

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Untersuchungszeitraum und Einschlusskriterien

In der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie - der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurden 503 Patienten mit Rektumkarzinom im *Zeitraum* vom 01.08.1980 bis 01.01.1995 strahlentherapeutisch behandelt, von denen 131 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien für die retrospektive Untersuchung bedingten eine Resektion und Tumorlage ausschließlich im Rektum, eine histologische Sicherung des Tumors jeder Tumordifferenzierung und ausreichende Behandlungsdokumentation. Jedes fernmetastasenfreie Tumorstadium der TNM-Klassifikation wurde in die Studie aufgenommen, ebenso Patienten jeglichen Alters und beiderlei Geschlechts.

Zum *Ausschluss* führten eine radiotherapeutische Anbehandlung außerhalb der Universitätskliniken und jede chemotherapeutische Zusatzbehandlung – ausgenommen im Rahmen einer späteren Rezidivbehandlung. Patienten mit Karzinomrezidiventwicklung oder bekannten Fernmetastasen vor erstmaliger Bestrahlung sowie diejenigen mit einer zweiten bösartigen Tumorerkrankung oder grenzwertig auf das Kolon ausgebreiteten Neoplasien fanden keine Aufnahme in die Untersuchung. Dazu zählten ebenfalls Patienten mit Analkarzinom. Wurde von einer Bestrahlung berichtet bei Patienten mit Rezidiv oder Fernmetastasen fand ein Ausschluss der Patientenakte statt. Daher beinhaltet die Untersuchung nur Fälle mit kurativer Intention.

Der initiale Status sollte durch körperliche und radiologische Untersuchung, Ultraschalldiagnostik und Biopsie erfaßt sein und wurde nach Tumorhistologie und –ausdehnung dokumentiert. Blutuntersuchungen sollten möglichst Blutbild, leberspezifische Enzyme und die Tumormarker *CEA* und *CA 19-9* enthalten, letztere wurden ab dem ersten Wert erfaßt.

In der Datenerfassung müssen 372 Patienten von 503 Fällen ausgeschlossen werden. Sie unterliegen den Ausschlußkriterien.

90 Pat.: Zeitgleich anderes Ca. od. grenzwertig auf Sigma / Kolon ausgebreitetes Ca.

229 Pat.: Rezidiv vor der Bestrahlungstherapie

46 Pat.: Patienten mit zusätzlicher Chemotherapie

2 Pat.: Teil der Bestrahlungstherapie in einer anderen Klinik durchgeführt vorgenommen

5 Pat.: Dateninformationen < 50 %

Das erfaßte *Gesamtkollektiv* aus 131 Patienten wird in kurativer Absicht behandelt und einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt.

2.1.2 Krankenblatterhebung und Erfassungsbogen

Die Daten wurden direkt den Krankenblättern der Universitätsklinik entnommen und teils durch Angaben der Einwohnermeldeämter sowie Hausärzte oder weiterbehandelnden Ärzte erweitert. Die Dokumentation fand auf einem Erfassungsbogen statt, dessen Daten dem Statistikprogramm zugeführt wurden.

Patientendaten

Name und Anschrift des Patienten:	Name und Anschrift des Hausarztes:
-----------------------------------	------------------------------------

Diagnose

Tumorart Rektumkarzinom: ja	nein = Ausschluß
Alter des Patienten bei der Diagnose [Jahre]:	

Tumorparameter

Histologie:					
Adenokarzinom	Rhabdomyosarkom		Transitionalzell-Ca		Andere Histologie
Grading:	G1	G2	G3	G4	
T-Stadium:	T1	T2	T3	T4	Tx
N-Stadium:	N0	N1	N2	N3	Nx
M-Stadium:	M0	M1 = Ausschluß			

Material und Methoden

Operation

Operationsart:		
Abd. Rektumexstirpation	Ant. Rektumresektion	Andere
Operationsdatum:		

Resektionsgrad

RO	R1	R2
----	----	----

Sonstige Vorbehandlung:

--

Bestrahlung

Datum des 1. Bestrahlungstages:			
Zeitdauer zwischen Bestrahlung und Operation			
Präoperative Radio bis OP [Tage]:			
OP bis postoperative Radio [Wochen]:			
Bestrahlungskonzept:			
Präoperativ	Postoperativ	Kombination	Anderes

Bestrahlungseinsatz

Neo/Adjuvant	Primär	Rezidiv	Rezidivausdehnung
--------------	--------	---------	-------------------

Bestrahlungsdaten

Bestrahlungsgerät:				
Betatron	Linearbeschleuniger	Telekobalt	Andere	
Bestrahlungstechnik:				
pa	appa	3-Felder	4-Felder-Box	Andere
Bestrahlungsfeld:				
Feldnummer	Feldgröße	Winkel	Weiteres	
Rechnerplan:	Computergestützt	Anders		

Zielvolumen:

