

Ergebnisse der 3-D geplanten Strahlentherapie beim
Rektumkarzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Bertram Georg Roßkopf

aus Lollar

Gießen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

Leiter: Prof. Dr. med. H. von Lieven

des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. H. von Lieven

Gutachter: PD Dr. H.Grimm

Tag der Disputation: 16.10.2000

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	5
ALLGEMEINES.....	5
RISIKOFAKTOREN FÜR REZIDIVE UND FERNMETASTASEN.....	7
THERAPIE DES REKTUMKARZINOMS.....	10
FRAGESTELLUNG	17
METHODE	18
ART DER DATENERHEBUNG.....	18
ERFAßTE DATEN.....	19
Patientendaten.....	19
Daten.....	19
Wertetabellen.....	20
BEOBACHTUNGSZEITRAUM DER ADJUVANTEN POSTOPERATIVENTHERAPIE.....	22
STATISTIK.....	22
KRANKENGUT	24
ANZAHL, ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	24
Stadieneinteilung.....	24
Operationstechnik.....	25
Histologie.....	26
Allgemeinzustand.....	27
Zeitpunkt der adjuvanten Therapie.....	27
THERAPIE	29
STRAHLENTHERAPIE.....	29
Geräte.....	29
Planung.....	30
Bestrahlungstechnik und Definition des Zielvolumens.....	31
Dosierung und Fraktionierung.....	32
Dauer der Strahlentherapie.....	34
CHEMOTHERAPIE.....	35
ERGEBNISSE	36
Überleben.....	36
Rezidivfreies Intervall.....	37
Fernmetastasen.....	38
Lokalrezidive.....	38
ERGEBNISSE DER KURATIVEN RADIOCHEMOTHERAPIE.....	39
Überleben.....	39
Rezidivfreies Intervall (Disease free survival).....	39
Lokalrezidive.....	40
Fernmetastasen.....	41
Nebenwirkungen der Radiochemotherapie.....	42
Akute Nebenwirkungen –Strahlentherapie-.....	42
Akute Nebenwirkungen –simultane Chemotherapie-.....	43
Spättoxizität nach adjuvanter Radiochemotherapie.....	44
ERGEBNISSE DER KURATIVEN RADIOTHERAPIE.....	46
Überleben.....	46
Rezidivfreies Intervall.....	46
Lokalrezidive.....	46

Fernmetastasen	47
Akute Nebenwirkungen	48
Spättoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie	49
VERGLEICH RADIOTHERAPIE- RADIOCHEMOTHERAPIE	50
Nebenwirkungen.....	52
ANALYSE EINZELNER FAKTOREN	53
Alter	53
Allgemeinzustand	54
Nodalstatus	55
OP Technik	56
Intervall OP-Radiotherapie.....	57
DISKUSSION	58
VERGLEICH DER PATIENTENDATEN MIT DER LITERATUR	58
EINFLUß DER ADJUVANTEN THERAPIE AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN	60
EINFLUß DER ADJUVANTEN THERAPIE AUF DIE REZIDIVRATE	61
EINFLUß DER ADJUVANTEN THERAPIE AUF DIE LOKALREZIDIVRATE	63
EINFLUß DES ALTERS AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE.....	65
EINFLUß DES ALLGEMEINZUSTANDES AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE	66
EINFLUß DES NODALSTATUS AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE	67
EINFLUß DER OP-TECHNIK AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE	69
EINFLUß DES BEHANDLUNGSFREIEN INTERVALLS AUF DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE	70
EINFLUß DES ZIELVOLUMENS UND DER 3 D-PLANUNG AUF DIE THERAPIEBEDINGTEN NEBENWIRKUNGEN.....	74
Akuttoxizität	74
Spättoxizität	77
EINFLUß DER EINZEL- UND GESAMTDOSIS AUF BEHANDLUNGSERGEBNISSE UND NEBENWIRKUNGEN.....	79
Behandlungsergebnisse	79
Toxizität.....	81
ZUSAMMENFASSUNG	82
AKTUELLER STAND UND AUSBLICK.....	84
LITERATURVERZEICHNIS	86
LEBENS LAUF	97
DANKSAGUNG.....	98

Einleitung

Allgemeines

Die maligne Entartung des Rektums (Darmabschnitt oberhalb des Anus und unterhalb der peritonealen Umschlagfalte bis ca.16 cm ab ano) stellt eine der häufigsten Krebsarten der westlichen Bevölkerung dar. In den USA werden ca. 34700 Neuerkrankungen/ Jahr^{90,55} verzeichnet. Die Inzidenz beträgt hierbei seit 30 Jahren unverändert 12/100000. Meist handelt es sich um weitgehend uniforme Karzinome gleicher histologischer Differenzierung, nämlich Adenokarzinome mit mehr oder milderer intrazellulärer Verschleimung (mucinöse Adenokarzinome). Das typische Erkrankungsalter beträgt ca. 60 - 65 Jahre.

Die Ätiologie ist letztlich nicht vollständig geklärt, dennoch sind auch hier in den letzten Jahren neue Erkenntnisse gewonnen worden. Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn besteht ein ca. 2-20 fach erhöhtes Risiko⁹ gegenüber der Normalbevölkerung zur Entwicklung einer malignen Entartung. Voraussetzung dafür ist allerdings eine Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren, die Karzinomentstehungsgefahr korreliert mit dem Dysplasiegrad von präkanzerösen Veränderungen. Somit stellen in dieser Patientengruppe Kontrollendoskopien und Biopsien ein geeignetes Werkzeug zur Prophylaxe dar.

Ca. 10 % aller kolorektaler Karzinome⁹ sind hereditär bedingt. Hier können zwei Gruppen unterschieden werden, nämlich

- Polyposissyndrome mit unterschiedlich hoher Karzinominzidenz wie die familiäre adenomatöse Polyposis, die zwangsläufig im Alter von 30-45 Jahren zu malignen Tumoren führt, oder die nach Gardner, Turcot oder Peutz-Jeghers benannten Syndrome mit kombinierten extraintestinalen Tumorlokalisationen.
- Das hereditäre Non-Polyposis-Cancer-Syndrom (HNPCC).

In einigen Studien werden nutritive Faktoren⁵⁶ (fetthaltige Diät, geringer Ballaststoffanteil der Nahrung etc.) ebenso wie genetische Veränderungen

(z.B. Mutationen des p53-Tumor-suppressorgens⁴⁰) als Ursache der Erkrankung angesehen.

Die Stadieneinteilung der Rektumkarzinome wird in mehreren Systemen angegeben, von denen das älteste, heute aber immer noch oft verwendete, auf die Einteilung von DUKES²⁴ zurückgeht. ASTLER und COLLER⁴ modifizierten dieses System in Hinblick auf die prognostische Relevanz von organüberschreitendem Wachstum; diese Einteilung ist die im angloamerikanischen Raum neben der Stadieneinteilung der UICC am häufigsten verwendete. Die in Europa gebräuchlichste Einteilung erfolgt nach dem bekannten TNM System. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der in der Literatur gebräuchlichen Einteilungssysteme²⁸

<i>Stad. UICC</i>	<i>Dukes</i>	<i>A / C</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0			Is	0	0
1	A	A od. B1	1 od. 2	0	0
2	B	B 2-3	3 od. 4	0	0
3	C	C 1-3	1-4	1-3	0
4	(D)		1-4	0-3	1

Tabelle 1 Übersicht der Stadieneinteilung beim Rektumkarzinom

Risikofaktoren für Rezidive und Fernmetastasen

Bis heute stellt die Stadieneinteilung nach den o.g. Prinzipien die einzige nachgewiesene Einteilung hinsichtlich des Risikos auf die Entwicklung lokoregionärer oder distanter Rezidive dar. Zwar gibt es weitere prognostische Parameter, die mit erhöhtem Rückfallrisiko einhergehen, wie

- präoperativ erhöhte CEA- Serumspiegel⁶⁶
- Grading²⁷
- Aneuploidie und erhöhter DNA Gehalt⁵¹
- histologische Parameter wie mucinöser Tumor, schlechter Differenzierungsgrad oder Siegelring-Karzinom⁹³
- Lymphangiosis carcinomatosa⁴⁵

All diese Parameter zeigten sich in univariaten Analysen als prognostisch relevant, in multivariaten Analysen inclusive des Tumorstadiums aber verschwand der Einfluß hinter der Stadieneinteilung.

Ebenfalls noch ohne eindeutige klinische Relevanz sind genetische Veränderungen beim kolorektalen Karzinom. Man findet häufig Mutationen des k-ras-2 Allels⁴⁰, jedoch ist noch keine Korrelation zwischen Mutation und Phänotyp oder Prognose gesichert.

Ebenfalls häufig sind Veränderungen am Tumorsuppressorgen p53 auf Chromosom 17p und des „DCC“ (**D**eletion in **c**olorectal **c**ancer) auf Chromosom 18q, die (ziemlich) sicher eine Rolle bei der Tumorprogression im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz inne haben. Insbesondere p53, das eine maßgebliche Rolle bei der Induktion des programmierten Zelltodes zeigt, wurde wie bei anderen Tumorentitäten gut untersucht. Eine Übersicht über den heutigen Stand der Erkenntnis über den Einfluß der genetischen Veränderungen im Rahmen der Karzinogenese zeigt folgendes Schema nach Vogelstein²⁶ (Abb.1):

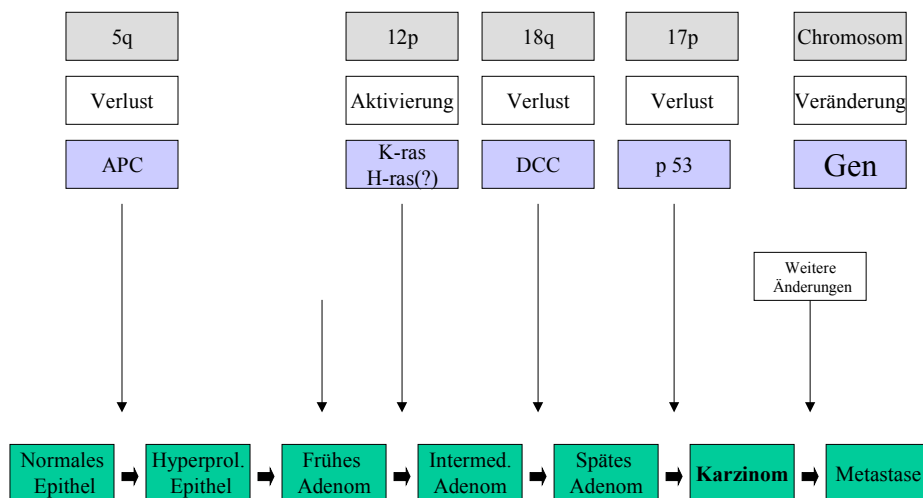


Abbildung 1: Molekulargenetische Carcinogenese (nach Vogelstein²⁶)

Doch gerade die Genveränderungen im Rahmen der Tumorentstehung sind ausgesprochen komplex, so daß nicht erwartet werden darf, daß eine einzelne isoliert untersuchte Mutation sich als hoch signifikanter Marker hinsichtlich des Krankheitsverlaufes zeigt. Weitere zukünftige Studien werden aber sicher den Einfluß der genetischen und zellulären Komponenten hinsichtlich der Entstehung, der Progressionsmechanismen und des klinischen Verlaufes besser verständlich machen.

So ist die Rezidivrisikoabschätzung nach pathologischem Stadium zwar im klinischen Alltag brauchbar, jedoch wären mit verfeinerter Diagnostik sicher weitere Gruppen identifizierbar, z. B. Frühstadien, die dennoch Metastasen entwickeln oder aber auch die 50 % der Patienten im Stadium 2 und 3, die durch alleinige chirurgische Therapie heilbar sind, also nicht von adjuvanter Therapie profitieren.

Ein neuer Ansatz hierbei ist der Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark, der heute mit geeigneten Testkits mit immunhistologischen Methoden gelingt. Erste Untersuchungen⁵⁷ deuten daraufhin, daß der positive Tumorzellnachweis im Knochenmark mit einem erhöhten Risiko auf Fernmetastasen auch in frühen

Tumorstadien korreliert, jedoch sind hier die Untersuchungen nicht endgültig fertiggestellt.

Therapie des Rektumkarzinoms

Wie bei allen anderen kolorektalen Adenokarzinomen ist die kurativ ausgerichtete Chirurgie die wichtigste primäre Behandlungsmodalität, ca. 80 % aller neu diagnostizierten Erkrankungen können heute mit kurativem Ansatz reseziert werden. Für diese optimal resezierten Patienten beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate etwa 60%³¹. Trotz dieser hohen potentiell kurativen Therapieansätze stirbt somit allerdings immer noch fast die Hälfte aller Patienten an progredientem Tumorleiden, meist durch simultan oder im weiteren Krankheitsverlauf auftretende Fernmetastasierung. Ein wichtiger Unterschied zu den proximal gelegenen Colonkarzinomen besteht in der höheren Rate an lokoregionären Rezidiven beim Rektumkarzinom, mit denen in einer Größenordnung von etwa 10% bis 30% in den Stadien Dukes B und C zu rechnen ist^{69,86}. Ursache hierfür ist der direkte Ausbreitungsweg des rektalen Tumors in das pararektale Fettgewebe. Die vollständige chirurgische Ausräumung dieses Kompartiments ist entscheidend mit dem Risiko einer lokalen Rezidivierung verbunden. Hier wurden in den letzten zehn Jahren auch von chirurgischer Seite neue Verfahren eingeführt, die mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom einhergehen²¹. Insbesondere die Technik der totalen mesorektalen Resektion (TME) zeigte in monozentrischen Untersuchungen sehr geringe Lokalrezidivraten von < 10 %⁴³. Für die Prognose des Tumorleidens ist die Entwicklung eines Lokalrezidivs aber oft entscheidend, da einerseits ein lokales Rezidiv zumeist nicht mehr kurativ resektabel ist und in den meisten Fällen von einer diffusen Fernmetastasierung begleitet wird. Weiterhin ist die Verhinderung des Lokalrezidivs ein wichtiger Faktor der Lebensqualität des Patienten, da mit dem lokalen Tumorwachstum starke Schmerzzustände und andere Symptome (Ileus, anale Blutungen, Miktionsstörungen, Lymphödeme etc.) verbunden sind. Dennoch benötigen nicht alle Rektumkarzinome eine adjuvante Therapie, Heilungsraten durch alleinige Operation im Stadium Dukes A von 90% und höher rechtfertigen den Verzicht auf jegliche weitere Behandlung.

Bereits Anfang der 50er Jahre war eine Wirkung der Strahlentherapie auf das Rektumkarzinom erwiesen, adjuvante Therapie aber in der damaligen onkologischen Therapie nicht üblich. So ziehen Gremmel und Schulte-Brinkmann 1967 in einer Übersichtsarbeit³⁶ ihrer Ergebnisse von 1952 bis 1963 folgendes hinsichtlich des kurativen Ansatzes der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom ernüchternde Resümee: „ Der Wert der Strahlenbehandlung des Rektumkarzinoms liegt demnach weiterhin hauptsächlich in der guten palliativen Wirkung mit Rückbildung sämtlicher Tumorsymptome und mäßiger Lebenszeitverlängerung unter einigermaßen erträglichen Bedingungen. Gelegentlich gelingt es in lokal inoperablen Fällen, durch die Strahlenbehandlung doch noch eine radikale chirurgische Therapie möglich zu machen.“

Zumindest erscheint hier aber schon der Hinweis auf ein auch 30 Jahre später sehr aktuelles Behandlungsverfahren mit präoperativer Bestrahlung von primär inoperablen Tumoren, um eine verbesserte Operabilität zu erreichen, wie es 1994 von der Deutschen Krebsgesellschaft im Konsensus zur Behandlung des Rektumkarzinoms empfohlen wurde.

Die in früheren Jahren inakzeptabel hohen Lokalrezidivraten der fortgeschrittenen Rektumkarzinome führten bereits Ende der 60er Jahre zu verstärkten Bemühungen, durch adjuvante Therapie sowohl das lokale Ergebnis als auch damit verbunden das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten zu verbessern. Zunächst wurde vor allem der Einfluß einer niedrig dosierten präoperativen Strahlentherapie des kleinen Beckens untersucht^{46,75,87,99}. Diese Studien wurden unter dem Aspekt einer Kurzzeitbestrahlung zur Devitalisierung der Tumorzellen vor operativen Eingriffen konzipiert. Aufgrund geringer Dosen unter 20 Gy blieb die biologische Effektivität dieser Behandlungen jedoch zunächst gering. Erst eine Erhöhung der biologisch wirksamen Dosis (Stockholm I Studie⁹⁹: 5 x 5 Gy innerhalb einer Woche) zeigte eine deutliche Reduktion der lokoregionären Rezidivrate; hier allerdings führten die hohen Einzeldosen in Verbindung mit nicht adäquater Bestrahlungstechnik zu einer massiven Erhöhung der therapiebedingten Morbidität, so daß der positive Effekt der adjuvanten Bestrahlung durch eine erhöhte Letalität in

einzelnen Untergruppen aufgewogen wurde. Daß präoperative Bestrahlung alleine eine effektive Therapiemaßnahme ohne erhöhte Nebenwirkungsrate darstellen kann, zeigten 1997 die Ergebnisse der Stockholm II Studie¹⁰⁰, bei der eine Verbesserung der Applikationstechnik und der Verzicht auf große Bestrahlungsvolumina gegenüber der in Stockholm I angewandten Technik die Toxizität senkte und im Vergleich zur nicht bestrahlten Gruppe eine signifikante Verbesserung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle aufzeigte. Hier und in anderen Studien mit moderner Bestrahlungstechnik war die Nebenwirkungsrate sogar geringer als in vergleichbaren Studien mit postoperativer Bestrahlung; lediglich die Rate an perinealen Wundheilungsstörungen war erhöht.

