln von ca. 345° und 153° sowie lateral 90° und 180°

- Bestrahlungstechnik Boost:

- Zunächst 2-3x laterale Gegenfelder (90°, 270°) zur Dünndarmschonung
- Anschließend 3-4x Bestrahlung in 3-Felder-Box-Technik (Ergänzung durch 180°-Feld)

### **Bestrahlungsdosis:**

- In der Hauptserie Verabreichung von 45 Gy in Einzelfractionen von 1,8 Gy
- konsequentes Einhalten von 5 Bestrahlungen pro Woche (z.T. deshalb auch zweimalige Radiatio an einem Tag)
- Boostbestrahlung mit in der Regel 10,8 Gy bei 1,8 Gy pro Fraktion

### **Besonderheiten:**

- wegen Dünndarmschonung des öfteren Anforderung einer Nach-OP zur Vicrylnetz-einlage vor der Bestrahlung
- zur Feldkonfiguration wurde an einem der beiden Beschleuniger ein Multi-leaf-Kollimator eingesetzt
- nach APR zur besseren Erfassung des Perineums non-coplanare Bestrahlungstechnik: Patiententisch wird bei den appa-Feldern um 90° oder 270° gedreht

### **Chemotherapie:**

- in über 90% eigenständig von der strahlentherapeutischen Abteilung der Klinik 3 durchgeführt
- klinikeigenes Protokoll, angelehnt an die NCI-Empfehlung von 1994, jedoch mit einigen Änderungen:
  - Beginn der Radiatio bereits simultan mit der ersten Chemotherapie
  - 5-FU-Gabe in Form einer 24h-Dauerinfusion
  - Dosierung 5-FU: 1. und 2. Zyklus 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag von Tag 1-5 (parallel zur Radiatio in 1. und 5. Woche), im 3.-6. Zyklus zunächst auch 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag von Tag 1-5, ab Ende 1996 dann jeweils 650 mg/m<sup>2</sup>/Tag von Tag 1-5 (im Anschluß an die Radiatio in 28-tägigem Zyklusabstand)
  - Calciumfolinat als 2h-Infusion 200 mg/m<sup>2</sup>, jeweils vor jeder 5-FU-Dauerinfusion
- in einigen Fällen auch Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper 17-1A (z.B. Panorex®), meist 5 Infusionen in 28-tägigem Abstand

### **Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- unter Radiotherapie auftretende Diarrhoen: Smektit (z.B. Colina®) oder Kaolin (z.B. Kaoprompt®), teils Skilpin®; kein Loperamid, da durch Ruhigstellung des Darms erhöhte Strahlenschäden befürchtet wurden
- Chemotherapie: Übelkeit und Erbrechen während Therapie: Alizaprid (z.B. Vergentan®) und Ondansetron (z.B. Zofran®); keine standardmäßige antiemetische Prophylaxe zwischen den Zyklen

### **Nachsorge:**

- immer bis zum Ende der Chemotherapie, meist noch 1-2 weitere strahlentherapeutische Kontrollen bis ca.1 Jahr nach Therapieabschluss, danach Übergabe an den Hausarzt mit Bitte um Wiedervorstellung bei Problemen

#### *2.4.4. Behandlungskonzept Klinik 4:*

### **Bestrahlungs- Planungssystem:**

- 1993-1998: individuelle CT-gestützte 2D-Planung (System „OSS“)
  - Normierung: 100% (1,8 Gy) auf Referenzpunkt, in der Regel gleichgesetzt mit dem Isozentrum
  - Zielvolumen definitionsgemäß umschlossen von 90%-Isodose

### **Planungsablauf/ Planungskontrolle:**

- Simulation mit Konfiguration der Bestrahlungsfelder
- CT-Schnittbildserie
- Überprüfung der Dosisverteilung anhand von durchschnittlich sieben CT- Schichten
- teils auch ohne vorherige Simulation Bestrahlungsplanung anhand der CT-Schichten und Verifikation der Felder bei Ersteinstellung mittels Feldkontrollaufnahmen
- Feldkontrollaufnahmen: bei Ersteinstellung, falls keine vorherige Simulation stattgefunden hatte, im Verlauf unregelmäßige Kontrollen mit durchschnittlich einer Aufnahme pro Patient sowie zur Überprüfung von Korrekturen

### **Technik:**

- Geräte: zumeist Linearbeschleuniger, bei 1/3 der Patienten jedoch durchgehend Bestrahlung am Telekobaltgerät
- Lagerung: zu gleichen Anteilen in Bauchlage bzw. in Rückenlage mit Knierolle (Hauptserie), Boost überwiegend in Bauchlage

- Feldgrenzen Hauptserie:

ventral:	Symphysen- Hinterkante	dorsal:	Sacrum- Hinterkante
kranial:	LWK 5	kaudal:	Unterkante Os ischii

- Blöcke: Standardblock, der sowohl appa als auch ggf. lateral eingepaßt werden konnte

- Bestrahlungstechnik Hauptserie:

- in 60% der Patienten 4-Felder-Boxtechnik (0°, 90°, 180°, 270°)
- bei ca. 1/3 der Patienten Rotationstechniken mit drei, vier oder fünf Feldern; im wesentlichen Pendelung um die seitlichen Einstrahlwinkel, um Dosisüberhöhungen zu vermeiden

- Bestrahlungstechnik Boost:

- vorwiegend Rotationstechniken

**Bestrahlungsdosis:**

- in der Hauptserie Dosis von 45 Gy (bei etwa der Hälfte der Patienten), jedoch Bandbreite insgesamt von 30,6 bis 52,2 Gy; Einzeldosis 1,8 Gy pro Bestrahlung
- durchschnittlich 4 Bestrahlungen pro Woche
- Boostdosis abhängig von individuell auftretenden Nebenwirkungen sowie der Indikation; Bandbreite der Dosis von 6 bis 16,2 Gy (in 30% wurden 9 Gy appliziert)

**Besonderheiten:**

- aufgrund der engen Verzahnung zwischen Nuklearmedizin und Strahlentherapie standardmäßige Skelettszintigraphie zur Komplettierung des Stagings vor Bestrahlungsbeginn
- bei tiefem Tumorsitz erfolgte in Einzelfällen auch eine Bestrahlung der Leistenregion
- bei medizinischer bzw. organisatorischer Notwendigkeit wurden Bestrahlungspausen von 14 Tagen und länger akzeptiert – etwa bei 1/3 der Patienten
- nach längeren Pausen Wiederaufnahme der Bestrahlung mit dem folgenden Zyklus Chemotherapie
- nach längeren Pausen stets neue Simulation vor Aufnahme der Radiatio

**Chemotherapie:**

- Durchführung auf der angeschlossenen Station der strahlentherapeutischen Abteilung
- Regime:
  - 6 Zyklen von je 5 Tagen im Abstand von 28 Tagen
  - Zyklen 1 und 2 parallel zur Bestrahlung, bei notwendigen Bestrahlungspausen Durchführung des jeweils folgenden Chemotherapiezyklus simultan zur wiederaufgenommenen Radiatio
  - Substanzen: 5-FU als 24h-Dauerinfusion, Dosis zwischen 1000 und 1500 mg/Tag absolut
  - zur Vermeidung von Thrombophlebitiden bei Dauerinfusion standardmäßige Applikation über einen zentralen Venenkatheter

**Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- Diarrhoen unter der Radiatio: Behandlung symptomatisch mit Dexpanthenol (z.B. Panthenol®), salbeihaltigen Präparaten oder Nystatin (z.B. Candio Hermal®)

**Nachsorge:**

- seitens der Strahlentherapie Angebot einer regelmäßigen radiotherapeutischen Nachsorge
- unterschiedliches Ausmaß der Inanspruchnahme durch die Patienten

**2.4.5. Behandlungskonzept Klinik 5:****Bestrahlungs- Planungssystem:**

- individuelle 2D-Schnittbild-Planung (bis 1996 System „Mevaplan“, ab 1996 System „Helax“)
  - Zielvolumen deklariert als Bereich innerhalb der 90%-Isodose
  - Normierung überwiegend auf das Isozentrum mit 1,8 Gy pro Fraktion

**Planungsablauf / Planungskontrolle:**

- Lokalisation am Simulator mit konventioneller Konfiguration der Bestrahlungsfelder
- CT-Schnittbildserie (bei „Mevaplan“ durchschnittlich sieben Schichten, bei „Helax“ ca. 18 Schichten)
- Erstellung des Bestrahlungsplans mit Überprüfung der konstruierten Felder
- Feldkontrollaufnahmen bei Ersteinstellung am Linearbeschleuniger, ansonsten unregelmäßig

**Technik:**

- Gerät: Linearbeschleuniger
- Lagerung: Bauchlage, ab Oktober 1996 mit Lochbrett

**- Feldgrenzen Hauptserie:**

ventral:	bis 1996 Symphysen-VK ab 1996 HK (außer T4-Tumoren)	dorsal:	Sacrum-HK
kranial:	LWK 5	kaudal:	Unterkante Os ischii (TAR), Perineum (APR)

- Blöcke: 1993-95 lateral individuell, appa 4 Satelliten; ab 1995 auch appa individuell

- Bestrahlungstechnik Hauptserie:
  - 4-Felder-Box-Technik (0°, 90°, 180°, 270°)
- Bestrahlungstechnik Boost:
  - laterale Gegenfelder (90°, 270°)

### **Bestrahlungsdosis:**

- in der Hauptserie ca. 48,5 Gy in Einzelfractionen zu je 1,8 Gy
- pro Woche 4-5 Sitzungen
- Boostaufsättigung mit 5,4 bzw. 7,2 Gy; Einzeldosis ebenfalls 1,8 Gy

### **Besonderheiten:**

- bei APR bis 1997 Verwendung von Moulagen zur Schonung der perinealen Narbe (Homogenisierung der Strahlendosis in der Haut)

### **Chemotherapie:**

- Durchführung auf eigener angeschlossener Station
- Regime:
  - 6 Zyklen mit jeweils 5 Tagen in 28-tägigem Abstand
  - Zyklus 1 und 2 meist parallel zur Radiatio, teilweise jedoch bereits Durchführung vor Bestrahlungsbeginn (z.B. im Falle postoperativer Komplikationen oder organisatorisch bedingt), Zyklen 3-6 in der Regel im Anschluß an die Radiatio
  - Substanzen: 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als Infusion über 12 Stunden, maximal jedoch 1800 mg absolut; z.T. (1993) Kombination mit Absolutdosis von 200 mg Folinsäure
  - Bei R1- oder R2-Resektion in Abweichung davon 5-FU und Mitomycin C als adjuvante Chemotherapie
- bei starken kardiotoxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie oder auf Patientenwunsch hin v.a. im Jahre 1996 auch Behandlungsversuche mit monoklonalen 17-1A-Antikörpern (z.B. Panorex®)

### **Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- Therapie von radiogen bedingten Diarrhoen mit Kohletabletten oder z.B. Skilpin® bzw. Smektit (z.B. Colina spezial®)

- zur besseren Verträglichkeit der Chemotherapie standardmäßige Gabe von Vitaminpräparaten

#### **Nachsorge:**

- konsequente strahlentherapeutische Nachsorge über in der Regel fünf Jahre
- 70% des ausgewerteten Patientenkollektivs waren bezüglich Krankheitsverlauf und evtl. Spätnebenwirkungen bis zum aktuellen Stand dokumentiert

#### *2.4.6. Behandlungskonzept Klinik 6*

#### **Bestrahlungs- Planungssystem:**

- 1993 bis Januar 1996: 3D-Planung (System „Mevaplan“)
  - „Zielflächen“-Einzeichnung in mehreren CT-Schichten
  - Isozentrum als 100%-Marke, Dosierung auf diejenige Isodose, die das Zielvolumen am besten umschließt (meist 95%-Isodose) mit 1,8 Gy pro Sitzung
  - Maximum kleiner 107% (=2,027 Gy) angestrebt
- ab Februar 1996: individuelle 3D-Planung (System „Helax“)
  - Zielvolumenkonfiguration durch den Arzt
  - Dosierung von 1,8 Gy pro Sitzung nun auf einen Referenzpunkt (meist Isozentrum)
  - regelmäßige Erstellung von Dosis-Volumen-Histogrammen des ZV-Bereichs

#### **Planungsablauf/Planungskontrolle:**

- nach Indikationsstellung zur Radiatio zunächst Vorlokalisierung
- Erstellung einer CT-Schnittbildserie mit Schichten im Zentimeter-Abstand
- Erarbeitung eines CT-gestützten Bestrahlungsplans
- Überprüfung der zu bestrahlenden Felder am Simulator mit Blöcken
- Feldkontrollaufnahmen bei Ersteinstellung am Linearbeschleuniger und bei Änderungen der Bestrahlungstechnik im Laufe der Radiotherapie

#### **Technik:**

- Gerät: 1 Linearbeschleuniger
- Lagerung: standardmäßig in Bauchlage mit Lochbrett, Knierolle, Kopfkissen unter dem Sternum und Armen unter dem Kopf

- Feldgrenzen Hauptserie:

ventral:	Symphysen-HK	dorsal:	Sakrum-HK
kranial:	meist LWK 4, bei hohen Tumoren LWK 3/4	kaudal:	Os ischii (TAR) Perineum (APR)

- Feldgrenzen Boost:

nach Dünndarmkontrasteinlauf Kürzung des ehemaligen Hauptserienfeldes kranial, sodass kein Dünndarm mehr im Feld zu liegen kam

- Blöcke: 1993/94 meist Einsatz von Standardblöcken, danach v.a. lateral individuelle Blöcke

- Bestrahlungstechnik Hauptserie und Boost:

- 3-Felder-Box-Technik mit 0° und zwei gegenüber der Horizontalen leicht gekippten Feldern (meist ca. 3-5° gekippt, z.B. 93° und 267°)

**Bestrahlungsdosis:**

- Im Zeitraum 1993-1996 (Normierung auf zumeist 95%-Isodose) Applikation von 41,4 Gy in der Hauptserie, Einzelfraktionen zu 1,8 Gy
- nach Einführung der Normierung auf einen Referenzpunkt Verabreichung von 45,0 Gy in der Hauptserie auf den Referenzpunkt
- 5 Bestrahlungen pro Woche als Standard
- Boostaufsättigung meist 9 Gy bei wiederum 1,8 Gy pro Sitzung

**Besonderheiten:**

- infolge von Gerätewartungen wurden bei 10-15% der Patienten mehrtägige Bestrahlungspausen eingelegt, da kein Ausweichgerät zur Verfügung stand

**Chemotherapie:**

- Durchführung bei verschiedenen niedergelassenen Ärzten und Kliniken
- Empfehlung, die parallel zur Radiatio laufenden Chemotherapiezyklen stationär durchführen zu lassen (meist durch Medizinische Klinik oder Chirurgie des Hauses)

- folgende Protokolle kamen zur Anwendung:

- In mehr als 60% Durchführung gemäß NCI-Empfehlung von 1994
- Beginn der Chemotherapie ca. einen Monat postoperativ mit dem 1. Zyklus 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1,8,15,22,29,36. Ein gleichartiger zweiter Zyklus folgte ca. 2 Monate nach Beginn des ersten, danach Radiatio und zum Abschluss ein dritter und letzter Chemotherapiezyklus nach obigem Schema
- Behandlung von Patienten nach der Ulmer Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie bei Rektumkarzinom, 3 Therapiearme und Fortführung über ein Jahr, meist durch Hausärzte
- Applikation von zwei Zyklen (meist Tag 1-5) parallel zur Radiatio (in der Regel in der 1. und 5. Woche). Nach Abschluß der Radiatio Ergänzung durch vier weitere Zyklen im Abstand von 28 Tagen. Verwendung von 5-FU und evtl. Folinsäure in Kombination

#### **Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen:**

- symptomatische Therapie von unter der Radiotherapie auftretenden Diarrhoen mit Sucralfat oder z.B. Skilpin® und auch Loperamid (z.B. Imodium®, jedoch nur bei wässrigen Durchfällen)

#### **Nachsorge:**

- zumeist zweimalige strahlentherapeutische Nachsorge aller Patienten bis einige Wochen nach Bestrahlungsende, Überwachung der Strahlenreaktion

- in individuellen Fällen weitere strahlentherapeutische Nachsorge über bis zu zwei Jahre

- weitere Überwachung eventuell auftretender strahlenbedingter Spätnebenwirkungen wurde im Anschluss an niedergelassene, weiterbehandelnde Kollegen übergeben

## 2.5. Erhobene Daten bezüglich der adjuvanten Behandlungskonzepte

### 2.5.1. 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

### 2.5.2. 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)

### 2.5.3. 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 2.5.5.). 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)

#### 2.5.4. Dosismittelwerte der Bestrahlung je nach Operationstyp

Nach abdominoperinealer Rektumexstirpation wird standardmäßig eine höhere Bestrahlungsdosis appliziert wegen höherer Rezidivgefahr von tiefsitzenden Karzinomen bei gleichzeitig 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.

#### 2.5.5. 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 (s. 2.4.).

In Klinik 6 kamen häufigere Pausen durch organisatorische Engpässe bei Wartungsarbeiten des einzigen Linearbeschleunigers zustande.

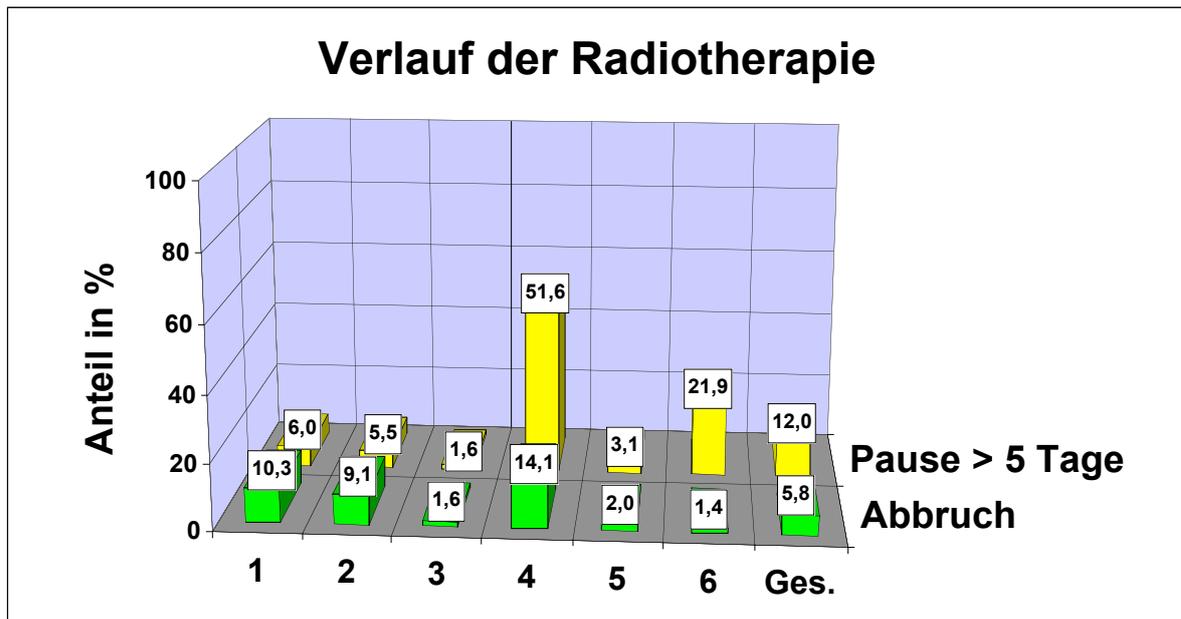


Abb. 13: Verlauf der Radiotherapie in den einzelnen Kliniken

#### 2.5.6. 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)

#### 2.6. 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).

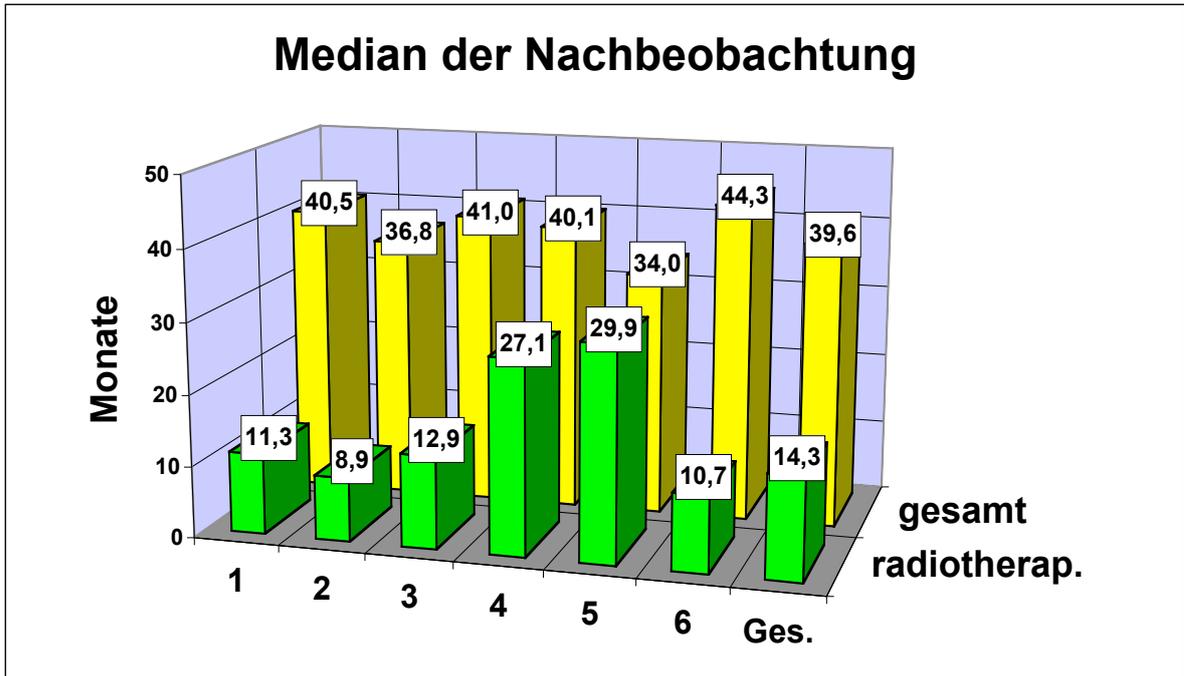


Abb. 14: Median der Gesamtnachbeobachtungszeit und der radiotherapeutischen Nachbeobachtungszeit in den einzelnen Kliniken

## C. Ergebnisse

### 1. Unterschiede im Patientengut der verschiedenen Kliniken

Zur Beschreibung des Patientengutes wurden die in Tab. 14 dargestellten Parameter analysiert:

Parameter	Test	p-Wert	Besonderheiten
Altersverteilung	ANOVA	p<0,001	K3 vs. K4,5,6 (s. Tab. 2)
Geschlecht	Chi-Quadrat	n.s.	---
UICC II vs. UICC III	Chi-Quadrat	p=0,078	K1 vs. K4 (s. Abb. 8)
T-Stadien (T2-T4)	Chi-Quadrat	n.s.	---
N-Stadien	Chi-Quadrat	p=0,0000	N0 in K1 vs. K4, N3 in K3/4 (s. Abb. 9)
N0 vs. N+	Chi-Quadrat	n.s.	N+ ca. 70%, N0 ca. 30%
Grading (G2 vs. G3)	Chi-Quadrat	p=0,000	G2 in K2, G3 in K3/5 vs. K1 (s. Abb. 11)
OP-Typ (TAR vs. APR)	Chi-Quadrat	p=0,036	K6 vs. K2 (s. Abb. 12)
Anteil RT vs. RChT	Chi-Quadrat	p=0,000	K2/4 vs. K3 (s. Tab. 10)
RT-Pausen > 5d	Chi-Quadrat	p=0,000	K3 vs. K4/6 (s. Abb. 13)

Tab. 14: Unterschiede im Patientengut der verschiedenen Kliniken (**K1-K6: Kliniken 1-6**)

#### Verteilung patientenbezogener Faktoren

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigten sich signifikante Unterschiede, wobei die Patienten in Klinik 3 signifikant jünger waren als die Patienten der Kliniken 4, 5 und 6. Die Geschlechterverteilung hingegen unterschied sich zwischen den einzelnen Kliniken nicht signifikant.

