

3.1.2.6 Rezidivfreies Überleben bei Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Der Einfluß der Faktoren auf die rezidivfreie Überlebenszeit bei Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes wurde für jeden Faktor berechnet und auf Signifikanz überprüft. Alle Daten sind in der Tabelle F des Anhangs dargestellt (*siehe Anhang Seite K-L*).

3.1.2.6.1 Faktorenanalyse:

Keine statistisch signifikante Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens außerhalb des Bestrahlungsfeldes findet sich in Bezug auf:

Geschlecht, T-Stadien oder T-Stadien-Gruppen, Grading oder Grading-Gruppen, Chirurgische Verfahren, Bestrahlungskonzept oder Konzept-Gruppen, Bestrahlungstechnik-Gruppen, Bestrahlungsgerät, Zeitintervall zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn.

Diese Faktoren zeigen in der Analyse eine Irrtumswahrscheinlichkeit über 5 % sowohl im Gesamteffekt des Logrank-Testes als auch in den Einzeleffekten und werden daher diesbezüglich nicht weiter analysiert.

Analyse der für das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes signifikanten Faktoren:

Graphische Darstellungen der signifikanten Faktoren werden im Folgenden nur dann eingefügt, wenn die Graphik die Ergebnisse übersichtlicher veranschaulichen kann.

Altersklassen

Logrank-Test: Im Gesamteffekt des Logrank-Testes zeigt sich für das Alter der Patienten kein signifikanter Einfluß auf die fernmetastasenfreie Überlebenszeit; die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 11,56 %. Bei Betrachtung der Einzeleffekte bildet sich eine schwach signifikante Differenz zwischen den Überlebenskurven zweier Gruppen aus: Das Kollektiv der über 70-Jährigen differiert in der fernmetastasenfreien Überlebenszeit gegenüber dem Kollektiv der 60 - 69-Jährigen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 4,71 %. Die geringe Datendichte in der Gruppe der > 70-Jährigen verringert die Aussagefähigkeit der Analysen.

In den Altersgruppierungen finden sich wiederum die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten bei den Patienten über 70 Jahren mit 83,3 % und in der Gruppe der 50 -

59-Jährigen mit 67,2 %. Gefolgt werden diese Gruppen von den 60 - 69-Jährigen mit 51,2 % und den 20 - 49-Jährigen mit 48,6 % fernmetastasenfreie Überlebensrate nach fünf Jahren. Die mediane tumorspezifische Überlebenszeit liegt bei den 20 - 49 Jahre alten Patienten ebenfalls am niedrigsten mit 30,6 Monaten und am höchsten bei den 60 - 69-Jährigen.

Relatives Risiko: Das relative Risiko für die Patienten, außerhalb und möglicherweise gleichzeitig innerhalb des Bestrahlungsfeldes ein Karzinomrezidiv zu erleiden, sinkt nicht gleichmäßig mit dem Alter ab: Im Vergleich zu den 20 - 49-Jährigen sinkt das Risiko auf 0,56 im fünften Lebensjahrzehnt, bleibt im sechsten Jahrzehnt konstant bei 1,00 und fällt wiederum für über 70-Jährige auf 0,26 ab.

TNM-Stadium

Logrank-Test: Die Stadieneinteilung der Rektumkarzinome nach dem TNM-System beeinflusst schwach signifikant das fernmetastasenfreie Überleben der Patienten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit des Einflusses liegt bei 1,45 %. Mit Patientenzahlen jeweils über 50 gewinnt bei Betrachtung des Logrank-Testes für Einzeleffekte die Signifikanz zwischen T1 – T3/N0-Tumoren und Tx/N+-Tumoren zwar einen entsprechenden Stellenwert: Die Irrtumswahrscheinlichkeit erweist sich mit 0,55 % jedoch nur als schwache Signifikanz. T4/N0-Karzinome zeigen keine Signifikanz in der Berechnung der Einzeleffekte, jedoch finden sich auch nur sieben Fällen in ihrer Sparte.

Nach fünf Jahren liegt die Überlebensrate für T1 – T3/N0-Tumoren und die für T4/N0-Tumoren mit 73 % und 75 % wesentlich höher als die für Tumoren mit positivem Lymphknotenbefall (43,4 %). Im Median leben Patienten mit positivem Lymphknotenstatus 58,2 Monate.

Relatives Risiko: Hat der Tumor ohne Lymphknotenbefall Stadium vier erreicht besteht gegenüber Stadium eins bis drei ohne Befall ein 0,78fach erniedrigtes relatives Risiko, hat er Lymphknoten befallen, steigt das Risiko unbeachtet des T-Stadiums auf das 2,37fache an.