--

Material und Methoden

Kleines Becken	Großes Becken	Andere Angaben
----------------	---------------	----------------

Dosis

Gesamtdosis [Gy]:	
Dosis bei Serienteilung [Gy]:	Boost-Dosis [Gy]:
Fraktionierung [pro Woche]:	ggf. pro Serie:

Remissionsgrad nach Erstbehandlung

CR	PR	NC	PD
----	----	----	----

Nebenwirkungen

Art der Nebenwirkungen:		
Auftreten:	Akut	Chronisch
Dauer [Tage bis Jahre nach Bestrahlungsbeginn]:		

Rezidiv

Dauer von Primärbehandlung bis Rezidiv-Nachweis [Monate] :			
Dauer von Rezidiv 1 zu Rezidiv 2 [Monate]:			
Lokalität / Ausdehnung:			
Tumormarkeranstieg			
Art des Markers:	Dauer von Erstbehandlung bis Markeranstieg [Monate]:		
Behandlung des Rezidivs:			
Radiatio ggf. mit Bestrahlungsdaten	Chirurgie	Chemotherapie	Anderes

Nachbehandlung

Dauer der Nachsorge bei Überleben [Monate]:

Tod

Datum des Todes:		
Todesursache:	Tod durch Rektumkarzinom	Andere Todesursache

Enddatenerfassung

Letzter Eintrag:	Letztes Follow-up:	Letzte Information:
------------------	--------------------	---------------------

Die Aufnahme des Operators als Variable wurde nach Durchsicht der Operationsberichte unterlassen, da über den großen Untersuchungszeitraum hinweg kein Operator zweimalig zu verzeichnen war.

2.2 Statistik

2.2.1 Signifikanzniveau

Die Signifikanzen wurden zugunsten der statistischen Aussagekraft definiert:

- $0,05 > p \geq 0,001$ schwache Signifikanz
- $0,001 > p \geq 0,0001$ Signifikanz
- $0,0001 > p \geq 0,0000\dots$ hohe Signifikanz

2.2.2 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung fand anhand des Statistikprogramms „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) for Windows, Release 5.0.2 (Jan 11 1993) statt [Copyright © SPSS Inc., 1989-1992].

2.2.2.1 Methode nach Kaplan / Meier

Die verschiedenen Überlebenszeiten sind mit Hilfe der *Kaplan-Meier-Methode* bestimmt worden [83], um die Wirksamkeit der therapeutischen Anwendungen besser beurteilen zu können.

So läßt sich die Überlebensrate für eine Zeitspanne t berechnen, die die Wahrscheinlichkeit angibt, diese Zeitspanne zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit wird als $P(t)$ bezeichnet, und ergibt sich als Ergebnis der Quotienten aus der Anzahl der Überlebenden (S_i) und der Zahl der Patienten (N_i) S_i/N_i aller Zeitspannen t_i , die kleiner oder gleich t sind. Wird zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitspannen t_i und $t_i + 1$ eine Zensierung durchgeführt, so ist $S_i = N_{i+1}$.

Finden jedoch Zensierungen statt, so ist N_{i+1} kleiner als S_i . Die folgende Formel beschreibt die oben beschriebene Rechnung:

$$P(t) = \Pi_{(i: t_i \leq t)} \cdot S_i / N_i$$

Das Zeichen Π beschreibt die Produktbildung und $(i: t_i \leq t)$ beschreibt die Menge von laufenden Nummern i , für welche das Produkt zu bilden ist, und zwar für alle, für die $t_i \leq t$ gilt.

2.2.2.2 Logrank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten (univariat)

Um die Überlebenszeiten von zwei oder mehreren Gruppen von Patienten vergleichen zu können, müssen die echten Überlebenszeiten aller Patienten zusammengetragen werden [25]. Für jede Zeitspanne t_i wird dann festgestellt, wie viele Patienten der Gruppe 1 nach dieser Zeitspanne verstorben sind (d_{i1}). Genauso wird für die Patienten der Gruppe 2 (d_{i2}) vorgegangen. Darüber hinaus notiert man auch die Patienten der beiden Gruppen, die diese Zeitspanne überlebt haben [S_{i1} (Patienten der Gruppe 1) und S_{i2} (Patienten der Gruppe 2)].