#### Verteilung tumorbedingter Parameter

Signifikante Unterschiede in der Verteilung der tumorbedingten Parameter ergaben sich im Paarvergleich bezüglich des UICC-Stadiums, des Gradings sowie der einzelnen N-Stadien, während die Stadien N0 vs. N+ ebenso wie die T-Stadien gleich verteilt waren.

Dabei fand sich in Klinik 1 das prognostisch günstigste Kollektiv mit dem prozentual größten Anteil an UICC II-Stadien (ca. doppelt soviel Prozent wie in Klinik 4), außerdem weist Klinik 4 mit ca. 80% den größten Anteil an UICC III-Patienten auf.

Hinsichtlich des Gradings findet sich in Klinik 2 mit über 80% der größte Anteil an G2-Tumoren, mit knapp 50% zeigt sich der größte Anteil an G3-Klassifikationen in den Kliniken 3 und 5 gegenüber dem niedrigsten Wert von nur 12% in Klinik 1. Auffällig ist weiterhin, dass nur in Klinik 1 ein relevanter Anteil von G1-Klassifikationen, und zwar in 20% der Fälle, vorliegt.

Die signifikanten Unterschiede in der Verteilung der N-Stadien ergeben sich aus folgenden Auffälligkeiten: In Klinik 1 liegt der prozentuale Anteil an N0-Stadien ca. doppelt so hoch wie in Klinik 4; der Anteil an N3-Stadien ist mit über 20% in den Kliniken 3 und 4 am größten.

Unterscheidet man jedoch nur nach den Kategorien „nodal-positiv vs. nodal-negativ“, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Kliniken; ebenso sind die T-Stadien gleich verteilt.

#### Verteilung therapiebezogener Faktoren

Hinsichtlich der Operationstechnik unterschieden sich im Paarvergleich signifikant die Kliniken 2 und 6, wobei in Klinik 2 mit einem Anteil von ca. 2/3 prozentual am meisten Patienten abdominoperineal exstirpiert wurden und mit einem Anteil von ca. 1/3 prozentual am wenigsten Patienten tief anterior reseziert wurden; in Klinik 6 stellt sich die Situation umgekehrt dar.

Bezüglich der adjuvanten Therapie zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung im Prozentsatz allein radiotherapierter vs. kombiniert radiochemotherapierter Patienten sowie der Anzahl von Unterbrechungen der Strahlentherapie, die länger als 5 Tage andauerten.

Dabei war in Klinik 2 mit 30% und in Klinik 4 mit 15% der Anteil nur radiotherapierter Patienten am größten, während in Klinik 3 über 99% der Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. Der Anteil an Pausen > 5d war in Klinik 4 mit ca. 50% und Klinik 6 mit ca. 20% am größten gegenüber nur 1,6% Pausen in Klinik 3. In Klinik 4 fand sich außerdem mit knapp 15% die höchste Zahl an Therapieabbrüchen.

Die Dauer der Strahlentherapie sowie die pro Woche verabreichten Fraktionen und die Dosis waren hingegen in den Kliniken gleich verteilt.

## 2. Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung

### 2.1. Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung I: Bereich Pathologie

Als pathologische Parameter, die den Primärtumor beschreiben und bezüglich der zu erwartenden lokalrezidivfreien Zeit wesentliche Bedeutung besitzen, wurden das pT-, pN-, pM- bzw. UICC-Stadium sowie das Grading des Primärtumors erhoben.

#### 2.1.1. T-Stadium

Ein signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich des lokalrezidivfreien Intervalls war das T-Stadium des Primärtumors ( $p=0,0032$ ,  $n=525$ ). Abb. 15 veranschaulicht den deutlichen Zusammenhang zwischen Tumorgöße und späterer Rezidivneigung.

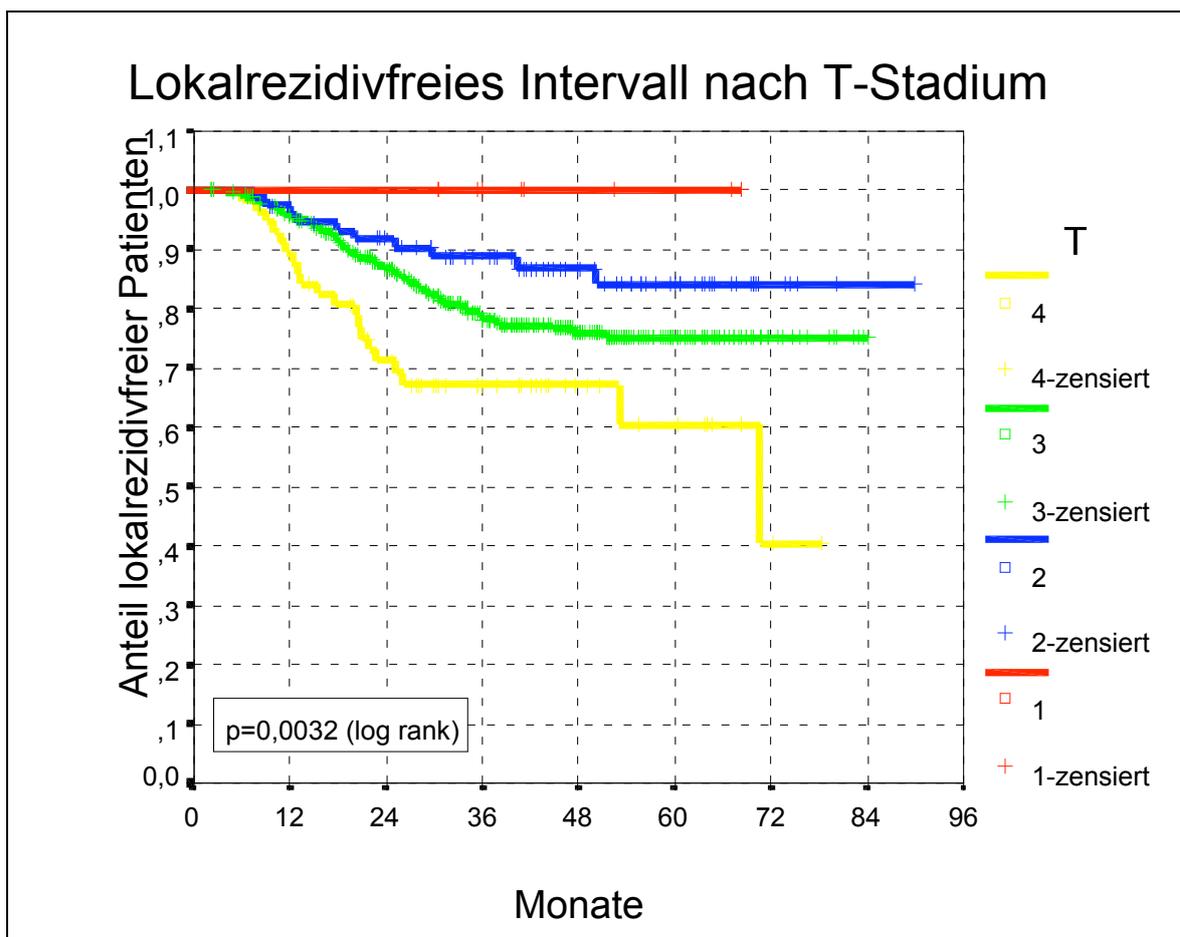


Abb. 15: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom T-Stadium

### 2.1.2. N-Stadium

Die größte prognostische Relevanz aller erhobenen Einflussfaktoren hatte der Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose ( $p=0,0002$  im log-rank-Test,  $n=520$ ). Ein bereits bei Erstdiagnose bestehender Lymphknotenbefall weist auf einen beginnenden systemischen Prozess hin und ist somit als Risikofaktor für einen späteren Krankheitsprogress zu werten. Trotzdem zeigten sich bei den Einzeltestungen signifikant längere lokalrezidivfreie Zeiträume bei Patienten im Stadium N1 (!) gegenüber N0 (5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit 84,7% bei N1 vs. 70,5% bei N0). N3-Patienten, die nach neuer Klassifikation als Stadium M1 eingeordnet werden, ließen sich signifikant schlechter lokal kontrollieren als Patienten der Stadien N0, N1 und N2 (5-Jahres-Rezidivfreiheit 58,4% bei N3 vs. 70,5%, 84,7%, 74,6% bei N0/N1/N2). Zu den Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen N-Stadien siehe Abb. 16. Separat erfolgte eine Auswertung nur derjenigen Patienten, bei denen die Angabe des N-Stadiums auf der histologischen Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten basierte ( $n=289$ ). Der Gesamttestwert von  $p=0,0009$  spiegelte hier ganz ähnliche Einzelsignifikanzen wie in der Auswertung aller Patienten wider, insbesondere was den Vergleich N0 vs. N1 betraf (5-Jahres-Rezidivfreiheit 74,5% vs. 90,0%). Bei separater Auswertung der Patienten mit weniger als 12 histologisch untersuchten Lymphknoten bzw. keiner Angabe diesbezüglich ( $n=231$ ) zeigte sich eine durchweg höhere Lokalrezidivrate als im Kollektiv mit mindestens 12 untersuchten Lymphknoten. Nach 5 Jahren waren hierbei im Stadium N0 nur 67,4%, bei N1 78,9%, bei N2 73,6% und im Stadium N3 50,2% der Patienten ohne lokales Rezidiv. Zudem ergab sich keine Signifikanz mehr für den Lymphknotenstatus als Prognosefaktor bezüglich eines Lokalrezidivs ( $p=0,1062$ ).

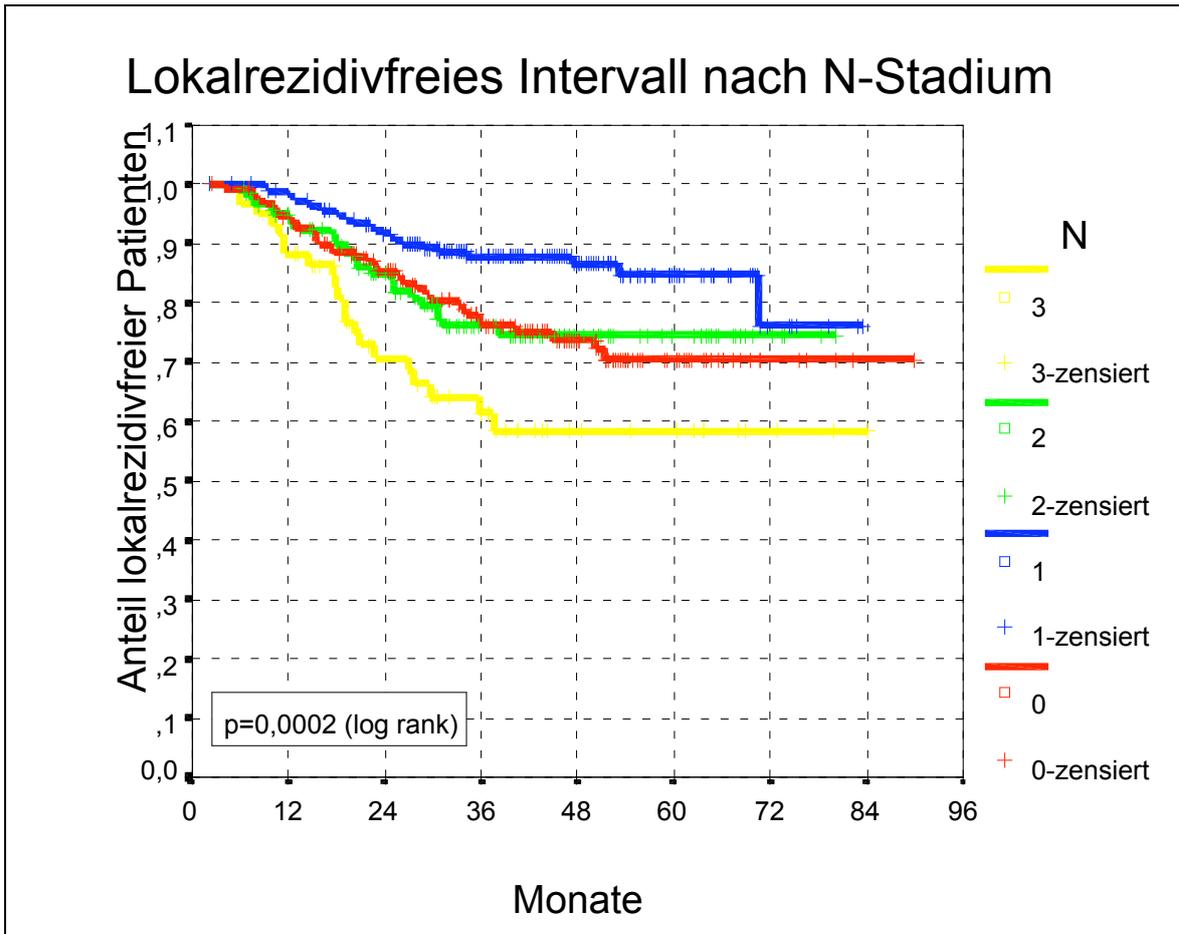


Abb. 16: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom N-Stadium

#### 2.1.3. M-Stadium

Das M-Stadium bei Erstdiagnose (Testung M0 vs. M1) erwies sich nicht als signifikanter Faktor bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit ( $p=0,1075$  im log rank-Test).

#### 2.1.4. UICC-Stadium

Das UICC-Stadium ließ sich am vorliegenden Patientengut nicht als signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich Lokalrezidivfreiheit erheben ( $p=0,7576$ , Abb. 17), obwohl es als wesentliches Kriterium für die Zuweisung zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gilt. Gemäss der bestehenden Empfehlungen bestand auch das vorliegende Kollektiv daher ganz überwiegend aus Patienten der UICC-Stadien II ( $n=140$ ) und III ( $n=363$ ). Die Lokalrezidivfreiheit nach 5 Jahren betrug im Stadium UICC II 73,4% und im Stadium UICC III 78,3%.

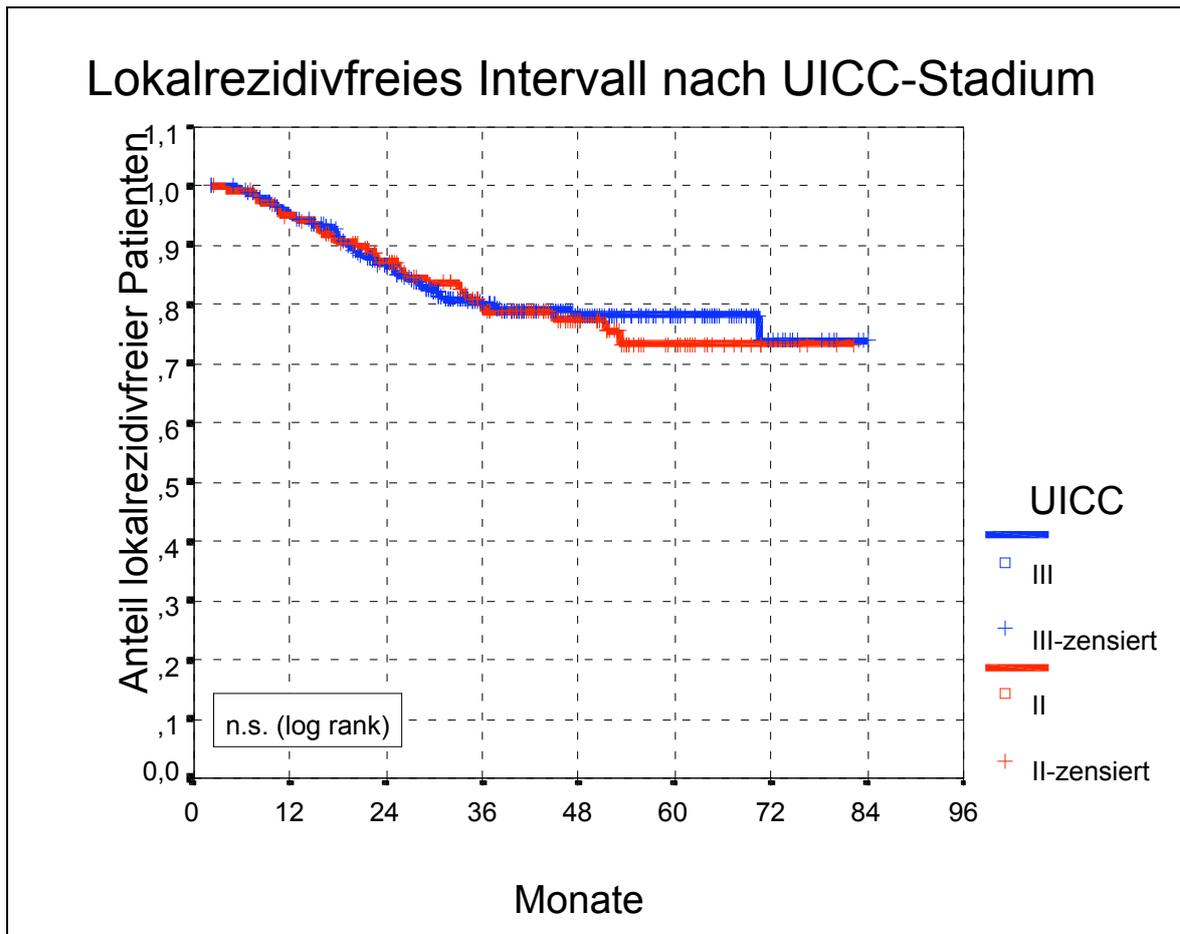


Abb. 17: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

#### 2.1.5. Grading

Das Grading des Primärtumors stellte einen relevanten Einflussfaktor hinsichtlich des lokalrezidivfreien Intervalls dar ( $p=0.0013$ ). Der Differenzierungsgrad eines Tumors spiegelt auch dessen Aggressivität wider. Die ganz überwiegend klassifizierten Kategorien G2 und G3 unterschieden sich dabei signifikant ( $p=0,0126$ ), 5 Jahre lokalrezidivfrei waren 78,7% der G2-Patienten gegenüber 69,2% der G3-Patienten. Anaplastische Tumoren (G4) erwiesen sich als signifikant schlechter lokal kontrollierbar als G1, G2 oder G3-Tumoren (5-Jahres-Rezidivfreiheit bei G4 50,0%, bei G1 86,8%).

