

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Behandlung des Rektumkarzinoms hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten viele Wandlungen vollzogen und entscheidende Fortschritte erzielt. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Rektumkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland erreichen heute etwa 60 Prozent [46]. Im letzten Jahrzehnt zeigen die Therapiekonzepte grundlegende Veränderungen bei der multimodalen Kombination von chirurgischer, strahlentherapeutischer und chemotherapeutischer Behandlung. Fast jeder Therapieansatz baut auf operativer Karzinomresektion als Basisbehandlung auf. Diese erfordert zunächst tumorfreie Resektionsränder, da die Gesamtprognose bei Patienten ohne Fernmetastasen ganz wesentlich durch die Entwicklung eines lokoregionären Rezidivs beeinflusst wird. Eine Patientenanalyse der Erlanger Universität zeigt 85 % Fünf-Jahres-Überlebensraten bei Ausbleiben eines Lokalrezidivs. Mit lokoregionärem Tumorrezidiv jedoch sank die Überlebensrate drastisch auf 23 % [73, 90]. Wenngleich ein entscheidender Einfluß auf das Risiko eines Lokalrezidivs in der Hand des Chirurgen liegt [68], kann die Strahlentherapie für eine effektive Verhinderung von Lokalrezidiven bedeutend dazu beitragen [21, 39]. Eine intensive Verquickung beider Therapiemodalitäten stellt die präoperative Bestrahlung großer rektaler Tumoren dar: Präoperative Radiatio kann durch Downstaging des Tumors der chirurgischen Therapie den Weg zur vollständigen Resektion und kontinenserhaltenden Operation ebnen. Der Stellenwert der postoperativen Strahlentherapie wird in letzter Zeit durch die Kombination mit radiosensibilisierenden Chemotherapeutika wieder überprüft. Auch hier zeigen die Ergebnisse eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle [167]. Die Verbesserung der Gesamtprognose des Patienten stellt der Strahlentherapie eine Aufgabe, die sie anscheinend erst durch Fortschritte in der Bestrahlungstechnik und Planung erfüllen kann [159]. Umstellung der Techniken auf Mehrfelderbestrahlung und individuelle Feldkollimation sowie Verringerung des Planungszielvolumens sollen Morbidität und Letalität der Patienten senken helfen. Das Rektumkarzinom gehört noch

immer zu den führenden Krebserkrankungen mit Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland und ist somit von weitreichender gesellschaftlicher Bedeutung.

## **1.2 Das Rektumkarzinom – ein allgemeiner Überblick**

### ***1.2.1 Epidemiologie***

Das Rektumkarzinom stellt eine der häufigsten Ursachen für Krebstode in den hochindustrialisierten Ländern dar. Allein 1996 starben in Deutschland 30.460 Patienten an einem kolorektalen Karzinom. Davon entfallen etwa 40 % auf Malignome des Rektums [156]. Über 9.700 Männer und nahezu 9.600 Frauen erkranken jährlich am Rektumkarzinom. Mit höherem Lebensalter steigt die Inzidenz stetig an. In der Bundesrepublik Deutschland ist bei Frauen die zweithäufigste Malignomerkrankung Darmkrebs, bei Männern ist es die dritthäufigste. Mit 68,1 Jahren im Mittel erleiden Männer kolorektale Karzinome, mit 72,3 Jahren Frauen. Im Vergleich zu den Erkrankungsraten anderer EU-Länder liegt in Deutschland die Inzidenz im oberen Drittel, so wird das Rektumkarzinom zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem [5].

### ***1.2.2 Überlebensrate***

In der Bundesrepublik Deutschland liegt die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate für Männer bei 48 % und für Frauen bei 51 %. Bezogen auf eine durchschnittliche Lebenserwartung hat die Erkrankung an Darmkrebs bei Männern einen Verlust von über 165.000 Lebensjahren zur Folge, bei Frauen von 184.000 Jahren. Der Verlust an Lebenserwartung beträgt für Männer wie für Frauen 6 Jahre [146].

### ***1.2.3 Ätiologie und prädisponierende Faktoren***

Eine vollständige Klärung der Ätiologie existiert für das kolorektale Karzinom leider nicht. Etwa 90 % der Karzinome entwickeln sich aus benignen adenomatösen Polypen; der Entstehungszeitraum bis zum Karzinom beträgt in etwa zehn Jahre [142, 177]. Einige Personen zeigen besondere prädisponierende Faktoren für das kolorektale Karzinom und können meist verschiedenen Risikogruppen zugeteilt werden:

Ein *kolorektales Karzinom in der Vorgeschichte* des Patienten erhöht sein Karzinomrisiko.

Die **sporadisch kolorektalen Karzinome** finden sich vermehrt bei Verwandten von Patienten mit *kolorektalen Karzinom* [15, 41, 154] oder *kolorektalem Adenom* [1, 176], welche demnach eine Gruppe mit individuellem Risikoprofil bilden.

Mit einem geringen 5 %-Anteil treten **hereditäre kolorektale Karzinome** zwar selten auf, diese Risikogruppe stellt jedoch differenzierte präventive Anforderungen. Die zunehmende molekulargenetische Aufschlüsselung verschiedener Polyposis-Syndrome läßt mehrfache genetische Schritte vom Genotyp zum Phänotyp vermuten.

*Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)* zieht nahezu ausnahmslos ein kolorektales Karzinom nach sich [18]. Mittels Genotypisierung (Mutationsnachweis im APC-Gen und Gendefektvererbung durch Kopplungsanalyse) können verwandte Risikopersonen ermittelt und einer prophylaktischen Therapie zugeführt werden.

Attenuierte *familiäre adenomatöse Polyposis* zeigt ein hohes kolorektales Karzinomrisiko, bei insgesamt späterer Karzinomentwicklung gehäuft im proximalen Kolorektum und teils Manifestationen außerhalb des Darms [155]. Auch diese Familien bedürfen der besonderen Prävention.

Anlagetträger eines *hereditären nicht polypösen Kolonkarzinoms (HNPCC)* erkranken ebenfalls häufig an einem kolorektalen Karzinom. Das *HNPCC* kann sich extrakolisch manifestieren und zu folgenden Syndromen führen: Hautmanifestationen treten als *Muir-Torre-Syndrom* auf und Gehirntumoren als *Turcot-Syndrom*. Bei diesen Erkrankungen werden Mutationen in Keimbahngenen nachgewiesen: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 und hMSH6 sind die bisher bekannten Mismatch-Repair-Gendefekte. Der Defekt von DNA-Reparaturenzymen kann Basenfehlpaarungen bei der Zellteilung nicht mehr korrigieren, so daß ein abweichendes Mikrosatellitenmuster entsteht [125].

Die sehr seltene *hamartomatöse Polyposis* zieht ebenfalls ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko nach sich. Zu dieser Risikogruppe zählen Patienten mit der *juvenilen Polyposis coli* [23], dem *Peutz-Jeghers-Syndrom* [52] und dem *Cowden-Syndrom* [105].

Im Rahmen der **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen** weisen Patienten mit *Colitis ulcerosa* in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer, -ausdehnung und dem

Manifestationsalter ein erhöhtes kolorektales Karzinomrisiko auf [14, 62, 118]. Diesbezüglich sind an *Morbus Crohn* Erkrankte wahrscheinlich weniger gefährdet, diese Annahme steht noch immer zur Diskussion [33, 126].

In der asymptomatischen Bevölkerung korreliert das Risiko für ein kolorektales Karzinom unter anderem wahrscheinlich mit langjährigem *Nikotinabusus* [163] sowie der Zusammensetzung der *Nahrung*: fett- und fleischarme Kost sollen einen protektiven Karzinomeinfluß besitzen, für ballaststoffreiche Nahrung ist der protektive Effekt nicht erwiesen [42, 79, 132, 173]. Ein weiterer Risikofaktor wird in der *Adipositas* vermutet, dementsprechend kann möglicherweise körperliche Bewegung das Karzinomrisiko senken [152, 178].

### **1.2.4 Primärprävention**

Ergänzend zu den schon erwähnten protektiven Faktoren Ernährung, Bewegung und Gewichtskontrolle (*siehe Kapitel 1.2.3*) werden Mikronährstoffe wie Vitamine und Spurenelemente, Calcium oder Gallensäuren sowie die Einnahme von Acetylsalicylsäure als Risiko mindernde Elemente diskutiert. Aufgrund der nicht erwiesenen Wirkung wird deren Einnahme außerhalb von Studien nicht empfohlen. Einzig zur Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist die optimale entzündungshemmende Medikation nicht nur zur Therapie der Grunderkrankung, sondern auch im gleichzeitig präventiven Sinne zu empfehlen. 5-ASA-Präparate und Sulfasalazin scheinen durch ihre antientzündliche und antibakterielle Aktivität sowie Hemmung der Prostaglandinsynthese protektiv zu wirken. Ferner bestehen Hinweise auf Protektion durch Folsäure bei ausgedehnter Kolitis [95, 130, 144].

### **1.2.5 Sekundärprävention**

Die Prävention für Risikogruppen und akut gefährdete Patienten ist weitgreifend und individuell anzupassen. Im Kapitel Screening werden einige Möglichkeiten sekundärpräventiven Eingreifens aufgeführt (*siehe Kapitel 1.4.2.1*).

## ***1.2.6 Anatomische Grundlagen***

### **1.2.6.1 Anatomische Strukturen:**

Das Rektum, der zwischen Sigma und Anus eingebettete Mastdarm, beginnt anatomisch am Oberrand des dritten Kreuzbeinwirbels, mißt etwa 12-16 cm und endet nach den Längsfalten des Analkanals, Columnae rectales, mit dem Anus. In der Tumorchirurgie jedoch wird die Definition des Mastdarms nach der endoskopisch gemessenen Distanz ab der Anus-Haut-Grenze ausgerichtet, um vergleichbare Daten zu schaffen. Demnach beginnt der mit hochprismatischem Epithel ausgekleidete, obere Mastdarm 16 cm oberhalb der Anokutanlinie, an welcher mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel in verhornendes Plattenepithel übergeht, und endet im mittleren Segment des Canalis analis. Entgegen seines Namens verläuft das Rektum in drei konstanten Krümmungen: In sagittaler Ebene nach hinten gebogen liegt die Flexura sacralis auf der Kreuzbeinvorderfläche als oberste Krümmung. Ihr folgt ein kleiner Knick in transversaler Ebene nach links. Dieser Einkerbung von rechts entspricht im inneren Rektum eine horizontale Falte, die Kohlrausche Falte oder auch Plica transversalis recti. Oberhalb jener Querfalte erweitert sich der Mastdarm ein wenig wie ein Trichter und bildet die Ampulla recti, die zusammen mit dem Sigmoid als Kotbehälter dient. Eine letzte Biegung, die Flexura perinealis, schwenkt sich in sagittaler Ebene nach vorne und schmiegt sich der Vagina- bzw. Prostatarückwand an. Die Flexura perinealis durchtritt das Diaphragma pelvis und bildet sodann den kaudalen Mastdarmteil. Infolge intraoperativer Streckung des Rektums und seiner Mobilisierung kann die Distanz zwischen Anokutanlinie und pathologischem Befund deutliche Änderungen erfahren. Die typischen Kolonmerkmale wie Haustren, Taenien und Appendices epiploicae verlieren sich am Enddarm, wobei die Taenien zu einer einheitlichen Längsmuskellage mit ventraler und dorsaler Verstärkung zusammenfließen. Die Ringmuskelschicht verdickt sich kaudal zum glatten M. sphincter ani externus.