Aus den erhaltenen Daten lassen sich dann folgende Summen bilden:

$N_{i1} = d_{i1} + S_{i1}$ (Anzahl der Patienten der Gruppe 1, die während der Zeitspanne t_i unter Risiko standen)

$N_{i2} = d_{i2} + S_{i2}$ (Anzahl der Patienten der Gruppe 2, die während der Zeitspanne t_i unter Risiko standen)

$d_i = d_{i1} + d_{i2}$ (Gesamtzahl der Todesfälle in beiden Gruppen nach der Zeitspanne t_i)

$S_i = S_{i1} + S_{i2}$ (Gesamtzahl der Überlebenden in beiden Gruppen während der Zeitspanne t_i)

$N_i = N_{i1} + N_{i2}$ (Gesamtzahl der Patienten unter Risiko während der Zeitspanne t_i)

Die Ergebnisse lassen sich für jede Zeitspanne t_i aus einer der beiden Risikogruppen in der Tabelle darstellen. Unter der Prämisse, daß das Sterberisiko in beiden Gruppen gleich ist, ist die Anzahl der Todesfälle pro Zeitspanne t_i für die Gruppe j mit folgender Formel zu berechnen:

$$e_{ij} = N_{ij} d / N_i$$

In allen Gruppen werden d_{ij} und e_{ij} über alle Zeitpunkte t_i addiert und man erhält:

$$e_i = \sum e_{ij} \text{ und } d_j = \sum d_{ij}$$

Hierbei ist

- D_j die beobachtete Anzahl der Todesfälle in der Gruppe j
- E_j ebenfalls die erwartete Anzahl von Todesfällen in der Gruppe j , jedoch unter der Annahme, daß das Sterberisiko gleich ist.

2.2.2.3 Cox-Regression (multivariat)

Mit Hilfe der multivariaten Analyse läßt sich untersuchen, ob Variablen aus der univariaten Analyse unabhängig voneinander das Überleben beeinflussen [25]. So wird die angehäuften Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t unter dem Einfluß der unabhängigen Variablen x_1 bis x_n berechnet.

$$S(t) = S_0(t)^P$$

$S(t)$ stellt die basale Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t dar. Der Exponent P wird definiert durch:

$$P = e^{b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n}$$

Mit der multivariaten Analyse ist die Schätzung des Koeffizienten b_1 und b_n möglich. Wenn alle Koeffizienten null wären, hätte P den Wert eins. Das bedeutet, die basale Überlebenswahrscheinlichkeit würde z. B. durch Kovarianten nicht verändert. Negative Koeffizienten vergrößern die Überlebenswahrscheinlichkeit, positive verringern sie.

2.2.2.4 Relatives Risiko

Das relative Risiko stellt ein Verhältnis bedingter Wahrscheinlichkeiten dar, also eine Faktorgröße, um die exponierte Personen stärker gefährdet sind als nicht exponierte Personen [172]. Bezugnehmend auf die Überlebenszeiten können somit Faktoren beispielsweise für erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeiten ins Verhältnis gesetzt und ihre Wertigkeiten durch Angabe der Standardfehler analysiert werden.

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Ereignis E_2 eintritt, unter der Voraussetzung, daß ein anderes Ereignis E_1 bereits eingetreten ist, bezeichnet man als bedingte Wahrscheinlichkeit $P(E_2/E_1)$. Setzt man bedingte Wahrscheinlichkeiten ins Verhältnis, beispielsweise um den Faktor anzugeben, um den exponierte Personen stärker gefährdet sind als nicht exponierte Personen, ergibt sich das relative Risiko.

Beispiel: Exponierte Personen: präoperativ bestrahlte Patienten E_p

Nicht exponierte Personen: präoperativ nicht bestrahlte Patienten E_o

Auftreten eines Tumorrezidives T

$P(T/E_p)$

$P(T/E_o)$

2.2.3 Zeitdefinitionen und Zielkriterien

Die Dokumentation und Enddatenregistrierung der Patientendaten wurde durch Angaben der Einwohnermeldeämter sowie Hausärzte oder weiterbehandelnden Ärzte erweitert.

2.2.3.1 Überlebenszeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen werden Überlebenszeiten herangezogen. In diesem Zusammenhang versteht man unter einer Überlebenszeit nicht nur die Zeit bis zum Tod, sondern allgemein die Zeitspanne von einem festgesetzten *Anfangsdatum* bis zum Eintritt eines bestimmten *Endereignisses*. Dabei können auch mehrere Endereignisse vorgegeben werden. Die Überlebenszeit endet, sobald eines dieser Ereignisse oder die statistische *Zensierung* als erstes eintreten [61].

Zur gezielten Überprüfung unserer Patientendaten auf den Erfolg der Bestrahlungstherapie in der rektalen Karzinombehandlung werden verschiedene Überlebenszeiten in den Datensätzen berechnet.

Das *Anfangsdatum* wurde als erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie nach den Bestrahlungskonzepten definiert:

Bei Patienten mit alleiniger präoperativer Bestrahlung: 1. Tag der präoperativen Bestrahlung.

Bei Patienten mit alleiniger postoperativer Bestrahlung: Tag der Operation.

Bei Patienten mit prä- und postoperativer Bestrahlung: 1. Tag der präoperativen Bestrahlung .