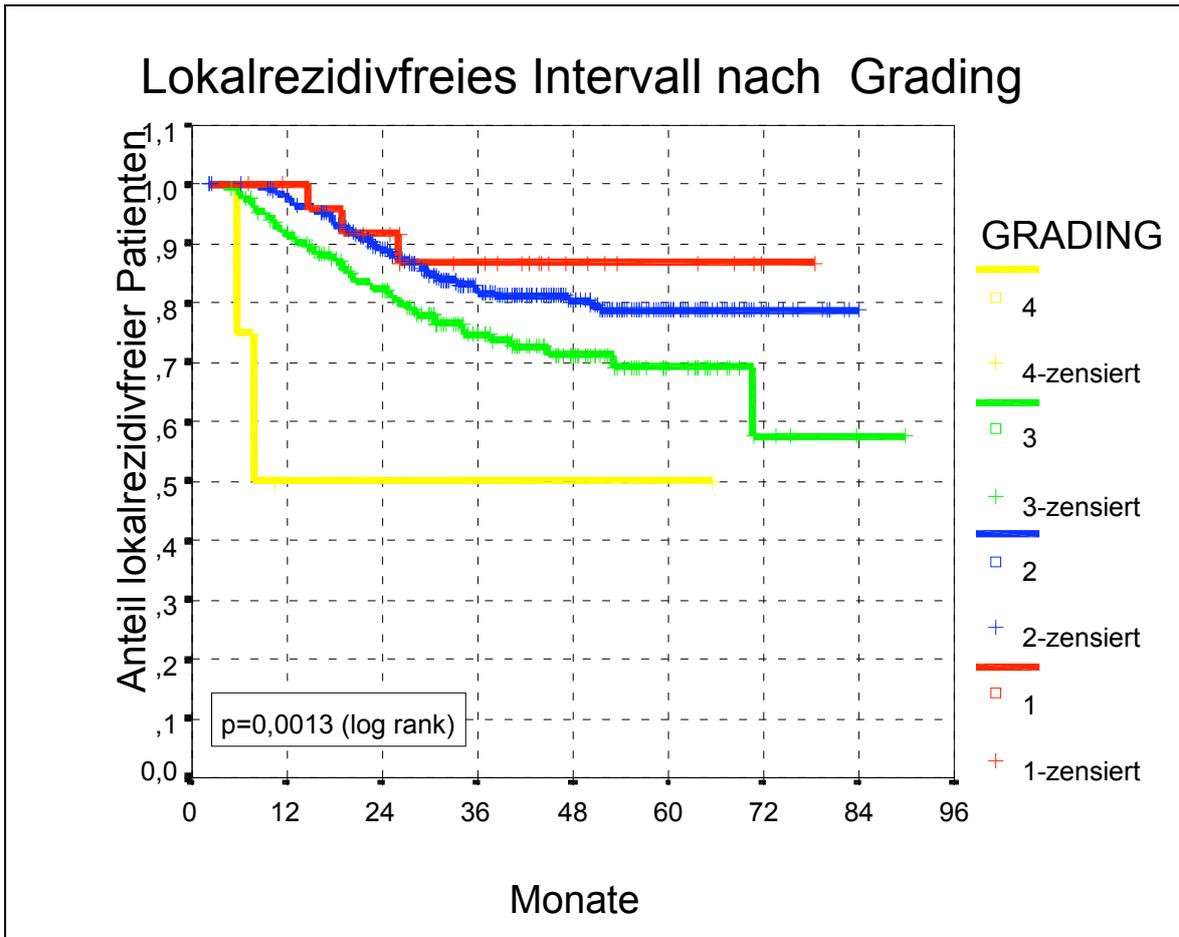


Abb. 18: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom Grading

## 2.2. Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung II: Bereich Chirurgie

Die Operation ist der wesentliche Therapieschritt nach Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms. Für einen kurativen Therapieansatz ist neben Metastasenfreiheit die Möglichkeit einer vollständigen R0-Resektion (komplett „in sano“) die wichtigste Voraussetzung, die bei den meisten Patienten der UICC-Stadien II und III erfüllt wurde. Bezüglich der Gefahr eines lokalen Rezidivs sollen an dieser Stelle nicht nur die beiden häufigsten Operationstypen (TAR und APR) verglichen werden, sondern auch der Einfluss der z.T. durchgeführten „totalen mesorektalen Exzision“ (TME) untersucht werden.

### 2.2.1. Resektionsgrad

Die größte Bedeutung hinsichtlich der Möglichkeit einer späteren lokalen Kontrolle hatte der Resektionsgrad R ( $p=0,0032$ ,  $n=480$ ), wobei im vorliegenden Patientenkollektiv zwischen den Kategorien R0 und Nicht-R0 unterschieden wurde. R0-Patienten waren zu 77,5% nach 5 Jahren lokalrezidivfrei, Nicht-R0-Patienten lediglich zu 55,0%.

### 2.2.2. Operationstyp

Keine signifikanten Unterschiede bezüglich späterer Lokalrezidivfreiheit ergaben sich im vorliegenden Kollektiv von 513 ausgewerteten Patienten zwischen tiefer anteriorer Resektion, abdominoperinealer Exstirpation und Operation nach Hartmann ( $p=0,3655$ ). 5 Jahre ohne Rezidiv lebten 78,2% nach TAR, 71,8% nach APR und 74,8% nach Hartmann-Operation.

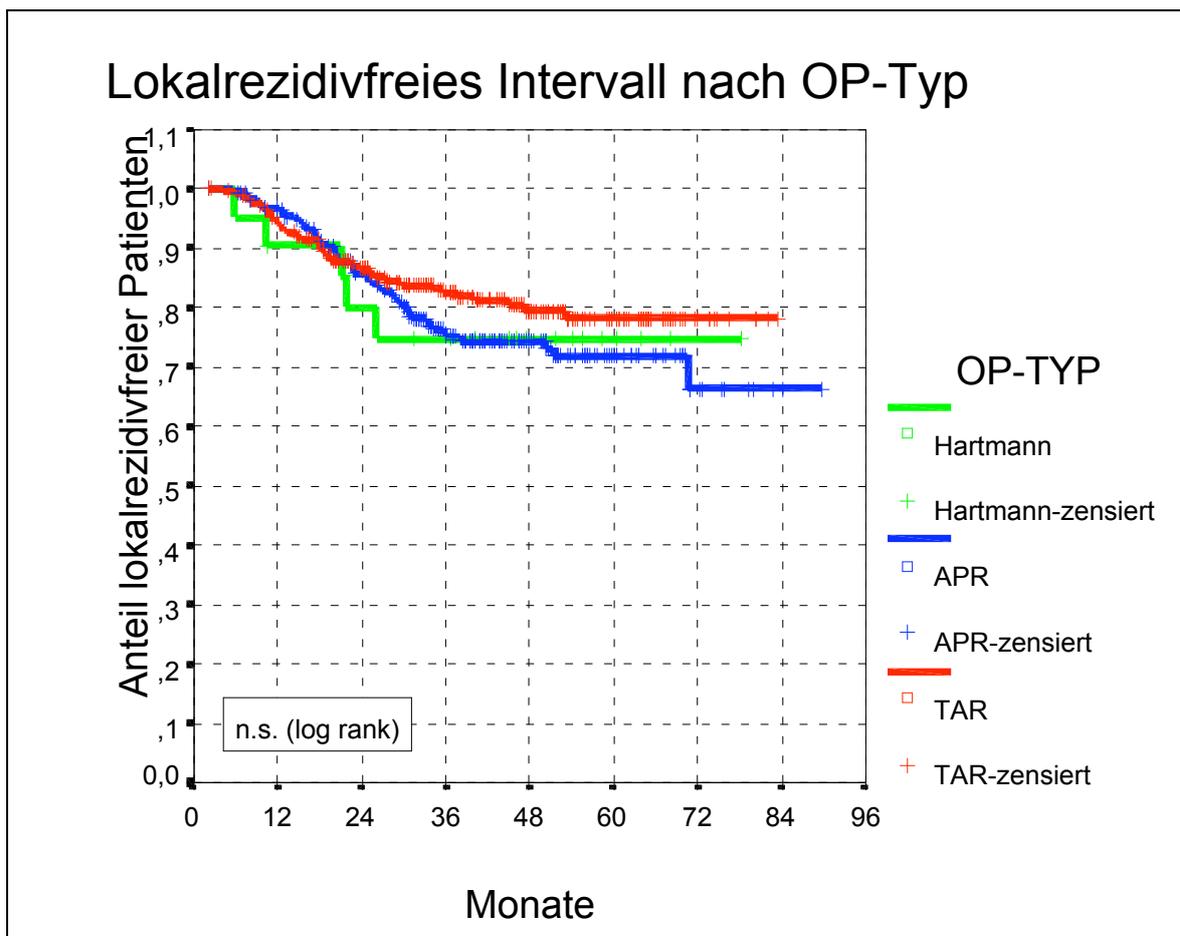


Abb. 19: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit vom OP-Typ

### 2.2.3. Durchführung einer Totalen mesorektalen Exzision

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der lokalen Kontrolle ergab sich zwischen den drei möglichen Kategorien „sicher Durchführung einer TME“, „möglicherweise TME“ sowie „keine Angabe diesbezüglich“ ( $p=0,4474$ ). In der „sicher“-Gruppe ( $n=26$ ) betrug die 5-Jahres-Rezidivfreiheit 79,7%, in der „möglich“-Gruppe ( $n=22$ ) 63,6% und in der „keine Angabe“-Gruppe 75,8%.

### 2.3. Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung III: Bereich adjuvante Therapie

Als Einflussfaktoren auf lokale Kontrolle kommen auch die Modalitäten der adjuvanten Therapie in Frage: Chemotherapie, Radio- bzw. Radiochemotherapie. Neben den diesbezüglich erfassten Parametern selbst wurden auch eventuelle Abweichungen von der geplanten Vorgehensweise hinsichtlich ihrer Bedeutung untersucht.

Schließlich soll die Rolle der Radiotherapie als das wesentliche adjuvante Element zur Reduktion der Lokalrezidivrate näher beleuchtet werden, indem wichtige radiotherapeutische Parameter Eingang in die Analyse finden.

#### 2.3.1. *Verschiedene Regime der adjuvanten Radiochemotherapie*

Die verschiedenen Behandlungskonzepte der Kliniken wurden bereits in Teil B, Punkt 2.4., angesprochen. Es ließ sich ein hochsignifikanter Einfluss der Variable „Regime“ auf die lokalrezidivfreie Zeit feststellen ( $p<0,0001$ , Abb. 20).

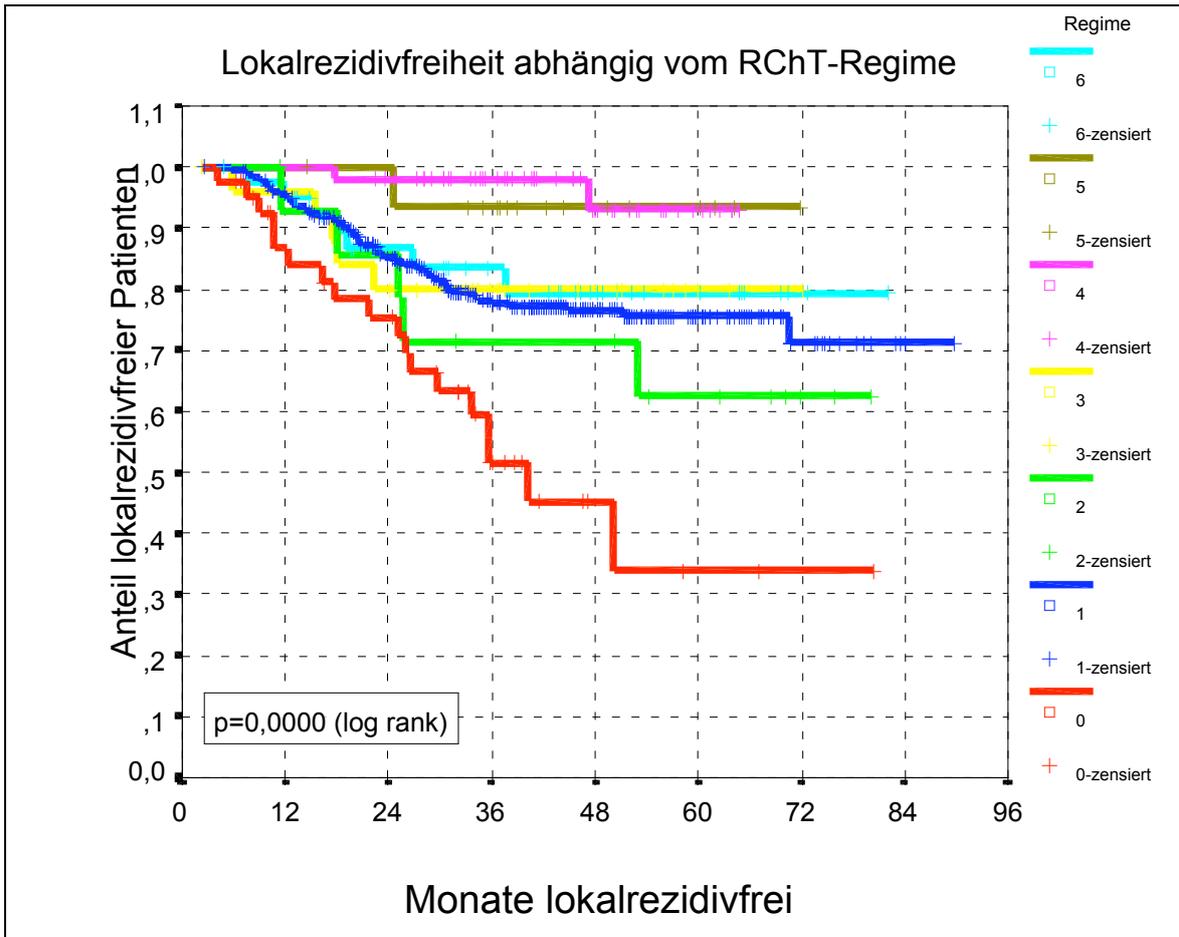


Abb. 20: Lokalrezidivfreiheit abhängig vom Radiochemotherapie-Regime

- REGIME:
- 0 = nur Radiotherapie, keine Chemotherapie (n = 41)
  - 1 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage, Zykluswiederholung mit Tag 28 (n = 327)
  - 2 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/4 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage, Zykluswiederholung mit Tag 28 (n = 15)
  - 3 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage Dosissteigerung mit zunehmender Zyklenzahl, Zykluswiederholung mit Tag 21 (n=27)
  - 4 = NCI-Empfehlung: 2/6 Zyklen ChT über 5 Tage vor RT, simultan 2 Zyklen über 3 Tage, 2 Zyklen über 5 Tage nach der RT, s.Abb. 5 (n = 50)
  - 5 = Behandlung gemäss Ulmer Studie, s. Anhang (n = 16)
  - 6 = Anderes Vorgehen (n = 41)

Patienten mit alleiniger Radiatio zeigten signifikant höhere Lokalrezidivraten als das kombiniert radiochemotherapierte Kollektiv. Vergleicht man die Radiochemotherapie-

Regime untereinander, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede; tendenziell haben jedoch die Patienten mit NCI-Regime den günstigsten Verlauf.

### *2.3.2. Verlauf der adjuvanten Radiotherapie*

Die Testung der beiden Gruppen „plangemäße“ vs. „nicht plangemäße“ Durchführung der Radiotherapie gegeneinander mittels des log-rank-Tests zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit ( $p=0,8623$ ;  $n=523$ ). Nach 5 Jahren waren in beiden Gruppen annähernd 76% der Patienten lokal tumorfrei.

Als „nicht plangemäß“ wurden Patienten eingestuft, bei denen medizinisch begründete Bestrahlungspausen (z.B. wegen starker Nebenwirkungen), durch den Patienten verursachte Unterbrechungen oder auch ein kompletter Abbruch der Radiotherapie vorlagen. Organisatorisch bedingte Bestrahlungspausen (z.B. infolge Wartungsarbeiten an Bestrahlungsgeräten) bis zu 5 Tagen wurden nicht berücksichtigt.

Alle anderen Patienten wurden als „plangemäß bestrahlt“ bewertet.

In einer gesonderten Auswertung wurde das Patientengut lediglich danach eingeteilt, ob Unterbrechungen > 5 Tage, egal aus welchem Grund, auftraten. Auch zwischen diesen beiden Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied in der lokalen Kontrolle feststellen ( $p=0,4095$  im log rank-Test).

### *2.3.3. Verlauf der adjuvanten Chemotherapie*

Nach demselben Muster wie bei der Radiotherapie wurde auch der Chemotherapieverlauf in „plangemäß“ und „nicht plangemäß“ eingeteilt. Bei der Analyse der 429 auswertbaren Patienten zeigte sich ein signifikant längeres lokalrezidivfreies Leben ( $p=0,0405$ ), wenn die Chemotherapie „planmäßig“ durchgeführt wurde. 5 Jahre lokalrezidivfrei waren bei plangemäßer Chemotherapie 78,7%, ansonsten 70,9%.

### *2.3.4. Radiotherapeutische Parameter*

#### *2.3.4.1. Gesamtdosis*

Die insgesamt applizierte Dosis in Gray ließ sich am vorliegenden Kollektiv mittels der Cox-Regression nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Entstehung eines Lokalrezidivs ermitteln. Unter Einbeziehung von 526 Patienten ergab sich ein Testwert

von  $p=0,088$ . Das relative Risiko für ein Lokalrezidiv sank pro zusätzlich appliziertem Gray zwar auf 97,7% des jeweiligen Vorwerts, dieses war jedoch als nicht signifikant zu werten. Auch bei der Testung von Dosisintervallen auf Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivquote ergaben sich keine Signifikanzen (s. Abb. 21).

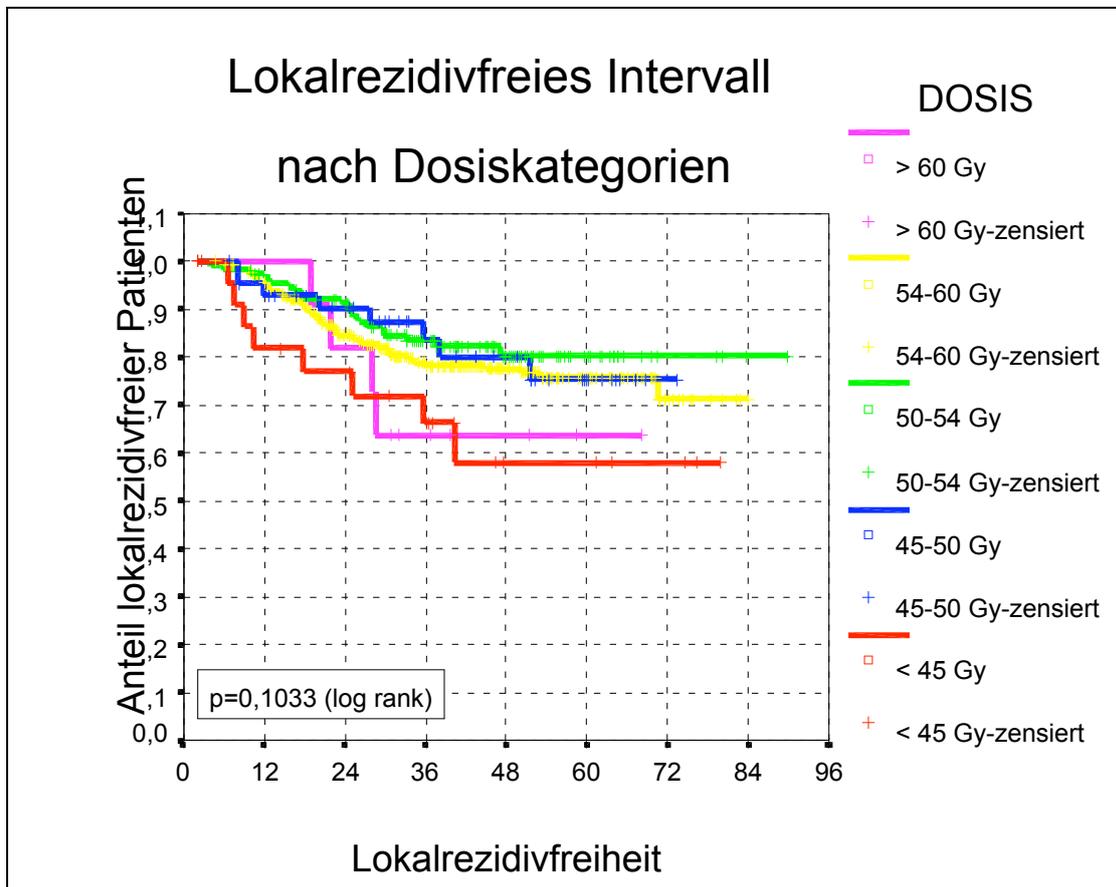


Abb. 21: Lokalrezidivfreies Intervall nach Dosiskategorien

Verglichen wurde im Rahmen der Auswertung auch das Patientenkollektiv mit einer Dosis von mindestens 45 Gy mit dem Kollektiv von Patienten, das – zumeist aus medizinischen oder persönlichen Gründen - mit weniger als 45 Gy und damit aus strahlentherapeutischer Sicht sicher zu niedrig bestrahlt wurde. Abb. 22 veranschaulicht den marginal signifikanten Vorteil bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls für die erste Gruppe ( $p=0,0607$ ), 5 Jahre lokalrezidivfrei waren bei mindestens 45 Gy 76,2%, bei unter 45 Gy 58,1% der Patienten.

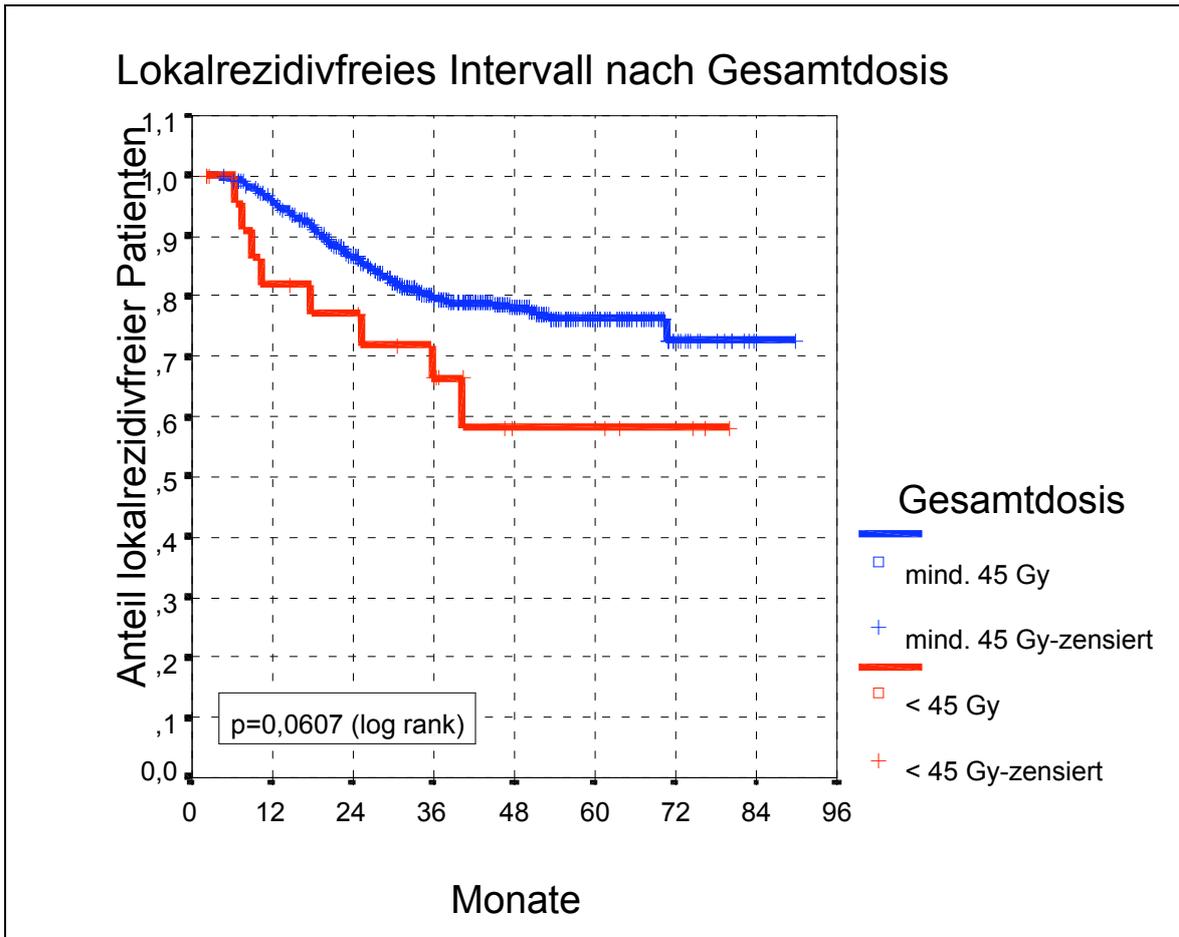


Abb. 22: Lokalrezidivfreies Intervall in Abhängigkeit von Gesamtdosis RT

#### 2.3.4.2. Bestrahlungsfelder

Als Standardtechniken gelten die 4-Felder-Box (n=214 Patienten) sowie die 3-Felder-Box (zur besseren Entlastung der ventral des Zielvolumens gelegenen Strukturen bei einem dorsalen und 2 seitlichen Feldern in Bauchlage, n=284). Unter „Sonstige Techniken“ wurden n=24 Patienten zusammengefasst, die im wesentlichen mit Pendeltechniken, insbesondere am Cobalt-60-Gerät, bestrahlt wurden. Mittels ventro-dorsaler Gegenfelder wurde insgesamt nur ein Patient bestrahlt, der nicht in die folgende Analyse miteinbezogen wurde. Eine Analyse dieser Parameter erschien wichtig, da zeitweise die 3D-Planung mit knapperen Feldgrenzen zur Risikoorganschonung als riskanter bezüglich der vollständigen Erfassung des Bestrahlungsvolumen galt.