#### ***1.2.6.1.1 Bauchfellbeziehungen:***

Dem intraperitoneal gelegenen Colon sigmoideum schließt sich das obere Rektum mit einem nur noch dreiseitigen Bauchfellbezug an. Durch den fehlenden Überzug dorsalseitig liegt der Mastdarm vorerst retroperitoneal. Im weiteren Verlauf bis zur

Ampulla recti bleibt lediglich der ventrale Überzug bestehen. Dann schlägt das Peritoneum in Höhe der Kohlrauschen Falte um, beim Mann auf die Vesiculae seminales und die Blasenrückwand und bildet die Excavatio rectovesicalis. Bei der Frau findet der Peritonealumschlag auf das hintere Scheidengewölbe und die Rückfläche von Corpus und Cervix uteri statt, welcher die geräumigere Excavatio rectouterina formt, mit dem Douglasschen Raum als kaudalem Bereich. Unterhalb der Kohlrauschen Falte befindet sich das Rektum vollständig extraperitoneal [143, 171].

### **1.2.6.2 Gefäßversorgung:**

Die arterielle Versorgung des Rektums beginnt kranial mit der unpaaren A. rectalis superior, welche als Endarterie nach den Arkaden für das Sigmoid aus der A. mesenterica inferior hervorgeht. Sie versorgt mit einem rechten und linken Ast nahezu die ganze Schleimhaut des Rektums und seinen oberen Muskelabschnitt und endet im Hämorrhoidalplexus. Die paarig angelegte A. rectalis media aus der A. iliaca interna versorgt supralevatorisch die muskuläre Wand der unteren Ampulle und zum Teil die Beckenbodenmuskulatur. Die ebenso paarige A. rectalis inferioris aus der A. pudenda interna erreicht infralevatorisch die Muskelwand und Schleimhaut des Analkanals und den M. sphincter ani externus.

Der venöse Abfluß des Blutes erfolgt nach Sammlung in zwei miteinander anastomosierenden Venenplexus. Im analen Abschnitt liegt der Plexus venosus subcutaneus, dessen Blut über paarige Vv. rectales inferiores in die Vv. iliaca internae gelangt. Diese umgehen den Pfortaderkreislauf. Im mittleren und oberen Rektum sammelt sich das Blut im Plexus venosus submucosus, welcher durch zahlreiche arteriovenöse Anastomosen im Bereich der Columnae rectales auch arterielles Blut aufnimmt. Dortige engmaschige Gefäßverbindungen bilden einen Schwellkörper, das Corpus cavernosum recti, und auf diese Weise mit den Sphinkteren den Verschlußapparat des Enddarms. Aus dem Plexus venosus submucosus fließt das Blut über paarige Vv. rectales mediae in die Vv. iliaca internae und wird der V. cava inferior zugeführt oder über eine unpaarige V. rectalis superior in die V. mesenterica inferior zum Pfortaderkreislauf [143, 171].

### **1.2.6.3 Lymphbahnen:**

Der Lymphabfluß aus dem kranialen Rektum wird durch die Nodi lymphatici sacrales in der Kreuzbeinkonkavität gewährleistet und weitergeführt in die Nodi lymphatici retroaortici. Aus der Ampulla recti kann die Lymphe auch den Weg über die Nodi lymphatici mesenterici inferiores in die Nodi lymphatici lateroaortici sinistri nehmen. Vom mittleren Mastdarm leiten die Nodi lymphatici iliaci interni im Bereich der gleichnamigen Blutgefäße die Lymphe ab: eventuell mit Zulauf aus inkonstanten Knoten zwischen Rektum, Harnblase und Prostata bzw. Uterus (Nodi lymphatici pararectales) oder als Fortleitung aus den Nodi lymphatici inguinales superficiales, den regionären Knoten des kaudalen Analkanals [143, 171].

Zu den regionären Lymphknoten zählen die perikolischen und perirektalen Lymphknoten und jene entlang den Aa. colica dextra / media / sinistra, Aa. ileocolica, mesenterica inferior, rectalis (haemorrhoidalis) superior und iliaca interna [145].

### **1.2.6.4 Nervenbahnen:**

Für das Rektum gelangen viszeroafferente Fasern zum einen aus dem sakralen Parasympathicus (S2-S5) als Nn. splanchnici pelvini zu den Beckengeflechten. Zum anderen stammen sympathische Zuflüsse aus dem Plexus hypogastricus und dem sympathischen Reflexzentrum (Th11-L3). Die Nn. splanchnici pelvini führen auch gegenläufige, viszeroafferente Fasern in das Gebiet des Sakralmarks. Die willkürliche nervale Versorgung des M. sphincter ani externus gewährleistet der N. pudendus (aus S4) [143, 171].

### **1.2.6.5 Topographie:**

Zur verschieblichen Befestigung an angrenzende Strukturen und Anpassung an den Füllungszustand der Ampulla recti liegt der Mastdarm in lockerem, dehnungsfähigem Bindegewebe. Im retrorektalen Bindegewebe verlaufen die A. sacralis mediana, die A. rectalis superior, die Trunci sympathici und weiter lateral die Aa. sacrales laterales sowie die unteren Sakralnerven (S4 und S5). Karzinomschmerzen können daher im Ausbreitungsgebiet des N. ischiadicus und N. pudendus auftreten. Die Ampulle liegt nach rechts geschwenkt nahe den Vasa iliaca interna und dem rechten Harnleiter. Bei

der Frau kommen die Nähe des rechten Ovars und der rechten Tuba uterina hinzu, insbesondere bei gefüllter Ampulle. Weiterhin befindet sich im weiblichen Körper der Plexus sacralis direkt an Hinter- und Seitenwand des Rektums und besteht eine enge Nachbarschaft zu den Gefäßen des Foramen ischiadicum (Vasa pudenda). Beim Mann liegen besonders Prostata, Samenblase und die Ampullen der Ductus deferentes in der Nähe der rektalen Vorderwand. Ebenfalls ventral gelegen ist das Trigonum rectovesicale, ein dem Mastdarm benachbartes Dreieck der Harnblasenrückwand. Seitlich verbindet gefäßleitendes Bindegewebe das Paraproktium, Rektum und die Beckenwände miteinander [143, 171].

### **1.3 Tumorparameter**

#### ***1.3.1 Tumorausbreitung***

Die Ausbreitung des Rektumkarzinoms findet je nach Tumorstadium lokal in das perirektale Fettgewebe, über die Lymphbahnen und bei Einbruch in die Gefäße auf hämatogenem Weg statt.

Die lymphogene Ausbreitung ist abhängig vom Tumorsitz. Bei hochsitzenden Karzinomen, 8 - 16 cm oberhalb der Anokutanlinie, findet die lymphogene Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten statt, bei Tumoren der mittleren Etage, in 4 – 8 cm Rektumhöhe, zusätzlich in die Beckenwand. Tiefsitzende Karzinome metastasieren außerdem noch über die inguinalen Lymphstraßen.

Hämatogene Metastasen finden sich (nach der Kaskadentheorie) am häufigsten in der Leber (50 - 60 %). Weitere typische Metastasierungsorte sind die Lunge (ca. 45 – 50 %), seltener das Skelett (ca. 5 %) und das Gehirn (1-2 %) [89, 145, 169].

Die Ausbreitung des Karzinoms durch infiltratives Wachstum kann den Einbruch in die Nachbarorgane, Harnblase und Prostata oder weiblichen Geschlechtsorgane, und in die Bauchhöhle bei Durchbruch der Serosa bewirken [60, 69, 142].

#### ***1.3.2 Symptomatik und Klinik***

Eine Frühdiagnose des Rektumkarzinoms wird besonders durch die schleichende und uncharakteristische Symptomatik erschwert. Der Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoe (paradoxe Diarrhöen), sowie unwillkürlicher Stuhl- und Windabgang



(„falscher Freund“) oder auch Stenosebeschwerden mit „Bleistiftstuhl“ sind Symptome, die oftmals verkannt werden. Blutbeimengungen im Stuhl und plötzliche Änderung der Stuhlgewohnheiten gelten als Alarmzeichen, die erst spät auftreten. Sie können mit einem Ileus, chronischer Blutungsanämie und Schmerzsensationen einhergehen. Peritonitische Beschwerden, Kontinenzstörungen und Perforation mit Abszeß- und Fistelbildung gehören zu den Komplikationen. Wie andere bösartige Tumorerkrankungen verursacht das Rektumkarzinom ferner Müdigkeit, Leistungsminderung, eventuell Gewichtsverlust und Fieber [60, 69, 142].

### ***1.3.3 Histopathologie und Staging***

Die Untersuchung des Karzinoms nach anatomischen und pathologischen Gesichtspunkten ist ein Verfahren zur Beschreibung des Ausmaßes der Läsion. Dabei werden die Histologie, histologische Differenzierung (*Grading*) und Wuchsform bestimmt sowie die Einteilung der Tumorstadien vorgenommen (*Staging*). Diese Informationen sind wichtig für die klinische Behandlungsplanung und prognostische Beurteilung. Sie ermöglichen die Auswertung der Therapieergebnisse zur Vereinfachung der Vergleichbarkeit zwischen Behandlungszentren sowie zur weiteren Krebsforschung.

#### **1.3.3.1 Histologische Klassifikation, Grading, makroskopische Wuchsformen**

Bei histologischer Betrachtung ist das Rektumkarzinom in etwa 90 % ein Adenokarzinom, zusätzlich treten etwa 5 % schleimbildende Gallertkarzinome oder Siegelringzell-Karzinome auf. Die Karzinome können szirrhös oder als Carcinoma simplex vorkommen. Seltene Formen sind adenosquamöse und Plattenepithelkarzinome, Transitionalzellkarzinome und Rhabdo- oder Leiomyosarkome. Auch neuroendokrine Malignome und Karzinoidtumoren sowie Metastasen anderer Malignome oder ein Lymphombefall stellen Ausnahmeformen dar [43, 94, 138, 142].

Die pathologische Untersuchung bestimmt den Malignitätsgrad des Tumors. Gemäß der WHO-Richtlinie wird das Adenokarzinom in drei Differenzierungsgraden beschrieben: als hochgradig differenziert in Gradingstufe 1 (G1), wenn die histologischen und zellulären Charakteristika dem normalen Epithel sehr ähnlich sind. Mäßiggradige

Differenzierung G2 wird als Mitte von G1 und G3 definiert und geringgradige Differenzierung G3 bei nur mit Mühe erkennbarer Ähnlichkeit des Tumorgewebes zum Normalepithel [112]. Anaplastische oder undifferenzierte Neoplasien erhielten in unserem Erfassungsbogen die Bezeichnung G4. Die semiquantitative Aufteilung nach Hermaneks Malignitätsgraden wurde in der Patientendokumentation unserer Klinik nicht benutzt [63].