Eine Übersicht über die Ergebnisse ausgewählter randomisierter Studien adjuvanter präoperativer Strahlentherapie auf die Entwicklung lokaler Rezidive zeigt die folgende Tabelle:

<i>Studie</i>	<i>OP (%)</i>	<i>OP+RT (%)</i>	<i>Dosis (Gy)/ Fraktionen</i>	<i>Anzahl Patient.</i>	<i>P</i>
VASAG 1975	36	29	20 / 10	361	n.s.
MRC 1984	44	45	5 / 1	824	n.s.
	44	48	20 / 10		n.s.
Norway 1990 ²⁰	21	14	31,5 / 18	309	n.s.
EORTC 1988 ³⁴	30	15	34,5 / 15	341	0,03
Stockholm I ⁹⁹ 1990	24	11	25 / 5	849	<0,01
MRC 1996 ⁶⁴	55	42	40 / 20	279	<0,05
Stockholm II ¹⁰⁰ 1997	21	10	25 / 5	552	<0,05

Tabelle 2: Präoperative RT bei Rektumkarzinom Dukes B,C: Lokalrezidivraten in randomisierten Studien

Eine deutliche Senkung der Lokalrezidivrate um ca. 20 % in den Stadien Dukes B und C wurde auch schon in den 70er und 80er Jahren in retrospektiven Studien postoperativer Strahlentherapie beschrieben. Die meisten der folgenden Untersuchungen konnten keinen signifikanten Einfluß weder auf die Lokalrezidivrate noch auf das Gesamtüberleben verifizieren. Lediglich die größte dieser Untersuchungen des Medical Research Council (MRC) aus 1996⁶⁵ zeigte eine signifikante Senkung der lokoregionären Rezidivrate um 12 %. Bei drei der fünf negativen Studien sah man aber eine Trend hinsichtlich verbesserter lokaler Tumorkontrolle. Als Ursache für die geringe Effektivität der alleinigen postoperativen Strahlentherapie werden verschiedene Ursachen diskutiert. Wichtigster Punkt scheint die relative Hypoxie verbliebener Tumorzellnester im Vergleich zur präoperativen Behandlung zu sein, da die Sauerstoffversorgung des Operationsgebietes nach einem Eingriff schlechter als vor der OP ist. Zudem ist durch das postoperative therapiefreie Intervall erneute Proliferation und Repopulation von verbliebenen Zellen möglich. Sie verschlechtern die Chancen einer Strahlentherapie.

<i>Studie</i>	<i>OP(%)</i>	<i>OP+RT(%)</i>	<i>Dosis(Gy)</i>	<i>Anzahl Patient.</i>
Dänemark 1986,1988 ¹¹	B:11	11	50	494
	C:20	25		
GITSG 1985 ³²	24	20	40	108
NSABP R01 1988 ²⁹	25	16	47	368
Niederlande 1991 ¹¹	33	24	50	172
MRC 1996 ⁶⁵	38	26	40	469
EORTC 1997 ³	36	35	46	172

Tabelle 3 Postoperative RT beim Rektumkarzinom Dukes B+C: Lokalrezidivraten randomisierter Studien

Um die bislang nicht beantwortete Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer adjuvanten Bestrahlung zu klären, erschien 1990 eine Arbeit aus Uppsala⁷⁹, die erstmalig prä- und postoperative Strahlentherapie zu vergleichen versuchte, obwohl dies durch die nicht eindeutig zu erhebenden Prognosefaktoren – insbesondere das histopathologische Stadium- bei präoperativ behandelten Patienten kaum möglich ist. Hier wurden 5 mal 5 Gy präoperative Radiotherapie in einer Woche mit postoperativer Behandlung bis 60 Gy (5 x 2 Gy pro Woche) verglichen. Bei einer erhöhten Rate von perinealen Wundheilungsstörungen in der präoperativ behandelten Gruppe fanden sich dennoch signifikant weniger lokale Rezidive als bei den postoperativ behandelten Patienten (13% vs. 22%) Dies deutet auf eine erhöhte biologische Wirksamkeit der präoperativen Bestrahlung hin. Der Aussagewert dieser Studie wird allerdings durch eine suboptimal durchgeführte postoperative Behandlung relativiert. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind aktuell in der Planung.

In einer weiteren einzelnen Studie (MOHIUDDIN 1994⁷³) wurde untersucht, ob die Kombination aus prä- und postoperativer Bestrahlung zur Senkung der Lokalrezidivrate und zur Verbesserung des Gesamtüberlebens beiträgt. Es wurde alleinige OP mit OP plus 5 Gy präoperativer und 45 Gy postoperativer Radiotherapie verglichen. Weder bei der Lokalrezidivrate noch beim Gesamtüberleben zeigte die bestrahlte Gruppe einen Vorteil. Auch die Rate der Resektabilität wurde nicht verbessert, was bei der sehr niedrigen präoperativen Dosis auch nicht zu erwarten war. Hierzu sind höhere Dosen und ein längeres präoperatives Intervall zur Möglichkeit der Tumorrückbildung nötig. Zudem ermöglicht die lange Zeit zwischen den Bestrahlungsblöcken den in situ verbliebenen Zellen eine signifikante Proliferation. Insgesamt gesehen erscheint allerdings auch den Autoren die „Sandwich“-Technik kein adäquates onkologisches Prinzip darzustellen.

Bei weit fortgeschrittenen Rektumtumoren stellt die hohe Fernmetastasierungsrate sehr häufig den therapieentscheidenden Faktor dar. So wurde in den 80er Jahren vermehrt adjuvante Chemotherapie mit und ohne lokale Bestrahlung untersucht. Die bekannteste Studie der GITSG aus 1985 berichtete über einen signifikanten Überlebensvorteil einer Behandlungsgruppe mit adjuvanter

postoperativer Bestrahlung und einer Chemotherapie aus 5-Fluoro-Uracil und Methyl-CCNU gegenüber eine nur chirurgisch behandelten Vergleichsgruppe. Mehrere Updates dieser Studie 1986²³ und 1988¹⁰³ konnten im weiteren Zeitverlauf diesen Vorteil erhärten.

Eine 1991 erschiene Studie der NCCTG⁵⁴ bestätigte die Überlegenheit der adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen postoperativen Bestrahlung. Die Lokalrezidivrate war erneut deutlich niedriger, die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant höher. Der Überlebensvorteil in allen Studien liegt in einer Größenordnung von 6 – 10 %. Eine Übersicht über die vorliegenden randomisierten Studien zeigt Tabelle 4.

<i>Studie</i>	<i>N</i>	<i>LR</i> <i>OP (%)</i>	<i>LR</i> <i>OP+RT</i> <i>(%)</i>	<i>LR</i> <i>OP+RCT</i> <i>(%)</i>	<i>5JÜR</i> <i>OP (%)</i>	<i>5JÜR</i> <i>OP+RT</i> <i>(%)</i>	<i>5 JÜR</i> <i>OP+RCT</i> <i>(%)</i>
GITSG 1985 ³²	202	24	20	11	45	52	58
NCCTG 1991 ⁵⁴	204		25	14		47	58
NSABP R02 1994 ⁸⁸	741		11,3	6,6		65	66

Tabelle 4 Ergebnisse der randomisierten Studien mit postoperativer Radiochemotherapie (N: Anzahl der Patienten; LR: Rate an lokoregionären Rezidiven; RT: Radiotherapie; RCT: Radiochemotherapie)

Zu klären war noch, welche Chemotherapie die besten Ergebnisse erbringt. Insbesondere der Einsatz des als leukämogen bekannten Methyl-CCNU in der Chemotherapie war umstritten. Eine Untersuchung der GITSG aus 1992³³ mit 210 randomisierten Patienten ergab keinen Vorteil für die Behandlung mit

Methyl-CCNU, so daß der ersatzlose Verzicht ohne Wirkungseinschränkung postuliert wurde.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien gab 1990 das amerikanische National Institute of Health (NIH) eine Empfehlung für die postoperative Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinom der Stadien Dukes B und C. Dieser Empfehlung nach werden zunächst zwei Kurse 5-FU mit einem 4wöchigen Intervall 4-8 Wochen nach der Operation verabreicht. Anschließend erfolgt die Radiochemotherapie mit 5-FU Gabe in der ersten und fünften Bestrahlungswoche. Als strahlentherapeutischer Standard gilt eine Dosis von 45 Gy mit Fraktionen von 5 mal 1,8 Gy pro Woche und einer Dosisaufsättigung der evtl. Hochrisikoregion um 5,4 Gy. Nach Beendigung der Bestrahlung folgen laut NIH noch 2 Kurse 5-FU. Insgesamt wurde diese Empfehlung von der Deutschen Krebsgesellschaft 1994 übernommen⁵³. Allerdings wird hier eine höhere Gesamtdosis von 50,4 Gy großvolumig empfohlen und die Bestrahlungstechnik mit 4-Felderbox und individuell konfigurierten Bestrahlungsfeldern gefordert.

In den letzten Jahren wurden vor allem Studien zur Verbesserung der simultanen Chemotherapie veröffentlicht. Besonders interessant war eine Arbeit der NCCTG mit kontinuierlicher 5-FU Dauerinfusion⁷⁸ mit 225 mg/m² und Tag im Vergleich zur bis dahin üblichen Bolusinjektion. Im Hinblick auf die Senkung der Lokalrezidivrate und die Verbesserung des Gesamtüberlebens ergab sich eine signifikante Steigerung der Überlebensrate (70 % vs 60 %), aber keine weitere Verbesserung bei der Rate an Lokalrezidiven (8% vs 11%).

Die Frage, ob Biomodulatoren des 5-FU Einfluß auf die Behandlungsergebnisse zeigen ist noch nicht endgültig beantwortet. Eine Arbeit aus 1997(Intergroup 0114¹⁰²) vergleicht die Radiochemotherapie mit 5-FU mono gegen 5-FU + Calciumfolinat, 5-FU +Levamisole und 5-FU+Calciumfolinat + Levamisole. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten zeigte sich kein signifikanter Vorteil für eine der Behandlungsgruppen. Somit bleibt bis zum heutigen Zeitpunkt die Monotherapie mit 5-FU das Standardregime.

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung sollte die Ergebnisse der seit 1984 routinemässig durchgeführten 3-D geplanten perkutanen Strahlentherapie der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen untersuchen. Dabei wurden die unterschiedlichen Therapieansätze (adjuvante Therapie mit und ohne begleitende Chemotherapie) einzeln dokumentiert.

In Rahmen der adjuvanten Therapie sollte der Effekt der Strahlentherapie auf Gesamtüberleben, rezidivfreies Intervall, Auftreten von Lokalrezidiven und von Fernmetastasen analysiert werden. Daneben galt den durch die adjuvante Therapie bedingten Nebenwirkungen besondere Beachtung.

Besonderes Augenmerk galt den Auswirkungen der durchgeführten aufwendigen Strahlentherapieplanung. Seit 1984 wurde die überwiegende Zahl der Patienten mittels Computertomographie basierter und rechnergestützter Dosisberechnung in mehreren Schnittebenen des Zielvolumens bestrahlt. Dieses Verfahren ist in den großen randomisierten Studien bis in die neunziger Jahre nicht als Standard eingesetzt worden, in vielen Untersuchungen (u.a. NSABP R-01²⁹, GITSG 1985³²) wurde die Strahlenbehandlung mittels sehr einfacher Technik von ap-pa Gegenfeldern durchgeführt. In jeder der randomisierten Studien zeigte eine erhebliche Anzahl von Patienten in den Gruppen mit postoperativer adjuvanter Radiotherapie oder Radiochemotherapie erhebliche Nebenwirkungen und ebenso wurde keine Untersuchung ohne einen erheblichen Teil von nicht protokollgemäß behandelten Patienten abgeschlossen. In einzelnen Untersuchungen wurde sogar ein radiotherapiebedingter Überlebensvorteil durch eine durch Nebenwirkungen bedingte erhöhte Mortalitätsrate aufgewogen¹⁵. Bekannt ist aber auch, daß Nebenwirkungen in der Strahlentherapie unter anderem volumenabhängig auftreten. Durch eine genauere Zielvolumenplanung ist also eine Verringerung der Toxizität bei gleicher Effektivität der Behandlung zu erwarten . Dies sollte in der vorliegenden Arbeit durch den Vergleich mit randomisierten Studien untersucht werden.

Methode

Art der Datenerhebung

In einer retrospektiven Analyse wurden die Krankengeschichten aller Patienten mit Rektumkarzinom, die vom 1.1.1985 bis 31.12.1995 in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik der Universität Gießen mit dreidimensional geplanter Strahlentherapie behandelt wurden, aufgearbeitet. Nicht dokumentierte Daten über den weiteren Krankheitsverlauf, Überlebenszeit und ggf. Todesursache wurden nach Möglichkeit von den Hausärzten bzw. den Standesämtern erfragt und ergänzt. Es wurden die Angaben bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge dokumentiert.

Alle erhobenen Daten wurden elektronisch gespeichert und zur weiteren Datenverarbeitung in das Microsoft® Excel 97 Format überführt.

Erfasste Daten

Alle Daten wurden aus den Krankenakten der an der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik behandelten Patienten anhand eines Datenblattes herausgelesen.

<i>Bezeichnung</i>	<i>Art der Daten</i>
Patientendaten	
Name, Vorname	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Allgemeinzustand	Nach Karnofsky
Stadium	TNM Stadium, Grading, Lymphangiosis, Hämangiosis
Daten	
Datum der Erstdiagnose	
Datum Operation	
Datum der Erstvorstellung	
Datum 1. Bestrahlung	
Datum letzte Bestrahlung	
Datum 1. Chemotherapie	
Datum letzte Nachsorge	
Datum Diagnose v. Fernmetastasen	
Datum Diagnose eines Lokalrezidivs	
Datum Metastasen-OP	
Sterbedatum	

Wertetabellen	
Nebenwirkungen akut durch Strahlentherapie (nach CTC) an:	Haut, Darm, Blase, andere
Späte Nebenwirkungen durch Strahlentherapie (nach CTC) an:	Haut, Darm, Anastomose, Blase, Plexus sacralis, andere
Nebenwirkungen akut durch Chemotherapie (nach CTC)	Hämatotoxizität Kardiotoxizität
Behandlungsansatz	Adjuvant + Chemotherapie Adjuvant – Chemotherapie
Status der letzten Nachsorge	Komplette Remission Erkrankung konstant Progress lokal Progress systemisch Progress lokal und systemisch Verstorben
Art der Operation	Abdomino-perineale Amp. Tiefe ant. Resektion Andere OP
Art der Chemotherapie	5 FU mono 5 FU + Ca-Folinat 5 FU + Mitomycin C keine andere Chemo
Applikationsart der Chemotherapie	Dauerinfusion Bolus

Gesamtdosis Chemotherapie	„mg“
Tagesdosis Chemotherapie	„mg“
Histologie	Adenokarzinom Mucinöses Adenokarzinom Andere Histologie
Strahlentherapie	
Fraktionen der Strahlentherapie	Anzahl
Dosis	Einzel-dosis Gesamtdosis Maximaldosis
Strahlenart	LB, Cobalt
Referenzisodose	Prozentangabe

Tabelle 5: Erfasste Daten

Beobachtungszeitraum der adjuvanten postoperativen Therapie

Die Ergebnisse beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtung aller Patienten von 35 Monaten (1055 Tage) bei einer Spannweite von 183 bis 2707 Tagen.

Die Gruppe Radiotherapie mit Chemotherapie wies hierbei einen Median von 1049 Tagen (Spannweite 183 -2707 Tage) auf, die Gruppe ohne Chemotherapie 1073 Tage (Spannweite: 498 – 2588 Tage)

Insgesamt wurden 57 Patienten nach kurativer OP für eine adjuvante postoperative Behandlung vorgesehen. Im untersuchten Zeitintervall fanden sich davon 14 Patienten, die adjuvant nach kurativer Chirurgie ohne simultane Chemotherapie behandelt wurden. Bei einem der Patienten wurde in der ersten Woche der laufenden Bestrahlung eine Anastomoseninsuffizienz nach tiefer anteriorer Resektion diagnostiziert, die retrospektiv bereits direkt nach OP bestand und daher nicht als durch adjuvante Therapie bedingte Komplikation angesehen wurde. Dieser Fall wurde daher von der weiteren Untersuchung der Behandlungsergebnisse ausgeschlossen.

Sämtliche 43 Patienten, die kombiniert mit Bestrahlung und simultaner Chemotherapie behandelt wurden, konnten entsprechend dem vorgesehenen Behandlungsplan therapiert werden. Es fanden sich keine behandlungsbedingten Therapieunterbrechungen oder –abbrüche.

Insgesamt sind also 56 Patienten ausgewertet.

Statistik

Sämtliche statistische Berechnungen wurden mit dem PC-Programm „Statistical Package for the Social Sciences“, SPSS für Windows, Version 6.1.3 von 1995, Fa. SPSS Inc. auf Basis des Betriebssystems Windows 95[®] der Fa. Microsoft durchgeführt.

Die Analysen der Überlebenszeit und der rezidivfreien Intervalle wurden mittels der non-parametrischen Abschätzungen nach Kaplan-Meier berechnet. Die in

den vergleichenden Analysen angegebenen Signifikanzniveaus (p-Werte) wurden mittels log rank- Analyse bestimmt.

Insgesamt jedoch ist die Patientenzahl für Aussagen über Unterschiede der einzelnen Behandlungsgruppen zu gering. Aus diesem Grund wurde auch auf die Anfertigung von Multivariatanalysen verzichtet.

Krankengut

Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Rahmen der postoperativen adjuvanten Therapie wurden 57 Patienten nach kurativer Resektion einer zusätzlichen Strahlentherapie zugeführt. Dabei handelte es sich um 36 männliche und 21 weibliche Patienten. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren.

	<i>Gesamt</i>	<i>RT + ChT</i>	<i>RT</i>
M	36	30	6
W	21	13	8

Tabelle 6 Anzahl der Patienten und Geschlechtsverteilung

Bei 43/57 Patienten wurde eine zusätzliche simultane Chemotherapie durchgeführt (30 Männer, 13 Frauen, medianes Alter 57,5 Jahre). Diese bestand bei allen Patienten während der Strahlentherapie aus einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil (s. Abschnitt Therapie – Chemotherapie); bei 9 der 43 chemotherapierten Patienten wurde aber im Rahmen der adjuvanten Behandlung vor oder nach der Radiatio eine zusätzliche Substanz verabreicht (8 Patienten Calcium -Folinat, 1 Patient Mitomycin C).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung (Tab. 7) wurde nach dem in allen Fällen vorliegenden histopathologischen Gutachten vorgenommen; dabei fanden sich 25 Patienten (44%) im Stadium Dukes B ohne Lymphknotenbefall, 32 von 57 zeigten ein Stadium Dukes C (56%). Weiter fortgeschrittenen lymphatischen Befall der Stadien N 2 und 3 wiesen 19 Patienten(33%) auf. Zwei Patienten wurden im Stadium UICC IV mit histologisch gesicherter synchroner distanter

Metastasierung behandelt. In einem Fall wurde eine solitäre Lebermetastase kurativ reseziert, im anderen Fall 6 Wochen nach Primär-OP eine Lungenfilia entfernt. Beide Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge rezidivfrei.