Im log-rank-Test ergab sich bei Testung des gesamten Kollektivs zunächst ein Testwert von  $p=0,0363$ ; die Signifikanz ist jedoch ganz überwiegend mit der deutlich schlechteren Lokalrezidivfreiheit der Patienten der Kategorie „Sonstige“ zu erklären:

Nach 5 Jahren waren 77,9% der 3-Felder-Box-Patienten lokalrezidivfrei, 75,1% der 4-Felder-Box-Patienten, aber nur 41,3% der „Sonstige“-Patienten. Der gesonderte Vergleich der üblichen Techniken 3-Felder-Box und 4-Felder-Box mittels eines log-rank-Tests zeigte keine signifikante Überlegenheit einer Technik ( $p=0,2463$ ), sodass nicht von einem Einfluss bezüglich der Verhinderung eines Lokalrezidivs ausgegangen werden kann.

#### *2.3.4.3. Planungstyp*

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 240 Patienten zur Planung ein 3-dimensionales Planungssystem angewendet, 286 Bestrahlungspläne wurden auf 2D-Basis erarbeitet. Bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls ergab sich zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,1652$ ), die 5-Jahres-Rezidivfreiheit lag bei 3D-Planung bei 77,6%, bei 2D-Planung bei 73,3%.

#### *2.3.4.4. Fraktionenzahl pro Woche*

Als Empfehlung gelten 5 Bestrahlungen in der Woche sowie 2 Tage Pause am Wochenende. In der Konsequenz bezüglich der Einhaltung dieser Richtlinie unterschieden sich die Kliniken z.T. voneinander. Deshalb soll an dieser Stelle der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine niedrigere Fraktionenzahl pro Woche ein evtl. Lokalrezidiv begünstigt.

Es ergab sich zwar ein insgesamt konstant lokalrezidivärmerer Verlauf der „5 Fraktionen“-Gruppe ( $n=419$ , 5-Jahres-Rezidivfreiheit 77,2%) gegenüber der „4 Fraktionen“-Gruppe ( $n=102$ , 5-Jahres-Rezidivfreiheit 70,0%), der sich aber nicht als signifikant erwies ( $p=0,1539$ ). Lediglich 4 Patienten im vorliegenden Kollektiv wurden nur dreimal wöchentlich bestrahlt.

#### *2.3.4.5. Beginn der Radiotherapie postoperativ*

Die Strahlentherapie wurde frühestens 14 und spätestens 192 Tage postoperativ begonnen, wobei unterschiedliche Regime auch unterschiedliche Zeitpunkte der Radiotherapie erforderten. Der Median des Radiotherapiebeginns lag im vorliegenden Patientenkollektiv bei 52 Tagen mit einem Mittelwert von  $62 \pm 32,05$  Tagen (s. auch Teil B Punkt 2.5.2). Die durchgeführte Regressionsanalyse nach Cox konnte den postoperativen

Radiotherapiebeginn nicht als signifikanten Einflussfaktor bezüglich der lokalen Kontrolle ermitteln ( $p=0,271$ ).

#### 2.3.4.6. Dauer der Radiotherapie

Die Dauer der Strahlentherapie schwankte im vorliegenden Kollektiv zwischen 1 Tag (Minimum) im Sinne einer „intention to treat“ und 166 Tagen (Maximum) inklusive Pausen, der Median lag bei 44 Tagen (s. auch B, 2.5.3). Mittels der Cox-Regression konnte die Radiotherapiedauer in Tagen jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der Verhinderung eines lokalen Rezidivs erhoben werden ( $p=0,909$ ).

#### 2.4. Einflussfaktoren auf Lokalrezidiventstehung IV: Metastasierung

Lokalrezidive treten häufig synchron oder metachron zu einer Metastasierung auf. Aufgrund der hohen Koinzidenz von Lokalrezidiv und Metastasen erscheint es nachvollziehbar, dass auch die lokalrezidivfreie Zeit von Patienten mit Metastasen signifikant kürzer war (nach 5 Jahren waren nur 42% lokalrezidivfrei) als bei gänzlich metastasenfremen Patienten, von denen auch nach 5 Jahren nur 7,3% von einem lokalen Rezidiv betroffen waren. Ausgewertet wurden 526 Patienten, im log rank-Test ergab sich  $p < 0,0001$ .

#### 2.5. Multivariates Modell zum lokalrezidivfreien Intervall

Zum Abschluss der Auswertung des lokalrezidivfreien Intervalls wurde mittels der Cox-Regression ein multivariates Modell erarbeitet, das die wichtigsten Einflussfaktoren diesbezüglich enthält. Es wurde bei der Erstellung die Methode der Vorwärtsregression benutzt, d.h. Schritt für Schritt wurde von den vorgegebenen Variablen die jeweils einflussreichste in das Modell miteinbezogen, wenn diese noch signifikant auf dem Niveau  $p<0,05$  war. Sobald keine signifikanten Faktoren mehr vorlagen, wurde der Prozess gestoppt, und das Modell war vollständig.

Für das lokalrezidivfreie Intervall waren folgende Variablen im Modell enthalten:

1.	Art der adjuvanten Therapie (RT vs. RChT)	p<0,001
2.	Grading des Primärtumors	p=0,006
3.	T-Stadium	p=0,010
4.	N-Stadium	p=0,008

Das Vorhandensein von Metastasen (ja/nein) wurde nicht in die Liste der vorgegebenen Variablen aufgenommen, da es nicht als unabhängige Einflussvariable bezüglich des Auftretens eines Lokalrezidives gesehen werden konnte: Im Rahmen eines Krankheitsprogresses traten oftmals sowohl Metastasen als auch ein Lokalrezidiv auf.

## 2.6. Zusammenfassung

Als signifikante Einflußgrößen auf das Ereignis „Lokalrezidiv“ ließen sich seitens der Pathologie das Grading, das T-Stadium sowie der Lymphknotenstatus (bei schlechterem Verlauf von N0 gegenüber N1) ermitteln. Wurden weniger als 12 Lymphknoten untersucht und dennoch N0 klassifiziert, zeigten sich höhere Lokalrezidivraten und keine prognostische Aussagekraft mehr bezüglich des Eintretens eines Lokalrezidivs. Ebenso konnte eine Prognoserelevanz der primären Metastasierung sowie des UICC-Stadiums im vorliegenden Kollektiv nicht gefunden werden.

An chirurgischen Faktoren erwies sich allein der Resektionsgrad als signifikant, die Operationstechnik sowie die Anwendung einer TME (bei einer geringen Patientenzahl) zeigten keinen erkennbaren Einfluß auf die Lokalrezidivrate.

An adjuvanten Parametern erbrachte die kombinierte Radiochemotherapie wesentlich bessere Ergebnisse als die alleinige Radiatio; welche Chemotherapie im einzelnen verabreicht wurde, spielte dabei keine entscheidende Rolle. Weitere radiotherapeutische Faktoren wie die Gesamtdosis, der Planungsmodus, der postoperative Bestrahlungsbeginn, die Bestrahlungsdauer sowie die Anzahl der verabreichten Fraktionen pro Woche zeigten keine Signifikanzen.

Hinsichtlich der Chemotherapie war ein Abbruch vergesellschaftet mit einer erhöhten Lokalrezidivrate.

Eine Metastasierung im Verlauf korrelierte ebenfalls signifikant mit einer erhöhten Lokalrezidivrate.

### 3. Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung

#### 3.1. Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung I: Bereich Pathologie

Die erhobenen Parameter UICC-Stadium, Tumorgröße T, Lymphknotenstatus N, Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Operation und das Grading erwiesen sich alle als prognostisch signifikante Einflussfaktoren hinsichtlich der Metastasierung.

##### 3.1.1. *T-, N- und M-Stadien*

Die Tumorgröße erwies sich genauso wie der Lymphknotenstatus und eine evtl. Fernmetastasierung als prognostisch hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). T4-Tumoren metastasierten signifikant häufiger als Tumoren aller anderen T-Stadien, außerdem bestand bereits bei T3-Tumoren ein signifikant erhöhtes Metastasierungsrisiko gegenüber T2-Tumoren ( $p = 0,0035$ ). Nach 5 Jahren waren 88,9% der T1-, 74,2% der T2-, 55,0% der T3- und 30,9% der T4-Patienten metastasenfrem.

Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls (mit  $p < 0,0001$  ebenfalls ein hochsignifikanter Parameter) entwickelten sich im Stadium N3 signifikant häufiger Metastasen als in allen anderen Stadien. N2-Tumoren hatten zudem eine signifikant größere Metastasierungs-tendenz als N0- oder N1-Tumoren.

N0-Tumoren zeigten jedoch – ähnlich der Situation beim lokalen Rezidiv – keine bessere Prognose bezüglich Metastasierung als N1-Tumoren: Nach 5 Jahren waren prozentual sogar weniger N0-Patienten als N1-Patienten metastasenfrem (62,5% vs. 64,9%). Die 5-Jahres-Metastasenfreiheit im Stadium N2 betrug 46,5%, im Stadium N3 25,9%.

Bei gesonderter Betrachtung nur derjenigen Patienten, bei denen die Angabe des N-Stadiums auf der histologischen Aufarbeitung von mindestens 12 Lymphknoten beruhte ( $n = 294$ ), ergab sich quasi dasselbe Bild wie im Gesamtkollektiv ( $p < 0,0001$ ). Bei den Patienten ohne Angabe der Anzahl untersuchter Lymphknoten bzw. mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten ( $n = 231$ ) erwies sich das angegebene N-Stadium nicht mehr als signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der Metastasierung ( $p = 0,0862$ ). Außerdem lag – wie bereits bei den Lokalrezidiven - die 5-Jahres-Metastasenfreiheit in diesem Teilkollektiv durchweg niedriger als bei den Patienten mit mindestens 12 untersuchten Lymphknoten (57,8% vs. 69,5% bei N0, 57,4% vs. 71,0% bei N1, 42,4% vs. 48,4% bei N2, 25,9% vs. 26,1% bei N3).

Ein ebenfalls hochsignifikanter Parameter ( $p < 0,0001$ ) bezüglich einer späteren Metastasierung war auch das M-Stadium bei der Erstoperation: Eine bereits bei Operation vorliegende Metastasierung (M1), die kurativ angegangen werden konnte und dann zu einer „quasi-M0“-Situation führte, erwies sich als immer noch sehr ungünstig für die betroffenen Patienten: Von den 16 Patienten mit einer „quasi-M0“-Situation waren nach 5 Jahren nur noch 12,5% ohne erneute Metastasen, hingegen waren 57,4% der M0-Patienten metastasenfrem ( $n=511$ ).

### 3.1.2. UICC-Stadium

Als weniger bedeutsamer, aber dennoch signifikanter Parameter ließ sich das UICC-Stadium der Patienten erheben. Während bei einem Primärtumor im Stadium UICC II noch keine lymphogene Metastasierung stattgefunden hat, ist bei einem UICC III-Tumor bereits ein Lymphknotenbefall histologisch nachgewiesen. Während der Nachbeobachtung zeigte sich im vorliegenden Kollektiv ein signifikant kürzeres metastasenfrees Intervall von UICC III- gegenüber UICC II-Tumoren ( $p=0,011$ ,  $n=504$ ). Während die Metastasenfreiheit nach 5 Jahren in der UICC II-Gruppe 64,1% betrug, waren in der Gruppe der UICC III-Tumoren nur 54,0% der Patienten nach 5 Jahren metastasenfrem.

### 3.1.3. Grading

Ein wichtiger Einflussfaktor bezüglich der metastasenfremen Dauer war auch das Grading des Primärtumors ( $p=0,0008$  im log-rank-Test). Unter den 522 beobachteten Rektumkarzinomen metastasierten G2-Tumoren signifikant weniger und später als G3-Tumoren ( $p=0,0025$ ). Anaplastische G4-Tumoren zeigten signifikant höhere Metastasierungsraten als G1-, G2- und G3-Tumoren. Metastasenfrei nach 5 Jahren waren jeweils 60,3% der G1- und G2-Patienten, 48,0% der G3- und 25,0% der G4-Patienten.

## 3.2. Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung II: Bereich Chirurgie

Dem Resektionsgrad in der Operation kam hier die größte Bedeutung als Risikofaktor für eine spätere Metastasierung zu. R0-resezierte Patienten ( $n=439$ ) lebten signifikant länger metastasenfrem als „Nicht-R0“-resezierte ( $n=42$ ). Es ergab sich  $p=0,0100$  im log-rank-Test.

Der Vergleich der verschiedenen Operationstypen bezüglich einer späteren Metastasierung ergab keine signifikanten Unterschiede in der Dauer des metastasenfren Intervalls ( $p=0,3887$ ).

Ebenso spielte es im vorliegenden Kollektiv keine Rolle, inwieweit eine totale mesorektale Exzision bei der Operation durchgeführt wurde („sicher“, „möglich“ oder „keine Angabe“) – die Metastasierungssituation erwies sich in den vergleichenden Testungen als statistisch unabhängig davon ( $p=0,8344$ ) bei allerdings geringer Fallzahl an sicher (5%) bzw. möglich (ca. 4%) mit TME operierten Patienten.

### 3.3. Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung III: Bereich adjuvante Therapie

#### 3.3.1. *Verschiedene Regime der adjuvanten Radiochemotherapie*

Wie unter Teil C, Abschnitt 2.3.1. verschiedene Regime der adjuvanten Behandlung auf ihre Effektivität bezüglich der Verhinderung von Lokalrezidiven geprüft wurden, soll nun analog dazu verglichen werden, welchen Einfluss die Regime auf die metastasenfrenie Dauer ausübten:

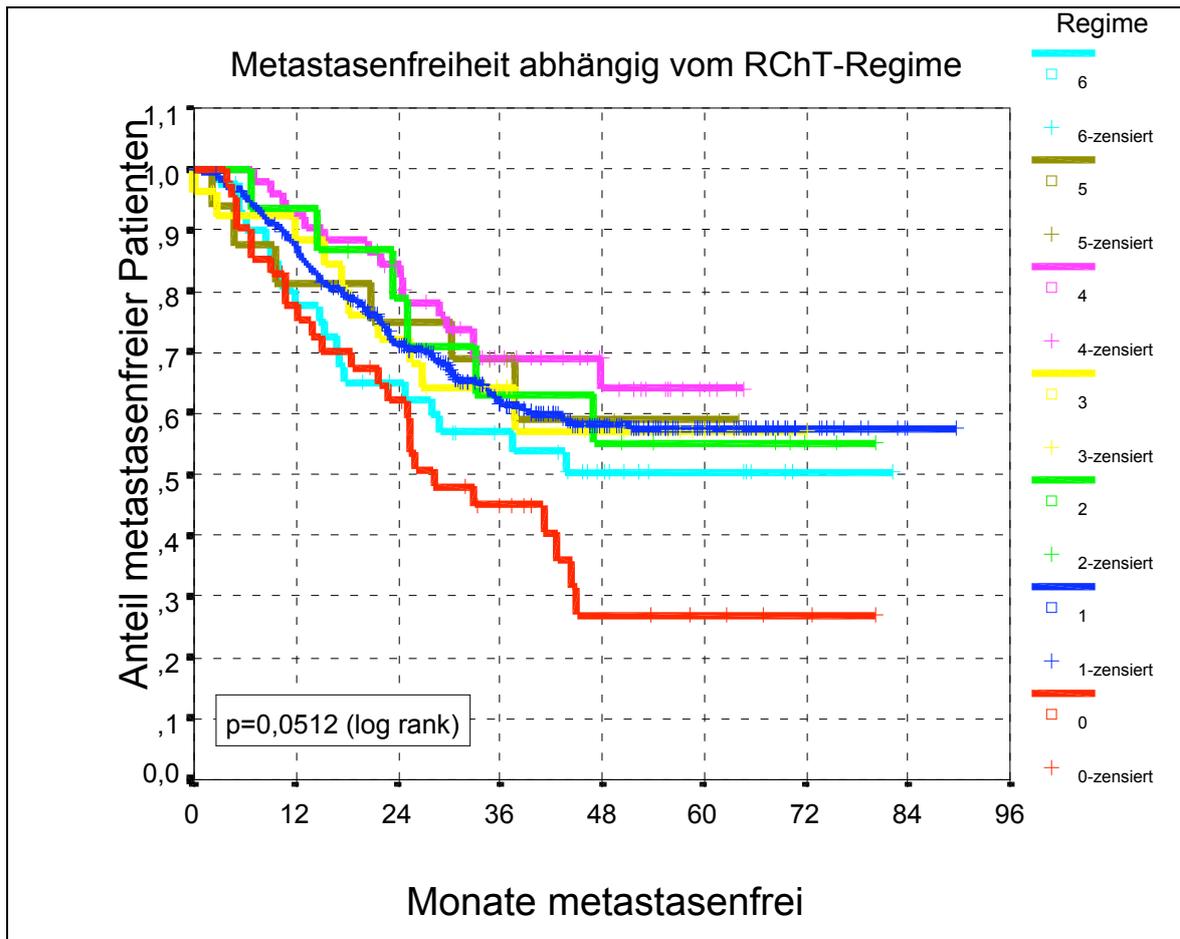


Abb. 23: Metastasenfreiheit in Abhängigkeit vom RChT-Regime

- REGIME:
- 0 = nur Radiotherapie, keine Chemotherapie (n = 41)
  - 1 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage, Zykluswiederholung mit Tag 28 (n = 327)
  - 2 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/4 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage, Zykluswiederholung mit Tag 28 (n = 15)
  - 3 = 4-6 Wochen post-OP Beginn RT mit 2/6 Zyklen ChT simultan, Zyklusdauer 5 Tage Dosissteigerung mit zunehmender Zyklenzahl, Zykluswiederholung mit Tag 21 (n = 27)
  - 4 = NCI-Empfehlung 2/6 Zyklen ChT über 5 Tage vor RT, simultan 2 Zyklen über 3 Tage, 2 Zyklen über 5 Tage nach der RT, s.Abb. 5 (n = 50)
  - 5 = Behandlung gemäss Ulmer Studie, s. Anhang (n = 16)
  - 6 = Anderes Vorgehen (n = 41)

Es zeigte sich, dass die Fernmetastasierungsrate bei alleiniger Bestrahlung signifikant gegenüber der kombinierten Chemotherapie erhöht war. Die einzelnen Radiochemotherapieregime untereinander unterschieden sich nicht signifikant; im Vergleich der kombinierten adjuvanten Regime zeigte sich dennoch ein leicht besserer Verlauf bei Applikation gemäß NCI-Regime.

Bei vorliegender Auswertung wurden insgesamt 518 Patienten miteinbezogen. Neben dem marginal signifikanten Gesamtttestwert ergaben sich eine signifikant seltenere und spätere Metastasierung unter Regime 1 und Regime 4 gegenüber alleiniger Radiotherapie ( $p=0,0029$  bzw.  $0,0014$ ). Auch die 5-Jahres-Metastasenfreiheiten von 57,4% (Regime 1) und 64,1% (Regime 4) gegenüber 26,9% bei alleiniger Radiotherapie spiegeln diese Situation wider.

### 3.3.2. *Verlauf der adjuvanten Chemotherapie*

Es wurde zunächst untersucht, ob Patienten, bei denen die Chemotherapie nicht plangemäß durchgeführt werden konnte, signifikant stärker metastasengefährdet waren als solche, bei denen die Chemotherapie plangemäß zu Ende geführt wurde. Bei den 430 diesbezüglich analysierten Patienten ergab sich ein entscheidender Vorteil für die Patienten mit „plangemäß“ durchgeführter Chemotherapie ( $p=0,0004$ ). Allerdings ist zu beachten, dass auch eine sehr frühe Metastasierung noch unter der Chemotherapie – also zu einem Zeitpunkt, wo die therapeutische Wirksamkeit der Chemotherapie noch gar nicht voll zum Tragen kommen konnte – zu einem Abbruch und damit zu einer „nicht plangemäßen“ Durchführung der Chemotherapie geführt hat. Diese Metastasierung ist in diesen Fällen also nicht ursächlich aus einem evtl. Abbruch der Chemotherapie entstanden, sondern hat umgekehrt erst den nicht plangemäßen Verlauf bedingt.