Makroskopisch zeigt das rektale Adenokarzinom verschiedene Wuchsformen, die meist polypös ulzerierend sind, aber auch villös und plattenartig auftreten [60].

### 1.3.3.2 Staging

*C. E. Dukes* stufte im Jahre 1932 das Rektumkarzinom in verschiedene Stadien ein [32]. Diese erste Einteilung wurde später mehrfach modifiziert, unter anderem durch *Kirklin* sowie *Astler* und *Coller*, deren Klassifikationen einige prospektive Studien zur Grundlage nahmen [6, 45, 87]. Aufgrund der Vielfalt der Einteilungssysteme schufen das *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* und die *Union internationale contre le cancer (UICC)* im Einklang mit anderen Gremien eine klinisch-diagnostische sowie histopathologische Tumoreinstufung nach dem *TNM-System*, welche mit der *Dukes-Einteilung* direkt vergleichbar ist [2, 3]. Aufgrund des weiten Untersuchungszeitraumes richtete sich unsere Studie nach den Empfehlungen des *TNM-Atlas von 1989* [78]. Nach der *Dukes-Ordnung* beschriebene Tumoren wurden in das *TNM-System* umklassifiziert.

#### 1.3.3.2.1 TNM-Klassifikation

**T** = Primary Tumor: Beschreibt das Ausmaß der Tumordinfiltration

**N** = Regional Lymph Node Involvement: Beschreibt das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung

**M** = Distant Metastasis: Beschreibt vorhandene oder fehlende Fernmetastasen

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation**

TNM	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ

## Einleitung

T1	Tumor beschränkt auf Mukosa und Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria (nicht darüber hinaus)
T3	Tumor dringt durch Muscularis propria in Subserosa ein oder in nicht peritoneales perikolisches oder perirektales Fettgewebe
T4	Tumor durchbricht das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt benachbarte Organe oder Strukturen
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. bei alleiniger Probeexzision)
N0	Kein Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung (Untersuchung mind. 12 regionäre Lk)
N1	Befall von ein bis zu drei perikolischen oder perirektalen Lymphknoten
N2	Befall von vier oder mehr perikolischen oder perirektalen Lymphknoten
N3	Befall irgendeines Lymphknotens entlang eines benannten Gefäßstranges
MX	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasen vorhanden

### 1.3.3.2.2 Studienvergleich der Klassifikationen TNM, UICC und Dukes

**Tabelle 2: Klassifikationen im Studienvergleich**

TNM: Primärtumor	TNM: Lymphknotenbefall	TNM: Fernmetastasen	UICC Stadium	Dukes Stadium
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	A
T2	N0	M0		
T3	N0	M0	II	B
T4	N0	M0		
Jedes T	N1	M0	III	C
Jedes T	N2, N3	M0		
Jedes T	Jedes N	M1	IV	

### ***1.3.4 Resektionsgrad***

Die weitere Klassifikation des Rektumkarzinoms wird üblicherweise nach der intraoperativen Beurteilung durch den Chirurgen und der Untersuchung des Tumorsektats durch den Pathologen vorgenommen. Das *AJCC* definierte dafür eine Resektions-Klassifikation, um die Resektionsränder nach Karzinomentnahme genauer zu beschreiben [3]. Diese Einteilung fand ebenfalls Anwendung in unserer Untersuchung:

**R0:** Histologisch tumorfreie Gewebsränder des Resektats.

**R1:** Schnittländer des Resektats mit mikroskopischem Malignitätsbefund.

**R2:** Intraoperativ makroskopisch maligne Gewebsränder zurückgelassen.

Präoperativ wird für die Wahl des angemessenen Therapieverfahrens oftmals ein *clinical staging* (Tumorbeurteilung nach der Tumorbeweglichkeit) zurate gezogen, welches jedoch in den ausgewerteten Patientendaten dieser Studie nicht in ausreichendem Maße dokumentiert wurde. Auf eine Auflistung dieser Klassifikation wurde deshalb verzichtet.

## **1.4 Therapie des Rektumkarzinoms**

### ***1.4.1 Behandlungsmethoden***

Die der Erkrankung entsprechende Therapieform korreliert mit den durch Diagnostik erhobenen Parametern ebenso wie mit dem Allgemeinzustand des Patienten und seinem Einverständnis, diese Therapie anzunehmen. Es bieten sich dem Erkrankten mehrere, auch interdisziplinäre Verfahren an, die durch ihre Kombination untereinander an Effektivität gewinnen können (*siehe Kapitel 1.4.4.4*). Kurative Behandlungsansätze basieren zunächst auf der chirurgischen Therapie. Vielfältige Einsatzmöglichkeiten bietet dann die Strahlentherapie als kurative Ergänzung zur Chirurgie wie auch als alleiniges Therapieverfahren, letzteres zumeist bei palliativer Behandlung [69]. Weitere Behandlungsmethoden sind chemotherapeutische Verfahren, die noch in der Erprobung befindliche Immunotherapie, in der monoklonale Antikörper gegen Tumorzellantigene zum Einsatz kommen, und Kombinationstherapien mit Hyperthermie [28, 44, 109].

## **1.4.2 Diagnostik**

Eine frühe Diagnosestellung ist durch die atypische Symptomatik und die schlechte Prognose spät erkannter Rektumkarzinome dringlich [153]. Die durch Diagnostik erhobenen Befunde stellen dann die Weichen der einzuleitenden Therapie.

### **1.4.2.1 Screening**

Ein im Rahmen der Krebsvorsorge empfohlenes Screening-Programm beinhaltet, alle asymptomatischen Patienten ab dem 45. Lebensjahr jährlich einem fäkalen okkulten Bluttest (FOBT), einer Anus-Inspektion und rektalen Austastung zu unterziehen. Ab dem 50. Lebensjahr sollte alle 5 Jahre eine Sigmoidoskopie hinzugefügt werden und ab dem 55. Lebensjahr eine Rektoskopie mit zehnjähriger Wiederholung (individuell bis zum 75. Lebensjahr) [69, 144, 153].

*Sekundärprävention:* Für Risikogruppen gelten explizite Vorsorgeuntersuchungen entsprechend der individuell stark schwankenden Risikovorgaben. Für Patienten mit seltenen Prädispositionen werden Untersuchungen in ausgewiesenen Zentren empfohlen. Nach individueller Risikoeinstufung reichen die Möglichkeiten der Screeninganalysen von der Primärprävention bis zur molekulargenetischen Analyse. Die Mittel der Sekundärprävention bieten alle Schritte von der konsequenten Polypektomie bis zur prophylaktischen Proktokolektomie an [69, 144].

### **1.4.2.2 Prätherapeutische Erhebungen**

#### **1.4.2.2.1 Anamnese [69, 144]**

Familienanamnese bezogen auf kolorektale Polypen, Tumoren und andere Malignome

Risikofaktoren aus der Ernährung

Chronische Darmerkrankungen erfragen

Risikogruppen herausfiltern (*siehe Kapitel 1.2.3*)

#### **1.4.2.2.2 Körperliche Untersuchung [60, 69, 142]**

Rektale Austastung: Erfassung von Sitz, Lage, Konfiguration, Wachstumsausmaß und Fixierung des Tumors

Erfassung von Lymphknotenvergrößerung, Lebervergrößerung, Aszites

Ausschluß von manifesten synchronen Tumoren, bei Frauen besonders Ovarialtumoren, Uterustumoren, Mammakarzinome evaluieren

#### **1.4.2.2.3 Labor [69, 142, 144]**

Blutbild und leberspezifische Enzyme

Tumormarker CEA und CA 19-9 auch als Kontrollwerte für Nachsorgeuntersuchungen  
(siehe Kapitel 1.4.7.1)

Fäkaler okkultter Bluttest (FOBT)

Urinsediment

#### **1.4.2.2.4 Endoskopie und bildgebende Verfahren [60, 69, 102]**

Koloskopie mit Biopsie auch zum Ausschluß eines synchronen Darmtumors oder adenomatöser Polypen (falls nicht oder nur unvollständig möglich: Rektosigmoidoskopie und Röntgen-Doppelkontrastuntersuchung des Kolons nach klinischem Ausschluß einer Obstruktion oder Perforation).

Tumorausdehnung und lokale Operabilitäts-Beurteilung: endorektale Sonographie zur Primärtumorerfassung.

Metastasensuche:

Sonographie des Abdomen bes. der Leber und der Harnwege ggf. Spiral-Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bei unklarem sonographischen Befund zum Nachweis von viszeralen Metastasen und Lymphknotenmetastasen, CT (Axialverfahren) bei Organüberschreitung des Tumors.

Urographie u. Zystoskopie bei Verdacht auf Blaseninfiltration.

Röntgen Thorax: Übersicht in zwei Ebenen.

Gynäkologische Untersuchung bei Verdacht auf Infiltration von Vagina, Uterus, Adnexe.

Nachweis von Metastasen: Immunszintigraphie mit radioaktiv markiertem Anti-CEA [29]

Sphinktermanometrie vor intersphinktärer oder koloanaler Anastomose.

Ferner können die endorektale Ultrasonographie sowie die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT mit Phased-Array-Spule) durch Beurteilung der postoperativen Tumorfreiheit die weitere Behandlungsplanung unterstützen [11, 115].

### ***1.4.3 Chirurgische Verfahren***

Die chirurgische Therapie stellt einen Grundbaustein in der kurativen Behandlung des Rektumkarzinoms dar, der schon vor 150 Jahren erfolgreich gelegt wurde [134]. Sie ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Lokalbefund und Metastasennachweis. Grundlegendes Prinzip der klassischen Radikaloperationen ist die Entfernung des Primärtumors einschließlich 2-5 cm gesundem Darm nach proximal und distal mit seitlich tumorfreien Resektionsrändern. Der Tumor wird mit den versorgenden Gefäßen, dem zugehörigen Mesenterium einschließlich Lymphgefäßen und -knoten, sowie unter Mitnahme der infiltrierten Nachbarorgane entfernt – als sogenannte En-bloc-Resektion. Bei jedem möglichen Verfahren gilt der Vermeidung einer perioperativen lokalen und systemischen Tumorzellverschleppung die oberste Priorität. Ebenso wichtig ist die Vermeidung eines intraoperativen Tumoreintrisses („No-touch-Technik“ nach Turnboie). Zwei Operationsverfahren bieten sich als Standard an [60, 145, 148]:

Die „*anteriore Rektumresektion*“ entstand aus dem Bemühen, dem Patienten eine Beeinträchtigung der Kontinenzfunktion zu ersparen. Bei dieser Operation wird der tumortragende Teil des Rektum mit einer distalen Sicherheitszone von 5 cm entfernt und eine neue End-zu-End-Verbindung zwischen hohem Enddarm und Anus hergestellt. Jedoch können Tumoren, die weniger als 5 cm oberhalb der analen Haut-Schleimhaut-Grenze liegen, schwieriger durch eine kontinenzerhaltende Operation therapiert werden. Das gelingt in seltenen Ausnahmen. Dazu gehören Karzinome in frühen Stadien, die näher als 5 cm am Anus liegen, aber durch zirkuläre Klammernahtgeräte oder perianale Anastomosentechnik operierbar sind. Liegt die neugeschaffene Anastomose unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte, wird von „tiefer anteriorer Resektion“ gesprochen.

