

### 3.1.2.8 Konstante oder lineare Abhängigkeiten der Überlebenszeitfaktoren

#### 3.1.2.8.1 *Abhängigkeiten bezogen auf alle Überlebenszeiten*

Zwischen einigen Faktoren finden sich in der Berechnung der Überlebenszeiten konstante oder lineare Abhängigkeiten, besonders im Bereich der Staging-Klassifikationen. Die Gleichungen geben die Zusammenhänge zwischen den TNM-, Dukes- und UICC-Klassifikationen sowie dem Lymphknotenstatus wieder.

$$(\text{Lk-Status: N2}) = -1/3 + (\text{TNM: Tx N+}) - (\text{Lk-Status: N1})$$

$$(\text{Lk-Gruppe: Status negativ}) = -1/6 + (\text{TNM: Tx N+})$$

$$(\text{UICC: Stadium 2}) = -1/6 + (\text{TNM: Tx N+})$$

$$(\text{Dukes: Stadium C}) = (\text{TNM: Tx N+})$$

Die Neuaufteilung der Ausprägungen eines Faktors zu neuen Gruppen schafft ebenfalls konstante oder lineare Veränderungen, die in Gleichungen dargestellt werden können. Das trifft zu auf die Ausprägungen des T-Stadiums, des Gradings und der Resektionsgrade sowie auf die Faktoren Bestrahlungskonzept und Bestrahlungstechnik.

$$(\text{T-Gruppe: T1 – T3}) = -1/6 + (\text{T-Stadium: T3})$$

$$(\text{Resektions-Gruppe: R0}) = 1/6 + (\text{Resektionsgrad: R1}) + (\text{Resektionsgrad: R2})$$

$$(\text{Konzept-Gruppe: präop. Rx}) = -1/6 + (\text{Bestr.-Konzept: postop. Rx})$$

$$(\text{Technik-Gruppe: ap(pa)}) = (\text{Bestr.-Technik: box}) + (\text{Bestr.-Technik: gemischt})$$

#### 3.1.2.8.2 *Abhängigkeiten bezogen auf einzelne Überlebenszeiten*

Unspezifisches Überleben:

$$(\text{Grading-Gruppe: Grad 1 + 2}) = (\text{Grading: niedrigdiff.}) + (\text{Grading: undiff.})$$

Tumorspezifisches Überleben:

$$(\text{Grading-Gruppe: Grad 1 + 2}) = -1/6 + (\text{Grading: niedrigdiff.})$$

Alle rezidivfreien Überlebenszeiten unabhängig der Spezifizierung:

$$(\text{Grading: undiff.}) = -1/4$$

$$(\text{Grading-Gruppe: Grad 1 + 2}) = -1/4 + (\text{Grading: niedrigdiff.})$$

In Klammern wird zunächst der Faktor und nach dem Doppelpunkt seine jeweilige Ausprägung aufgeführt.

### 3.2 Multivariate Cox Regressionsanalyse der signifikanten Faktoren

Folgende Tabellen geben die in der multivariaten Analyse unabhängig signifikanten Faktoren bezogen auf die verschiedenen Überlebenszeiten wieder. Die dem Faktor zugesprochene Signifikanz P einschließlich des Freiheitsgrades df werden mit aufgeführt.

#### 3.2.1 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das unspezifische Überleben

Faktor	Chi-Quadrat	df	P
Resektionsgrad	10,5270	1	0,0012

#### 3.2.2 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das tumorspezifische Überleben

Faktor	Chi-Quadrat	df	P
Resektionsgrad	10,8255	1	0,0010

#### 3.2.3 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben

Faktor	Chi-Quadrat	df	P
TNM-Stadium	6,1022	1	0,0135
Resektionsgrad	6,1121	1	0,0134

#### 3.2.4 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben innerhalb des Bestrahlungsfeldes

Faktor	Chi-Quadrat	df	P
Altersklassen	5,1018	1	0,0239
Chirurg. Verfahren	4,9607	1	0,0259
Resektions-Gruppen	5,6728	1	0,0172

### ***3.2.5 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes***

Keine unabhängigen Faktoren.

### ***3.2.6 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes***

Keine unabhängigen Faktoren.

### ***3.2.7 Multivariate Cox Regressionsanalyse für das rezidivfreie Überleben ausschließlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes***

Keine unabhängigen Faktoren.

Für beide rezidivfreien Überlebenszeiten außerhalb des Bestrahlungsfeldes berechnet sich ein konstantes Verhältnis zwischen der UICC-Klassifikation und den Lymphstatus-Gruppen der TNM-Klassifikation. Dieser Zusammenhang kann bei Anwendung der multivariaten Cox Regressionsanalyse in einer Formel dargestellt werden:

$$\text{UICC} = 2 + \text{NN}$$

(NN = Lymphstatus-Gruppen)

## **3.3 Nebenwirkungen**

Die Zuordnung der unerwünschten Strahlenfolgen zu Auftretenszeitpunkt und Schweregraden richtet sich nach den Common Toxicity Criteria (CTC) [150].