2.2.3.1.1 Definitionen des Anfangsdatums und der Endereignisse für unterschiedliche Überlebenszeiten

Unspezifisches Überleben

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Todesdatum unabhängig der Todesursache

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum

Tumorspezifisches Überleben

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Todesdatum durch Tumortod

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum

Rezidivfreies Überleben

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Datum des Nachweises rezidivierenden Tumorwachstums unabhängig der Rezidivlokalisierung

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum ohne Rezidivnachweis
- Todesdatum durch Tumortod, falls kein vorheriger Rezidivnachweis besteht

Rezidivfreies Überleben innerhalb des Bestrahlungsfeldes

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Datum des Nachweises rezidivierenden Tumorwachstums innerhalb des Bestrahlungsfeldes unabhängig des Auftretens von Fernmetastasen

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum ohne Rezidivnachweis

Rezidivfreies Überleben ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Datum des Nachweises rezidivierenden Tumorwachstums innerhalb des Bestrahlungsfeldes ohne Nachweis anderer Metastasen

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum ohne Rezidivnachweis

Rezidivfreies Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Datum des Nachweises rezidivierenden Tumorwachstums außerhalb des Bestrahlungsfeldes unabhängig des Auftretens von Lokalrezidiven

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum ohne Rezidivnachweis

Rezidivfreies Überleben ausschließlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Anfangsdatum:

- Erster Behandlungstag der Primärtumorthherapie

Endereignis:

- Datum des Nachweises rezidivierenden Tumorwachstums außerhalb des Bestrahlungsfeldes ohne Nachweis anderer Metastasen

Zensierung:

- Letztes belegtes Lebenddatum ohne Rezidivnachweis

2.2.4 Therapieansprechen

2.2.4.1 Remission

Die Veränderung der Karzinomgröße in den ersten drei Monaten nach Primärtherapie wird in verschiedene Kategorien eingeteilt:

CR = complete remission: Völliger Rückgang der Neoplasie, kein Tumorgewebe mehr nachweisbar.

PR = partial remission: Tumolvolumen mehr als 50% verkleinert.

NC = no change: Keine Veränderung des Tumolvolumens oder Verkleinerung geringer als 50%.

PD = progressive disease: Keine Verringerung des Tumolvolumens, sondern fortschreitendes Wachstum.

Die Ermittlung dieser Daten findet zumeist durch radiologische, endoskopische Diagnostik und sonographische Untersuchungen statt und wird gegebenenfalls bei Verdacht auf erneute Progression durch Probenentnahme, Relaparaskopie oder *second-look* Operation erweitert. Eine standardisierte Vorgehensweise steht noch aus.

2.2.4.2 Tumorprogression: Lokalrezidiv, Fernmetastasen

Die Langzeitprognose der Patienten wird entscheidend durch das Auftreten von Lokal- oder Fernmetastasen beeinflusst. Ein Lokalrezidiv wurde dann als gesichert anerkannt, wenn nach Remission bzw. Stillstand der Erkrankung im Bereich des ehemaligen Tumorsitzes erneutes Wachstum durch radiologische insbesondere *CT*- oder *MRT*-Diagnostik, rektoskopische Probenentnahme, Relaparaskopie oder *second-look* Operation nachgewiesen werden konnte. Fernmetastasen galten erst dann als erwiesen, wenn sie durch radiologische Diagnostik, Sonographie oder chirurgische Maßnahmen abgeklärt und gesichert wurden. Die Dauer zwischen Behandlung und erneuter Tumorprogression definierte sich als Zeitraum zwischen Tag des Therapiebeginns und dem des Rezidivnachweises. Alleinige Symptomatik einer möglichen Tumorprogression oder ein isolierter Tumormarkeranstieg fielen bei der Anerkennung rezidivierenden Tumorwachstums nicht ins Gewicht. Die Rezidive wurden zur Auswertung eingeteilt nach ihrer Lage innerhalb oder außerhalb des Bestrahlungsfeldes, der Lokalisation ihres ersten Auftretens und dem Zeitraum zum zweiten Rezidiv sowie dessen Position. Verstarb der Patient innerhalb des Untersuchungszeitraums wurde die Dauer zwischen Rezidiv und Todeszeitpunkt berechnet. Bei Vorkommen von Solitärmetastasen und deren chirurgischer Therapie wurde die Zeitspanne ab der Entfernung der Metastase zu einem erneuten Rezidiv untersucht.

2.2.4.3 Todesursachen

Anhand der Patientenakten und Angaben durch Einwohnermeldeämter sowie weiterbehandelnden Ärzte wurde versucht, die zum Tode führende Erkrankung des Patienten zu klassifizieren in:

- Tod infolge der Rektumkarzinomerkrankung
- Tod nicht infolge der Rektumkarzinomerkrankung sondern andere Todesursache
- Todesursache unbekannt

2.3 Das Patientenkollektiv dargestellt in Untersuchungsmerkmalen

Die Darstellung des Patientenkollektivs findet anhand von ausgesuchten **Merkmalen** in ihren verschiedenen *Ausprägungen* statt.