Um dieses Problem zu umgehen, wurden in einer zweiten Auswertung Patienten als „Abbrecher“ gewertet, nur wenn sie die Chemotherapie entweder von sich aus oder aus mangelnder Verträglichkeit abgebrochen hatten. Abbrüche infolge eines Krankheitsprogresses unter der Chemotherapie wurden nicht als „Abbruch“ gewertet.

Der Vergleich der Metastasenfreiheit zwischen den „Abbrechern“ und Patienten ohne Abbruch ergab unter diesen Voraussetzungen dann keine signifikanten Unterschiede mehr ( $p=0,4944$ , Abb. 24).

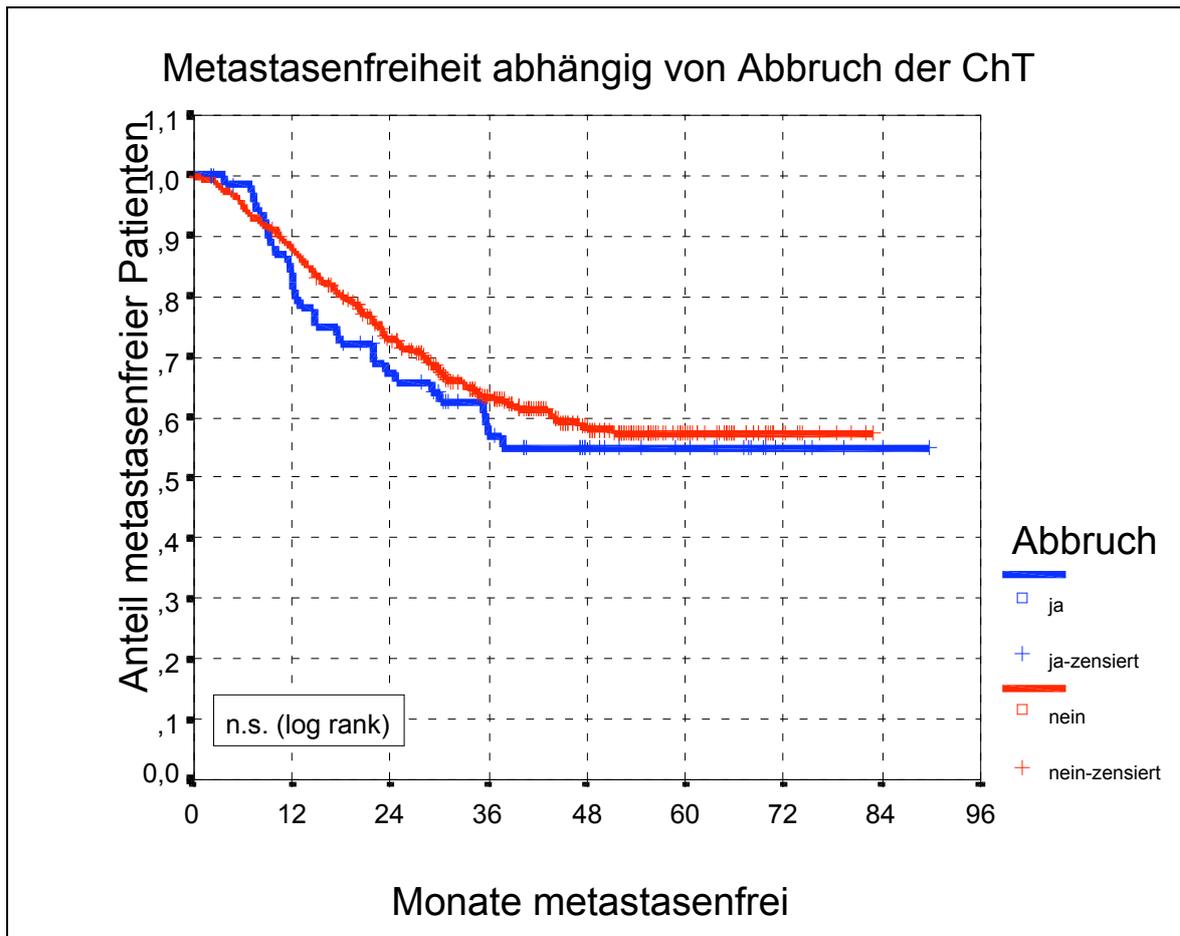


Abb. 24: Metastasenfreiheit abhängig vom Abbruch der Chemotherapie (nebenwirkungsbedingt oder aus persönlichen Gründen)

### 3.3.3. Chemotherapeutische Parameter

#### 3.3.3.1. Verwendete Substanzen

Die Standardsubstanz in der adjuvanten Chemotherapie des Rektumkarzinoms war im Untersuchungszeitraum 5-Fluoruracil. Unterschiedlich gehandhabt wurde die zusätzliche Applikation von Folinsäure. Während einige Kliniken ganz auf Folinsäure verzichteten, wurde sie in anderen z.T. in niedriger Dosierung (ca. 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche), z.T. in hoher Dosierung (ca. 200 mg/m<sup>2</sup>) eingesetzt. Andere Substanzen in Kombination mit 5-FU fanden im vorliegenden Patientengut beispielsweise im Rahmen der Ulmer Studie Verwendung. Der Vergleich zwischen den Gruppen „nur 5-FU“, „5-FU + FA“ und „5-FU + Sonstiges“ zeigte keinen Vorteil einer bestimmten Gruppe bezüglich der Verhinderung einer Metastasierung (p=0,6971).

Aufgrund des notwendigen Ausschlusses der Patienten, die lediglich eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, konnten in diese Analyse nur 479 Patienten einbezogen werden.

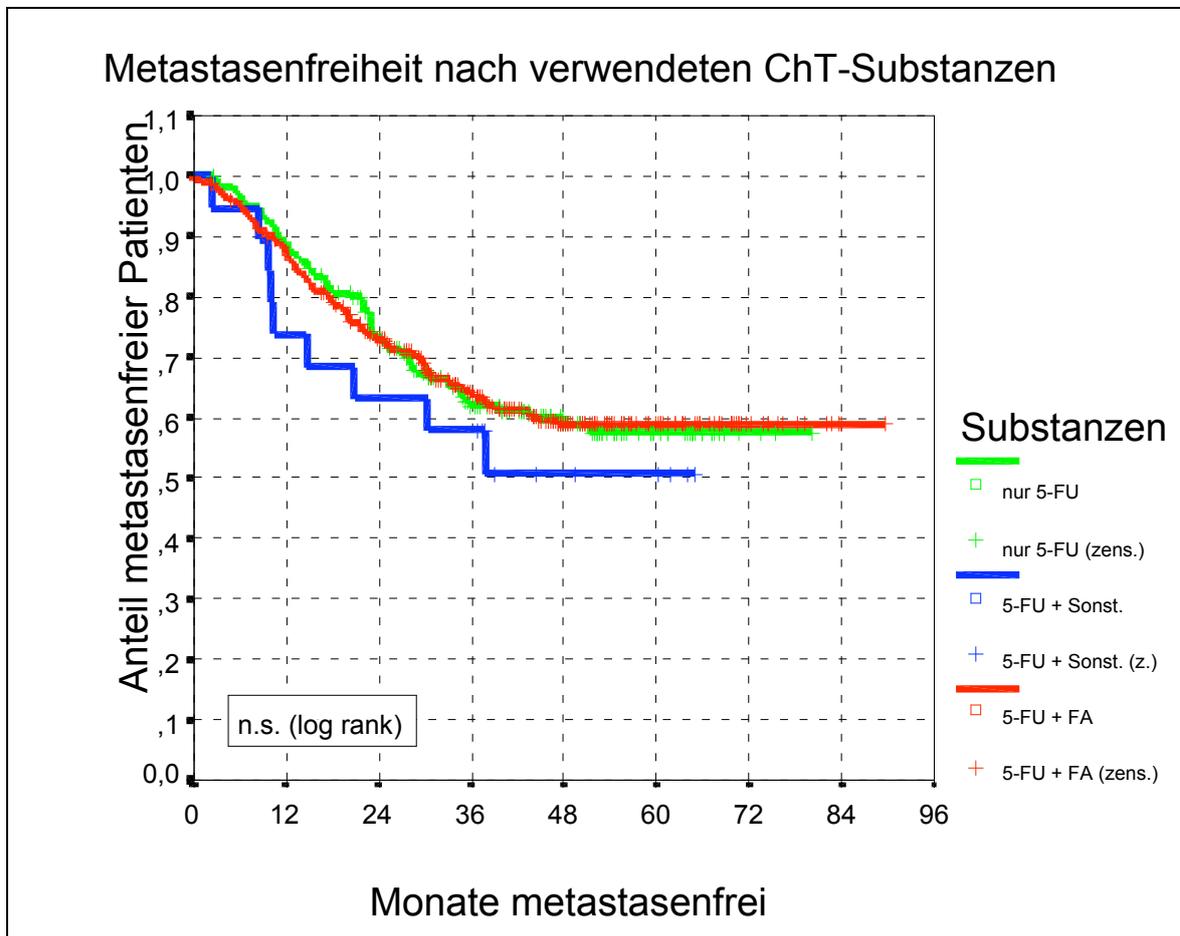


Abb. 25: Metastasenfreiheit in Abhängigkeit von den verwendeten ChT-Substanzen

### 3.3.3.2. Dosis der Chemotherapeutika

Untersucht wurde der Einfluss der verabreichten 5-FU- bzw. Folinsäuredosis pro  $m_2$  Körperoberfläche und Tag. Mittels der Cox-Regression konnte weder eine signifikante Beeinflussung der metastasenfrien Zeit durch die 5-FU-Dosis ( $p=0,828$ ) noch durch die Folinsäuredosis ( $p=0,866$ ) festgestellt werden.

### 3.3.3.3. Applikationsweise der Chemotherapeutika

Ausschlaggebend für die Einordnung in eine der vier Kategorien (Bolusapplikation, Kurzinfusion über ca. 2 h, Applikation über ca. 12 h, Dauerinfusion über ca. 24 h) war die Applikationsweise des 5-Fluoruracils. Zwischen den genannten Kategorien ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verhinderung einer späteren Metastasierung eruieren ( $p=0,7111$ ).

### 3.3.3.4. Zeitlicher Beginn der Chemotherapie

Auch der zeitliche Beginn der Chemotherapie nach Operation bzw. nach Radiotherapiebeginn in Tagen wurde als möglicher Einflussfaktor auf das metastasenfrem Intervall analysiert. In einer Cox-Regression ließ sich hierfür jedoch kein Anhalt finden ( $p=0,586$  und  $p=0,214$ ).

## 3.4. Einflussfaktoren auf Metastasenentstehung IV: Lokalrezidive

Entwickeln Patienten im Laufe der Nachbeobachtung ein Lokalrezidiv, so geht dieses früher oder später nahezu immer mit einer Metastasierung einher. 5 Jahre postoperativ waren auch im vorliegenden Kollektiv weniger als 10% der Lokalrezidivpatienten noch metastasenfrem. Falls jedoch kein Lokalrezidiv entstand, lag entsprechend die Quote der Patienten ohne Metastasen mit knapp 70% wesentlich höher. Abb. 26 verdeutlicht den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p<0,0001$ ). Einbezogen waren 526 Patienten.

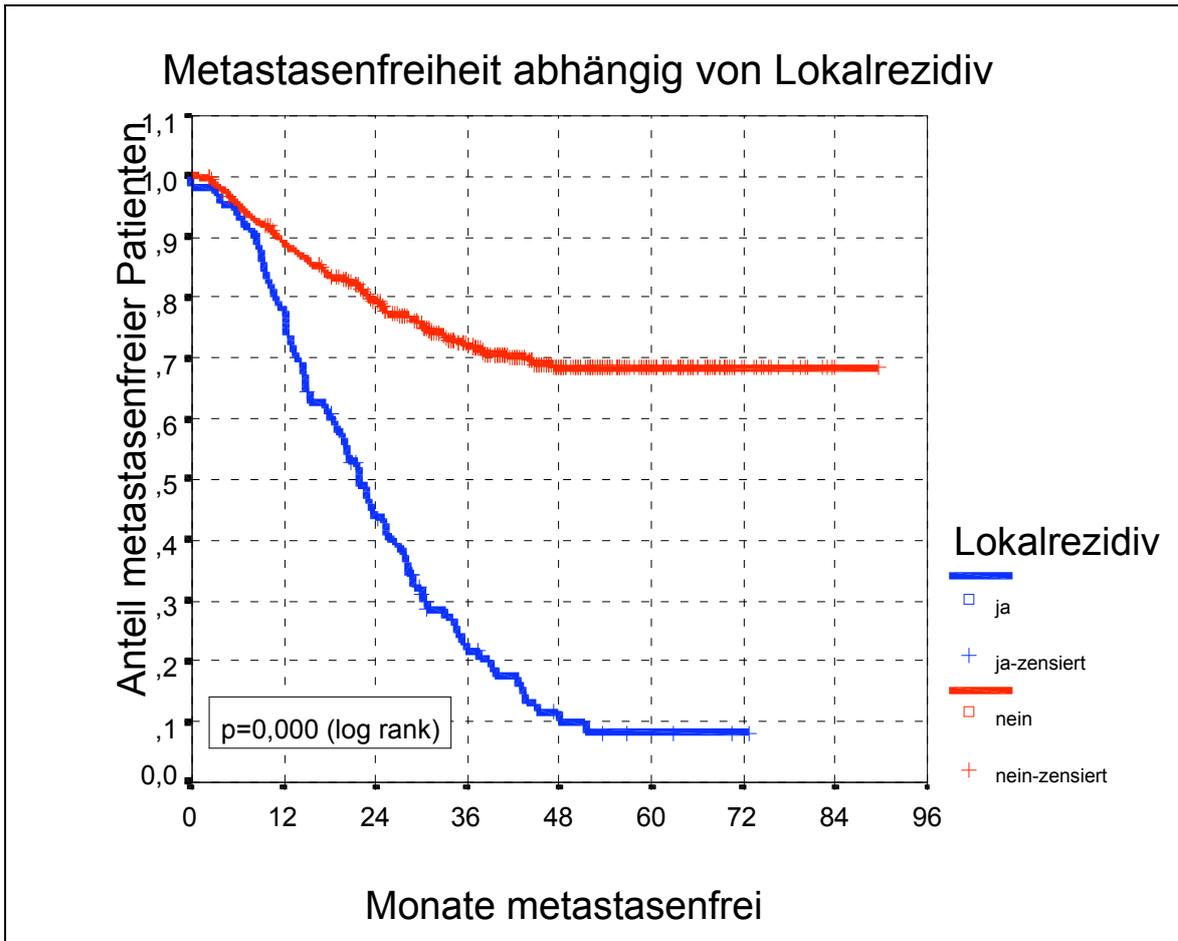


Abb. 26: Metastasenfreiheit abhängig von lokaler Kontrolle

### 3.5. Multivariates Modell zum Metastasenfreien Intervall

Analog der Vorgehensweise beim Lokalrezidivfreien Intervall wurde auch für die Metastasenfreiheit ein Modell mit den prognostisch wichtigsten Variablen entworfen:

- |    |   |             |
|----|---|-------------|
| 1. | Art der adjuvanten Therapie (RT vs. RChT) | $p < 0,000$ |
| 2. | Alter des Patienten                       | $p = 0,021$ |
| 3. | Grading des Primärtumors                  | $p = 0,050$ |
| 4. | T-Stadium                                 | $p < 0,001$ |
| 5. | N-Stadium                                 | $p < 0,001$ |
| 6. | M-Stadium                                 | $p < 0,001$ |

Auch hier wurde auf ein Einbeziehen der Variable Lokalrezidiv (ja/nein) verzichtet.

### 3.6. Zusammenfassung

Als signifikante Einflussgrößen auf die Metastasierung erwiesen sich im Bereich der Pathologie der TNM- Status, das UICC-Stadium sowie das Grading. Analog zur Analyse des Lymphknotenstatus hinsichtlich eines Lokalrezidivs zeigte sich ebenfalls bezüglich der Metastasierung ein schlechterer Verlauf der N0- Stadien gegenüber den N1-Stadien. Entscheidender chirurgischer Parameter für die Dauer des Metastasenfreien Intervalls war der Resektionsgrad; ein Einfluß von Operationstyp und Anwendung von TME ließ sich (bei allerdings geringer Fallzahl an TME resezierten Patienten) im vorliegenden Kollektiv nicht zeigen.

Hinsichtlich der adjuvanten Therapie war für die Prognose vor allem bedeutsam, ob diese als kombinierte Radiochemotherapie verabreicht worden war. Unterschiede der kombinierten Regime (z.B. in postoperativem Beginn, Applikationsform und Dosis der verschiedenen Substanzen) ließen sich im Detail nicht als Einflussfaktoren auf die Metastasierung nachweisen; insgesamt zeigte jedoch das NCI-Regime den günstigsten Verlauf.

Ferner korrelierte das Auftreten eines Lokalrezidivs im Verlauf hochsignifikant mit dem Eintritt einer Metastasierung.

In einer multivariaten Analyse wurden die Verabreichung der adjuvanten Therapie als kombinierte Radiochemotherapie, das Alter, der TNM-Status sowie das Grading als Einflussfaktoren auf eine Metastasierung ermittelt.

## 4. **Krankheitsprogress**

### 4.1. Einflussfaktoren auf einen Krankheitsprogress

Die statistische Analyse der Einflussfaktoren auf den Krankheitsprogress ist im folgenden tabellarisch dargestellt, Abb. 27 zeigt dabei die Krankheitsfreiheit in Abhängigkeit vom Radiochemotherapie-Regime:

Bereich Pathologie:	UICC-Stadium:	p<0,0001
	T-Stadium:	p<0,0001
	N-Stadium:	p<0,0001
	M-Stadium:	p<0,0001
	Grading:	p=0,0003



#### 4.2. Multivariates Modell zum Krankheitsfreien Intervall

Die wichtigsten prognostischen Parameter hinsichtlich des Krankheitsfreien Intervalls sind wiederum in einer multivariaten Analyse nach Cox ermittelt worden und im folgenden Modell dargestellt:

1.	Art der adjuvanten Therapie (RT vs. RChT)	p<0,001
2.	Grading des Primärtumors	p=0,033
3.	T-Stadium	p<0,001
4.	N-Stadium	p<0,001
5.	M-Stadium	p<0,001

#### 5. **Gesamtüberleben**

##### 5.1. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben I: Patientenbedingte Faktoren

Analysiert wurde, ob das Gesamtüberleben vom Alter des Patienten (zum OP-Datum) und vom Geschlecht abhing, mit folgendem Ergebnis:

Alter in Jahren:	p=0,0020 (Cox-Regression)
Geschlecht:	nicht signifikant (p=0,3625 im log-rank-Test)

##### 5.2. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben II: Bereich Pathologie

Als wichtige und signifikante Variablen ergaben sich:

UICC-Stadium:	p=0,0007, siehe Abb. 28
T-Stadium:	p=0,0002
N-Stadium:	p<0,0001
M-Stadium:	p=0,0004
Grading:	p=0,0001

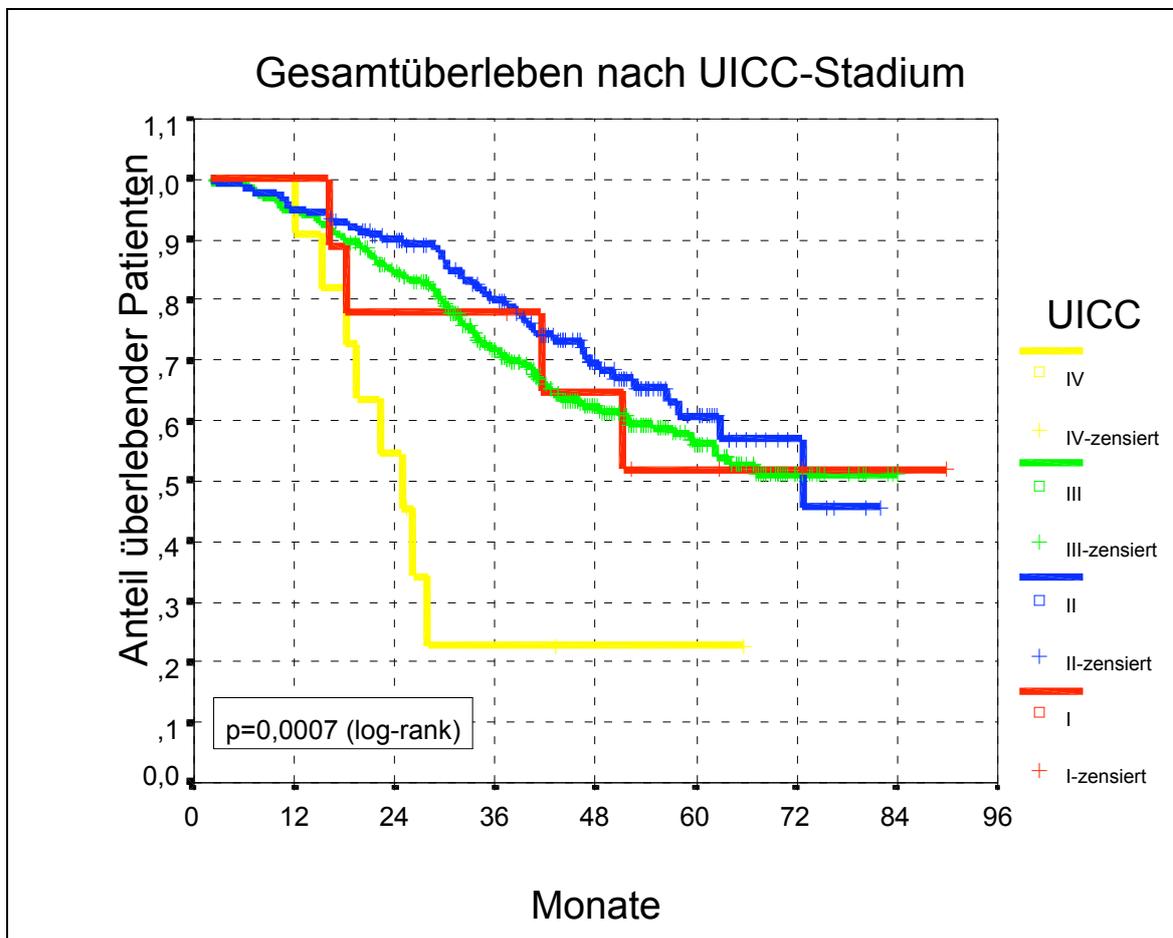


Abb. 28: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium (n=526)

Der insgesamt signifikante Einfluss des UICC-Stadiums auf das Überleben ergab sich v.a. aus dem bei den Einzeltestungen signifikant längerem Überleben in den Stadien UICC II und III gegenüber UICC IV ( $p < 0,0001$  und  $p = 0,0003$ ). Der Unterschied im Überleben zwischen Stadium II und III ist jedoch statistisch nicht signifikant. Das 5-Jahres-Überleben lag im Stadium UICC I bei 51,9%, bei UICC II bei 60,8%, bei UICC III bei 56,0% und bei UICC IV bei 22,7%.