Lymphknotenstatus

Logrank-Test: Die gesonderte Betrachtung des Lymphknotenstatus zeigt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,2 % einen schwach signifikanten Einfluß auf die fernmetastasenfreie Überlebenszeit. Dieser Einfluß bleibt bestehen bei den Logrank-

Einzeleffekten zwischen N2 und N0. Die Gruppe der Patienten mit einer Ausbreitung der Lymphknoten in das N2-Stadium weist leider nur 12 Fälle auf. Trotzdem findet sich zwischen N2 und N0 eine signifikante Differenz mit $p = 0,0005$.

In der 5-Jahres-Überlebenszeit hebt sich hier mit 73,1 % bei den N0-Patienten eine deutlich höhere Patientenrate von den N1- und N2-Patienten mit 47,4 und 25 % ab. In der medianen Überlebenszeit stehen die N1-Patienten mit 58,7 Monaten ebenfalls vor den N2-Patienten (13,7 Monate).

Relatives Risiko: Konstant zeigt sich eine Erhöhung des relativen Risikos auf je das Doppelte bei zunehmendem Lymphknotenbefall: Mit einem gesetzten Wert von 1 für Stadium N0 steigen die Werte für N1 auf 2,10 und für N2 auf 4,44 an.

Lymphknotenstatus-Gruppen

Logrank-Test: Wird der Lymphknotenstatus einzig in Positiv- und Negativkategorien erfaßt, sticht wiederum eine schwache Signifikanz gegenüber dem fernmetastasenfreien Überleben hervor mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,48 %.

Die 5-Jahres-Überlebenszeit erweist sich bei positivem Lymphbefall als herabgesetzt (43,4 %) gegenüber der Negativgruppe (73,1 %). Die mediane Lebenszeit der Patienten mit Tumorausbreitung auf die Lymphknoten beträgt 58,2 Monate.

Relatives Risiko: Im relativen Risiko schlägt sich der Lymphknotenbefall mit einem Faktor von 2,39 nieder gegenüber einem gesetzten Wert von eins für negativen Lymphknotenstatus.

UICC-Stadium

Die UICC-Stadien verhalten sich in der Analyse der fernmetastasenfreien Überlebenszeit exakt wie die Darstellungen des positiven und negativen Lymphknotenstatus (Faktor „Lymphknotenstatus-Gruppen“). Dabei entspricht das UICC-Stadium zwei wiederum dem negativen und das UICC-Stadium drei dem positiven Lymphknotenbefall.

Relatives Risiko: Ebenfalls läßt sich ein um Faktor 2,39 erhöhtes relatives Risiko für Stadium 3 UICC gegenüber Stadium 2 feststellen.

Dukes-Stadium

Logrank-Test: Ebenfalls eine schwache Signifikanz zwischen Tumorausbreitung und fernmetastasenfreier Überlebenszeit wird bei der Dukes-Einteilung sichtbar. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,25 % besteht ein Einfluß von Dukes A, B und C auf die rezidivfreie Überlebensdauer der Tumorpatienten bis zum Eintritt einer Fernmetastase. Bei Einzeleffektbetrachtung im Logrank-Test zeigen sich schwach signifikante Abhängigkeiten zwischen Dukes A und C ($p = 0,0207$) sowie zwischen Dukes B und C ($p = 0,0299$). Eine Einschränkung dieser Einzeleffekte muß jedoch durch die geringere Patientenzahl (13 Fälle) im Stadium Dukes A vorgenommen werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 83,3 % von Dukes-A-Patienten angeführt, es folgen B-Stadien-Patienten mit 70 % und C-Stadien-Patienten mit 43,4 %. Das mediane Überleben kann nur für Dukes-C-Fälle angegeben werden mit 58,2 Monaten.

Relatives Risiko: Ebenfalls stellt sich ein deutlicher Anstieg des relativen Risikos für Dukes B um den Faktor 2,31 heraus bei gesetztem Stadium A.

Tumorhistologie

Logrank-Test: In der histologischen Einordnung finden sich ein schwach signifikante Einfluß auf das fernmetastasenfreie Überleben der Karzinompatienten, da die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Einfluß bei 0,18 % liegt. Wegen zu geringer Anzahl der Transitionalzellkarzinome und der Rhabdomyosarkome kann lediglich die Überlebensrate der Adenokarzinome errechnet werden.

58,9 % jener Patienten überleben nach fünf Jahren die Erkrankung. Ihre Überlebensdauer im Median kann nicht angegeben werden.

Resektionsgrad

Logrank-Test: Eine hohe Signifikanz findet sich beim Einfluß des Resektionsgrades auf das fernmetastasenfreie Überleben, denn die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,01 % im Gesamteffekt des Logrank-Testes. Ebenfalls zeigt sich eine Wirkung auf die Überlebenszeit im Einzeleffekt in der Distanz zwischen R0 und R2, die mit $p < 0,0001$ hoch signifikant ist. Die Differenz zwischen den R1- und R2-Kurven liegt allerdings nur im schwach signifikanten Bereich mit 4,77 %er Irrtumswahrscheinlichkeit. In der

Studie gibt es nur wenige Operationen, nach denen keine vollständige Tumorfreiheit der Geweberänder des Resektats angegeben wird. Die Patientenzahl der R1- und R2-Gruppen fällt daher im Vergleich zu den R0-Patienten gering aus.