2.3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Ausprägungen Geschlecht: männlich / weiblich

Ausprägungen Altersklassen: 20 – 49 Jahre, 50 – 59 Jahre, 60 – 69 Jahre, > 70 Jahre

Unter den insgesamt 131 Patienten ist der Anteil an Männern (55,7 %) leicht höher als der Frauenanteil (44,3%) im Verhältnis 1,3 : 1.

Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersintervalle	Geschlecht m	Geschlecht w	Gesamt	m : w
20 – 49	18 (14,8 %)	12 (9,8 %)	30 (22,9 %)	1,5 : 1
50 – 59	22 (18,0 %)	15 (12,3 %)	37 (28,2 %)	1,5 : 1
60 – 69	26 (21,3 %)	24 (19,7 %)	50 (38,2 %)	1,1 : 1
70 - ...	7 (5,7 %)	7 (5,7 %)	14 (10,7 %)	1 : 1
Gesamt	73 (55,7 %)	58 (44,3 %)	n = 131 (100 %)	1,3 : 1

Im Median beträgt das Patientenalter 59 Jahre, das niedrigste Alter liegt bei 28, das höchste bei 82 Jahren.

2.3.1.2 Histologisches Grading

Ausprägungen Differenzierungsgrad (siehe Kapitel 1.3.3.1): hochdifferenzierte (G1), mittelgradig differenzierte (G2), niedrig differenzierte (G3) und undifferenzierte Karzinome (G4)

Ausprägungen Gradinggruppen: G1 + G2, G3 + G4

Zehn Patienten (13,0 %) besitzen Tumoren in Gradingstufe G1, 57 Patienten (74,0 %) in G2. Neun Patienten (11,7 %) ließen sich in G3 und nur ein Patient (1,3 %) in G4 einordnen. In 54 Fällen kann der Dokumentation keine histologische Gradeinteilung entnommen werden.

2.3.1.3 Tumorhistologie und makroskopische Wuchsformen

Ausprägungen Histologie (siehe Kapitel 1.3.3): Adenokarzinom (Siegelringzellkarzinom, schleimbildendes / teils schleimbildendes Karzinom, Gallertkarzinom), Transitionalzellkarzinom, Rhabdomyosarkom

Ausprägungen Wuchsform: ulzerös, polyploid oder villös

In großer Überzahl dokumentiert die Histologie der Tumoren Adenokarzinome (122 Fälle: 98,4 %). Sowohl ein Transitionalzellkarzinom (0,8 %) als auch ein Rhabdomyosarkom (0,8 %) bilden die Ausnahmen. In sieben Fällen gibt es keine histologischen Angaben.

Unter den Adenokarzinomen finden sich drei Siegelringzellkarzinome (2,5 %), ein Gallertkarzinom (0,8 %) und sieben schleimbildende oder teilweise schleimbildende Tumoren (5,7 %). Die Wuchsform der Neoplasie wird in acht Fällen als ulzerös, in zweien als polyploid und einmal als villös genauer beschrieben.

2.3.1.4 Staging in der TNM-Klassifikation

Ausprägungen TNM-Klassifikation (siehe Kapitel 1.3.3.2):

T1 N0 - T3 N0, T4 N0, Tx N+

In den Stadien T1-T3 N0 befinden sich 60 Karzinome der untersuchten Fälle (46,2 %), im Stadium T4 N0 nur sieben (5,4 %). Ein positiver Lymphknotenbefall liegt bei 63 Tumoren jeglichen Stadiums vor (Tx N+: 48,5 %). Einzig für einen Patienten wird keine TNM-Klassifikation angegeben (Tabelle).

2.3.1.4.1 T-Stadium

Ausprägungen Primärtumorgröße (siehe Kapitel 1.3.3.2.1): T1 / T2 / T3 / T4

Ausprägungen T-Stadiengruppen: T1 - T3, T4

Vornehmlich werden in dieser Studie Patienten im Tumorstadium T3 vorgefunden mit einer Anzahl von 88 Fällen (73,3 %). Im Tumorstadium T2 befinden sich 24 Patienten (20,0 %) und im Stadium T4 fünf Patienten (5,8 %). Das Stadium T1 findet sich nur bei einem einzelnen radiotherapierten Patienten (0,8 %). Für drei Patienten wird das Tumorstadium nicht genauer dokumentiert und für acht Patienten liegen nur lückenhafte Beschreibungen des Tumorstadiums vor.

Tabelle 5: Kreuztabelle Tumorstadien und Lymphknotenbefall

T	N0	N1	N2	Total (Zeilen- %)	% von n = 120
T1	1 (100 %)			1 (100 %)	0,83 %
T2	12 (50,0 %)	12 (50,0 %)		24 (100 %)	20,0 %
T3	41 (46,6 %)	37 (42,0 %)	10 (11,4 %)	88 (100 %)	73,33 %
T4	5 (71,4 %)		2 (28,6 %)	7 (100 %)	5,83 %
Total	59	49	12	120	
% von n = 120	49,2 %	40,8 %	10,0 %		100,0 %

Legende: n = 120 ⇒ Anzahl aller Patienten mit sowohl exakt definierten T- als auch N-Stadien; fehlende Angaben = 11 Patienten, Prozentzahlen in Klammern bezogen auf Zeilentotal.