<i>pT / pN</i>	0	1	2	3
2	0	2	3	
3	23	9	11	2
4	2	3	1	1

Tabelle 7 Stadieneinteilung nach TNM

Operationstechnik

Operativ wurden 27 Patienten kontinenzershaltend mittels tiefer anteriorer Rektumresektion versorgt, bei 30 Patienten mußte nach abdomino-perinealer Rektumamputation ein definitiver Anus praeter angelegt werden. Bei 61/62 Patienten wurde histologisch eine R0 Resektion erreicht, bei einem Fall war ein mikroskopischer Tumorrest im Bereich der Prostatakapsel verblieben.

<i>Art OP</i>	<i>Gesamt</i>	<i>RT + ChT</i>	<i>RT</i>
TAR	27	23	4
APR	30	20	10

Tabelle 8 Operationstechnik; TAR = tiefe anteriore Rektumresektion, APR = abdomino-perineale Rektumamputation

Histologie

In der feingeweblichen Aufarbeitung fand sich erwartungsgemäß bei 43 Präparaten (75%) eine Adenokarzinom vom intestinalen Typ, in 25 % der Fälle (14/57) ein intrazellulär verschleimendes, sog. Mucinöses Karzinom.

Das histopathologische Grading zeigte überwiegend eine mittelgradige Differenzierung (43/57; 75 %). G1 wurde nur einmal beschrieben, geringgradige Differenzierung G3 dagegen in 13/57 Tumoren(23%).

<i>Grading</i>	1	2	3
N	1	43	13

Tabelle 9 Verteilung histopathologisches Grading

Lymphangiosis carcinomatosa im OP-Präparat fand sich bei 14 Fällen (25%), bei 35/57 (61%) Patienten war dies nicht nachweisbar. In 10 Fällen fand sich keine Angabe hierüber im Befund.

<i>Lymphangiosis ca.</i>	L+	L-	k.A
N	14	35	8

Tabelle 10 Lymphangiosis carcinomatosa im histopathologischen Präparat

Hämangiosis carcinomatosa war bei 8/57 (14%) Präparaten nachzuweisen, alle davon in der Gruppe mit Chemotherapie. In 38 Fällen war kein Gefäßeinbruch nachzuweisen, 11 mal lag keine Beurteilung im histologischen Gutachten vor.

<i>Hämangiosis carcinomatosa</i>	V+	V-	k.A.
N	8	38	11

Tabelle 11 Hämangiosis carcinomatosa im histopathologischen Präparat

Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten bei Vorstellung zur adjuvanten Therapie war überwiegend gut. Mehr als 80 % konnten den Gruppen 0 und 1 der Einteilung nach WHO (entspricht Karnofsky 80 –100) zugewiesen werden. 10 von 57 Patienten (18%) waren in ihrem Zustand leicht eingeschränkt (WHO 2, Karnofsky 60-70). Lediglich ein Patient war bei Therapiebeginn unfähig, sich selbst zu versorgen (WHO 3, Karnofsky 50). Auffallend war hier aber eine deutliche Imbalance der Verteilung in den Gruppen mit zusätzlicher Chemotherapie und ohne diese Behandlung (s. Tab.12)

<i>AZ n. WHO</i>	<i>Gesamt</i>	<i>RT + ChT</i>	<i>RT</i>
0	3	2	1
1	43	37	6
2	10	4	6
3	1	1	

Tabelle 12 Allgemeinzustand bei Beginn der adjuvanten Therapie

Zeitpunkt der adjuvanten Therapie

Der Abstand vom Zeitpunkt der kurativen Operation bis zum Beginn der Bestrahlungsserie betrug in beiden Gruppen im Median 48 Tage bei einer Spannweite von 22-244 Tagen. Dabei ist zu beachten, daß nur wenige Patienten ein sehr langes therapiefreies Intervall von mehr als 100 Tagen (n=6) aufwiesen (75% Perzentile 63 Tage). Bei der Analyse der Gründe für den Therapieaufschub waren in 3 Fällen > 100 Tage postoperative Komplikationen dokumentiert, in den meisten anderen Fällen war keine eindeutige Ursache beschrieben.

Abstand OP-RT (Tage)	Gesamt	RT + Chemo	RT
Median	48	47	52
Spannweite	22-244	22-244	22-125

Tabelle 13 Zeitlicher Abstand bis zum Beginn der adjuvanten Therapie (Tage)

Therapie

Strahlentherapie

Geräte

Die Bestrahlung erfolgte bis auf fünf Patienten, die am ^{60}Co -Gerät behandelt wurden, üblicherweise am Linearbeschleuniger (Philipps SL 25) mit 18MV-Photonen bzw. Kombination von 6MV- und 18 MV-Photonenstrahlung.



Abbildung 2 Lagerung des Patienten in Bauchlage; Benutzung des Lochbretts zur Dünndarmschonung

Planung

Vor Beginn der Bestrahlungsserie wurde für alle Patienten eine individuelle Bestrahlungsplanung durchgeführt. Dazu war es erforderlich, zunächst am Therapiesimulator eine Ausrichtung mit Definition der Bestrahlungsposition vorzunehmen.

Üblicherweise lagen die Patienten auf dem Bauch mit den Armen nach vorne. Im Jahr 1995 wurde als Verbesserung die Lagerung auf dem Lochbrett (belly board)²²

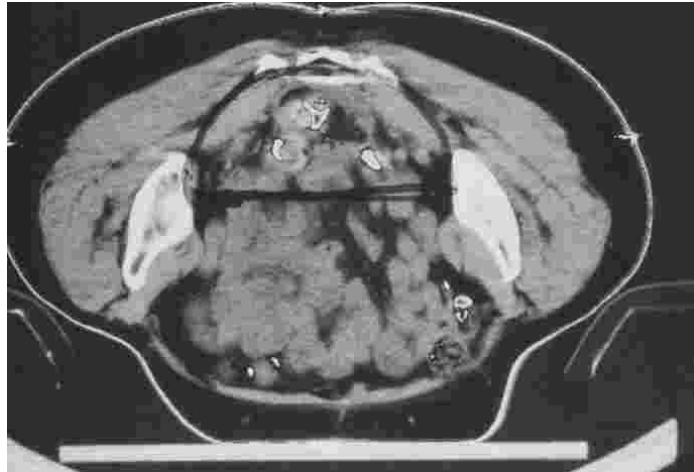


Abbildung 3 CT-Scan in Bestrahlungsposition; man erkennt den in das Lochbrett prolabierenden Dünndarm

eingeführt, wobei das Abdomen des Patienten in

einen kegelstumpfförmigen Ausschnitt der Lagerungsebene prolabiert. Hierdurch kommt es zu einer mechanischen Dislokation des mobilen Dünndarms aus dem kleinen Becken und somit aus dem Zielvolumen.

Bei allen Patienten wurde ein Computertomogramm der Bestrahlungsregion, also des gesamten kleinen Beckens mit drei bis sieben Querschnitten im vorher definierten Bestrahlungsgebiet durchgeführt. Mittels Diskette wurden die so gewonnenen Daten in das Planungssystem (Philipps OSS) eingelesen. Nach Definition des Planungszielvolumens in den einzelnen Ebenen durch einen Facharzt für Strahlentherapie erfolgte eine rechnergestützte Bestrahlungsplanung mit Optimierung der Isodosenverteilung durch die Abteilung medizinische Physik der W.-C.-Röntgen-Klinik.

Nach Berechnung des Bestrahlungsplanes wurde die Feldeinstellung am Simulator durchgeführt.

Bestrahlungstechnik und Definition des Zielvolumens

Die angewandte Bestrahlungstechnik bestand in einer Applikation über 3 Felder mit Einstrahlwinkeln von 0, 90 und 270 Grad. Alle Felder wurden mit individuell konfigurierten Kollimatoren zur Realisierung der berechneten Feldgeometrie begrenzt. Grundlage hierfür stellte das in den einzelnen CT-Scans eingezeichnete Zielgebiet dar.

Das Zielvolumen wurde entsprechend der Lage des Primärtumors bestimmt. Die Obergrenze des Behandlungsvolumens stellte der Oberrand der Iliosacralfugen dar. Lediglich bei sehr hoch sitzendem Primärtumor wurde ausnahmsweise die Oberkante des 5. LWK einbezogen.



Abbildung 4 Darstellung der Ober-und Untergrenze des Bestrahlungsvolumens

Seitlich stellte die knöchernen Begrenzung des Beckens im CT Schnitt die äußere Begrenzung des Zielgebietes in der jeweiligen Ebene dar.

Die Untergrenze lag bei kontinenzhaltender OP-Technik am Unterrand des Foramen obturatorium, bei perinealer Rektumamputation wurde das Perineum in das Planungsvolumen einbezogen.

Nach ventral war bei Männern der Hinterrand der Blase bzw. der Prostata Grenze des Zielgebietes, bei Frauen lag der Vorderrand entsprechend im dorsalen Bereich der Vagina bzw. des Uterus.

Eine Volumenreduktion wurde in keinem Fall durchgeführt. In einem Fall wurde eine Dosisaufsättigung im Bereich der Prostatahinterwand bei fraglich radikaler Resektion indiziert; das entsprechende Zielvolumen wurde auch hier entsprechend in den Planungs-CT -Schnitten bestimmt.

In den seitlichen Feldern stellte die knöchernen Grenze des Os sacrum mit einem Sicherheitssaum von einem Zentimeter die hintere Feldbegrenzung dar. Im vorderen Bereich wurden -sofern benötigt- Blöcke für Dünndarm und/ oder Blase eingefügt, um diese Risikoorgane aus dem Bestrahlungsfeld auszublenden.

Entsprechend der individuellen Anatomie des Patienten wurden in alle Felder zur Quer- und Längshomogenisierung Keilfilter nach 3-dimensionaler Berechnung eingesetzt.

Dosierung und Fraktionierung

Nach erfolgter 3-D Planung wurde bei allen Patienten eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit 5 Bestrahlungen pro Woche durchgeführt. Dabei wurden an jedem Bestrahlungstag sämtliche Felder behandelt.

Die Bestrahlungsdosis bei postoperativer adjuvanter Therapie mit simultaner Chemotherapie betrug zwischen 40 und 50 Gy Herddosis bezogen auf eine das Zielvolumen einhüllende Referenzisodose von 90% (n=16) bzw. 95 % (n=27). Bei 36/ 43 Patienten dieser Gruppe lag die Dosis zwischen 44 Gy und 46 Gy HD, 6 Patienten wurden bis 50 Gy bestrahlt. Bei R1-Resektion (n=1) wurde ein zusätzlicher boost von 10 Gy im Risikovolumen appliziert.

<i>Dosis</i>	<i>44-45 Gy</i>	<i>46-50 Gy</i>	<i>> 50 Gy (incl. Boost)</i>
RT n=14	1	12	1
RChT n=43	36	6	1

Tabelle 14 applizierte Bestrahlungsdosis

Die Einzeldosis lag üblicherweise bei 2 Gy HD, ab 1995 bei 1,8 Gy HD; in einem Fall betrug die Einzeldosis 2,5 Gy HD (90 % Isodose, max. Dosis 2,8 Gy/Tag)

Ohne Chemotherapie wurde meist eine Dosis von 50 Gy HD appliziert; bei drei Patienten wurde eine Gesamtdosis von 46 Gy HD gewählt (8/14 bezogen auf 95 % Isodose, 6/14 auf 90%).

Die tägliche Einzeldosis lag in 57% (8/14) bei 2 Gy HD; jeweils 2 Patienten wurden mit Einzeldosen von 1,8 Gy bzw. 2,5 Gy HD bestrahlt. Eine Maximumdosis von 2,6 Gy wurde in keinem Fall überschritten.

Dauer der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wurde konventionell fraktioniert einmal pro Tag durchgeführt. Daher war eine Behandlungszeit von etwa 5 Wochen zu erwarten. Es ergab sich im Median eine Behandlungsdauer von 35 Tagen bei einer Spannweite von 29 – 53 Tagen. 53/57 Behandlungen (93%) waren in weniger als 42 Tagen beendet.

<i>Dauer RT (Tage)</i>	<i>Gesamt</i>	<i>RT+ ChT</i>	<i>RT</i>
Median	35	33	38
Range	29-53	29-43	33-53

Tabelle 15 Dauer der Strahlentherapie

Chemotherapie

Von den 57 Patienten mit adjuvanter Therapie erhielten 43 eine 5-FU haltige Chemotherapie. Bei 33 dieser 43 Patienten wurde die Chemotherapie nach dem in der W.-C.-Röntgen-Klinik üblichen Protokoll durchgeführt. Dieses Protokoll bestand in einer Monotherapie mit 5-Fluorouracil in einer Tagesdosierung von $500\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche. Diese Chemotherapie wurde von Tag 1 bis 5 simultan zur Strahlentherapie begonnen. Insgesamt wurden 4 Kurse in 4 wöchentlichem Abstand appliziert, somit fiel der zweite Behandlungszyklus in die 5. Bestrahlungswoche. Nach Beendigung der Radiatio folgten noch zwei zusätzliche Kurse ohne Bestrahlung. In Anlehnung an die Ergebnisse von O'Connell 1994, bei der eine Dauerinfusion (allerdings während der gesamten Bestrahlungsserie) des Chemotherapeutikums sowohl bessere Ansprechraten als auch geringere Toxizität zeigte, wurde die Behandlung als 120 h-Dauerinfusion appliziert. Somit wurde insgesamt eine kumulative 5-FU Dosis von $10000\text{ mg}/\text{m}^2$ erreicht.

Entgegen dem Schema der Deutschen Krebsgesellschaft wurde der Beginn der Strahlenbehandlung nicht verzögert, sondern primär ohne vorgeschaltete Chemotherapie mit der adjuvanten Radiochemotherapie begonnen.

2 der 43 Patienten erhielten keine Dauerinfusion; sondern erhielten die Chemotherapie als Bolusinjektion.

Bei 8 Patienten wurde außerhalb der Bestrahlungsserie zusätzlich Calciumfolinat gegeben, während der Bestrahlung erfolgte die medikamentöse Therapie wie oben beschrieben. Bei einem Patienten wurde zusätzlich zu 5 FU an Tag 0 einmalig $10\text{ mg}/\text{m}^2$ Mitomycin C verabreicht.

Wurden während der laufenden adjuvanten Therapie Fernmetastasen diagnostiziert ($n=7$), wurde auf die Applikation der noch ausstehenden Chemotherapie verzichtet, die Strahlenbehandlung jedoch in jedem Fall zu Ende geführt.

Ergebnisse

Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als Zeitspanne zwischen der Operation und dem Sterbedatum. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge waren noch 35/56 (62%) Patienten am Leben.

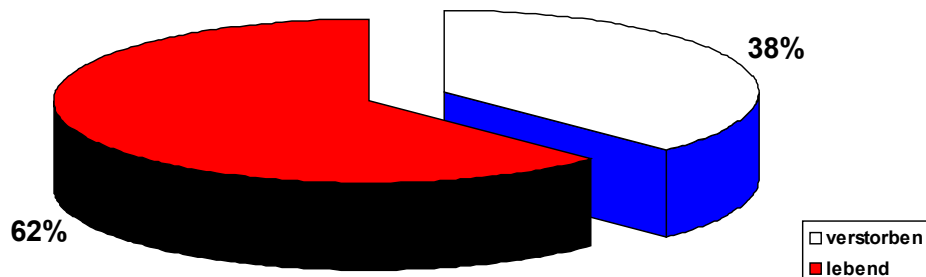


Abbildung 5: Gesamtüberleben nach OP und adjuvanter Therapie

Dabei ergibt sich für das Gesamtkollektiv eine mediane Überlebenszeit von 1809 Tagen (60 Monate) bei einem Standardfehler von 271 Tagen (9 Monate) und einem 95 % Konfidenzintervall von 1218 –2280 Tagen (40,6 – 76 Monate).

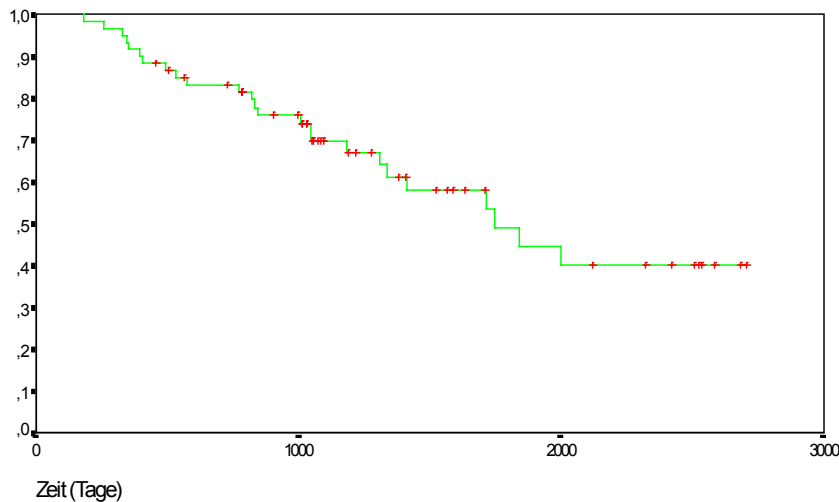


Abbildung 6 Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens

Die nach Kaplan-Meier abgeschätzte 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 51% bei einem Standardfehler von +/- 9%.

Rezidivfreies Intervall

Das rezidivfreie Intervall ist definiert als Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und dem Zeitpunkt eines Wiederauftretens der Erkrankung entweder lokal oder als distante Metastasierung. Insgesamt kam es bei 27/56 Patienten zu einem Krankheitsrezidiv (48%).

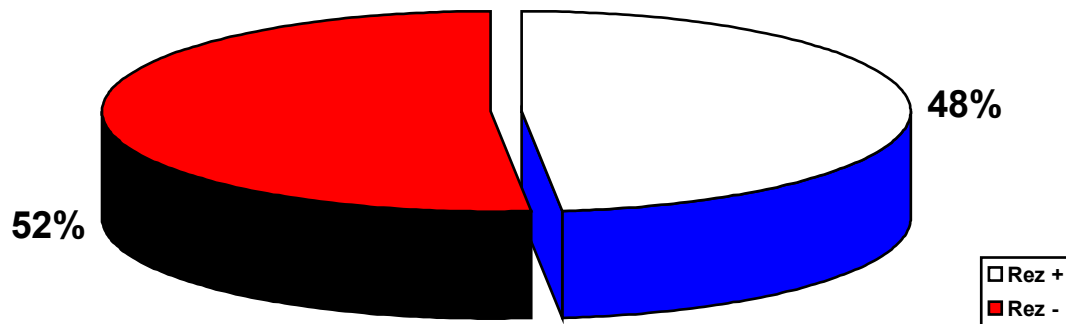


Abbildung 7: Rezidivrate aller behandelten Patienten

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs (Disease free survival) betrug 1340 Tage (45 Monate). Die berechnete 5-Jahresrate ohne Krankheitsrezidiv war 45 % bei einem Standardfehler von +/- 7,8%.