Ist durch Tumorgröße (T 3/4) und Anusnähe eine Resektion mit mindestens 4-5 cm Sicherheitsabstand zur Linea anocutanea nicht durchführbar, läßt sich die „*abdominoperineale Rektumexstirpation*“ anwenden. Dabei wird im Allgemeinen das gesamte Rektum herausgenommen, der Enddarmausgang blind verschlossen und ein endständiger Anus praeter sigmoidalis angelegt.

Besteht der Plan zu einer adjuvanten Bestrahlungstherapie, kann der Operateur Maßnahmen zur Minimierung radiogener Komplikationen schon intraoperativ ergreifen,

z. B. die Verlagerung des Dünndarms aus dem kleinen Becken und eine Clipmarkierung des Primärtumorgebietes - insbesondere bei makroskopischen Tumorresten.

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Resektionslinien kann zur R0/R1-Differenzierung durchgeführt werden, Biopsien sind aufgrund möglicher Tumorzell dissemination zu vermeiden.

Möglichkeiten der begrenzt lokalen Therapie finden eher bei inoperablen Patienten mit sehr oberflächlichen und hoch differenzierten Tumoren im Stadium T1 – T2 N0 M0 oder palliativ zum Erhalt der Darmpassage ihre Anwendung. Diese „eingeschränkten Operationsverfahren“ unterliegen strenger Patientenselektion und bestehen aus lokaler Rektumwandresektion und endoskopischer Polypektomie zur Tumorentfernung oder aus Vereisung (Kryotherapie), Elektrokoagulation (Fulguration) und Laserchirurgie zur Tumordestruktion. Zu letzteren Verfahren stellen außerdem eine lokale kurative Radiotherapie mit extrakorporaler Bestrahlung und / oder eine interstitielle Therapie, bei der ein radioaktives Präparat in den Tumor implantiert wird, konkurrierende Alternativen dar.

Den chirurgischen Verfahren der neunziger Jahre wie der koloanal Anastomose, der Kolon-Pouch-analen Anastomose mit Reservoirvergrößerung des Neorektums und der totalen Mesorektumexzision sowie der erweiterten Lymphadenektomie konnte in den Daten des vorliegenden Untersuchungszeitraums noch keine Rechnung getragen werden [148].

Die Resektion solitärer oder auf einen Lappen begrenzter Leber- und Lungenmetastasen kann bei kurativer Zielsetzung ebenfalls durchgeführt werden. In diese Untersuchung wurden jedoch Patienten, deren Metastasen vor der Operation bereits bekannt waren, nicht eingeschlossen.

Bei hochgradig stenosierendem Rektumkarzinom sollte aufgrund erschwerter prätherapeutischer Untersuchungsbedingungen intraoperativ der restliche Darm palpatorisch oder endoskopisch abgeklärt werden. Ferner empfiehlt sich postoperativ eine Koloskopie innerhalb der nächsten drei Monate.

### **1.4.3.1 Komplikationen nach chirurgischer Therapie**

Frühkomplikationen: mehrtägige Blasenatonie, neurogene Blasenentleerungsstörung.



Spätkomplikationen: narbige Anastomosenstenosen, Anastomoseninsuffizienz, Darmentleerungsstörungen, Inkontinenz, Verlust der Sexualfunktionen, Lokalrezidiv [60, 69, 142, 148].

### **1.4.4 Bestrahlung**

#### **1.4.4.1 Geschichte**

Am 18.11.1895 entdeckte *Wilhelm Conrad Röntgen* die „X-Strahlen“ und löste mit den von ihm erkannten Eigenschaften der Röntgenstrahlen in den folgenden 100 Jahren eine Welle von Anwendungsmöglichkeiten aus. Schon vier Jahre nach seiner Entdeckung behandelten *T. Sjögren* und *B. Stenbeck* erfolgreich ein Plattenepithelkarzinom der Haut und nach weiteren vier Jahren berichtete der Hamburger Radiologe *H. Albers-Schöneberg* die ersten Erfahrungen über die unterschiedliche Strahlensensibilität der Gewebe. Die Erkenntnis, daß Zellkerne strahlenempfindlicher sind als das Zytoplasma, veröffentlichten 1911 *Oskar und Günther Hertwig*. Daraufhin war die rasante Entwicklung der medizinischen Radiologie nicht mehr aufzuhalten. Frühzeitig (1913) entwickelte *H. Meyer* die Pendelbestrahlung und ein Jahr später konnte die Vollrotationsbestrahlung von *E. Pohl* verwirklicht werden. Die erste Schichtuntersuchung wurde 1922 in Frankreich und der erste Hochfrequenz-Linearbeschleuniger in den dreißiger Jahren von *R. Wideröe* entwickelt. Als 1941 das Betatron von *D. W. Kerst* erbaut worden war, waren die frühen Grundlagen der heutigen Techniken geschaffen. Computertomographie, Kernspintomographie, Ultraschall und Bestrahlungstherapie innerer Tumoren gehören heute zum täglichen Ablauf im medizinischen Geschehen. *Wilhelm Conrad Röntgen* hatte selbst die Grundlagen zur Bestrahlungstherapie seiner späteren Erkrankung gelegt: als er 1923 an Darmkrebs verstarb, war ihm der heutige Nutzen jedoch noch verwehrt. [133]

#### **1.4.4.2 Grundlagen**

##### **1.4.4.2.1 Ionisierende Strahlen**

Die Strahlentherapie bedient sich ionisierender Strahlen, um den Untergang von Tumorzellen herbeizuführen. Das bedeutet, sie bedient sich einer Strahlenart, die in der Lage ist, Elektronen aus den Hüllen von Atomen einer durchstrahlten Materie

herauszulösen. Um das Rektumkarzinom in seiner tiefen, inneren Körperposition erreichen zu können, werden Strahlen mit hoher Energie - im Falle des Rektumkarzinoms ultraharte Röntgenstrahlen und Gammastrahlen - zur Therapie verwandt. Diese Strahlen, auch Photonenstrahlen genannt, bestehen aus Teilchen ohne Ruhemasse und ohne Ladung, sie sind demgemäß elektromagnetische Wellenstrahlen. Bei der Durchstrahlung von Materie können jedoch nur geladene Teilchen eine elektrische Wechselwirkung mit den Hüllenelektronen der Materieatome eingehen, also eine Ionisation bewirken. Die ungeladenen Photonenstrahlen sind folglich nur auf Umwegen ionisierend tätig: Sie setzen bei der Durchstrahlung Prozesse in Gang, bei denen sie zuerst ihre Energie auf geladene Teilchen der Materie übertragen. Nur diese geladenen Sekundärteilchen können mit der übernommenen Energie der Photonenstrahlen ein Elektron aus der Hülle eines Materieatoms herauslösen. Ultraharte Röntgen- und Gammastrahlen wirken dementsprechend indirekt ionisierend [84, 96, 103, 104, 129].

### ***1.4.4.2 Physikalische, chemische und biologische Wirkphasen ionisierender Strahlen***

Die *physikalischen* Interaktionen zwischen Gewebe und Strahlen vollziehen sich innerhalb von Bruchteilen einer millionstel Sekunde. Zu ihnen zählen die Ionisation (*siehe Kapitel 1.4.4.2.1*) und die Anregung, bei welcher durch Energieabgabe eines geladenen Teilchens Elektronen eines Materieatoms aus tieferen Schalen in höhere Umlaufbahnen gehoben werden. Durch ionisierende Vorgänge können aus ihrer Hülle geschleuderte Elektronen bei ausreichender Energie ebenfalls Anregungen bewirken. Es besteht auch die Möglichkeit, weitere Ionisationen auf dem Weg der Elektronen – vorwiegend in Strahlenrichtung - mit einer Erhöhung der Strahlendosis zu erzielen (Aufbaueffekt). Jede Zelle erfährt innerhalb einer therapeutischen Tagesdosis somit tausende Ionisationen.

*Chemisch* entstehen durch die ionisierten oder angeregten Atome Bindungsbrüche und fixierte Veränderungen in biologisch wichtigen Molekülen. Der Bruch chemischer Verbindungen kann durch die Bildung freier, hoch reaktiver Radikale weitere Zerstörungen nach sich ziehen, jedoch auch Abfangreaktionen auslösen. Diese Phase endet schon wenige Sekunden nach der Bestrahlung.

Gleichzeitig beginnen enzymatische Reparaturprozesse, um die meisten chemischen Umwandlungen wiederherzustellen. Ist Wiederherstellung nicht möglich und die DNA von schwerwiegenden Veränderungen wie Basenschäden, Vernetzungen und Strangbrüchen, besonders in Kombination als Mehrfachschäden (= Bulky Lesions), betroffen, droht der Zelle entweder frühzeitig oder bei der Teilung der Untergang (bzw. eine Proliferationshemmung). Biochemische Vorgänge wie diese, die sich innerhalb vieler Stunden nach der Bestrahlung abspielen, und ihre zellulären Folgen bringen die eigentlichen Wirkungen der Tumortherapie hervor.

Zu den *biologischen* Folgen zählen Akut- und Spätfolgen sowie Mutationen, die sich schon Stunden nach der Bestrahlung oder auch erst Jahrzehnte später zeigen [84, 129].

### **1.4.4.2.3 Strahlenwirkung**

Die biologische Wirkung der Bestrahlung hängt von vielen Faktoren ab, die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher erläutert werden können. Entsprechend dem Therapieansatz verfolgt sie das Ziel, die Tumorzellzahl insbesondere der Stammzellen zu minimieren und ihre ungehemmte Proliferationsfähigkeit zu stoppen bzw. auszulöschen. Gleichzeitig sollen das umgebende Normalgewebe und seine Funktionen maximal geschont werden [84, 104].

### **1.4.4.3 Bestrahlungsgeräte**

Um ionisierende Strahlung zu erzeugen, bedarf es in der Fernbestrahlung (Teletherapie) hoher Energien und der entsprechenden technischen Ausrüstung. Die in der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms dieser Untersuchung benutzten Geräte werden nachfolgend kurz umrissen [84, 104, 129, 141].

#### **1.4.4.3.1 Teilchenbeschleuniger**

Sie bewerkstelligen die Strahlentherapie tiefliegender Tumoren durch Erzeugung von Elektronen und Bremsstrahlenphotonen. Die Teilchenbeschleuniger werden nach Form des Beschleunigungsvorganges unterschieden.