Bei Betrachtung der kombinierten T- und N-Stadien können deutliche Zuordnungen getroffen werden:

- Der T1-Tumor zeigt keine Lymphknotenmetastasen (n = 1).
- Die Hälfte der T2-Tumoren (50 % von n = 24) weisen keinen Lymphknotenbefall auf.
- Der gesamte Lymphknotenbefall der T2-Tumoren beschränkt sich auf das N1-Stadium (50 %).
- 46,6 % der T3-Tumoren (n = 88) zeigen keinen Lymphknotenbefall.

- Bis zum N1-Stadium breiten sich 42 % der Tumoren im T3-Stadium aus.
- T4-Tumoren (n = 7) zeigen entweder keinen (71,4 %) oder einen N2-Lymphknotenbefall (28,6 %).
- Ein N1-Befall ist nur bei T2- und T3-Tumoren zu sehen.
- Eine N2-Tumorausdehnung findet sich ausschließlich bei Tumoren im T3- oder T4-Stadium.

2.3.1.4.2 N-Stadium

Ausprägungen Lymphknotenstatus (siehe Kapitel 1.3.3.2): N0 / N1 / N2

Ausprägungen N-Stadiengruppen: Lymphknotenbefall negativ / positiv

Der Lymphknotenstatus zeigt bei 59 Patienten (48,4 %) keinen Lymphknotenbefall, bei 51 Patienten (41,8 %) ein N1- und bei zwölf ein N2-Stadium (9,8 %). In neun Fällen können keine gezielten Angaben zum Stadium des Lymphknotenbefalls gefunden werden.

2.3.1.5 Dukes-Klassifikation

Ausprägungen (siehe Kapitel 1.3.3.2.2): Dukes A / B / C

In der Stagingphase befinden sich im Dukes-Stadium A 13 Tumoren (10,7 %), 46 in Stadium Dukes B (37,7 %) und 63 im Dukes C-Stadium (51,6 %). In neun Fällen fehlt exaktes Staging.

2.3.1.6 UICC-Klassifikation

Ausprägungen (siehe Kapitel 1.3.3.2): Stadium 1 / Stadium 2 / Stadium 3

Es finden sich unter den Tumoren vorwiegend die Stadien zwei und drei der UICC-Klassifikation. 58 Patienten (47,5 %) werden dem Stadium zwei und 63 Patienten (51,6 %) dem Stadium drei zugeordnet. Ein einzelner Patient fällt unter das Stadium UICC eins (0,8 %) und wird in den Berechnungen dem Stadium zwei zugeordnet. Wie in der Dukes-Klassifikation fehlen auch hier die Angaben zu neun Patienten.

2.3.1.7 Resektionsgrad

Ausprägungen (siehe Kapitel 1.3.4): R0 / R1 / R2

Resektionsgrad in Gruppen: R0 oder R1/2

Postoperativ finden sich in 104 Fällen (88,9 %) tumorfreie Gewebsränder (R0). Mikroskopische Reste (R1) werden bei vier Patienten (3,4 %) hinterlassen, makroskopische (R2) nach neun Operationen (7,7 %). Keine Angaben zum Resektionsgrad liegen in 14 Fällen vor.

2.3.1.7.1 Resektionsgrad bezogen auf Bestrahlungskonzepte:

Bei Verteilung der Patienten auf ihre Bestrahlungskonzepte werden von den 23 rein präoperativ bestrahlten Fällen 17 (94 %) ohne Tumorreste und einer (6 %) mit mikroskopischen Resten reseziert. Fünf Fälle finden sich ohne Dokumentation.

Die ausschließlich postoperative Bestrahlung (gesamt 93 Pat.) erfolgt bei 81 Patienten nach R0-Resektion (87 %), bei dreien nach R1-Resektion (3 %) und bei neun Patienten nach Resektion mit makroskopischen Resten (10 %). Weitere neun Fälle bleiben undokumentiert.

Liegt die Operation zwischen den Bestrahlungsphasen beginnen von den sechs Patienten dieses Kombinationskonzeptes alle mit freien Tumorrändern die postoperative Radiotherapie.

2.3.1.8 Chirurgische Verfahren

Ausprägungen (siehe Kapitel 1.4.3): abdominoperineale Rektumexstirpation / anteriore Rektumresektion / lokale Exzision / keine Operation

Das häufigste operative Verfahren stellt mit 102 Fällen (78,5 %) die abdominoperineale Rektumexstirpation dar, gefolgt von der anterioren Rektumresektion bei 25 Patienten (19,2 %). Nur drei Patienten (2,3 %) werden mit eingeschränkten Operationsverfahren wie der lokalen Exzision des Tumors behandelt. In einem Fall (0,8 %) wird keine chirurgische Behandlung nach Bestrahlung durchgeführt, diese Patientin verstirbt drei Monate nach Therapiebeginn.