Das 5-Jahres-Überleben der Patienten staffelt sich nach Tumorfreiheit der Resektionsränder. Die R0-Fälle bewirken die höchste Zahl mit 64 % Überlebensrate. Es folgen R2-Patienten mit 20,8 %er Rate und einer medianen Überlebenszeit von 13,7 Monaten. Wegen der äußerst geringen Anzahl an R1-Fällen finden sich hier werden Überlebensrate noch Überlebensmedian, welcher auch bei den R0-Patienten nicht wiedergegeben werden kann.

Relatives Risiko: Das relative Risiko steigt mit dem Verbleib tumoröser Strukturen nach der Operation an: Im Vergleich zu R0-Patienten nimmt das Risiko für Fälle mit R2-Resektion um den Faktor 5,41 zu.

Resektions-Gruppen

Logrank-Test: Die Signifikanz im Gesamteffekt des Logrank-Testes für das fernmetastasenfreie Überleben bleibt auch bei Zusammenschluß der Fälle mit tumorbefallenen Resektionsrändern postoperativ bestehen, die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt allerdings bei schwacher Signifikanz von 2,6 %. Die Gruppe der R1/R2-Patienten besteht jetzt aus 13 Patienten, der Unterschied zur R0-Gruppe bleibt jedoch erheblich. Die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten mit postoperativer Tumorfreiheit (R0: 64 %) ist den anderen Patienten überlegen (R1/2: 46,4 %). Im Median überleben Patienten mit Tumorbefall der Resektionsränder 18,5 Monate.

Relatives Risiko: Im Vergleich zu R0-Patienten errechnet sich ein 2,63fach höheres relatives Risiko für Patienten mit bekannten Tumorresten.

Rechnerplanung

Logrank-Test: Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,47 % übt die Erstellung eines computergesteuerten Bestrahlungsplanes schwach signifikanten Einfluß auf die fernmetastasenfreie Überlebenszeit der Rektumkarzinompatienten aus.

Nach fünf Jahren überleben 69,3 % der Patienten ohne Computerplan im Vergleich zu 47 % der Patienten mit computergestütztem Plan. Die Überlebensdauer im Median beträgt bei Patienten mit computererstelltem Plan 58,7 Monate.

Relatives Risiko: Für rechnergeplante Bestrahlungen liegt das relative Risiko 2,08 zu 1 (für Therapien ohne Rechnerplan).

Bestrahlungstechnik

Logrank-Test: Die verschiedenen Bestrahlungstechniken bewirken im Gesamteffekt des Logrank-Testes auf das fernmetastasenfreie Überleben keine signifikanten Unterschiede. Ihr Einfluß besitzt die zu hohe Irrtumswahrscheinlichkeit von 21,37 %. In Betrachtung des Einzeleffektes tritt jedoch eine schwache Signifikanz zwischen posterior anteriorer Einzelstehfeldbestrahlung und Vier-Felder-Box-Technik hervor mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 3,77 %. Die Datendichte für die einzelnen Ausprägungen ist relativ ebenmäßig, wobei der Box-Technik die meisten Patienten angehören.

In den Raten des 5-Jahres-Überlebens findet sich nur für die Einzelstehfeldbestrahlung ein Prozentsatz oberhalb von 85 %. Die Patienten, welche mit anderen Techniken bestrahlt wurden, überleben die ersten fünf Jahre zu 62,3 % nach Radiotherapie mit gemischten Techniken, zu 53,1 % nach der Gegenfeldmethode und zu 49,7 % nach der Box-Technik. Die mediane Überlebensdauer der letzten Gruppe liegt bei 58,7 Monaten.

Relatives Risiko: Bei gesetztem Wert des relativen Risikos für die Einzelstehfeldbestrahlung gleich eins steigt das Risiko an für sämtliche anderen Techniken: für gemischte Techniken um den Faktor 2,02, für die Gegenfeldbestrahlung um den Faktor 2,38 und für die Box-Technik um den Faktor 2,94.

Bestrahlungsvolumen

Logrank-Test: Die Bedeutung des Bestrahlungsvolumens für die fernmetastasenfreie Überlebenszeit ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,51 % schwach signifikant. Pro Ausprägung bieten sich hohe Fallzahlen für die Auswertung an.

Liegt das Bestrahlungsvolumen im kleinen Becken, weist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 68,4 % einen höheren Wert auf als die Ergebnisse nach Bestrahlung des großen Beckens mit 46,5 %. Die mediane Überlebensspanne beträgt 58,7 Monate für Patienten, deren großes Becken bestrahlt wurde.

Relatives Risiko: Findet die Bestrahlung im großen Becken statt, liegt das relative Risiko höher als bei Bestrahlung im kleinen Becken mit dem Verhältnis 2,06 zu 1.