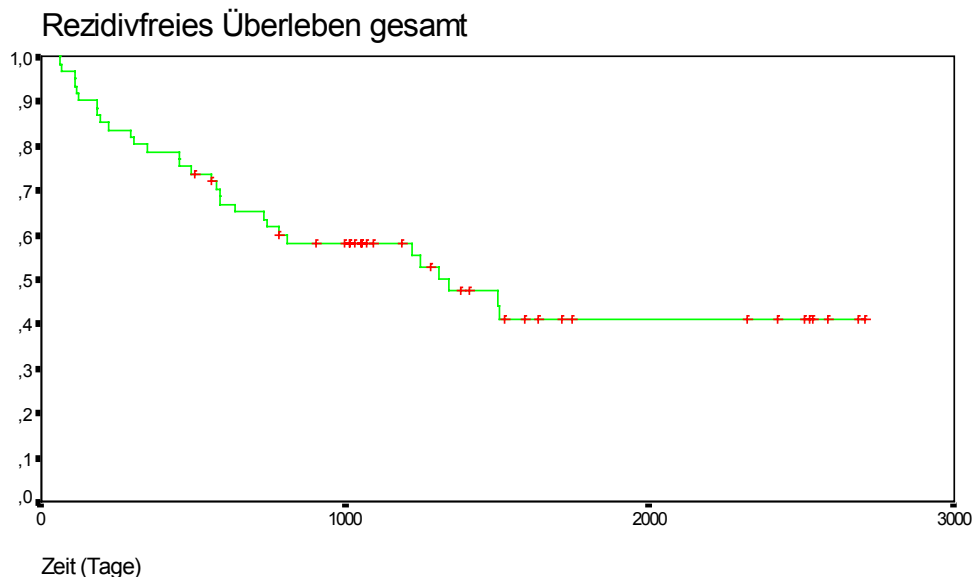


Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve des Disease-free-survival

Fernmetastasen

Die Zahlen der Rate an Fernmetastasen entsprachen denen des gesamten rezidivfreien Intervalls, da beide Patienten mit lokoregionären Rezidiven auch Fernmetastasen entwickelten.

Lokalrezidive

Bei 2 der 56 Patienten traten im Krankheitsverlauf Lokalrezidive auf (4%). Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit war 2580 Tage (86 Monate) mit einem 95 % Konfidenzintervall von 2403 bis 2756 Tagen (80 bis 92 Monate).

Die 5-Jahres-Rate ohne Lokalrezidiv betrug somit nach Kaplan-Meier 93% bei einem Standardfehler von +/- 6 %.

Ergebnisse der kurativen Radiochemotherapie

Überleben

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (Median 35 Monate, s.o.) waren von den ausgewerteten 43 Patienten nach kurativer Chirurgie und adjuvanter Radiochemotherapie noch 26 am Leben (60,5%). Von den 17 verstorbenen Patienten war bei 14 Patienten eindeutig das Tumorleiden Todesursache (82%), ein Patient verstarb bei nachgewiesener Fernmetastasierung an einer simultan bestehenden Herz-Kreislaferkrankung. 2 Patienten verstarben ohne Nachweis einer rezidierten Tumorerkrankung. In einem Fall konnte die Todesursache nicht eruiert werden, ein Patient beging Suizid ohne krankheitsbedingten Zusammenhang.

Die Analyse nach Kaplan-Meier ergab eine kalkulierte 5-Jahres Überlebensrate von 48% bei einem Standardfehler von +/-11%. Die mediane Überlebenszeit betrug 1749 Tage (58 Monate) bei einem Standardfehler von +/- 292 Tagen (95% Konfidenzintervall von 1177-2321 Tage).

Rezidivfreies Intervall (Disease free survival)

Bei insgesamt 21 der 43 Patienten (49%) kam es zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug dabei 1250 Tage (42 Monate) bei einem 95 % Konfidenzintervall von 453 bis 2047 Tagen (15 bis 68 Monate).

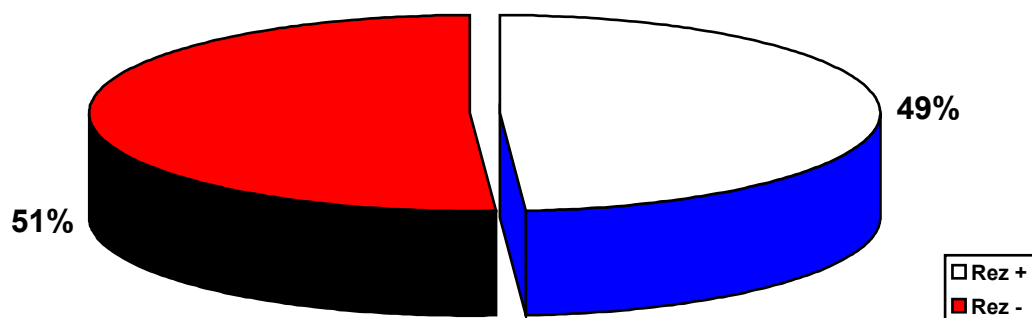


Abbildung 9: Rate an Krankheitsrezidiven nach adjuvanter Radiochemotherapie

Lokalrezidive

Nach kurativer Chirurgie und adjuvanter Radiochemotherapie traten lediglich zwei lokale Rezidive im Bereich des Beckens auf (2/43, 4,7%). Es handelte sich um einen Mann und eine Frau. Bei einem der beiden Patienten war in der Krankengeschichte eine Besonderheit zu vermerken. Im diesem Fall handelte es sich um den Patienten, bei dem lokal keine R0-Resektion erreicht werden konnte (mikroskopischer Rest im Prostatabereich).

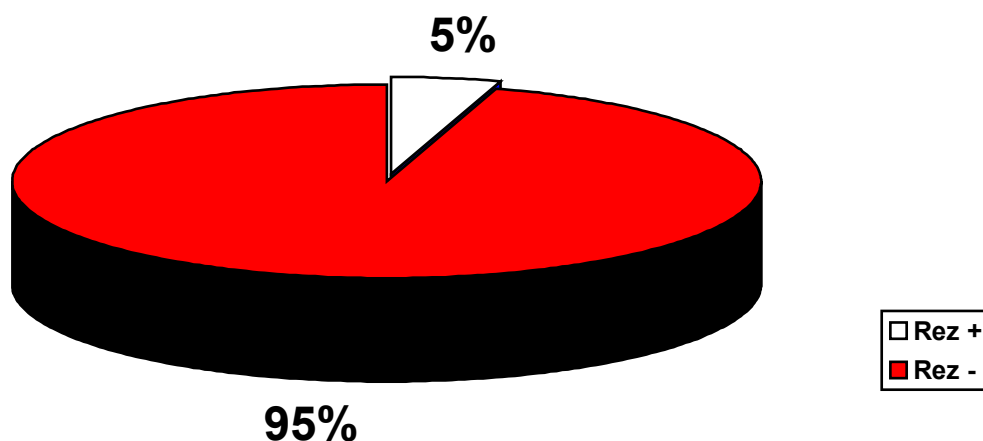


Abbildung 10: Rate an lokalen Rezidiven nach adjuvanter Radiochemotherapie

Bei beiden lokalen Rezidiven kam es simultan zu einer diffusen Metastasierung. Ein Lokalrezidiv trat erst nach mehr als drei Jahren auf (42 Monate post OP), im anderen Fall wurden Fernmetastasen und Lokalrezidiv bereits vier Wochen nach Beendigung der adjuvanten Therapie diagnostiziert. Beide Patienten verstarben rasch an ihrem progredientem Tumorleiden.

Die nach Kaplan-Meier berechnete 5-Jahres-Rate ohne lokales Rezidiv betrug 91% bei einem Standardfehler von +/- 7 %.

Fernmetastasen

21 der 43 Patienten (49 %) in der Radiochemotherapiegruppe entwickelten distante Metastasen, wobei in einem Fall die Fernmetastasierung bereits bei Diagnosestellung bestand und dieser Patient mit einer simultanen Leberteilresektion behandelt wurde; dieser Patient entwickelte bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge bislang keine neuen Herde.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen war identisch zum gesamten rezidivfreien Intervall, da wie schon erwähnt kein lokales Rezidiv ohne Fernmetastasen auftrat.

75 % aller Fernmetastasen entwickelten sich im ersten Jahr nach Diagnosestellung (75 % Perzentile für Metastasen 307 Tage).

Die berechnete 5 Jahres Rate ohne Fernmetastasen ist 39 % mit einem Standardfehler von +/- 9 %.

Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Akute Nebenwirkungen –Strahlentherapie-

Alle Angaben über die Nebenwirkungen während der Bestrahlung wurden retrospektiv aus den Patientenunterlagen erarbeitet. Zur möglichst exakten Bestimmungen wurden sowohl Eintragungen in die Patientenkurve als auch Medikamentengabe (insbesondere hinsichtlich der therapiebegleitenden Diarrhoe und Cystitis) verwertet. Die maximale Ausprägung der Nebenwirkungen wurde nach den Common Toxicity Criteria registriert. Die Angaben sind in Tabelle 16 dargestellt. Die hierin erfaßten „anderen Nebenwirkungen“ betrafen 2 Patienten, die unter Nausea während der Bestrahlung litten.

<i>Grad nach CTC</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Haut	7	27	8	1	0
Darm	19	5	17	2	0
Blase	37	7	2	0	0
Andere	44	2	0	0	

Tabelle 16 Akuttoxizität Radiochemotherapie

Erwartungsgemäß kam es bei 36/43 Patienten zu Nebenwirkungen an der Haut, die sich jedoch meist auf ein geringes Erythem beschränkten. In drei Fällen kam es zu lokalen Epidermolysen.

Die radiogene Diarrhoe ist die wohl wichtigste akute Nebenwirkung. Bei 24 von 43 Patienten (56%) waren zumindest erhöhte Stuhlfrequenzen eindeutig belegbar. Bei 19 Patienten war eine Therapie mit Loperamid eingeleitet worden, zwei mußten lokal aufgrund der Proktitis zusätzlich mit Corticoiden behandelt

werden. Dennoch wurde in keinem Fall die Bestrahlungsserie aufgrund der Nebenwirkungen unterbrochen.

In 8/43 Fällen (19%) wurde ein akuter Harnwegsinfekt behandelt. Schwere cystitische Beschwerden wurden nicht dokumentiert.

Akute Nebenwirkungen –simultane Chemotherapie-

Nebenwirkungen durch die simultane Chemotherapie waren insgesamt nur sehr selten zu verzeichnen. Über die aus eigener klinischer Erfahrung häufigste Nebenwirkung der Chemotherapie, nämlich akute Venenentzündungen im Bereich der Applikationsstelle, waren allerdings keine Angaben aus den Akten zu erheben. Die hämatologischen Nebenwirkungen beschränkten sich bei 2/43 Patienten (5%) auf geringgradigen Leukozytenabfall unter $4,0 \times 10^9/l$. Die unter 5-Fluorouracil-Behandlung oft gesehene Mukositis war in unserem Krankengut nicht zu verifizieren. Die beschriebene kardiologische Nebenwirkung bestand in einem akuten Koronarspasmus mit konsekutiver schwerer Angina pectoris. Durch sofortiges Absetzen der Chemotherapie und Einsatz von Glyceroltrinitrat konnte ein Myokardinfarkt verhindert werden. Die Daten sind in Tab. 17 nochmals dargestellt.

<i>Grad n CTC</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Kardiotoxizität	42	0	0	0	1
Hämatotoxizität	41	2	0	0	0

Tabelle 17 Akuttoxizität Chemotherapie

Spättoxizität nach adjuvanter Radiochemotherapie

Als Spättoxizität wurden alle Beschwerden gewertet, die auch nach mehr als 6 Monaten nach Therapieende noch bestanden oder erst im weiteren Verlauf nach der Therapie auftraten.

Dabei trat im Bereich der Haut lediglich in zwei Fällen eine radiogene Fibrose auf, die aber die Lebensqualität in keiner Weise beeinträchtigte.

An der Blase traten keine Spätkomplikationen auf.

Im Bereich des eigentlichen Zielvolumens, der Anastomose bei TAR-OP waren dagegen doch Stenosen oder Insuffizienzen zu beobachten. 5 von 23 (22%) entwickelten nachweisbare Stenosen. Bei 22 der 23 kontinenzerhaltend operierten Patienten war allerdings keine spezifische Therapie nötig. In einem Fall wurde eine stärkere Stenose konservativ behandelt.

Bei einer Patientin trat eine Schädigung des Plexus sacralis auf. Etwa 1 Jahr nach Therapieende berichtete sie erstmals über Schwäche in beiden Beinen, die im weiteren Verlauf massiv progredient war und nach ca. 3 Jahren zu einer kompletten Paralyse führte. Weitere Läsionen des zentralen oder peripheren Nervensystems traten nicht auf.

Am Darm müssen zwei mögliche Spätfolgen getrennt bewertet werden. Es kann aufgrund der Bestrahlung zu Fibrosen und Bridenbildungen vor allem im Dünndarmbereich kommen, die zu Passagestörungen bis zum Ileus verlaufen können. Hier waren nachweislich 2 Patienten betroffen, wobei posttherapeutische Veränderungen ohne klinische Symptomatik nicht erfaßt werden konnten. Ein Patient mußte mit Subileussyptomatik 6 Monate nach Therapieende stationär konservativ behandelt werden. In einem einzigen Fall trat ein posttherapeutischer Ileus (3 Monate nach Beendigung der Bestrahlung) auf, der operativ saniert werden mußte.

Eine weitere mögliche Darmkomplikation sind dauerhafte radiogene Entzündungen, die bis zum Bild des Strahlenulcus reichen können. Hier erfaßt wurden ebenfalls nur die klinisch symptomatischen Fälle, endoskopisch sind nahezu immer radiogene Veränderungen nachweisbar. In 5 Fällen (5/43, 12%)

zeigten sich andauernde Entzündungen mit länger bestehenden Veränderungen der Stuhlfrequenz bzw. chronischer Diarrhoe. Eine Frau entwickelte eine Grad 4 Nebenwirkung mit Ulceration der Darmwand und Fistelung in das perirektale Gewebe. 3 Jahre nach Primärtherapie mußte die Patientin unter dem Verdacht eines superinfizierten Lokalrezidivs sekundär rektumamputiert werden. Histologisch wurde allerdings nur chronisch entzündliches Gewebe verifiziert, ein Lokalrezidiv ist bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge nicht aufgetreten. In diesem Fall konnte von Seiten der Behandlung keine Auffälligkeit erkannt werden, die die gegenüber der Norm verstärkte Reaktion erklären könnte.

Eine Übersicht über die Verteilung der chronischen Nebenwirkungen zeigt Tab. 18:

<i>Grad n.CTC</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Haut	41	0	2	0	0
Darm	36	3	1	1	2
Anastomose (n=23)	18	0	4	1	0
Plexus sacralis	42	0	0	0	1
Blase	43	0	0	0	0

Tabelle 18: Spättoxizität nach adjuvanter Radiochemotherapie

Ergebnisse der kurativen Radiotherapie

Überleben

Bei der letzten dokumentierten Nachsorge (mediane Nachbeobachtungszeit 36 Monate, s.o.) waren von den 13 ausgewerteten Patienten noch 9 am Leben (69 %). Alle 4 Todesfälle waren durch das Tumorleiden bedingt.

Die mediane Überlebenszeit betrug 2007 Tage (67 Monate); aufgrund der geringen Fallzahl ist das 95 % Konfidenzintervall nicht zu berechnen.

Die nach Kaplan-Meier berechnete 5-Jahres- Überlebensrate beträgt 60% bei einem Standardfehler von +/- 17 %.

Rezidivfreies Intervall

Bei insgesamt 5 Patienten kam es zu einem Krankheitsrezidiv.

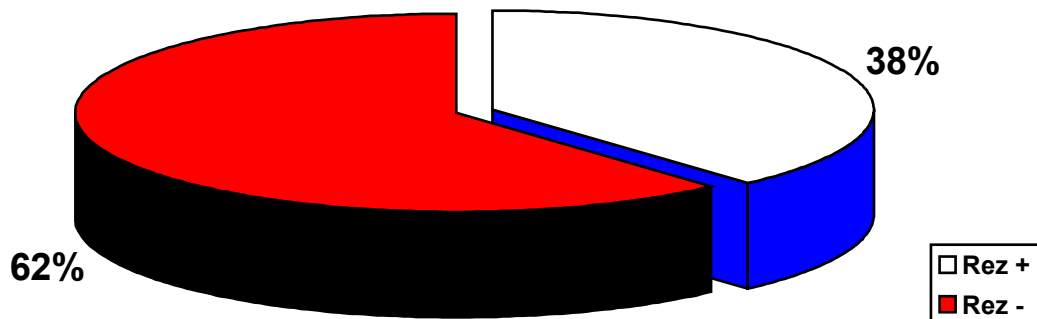


Abbildung 11: Rate an Krankheitsrezidiven nach adjuvanter Radiotherapie

Die berechnete Rate für das 5-Jahre-krankheitsfreie Intervall liegt bei 62 % (+/- 13%; nach Kaplan-Meier-Abschätzung)

Lokalrezidive

Keiner der 13 Patienten entwickelte nach der Strahlenbehandlung ein lokales Rezidiv.

Fernmetastasen

Sämtliche Krankheitsrezidive dieser Gruppe traten als Fernmetastasen auf. Somit kam es bei 5 Patienten zu Fernmetastasen (38 %). Die nach Kaplan-Meier berechnete Rate des 5-Jahre-metastasenfreien Intervalls beträgt 62% (+/- 13%).

Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen

Ähnlich wie in der Gruppe mit simultaner Chemotherapie sind auch ohne 5-FU-Therapie in 85 % Hautreaktionen zu verzeichnen, allerdings ohne wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität.

5/13 (38%) der Patienten litten unter therapiebedürftiger Diarrhoe, in einem Fall stark beeinträchtigend.