Wie schon bei der lokalen Kontrolle zeigte sich auch bei der Analyse des Gesamtüberlebens, dass Patienten im Stadium N1 leicht besser (!) abschnitten als die N0-Patienten (vgl.C, 2.1.2. und 3.1.1.).

### 5.3. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben III: Bereich Chirurgie

Die erhobenen chirurgischen Parameter zeigten bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten unterschiedliche prognostische Relevanz:

Resektionsgrad:	p=0,0004
OP-Typ:	nicht signifikant (p=0,1558)
TME:	nicht signifikant (p=0,1437)

### 5.4. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben IV: Bereich adjuvante Therapie

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurden die verschiedenen Radiochemotherapie-Regime auf ihre Bedeutung untersucht:

Das vorgesehene RChT-Regime war statistisch ein signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben (n=520 Patienten, p=0,0006). Diese hohe Signifikanz ergab sich aber allein aus der Tatsache, dass „nur Radiotherapie“-Patienten deutlich kürzer überlebten (5-Jahres-Überleben 26,6%) als alle anderen Radiochemotherapie-Patienten (zwischen 45,7% bei Regime 2 und 70,8% bei NCI-Regime).

### 5.5. Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben V: Krankheitsrezidiv

Den wesentlichsten Einfluss auf die Lebenserwartung eines Rektumkarzinompatienten hat das Auftreten eines Krankheitsrezidives. In diesem Fall ist die Prognose nach jeder Art von Rezidiv (lokal oder als Fernmetastasierung) ungünstig, wie in Abb. 29 am ausgewerteten Patientenkollektiv dargestellt ist.

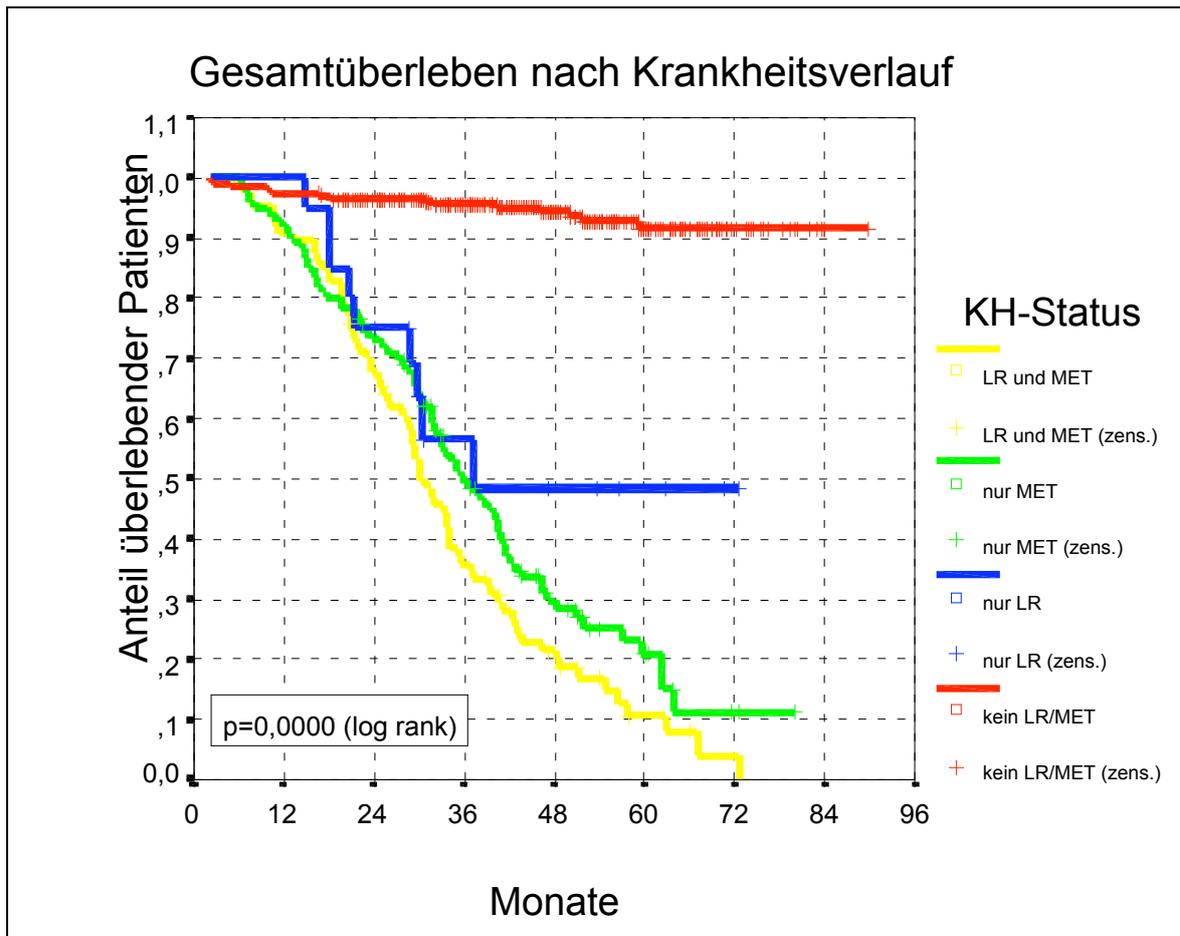


Abb. 29: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf

Ausgewertet wurden 300 Patienten, bei denen es im Laufe der Nachbeobachtung zu keinerlei Rezidiv kam, 20 Patienten mit nur einem lokalem Rezidiv, 120 Patienten mit nur einer Metastasierung und 87 Patienten, bei denen sich sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen entwickelten. Neben dem erwartungsgemäß hochsignifikanten Einfluss des Krankheitszustands auf das Überleben ergab sich auch ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit nur einem lokalen Progress, die länger lebten als Patienten mit Lokalrezidiv und Metastasen ( $p=0,0173$ ).

Nur marginal signifikant war der Überlebensvorteil der "nur Metastasen"-Patienten gegenüber den Patienten mit Metastasen und Lokalrezidiv ( $p=0,0517$ ).

Während "gesunde" Patienten und Patienten mit nur einem lokalem Rezidiv durchaus eine realistische Chance hatten, geheilt zu werden (Überleben nach 5 Jahren 91,5% bzw. 48,4%), war diese Chance für Patienten mit Metastasen sehr gering (20,9% 5-Jahres-Überleben bei alleinigen Metastasen, 10,5% bei Lokalrezidiv und Metastasen). Die Patienten mit Lokalrezidiv und Metastasen sind im vorliegenden Kollektiv im Beobachtungszeitraum sämtlich verstorben.

## 5.6. Multivariates Modell zum Gesamtüberleben

Die für das Gesamtüberleben der Patienten in den Einzeltestungen relevanten Variablen wurden wiederum gelistet und darauf basierend durch multiple Regression ein Modell mit den wichtigsten Parametern erarbeitet:

1. Krankheitszustand (gesund/nur LR/nur MET/LR und MET) p<0,001  
Das relative Risiko zu sterben, liegt dabei für "nur LR"-Patienten 15,0x, für "nur MET"-Patienten 20,4x und für "LR und MET"-Patienten 29,1x so hoch wie für gesunde Patienten.
2. Grading des Primärtumors p<0,001
3. Alter des Patienten p=0,003

## 5.7. Zusammenfassung

Einfluß auf das Gesamtüberleben hatten das Alter bei Primärdiagnose, der TNM-Status (wiederum mit leicht besserem Verlauf von N1 gegenüber N0), das Grading und UICC-Stadium sowie der Resektionsgrad des Tumors. Der Krankheitsverlauf erwies sich als besonders bedeutsamer Prognosefaktor, wobei die Dauer des Gesamtüberlebens mit Lokalrezidiv signifikant länger war als mit zusätzlich eingetretener Metastasierung. Umgekehrt war bei alleiniger Metastasierung das Gesamtüberleben nur marginal länger im Vergleich zu einem kombiniert auftretenden lokalen und systemischen Progreß. Das schlechteste 5-Jahres-Gesamtüberleben ergab sich mit nur 10,5% aus dem kombinierten Progreß, gefolgt von alleiniger Metastasierung (5-Jahres-Gesamtüberleben 20,9% gegenüber 48,4% bei eingetretenem Lokalrezidiv sowie 91,5% im Teilkollektiv ohne Progreß).

In einer multivariaten Analyse zeigten sich der Krankheitszustand, das Grading sowie das Alter als Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Dabei war das relative Risiko zu sterben im Vergleich zu dem gesunden Teilkollektiv bei Eintritt eines Lokalrezidivs 15fach erhöht, mit Metastasierung stieg das Risiko ca. 20fach und mit kombiniertem Progreß sogar auf das 29 fache an.

## 6. Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie nach Kliniken

### 6.1. relevante Akutnebenwirkungen in den einzelnen Kliniken

Die wichtigsten vorwiegend radiogen bedingten Akutnebenwirkungen manifestieren sich an Darm, Haut und Blase, wobei besonders die Darm-Nebenwirkungen durch eine gleichzeitige Chemotherapie, die ebenfalls das Darmepithel schädigt, noch verstärkt werden. Die von Seegenschmiedt und Sauer modifizierte Klassifikation [1] ergab in allen Kliniken bezüglich dieser Bereiche keine Nebenwirkungen der Stärke Grad 4 oder 5. Die Grad 3-Nebenwirkungen äußerten sich am Darm in stationär therapiebedürftigen Diarrhoen mit starken Tenesmen sowie konservativ therapierbaren Subileuszuständen. An der Haut zeigten sich Nebenwirkungen des Ausmaßes von Grad 3 vorwiegend als feuchte konfluierende Epitheliolysen. Am Urogenitalsystem bestanden die akuten Grad 3-Nebenwirkungen vorwiegend in ausgeprägten Dysurien und Pollakisurien, Blasenkrämpfen sowie seltener in einer Ureterobstruktion, die eine Stenteinlage erforderlich machte.

#### *Übersicht über relevante Akutnebenwirkungen (Grad 3)*

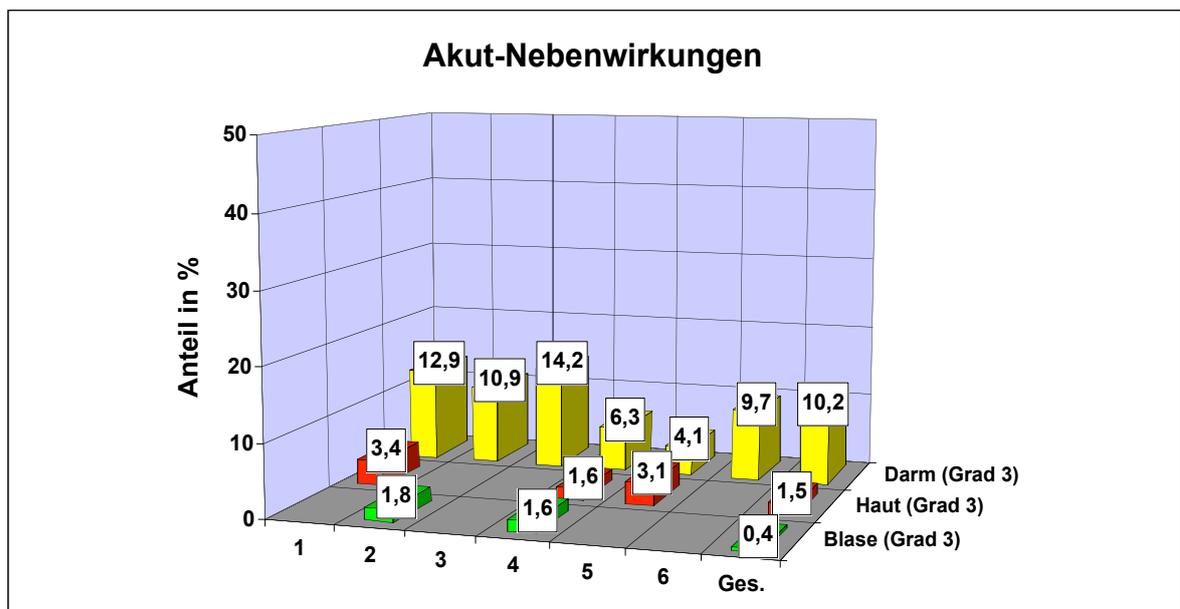


Abb. 30: Grad 3-Akut-Nebenwirkungen nach Kliniken getrennt

Bezüglich der eher durch die Chemotherapie bedingten Auswirkungen auf Herz und Blutbild zeigten sich nur sehr wenige relevante Nebenwirkungen:  
 In insgesamt 6 Fällen wurde die Chemotherapie abgebrochen wegen kardialer Rhythmusstörungen, die mit der Therapie in Zusammenhang gebracht wurden. Nur in einem Fall ergab sich eine Grad 2-Nebenwirkung auf das Blutbild, die in einer Thrombopenie bestand.  
 Stationär therapiebedürftige Übelkeit wurde ebenfalls nur in insgesamt 8 Fällen dokumentiert.

## 6.2. relevante Spätnebenwirkungen in den einzelnen Kliniken

### 6.2.1. *Spätnebenwirkungen Darm Grad 3-5*

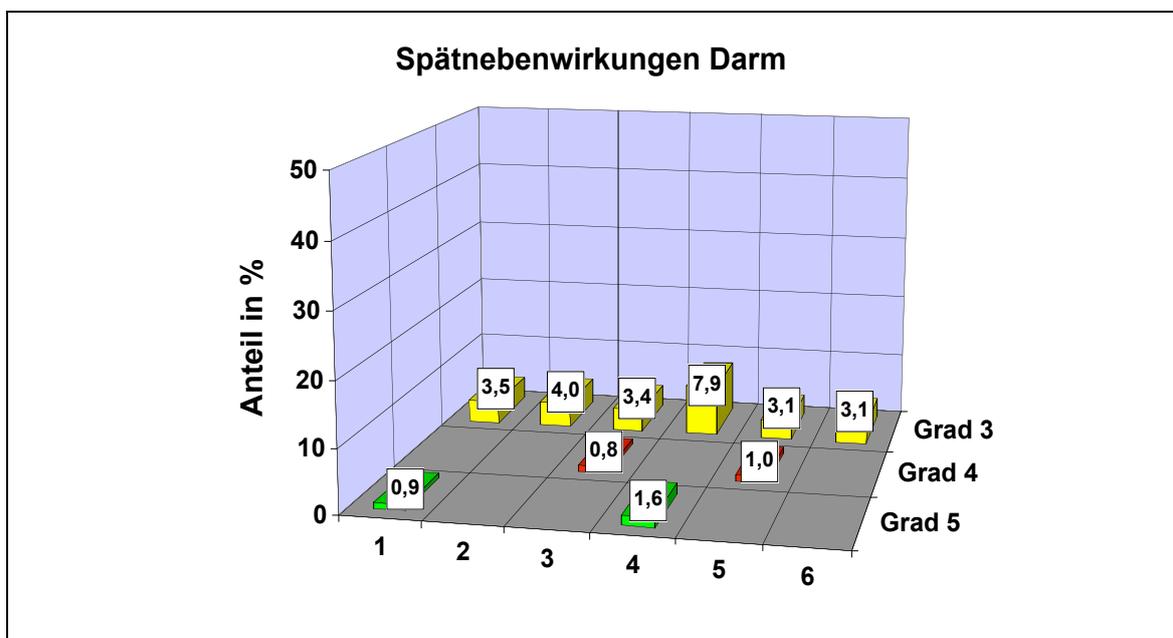


Abb. 31: Spätnebenwirkungen Darm ab Grad 3 in den einzelnen Kliniken

In Klinik 3 und Klinik 5 kam es bei jeweils einem Patienten zu einem lebensbedrohlichen Ileuszustand, ebenso in Klinik 1 und 4, hier endete die Situation jedoch tödlich für die Patienten. Klinik 2 und 6 hatten keine Nebenwirkungen Grad 4/5 zu verzeichnen, in Klinik 4 zeigte sich die höchste Rate an Grad 3-Nebenwirkungen.

### 6.2.2. Spätnebenwirkungen Blase und Haut Grad 3

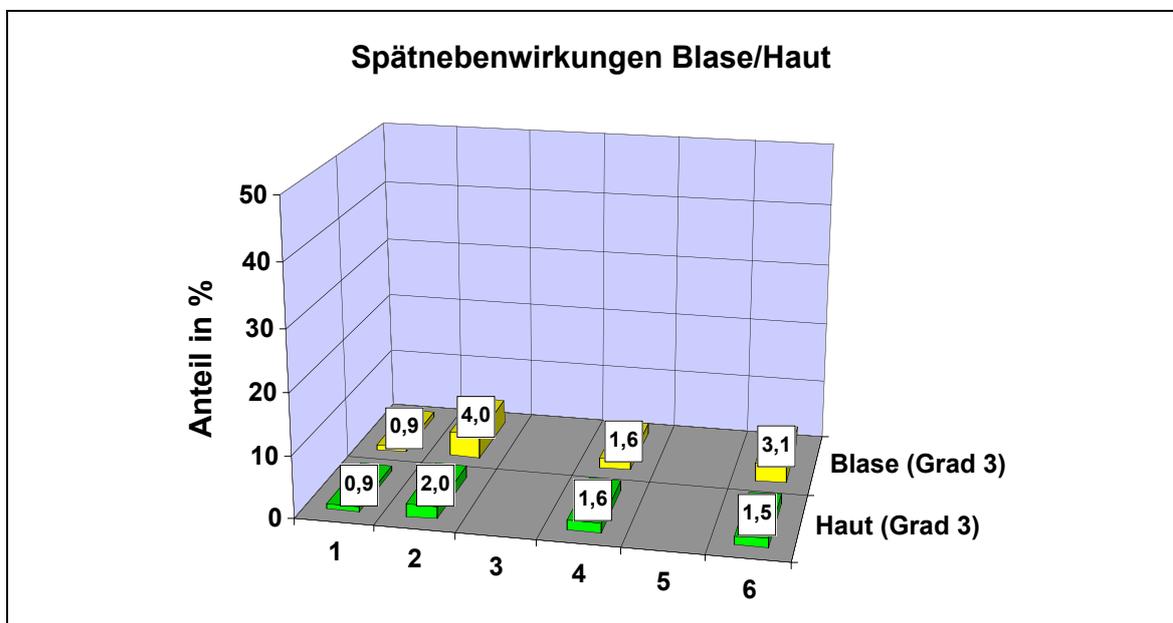


Abb. 32: Spätnebenwirkungen Blase/Haut Grad 3 in den einzelnen Kliniken

Bezüglich Blase und Haut war in keiner der Kliniken eine Nebenwirkung größer als Grad 3 zu verzeichnen.

Auch das unterschiedliche Therapiekonzept der Nebenwirkungen hatte Auswirkungen auf die Klassifikation: Während einige Kliniken die antiemetische Behandlung unter der Chemotherapie recht großzügig handhabten, therapierten andere erst bei entsprechender Symptomatik des Patienten. Mit jeder medikamentösen Behandlung einer Nebenwirkung war diese jedoch (gemäß der in Teil B unter Punkt 1.1 erläuterten Kriterien) als Grad 2-Nebenwirkung einzustufen.

Um möglichst Verfälschungen durch die unterschiedliche Dokumentation sowie verschiedene Therapiekonzepte zu verhindern, wurden nur die schwereren Nebenwirkungen ab Grad 3 in die Auswertung mit einbezogen.

## D. Diskussion

Da es sich bei vorliegender Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt, sind die erhobenen Daten hinsichtlich ihrer allgemeinen prognostischen Bedeutung sowie ihrer Signifikanz im Vergleich zu einem randomisierten Kollektiv nur eingeschränkt aussagekräftig; insbesondere ist die Vergleichbarkeit mit prospektiv randomisierten Studien begrenzt. Dennoch haben sie eine große Bedeutung zur Beschreibung der onkologischen Praxis, da erstmals die Ergebnisse der flächendeckenden Krankenversorgung in der Strahlentherapie beschrieben werden. Offensichtlich wurde jedoch der Strahlentherapie nur ein Teilkollektiv der laut Konsensus adjuvant zu therapierenden Patienten zugewiesen, das eine besondere Risikokonstellation aufwies.

Diese Annahme wird durch die mittels Tumorinzidenz sowie Einwohnerzahl geschätzte erwartete Anzahl Patienten gestützt: Wie in Dissertation A genauer ausgeführt ist, kann davon ausgegangen werden, dass im Erhebungszeitraum im Raum Unterfranken nur ca. 40% der im Stadium UICC II und III erkrankten Patienten in der Strahlentherapie vorstellig wurden. Auf diese Negativselektion deutet auch die im Vergleich zu den prospektiv randomisierten Studien relativ hohe Lokalrezidivrate adjuvant bestrahlter Patienten von 20% hin (gegenüber 14% Lokalrezidiven in der NCCTG-Studie, 11% in der GITSG-Studie, 12% in der Tveit-Studie, und 8% Lokalrezidiven in der NSABP-R-02-Studie). Kapitejn et al berichten in einem 2-Jahres-Zwischenbericht ihrer Studie über TME in Kombination mit einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung sogar von einer flächendeckend noch niedrigeren Lokalrezidivrate von 5,7% im Stadium UICC II bzw. 15% im Stadium UICC III nach alleiniger TME, die durch zusätzliche neoadjuvante Radiatio auf 1,0 bzw. 4,3% gesenkt wurde [20].