##### **1.4.4.3.1.1 Kreisbeschleuniger (Betatron, Prinzip von Kerst 1941)**

Elektromagnetische Felder beschleunigen in einer ringförmigen Vakuumröhre Elektronen, die von einer Kathode als Teilchenquelle ausgesandt werden. Bei jedem

Umlauf der Kreisbahn entsteht ein Energiezuwachs von 10 bis 100 eV. Die Elektronenenergie nach Beschleunigung kann bis zu 45 MeV betragen. Bei Elektronenbestrahlung werden die Elektronen nach Aufspreizung direkt aus dem Beschleunigungsgefäß zum Bestrahlungsfeld geleitet. Zur Erzeugung von Photonenstrahlen lenkt ein elektrisches Steuerfeld den Elektronenstrahl auf ein Bremstarget. Hier entstehen Bremsstrahlen, die als ultraharte Photonen das Betatron verlassen.

### *1.4.4.3.1.2 Linearbeschleuniger (Prinzip von Wideröe 1928/30)*

Von der Kathode ausgesandte Elektronen werden innerhalb eines evakuierten, geradlinigen Rohres durch ein elektromagnetisches, hochfrequentes Wechselfeld geführt. Eine Reihe von Ringkondensatoren im Beschleunigungsrohr übernehmen die Beschleunigung des Elektronenstrahls durch Erzeugung einer elektrischen Welle, bei der Energien bis 25 MeV auf den Strahl übertragen werden. Auch hier kann zur Nutzung von Bremsstrahlung ein Bremstarget eingeschoben werden bevor der Strahl auf das Patientenfeld gelenkt wird.

### **1.4.4.3.2 Telekobaltgerät (Co 60)**

In der Telegammatherapie wird zur Erzeugung ionisierender Strahlen das radioaktive Isotop Kobalt-60 eingesetzt, bei dessen Zerfall Gammastrahlen ausgesandt werden. Nach Neutroneneinfang wandelt sich zunächst Kobalt mit der Massenzahl 59 zu Kobalt 60 um. Die Halbwertszeit dieses Isotops beträgt 5,3 Jahre. Der Zerfall durchläuft die Abgabe eines Elektrons bei Umwandlung eines Neutrons zu einem Proton. Diese Elektronenabgabe ist zunächst Betastrahlung, woraufhin sich das so entstandene Element Nickel 60 unter Aussendung von strahlentherapeutisch genutzter Gammastrahlung mit Energien von 1,17 bis 1,33 MeV in das stabile Nickel mit der Ordnungszahl 28 verwandelt.

### **1.4.4.4 Behandlungsansatz und Bestrahlungskonzept**

Nach Typing und Staging des Tumors, genauer Diagnostik und Untersuchung des Patienten werden interdisziplinär die Weichen für eine Bestrahlungstherapie gestellt. Ihre Anwendung kann *primär* erfolgen als alleinige Radiatio ohne chirurgische

Behandlung oder sie kann die Chirurgie unterstützen: *neoadjuvant* als präoperative und *adjuvant* als postoperative Radiotherapie.

Ist der Behandlungsansatz *palliativ*, steht die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund. Die Radiatio findet dann ihren Einsatz in der Reduktion von Schmerzen durch Tumorverkleinerung, Funktionswiedergewinnung oder –erhaltung von Organen, besonders bei drohendem Darmverschluß. Sie kann eine Verminderung von Lymphabflußstörungen, neurologischen Ausfällen und Blutungen wie auch anderen tumorabhängigen Symptomen herbeiführen. In dieser Untersuchung galt der palliative Behandlungsansatz den Patienten mit Metastasen oder rezidivierender Tumorerkrankung vor erstmaliger Strahlentherapie und führte daher zum Ausschluß.

Beim *kurativem* Behandlungsansatz steht die Heilung als Ziel im Vordergrund, für die sich verschiedene *Bestrahlungskonzepte* anbieten: die präoperative wie auch postoperative Strahlentherapie oder beide Formen in Kombination. Die letzten Jahre zeigen zunehmend die *intraoperative* Radiotherapie (IORT) als weitere Chance zur Verknüpfung verschiedener Therapiewege [98]. In der vorliegenden Untersuchung konnten jedoch wegen mangelnder Patientenzahl zu dieser Behandlung noch keine Aussagen gewonnen werden. Der kurative Behandlungsansatz wurde in unserer Studie nicht mit einer kurativen R0-Operation gleichgesetzt, da auch R1- und R2- resezierte Patienten mit dem Ziel einer vollständigen Heilung therapiert wurden.

Die *präoperative* Bestrahlung strebt zum einen eine Verkleinerung und bessere Abgrenzung des Tumors für eine Operation im Gesunden sowie eine Tumorvernichtung an. Zum anderen soll sie die Zerstörung von bereits in die Nachbarschaft eingedrungenen Tumorausläufern erreichen, um die Lokalrezidivrate zu verringern. Weitere Intentionen sind die Verminderung einer intraoperativen Tumorzellverschleppung und die Devitalisierung der Primärtumorzellen, um bei einer Verschleppung das Auftreten von Metastasen zu minimieren. Die vor chirurgischem Eingriff noch bessere Oxygenierung des Gewebes könnte eine ausgiebigere Zellzerstörung erreichen, ferner eine geringere Komplikationsrate im Dünndarmbereich. Nachteile der präoperativen Radiatio sind erschwerte Indikationsstellung bei sehr

kleinen Tumoren oder bei Tumoren mit erst intraoperativer Aufdeckung von Metastasen. Ferner können sich die operativen Komplikationen potenzieren [54, 71, 127, 157, 162].

Die *postoperative* Radiotherapie kommt zur Vermeidung von lokalen, regionalen und systemischen Metastasen zum Einsatz. Indikationen sind insbesondere Tumorreste am Operationsort (nach R1- und R2-Resektion), große Karzinome und hohe Wahrscheinlichkeit einer regionären Tumorzellabsiedlung. Postoperativ ist die Patientenauswahl für die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung sowie die Anpassung der Bestrahlungsfelder- und dosis optimierter möglich. Nachteilig kann die notwendige Verlagerung des Dünndarms in das Bestrahlungsgebiet mit erhöhter Komplikationsrate sein, wenngleich die neueren Operationstechniken das Risiko zu verhindern suchen. Postoperativ kann sich ferner die geringere Strahlensensibilität durch Gewebshypoxie nachteilig auswirken [54, 104, 123, 124, 157, 162].

Eine *Kombination aus prä- und postoperativer Bestrahlung* soll die Vorteile der beiden Bestrahlungseinsätze verknüpfen. Jedoch kann sich mit steigender Bestrahlungsdosis das Risiko erhöhen, perioperative Komplikationen sowie Nebenwirkungen besonders der chronischen Form hervorzurufen.

Eine alleinige Strahlentherapie verspricht bei kurativer Zielsetzung nur Erfolg in Behandlung eines sehr kleinen Tumors ohne Metastasierung (z. B. T1 N0 M0).

### **1.4.4.5 Bestrahlungsplanung und Dosisverteilung**

Im engeren Sinne umfaßt die Bestrahlungsplanung die Lokalisation des Bestrahlungsvolumens und die Optimierung der Dosisverteilung [84, 96, 103, 104, 129].

#### **1.4.4.5.1 Bestrahlungsvolumina**

Die strahlentherapeutischen Behandlungsvolumina müssen sowohl Tumolvolumen, typisches und potentielles Tumorausbreitungsgebiet (onkologische Volumina) erfassen als auch Sicherheitsabstände und Risikoorgane berücksichtigen. Daher wurden

verschiedene Zielvolumina für einen Behandlungsplan entwickelt (nach ICRU-Report 50 von 1993 und der DIN-Norm 6814-8 von 1995 ref. in [84]):

Dem typischen Tumorausbreitungsgebiet entsprechend wird das *klinische Zielvolumen* als Tumorumfang mit 5 cm Sicherheitssaum festgelegt. Es umfaßt das Primärtumorgebiet mit Sicherheitssaum in der hinteren Beckenhälfte (Zielvolumen 1. Ordnung) einschließlich der pararektalen (Zielvolumen 2. Ordnung) und iliakalen Lymphknotenketten sowie das Sakrum unter Einschluß der Harnblasenhinterwand (Zielvolumen 3. Ordnung mit Abdominalhöhle einschließlich N3). Die ventrale Fläche des Kreuzbeins wird in einer Breite von 1,5 - 2 cm eingeschlossen, da dort häufig Rezidive entstehen.

Wird das *Planungszielvolumen* beschrieben, handelt es sich um eine Dimension, die das Zielvolumen mit einem weiteren Sicherheitssaum für Variationen und Ungenauigkeiten zum Inhalt hat.

Das *Behandlungsvolumen* erfaßt den Bereich, in dem die strahlentherapeutische Dosis wirkt. Es beinhaltet auch den *Risikobereich* als die Region, die nicht vom Tumor befallen und deren Bestrahlung unerwünscht ist. Das Normalgewebe des Risikobereiches muß als mögliche Region für Nebenwirkungen oder Spätfolgen durch die Strahlenbelastung besondere Beachtung finden. Die benachbarten Risikoorgane Dünndarm, Harnblase, Anus praeter naturalis und das Restkolon nach anteriorer Rektumresektion werden, soweit möglich, von jeglicher Bestrahlung freigehalten. Finden sich postoperativ fixierte Darmschlingen im kleinen Becken, die von der Bestrahlung erfaßt werden würden, kann eine operative Korrektur erfolgen.

Es gilt, das Zielvolumen und das Planungszielvolumen dem *Bestrahlungsvolumen*, welches Zielvolumen und Risikobereich umfaßt, möglichst genau anzugleichen.

Für die Zielvolumenfestlegung müssen verschiedene Untersuchungen die Voraussetzungen schaffen: CT, MRT oder Endosonographie des Beckens prä- und postoperativ, Kolon/Rektumkontrasteinlauf, Clipmarkierung des Tumorbetts, postoperative Darstellung des Dünndarms und postoperative Kenntnis über die Tumorausbreitung mit Lymphknotenbefall.

### **1.4.4.5.2 Bestrahlungsfeld**

Für das Rektumkarzinom liegt das *Bestrahlungsfeld* im kleinen Becken mit der Obergrenze bei LWK 5. Die Untergrenze schließt mit dem Beckenboden den Analkanal, nach abdominoperinealer Rektumexstirpation das Perineum mit ein. Der Verlauf der lateralen Grenzen entspricht einer Linie jeweils durch die Mitte des Pfannendaches, um eine Bestrahlung der präsakralen Lymphknoten sowie der Nodi lymphatici iliaci interni zu gewährleisten. Den vorderen Feldrand bildet die Harnblasenhinterwand, den dorsalen Feldrand das Kreuzbein.