Blasenaffektionen waren achtmal (62 %) zu verzeichnen, in keinem Fall schwer.

Auch ohne Chemotherapie trat therapiebedingte Übelkeit auf (1/15).

<i>Grad n.CTC</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Haut	2	11	0	0	0
Darm	8	0	4	1	0
Blase	5	6	2	0	0
Andere	12	0	1	0	0

Tabelle 19 Akuttoxizität unter adjuvanter Strahlentherapie

Spättoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie

Die zu erhebende Spättoxizität war bei den 13 nicht chemotherapierten Patienten gering, lediglich in einem Fall trat eine Grad 3 Komplikation auf. Dieser Patient litt nach der kombinierten Therapie unter einer chronischen Proktitis mit konsekutiver Diarrhoe und gleichzeitiger Stuhlinkontinenz. Der gleiche Patient litt ebenfalls während der Bestrahlung unter den stärksten Nebenwirkungen.

2 Patienten berichteten in der Nachsorge über noch längere Zeit andauernde dysurische Beschwerden.

Eine Übersicht zeigt Tab.20

<i>Grad n.CTC</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Haut	11	1	1	0	0
Darm	12	0	0	1	0
Anastomose (n=3)	3	0	0	0	0
Plexus sacralis	13	0	0	0	0
Blase	11	0	2	0	0

Tabelle 20: Spättoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie

Vergleich Radiotherapie- Radiochemotherapie

Leider ist die statistische Aussagekraft bedingt durch die niedrige Patientenzahl gering. Es war in allen untersuchten Ergebnissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zu analysieren. Anhand einer Tabelle und Graphiken sollen die Ergebnisse im folgenden nochmals zusammenfassend dargestellt werden.

	<i>Gesamt</i>	<i>RT+Chemo</i>	<i>RT</i>	<i>Signifikanz (log rank)</i>
Anzahl Patienten	56	43	13	
M/W	35/21	30/13	5/8	
Nachbeobachtung (Monate median)	35	35	36	
OP-Technik				
TAR	26	23	3	
APR	30	20	10	
Gesamtüberleben	35/56	26/43	9/13	
%	62	61	69	
5- J.-Überl.- Rate (in % n. Kaplan-Meier)	51	48	60	n.s.
3-J.Überl.Rate (%)	71	70	75	n.s.
Rezidivrate (Metastasen)	27/56	21/43	5/13	
%	48	49	38	
5-J.-krankheitsfreie Überlebensrate (%)	45	39	62	n.s.
3-J.-krankheitsfreie Überlebensrate (%)	58	57	62	n.s.
Lokalrezidive	2/56	2/43	0/13	
%	4	5	0	

Tabelle 21: Übersicht der Behandlungsergebnisse und Vergleich adjuvante Radiochemotherapie mit alleiniger postoperativer Bestrahlung (RT: Radiotherapie)

Nebenwirkungen

Klinisch besonders wichtig zeigen sich die erheblichen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4. Dabei ergab sich für das Gesamtkollektiv eine geringe Rate an Akutkomplikationen (4/ 56 Patienten; 7 %) überwiegend in Form von Diarrhöen. Nochmals erwähnt werden muß, daß keine Therapieunterbrechungen notwendig wurden.

Die Spätkomplikationen Grad 3 und 4 fanden sich ebenfalls bevorzugt im Darmbereich, wobei chronisch entzündliche Veränderungen in 7% der Fälle zu verzeichnen waren. Die drei schwersten Nebenwirkungen (Ileus, Ulceration, Plexusschädigung) traten alle in der Radiochemotherapiegruppe auf, wobei zumindest die Plexusläsion nach aktuellem Wissensstand zu vermeiden sein sollte. Die Gesamtrate an Spätkomplikationen liegt mit 6/56 bei 11%.

Hier nochmals tabellarisch die oben ausführlich beschriebenen Komplikationen:

<i>Akute Nebenwirkungen Grad 3 / 4 (in absoluten Zahlen)</i>	<i>Gesamt (n=56)</i>	<i>RT + Chemo (n=43)</i>	<i>RT (n=13)</i>
Haut	0	0	0
Blase	0	0	0
Darm	3	2	1
Kardiotoxizität	1	1	0
Andere	0	0	0

Tabelle 22: Akute Nebenwirkungen unter adjuvanter Therapie

<i>Spätkomplikationen Grad 3 / 4 (in absoluten Zahlen)</i>	<i>Gesamt</i>	<i>RT + Chemo</i>	<i>RT</i>
Darm	4	3	1
Anastomose (n=26)	1	1	0
Plexus sacralis	1	1	0

Tabelle 23: verzögert aufgetretene Nebenwirkungen und Spätkomplikationen nach adjuvanter Behandlung

Analyse einzelner Faktoren

Alter

Bei einem medianen Alter von 58 Jahren wurden die Patienten über und unter diesem Alter miteinander verglichen. Dabei ergeben sich folgende Werte:

	<i>Alter < 58 Jahre</i> (n=27)	<i>Alter > 58 Jahre</i> (n=29)	<i>Signifikanz</i>
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	67	53	n.s.
Verstorben (%)	8/27 (30%)	13/29 (45%)	
Rezidive (%)	14/27 (52%)	13/29 (45%)	
5 Jahres Überlebensrate (%; n. Kaplan-Meier)	61 +/- 12	40 +/- 13	n.s.
5 Jahre – DFS (%; n. Kaplan-Meier)	44 +/- 11	44 +/- 12	n.s.

Tabelle 24: Einfluß des Alters auf die Behandlungsergebnisse

Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine statistische Signifikanz eines Überlebensvorteils der jüngeren Patienten zu verifizieren (log rank Analyse: $p=0,3477$).

Bei 7 Patienten mit eingetretener Fernmetastasierung wurden operative Eingriffe zur Metastasenresektion durchgeführt, 6 dieser Patienten waren jünger als der Altersmedian von 58 Jahren, drei dieser Patienten waren bei Erhebungsende noch am Leben.

Allgemeinzustand

Untersucht wurde der Einfluß des Allgemeinzustandes auf Überleben und Rezidivrate. Patienten der AZ Gruppen 0 und 1 (n=46) nach WHO wurden mit Patienten in schlechterem Zustand (WHO 2 und 3, n=10) verglichen. Die Ergebnisse beschreibt Tabelle 25:

	AZ WHO 0,1 (n=46)	AZ WHO 2,3 (n =10)	Signifikanz (log rank)
Medianes Überleben (Monate)	61	57	n.s.
Verstorben (%)	16/46 (35%)	5/10 (50%)	
Rezidive (%)	22/46 (48%)	5/10 (50%)	
5 Jahres Überlebensrate (% , n. Kaplan-Meier)	56 +/- 10	29 +/- 22	n.s.
5 Jahre – DFS (% , n. Kaplan-Meier)	46 +/- 8	48 +/- 16	n.s.

Tabelle 25: Einfluß des Allgemeinzustandes auf die Behandlungsergebnisse

Obwohl die mediane Überlebenszeit nicht wesentlich different ist, unterscheiden sich die berechneten Werte für die berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem deutlichen Vorteil für Patienten in besserem Allgemeinzustand. Auch in diesem Fall wird aber keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,2533$ nach log rank-Analyse).

Nodalstatus

Um den Einfluß des Nodalstatus auf Überleben und Rezidiventwicklung zu untersuchen wurden nodal negative Patienten (Dukes B, n=24) mit den im prognostisch schlechteren Stadium Dukes C (n=32) verglichen. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 26:

	<i>Dukes B (pN0)</i>	<i>Dukes C (pN+)</i>	<i>Signifikanz</i>
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	73	48,5	
Verstorben (%)	4/24 (17%)	17/32 (53%)	
Rezidive (%)	5/24 (21%)	22/32 (69%)	
5 Jahres Überlebensrate (% , n. Kaplan-Meier)	69 +/- 17	37 +/- 11	P=0,01
5 Jahre – DFS (% , n. Kaplan-Meier)	78 +/- 9	22 +/- 9	P=0,001

Tabelle 26: Einfluß des Nodalstatus auf die Behandlungsergebnisse

Hier zeigt sich eine deutliche Verschlechterung aller Behandlungsergebnisse durch den nachgewiesenen Lymphknotenbefall; trotz der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse statistisch signifikant (p-Werte nach log rank-Analyse)

OP Technik

Patienten mit Zustand nach kontinenzhaltender Resektion (TAR; n=29) wurden verglichen mit abdomino-perinealer Rektumextirpation (APR; n=30). Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt:

	APR	TAR	Signifikanz (log rank)
Medianes Überleben (Monate)	57	58	
Verstorben (%)	13/30 (43%)	8/26 (41%)	
Lokalrezidive (n)	1	1	
Rezidive (%)	15/30 (50%)	12/26 (46%)	
5 Jahres Überlebensrate (% , n. Kaplan-Meier)	43 +/- 11	70 +/- 10	n.s.
5 Jahre – DFS (% , n. Kaplan-Meier)	43 +/- 10	49 +/- 11	n.s.

Tabelle 27: Einfluß der Operationstechnik auf die Behandlungsergebnisse

Hier zeigte sich bei nahezu gleichem medianen Überleben und gleicher Rezidivrate hinsichtlich sämtlicher Behandlungsergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied.

Intervall OP-Radiotherapie

In der Untersuchung der GITSG 1985 wurden die Patienten hinsichtlich des therapiefreien Intervalls (< bzw. >42 Tage nach OP) stratifiziert. Daher wurde der gleiche Abstand in unserem Krankengut auf den Einfluß des Behandlungsergebnisses untersucht. Der mediane Abstand OP-RT war in der vorliegenden Untersuchung 48 Tage.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 31:

In keinem der Behandlungskriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit früher oder spät begonnener adjuvanter Therapie.

	<i>OP-RT <42 Tage (n=18)</i>	<i>OP-RT >42Tage (n=38)</i>	<i>Signifikanz (log rank)</i>
Medianes Überleben (Monate)	57	61	
Verstorben (%)	6/18 (33%)	15/38 (49%)	
Rezidive (%)	8/18 (44%)	19/38 (50%)	
5 Jahres Überlebensrate (% , n. Kaplan-Meier)	49 +/- 17	52 +/- 11	n.s.
5 Jahre – DFS (% , n. Kaplan-Meier)	51 +/- 13	43 +/- 10	n.s.

Tabelle 28 Behandlungsergebnisse nach therapiefreiem Intervall < bzw. > 42 Tage post OP

Diskussion

Vergleich der Patientendaten mit der Literatur

Die Behandlungsergebnisse des Rektumkarzinoms werden vor allem durch das klinische Stadium und durch den operierenden Chirurgen⁶² beeinflusst.

Daneben sind aus der Literatur noch weitere Einflußfaktoren (s. Kapitel Therapie des Rektumkarzinoms) bekannt. In der nun folgenden Diskussion sollen verschiedene dieser Faktoren kritisch untersucht werden.

Die unten stehende Tabelle 29 zeigt die Patientendaten der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik im Vergleich zu den wichtigsten randomisierten Studien der GITSG 1985 und der NCCTG 1991.

Drei wichtige Unterschiede lassen sich hierin feststellen:

1. Unsere Patienten zeigten weniger Lymphknotenbefall
2. Der Allgemeinstatus scheint in den Daten der W.-C.-Röntgen-Klinik eher schlechter zu sein
3. Die adjuvante Therapie wurde später begonnen.

	<i>W.-C.-Röntgen-Klinik</i>	<i>GITSG</i>	<i>NCCTG</i>
N	56	46	104
Stadium			
Dukes B (%)	24/56 (43%)	35%	34%
Dukes C (%)	32/56 (57%)	65%	66%
Alter (Median)	58	62	58
Allgemeinzustand			
WHO 0,1 (%)	46/56 (82%)	96%	n.a.
WHO 2,3 (%)	21/56 (18%)	4%	n.a.
M/W	35/21	32/14	55/49
OP Technik			
APR (%)	30/56 (54%)	70%	48%
TAR (%)	26/56 (46%)	30%	52%
Zeit OP-RT(%)			
< 42 Tage	18/56 (32%)	61%	56%
> 42 Tage	38/56 (68%)	39%	44%

Tabelle 29 Patientendaten im Vergleich zur Literatur

Einfluß der adjuvanten Therapie auf das Gesamtüberleben

In dem vorliegenden Krankengut beträgt die Überlebensrate nach einer medianen Beobachtungszeit von nahezu 3 Jahren (35,2 Monate) 62%, nahezu gleich in den beiden Behandlungsgruppen. Die nach Kaplan-Meier abgeschätzte 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 51% +/- 9 % für das Gesamtkollektiv und 48% +/- 11% für die Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten. Somit liegen diese Ergebnisse im Rahmen der Vergleichsuntersuchungen der GITSG (zuletzt 1986; 5-JÜR nach Radiochemotherapie 58 %) und der NCCTG aus 1991 (5-JÜR nach Radiochemotherapie ebenfalls 58%). Sämtliche Werte der berechneten Überlebensraten der Vergleichsstudien liegen im Bereich des Standardfehlers unserer Kaplan-Meier Kalkulationen, so daß von keinem statistisch signifikantem schlechteren Überleben des Gießener Patientenkollektivs ausgegangen werden kann. Dies zeigt auch die berechnete mediane Überlebenszeit von 58,3 Monaten (RT 66,6 Monate, RChT 56,3 Monate), die auch bei der GITSG im Bereich von 50 Monaten lag (auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Behandlungsgruppen, trotz der größeren Patientenzahl).

	<i>W.-C.- Röntgen-Klinik (n=56)</i>	<i>GTISG (n=96)</i>	<i>NCCTG (n= 204)</i>	<i>NSABP R02 (n=741)</i>
5-JÜR OP+RChT	48% (+/-11%)	58%	58%	66%
5 JÜR OP+RT	60% (+/-17%)	52%	47%	65%

Tabelle 30 Berechnete Überlebensraten in % nach Kaplan-Meier

Einfluß der adjuvanten Therapie auf die Rezidivrate

Bei der Beurteilung der Rezidivrate wird üblicherweise zwischen lokalen und systemischen Rezidiven unterschieden. In der vorliegenden Untersuchung sind sämtliche Rezidive mit einer diffusen Metastasierung verbunden, ausschliesslich lokale Rezidive waren entgegen den Ergebnissen anderer Untersuchungen^{29,32,54,78} nicht zu verzeichnen. Einen Vergleich der Häufigkeit an Fernmetastasen zeigt unten stehende Tabelle.

<i>Rezidivrate (Metastasen)</i>	<i>W.-C.-Röntgen-Klinik (n=56)</i>	<i>GTISG (n=96)</i>	<i>NCCTG (n= 204)</i>
Gesamt	27/56 (48%)	27/96 (28%)	76/204 (37%)
OP+RChT	21/43 (49%)	12/46 (26%)	30/104 (29%)
OP+RT	5/13 (38%)	15/50 (30%)	46/100 (46%)

Tabelle 31 Rate an Fernmetastasen; absolute Zahlen, %-Angaben in Klammern

Leider sind in den angegebene Vergleichsuntersuchungen nur Fernmetastasen als Ort der ersten Rezidivmanifestation angegeben und daher kein direkter Vergleich der Zahlen erfolgen kann, da Metastasen, die nach Diagnose eines Lokalrezidivs auftraten nicht erfasst wurden. Aussagen über statistisch signifikante Unterschiede lassen sich daher nicht treffen.

Ebenfalls kann aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ohne adjuvante Therapie der Einfluß der zusätzlichen Bestrahlung nicht eindeutig beurteilt werden. Entgegen den Ergebnissen von Krook et al.⁵⁴, die eine deutliche Reduzierung der Fernmetastasenrate durch die systemische Chemotherapie demonstrieren, findet man sogar eine höhere Rate an Rezidiven in der kombiniert mit Radio-und Chemotherapie behandelten Patientengruppe. Fehlende statistisch signifikante Unterschiede zwischen unseren Behandlungsgruppen lassen diesen Effekt aber als durch die geringe Patientenzahl verursacht erscheinen.

Allerdings könnte auch die gegenüber der NIH-Empfehlung veränderte Chemotherapie eine Ursache für die vorliegenden Ergebnisse sein, da im Stadium Dukes C eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit einer zumindest okkult vorhandenen Fernmetastasierung besteht. In diesem Stadium unterscheiden sich unserer Ergebnisse deutlich von den Zahlen der GITSG³² (Rezidivrate im Stadium Dukes C mit 69 % (22/32) gegenüber 48% (29/61); auch hier aufgrund der geringen Fallzahl statistisch keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse). Der Einsatz der systemischen Chemotherapie soll gerade in diesen Fällen neben der lokalen Wirkungsverstärkung zur Verhinderung des lokoregionären Rezidivs eine additive systemische Wirkung auf eventuell vorhandene Mikrometastasen haben.

Zumindest die Gesamtdosis an 5 FU mit 10000 mg/m^2 liegt deutlich unter den 15000 mg/m^2 des internationalen Therapiestandards. Ob die Art der Applikation als sequentielle Dauerinfusion über 120 Stunden in vierwöchentlichem Intervall mit 500 mg/m^2 pro Tag der 6 maligen Bolusanwendung mit gleicher Tagesdosis isoeffektiv ist, kann nach aktueller Literatur nicht beantwortet werden. Eindeutig ist lediglich, daß die Dauerinfusion von 225 mg/m^2 pro Tag kontinuierlich während der gesamten Dauer der adjuvanten Bestrahlung noch effektiver erscheint als das Standardregime der NIH der USA und der Deutschen Krebsgesellschaft (O'Connell 1994⁷⁸); dieses Schema wird nach neuestem Konsensus der onkologischen Arbeitsgemeinschaften der DKG als zweiter Standard in Zukunft mit in die Behandlung des Rektumkarzinoms aufgenommen werden¹.

Einfluß der adjuvanten Therapie auf die Lokalrezidivrate

Die Rate an lokoregionären Rezidiven zeigt die eigentliche Wirksamkeit der Radiotherapie als lokale Behandlungsmaßnahme an. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ist beim Rektumkarzinom die Überlebenszeit nicht eindeutig vom lokalen Tumorgeschehen abhängig. Dies ergab sich aus den Untersuchungen mit alleiniger postoperativer Strahlentherapie (Dänemark 1986, GTISG 1985, NSBAP R01, Niederlande 1991, MRC 1996, EORTC 1997)¹², die trotz einer Reduktion der Lokalrezidivrate um etwa 5 % dennoch keinen Einfluß auf das Gesamtüberleben zeigen.