Das Risikokollektiv der eigenen Erhebung setzt sich innerhalb der nodal negativen Gruppe zusammen aus einem hohen Anteil von ca. 10% nicht kurativen Resektionen und beinhaltet mit 84% T3-Stadien und 11% T4-Stadien besonders große Tumoren. Der schlechtere Verlauf des N0-Stadiums gegenüber dem N1-Stadium (konstant auch unter Einbezug nur der regelrecht klassifizierten N0-Stadien) deutet ebenfalls darauf hin, dass die Patienten im Stadium UICC II zusätzliche Risikofaktoren aufwiesen, wie z.B. eine R1/2/3 Situation bei besonders ausgedehnten Befunden oder eine intraoperative Tumoreröffnung.

Die Kollektive der prospektiv randomisierten Studien zeigten insgesamt eine günstigere Zusammensetzung: So betrug beispielsweise bei Tveit et al das Verhältnis von UICC II-Stadien 48,6% gegenüber nur 27,5% im eigenen Kollektiv; die UICC III-Stadien stellten mit 43,8% einen deutlich geringeren Anteil bei Tveit als in vorliegender Erhebung (Anteil an UICC III-Stadien 68,7%). Ferner wurden in der norwegischen Studie Patienten älter als 75 Jahre nur mit einbezogen, sofern keine weitere Krankheit vorlag; im eigenen Kollektiv hingegen existierte keine solche Altersbegrenzung, ca.6% der behandelten Patienten waren älter als 75 Jahre. Eine mit den eigenen Befunden vergleichbare Verteilung der UICC- Stadien findet sich mit 30% UICC II-Stadien und 70% UICC III-Stadien in der NSABP R-02- Studie [48]. Hierbei bleibt jedoch zu beachten, dass in die NSABP R-02-Studie nur kurativ resezierte Patienten eingeschlossen wurden gegenüber einem Anteil von ca.10% nicht kurativen Resektionen im eigenen Patientengut. Ebenso wurden Patienten mit intraoperativer Tumoreröffnung, einem späteren Beginn der adjuvanten Therapie als 42 Tage postoperativ sowie einer aufgrund besonderer medizinischer Gegebenheiten notwendigen individuellen Therapiestrategie aus der NSABP R-02 Studie ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu sind sämtliche eben genannte Parameter retrospektiv nicht kontrollierbar und galten für diese Erhebung damit nicht als Ausschlusskriterium.

Als Vergleichskollektiv eignet sich am ehesten die ebenfalls retrospektive Erhebung von Bagatzounis et al., die 112 Patienten der UICC-Stadien II und III aus den Behandlungsjahren 1983-1994 der Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg umfasst [38]. Dabei sind die UICC-Stadien mit einem Anteil von 33% UICC II und 67% UICC III ebenso wie der Resektionsgrad mit 8% nicht kurativen Resektionen ähnlich verteilt wie im eigenen Kollektiv. Unterschiede in der Verteilung ergeben sich einzig bezüglich des Grading und des Anteils an kombinierter Therapie: Das Grading im Bagatzounis-Kollektiv liegt mit 14% G1-Tumoren, 71% G2-Tumoren sowie 15% G3-Tumoren schwerpunktmäßig eher bei den differenzierten Tumoren, während im eigenen Kollektiv mit nur 5% G1-Klassifikationen, 60% G2-Tumoren und ca.34% G3-Tumoren der Anteil wenig differenzierter Tumoren größer ist. Der Prozentsatz allein radiotherapierter Patienten beträgt im Bagatzounis-Kollektiv (vor Verabschiedung der Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft zur kombinierten adjuvanten Therapie) ca. 40% gegenüber nur 8% allein radiotherapierten Patienten in vorliegendem Patientengut.

Im Vergleich zwischen der Bagatzounis-Studie und der eigenen Erhebung besteht der größte Unterschied in einer Verringerung der Lokalrezidivrate im Stadium UICC III von ehemals 40% auf ca.18,9%. Durch diese Verbesserung lässt sich auch erklären, warum in vorliegender Arbeit das UICC-Stadium keinen signifikanten Prognosefaktor mehr hinsichtlich eines Lokalrezidivs darstellt, da sich die Lokalrezidivrate im UICC-Stadium III an die Lokalrezidivrate des Stadium II angeglichen hat, diesbezüglich also keine großen Unterschiede existieren. Damit liegen nun die Lokalrezidivraten für das Stadium UICC III ebenfalls in der Größenordnung, die in prospektiven Studien ermittelt wurde. In vorliegender Arbeit stellte sich als signifikanter prognostischer Faktor für das Ereignis „Lokalrezidiv“ die Durchführung der adjuvanten Therapie als kombinierte Radiochemotherapie heraus. Damit könnte die Senkung der Lokalrezidivraten im Stadium UICC III durch den höheren Anteil an zusätzlich zur Bestrahlung verabreichten Chemotherapien nach Veröffentlichung des NCI- Konsensus bedingt sein.

Bei der Bewertung der auftretenden Signifikanzen in retrospektiven Studien muß beachtet werden, dass sich diese auch sekundär ergeben können. Deshalb ist der Vergleich mit den Signifikanzen prospektiv randomisierter Studien notwendig, da diese diesbezüglich valider sind.

Beispielsweise darf in der Diskussion der adjuvanten Parameter nicht außer acht gelassen werden, dass bekanntermaßen die Chirurgie den entscheidenden Faktor für die lokale Kontrolle und Tumorheilung darstellt.

Die sich im Bereich der adjuvanten Therapie zeigenden Signifikanzen könnten sich damit auch nur als Folge unterschiedlicher chirurgischer Ergebnisse in den Kliniken ergeben haben und wären damit nur sekundär relevant.

Um die Signifikanzen besser zu beurteilen, wurde ein systematischer Vergleich von Parametern aller möglichen Einflussfaktoren mit den Ergebnissen prospektiver Studien durchgeführt. Bei den Signifikanzen, die sich in beiden Fällen finden, handelt es sich am ehesten um primär ursächliche Signifikanzen. Schlussfolgerungen für zukünftige Therapiemodalitäten lassen sich jedoch nur aus randomisierten prospektiven Studien ableiten.

## 1. Diskussion der Ergebnisse der Signifikanztests

### 1.1. Patientenkollektiv

In vorliegender Erhebung erwies sich das Alter als einziger patientenbedingter signifikanter Einflussfaktor, und zwar in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die Metastasierung. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben erklärt sich durch die nur noch begrenzte Lebenserwartung in höherem Alter; das längere metastasenfreie Intervall mit steigendem Alter könnte wiederum u.a. darauf zurückzuführen sein, dass die Tumoren mit aggressiverer Tumorbiologie eher in jüngerem Alter auftreten.

In der NSABP R-02-Studie [48] fand sich in einer multivariaten Analyse ebenfalls das Alter als Einflussfaktor bezüglich des Gesamtüberlebens sowie des Krankheitsfreien Überlebens.

### 1.2. Pathologische Faktoren

Prognostisch aussagekräftig für die Entstehung eines Lokalrezidivs waren der Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose, die lokale Tumorausdehnung sowie das Grading. Als prognostisch nicht signifikante Faktoren erwiesen sich die Metastasierung bei Primärdiagnose sowie das UICC-Stadium.

Im Hinblick auf den Lymphknotenstatus fiel der signifikant bessere Verlauf der N1-Stadien gegenüber den N0-Stadien auf: Da insgesamt nur ca. 42% der N0-Klassifikationen regelrecht dokumentiert anhand von mindestens 12 untersuchten Lymphknoten erfolgt waren, wurden im Folgenden nochmals nur diese mit dem Verlauf der N1-Patienten verglichen, was aber die gegebene Tendenz bestätigte. Ein Grund für diesen Verlauf könnte in der Zuweisungspraxis zur adjuvanten Therapie begründet sein: da davon auszugehen ist, dass die Zuweisung zur adjuvanten Therapie nicht vollständig konsensugemäß erfolgt ist, ist anzunehmen, dass bei den zugewiesenen N0-Patienten schon eine Negativselektion aufgrund weiterer, über den N-Status hinausgehender Risikokonstellationen im Vergleich zum gesamten N0-Kollektiv erfolgt ist, z.B. durch intraoperative Tumoreröffnung, einen besonders ausgedehnten Befund oder eine R 1/2/3 Situation.

Das signifikant häufigere Auftreten von Lokalrezidiven in der Gruppe von N0-Klassifikationen anhand von weniger als 12 Lymphknoten im Vergleich zu regelrechten Klassifikationen weist auf einen Anteil von Fehlklassifikationen hin, was sich auch darin widerspiegelt, dass in diesem Unterkollektiv der N0-Status keine signifikant günstigere prognostische Korrelation mit dem Auftreten von Lokalrezidiven hat. Dieser Trend zeigt sich auch in einer Studie der Universität Perugia durch uni- und multivariate Analyse von Prognosefaktoren an 153 im Zeitraum von 1991-1998 behandelten Patienten [3]: hier ergab sich bei weniger als 14 resezierten Lymphknoten eine signifikante Verringerung des lokalrezidivfreien Intervalls.

In der NSABP R-02-Studie [48] erwies sich allein der Lymphknotenstatus als prognostisch signifikant für die Dauer des lokalrezidivfreien Intervalls.

Im Vergleichskollektiv der 112 Patienten der Strahlentherapie Würzburg von 1983-1994, das retrospektiv von Bagatzounis et al. untersucht wurde [2], waren die Lymphgefäßinvasion sowie im Gegensatz zur eigenen Erhebung das UICC-Stadium prognostisch relevant für das Ereignis „Lokalrezidiv“. Dass im eigenen Kollektiv dieser Unterschied nicht signifikant wurde, könnte wiederum durch den hohen Prozentsatz unzureichend klassifizierter N0-Stadien verursacht sein. Ferner schneidet das UICC Stadium III, für das sich schon bei Bagatzounis ein besonderer Nutzen durch eine zusätzliche Chemotherapie ergab, in der eigenen Erhebung eventuell durch vermehrte Kombination mit adjuvanter Radiochemotherapie besser ab, nähert sich also dem Verlauf des UICC Stadiums II an, was den Vergleichswerten in der Literatur entspricht. Die Studie der Universität Perugia [3] zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im lokalrezidivfreien Verlauf zwischen den Stadien UICC II und III.

Die Ursache dafür, dass der Metastasenstatus bei Primärdiagnose sich als prognostisch nicht relevant bezüglich der lokalen Kontrolle erwies, könnte einerseits in der nur geringen Anzahl von M1-Patienten in der Erhebung (n=16) begründet sein, andererseits wurde im untersuchten Kollektiv ja noch N3-klassifiziert, während heute der N3-Status in die M1-Klassifikation eingeschlossen wird. Der signifikant schlechtere Verlauf von N3-Stadien verdeutlicht auch in der eigenen Erhebung den Unterschied in der Prognose, der in der aktuellen Klassifikation die Übernahme von N3-Stadien in die M1-Stadien rechtfertigt. Hinsichtlich der Metastasierung, des Krankheitsprogresses sowie des Gesamtüberlebens erwiesen sich das UICC-Stadium, der TNM-Status sowie das Grading als signifikant.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen in der Literatur: In der Tveit-Studie ergab sich das Dukes-Stadium als unabhängiger Einflussfaktor bezüglich des Überlebens, wobei das Dukes B-Stadium dem Stadium UICC II entspricht.

Pathologische Einflussfaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens sowie des krankheitsfreien Überlebens waren in der Bagatzounis-Studie [2] ebenfalls der Lymphknotenstatus sowie die Differenzierung.

### 1.3. Chirurgische Faktoren

Der entscheidende Parameter für den kurativen Ansatz in der Therapie des Rektumkarzinoms liegt im chirurgischen Bereich.

Als einzig signifikanter chirurgischer Faktor sowohl hinsichtlich Lokalrezidiventstehung und Metastasierung als auch in Bezug auf den Krankheitsprogress sowie das Gesamtüberleben ergab sich im vorliegenden Kollektiv der Resektionsstatus. Ebenso fand die Studie der Universität Perugia [3] einen distalen Resektatrand von weniger als einem Zentimeter als Risikofaktor bezüglich eines Lokalrezidivs, einer Metastasierung sowie des Gesamtüberlebens heraus. In diesem Zusammenhang wäre auch zu diskutieren, ob eine zunehmende Rate an tiefen anterioren Resektionen zugunsten der Lebensqualität eventuell zu Lasten der onkologischen Radikalität geht: Diese Tendenz ließ sich im vorliegenden Kollektiv nicht nachweisen, da sämtliche Verlaufsparemeter nicht durch die Operationstechnik beeinflusst wurden, zumal die Technik der tiefen anterioren Resektion inzwischen auch für tiefsitzende Tumoren deutlich verbessert wurde. Ebenso ließen sich in der NSABP-R-02-Studie [48], der Erhebung von Bagatzounis et al. [2] sowie einer ebenfalls retrospektiven kanadischen Erhebung an 272 Patienten des Zeitraums 1988-1998 [40] keine Korrelationen zwischen Verlauf und Operationstechnik ermitteln. Tveit et al. [47] fanden sogar eine günstigere Prognose bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens für tief anterior resezierte Patienten.

Die totale mesorektale Exzision erwies sich in vorliegendem Kollektiv nicht als prognostisch signifikanter Faktor, was bei dem geringen Anteil von nur ca. 5% sicher TME-resezierten Patienten jedoch ein nur eingeschränkt aussagekräftiges Ergebnis darstellt. Da diese Operationstechnik während des Untersuchungszeitraums erst langsam in den Kliniken etabliert wurde, ist der noch geringe Anteil an dokumentierter TME erklärbar. Der Chirurg R.J. Heald berichtet in Studien über die Effektivität von standardisierter TME von Lokalrezidivraten im Bereich von 5% [15].

Zu diesem Zeitpunkt wurde diskutiert, ob durch Anwendung von TME die adjuvante Therapie überflüssig werden könnte. Die 2-Jahres-Ergebnisse von Kapiteijn et al [20] im Vergleich von flächendeckend standardisierter TME allein und in Kombination mit einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung zeigen jedoch, dass mit TME zwar besonders im Stadium UICC II niedrige Lokalrezidivraten im Bereich von ca. 5% erreicht werden können. Diese können aber durch zusätzliche neoadjuvante Bestrahlung nochmals auf 1% gesenkt werden. Besonders im Stadium UICC III kommt die Bedeutung der neoadjuvanten Bestrahlung zum Tragen: Im Stadium III liegt die Lokalrezidivrate trotz TME bei ca. 15% und kann durch neoadjuvante Kurzzeit-Bestrahlung um mehr als 60% auf 4,3% gesenkt werden.

#### 1.4. Parameter der adjuvanten Therapie

Da die Chirurgie den entscheidenden Faktor für den kurativen Erfolg in der Therapie des Rektumkarzinoms darstellt, können sich Signifikanzen im Bereich der adjuvanten Therapie auch sekundär aus unterschiedlichen Ergebnissen der Chirurgie ergeben. Ferner können Vergleiche in der Effektivität verschiedener Therapieregime nur in randomisierten Studien zu reliablen Ergebnissen führen. Deshalb werden im Folgenden die Parameter der adjuvanten Therapie diskutiert und in Beziehung gesetzt zu den in prospektiven Studien gefundenen adjuvanten Einflussfaktoren.

Eine kombinierte adjuvante Therapie zeigte sich bezüglich aller Verlaufsparemeter (lokale Kontrolle, Metastasierung, Krankheitsprogreß sowie Gesamtüberleben) einer alleinigen Radiotherapie als überlegen. Dabei muss jedoch hinsichtlich des Gesamtüberlebens beachtet werden, dass eine alleinige Radiotherapie vor allem bei multimorbiden älteren Personen verabreicht wurde, denen keine Chemotherapie mehr zumutbar war und deren Lebenserwartung von vornherein limitiert war. Ebenso zeigte die GITSG-Studie von 1985 im Vergleich von alleiniger Operation mit Operation plus zusätzlicher adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie eine signifikant verbesserte lokale Kontrolle sowie einen leichten Überlebensvorteil in der kombiniert adjuvant therapierten Gruppe [12,13]. Die NCCTG-Studie von 1992 ergab in einem Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit kombinierter Radiochemotherapie ebenfalls einen signifikanten Vorteil der kombinierten adjuvanten Therapie, wiederum sowohl bezüglich Lokalrezidivfreiheit als auch hinsichtlich des Überlebens [21].

In der Evaluierung des NSABP R-02 Protokolls ließ sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch die Radiotherapie ermitteln; die Lokalrezidivrate wurde jedoch im 5-Jahres-Verlauf signifikant gesenkt [48]. Die Studie von Kapiteijn et al [20] zum Nutzen von präoperativ adjuvanter Radiotherapie in Kombination mit TME zeigt ebenfalls eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate in den Stadien UICC II und insbesondere auch UICC III. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte nach zwei Jahren derzeit noch nicht festgestellt werden, was aber laut Autoren in der geringen Anzahl an Lokalrezidiven sowie der noch kurzen Laufzeit der Studie begründet sein könnte. Die Erfolge hinsichtlich einer Senkung der Lokalrezidivrate hingegen sind nach zwei Jahren durchaus schon beurteilbar, da die meisten Lokalrezidive innerhalb der ersten 2 Jahre postoperativ auftreten, mit einem Maximum nach 6-12 Monaten [32,4,34].

Selbst der alleinige Effekt der adjuvanten Therapie auf die Lokalrezidivquote würde bei guter Verträglichkeit der Therapie sowie der infausten Prognose bei Eintritt eines Lokalrezidivs, insbesondere der erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, den Einsatz adjuvanter Methoden rechtfertigen.

Das retrospektive Vergleichskollektiv von Bagatzounis et al. [2] wies im Gegensatz zur eigenen Erhebung keine signifikanten Unterschiede zwischen Radiotherapie versus Radiochemotherapie auf. Dies könnte darin begründet sein, dass zu diesem Zeitpunkt die kombinierte adjuvante Therapie noch keinen durchgehenden Standard darstellte, weshalb mutmaßlich ähnlichere Ausgangsbedingungen in der kombiniert therapierten Gruppe und der allein bestrahlten Gruppe vorlagen.

Im Stadium UICC III wurde jedoch ähnlich den eigenen Ergebnissen eine statistisch signifikante Senkung der Metastasenrate durch die Chemotherapie gefunden, was dazu führte, dass die Chemotherapie zu einem Prognosefaktor für das Gesamtüberleben wurde.

Retrospektiv konnte in unserer Erhebung das Regime der adjuvanten kombinierten Therapie, im einzelnen insbesondere die Substanz, Dosis und Applikationsform nicht als signifikanter Prognosefaktor bezüglich Lokalrezidiv-, Metastasen-, und Krankheitsfreiheit sowie Gesamtüberleben erhoben werden.

Tendenziell zeigten zwar Patienten unter NCI-Regime einen besseren Krankheitsverlauf als die übrigen Patienten, da jedoch die chirurgische Technik den wichtigsten Faktor für den Behandlungserfolg nach Rektumkarzinom darstellt und das NCI-Regime vorwiegend in Klinik 6 angewendet wurde, könnte die niedrigere Lokalrezidivrate auch durch die Nähe von Klinik 6 zu einem großen chirurgischen Zentrum bedingt sein. Insbesondere könnte

dabei der im Klinikvergleich in Klinik 6 mit ca. 16% gesicherten sowie 10% möglichen totalen mesorektalen Exzisionen weitaus größte Anteil dieser Operationstechnik bedeutsam sein. Bezüglich des metastasenfreen Intervalls wurde bei Anwendung der Radiochemotherapie-Regime 1 und 4 eine signifikant niedrigere Metastasenrate als mit alleiniger Radiatio erzielt. Zudem könnte das leicht schlechtere Abschneiden der unter RChT-Regime Nr.6 zusammengefassten „sonstigen“ Radiochemotherapieregime sowie des Regime Nr.2 bezüglich Metastasenfreiheit und Gesamtüberleben auch im Hinblick auf die Chemotherapie die Notwendigkeit bestimmter Standards unterstreichen: Z.B. könnte eine Mindestdauer der Chemotherapie (in Regime 2 nur 4 Zyklen gegenüber ansonsten meist 6 Zyklen) eine Rolle für die Verhinderung von Metastasen spielen.

Aussagekräftige Vergleiche unterschiedlicher Therapieregime kann eine retrospektive Erhebung jedoch nicht leisten, dazu wären prospektiv randomisierte Studien nötig. Die Modalität der adjuvanten Chemotherapie konnte in den bisherigen Studien nicht so klar und einheitlich definiert werden wie die Durchführung der Radiotherapie. Die strahlentherapeutisch verabreichte Dosis erwies sich in vorliegender Arbeit mit  $p=0,088$  als marginal signifikant hinsichtlich der Lokalrezidivfreiheit. Pählman und Glimelius weisen in diesem Zusammenhang mehrfach auf die dosisabhängige Wirkung der Strahlentherapie hin, der bei präoperativer Bestrahlung noch ausgeprägter sein soll [5,30,14].

Die Bestrahlungstechnik stellte einen signifikanten Prognoseparameter dar, allerdings lag hier der Unterschied nicht in verschiedenen Resultaten der 3-Felder-Technik gegenüber der 4-Felder-Technik begründet, sondern in dem schlechteren Abschneiden der 26 mit sonstigen Techniken bestrahlten Patienten. Die Ergebnisse der Studien hierzu lassen einen Effekt der Technik auf den Krankheitsverlauf vermuten: So wurden in der EORTC-Studie [1] unter nicht mehr heutigen Standards entsprechender Bestrahlungstechnik (Gegenfelder bis 30 Gy) wesentlich höhere Lokalrezidivraten gefunden als bei Tveit et al. [47], wo die Bestrahlung in 3-Felder-Technik mit individuell angepassten Feldern erfolgte. Sowohl die Tveit-Studie [47] als auch das NSABP-R-02-Protokoll [48] zeigten einen deutlichen Nutzen der adjuvanten Therapie, wobei einzelne adjuvante Parameter nicht als signifikant hervortraten.