Eine Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens auf das große Becken ist erforderlich bei einer Invasion des Tumors in die Blase, Prostata, Zervix oder Vagina. Dann liegen auch die Lymphknoten im Bereich der A. und V. iliaca externa im Bestrahlungsfeld. Eine Feldverkleinerung des Zielvolumens für einen Boost nach 45-50 Gy richtet sich auf das alleinige Primärtumorbett (Zielvolumen 1. Ordnung), welches nach intraoperativer Clipmarkierung leichter auffindbar ist.

Um unerwünschte Strahlenschäden zu vermeiden, sollte eine Bestrahlung des Anus oder des Anus praeter durch Ausgrenzung aus dem Zielvolumen verhindert werden.

Das Bestrahlungsfeld wird durch den Simulator auf den Patienten individuell eingestellt. Der Simulator besitzt ein Lichtfadenkreuz zur Zielmarkierung der Strahlenabgabe. Ferner werden die ermittelten Feldgrenzen beim Patienten farblich auf der Haut markiert und sodann bildlich dokumentiert.

### **1.4.4.5.3 Dosisverteilung und Rechnerplanung**

Die Bestrahlungsplanung folgt der Zielsetzung, eine möglichst hohe Homogenität der Dosis im Zielvolumen zu erreichen, bei gleichzeitig minimaler Strahlenbelastung der Risikoorgane. Aus diesem Grunde ist hinter dem Zielvolumen ein steiler Dosisabfall wünschenswert. Da charakteristischerweise bei energiereicher Photonenstrahlung mit steigender Strahlenergie die Streuvorgänge im Gewebe in Richtung des Primärstrahlenbündels verlaufen (*siehe Kapitel 1.4.4.2.2*) und sie dort eine Dosiserhöhung bewirken, findet sich innerhalb des Bestrahlungsfeldes ein gutes Dosisquerprofil. Am Feldrand zeigt sich nach dem Maximum der Dosis ein steiler Abfall, denn mit zunehmender Körpertiefe nimmt die Primärstrahlendosis ab und mit ihr die Auslösung von Sekundärelektronen. Der Feldrand für Photonenstrahlung ist



scharf im Gegensatz zu niedrigen Energien, die einen anderen Tiefendosisverlauf und flache, unscharfe Feldgrenzen aufzeigen. Nicht nur die Strahlenart bestimmt den Tiefendosisverlauf, sondern ebenso Feldgröße, Filterung, Körperinhomogenitäten und Bestrahlungstechnik. Um diese Faktoren optimal aufeinander abzustimmen, kann auch computergestützt ein Bestrahlungsplan erstellt werden. Dieser berechnet unter Einbeziehung anderer Datenträger wie z. B. CT, Simulator und Beschleuniger die Planungsvorgaben. Eine Simulation an Wasserphantomen oder Festkörperphantomen führt durch CT-gestützte Eingaben der bekannten Topographie des Patienten zu optimierten Daten. Die geplante Dosisverteilung am Patienten kann in Form einer Isodosenkarte ihre Darstellung finden. Dabei zeigt sich der Verlauf einer konstanten Energiedosis auf einer durchgehenden Linie, der Isodosenlinie. Die Linienwerte entsprechen Prozentzahlen bezogen auf die Maximaldosis. Die Maximaldosis ist der Referenzbereich, der mit dem zentralen Tumorsitz übereinstimmt. Eine 50%-Linie definiert auf der Strahleneintrittsseite die Feldgröße. Neuere Möglichkeiten der computergesteuerten Dosisvariation und Kollimatorbewegung während der Bestrahlungsphasen fanden in den vorliegenden Daten noch keinen Niederschlag [22].

#### ***1.4.4.5.4 Optimierung der Dosisverteilung***

Eine Beurteilung des Bestrahlungsplanes und seine Optimierung können als Häufigkeitsverteilungen der Dosisverteilungen für Zielvolumen und Risikobereich erstellt werden. Diese Dosis-Volumen-Histogramme ermöglichen die Abschätzung der möglichst hohen Tumorvernichtungswahrscheinlichkeit und der möglichst niedrigen Normalgewebsbelastung.

#### ***1.4.4.5.5 Bestrahlungstechniken***

Einen der wichtigsten Parameter zur Bestimmung der Dosisverteilung im Gewebe und Reduzierung der Oberflächendosis bilden die Bestrahlungstechniken. Es wurden vom Einzelstehfeld über die Mehrfelderbestrahlung bis zur Bewegungsbestrahlung die verschiedenen Techniken den individuellen Verhältnissen des Patienten angepaßt. Die *Einzelstehfeldbestrahlung* (pa = posterior anteriore Strahlungsrichtung) eignet sich eher für die oberflächlich zu bestrahlenden Tumorausläufer wie z. B. Lymphknoten, da eine Selektivität des tiefergelegenen Karzinoms wegen hoher Belastung der oberen Schichten nicht gewährleistet ist. Bei der *Gegenfeldmethode* erreichen zwei

opponierende Felder (appa) im Vergleich zum Stehfeld eine homogenere Bestrahlung des Zielvolumens und durch Steigerung der Strahlenenergie höhere Volumendosen. Die größtmögliche Schonung des umliegenden Gewebes wird durch eine Einstrahlung über drei oder vier Felder erwirkt. In der *Vier-Felder-Box* mit ventrodorsal und lateral je zwei gegenüberliegenden Feldern oder auch in der Kreuzfeuerbestrahlung durch die Abwinkelung der Zentralstrahlachsen gegeneinander richtet sich das Dosismaximum auf das Zielvolumen. So findet sich außerhalb des Isozentrums ein steiler Dosisabfall. Als Sonderform der Mehrfeldbestrahlung bewegt sich bei Bewegungsbestrahlungen die Strahlenquelle auf einer Kreis- oder Pendelbahn um den Patienten, um die Risikoorganbelastung weiter zu minimieren. Auch die Kombination verschiedener Bestrahlungsmethoden bietet sich an, z. B. in der Aufsättigung des Zielvolumens durch einen Boost zur Dosisverstärkung auf einen gesonderten Bereich je nach Tumorstadium und möglichem Resttumor [84, 96, 104, 129].

### **1.4.4.6 Fraktionierung und Bestrahlungsdosis**

#### ***1.4.4.6.1 Fraktionierung***

Die Aufteilung der Strahlendosis auf mehrere Bestrahlungssitzungen kann in der Strahlentherapie die therapeutische Breite wesentlich erweitern:

Nach einem einzelnen Strahleninsult fällt die Erholungsdauer des Normalgewebes kürzer aus als die der meisten Tumorzellen. Diese Entdeckung wird in der Aufteilung der Bestrahlungsdosis auf kleinere Einheiten genutzt: regelmäßige Bestrahlungspausen führen zur schnelleren Erholung des Normalgewebes als der Tumorzellen. Sie können somit eine bessere Schonung der Risikoorgane erzielen. Klinisch erprobt führt die *Fraktionierung* tatsächlich zu einer Zunahme der Toleranzdosis. Leider nutzt das Tumorgewebe die Strahlenunterbrechungen ebenfalls zur Regeneration in geringem Ausmaß. Dem müssen einige Faktoren der Fraktionierung Rechnung tragen: Es verlängert sich die Gesamtbehandlungsdauer und es erhöht sich die notwendige Gesamtdosis zur Tumorvernichtung. Die Gesamtdosis ist jedoch aufgrund der Strahlennebenwirkungen nicht unbegrenzt erhöhbar. Um den optimalen Weg zu finden, werden die Tumorheilungskurve und die Gewebeschädigungskurve errechnet: sie zeigen beide einen sigmoidförmigen Anstieg. Die optimale Bestrahlungsdosis stellt sich mathematisch dann als knieartige Kurve zwischen den Sigmoidalverläufen dar.

#### **1.4.4.6.2 Bestrahlungsdosis**

Für die präoperative Bestrahlung wird in unserem Untersuchungszeitraum eine Zielvolumendosis von 15 bis 30 Gy ermittelt mit einer Fraktionierung von 1,8 – 2,0 Gy pro Tag, 5 x in der Woche appliziert. Bei dieser Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Wochen kann für inoperable Karzinome durch Verkleinerung (Downstaging) eine Operabilität erzielt werden. Kleinere Tumoren der Stadien T1 bis T3 können durch präoperative Bestrahlung mit 20-30 Gy verkleinert oder seltener auch beseitigt werden. Bei gleicher Einzeldosisverteilung wird in der postoperativen Bestrahlung eine Gesamtdosis von 50 bis 55 Gy angestrebt über einen Zeitraum von annähernd 6 Wochen. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer kann die Ausprägung der akuten Strahlennebenwirkungen massiv verstärken und eine Erhöhung der Einzeldosen pro Fraktion kann die Schädigungen der langsamer proliferierenden Normalgewebe ausweiten [84, 96, 103, 104, 129].

#### **1.4.4.7 Serienteilung und Bestrahlungszeitpunkt**

##### **1.4.4.7.1 Serienteilung**

Verminderung zwischenzeitlichen Neuwachstums der lokalen Tumormasse bedeutet für die Therapie, die Gesamtbehandlungsdauer möglichst kurz zu halten. Die Strahlenreaktionen des gesunden Gewebes können jedoch eine Unterbrechung der Bestrahlungsreihe notwendig machen. Um eine reaktive verstärkte Tumorzellproliferation gering zu halten, aber dem Normalgewebe ausreichend Zeit für eine Repopulierung zu lassen wird eine Aufspaltung (*split course*) der Radiotherapie frühzeitig bei 20 bis 25 Gy vorgenommen. In der Bestrahlungsserie nach der Unterbrechung wird zum Ausgleich des Wirkverlustes eine entsprechende Dosiserhöhung angestrebt. Im kurativen Therapieansatz übersteigen Einzeldosen nicht 2,5 Gy, denn inakzeptable Spätfolgen des gesunden Gewebes würden den Therapieerfolg gefährden [84, 96, 103, 129].

##### **1.4.4.7.2 Bestrahlungszeitpunkt**

Der Zeitraum zwischen Radiotherapie und Operation soll dem Patienten eine ausreichende Erholungsphase von akuten Therapiekomplikationen einräumen und dem

Tumor eine möglichst geringe Zuwachszeit lassen. Nach präoperativer Bestrahlung liegt die chirurgische Behandlung möglichst anschließend an die zweite folgende Woche, sobald Bestrahlungsfelder und Patientenverfassung es zulassen. Zur optimalen Verkleinerung von großen Tumoren beginnt das operative Vorgehen bis 4 Wochen nach Radiatio.

Eine postoperative Bestrahlung setzt vorzugsweise im Anschluß an die ersten 5-6 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff ein. Somit wird eine gute Wundheilung ermöglicht und gleichzeitig nicht übermäßig Zeit einer erneuten Tumortätigkeit geschenkt.

Für prä- und postoperative Kombinationsbestrahlungen gilt eine strenge Indikationsstellung: Kaum vermeidbar stellen sich nach der Operation einige Veränderungen im Bestrahlungsgebiet ein, die besonders die langsam proliferierenden Gewebe betreffen: Herabsetzung der Durchblutung, Skelettierung von Gefäßen, Nerven und Organanteilen, sekundäre Wundheilungen und Abzedierungen sind die Folgen. Angestrebt werden die Bestrahlungszeitpunkte, welche den nicht kombinierten Therapieregimen vorgegeben sind.