Maetani et al.⁶¹ begreifen das lokale Rezidiv des Rektumtumors als Manifestation der disseminierten Erkrankung mit lokoregionärer Ausbreitung und dadurch geringer Wahrscheinlichkeit auf Heilung.

Somit ist die Rolle des lokalen Rezidivs nicht völlig geklärt. Sicher ist aber, daß es erst mit dem simultanen Einsatz der 5-FU-haltigen Chemotherapie zur postoperativen Strahlentherapie zu einer Verbesserung der Überlebensrate kam. Außerdem war mit der Zugabe der Chemotherapie auch eine weitere Reduzierung der Lokalrezidivrate verbunden.

Die Zahlen der oben bereits erwähnten randomisierten Studien im Vergleich zu unserer Untersuchung zeigt die folgende Tabelle:

<i>Lokalrezidive (%)</i>	<i>W.-C.-Röntgen-Klinik</i>	<i>GTISG</i>	<i>NCCTG</i>	<i>NSBAP R02</i>
Gesamt	2/56 (4%)			
OP+RT	0	10/50 (20%)	25/100 (25%)	n.a. (11,3%)
OP+RChT	2/43 (5%)	5/46 (11%)	14/104 (13,5%)	n.a. (6,6%)

Tabelle 32: Rate an Lokalrezidiven; absolute Zahlen, %-Angaben in Klammern

Somit zeigt sich- mit den erwähnten Einschränkungen der geringen Patientenzahl- diese Tendenz zur besseren lokalen Kontrolle auch bei den Gießener Patienten. Allerdings steht den untersuchten Patienten keine Vergleichsgruppe ohne adjuvante Behandlung gegenüber, so daß der zusätzliche Wert der Bestrahlung in unserem Krankengut nicht genau definierbar ist.

Insgesamt gesehen ist aber die Rate an lokoregionären Rezidiven mit 4% ausgesprochen niedrig, man muß hierbei allerdings die noch geringe Nachbeobachtungszeit von ca. 3 Jahren beachten. Auch nach Ablauf von 3 Jahren muß noch mit lokalen Therapieversagern gerechnet werden, wenn auch mehr als 80% aller Rezidive in den erwähnten Vergleichsuntersuchungen innerhalb der ersten 36 Monate auftraten. Werte dieser Größenordnung bei Rektumkarzinom Dukes B und C wurden bislang lediglich in der besten „postoperativen“ Studie der NSBAP R02 angegeben.

In monozentrischen Untersuchungen wurden von der Arbeitsgruppe um Healdt mit Einsatz der totalen mesorektalen Resektion ebenfalls Lokalrezidivraten unter 10 % erreicht. Dieses bestätigte eine norwegische Arbeitsgruppe um Bjerkeset⁸. Ob allerdings im Umkehrschluß nunmehr auf die adjuvante Bestrahlung und Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle verzichtet werden kann, müssen erst weitere randomisierte Untersuchungen zeigen. Eventuell kann aber die Kombination von optimaler Chirurgie mit adjuvanter Radio(chemo-)therapie die Behandlungsergebnisse noch weiter verbessern³⁵.

Einfluß des Alters auf die Behandlungsergebnisse

In der Untersuchung der Patienten der W.-C.-Röntgen-Klinik zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil der jüngeren Patienten gegenüber den älteren hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Leider wird dieser Faktor in den prospektiv randomisierten Untersuchungen der GITSG und der NCCTG nicht explizit dargestellt.

Sehr junges Alter weniger als 40 Jahren bei Krankheitsbeginn wird von Schulz⁹⁵ als negativer prognostischer Faktor beschrieben.

Dagegen zeigte die Arbeit des NSBAP R01 Protokolls aus 1988, die OP alleine mit adjuvanter Chemotherapie in einer Gruppe und adjuvanter Bestrahlung in einer anderen vergleicht, eine deutliche verbesserte Überlebensrate bei jüngeren Patienten mit adjuvanter Chemotherapie. Ebenso war eine Verbesserung der lokalen Kontrolle nachzuweisen. Bei kurativer Resektion gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie war dieser Vorteil nicht mehr zu erkennen. Ebenso fanden Myerson et al⁷⁶ keine signifikanten Unterschiede bezüglich Überleben und lokaler Kontrolle bei jüngeren gegenüber älteren Patienten (multivariate Analyse von 307 Patienten, die adjuvant strahlentherapiert wurden) .

Einfluß des Allgemeinzustandes auf die Behandlungsergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation sowohl zwischen Allgemeinzustand (AZ) und der berechneten 5-Jahre-Überlebensrate als auch zwischen dem Allgemeinzustand und dem 5-Jahre-rezidivfreien Überleben.

Bei vielen anderen Tumoren ist der Allgemeinzustand als unabhängiger prognostischer Faktor bekannt (z.B. bei Bronchial-Karzinomen). Dies ist auch in der Literatur für das Rektumkarzinom nachzuweisen. Die Analyse der GITSG aus 1985 bestätigt, daß ein „vollständig aktiver“ Allgemeinzustand signifikant mit verlängerter rezidivfreier Zeit korreliert. Die Untersuchung der NCCTG macht leider keine Angaben über den Allgemeinzustand der randomisierten Patienten. Ebenfalls keine Angaben über den Leistungszustand enthält die Veröffentlichung der NSBAP R02.

1998 veröffentlichte die Meta-analysis Group in Cancer eine Metaanalyse, die die Effektivität der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion gegenüber einer Bolusinjektionsbehandlung vergleicht⁶⁷. In dieser Arbeit war neben der Art der Chemotherapie der Allgemeinzustand als unabhängiger prognostischer Faktor gefunden worden.

Einfluß des Nodalstatus auf die Behandlungsergebnisse

Bereits die Stadieneinteilung nach Dukes nimmt das Ergebnis und die Beurteilung voraus. Durch den Befall der regionären Lymphknoten werden in so gut wie allen veröffentlichten Arbeiten die Behandlungsergebnisse signifikant verschlechtert. In der Arbeit der GITSG fand sich im Stadium Dukes B eine Rezidivrate von 21% (lokal und systemisch) gegenüber 37 % im Stadium Dukes C. In den Untersuchungen mit präoperativer Bestrahlung zeigt sich der Einfluß des nodalen Befalls ebenfalls; beispielhaft veranschaulichten dies die Ergebnisse der Stockholm II Studie aus 1997, in der sowohl die Rate der Lokalrezidive als auch das krankheitsspezifischen Überleben des Stadiums Dukes C etwa 10% -20% schlechter als die Behandlungsergebnisse des Stadium Dukes B waren.

In unserem Patientengut fand sich im Stadium Dukes B eine Rezidivrate (lokal und systemisch) von ebenfalls 21% (5/24), im Stadium Dukes C dagegen der erheblich höhere Wert von 69% (22/32). Somit werden die schlechteren Ergebnisse bezüglich Überleben und Rezidivrate in unserem Kollektiv mehr oder weniger alleine durch die Patienten im Stadium Dukes C verursacht. Ursache hierfür könnte die auf vier Kurse verkürzte adjuvante Chemotherapie sein; dies wurde oben bereits erleutert.

Eventuell zeigt sich hier aber auch der Ansatz für eine differenziertere adjuvante Therapie, bei der eine weniger toxische Therapie für nodalnegative Fälle ausreichen könnte.

Die lokale Rezidivrate ist ebenfalls bei Patienten mit befallenen Lymphknoten erhöht, jedoch ist hier logischerweise die Ausdehnung des Primärtumors mitentscheidend. Die Stockholm II Untersuchung fand in der kombiniert behandelten Gruppe im Stadium Dukes B in 10 % lokoregionäre Rezidive gegenüber 20% im Stadium Dukes C, in der nur operierten Gruppe entsprechend 23 % bei Dukes B gegenüber 40 % bei Dukes C. Myerson⁶⁷ et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse für nodalnegative Fälle ebenfalls geringere Lokalrezidivraten. War jedoch der Primärtumor in Nachbarorgane

infiltriert (Stadium Astler Coller B3 bzw. C3; TNM:T4) verschlechterten sich ebenfalls die lokalen Ergebnisse erheblich.

Im Gießener Kollektiv zeigten beide Patienten mit lokalem Rezidiv nodalen Befall, bei einem Patienten war der Tumor in ein Nachbarorgan infiltriert (Prostata) und mußte hier scharf herauspräpariert werden.

Trotz der natürlich fehlenden statistischen Aussagekraft entsprachen somit unsere Ergebnisse denen der Literatur.

Einfluß der OP-Technik auf die Behandlungsergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich medianem Überleben, der Rate an Metastasen und der 5-Jahres-Überlebensrate.

In den randomisierten Studien der GITSG und der NCCTG zeigte sich die Art der durchgeführten Operation allerdings als signifikanter prognostischer Faktor. In der Untersuchung der GITSG war die rezidivfreie Zeit bei Patienten mit abdomino-perinealer Rektumextirpation signifikant gegenüber der bei kontinenzershaltender Operation verkürzt. Die NCCTG fand eine Verringerung der Todesrate durch die adjuvante postoperative Radiochemotherapie bei APR um lediglich 10 %, was verglichen mit der Reduktion um 52 % bei den Patienten mit tiefer anteriorer Rektumresektion sehr wenig erscheint. Ein Einfluß auf die lokalen Rezidive war aber nicht nachweisbar. Allerdings erscheint es fraglich, ob tatsächlich die Art des operativen Eingriffs den entscheidenden prognostischen Parameter darstellt. Eher dürfte die tiefe Lage des Tumors und die damit verbundene Wahl des OP-Verfahrens der die Ergebnisse beeinflussende Faktor sein. Dies wird bereits von den Autoren der GITSG so beurteilt, die daher auch keine Empfehlung für das eine oder andere OP-Verfahren sehen.

Eine größere Beeinflussung der Behandlungsergebnisse scheint allerdings durch den die Operation durchführenden Chirurgen gegeben zu sein, oder wie Dunst²⁵ es ausdrückt: „Der Chirurg ist der wichtigste prognostische Faktor!“ Dieser Faktor wurde in dieser vorliegenden Arbeit nicht untersucht, die Literatur sieht aber den Operateur als einen auf die Behandlungsergebnisse einflussnehmenden Parameter. So zeigten Porter et al.⁸³ an einer Studie mit 683 Patienten, daß neben Stadium und adjuvanter Therapie ebenso ein auf kolorektale Tumorsektionen spezialisierter Operateur und eine höhere Operationsfrequenz die Behandlungsergebnisse verbesserten.

Einfluß des behandlungsfreien Intervalls auf die Behandlungsergebnisse

Ein wesentlicher Einfluß der behandlungsfreien Zeit auf die Ergebnisse der kurativen Tumorthherapie war in der durchgeführten Untersuchung nicht nachzuweisen.

Dies entspricht den Ergebnissen der NCCTG und der GITSG, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluß des therapiefreien Intervalls auf die Überlebensrate oder die Lokalrezidiventwicklung aufzeigten. Diese Resultate sprechen dafür, daß beim Rektumkarzinom wohl keine die Therapieergebnisse beeinflussende Repopulation von verbliebenen Tumorzellen innerhalb der ersten sechs Wochen nach OP einsetzt und die Zeit zwischen den einzelnen Therapiemaßnahmen nicht den entscheidenden Faktor darstellt.

Einfluß des Zielvolumens und der 3 D-Planung auf die Behandlungsergebnisse

Ausgangspunkt eines Lokalrezidivs nach Radikaloperation eines Rektumkarzinoms sind nach heutigem Erkenntnisstand hauptsächlich verbliebene Tumorzellnester im Bereich des Mesorektums, die bei den konventionellen Präparationsmethoden nur ungenügend reseziert werden. Bei Quirke et.al.⁸⁵ stellte sich heraus, daß ein großer Teil von Präparaten unvermutet an den lateralen Rändern Karzinominfiltrate aufwies. Heald et al.⁴² zeigten, daß obwohl die intramurale Ausbreitung eines Tumors selten mehr als 1-2 cm beträgt, die lymphatische Ausbreitung bis 5 cm nach distal innerhalb des Mesorektums reichen kann. Mit der Einführung der totalen mesorektalen Excision (TME) durch den gleichen Autor erreichte dieser Lokalrezidivrate unter 10% vergleichbar mit den besten Studien mit adjuvanter Therapie ohne diese OP-Technik⁶⁰.

In den frühen Studien zur adjuvanten Strahlentherapie des Rektumkarzinoms wurde üblicherweise ein sehr großes Bestrahlungsvolumen gewählt, welches das kleine Becken und oft sogar die paraaortalen Lymphknotenstationen bis zum Zwerchfell einschloß. Dieses Volumenkonzept stützte sich auf klinische Erfahrungen und Erkenntnisse aus Second-look Operationen (Gunderson et al 1974³⁹), bei deren Analysen in 20 % der Fälle paraaortale Lymphknoten im Rezidiv mitbefallen waren. Strahlentherapien mit dieser Zielgebietsausdehnung zeigten eine ausgesprochen hohe Toxizität, die oft behandlungslimitierend war. Bestes Beispiel hierfür war die Stockholm I Studie mit präoperativer Bestrahlung, bei der ein solches ausgedehntes Feld behandelt wurde. In dieser Studie führte die hohe Toxizität zu gesteigerter behandlungsbedingter Mortalität, so daß die eigentlich hinsichtlich des Therapieerfolges günstigen Ergebnisse verschlechtert wurden. 1988 veröffentlichten Minsky et al.⁶⁹ eine ausführliche Analyse über das Rezidivmuster bei rektalen Tumoren. 1993 beschrieb der selbe Autor technische Empfehlungen für die adjuvante Strahlentherapie⁷⁰. Hiernach wird als Zielvolumen der adjuvanten Strahlentherapie üblicherweise das Tumorbett und die angrenzenden

Lymphknotenstationen gesehen. Die Konsensusvereinbarung der DKG aus 1994 beschreibt das Zielvolumen mit folgenden Grenzen:

- Obergrenze: Deckplatte LWK5
- Untergrenze: Beckenboden (bei perinealer Rektumextirpation Einschluß des Perineums)
- Hintere Beckenhälfte
- Lateraler Rand 1 cm lateral der Linea terminalis

Eine Planung in verschiedenen Ebenen mit Hilfe eines Bestrahlungsplanungssystems wird trotz der inzwischen weit verbreiteten technischen Möglichkeiten nicht gefordert, obwohl durch die verbesserte Definition des Zielvolumens in mehreren Planungsebenen und eine entsprechende Berechnung der Dosisverteilung auch das bestrahlte Volumen reduziert werden kann.

1997 erarbeiteten Bagatzounis et al⁵. aufgrund einer Analyse von Patienten mit Lokalrezidiv ein Volumenkonzept, daß im wesentlichen den o.g. Empfehlungen entsprach. Interessant war in dieser Arbeit die relativ hohe Rate von 15 % paraaortalen Lymphknotenrezidiven, die in anderen Untersuchungen nicht gefunden wurde. Da aber annähernd alle Patienten mit paraaortalem LK-Befall auch ein lokales präsakrales Rezidiv aufwiesen, ist unklar, ob der paraaortale Befall nicht erst sekundär nach dem lokalen Rezidiv auftrat. Bestätigt wurde die geringe Häufigkeit des Lymphknotenbefalls im Bereich der A.iliaca externa, so daß dieser Bereich aus dem Zielvolumen ausgespart werden kann.

In unserem Krankengut fand sich nach adjuvanter Therapie lediglich ein Patient, der im weiteren Krankheitsverlauf paraaortale Metastasen entwickelte. Mit einer Salvage-Behandlung in Form einer nochmaligen Radiochemotherapie war bei diesem Patienten nochmals eine annähernd zwei Jahre dauernde komplette Remission zu erreichen, danach entwickelte er cerebrale Metastasen und verstarb.

Weitere Lymphknotenrezidive außerhalb des gewählten Bestrahlungsvolumens zeigten sich nicht, insbesondere in der Region LWK 5, die wir zur Reduzierung

der intestinalen Nebenwirkungen üblicherweise nicht in das Behandlungsvolumen einbezogen (Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis). Daher ist nach den vorliegenden Ergebnissen ein klein gewähltes Behandlungsvolumen mit Beschränkung auf die präsakrale Region und das Stromgebiet der A. iliaca interna eindeutig ohne Verschlechterung der Behandlungsergebnisse zu empfehlen. Die angestrebte Verhinderung von Lokalrezidiven wurde mit sehr gutem Ergebnis erreicht. Eine Verringerung von systemischen Rezidiven durch Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens ist in keiner Untersuchung bislang nachgewiesen worden.

Einfluß des Zielvolumens und der 3 D-Planung auf die therapiebedingten Nebenwirkungen

Akuttoxizität

Der wichtigste Grund für eine verbesserte Planung und Bestrahlungstechnik bei erhaltener maximaler therapeutischer Wirkung einer Strahlentherapie ist die Verringerung der Toxizität.

Die Akuttoxizität der pelvinen Bestrahlung besteht im Gießener Kollektiv dieser Untersuchung nahezu ausschließlich in gastrointestinalen Nebenwirkungen, vor allem therapiebedingter Diarrhoe in einer Größenordnung von 5 % aller Patienten. Durch die zusätzliche Chemotherapie war dieser Effekt nicht verstärkt worden. Eine Therapieunterbrechung oder gar ein Abbruch der gesamten Strahlentherapie war durch therapiebedingte Toxizität nicht nötig. Die weiteren Nebenwirkungen wie Hautirritationen oder Nausea waren maximal mäßig (Grad 2) ausgeprägt.

1986 zeigten Gallagher et al.³⁰, daß die bestrahlungsbedingte Diarrhoe proportional zum bestrahlten Dünndarmvolumen auftritt. Dieser Volumeneffekt wurde von Minsky et al.⁷¹ auch für die kombinierte Radiochemotherapie bestätigt.

Neben der Mehrfeldertechnik existieren noch vielfältige Möglichkeiten zur Reduktion des bestrahlten Dünndarmvolumens. Herbert et al.⁴⁴ benutzten wie heute an vielen Institutionen verbreitet während der Bestrahlungsplanung am Therapiesimulator eine orale Kontrastierung des Dünndarms zur Erstellung individueller Feldgeometrien, um das bestrahlte Darmvolumen zu reduzieren. Die Lochbrettechnik zur Darmschonung in Bauchlage des Patienten wurde oben bereits erwähnt, eine ausführliche Darstellung zeigt auch die Arbeit von Rudat et al.⁹¹.