2.3.1.9 Bestrahlungsgeräte

Ausprägungen (siehe Kapitel 1.4.4.3): Telekobaltgerät / Linearbeschleuniger / Betatron / gemischt

Überwiegend werden Beschleuniger zur Radiotherapie des Rektumkarzinoms eingesetzt: 62 Einsätze (47,3 %) erhält der Linearbeschleuniger, 56 Einsätze (42,7 %)

das Betatron. Fünf Patienten (3,8 %) werden mit dem Telekobaltgerät bestrahlt und bei acht Patienten (6,1 %) finden verschiedene Strahler ihre Anwendung.

Tabelle 6: Kreuztabelle Bestrahlungsgerät und Bestrahlungstechnik

Gerät	Technik				Reihentotal	Reihenprozent
	pa	appa	box	gemischt		
Telekobaltg.	2	3	-	-	5	3,8
Linearbeschl.	-	8	54	-	62	47,3
Betatron	23	16	1	16	56	42,7
gemischt	-	1	2	5	8	6,1
Zeilentotal	25	28	57	21	131	
Zeilenprozent	19,1	21,4	43,5	16,0		100

2.3.1.10 Bestrahlungskonzept

Ausprägungen Konzept: präoperativ / postoperativ / prä- und postoperativ

Ausprägungen Bestrahlungskonzept in Gruppen: präoperativ / prä- und postoperativ, nur postoperativ

Die häufigste Therapiekombination findet sich bei 102 Patienten (77,9 %) mit Operation und nachfolgender Bestrahlung. (Abbildung 1) Eine präoperative Radiotherapie wird bei 23 Patienten (17,6 %) durchgeführt. Dem kombinierten Bestrahlungskonzept aus prä- und postoperativer Radiatio können sechs Patienten zugeordnet werden (4,6 %). Intraoperative Bestrahlungen liegen keine vor.

2.3.1.11 Rechnerplan

Ausprägungen Planung: mit Computerplan / ohne Computerplan

Eine computergestützte Bestrahlungsplanung liegt bei 60 Therapien (45,8 %) vor, 71 Patienten (54,2 %) werden ohne Computerplan bestrahlt.

2.3.1.12 Bestrahlungsvolumen

Ausprägungen Zielvolumen: großes Becken / kleines Becken

Die Auswertung der Patientendaten erlaubt wegen mangelnder Angaben nur eine weniger detaillierte Beschreibung des Bestrahlungsvolumens. Bei 73 Patienten (56,2 %) wird das große Becken als Zielvolumen definiert, bei 57 Patienten (43,8 %) das kleine Becken. In einem Fall werden keine Informationen zum Volumen gegeben.

2.3.1.13 Bestrahlungstechnik

Ausprägungen: Einzelstehfeld / Gegenfeld / Mehrfelderbox / gemischt

Ausprägungen Bestrahlungstechnik in Gruppen: pa + appa / Mehrfelderbox + gemischte Techniken

Vornehmlich werden die Einstrahlungen über drei oder vier Felder durchgeführt. 57 Patienten (43,5 %) werden mit dieser Box-Technik behandelt. Die anderen Einstrahlungsmöglichkeiten verteilen sich annähernd gleichmäßig: auf 28 Patienten (21,4 %) mit der Gegenfeldmethode, 25 Patienten (19,1 %) mit Einzelstehfeldbestrahlung und auf 21 Patienten (16,0 %), die einer gemischten Technik zugeführt werden.

2.3.1.14 Gesamtdosis

Ausprägungen Dosis je Bestrahlungskonzept: Dosis präoperativ / Dosis postoperativ / Dosis prä- und postoperativ

2.3.1.14.1 Präoperative Dosis

Im Median liegt die präoperative Zielvolumendosis bei 20 Gy, wobei minimal mit 17 Gy und maximal mit 26 Gy bestrahlt wird. Eingeschlossen in diese Berechnungen sind ebenfalls die Patienten, die später zusätzlich eine postoperative Bestrahlung erhalten. Bei Betrachtung der alleinig präoperativ bestrahlten Fälle liegt mit gleich bleibenden Minima und Maxima der Median ebenso bei einer Strahlendosis von 20 Gy.

2.3.1.14.2 Postoperative Dosis

Die postoperative Zielvolumendosis liegt zwischen minimal 21Gy und maximal 65 Gy. Der mediane Wert befindet sich bei 50 Gy Strahlendosis. Alle niedrigen Gy-Werte unter 45 finden sich bei Patienten, die eine kombinierte Therapie mit prä- und postoperativer Bestrahlung (4,9 %) erhalten oder bei Patienten mit selbst bestimmtem Behandlungsabbruch (1,6 %) bzw. Abbruch wegen Verschlechterung des

Allgemeinzustandes (0,8 %). Zwei Patienten (1,5 %) werden mit schnellen Neutronen bestrahlt und in die Dosisberechnungen nicht miteinbezogen.