Insgesamt gilt: Eine ideale Einhaltung der einzelnen Therapiezeiträume muß in allen Bestrahlungskonzepten der individuellen körperlichen und seelischen Verfassung des Patienten angepaßt werden.

[84, 96, 103, 129]

### **1.4.4.8 Lagerung und supportive Maßnahmen**

#### ***1.4.4.8.1 Lagerung***

Reproduzierbarkeit der Bestrahlungsdurchführung und Schonung der Dünndarmschlingen werden bei der Patientenlagerung besonders beachtet. Nach abdominoperinealer Rektumexstirpation besteht eine höhere Gefahr der Mitbestrahlung des Dünndarms, dessen Schlingen am Beckenboden fixiert sein können. Durch eine gefüllte Harnblase bei Radiatio können diese Schlingen aus dem Zielvolumen verdrängt werden. Nach kontinenserhaltender, tief anteriorer Resektion findet der Dünndarm im kleinen Becken weniger Platz und bietet eine geringere Angriffsfläche in der Bestrahlung. Sowohl Rückenlagerung als auch Bauchlagerung werden individuell für die Patienten festgelegt, die Hände liegen auf der Brust oder über dem Kopf. Um die

bestrahlungsinduzierten Komplikationen für die postoperative Bestrahlung weiter zu minimieren, empfiehlt Kölbl [91] die Reduktion des Bestrahlungsvolumens und der Gesamtdosis für Risikoorgane durch Bauchlagerung des Patienten. Das Zielvolumen wird auf der Haut des Patienten eingezeichnet und das Becken des Patienten in der Lagerung leicht angehoben oder der Kopf etwas tiefer gelegt.

### **1.4.4.8.2 Supportive Maßnahmen**

Als Begleitbehandlung im Bestrahlungszeitraum soll die Abwehrlage und „Reaktionsfähigkeit“ des Patienten unterstützt werden [129] durch:

- Unterstützung und Verbesserung der physiologischen Körperfunktionen
- Bekämpfung der radiogenen Allgemeinreaktionen
- Pflege und Beobachtung der Strahlenein- und -austrittspforten
- Therapie von Anämien
- Schmerzbekämpfung
- Mitbehandlung nicht tumoröser Leiden

Akute Strahlenreaktionen wie Proktitis, Zystitis und Hautreaktionen werden, da zuweilen nicht vermeidbar, sofort behandelt und für den Patienten erträglich gestaltet.

### **1.4.4.9 Unerwünschte Strahlenfolgen und Kontraindikationen**

#### **1.4.4.9.1 Unerwünschte Strahlenfolgen**

Durch das Proliferationsverhalten der Normalgewebszellen können die Nebenwirkungen der Strahlentherapie in akute und chronische Strahlenfolgen eingeteilt werden.

*Akut* reagierende und schnell proliferierende Gewebe zeigen in Minuten bis Tagen nach der Radiatio Reaktionen, die einer sterilen Entzündung entsprechen und auf der Inaktivierung der Stammzellen des Gewebes beruhen [84]. Dazu zählen aus den hochstrahlensensiblen Zellsystemen in erster Linie die Schädigungen der Schleimhaut-Krypten des Dünndarms mit Ödem, erhöhter Schleimsekretion und nachfolgenden Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt sowie der resorptiven Fähigkeiten. Symptome sind Übelkeit und Diarrhöen, die durch ballaststoffarme Ernährung und

erforderlichenfalls durch Gabe von Loperamid und Enzympräparaten behandelt werden können. Unter den mäßig strahlensensiblen Zellsystemen finden sich besonders an der Haut ein Früherythem mit Hyperämie und z. T. nässenden Epitheldefekten im Bestrahlungsfeld, welche sich in bestrahlungsfreien Intervallen durch neue Epithelisierung von den Randzonen aus regenerieren. Auch Zystitiden zeigen sich unter anderem als akute Strahlenfolgen. All diese Störungen des physiologischen Zellumsatzes zeichnen sich meist durch Reversibilität aus, stellen nicht die unmittelbare Ursache der Spätfolgen dar und sistieren innerhalb der nächsten Tage oder Therapiewochen.

*Spät* reagierende Gewebe besitzen ein hohes Reparaturvermögen für subletale Strahlenschäden, aber eine geringe Repopulierungs- und Proliferationsaktivität. Werden sie durch radiogene Strahlen verletzt, treten die Symptome erst Monate oder Jahre nach der Radiotherapie auf. Bei der Bestrahlung des Beckens kann z. B. das Endothel der den Dickdarm versorgenden kleinen Gefäße durch hohe Einzeldosen beschädigt werden und zu Symptomen wie Tenesmen, Schmerzen und Diarrhöen mit Blut- und Schleimabgang führen. Ihre Therapie wird individuell und nach Schwere der Symptomatik aus schlackenarmer Kost, lindernden Einläufen als auch Gabe von Spasmolytika, Antibiotika und Sulfasalazine gewählt [17, 86]. Durch vorausgegangene abdominale Eingriffe, Entzündungen und Darmerkrankungen kann das Risiko radiogener Strahlenfolgen im Darm ansteigen, welche sich erst nach Monaten bis Jahren zurückbilden. Stenotische Veränderungen, Fistelungen und Blutungen können im letzten Schritt operative Maßnahmen erfordern [30]. Dem Verlust von Parenchymzellen langsam proliferierender Gewebe entstammen chronische Strahlenschäden wie Proktitis, teils anhaltend sezernierende Sakralfisteln und De- oder Hyperpigmentierungen der Haut im Bereich des Bestrahlungsfeldes. Wegen des langen Bestehens derartiger Strahlenfolgen sind dauerhafte Pflege und intensive Nachbeobachtung notwendig.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Nebenwirkungen als akut eingestuft, die während des Bestrahlungszeitraumes oder in den nachfolgenden 90 Tagen auftraten und nicht länger als zwei Wochen bestehen blieben. Als chronische Nebeneffekte galten alle Symptome ab dem 91. Tag nach Strahlentherapie mit längerem Bestehen der

Beschwerden. Eine Ordnung der Strahlenfolgen nach Schweregraden wurde aus der Dokumentation übernommen und ebenfalls den Common Toxicity Criteria (CTC) untergeordnet. Diese Systematik wurde von verschiedenen onkologischen Fachgruppen des In- und Auslandes zusammengetragen und zu einer umfassenden Klassifikation zur Dokumentation von Nebenwirkungen durch zahlreiche Arbeitsgemeinschaften ergänzt [150].

### ***1.4.4.9.2 Kontraindikationen***

Eine Bestrahlungstherapie ist bei außergewöhnlichen Problemen im Bestrahlungsbereich oder postoperativen Komplikationen nicht indiziert. Erhebliche Begleiterkrankungen sowie unzureichender Ernährungs- und Allgemeinzustand des Patienten lassen eine Radiatio nicht zu.

### ***1.4.5 Chemotherapie***

Da die chemotherapeutische Behandlung als Ausschlußkriterium dieser Untersuchung gilt, um die Radiotherapie alleinig im Zusammenhang mit operativen Verfahren beobachten zu können, wird hierauf weniger detailliert eingegangen.

Eine chemotherapeutische Behandlung des Rektumkarzinoms als Primärtherapie ist eher selten anzutreffen. Als adjuvante Therapie ergänzt sie chirurgische wie auch radiotherapeutische Verfahren. Die häufigste Verwendung findet das Zytostatikum 5-Fluoruracil teils in Kombination mit Folinsäure zur Modulation des Zytostatikums. In der adjuvanten Radiochemotherapie wird 5-Fluoruracil prä- und / oder postoperativ während der Bestrahlungszeiträume in festgelegten Mehrtageszyklen verabreicht. Die simultane Chemotherapie zur Radiatio soll nicht nur die lokale Wirkung der Bestrahlung verstärken, sondern zugleich disseminierte Mikrometastasen vernichten, um eine Verbesserung der Überlebensraten zu erreichen [81, 128, 137].

### ***1.4.6 Behandlungsstrategien***

Die Behandlungsstrategien für das rektale Karzinom sind durch die Kombination der verschiedenen Therapiemöglichkeiten untereinander erweitert worden. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich folgende Behandlungswege:

#### ***1.4.6.1.1 Primäre Strategien***

Alleinige Radiotherapie

#### ***1.4.6.1.2 Adjuvante Strategien***

Präoperative Bestrahlung und Operation

Postoperative Bestrahlung und Operation

Präoperative und postoperative Bestrahlung mit Operation

Die Kombination mit chemotherapeutischen Maßnahmen als Ersttherapie wurde in dieser Studie nicht behandelt. Intraoperative Radiatio in Verbindung mit prä- sowie postoperativer Bestrahlung fand in den ausgewerteten Datenzeiträumen noch keinen Niederschlag und wurde daher hier nicht aufgeführt.

### ***1.4.7 Therapieansprechen***

#### **1.4.7.1 Nachsorge**

Die Nachsorge stellt den wichtigsten Schritt zur Früherkennung eines erneuten Tumorwachstums dar und soll den Patienten in seiner Nachbehandlungszeit intensiv begleiten. Lokale Rezidive treten in den ersten 24 Monaten nach Primärbehandlung gehäuft auf, woraufhin die Nachsorge in dieser Zeitspanne besonders umfassend ist. Durch frühzeitigen Rezidivnachweis können in Einzelfällen Nachbehandlungen mit kurativem Ansatz erreicht werden. Im Zeitraum der vorliegenden Datenauswahl ist die Nachsorge entsprechend den möglichen Untersuchungsverfahren dieser Jahre in etwa nach folgendem Schema [47] durchgeführt worden, falls keine unvorhergesehenen Beschwerden auftraten:

Klinische Untersuchung, BKS, kleines Blutbild, CEA und ggf. weitere Tumormarker, Sonographie der Leber, Rektosigmoidoskopie bei Sphinktererhalt und eingeschränkten Verfahren: alle drei Monate im ersten und zweiten Jahr, dann alle sechs Monate im dritten und vierten Jahr, danach jährlich.

CT Becken und Röntgen-Thorax: alle sechs Monate im ersten bis zum vierten Jahr, danach jährlich.



Koloskopie einige Monate postoperativ: ab Normalbefund nach totaler Koloskopie Wiederholung alle drei Jahre.

Die Nachsorgeintervalle können ab dem dritten postoperativen Jahr auf sechs Monate, ab dem sechsten Jahr auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Weiterhin wird dem Patienten empfohlen, zeitlebens alle drei Jahre eine komplette Kolondiagnostik durchführen zu lassen, denn das Risiko einer erneuten Adenom- oder Karzinomerkrankung nach einmaligem Auftreten eines Rektumkarzinoms bleibt erhöht. Die heutigen Nachsorgeuntersuchungen können durch die Endosonographie sowie Magnetresonanztomographie und weitere Verfahren sehr exakt durchgeführt werden. Eine frühere Rezidiverkennung und ihre kurative Behandlung läßt somit bessere Prognosen erwarten.