Die hämatologische Toxizität aufgrund der Chemotherapie war vernachlässigbar, kein Patient entwickelte Nebenwirkungen > Grad 2 nach WHO. Dies kann durch die Applikation des Chemotherapeutikums als Dauerinfusion bedingt sein. Einen entsprechenden Hinweis zur Reduktion der

hämatologischen Nebenwirkungen durch 5-FU-Dauerinfusion geben Poorter et al⁸². Bestätigt wurde dies durch die Ergebnisse der Meta-analysis Group 1998⁶⁷.

Die seltene Kardiotoxizität (Koronarspasmus, n=1) war nach Absetzen der 5-FU-Infusion sofort rückläufig, bedrohte aber kurzfristig den betroffenen Patienten vital. In diesem Fall war eine stabile Angina pectoris des Patienten anamnestisch bekannt. Trotz des sehr seltenen Vorkommens muß auf das Auftreten von kardialen Beschwerden bei der Behandlung mit 5-FU besonders geachtet werden.

Die Akuttoxizität in den randomisierten Studien der GITSG und der NCCTG war gegenüber der vorliegenden Untersuchung ausgesprochen hoch. 35 % der radiochemotherapierten Patienten der GITSG entwickelten schwere nichthämatologische Nebenwirkungen, die einen vorzeitigen Abbruch der Strahlentherapie bedingten. So sind in einer der wichtigsten Studien der adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom lediglich 59 von 96 randomisierten Patienten (61,5%) protokollentsprechend bestrahlt worden. In der Untersuchung der NCCTG entwickelten ebenfalls mehr als 20 % der kombiniert behandelten Patienten schwere Grad 3-4 Diarrhoen. Die lediglich bestrahlten Patienten dieser Untersuchung zeigten nur in 5 % der Fälle therapielimitierende Durchfälle. Wichtigster Unterschied in der Bestrahlungstechnik zwischen diesen beiden Untersuchungen ist die Einführung einer Mehrfeldertechnik am Linearbeschleuniger in der NCCTG-Studie gegenüber der sehr einfachen Gegenfeldtechnik (meist am ⁶⁰Cobalt-Gerät) der GITSG. Hier wurde das gesamte Becken ohne Aussparungen von der Oberkante des LWK 5 bis zum Beckenboden (bei kontinenzerhaltender OP) bzw. bis zum Perineum (im Falle einer Rektumamputation) bestrahlt. Durch die Einführung der seitlichen Felder konnte eine deutliche Schonung des Dünndarms erreicht werden.

Bestätigt wird die geringere Nebenwirkungsrate bei geringerer Zielvolumengröße und verbesserter Bestrahlungstechnik durch die Untersuchungen zur präoperativen Strahlentherapie der Stockholmer Arbeitsgruppe. Hier liegen zwei Untersuchungen mit gleicher Dosierung (5 x 5

Gy vor OP), aber unterschiedlicher Bestrahlungstechnik, vor . Die später erschienene Stockholm II Studie verbesserte die Technik durch Beschränkung des Zielgebiets (ehemals in Stockholm I gesamtes Becken einschließlich der paraaortalen Lymphknotengruppen) und Einführung der Mehrfeldertechnik. Daraufhin reduzierten sich sowohl die präoperativen als auch die postoperativen Nebenwirkungen deutlich und die Ergebnisse der adjuvanten Behandlung wurden auch hinsichtlich des Überlebens der Patienten signifikant besser.

Immer noch aber erscheint die Toxizität der simultanen Radiochemotherapie sehr hoch. Eine retrospektive Studie von Rödel et al.⁸⁹ fand für die postoperative Bestrahlung mit 5-FU in 29 % der Fälle Grad 3 Diarrhöen trotz des Einsatzes von aktueller Bestrahlungstechnik, allerdings bei sehr hoch dosierter simultaner Chemotherapie mit 1000 mg/m² 5 FU als Dauerinfusion in Woche 1 und 5. In 7 % aller Serien mußte die Bestrahlung unterbrochen werden oder wurde vorzeitig beendet. Interessant ist diese Arbeit noch durch zwei beachtetenswerte Phänomene:

1. Frauen entwickelten signifikant häufiger akute Nebenwirkungen, eventuell verursacht durch eine geschlechtsspezifisch veränderte Pharmakokinetik des 5 FU.
2. Erstmals wurde die Nebenwirkungsrate einer präoperativen Radiochemotherapie mit der postoperativen Behandlung verglichen und ergab einen deutlichen Vorteil für die präoperative Therapie (wahrscheinlich durch die Platzhalterfunktion des noch in situ befindlichen Rektums gegenüber dem sonst in das OP-Gebiet prolabierenden Dünndarm)

Unsere Ergebnisse zeigten insgesamt eine sehr geringe Akuttoxizität, die durch die Kombination von kleinem Behandlungsvolumen, Einsatz moderner Lagerungstechnik, Hochvoltbestrahlungsgeräten und der individuellen Bestrahlungsplanung mit entsprechender Berechnung der Dosisverteilung mitbedingt ist.

Spättoxizität

Obwohl die akute Toxizität den Patienten stark beeinträchtigt und auch für die Durchführung einer adjuvanten Therapiemaßnahme oft entscheidend ist, sind doch die zu erwartenden Spättoxizitäten ein mindestens ebenso wichtiges Kriterium, um eine sinnvolle Zusatztherapie richtig einzusetzen. Das Risiko von schweren, die Lebensqualität stark beeinträchtigenden Komplikationen muß deutlich hinter der zu erwartenden Verbesserung der Behandlungsergebnisse bleiben.

Wie auch sonst nach Strahlentherapie entwickeln sich Spätfolgen nach Beckenbestrahlung oft Monate bis Jahre nach Abschluß der Therapie. Nur selten kommt es zur Chronifizierung akuter Effekte. Beschrieben wurden Fistelbildungen zwischen intraabdominalen Hohlorganen, Stenosen, Fibrosen und in seltenen Fällen Nervenschädigungen. Die Kombination mit der Chemotherapie führte in der Regel nicht zur wesentlichen Erhöhung der späten Komplikationsrate.

Die GITSG erwähnte drei sehr schwere Nebenwirkungen nach kombinierter Radiochemotherapie: 2 Patienten verstarben aufgrund radiogener Enteritis 1,5 bzw. 3 Jahre nach Therapie, ein Patient entwickelte eine akute myeloische Leukämie, wohl aufgrund der Behandlung mit methyl-CCNU¹⁰. Die Gesamtrate an Spätkomplikationen ist nicht angegeben. Die NCCTG berichtete über 6,7% strahlentherapiebedingte Spätschäden mit vorwiegend obstruktiven Veränderungen, aber auch Hämorrhagien, Rektumperforation und multiple enterocutane Fisteln wurden beschrieben. Neben den intestinalen Nebenwirkungen zeigten sich Beckenfibrosen mit Ureterobstruktion und Ruptur einer Beckenarterie in einer fibrotischen Jejunumschlinge. Vier Patienten dieser Untersuchung verstarben an diesen Komplikationen meist Jahre nach Therapieende.

Glücklicherweise zeigten sich keine therapiebedingten Todesfälle im hier untersuchten Patientengut, jedoch traten drei gastrointestinale Stenosen, eine Fistelbildung, eine chronische Enteritis und eine Schädigung des Plexus sacralis auf. Insgesamt waren 6 Komplikationen Grad 3 oder 4 nach CTC zu auf

(insgesamt 11%). Diese Zahl ist mit den in der Literatur angegebenen Rate an Behandlungsfolgen vergleichbar. Somit zeigt sich keine Reduktion der Spätnebenwirkungsrate durch die verbesserte Bestrahlungsplanung. Die Lokalisation aller aufgetretener Störungen lag inmitten des therapierten Zielvolumens, so daß auch bei noch verbesserten Lokalisationsmöglichkeiten mit dieser Zahl an Spätfolgen gerechnet werden muß, da ein Entfernen des Risikoorgans aus den Bestrahlungsfeldern nicht möglich ist.

Erwähnenswert erscheint aber noch, daß bei 3 der aufgetretenen Komplikationen (1 Ileus, 1 Subileus, 1 Rektumfistelung) eine Operation oder eine konservative Behandlung (Subileus) die Störung beseitigen konnte und die Patienten im weiteren Verlauf ohne weitere Beeinträchtigung der Lebensqualität weiterleben konnten.

Einfluß der Einzel- und Gesamtdosis auf Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen

Behandlungsergebnisse

Die Geschichte der adjuvanten Strahlentherapie beim Rektumkarzinom zeigte, wie oben bereits beschrieben, einen Zusammenhang der applizierten Bestrahlungsdosis mit den Behandlungsergebnissen. Die zunächst sehr niedrig dosierten präoperativen Behandlungen in den siebziger Jahren hatten keinen oder nur einen sehr geringen Effekt auf Lokalrezidivrate oder Gesamtüberleben, erst durch eine Erhöhung der Dosis (Stockholm I ⁹⁹ mit 5 x 5 Gy in einer Woche) konnten Verbesserungen der Behandlungsergebnisse erreicht werden.

Postoperativ zeigten verschiedene Untersuchungen, daß eine Dosis von minimal 40 Gy nötig ist, um signifikante Effekte auf die lokale Rezidivrate zu erreichen. Dies demonstrieren die bekannten Ergebnisse der multimodalen Behandlung der GITSG 1985 (40 Gy – 44 Gy simultan zu 5 FU/ methyl-CCNU) und die Strahlentherapieserie der Medical Research Council Rectal Cancer Working Party aus 1996, die eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch 40 Gy postoperative Radiatio in 20 Fraktionen erreichte. Die NCCTG Studie wurde mit 45 Gy im gesamten Becken sowie einer Dosisaufsättigung im ehemaligen Tumorbett bis 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy durchgeführt, ohne daß eine Steigerung der Toxizität resultierte.

Noch weiter wurde die Dosis in der Untersuchung von Pahlman und Glimelius⁷⁹ gesteigert. Hier wurden 60 Gy in 8 Wochen postoperativ im Vergleich zu 25 Gy präoperativer adjuvanter Bestrahlung appliziert. Eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse konnte durch die Dosisescalation nicht nachgewiesen werden, die Lokalrezidivrate lag deutlich unter der Rate der mit vergleichsweise niedriger Dosis durchgeführten präoperativen Behandlung. Kritisch anzumerken ist die in dieser Studie aus heutiger strahlenbiologischer Sicht nicht mehr aktuelle Fraktionierung der Radiotherapie: nach zuerst applizierten 40 Gy wurde eine Pause von mehr als einer Woche eingeschoben und erst dann die Bestrahlung fortgeführt. Diese sogenannte Split-course-Technik , die zur

Vermeidung von hohen Akuttoxizitäten eingeführt wurde, gilt heute als obsolet, da die Behandlungsergebnisse bei anderen Tumorentitäten in vielen so durchgeführten Studien gegenüber einer kontinuierlichen Bestrahlung deutlich schlechtere Ergebnisse brachten. Ursächlich hierfür wird heute die durch die Strahlentherapie angeregte verstärkte Repopulation von Tumorzellen angesehen; Pausen ermöglichen somit dem Tumor, durch verstärktes Wachstum zu regenerieren.

In Deutschland gilt heute eine postoperative Bestrahlung mit 50,4 Gy im Bereich des Beckens und einem evtl. boost von 5,4 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy als Standard. In Gießen wurde die Bestrahlung mit üblicherweise 45 – 50 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy pro Tag in konventioneller Fraktionierung durchgeführt.

Bei der Dosierung gilt es zu beachten, daß in der Literatur zumeist die Referenzdosis in einem Punkt entsprechend dem ICRU 50 Report angegeben ist, in Gießen jedoch die Dosisreferenz die einhüllende 90% bzw. 95 % Isodose um das Zielvolumen darstellt. Dies hat zur Folge, daß sowohl Einzel- als auch Gesamtdosis nach ICRU 50 mit um 5%-10 % höheren Werten beschrieben würden. Somit liegt die üblicherweise applizierte Dosis in gleicher Höhe zu den Vorgaben der DKG bei 48 Gy –55 Gy und einer Einzeldosis von 1,9 – 2,2 Gy. Allerdings wurde außer bei fraglich radikaler Resektion auf die Aufsättigung des Tumorbetts verzichtet.

Die Ergebnisse zeigen, daß die gewählte Dosis zur lokalen Kontrolle nach radikaler Chirurgie (R0 Resektion) bei einer Lokalrezidivrate von gesamt 4 % (5 % in der Gruppe mit zusätzlicher Chemotherapie) ausreicht. In dem einen Fall mit R1-Resektion konnte durch die Erhöhung der Dosis mit der boost-Bestrahlung auf das Risikogebiet zwar ein langes rezidivfreies Intervall von mehr als drei Jahren erreicht werden, doch selbst eine lokale Dosis von ca. 60 Gy verhinderte das lokale Rezidiv nicht.

Toxizität

Wie oben bereits beschrieben zeigt die Rate an Nebenwirkungen eine Korrelation zur applizierten Dosis. Nach strahlenbiologisch aktueller Auffassung spielt dabei die Gesamtdosis die größere Rolle bei den akuten Nebenwirkungen, die Rate an Spät komplikationen wird bei gleicher Gesamtdosis vor allem durch die Höhe der Einzeldosis bestimmt.

Wie im Abschnitt über den Einfluß der Planung auf die Toxizität der Behandlung schon beschrieben, muß bei der heute üblichen Dosierung von 45 – 50 Gy mit einer therapielimitierenden Akuttoxizität in ca. 10% - 20 % gerechnet werden. In unserer Untersuchung mußte die adjuvante Bestrahlung in keinem Fall, die simultane Chemotherapie in einem Fall (2%) abgebrochen werden.

Die Rate an chronischer Toxizität lag mit fast 10 % im Rahmen der üblichen Werte der internationalen Literatur. Da sowohl die Einzel-als auch die Gesamtdosis sich nicht wesentlich vom üblichen Standard unterschieden, ist dieses Ergebnis auch nicht anders zu erwarten. Allerdings ist in einem Einzelfall die Ursache der schweren Nebenwirkung einer Schädigung des Plexus sacralis wohl durch die angewendete Dosierung zu erklären. Es handelt sich um eine Patientin (Adeno-Ca T₃N₂M₀, L₁, V₁), die posttherapeutisch ohne nachweisbare andere Ursache eine progrediente Paralyse beider Beine mit Schädigung zuerst der Fußheber und im weiteren Verlauf der gesamten durch den N.ischiadicus bds. innervierten Beinmuskulatur entwickelte. Etwa 3 Jahre nach Therapieende wurde die Patientin hierdurch rollstuhlpflichtig. Nach radikaler kontinenserhaltender Operation wurde postoperativ mit hohen Einzeldosen von 2,5 Gy (im Maximum 2,8 Gy) bis zu einer Dosis von 50 Gy bezogen auf die einhüllende 90% Isodose bestrahlt. Die Maximaldosis von 56 Gy lag im Bereich des Plexus sacralis. Zusätzlich wurde die adjuvante Chemotherapie mit 5-FU in üblicher Weise durchgeführt. Alle Therapiemaßnahmen zusammen erscheinen retrospektiv durchaus geeignet, die Toleranz der betroffenen peripheren Nervengewebes zu überschreiten.

Zusammenfassung

Die Untersuchung der adjuvanten Strahlentherapie mit und ohne Chemotherapie des Patientengutes der W.-C.-Röntgen-Klinik zeigte in drei Punkten Unterschiede zur in der Literatur beschriebenen Praxis auf. Das bestrahlte Zielvolumen beschränkte sich auf das Hauptrisikogebiet für Lokalrezidive, die Präsakralregion. Auf eine Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes auf das weitere regionäre Lyphabflußgebiet proximal der Iliosakralfuge wurde verzichtet (Ausparung des LWK 5). Weiterhin wurde eine dreidimensionale Zielvolumendefinition und Dosisberechnung mit Keilhomogenisierung und individueller Absorberkonfiguration durchgeführt. Im Rahmen der vorhandenen technischen Möglichkeiten erfüllt diese Art der Planung die Kriterien der intensitätsmodulierten Strahlentherapie.

Beides zusammen reduziert eindeutig das bestrahlte Volumen gegenüber dem üblichen Volumen des Vergleichskollektives in der Literatur. Die geringe Lokalrezidivrate von 4 % gesamt und 5 % in der Radiochemotherapiegruppe zeigt aber die Effektivität der Behandlung eindeutig auf. Gleichzeitig findet sich eine geringe akute und moderate chronische Toxizität, die unter den doch oft erheblichen Nebenwirkungsraten vergleichbarer Untersuchungen liegt. Alle Patienten konnten protokollentsprechend behandelt werden. Schwere bleibende Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 traten bei 6 Patientenauf. Der Fall der eingetretenen Plexusläsion zeigt allerdings exemplarisch, daß bei der Strahlentherapie der Präsakralregion unbedingt auf die Dosierung, insbesondere die tägliche Einzeldosis, geachtet werden muß, um schwere Behandlungsfolgen möglichst zu vermeiden.

Das oben beschriebene strahlentherapeutische Vorgehen ist also nach aktuellem Kenntnisstand als Standard in der adjuvanten onkologischen Behandlung von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen zu empfehlen.

Ungeachtet der guten lokalen Tumorkontrolle findet sich aber eine doch noch unbefriedigend hohe Rate an Fernmetastasen. Daher führten die vorliegenden Ergebnisse zu einer deutlichen Dosissteigerung der nun aktuell in der Wilhelm-Conrad-Röntgen-Klinik angewandten Chemotherapie, die nun außerhalb der

Bestrahlungsserie mit einer Tagesdosis von 750mg/m^2 5 FU durchgeführt wird. Weiterhin werden nunmehr 6 Kurse appliziert. Die Tagesdosis simultan zur Radiotherapie verblieb unverändert.

Zur Vermeidung von langen therapiefreien Intervallen soll mit der adjuvanten Therapie umgehend begonnen werden. Ist ein sofortiger Bestrahlungsbeginn aufgrund lokaler postoperativer Nebenwirkungen nicht möglich erfolgt ein vorgezogener Chemotherapiezyklus.

Aktueller Stand und Ausblick

Die postoperative Radiochemotherapie mit der Anwendung der zur Zeit optimalen Methoden der Operation und der Strahlentherapie stellt im Augenblick den Standard der Behandlung des Rektumkarinoms der fortgeschrittenen Stadien Dukes B und C dar.