## 2. Diskussion des therapeutischen Standards

Klinik	1	2	3	4	5	6
<b>RT-Planung</b>	62% 3D, 38% 2D	100% 3D	32% 3D, 68% 2D	100% 2D	5% 3D 95% 2D	100% 3D
<b>RT-Technik</b>	73% 3F 26% 4F 1% Sonstige	23% 3F 77% 4F	6% 3F 94% 4F	4% 3F 63% 4F 32% Rotation 1% Gegenf.	42% 3F 58% 4F	99% 3F 1% 4F
<b>Geräte</b>	LB, 93/94 Co für Boost	LB	LB	67% LB, 33% Co	LB	LB
<b>Fraktionen/ Wo</b>	5	5	5	4	4 - 5	5
<b>Gesamt- dosis</b>	54 Gy (TAR) 59,6Gy (APR)	50,4 Gy (TAR) 56 Gy (APR)	55,8 Gy	ca. 56 Gy	54 Gy (TAR) ca. 55,8 Gy (APR)	50,4 Gy

Tab. 15: wichtigste radiotherapeutische Parameter in den Kliniken

Insgesamt verdeutlicht Tabelle 15, dass im untersuchten Gebiet flächendeckend ein homogener strahlentherapeutischer Qualitätsstandard gegeben ist: Nahezu alle Kliniken sind in genanntem Zeitraum zu einer 3D- Planung übergegangen, ganz überwiegend wurden Linearbeschleuniger als Geräte verwendet. Die Bestrahlungstechnik orientierte sich an den Vorgaben der 3- und 4- Felder- Technik; nur ein Patient wurde noch durchgehend mit Gegenfeldern bestrahlt. Im angegebenen Zeitraum wurde an allen Kliniken für Strahlentherapie die kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, die Empfehlung des Konsensus ist somit flächendeckend umgesetzt.

Anzumerken bleibt weiterhin, dass in allen Kliniken der Median des Beginns der postoperativen Strahlentherapie aus strahlentherapeutischer Sicht eher im oberen Grenzbereich liegt, was z.T. durch die Zuweisungspraxis bzw. durch postoperative Komplikationen oder organisatorische Engpässe begründet werden kann.

Dennoch ergeben sich bei genauerer Betrachtung Unterschiede:

Klinik 4 wies das ungünstigste Risikokollektiv auf, gleichzeitig wurde dort aber auch gelegentlich ein unkonventionelles Vorgehen in der Bestrahlung bevorzugt (Pausen bei mehr als 40% der Patienten, dabei oftmals Wiederaufnahme der Bestrahlung im Sinne des „Radiosensitizer- Konzepts“ erst mit Beginn des nächsten Chemotherapiezyklus; 14% Therapieabbrüche, individuelle Rotationstechniken). Beide Komponenten könnten mit zur

Erklärung der - verglichen mit den übrigen Kliniken - höheren Lokalrezidiv- und Metastasenrate beigetragen haben.

Die deutlich günstigeren Ergebnisse in Klinik 6 sprechen zum einen für eine optimierte chirurgische Versorgung (Nähe zu großen chirurgischen Zentren, mehr als 25% „sicher“ sowie „möglich“ TME resezierte Patienten), zum anderen wurden sie sicher durch eine konsequent und suffizient durchgeführte adjuvante Therapie begünstigt.

Die unter der Therapie auftretende Nebenwirkungsrate ist zwischen den einzelnen Kliniken retrospektiv aufgrund unterschiedlicher Dokumentation sowie verschiedener Behandlungskonzepte der Begleiteffekte nicht bis ins Detail diskutierbar. Insgesamt wurde jedoch deutlich, dass sowohl die Rate an Akutnebenwirkungen als auch an chronischen Therapiefolgen in allen Kliniken wie auch in der Literatur in einem vertretbar geringen Rahmen unter 5% liegt.

Die in unserer Analyse höhere Rate an Übelkeit unter Regime 3, das als einziges einen 21- (statt 28-)tägigen Abstand zwischen den Chemotherapiezyklen vorsieht, ist mit einer u.U. tatsächlich höheren Belastung durch den verkürzten Zyklusabstand zu erklären. Da dieses Regime aber ganz überwiegend in Klinik 2 durchgeführt wurde, ist die höhere Nebenwirkungsrate auch auf die großzügige, z.T. prophylaktische Nebenwirkungsbehandlung in der dortigen Klinik zurückzuführen, die eine höhere Klassifikation bedingte.

Die Konsequenzen, die sich aus auftretenden Nebenwirkungen ergaben, variierten zwischen den einzelnen Kliniken: Während beispielsweise in Klinik 3 wann immer möglich eine strenge Fortführung der Bestrahlung angestrebt wurde, tolerierte Klinik 4 bereits bei mäßigen Nebenwirkungen Bestrahlungspausen.

Das besondere Augenmerk auf die Schonung des Dünndarms in Klinik 3 durch Anforderung einer Netzplomben-Operation vor der Bestrahlung, einen Dünndarm- sowie Blasen-Kontrasteinlauf vor Therapiebeginn und die Vermeidung der Gabe von Loperamid, um den Darm im Bestrahlungsfeld nicht zu lähmen, scheint sich nicht direkt in einer geringeren Rate an Nebenwirkungen gezeigt zu haben, im Gegenteil waren sogar die dokumentierten Akut-Nebenwirkungen des Darmes ab Grad 3 in Klinik 3 am häufigsten vertreten; dieses könnte durch die extrem konsequente Verabreichung von 5 Fraktionen pro Woche, teils auch zweimal täglich, sowie dokumentationsbedingt infolge genauer Befunderhebung verursacht worden sein.

### **3. Schlussfolgerungen**

Insgesamt wurden die Gütekriterien einer kombinierten adjuvanten Therapie flächendeckend erfüllt.

Die dennoch ungünstigen Ergebnisse lassen sich am ehesten auf die selektive chirurgische Zuweisungspraxis eines Risikokollektivs zurückführen.

Ergänzend wäre eine Qualitätsauswertung der Daten allein operierter Patienten in der Region wünschenswert, um den Verlauf der nicht adjuvant therapierten Patienten ebenfalls zu erheben und vergleichen zu können.

Aufgrund der Ergebnisse prospektiver Studien und unserer eigenen Erhebung sollte in den Stadien UICC II und III derzeit auf jeden Fall eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie angestrebt werden, bis flächendeckende chirurgische Erhebungen vorliegen, die die Ebenbürtigkeit einer alleinigen Operation belegen können.

Die Dosis der Strahlentherapie sollte immer mehr als 45 Gy, besser noch etwa 50 Gy, betragen. Besondere Beachtung sollte den Risikokollektiven mit inkomplettem Resektionsgrad bzw. mit wenig differenzierten Tumoren der Stufen G III und IV zuteil werden, da diese ein besonders hohes Lokalrezidivrisiko aufweisen und deshalb in jedem Fall eine adjuvante Therapie erhalten sollten.

Dieses Vorgehen ist aufgrund der adjuvanten Therapie vertretbar, zumal die nachgewiesenermaßen schlechte Prognose sowie niedrige Lebensqualität durch ein Lokalrezidiv alle Anstrengungen zum Erreichen der lokalen Kontrolle rechtfertigt.

### **4. Ausblick**

In der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms gilt derzeit noch für die Stadien UICC II und III des Rektumkarzinoms die Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft zur postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie [33,19].

Bedingt durch die Ergebnisse aktueller prospektiver Studien zeichnet sich jedoch möglicherweise in Zukunft ein Trend hin zur präoperativen Therapie ab:

Das Swedish Rectal Cancer Trial zeigte an 1168 Patienten im prospektiven Vergleich von alleiniger Operation und Operation mit vorheriger Kurzzeitbestrahlung von 5x5 Gy eine signifikante ( $p=0,001$ ) Senkung der 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 27% auf 11%; das 5-Jahres-Überleben stieg ebenfalls signifikant ( $p=0,004$ ) von 48% auf 58% an [5,46].

Eine weitere prospektive Studie von Frykholm, Pählman und Glimelius zum Vergleich von prä- mit postoperativer Radiotherapie ergab zwar keinen Effekt der präoperativen Radiotherapie auf das Gesamtüberleben, zeigte aber eine nochmals eindeutige Senkung der Lokalrezidivrate um 9% von 22% auf 13% [11].

Im Hinblick auf Nebenwirkungen fanden Pählman und Glimelius zwar eine leicht erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen und Infektionen, dafür war die präoperative Bestrahlung aber mit weniger radiogenen Darmkomplikationen vergesellschaftet [29].

Die Dutch Colorectal Cancer Group stellte in Ihrer Studie die alleinige TME der Kombination mit präoperativer Bestrahlung gegenüber und berichtete in einem Zwischenreport über leicht erhöhten perioperativen Blutverlust sowie eine gering erhöhte Infektionsrate bei kombinierter neoadjuvanter Behandlung. Im Einklang mit o.g. Autoren halten Kapiteijn et al. diese geringfügig erhöhte Komplikationsrate aber für vertretbar, falls sich die präoperative Bestrahlung tatsächlich als wirksamer in der Lokalrezidivreduktion erweisen sollte [7]. Der aktuelle 2-Jahres-Bericht der Studie von Kapiteijn et al zeigt eine deutliche Verringerung der Lokalrezidivrate durch flächendeckend standardisierte TME besonders im Stadium UICC II, bei dem die Lokalrezidivquote im Bereich von 5% liegt. Dies hat jedoch keinen Verzicht auf die neoadjuvante Bestrahlung zur Folge, da sowohl im Stadium UICC II als auch im Stadium UICC III nochmals eine signifikante Senkung der Lokalrezidivquote durch die Kurzzeitbestrahlung erreicht wurde. Besonders für das Stadium UICC III ist die Strahlentherapie bedeutsam, da flächendeckend auch mit TME bei alleiniger Operation die Lokalrezidivrate nach 2 Jahren von 15% noch durch die Radiatio auf 5% gesenkt werden konnte.

Eine weitere Evaluierung von präoperativer vs. postoperativer adjuvanter Therapie erfolgt derzeit durch die Universität Erlangen- Nürnberg, die eine prospektive Multicenterstudie zum Vergleich von prä- versus postoperativer Radiochemotherapie durchführt.

Neben o.g. prospektiven Studien wäre es zur Klärung mancher in vorliegender retrospektiver Erhebung aufgetauchter Diskussionspunkte für eine umfassende Qualitätskontrolle zu begrüßen, wenn Studien für den Raum Franken auch im Bereich der Chirurgie erfolgen würden, da das ausgewertete Patientenkollektiv lediglich dem Anteil der Patienten im UICC-Stadium II und III entspricht, die der Strahlentherapie zugewiesen wurden. Um einen kompletten Überblick über die flächendeckenden Therapieergebnisse zu erhalten, wäre dazu eine Auswertung der allein chirurgisch behandelten Patienten, z.B. im Rahmen eines Qualitätszirkels Chirurgie, erforderlich.

## E. Zusammenfassung

Vorliegende retrospektive Auswertung umfasst 534 Patienten mit Rektumkarzinom, die in den Strahlentherapeutischen Abteilungen von sechs fränkischen Kliniken (Würzburg, Schweinfurt, Bamberg, Bayreuth, Ansbach, Aschaffenburg) zwischen dem 01.04.1993 und dem 31.03.1998 postoperativ adjuvant bestrahlt wurden.

Dabei konzentriert sich diese Dissertation auf die Unterschiede im Patientenkollektiv und mögliche Prognosefaktoren für den Krankheitsverlauf; insbesondere werden dabei die Unterschiede in den adjuvanten Therapieregimes der einzelnen Kliniken beleuchtet.

Im Gesamtkollektiv bestanden keine signifikanten Unterschiede; folgende verschiedene Ausgangsbedingungen zeigten sich jedoch im Paarvergleich:

Die Patienten in Klinik 3 waren signifikant jünger als in Klinik 4 und 6. Die Verteilung der UICC-Stadien II und III unterschied sich mit  $p=0,078$  marginal signifikant zugunsten von Klinik 1 und zum Nachteil von Klinik 4. Denselben Trend spiegelt die Verteilung der N-Stadien wider, wobei sich bei alleiniger Unterteilung in die Kategorien „nodal positiv vs. nodal negativ“ keine Signifikanzen mehr ergeben. Der größte Anteil höher differenzierter Tumoren findet sich in den Kliniken 1 und 2, während der Anteil niedrig differenzierter Tumoren in den Kliniken 3 und 5 am größten ist. In Klinik 3 wurden 99% der Patienten kombiniert adjuvant therapiert, während in den Kliniken 2 und 4 mit 30% bzw. 15% ein beträchtlicher Anteil der Patienten allein radiotherapiert wurde. Außerdem fanden sich in Klinik 4 mit 14% die meisten Therapieabbrüche.

Die Lokalrezidivquote lag im untersuchten Kollektiv bei 20,3%. Sie reichte von 13,0% in Klinik 6 bis zu 28,6% in Klinik 4. Folgende Parameter erwiesen sich als signifikante Prognosefaktoren für die Entstehung eines Lokalrezidivs:

Grading, Tumorgröße und Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose; an therapiebedingten Faktoren waren der Resektionsgrad von Bedeutung sowie das Radiochemotherapie regime insofern, dass eine kombinierte Radiochemotherapie von mehr als 4 Zyklen Dauer besser abschnitt als eine alleinige Radiatio. Bei der Bestrahlungstechnik schnitt die Kategorie „Sonstige“ wesentlich schlechter ab, was die Notwendigkeit strahlentherapeutischer Standards unterstreicht.

Falls im weiteren Verlauf eine Metastasierung auftrat, korrelierte diese ebenfalls hochsignifikant mit dem Eintreten des Ereignisses „Lokalrezidiv“.

Bezüglich Lokalrezidivfreiheit, Metastasierung und Gesamtüberleben ergab sich ein besserer Verlauf der N1-Stadien gegenüber den N0-Stadien. Dies kann durch eine unvollständige Zuweisungspraxis nur eines Teilkollektivs aller N0-Stadien mit besonderer Risikokonstellation sowie durch einen Anteil an Fehlklassifikationen bei weniger als 12 untersuchten Lymphknoten erklärt werden.

Patienten, die mit TME operiert wurden, zeigten keinen signifikant besseren Verlauf bei allerdings nur geringer Anzahl (n=26).

Zusammengefasst ergaben sich in einem multivariaten Modell die adjuvante Therapie als kombinierte Radiochemotherapie, das Grading sowie die Tumorgöße und der Lymphknotenstatus als Prognosefaktoren für die Lokalrezidivfreiheit.

Die Metastasenrate lag im vorliegenden Kollektiv bei 39,3% insgesamt. In den einzelnen Kliniken schwankte sie zwischen 32,7% (Klinik 5) und 50,8% (Klinik 4).

Einfluß auf die Metastasierung hatten der TNM-Status bei Primärdiagnose sowie das UICC-Stadium, das Grading und der Resektionsgrad. Das Therapieregime zeigte mit  $p=0,0512$  marginale Signifikanz, bedingt durch spätere Metastasierung unter Regime 1 und 4 gegenüber alleiniger Radiatio.

Falls ein Lokalrezidiv im Verlauf auftrat, korrelierte dies hochsignifikant mit der Entstehung von Metastasen.

Analog zeigten sich in einer multivariaten Analyse der einen Krankheitsprogress beeinflussenden Faktoren die kombinierte adjuvante Therapie, das Grading und der TNM-Status als entscheidende Parameter.

Das Gesamtüberleben lag nach 5 Jahren bei 56,5%. Das Maximum wurde in Klinik 3 mit 64,2% erreicht, das Minimum lag in Klinik 2 bei 45,3%.

Die multivariat ermittelten Faktoren für das Gesamtüberleben waren der Krankheitszustand, das Grading sowie das Alter. Die Stadien UICC II und III dagegen unterschieden sich nicht in der Prognose.

Insgesamt zeigte sich im untersuchten Gebiet ein flächendeckend hoher strahlentherapeutischer Standard. Aufgrund vorliegender Ergebnisse ist – im Einklang mit den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien – eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie in den Stadien UICC II und III weiterhin zu befürworten. Ob eine vollständigere Zuweisung zur adjuvanten Therapie durch die Chirurgen zu besseren Ergebnissen führen würde, müsste durch prospektive Studien geklärt werden.

Zur Bewertung der Chirurgie als dem wesentlichen Faktor der Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien UICC II und III wäre weiterhin eine flächendeckende chirurgische Datenauswertung der lediglich operierten Patienten wünschenswert. Der zukünftige Wert der adjuvanten Radiochemotherapie wird von den Ergebnissen der Studien zu neoadjuvanten Therapieregimen sowie verbesserten Operationstechniken wie der TME nachhaltig beeinflusst werden. Bis zum Vorliegen endgültiger Ergebnisse sollte jedoch an der Praxis der adjuvanten Therapie im Sinne der Konsensus-Kriterien festgehalten werden.

## 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 m<sub>2</sub>)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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., Sahnoud 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 Therapy and Radiochemotherapy for UICC Stage II and III Rectal Cancer  
Strahlenther Onkol 2000; 176: 112-117(Nr.3)
3. Bufalari A., Boselli C., Giustozzi G., Moggi L.  
Locally advanced rectal cancer: a multivariate analysis of outcome risk factors  
J Surg Oncol 2000 May; 74(1): 2-10
4. Carlsson U., Lasson A., Ekelund G.  
Recurrence rates after curative surgery for rectal carcinoma, with special reference to their accuracy.  
Dis Colon Rectum 1987; 30: 431-4.
5. Dahlberg M., Glimelius B., Pahlman 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. Ensminger W.D., Gyves J.W.  
Regional cancer chemotherapy  
Cancer Treat Rep 1984; 68: 101-115
9. Fielding L.P., Arsenault P.A., Chapuis P.H., Dent O., Gatrigh 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

10. 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
11. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman 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
12. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)  
Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma  
N Engl J Med 1986; 312: 1465-1472
13. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)  
Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer  
N Engl J Med 1986; 315: 1294-1295
14. Glimelius B., Isacson U., Jung B., Pahlman L.  
Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response-effect favouring preoperative treatment.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 281-287
15. Heald R.J., Karanjia N.D.  
Results of radical surgery for rectal cancer  
World J Surg 1992; 16: 848-857
16. 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
17. Hölzel D., Klamert A., Schmidt M.  
Krebs-Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse  
W. Zuckschwerdt Verlag, München 1996
18. Interdisziplinäres Symposium über Kolon- und Rektumkarzinome  
Universität Ulm, November 1995
19. 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
20. Kapiteijn E., Corrie A.M., Marijnen M. D. et al for the Dutch Colorectal Cancer Group  
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer  
N Engl J Med, Vol. 345, No. 9  
August 30, 2001

21. 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
22. 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
23. MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J.  
Mesorectal excision for rectal cancer  
Lancet 1993; 341: 457-460
24. 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
25. 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
26. National Cancer Institute  
Clinical Announcement adjuvant therapy for rectal cancer  
March 14, 1991
27. NIH Consensus Conference  
Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer  
JAMA 1990; 264: 1444-1450
28. 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
29. Pahlman L., Glimelius B.  
Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma  
Ann Surg 1990; 211: 187-195
30. Pahlman L., Glimelius B.  
Pre- Operative and Post-Operative Radiotherapy and Rectal Cancer  
World J. Surg. 16, 858-865, 1992
31. Perez C.A., Brady L.W.  
Principles and practice of radiation oncology  
Third Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
32. Phillips R.K., Hittinger R., Blesovsky L., Fry U.S., Fielding L.P.  
Local Recurrence Following "curative" surgery for large bowel cancer. I. The overall Picture.  
Br J Surg 1984; 71: 12-6.

33. Pichlmaier H., Hossfeld D.K., Sauer R.  
Konsensus der CAO, AIO, ARO zur adjuvanten Therapie bei Colon- und Rektumkarzinom vom 11.04.1994  
Chirurg 1994; 65: 411-412
34. Rao A.R., Kagan A.R., Chan P.M., Gilbert H.A., Nussbaum H., Hintz B.L.  
Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon  
Cancer 1981; 48: 1492-5
35. Renz-Polster H., Braun J.  
Basislehrbuch Innere Medizin  
Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 1. Auflage 2000
36. Rich T., Gundersson L.L., Lew R. et al.  
Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery  
Cancer 1984; 52: 1317
37. Rodel 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
38. Rödel C., Hohenberger W., Sauer R.  
Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms. Aktueller Stand.  
Strahlenther Onkol 1998; 174: 497-503
39. 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)
40. Ross A., Rusnak C., Weinerman B., Kuechler P., Hayashi A., MacLachlan G., Frew E., Dunlop W.  
Recurrence and Survival after Surgical Management of Rectal Cancer  
The American Journal of Surgery, Volume 177, May 1999
41. Sack, Thesen  
Bestrahlungsplanung  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998
42. Sauer R., Rödel C.  
Moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms: Sind adjuvante Maßnahmen notwendig? Multimodale Therapie beibehalten  
Deutsches Ärzteblatt 1997; 39: 2542
43. Scherer E., Sack H.  
Strahlentherapie; Radiologische Onkologie  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4. Auflage 1996

44. 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
45. Schumpelick V., Bleese N.M., Mommsen U.  
Chirurgie  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 4. Auflage 1999
46. Swedish Rectal Cancer Trial  
Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer  
N Engl J Med 1997; 336: 980-987
47. 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
48. Wolmark N., 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 engagierte Betreuung 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.

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

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

Steffi Krämer und Rainer Hötteke danke ich für die geduldige Unterstützung und Beratung in computertechnischen Fragen.

## **LEBENS LAUF:**

### Persönliche Daten:

Name:	Krämer
Vorname:	Karin
Familienstand:	ledig
Geburtsdatum:	10.10.1977
Geburtsort:	Winterberg
Eltern:	Maria Krämer, geb. Mörchen; Gerhard Krämer
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	röm. – kath.
Wohnung:	Hebelstrasse 11, 79104 Freiburg im Breisgau

### Schulbildung:

1984-1987	Grundschule Hallenberg
1987-1992	Städt. Gymnasium Medebach
1992-1996	Alte Landesschule Korbach
20.06.1996	Abitur

### Berufsausbildung:

ab Sept. 1996	Studium der Humanmedizin (Universität Würzburg)
22.09.1998	Ärztliche Vorprüfung
31.08.1999	Erstes Staatsexamen
27.03.2002	Zweites Staatsexamen
03.06.2003	Drittes Staatsexamen

seit 01.09.2003 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Nuklearmedizin

---

Karin Krämer