Außerhalb der Universitätsklinik durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen wurden durch die Befundübermittlung der weiterbehandelnden Ärzte an die Radioonkologische Abteilung in unserem Datenbogen ergänzt.

### **1.4.7.2 Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungszeit definierte sich als Zeitraum zwischen dem letzten Tag der Primärtherapie und dem Tag der letztmaligen Patientenuntersuchung, welche durch die Nachsorgeintervalle bestimmt wurden. Die letzten Untersuchungsdaten sollten möglichst in der Universitätsklinik Münster als behandelnde Klinik durchgeführt worden sein, ansonsten durch ausführliche Dokumentation der weiterbehandelnden Ärzte ergänzt werden. Wurde die Nachbeobachtungszeit nach zehn Jahren Nachsorge ohne jeglichen Hinweis auf ein Tumorrezidiv beendet, galt der Patient als geheilt.

#### **1.4.7.2.1 Tumorfreiheit**

Konnte das Bestehen eines verbliebenen oder erneut aufgetretenen Karzinoms, seiner Ausläufer oder jeglicher Metastasen durch radiologische, chirurgische, endoskopische oder sonographische Diagnostik oder eventuell durch pathologische Diagnostik nach Versterben des Patienten nicht nachgewiesen werden, galt der Befund als tumorfrei. Diese Definition behielt auch bei Verdacht auf erneutes, neoplastisches Wachstum durch Symptomatik, Tumormarkeranstieg oder Zustandsverschlechterung des Patienten

ihre Gültigkeit: wenn keine anderen Anhalte eine Tumorprogression sichern konnten, wurde der Patient als tumorfrei eingestuft.

### **1.4.7.3 Tumormarker**

#### **1.4.7.3.1 CEA**

Das Carcinoembryonale Antigen (*CEA*) ist ein normaler Bestandteil der kolorektalen Schleimhaut und anderer Epithelien. Der Median der Serumkonzentrationen liegt bei älteren Menschen und Rauchern höher und ist als biologisches Merkmal einer Neoplasie nur im Erwachsenenalter aussagekräftig [4, 135]. Normwerte liegen unter 5,0 µg/l [164], können jedoch bei entzündlichen Erkrankungen der Leber, der Lunge und des Gastrointestinaltraktes falsch-positive Erhöhungen zeigen [56, 72]. Die höchsten CEA-Gewebkonzentrationen finden sich in primären kolorektalen Karzinomen, in geringerem Ausmaß in Magen-, Mamma- und Bronchialkarzinomen [170]. Fortgeschrittenere Tumorstadien zeigen prozentual häufigere und höhere Konzentrationen CEA an. Die diagnostische Sensitivität reicht für Screeninguntersuchungen nicht aus, für präoperativ prognostische Aussagen kann sie jedoch herangezogen werden. Ab sechs bis acht Wochen postoperativ ist die CEA-Bestimmung die empfindlichste Methode zur nicht invasiven Verlaufskontrolle eines kolorektalen Karzinoms [164], wobei von der individuellen Basislinie ausgehend der progrediente Anstieg der CEA-Konzentrationen über mindestens zwei Monate hinweg beurteilt werden muß.

#### **1.4.7.3.2 CA 19-9**

Als normaler Bestandteil der Blutgruppensubstanz Lewis a finden sich physiologisch hohe Konzentrationen an Carbohydrate Antigen 19-9 (*CA 19-9*) bzw. GICA (Gastrointestinal Cancer Antigen) in Sekreten. Oberhalb des Referenzbereiches von 30 - 40 U/ml ist CA 19-9 also nur im Serum / Plasma und verwandten Körperflüssigkeiten pathologisch [164]. Trotz hoher Spezifität des Ca 19-9 für viele benigne Erkrankungen und einige Tumoren ist es weder ein tumor- noch organspezifisches Antigen. Die Hauptnutzung liegt in der Beobachtung von Pankreaskarzinomen, hepatobiliären Tumoren und Magenkarzinomen. Als Zweitmarker nach CEA zeigt CA 19-9 eine alleinige diagnostische Sensitivität von 26-60 % mit deutlicher Abhängigkeit

vom Tumorstadium. In Kombination erhöht sich die Sensitivität auf das Doppelte und soll auch als prognostischer Faktor verwendbar sein [77].

#### ***1.4.7.3.3 CA 125***

Das Carbohydrate Antigen 125 (*CA 125*) wird als ein normaler Bestandteil des Oberflächen-Epithels im weiblichen Genitaltrakt angesehen. Hauptbedeutung dieses Markers liegt in der Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms und als Zweitmarker beim Pankreaskarzinom. Für Gesunde ggf. Personen mit benignen Erkrankungen liegt die obere Referenzgrenze bei 35-65 U/ml. Im Bereich des kolorektalen Karzinoms werden diagnostische Sensivitäten von 20 – 39 % bei einem Entscheidungswert ab 35 U/ml [10, 88] beschrieben. Daher sind hier andere Marker zu bevorzugen.

#### ***1.4.7.3.4 CA 50 und andere Marker***

Es gibt einige weitere Tumormarker, deren erhöhte Werte unter anderem beim kolorektalen Karzinom festgestellt wurden. Dazu zählen auch CA 50, CA 195, CA 72-4, CA 242, TPA und TPS. Bei deutlich eingeschränkter Spezifität und auch Sensitivität können diese Marker die Aussagekraft von CEA-Werten kombiniert mit CA 19-9 nicht übertreffen [34, 101, 168]. In unserem Datenmaterial findet sich daher kaum ein Marker dieser Gruppe in konstanter Anwendung.

Sämtliche Markerwerte wurden ab Diagnosestellung, soweit vorhanden, erfaßt und für den Zeitraum nach Behandlungsbeginn beschrieben. Ein Tumormarkeranstieg wurde dann im Erfassungsbogen vermerkt, wenn der Basiswert des Patienten stetig (möglichst über zwei Nachsorgeuntersuchungen) und zunehmend überschritten wurde.

## **1.5 Sonderberechnung Bestrahlungsflächen**

### ***1.5.1 Definition Feldgröße***

Im eigentlichen Sinne ist die Feldgröße in der Strahlentherapie der Querschnitt des Strahlenkegels an der Stelle, wo die Strahlung auf den Körper trifft. Mit wachsender

Feldgröße nehmen die Raumdosis (Volumendosis), die Streustrahlung und daher auch die Oberflächendosis zu [113].

Die Berechnung der Bestrahlungsfelder erforderte individuell eine gesonderte Festlegung der zu analysierenden Feldgröße. Schon für einen einzelnen Patienten zeigten sich im Bestrahlungsserienverlauf unterschiedlich festgelegte Flächengrößen. Die Möglichkeit der Einstrahlung über mehrere Felder erschwerte zusätzlich die Vergleichbarkeit und führte zu einer kaum erfassbaren Masse an Daten. Daher wurden die verwandten Feldgrößen eines Patienten aufgelistet, das Flächenmaß eines jeden Feldes berechnet und anschließend nur das größte Feld in die Analyse aufgenommen.

Berechnung der runden Betatron-Bestrahlungsflächen nach der Formel für Kreisflächenberechnungen:

$$A = \pi \cdot r^2$$

Wobei A die zu berechnende Fläche und r den Kreisradius sowie  $\pi$  die Konstante phi darstellten.

Die Bestrahlungsfläche A bei rechteckigen Feldern mit den Seitenlängen a und b fand nach Berechnung der Flächeninhalte eines Rechtecks statt:

$$A = a \cdot b$$

Beispiel:

Patient X, Bestrahlung mit dem Linearbeschleuniger 10 MV über drei Felder:

**Tabelle 3: Berechnung der maximalen Feldgröße**

Feld-Nummer	Winkel	Feldgröße [mm]	Flächenmaß [mm]	Analysewert [mm]
I	0°	190 x 150	28500	28500
II	90°	195 x 130	25350	-
III	270°	195 x 130	25350	-

In den Ergebnissen wurde folglich nur die Feldgröße des Patienten analysiert, die ein einzelnes flächengrößtes Feld der gesamten Bestrahlungsfolge kennzeichnete. Der Menge weiterer Felder, der Dauer, Fraktionierung und Serieneinteilung der Radiatio wurden dabei keine Rechnung getragen.

### ***1.5.2 Definitionen der Gruppeneinteilung für Bestrahlungsflächen***

Zur besseren Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Feldgrößen wurden die Daten in drei Gruppen aufgeteilt. Da bei Bestrahlung mit dem Betatron die Feldgrößen konstant waren, wurden sämtliche Werte dieser Bestrahlungsart zunächst in einer Gruppe vereint. Die weitere Datenmenge wurde durch den Median der verbleibenden Flächengrößen in zwei weitere Gruppen geteilt.

Flächengröße bei *Betatronbestrahlung* = 15394 mm

Flächengrößen *außerhalb* der reinen Betatronbestrahlung reichten von 15600 mm bis 54000 mm

*Median* dieser Flächenmenge = 32550 mm

#### **1.5.2.1 Gruppe 1**

*Bestrahlungsgerät*: ausschließlich Betatron

*Flächengröße* = 15394 mm entsprechend der Bestrahlung eines Feldes durch das Betatron

Gruppen-*Median*, *Minimum* und *Maximum* = 15394 mm

*Patientenzahl*: 58 Patienten

#### **1.5.2.2 Gruppe 2**

*Bestrahlungsgerät*: Linearbeschleuniger, Telekobaltgerät, Kombination verschiedener Geräte

*Flächengröße* > Betatron 15394 mm und  $\leq$  Median der Nicht-Betatrongeräte (32550 mm)

Gruppen-*Median* = 28500 mm

*Minimum* = 15600 mm

*Maximum* = 32550 mm

*Patientenzahl*: 37 Patienten

### 1.5.2.3 Gruppe 3

*Bestrahlungsgerät:* Linearbeschleuniger, Telekobaltgerät, Kombination verschiedener Geräte

*Flächengröße* > Median der Nicht-Betatrongeräte = 32550 mm

*Gruppen-Median* = 38775 mm

*Minimum* = 33000 mm

*Maximum* = 54000 mm

*Patientenzahl:* 36 Patienten

### **1.6 Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist eine Analyse des Therapieerfolges beim strahlentherapeutisch und chirurgisch behandelten Patienten mit Rektumkarzinom. Die Daten entstammen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster und werden anhand radioonkologischer Kriterien ausgewertet. Die resultierenden Ergebnisse werden nach prognostischen Variablen analysiert und mit publizierten Daten verglichen. Diese retrospektive Studie soll vor dem akzeptierten Nutzen einer kombiniert zytotoxischen Chemotherapie den gesetzten Zeitraum im Hinblick auf die alleinig adjuvante und neoadjuvante Radiotherapie überprüfen. Sie will die verschiedenen Bestrahlungsansätze hinterfragen und Daten zur Analyse mit neuen Bestrahlungskonzepten anbieten.