Insbesondere die Verbesserung der operativen Techniken führte in den letzten Jahren zur Verbesserung der Prognose dieses Tumors. Der Chirurg selbst stellt dabei einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Ob die Einführung der lokal verbesserten Sanierung des Tumorbettes durch die totale mesorektale Resektion einen Verzicht auf die lokale Nachbehandlung durch die Strahlentherapie möglich macht, ist zum augenblicklichen Zeitpunkt nicht zu entscheiden; erst eine randomisierte Untersuchung könnte diese Frage klären. Daran schließt sich die Frage an, ob aber zur verbesserten Operation die zusätzliche Bestrahlung in Zukunft das lokale Rezidiv bei rektalen Karzinom zu einem seltenen Einzelfall zu reduzieren vermag oder aber die Nebenwirkungsrate aufgrund der radikaleren Operation deutlich erhöht und dadurch eventuelle Vorteile wieder kompensiert werden. Zumindest eine leichte Erhöhung der perioperativen Morbidität scheint mit der TME verbunden zu sein¹⁴.

Die Strahlentherapie ist in der heutigen Technik mit Einsatz der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung sicherlich an einer Grenze hinsichtlich der erreichbaren Wirkungen und Nebenwirkungen angekommen. Unklarheiten bestehen zur Zeit über den besten Zeitpunkt des Einsatzes der Behandlung. Sowohl Nebenwirkungsrate, Behandlungsergebnisse und theoretische Überlegungen (verbesserte Sauerstoffversorgung vor OP, geringerer Darmanteil im Bestrahlungsvolumen, Sterilisation von Tumorzellen vor operativer Manipulation) sprechen für eine präoperativ durchzuführende Strahlentherapie, der aber die Möglichkeit von eventuell fälschlich übertherapierten Patienten (Dukes B1) und die gering erhöhte OP-Toxizität entgegenstehen. Als weiterer Vorteil der präoperativen Bestrahlung kann gelten, daß eine erhöhte Rate kontinenzhaltender Operationen durchführbar

ist⁷⁴. Zur Zeit gilt die präoperative Radiotherapie nur bei primär nicht resektablen Tumoren als Therapiestandard der Deutschen Krebsgesellschaft.

Weiterhin ist hierbei die Rolle der simultanen präoperativen Chemotherapie Gegenstand von laufenden Untersuchungen. Erste Ergebnisse scheinen auch hier einen Vorteil für die vorgezogene adjuvante multimodale Therapie zu zeigen¹⁰⁶.

Die adjuvante Chemotherapie ist in ihrem Effekt unbestritten. Der Einsatz von zusätzlichen Biomodulatoren erscheint allerdings zumindest beim Rektumkarzinom als nicht notwendig. Die kontinuierliche Infusion von 5-FU scheint leichte Vorteile bei verminderter Toxizität und zumindest gleichwertiger Wirkung zu haben. Im Rahmen der Systemtherapie ist in Zukunft der Einsatz von neuen Chemotherapeutika wie Irinotecan (CPT 11) aus der Gruppe der Camptothecine (Topoisomerase-II-Hemmer) und dem Platinderivat Oxaliplatin, die in der Metastasentherapie gute palliative Ergebnisse erreichten, zu untersuchen.

Ob es einen Ansatz für andere Therapieprinzipien wie tumorantigenassoziierte monoklonale Antikörper in der adjuvanten Primärtherapie gibt, bleibt bis zum heutigen Zeitpunkt unklar. Die Wirksamkeit der adjuvanten Antikörpertherapie wurde im Vergleich zu einer systemisch unbehandelten Patientengruppe nachgewiesen⁸⁷. Ob ein zusätzlicher Effekt bei chemotherapierten Patienten nachzuweisen ist, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft (CAO, AIO, ARO, AEK-P): Aktualisierter Konsensus der CAO/AIO/ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon-und Rektumkarzinom. *Onkologie* 22 (1999):154-156
2. Abcarian H: Operative treatment of colorectal cancer. *Cancer* 70 (1992):1350-1354
3. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, Pene F:Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 84 (1997): 352-357
4. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum: *Ann.Surg.*139 (1954): 846-852
5. Bagatzounis A, Kölbl O, Müller G, Oppitz U, Willner J, Flentje M: Das lokoregionäre Rezidiv des Rektumkarzinoms. *Strahlenther.Onkol.*173 (1997): 68-75
6. Benotti P, Steele G: Patterns of recurrent colorectal cancer and recovery surgery. *Cancer* 70 (1992): 1409-1413
7. Belluco C, Guillem JG, Kenemy N, Huang Y, Klimstra D, Berger MF, Cohen AM: p53 nuclear protein overexpression in colorectal cancer: a dominant predictor of survival in patients with advanced hepatic metastases. *J Clin Oncol* 14 (1996): 2696-2701
8. Bjerkeset T, Edna TH: Rectal cancer:the influence of type of operation on local recurrence and survival: *Eur J Surg* 162 (1996): 643-648
9. Boese-Landgraf J: Epidemiologie, Vorstufen und Pathogenese des kolorektalen Karzinoms. *Onkologe* 4 Suppl 1 (1998): S2-S4
10. Boice JD, Greene MH, Killen JY, et al.:Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Engl J Med* 309 (1983):1079-1084

11. Bosset JF, Horiot JC: Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials. *Eur J Cancer* 29A(1993):770-774
12. Budach W, Belka C, Bamberg M,: Stellenwert der Radio-und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. *Onkologie* 4(1998) Suppl 1:S40-S48
13. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Thomas CC: Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 259 (1988): 3571-3578
14. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ: Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 85 (1998):526-529
15. Cedermark B.,Johansson H., Ruitqvist LE, Wilking N: The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma: A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 75(1995):2269-2275
16. Cellini N, Valentini V, de Santis M, Morganti AG, Trodella L, Coco C, Picciocchi A, Dobelbower RR: Radiosurgical treatment compared to surgery alone for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (1990): 1159-1164
17. Coia LR, Hanks GE: The role of adjuvant radiation in the treatment of rectal cancer. *Seminars in Oncology* 18 (1991): 571-584
18. Cummings BJ: Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 70 (1992): 1372-1383
19. Cummings BJ: Adjuvant radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 27 (1984):826-836
20. Dahl O, Horn A, Morild I, et al :Low-dose pre-operative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. *Cancer* 66 (1990), 2286-2294
21. Dahlberg M, Pahlman L, Bergstrom R, Glimelius B: Improved survival in patients with rectal cancer: a population based register study. *Br J Surg* 85 (1998): 515-520

22. Das IJ, Lanciano RM, Movsas B, Kagawa k, Barnes SJ: Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (1)(1997):67-76
23. Douglass HO, Moertel CG: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 315 (1986):1294
24. Dukes C.E.: The Classification of cancer of the rectum. *J.Pathol Bacteriol* 35 (1932):323-332
25. Dunst J, Sauer R: Adjuvante Strahlentherapie des Rektumkarzinoms: Aktueller Stand. *Strahlenther.Onkol.*170 (1994):375-382
26. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61(1990):759-767
27. Feil W, Wunderlich M, Kovats E, Neuhold N, Schemper M, Wenzl E, Schiessel R:Rectal cancer:factors influencing the development of local recurrence after radical anterior resection. *Int J Colorectal Dis* 3 (1988):195-200
28. Fielding L.P., Arsenault, P.A., Chapuis P.H., Dent O., Gathright 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.Gastr.Hepat.*6 (1991): 325-344
29. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H et al:Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 80 (1988) :20-29
30. Galagher MJ, Brereton RHD, Rostock RA, Zero JM, Zekosky DA, Poys LF, Richter MP, Kligerman M: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986):1565-1573

31. Gall FP, Hermanek P:Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des colorectalen Karzinoms.Erfahrungsbericht der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen. Chirurg 63 (1992): 227-234
32. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 312 (1985): 1465-72
33. Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol 10 (1992): 549-557
34. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Pre-operative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization on Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Ann Surg 208 (1988): 606-614
35. Glimelius B, Isacsson U, Jung B, Pahlman L: Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer. Acta Oncol 34 (1995):565-570
36. Gremmel H, Schulte-Brinkmann W: Ergebnisse bei Bestrahlung des Rektumkarzinoms 1952 bis 1963. Strahlentherapie 133(1967):321-330
37. Gunderson LL: Perineal irradiation for rectal cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 12 (1986): 283-284
38. Gunderson L, Russell AH, Llewellyn HJ, Doppke K, Tepper JE: Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small bowel films. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11 (1985):1379-1393
39. Gunderson L, Sosin H: Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following „curative surgery“ for adenocarcinoma of the rectum.Cancer 34(1974):1278-1292
40. Hamilton SR: Molecular genetics of colorectal carcinoma. Cancer 70 (1992): 1216-1221

41. Hartung G, Queißer W, Maas K, Diezler P, Hagmüller E, Edler L, Kopp-Schneider A, Weniger J, Bauer A, Pabst T, Jacob I, et al: Adjuvant radiochemotherapy with 5-fluorouracil and folinic acid in stage II and III rectal cancer: interim analysis. *Onkologie* 20 (1997):231-234
42. Heald R, Husband E, Ryall R: The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue of pelvic recurrence ? *Brit.J.Surg* 69 (1982):613-616
43. Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 334 (1986): 1479-148
44. Herbert SH, Curran WJ, Solin LJ, Stafford PM, Lanciano RM, Hanks GH: Decreasing gastrointestinal morbidity with the use of small bowel contrast during treatment planning for pelvic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1991):835 -842
45. Hermanek P jr, Sobin LH, Fleming ID: What do we need beyond TNM? *Cancer* 77(1992):815-817
46. Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn RJ: Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *AnnSurg*181 (1975): 624-630
47. Holm T, Signomklao T, Rutkvist LE, Cedermark B: Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. *Cancer* 78 (1996): 968-976
48. Kane MJ: Adjuvant systemic treatment for carcinoma of the colon and rectum. *Seminars in Oncology* 18 (1991): 421-442
49. Kath R, Petrasch S, Schmiegel W, Peters HD, Höffken K: Monoklonaler Antikörper 17-1 A: Pharmakologisches Profil und klinische Anwendung. *Onkologie* 2 (1996): 287-295
50. Kim HK, Jessup JM, Beard CJ, Bornstein B, Cady B, Stone MD, Bleday R, Bothe A, Steele G, Busse PM: locally advanced rectal carcinoma: pelvic control and morbidity following preoperative radiation therapy, resection and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38 (1997):777-783

51. Kimura O, Kijima T, Moriwaki S, Hoshino K, Yonekawa M, Sugezawa A, Kaibara N: DANN index as a significant indicator of lymph node metastasis and local recurrence of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 35(1992):1130-1134
52. Kline RW, Smith AR, Lawrence RC, Owen JB, Hanlon A, Wallace M, Hanks G: Treatment planning for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997): 305-311
53. Konsensus der CAO, AIO und ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumcarcinom vom 11.3.1994. *Onkologie* 17(1994):291-293
54. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wienand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA et al: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324(1991):709-715
55. Landis S, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics 1991. *CA Cancer J Clin* 49 (1999):8-31
56. Leitzmann C: Kolorektales Karzinom: Stellenwert der Ernährung bei der Prävention. *Onkologie* 4 Suppl 1 (1998): S4-S5
57. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, Witte J, Riethmüller G: Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 340(1992): 685-689
58. Link KH, Staib L, Kreuser ED, Beger HG: Adjuvant treatment of colon and rectal cancer: impact of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy on routine postsurgical patient management. *Recent Results in Cancer Research* 142 (1996): 311-352
59. Lise M, Gerard A, Nitti D, Zane D, Buyse M, Duez N, Arnaud JP, Metzger U: Adjuvant therapy for colorectal cancer: the EORTC experience and a review of the literature. *Dis Colon Rectum* 30 (1987): 847-854
60. MacFarlane JK, Ryall RD, Healdt RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341(1993): 457-460

61. Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, Morimoto H, Ida K, Kitamura O, Imamura M: Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseminated disease. *Br J Surg* 85(1998):521-525
62. McArdle C, Hole S: Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 302(1991):1501-1505
63. McDermott FT, Hughes ESR, Pihl E, Johnson WR, Price AB: Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg* 72 (1985): 34-37
64. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 348(1996);1605-1610
65. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 348 (1996):1610-1614
66. Mentges B, Bruckner R, Weiss C: Bedeutung des präoperativen CEA Wertes für die Prognose des Rektumkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 375 (1990):106-111
67. Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16(1998):301-308
68. Minsky BD: Adjuvant therapy for rectal cancer- a good first step. *N Engl J Med* 336 (1997): 1016-1017
69. Minsky BD, Mies C, Reich A, Rich T, Chaffey J: Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 61(1988):307-315
70. Minsky BD: Pelvic radiation therapy in rectal cancer: technical considerations. *Semin. Radiat. Oncol.* 3(1993):42-47
71. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K: Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients

- receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 13 (1995): 1409-1416
72. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988, 61, 1408-1416
73. Mohiuddin M, Lingareddy V, Marks G: Long-term results of „selective sandwich“ adjuvant radiotherapy for cancer of the rectum. *Am J Clin Oncol* 17(1994)264-268
74. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW: High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998):569-574
75. MRC Working Party. Second report: the evaluation of low-dose preoperative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 71(1984): 21-25
76. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, Birnbaum E, Fleshham J, Fry R, Kodner I, Lacey D, Lockett MA: Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: Predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32(1995):41-50
77. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264 (1990): 1444-1450
78. O'Connell MJ, Martenson JA, Wienand HS, Krook JE, MacDonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331(1994):502-507
79. Pahlman L, Glimelius B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 211(1990):187-195
80. Papillon J: Surgical adjuvant therapy for rectal cancer: present options. *Dis Colon Rectum* 37 (1994): 144-148

81. Perera F, Fisher B, Kocha W, Plewes E, Taylor M, Vincent M: A phase I pilot study of pelvic radiation and alpha-2a interferon in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37,2 (1997):297-303
82. Poorter RL, Bakker PJM, Taat CW, Veenhof CHN: Intermittent continuous intravenous infusion of 5 fluorouracil; a useful approach in disseminated colorectal cancer ? *Eur J Cancer* 29(1993):775
83. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC: Surgeon related factors and outcome in rectal cancer. *Ann.Surg* 227(1998):157-167
84. Poulter CA: Radiation therapy for advanced colorectal cancer. *Cancer* 70 (1992):1434-1437
85. Quirke P, Dixon M, Durdey N, Williams N: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* (1986):996-999
86. Rich J, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52(1983):1317-1329
87. Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, Schmiegel W, Raab R, Höffken K, Gruber R, Pichlmair H, Hirche H, Pichlmayr R: Monoclonal antibody (MAB) adjuvant therapy of Dukes C colorectal carcinoma: 7-year update of a prospective randomized trial. *Proc ASCO* 15 (1996):1385
88. Rockette H, Deutsch M, Petrelli N, Wolmark N, Mamounas E, Fisher B, et.al.: Effect of postoperative radiation therapy (RTX) when used with adjuvant chemotherapy in Dukes B and C rectal cancer: Results from NABSP R-02. *Proc ASCO* 13 (1994), 193
89. Rödel C, Fietkau R, Keilholz L, Grabenbauer GG, Kessler H, Martus P, Sauer R: Akuttoxizität der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Strahlenther Onkol* 173 (1997): 415-421
90. Rosenthal SA, Trock BJ, Coja LR: Randomized trials of adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: A review. *Dis Colon Rectum* 33(1990):335-343

91. Rudat V, Flentje M, Engenhart R, Metzger M, Wannemacher M:
Lochbrettechnik zur Dünndarmschonung. *Strahlenther Onkol* 171
(1995):437-443
92. Saltz LB, Kelsen DP: Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Annu Rev
Med* 48 (1997): 191-202
93. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR: Mucinous carcinoma of the rectum.
Histopathology 11 (1987): 259-272
94. Schmidt G, Pape H, Neu A, Zamboglou N: Die Bedeutung der
Strahlentherapie im interdisziplinären kurativen Behandlungskonzept des
Rektumkarzinoms. *Radiologe* 26 (1986):381-384
95. Schulz U: Kolon,Rektum,Analkanal, in: Scherer E, Sack H
(Hrsg.):*Strahlentherapie - Radiologische Onkologie* 4.Auflage 1996,
Springer Verlag, Berlin
96. Singh KK, Barry MK, Ralston P, henderson MA, McCormick JStC, Walls
ADF, Auld CD: Audit of colorectal cancer surgery by non-specialist
surgeons. *Br J Surg* 84 (1997): 343-347
97. Sparsøe BH, Von der Maase H, Kristensen D, Christiansen J, Damgaard
Nielsen SA, Hebjorn M, Andersen B: Complications following postoperative
combined radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum and
the rectosigmoid. *Cancer* 54 (1984): 2363-2366
98. Steele GD: The national cancer data base report on colorectal cancer.
Cancer 74 (1994): 1979-1989
99. Stockholm Rectal Cancer Study Group: Preoperative short-term radiation
therapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer*
66(1990), 49-55
100. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative
radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336 (1997), 980-987

101. Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, Orlow EL, Hedberg SE: Postoperative radiation therapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (1987): 5 -10
102. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, et al: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 15(1997):2030-2039
103. Thomas PRM, Lindblad AS: Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma:a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Radiother Oncol* 13(1988): 245-252
104. Thomas PRM, Stablein DM, Kinzie JJ, Novak JW, Childs DS, Knowlton AH, Mittelman A: Perineal effects of postoperative treatment for adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1985): 167-171
105. Tyvin R, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G: Pattern of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52 (1983):1317-1329
106. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, Cogliandolo S, Mattana C, Ambesi Ftedesco M, Cosimelli M: Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer:acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998): 1067-1075
107. Willet CG, Haller D., Steele G: Controversies in the management of localized rectal cancer. *ASCO Educational Book Spring*: 212-221, 1999

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Familienstand: verheiratet, 1 Kind (9 Jahre)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Alter: 37 Jahre

Geburtsort: Darmstadt

Ausbildung

1968 - 1980 Schulausbildung Dieburg/Hessen

Abschluss: allgemeine Hochschulreife

1981 - 1983 Studium Maschinenbau (TH Darmstadt)

1983 –1984 Zivildienst

1984 –1991 Studium Medizin (Universität Marburg)

Beschäftigungsverhältnisse

1991 - 1999

AiP und Assistenzarzt in der Abt. Strahlentherapie der Justus Liebig-
Universität Gießen

Facharzt für Strahlentherapie seit Juni 1998

Danksagung

Herrn Professor Dr. H. von Lieven danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas. Seine Anregungen und Erfahrungen waren immer sehr hilfreich und wertvoll für die Erstellung der vorliegenden Arbeit.