Der mediane Dosiswert aller ausschließlich postoperativen Bestrahlungen liegt ebenfalls bei 50 Gy, wobei die Minimal- und Maximalwerte gleich bleiben.

2.3.1.14.3 Dosis bei prä- und postoperativer Bestrahlung

Patienten mit kombinierter Strahlentherapie wurden alle präoperativ mit 20 Gy bestrahlt und dann nochmals postoperativ mit minimal 25 Gy, maximal 35 Gy und im Median ebenfalls 35 Gy.

2.3.1.15 Einzeldosis

Ausprägungen Einzeldosis je Bestrahlungskonzept: tägliche Graydosis präoperativ / postoperativ / prä- und postoperativ

Die mediane Einzeldosis im Gesamtkollektiv liegt bei 2 Gy. Für vier Patienten können keine Angaben zur Einzeldosierung gefunden werden. Die niedrigste Einzeldosis beträgt 1,2 Gy, die höchste 4 Gy.

Für ausschließlich präoperativ bestrahlte Patienten berechnet sich die mediane Einzeldosis mit 4 Gy, für ausschließlich postoperativ bestrahlte Patienten mit 2 Gy und für Patienten mit Kombinationstherapie mit 3 Gy. Die Patientengruppe der sowohl präoperativ als auch kombiniert bestrahlten Patienten erhält eine mediane Einzeldosis von 3 Gy.

2.3.1.16 Fraktionierung

Ausprägungen: Bestrahlungstage pro Woche

Die mediane Fraktionierung beträgt vier Bestrahlungstage pro Woche. In vier Fällen können keine Werte ermittelt werden. Die minimale Fraktionierung liegt bei zwei Tagen pro Woche, dokumentiert bei vier Patienten (3,1 %). Die maximale Fraktionierung mit fünf Bestrahlungstagen in der Woche wird bei 62 Patienten aktenkundig (48,8 %). Vier Tage pro Woche werden 48 Patienten bestrahlt (37,8 %) und 13 Patienten erhalten die Radiotherapie nur dreimal wöchentlich (10,2 %).

Für ausschließlich präoperativ bestrahlte Patienten liegt die mediane Fraktionierung bei vier Tagen, für ausschließlich postoperativ bestrahlte Patienten bei fünf Tagen und für Patienten mit Kombinationstherapie bei vier Tagen pro Woche. Die Patientengruppe der

sowohl präoperativ als auch kombiniert bestrahlten Patienten erhält eine mediane Fraktionierung von vier Wochentagen.

2.3.1.17 Zeitintervall zwischen präoperativer Bestrahlung und Operation

Ausprägungen: Wochen von Bestrahlungsende bis OP

Die Dauer zwischen präoperativer Radiatio und folgender Operation liegt im Median bei drei Wochen. Die früheste Operation findet 1,1 Wochen nach Bestrahlung statt. Der längste Zeitraum nach Radiatio beträgt 6,8 Wochen bis zur folgenden Operation.

2.3.1.18 Zeitintervall zwischen Operation und postoperativer Bestrahlung

Ausprägungen: Wochen von OP bis Bestrahlungsbeginn

Nach der Operation wird in einem medianen Zeitraum von 6,7 Wochen die postoperative Bestrahlung durchgeführt. In einem 0,7 Wochenintervall findet die früheste Radiatio, nach 29 Wochen die späteste Bestrahlung postoperativ statt.

2.3.1.19 Umfassendes Zeitintervall Operation und Bestrahlung

Ausprägungen / Wochen zwischen OP und nachfolgender Bestrahlung: weniger als sechs Wochen / mehr als sechs Wochen

Eine orientierende Berechnung der Zeitintervalle zwischen Operation und nachfolgender Bestrahlung zeigt 44 Bestrahlungsbehandlungen (35,2 %) beginnend innerhalb eines 6-Wochen-Zeitraumes und 58 Bestrahlungsanfänge (46,4 %) außerhalb dieser Zeit. Für sechs Patienten liegen keine genauen Daten vor.

2.3.1.20 Nachbeobachtungsdauer

Die mediane Zeitspanne der Nachbeobachtung beträgt 45,4 Monate (3,8 Jahre). Die Nachbeobachtungsdauer endet frühestens nach 1,2 Monaten und beträgt maximal 200,4 Monate (16,7 Jahre). Bei 56 % aller Patienten konnten die Daten bis zum Tode nachvollzogen werden. Weitere 15 % der Patienten wurden nach mindestens 10 Jahren Nachsorge wegen Tumorfreiheit aus der Beobachtung entlassen. Die übrigen 29 % aller Patienten wurden bis zum Abbruch der Informationen nachbeobachtet. Diese Zeitspanne betrug im Median 45,7 Monate (3,8 Jahre).