*Geringe / leichte Nebenwirkungen (Grad I):*

Sie klingen spontan und ohne spezielle therapeutische Gegenmaßnahmen ab. Die vorgesehene onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

*Mäßige / deutliche Nebenwirkungen (Grad II):*

Sie sind in der Regel ambulant und mit einfachen Medikamenten zu behandeln und verursachen keine wesentliche Verzögerung (< 10 %), Modifikation oder Unterbrechung der onkologischen Therapie.

*Starke / ausgeprägte Nebenwirkungen (Grad III):*

Sie erfordern die Einleitung von intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen (stationäre Behandlung) und führen zur Unterbrechung (> 7 Tage) und / oder Dosismodifikation (>10 %) der vorgesehenen Therapie.

*Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad IV):*

Umgehende Maßnahmen machen den sofortigen oder langfristigen Abbruch der vorgesehenen Therapie erforderlich.

*Nebenwirkungen mit Todesfolge (Grad V):*

Alle therapiebedingten Nebenwirkungen, die zum Tode führen.

Die durch Nebenwirkungen betroffenen Empfindungsbereiche oder Organe differenzieren sich nach verschiedenen Schweregraden:

*Allgemeinzustand:*

Grad I-II: geringe bis mäßige Beeinträchtigung, leichte bis starke Müdigkeit, Selbstversorgung.

Grad III: starke Beeinträchtigung, zeitweise bettlägerig, benötigt Hilfe.

Grad IV: massive Beeinträchtigung, ständig bettlägerig, Krankenhaus.

*Haut:*

Grad I-II: leichte bis mäßige Atrophie, Fibrose, Pigmentveränderung, geringer bis völliger Haarverlust, Teleangiektasien.

Grad III: ausgeprägte Atrophie, Fibrose, Kontraktur, Teleangiektasien.

Grad IV: ausgedehnte Ulzeration, Nekrose, massive Blutungen.

*Magen / Darm:*

Grad I-II: < 5 bis ≤ 15 % Gewichtsverlust, leichte bis starke Übelkeit, Erbrechen, gelegentlich Bauchkrämpfe, Darmkoliken, leichte bis deutliche Diarrhoe (um 5/d), leichter bis starker Schleimabgang / Blut im Stuhl.

Grad III: > 15 % Gewichtsverlust, massive Diarrhoe mit Schleim und Blut, operationsbedürftige Darmobstruktion / Subileus, massive Blutung.

Grad IV: ausgedehnte Nekrosen, Darmobstruktion / Darmperforation.

*Harntrakt:*

Grad I-II: leichte bis deutliche Schleimhautatrophie, vereinzelte bis großflächige Teleangiektasien, Mikro- bis Makrohämaturie, keine Gerinnsel, Streßinkontinenz,

spontane Inkontinenz, leichte bis mäßige Dysurie, leichte bis deutliche Polyurie ( um 6/d; < 1/h), intermittierende Blasenspasmen.

Grad III: schwere Schleimhautatrophie und Teleangiektasien, Blasenkapazität < 150 cm<sub>3</sub>, Gerinnselbildung, Blasenspülung nötig, unkontrollierte Inkontinenz, starke Dysurie, schwere Polyurie (> 1/h), persistierende Blasenspasmen.

Grad IV: schwere Blasenkontraktur, Blasenkapazität < 100 cm<sub>3</sub>, Nekrosen, hämorrhagische Zystitis, Transfusionsbedürftige Blutung, Ulzeration / Nekrose, Blasenobstruktion, Zystektomie nötig.

*Andere:*

Dieser Unterteilung nicht zugeordnete Nebenwirkungen werden extra vermerkt. Fistelungen werden gesondert aufgeführt, da sie zu Vergleichen mit der Bestrahlungsfeldgröße herangezogen werden.

*Fistelungen:*

Kutane Fisteln, Blasen- oder Darmfisteln wurden in unseren Daten dem Schweregrad III zugeordnet, da bei keinem Patienten ein daraus resultierender Therapieabbruch dokumentiert wurde.

### **3.3.1 Nebenwirkungen: Auftretenszeitpunkt**

*Ausprägungen Auftretenszeitpunkt (siehe Kapitel 1.4.4.9):*

akut / chronisch / akut und chronisch / keine Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen (86 Fälle: 65,6 %) treten wesentlich häufiger auf als chronische (54 Fälle: 41,2 %), wobei der Schweregrad der Nebenwirkungen nicht einbezogen wird. In 35 Fällen (26,7 %) leiden die Patienten unter akuten und chronischen Nebenwirkungen. Keine Nebenwirkungen entwickeln 26 Patienten (19,8 %).

#### **3.3.1.1 Akute Nebenwirkungen in ihren Ausprägungen, Häufigkeiten und Schweregraden**

*Ausprägungen Schweregrad:* Grad I-II / Grad III / Grad IV-V

**Tabelle 7: Akute Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen	Schweregrad	gesamt	Grad I-II	Grad III	Grad IV-V
	Ausprägungen				
Allgemeinzustand	Abgeschlagenheit / Unwohlsein	18 (13,7 %)	16 (12,2 %)	-	2 (1,5 %)
	Schmerzen	7 (5,3 %)	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Haut	Erythem / Epitheliolyse	46 (35,1 %)	37 (28,2 %)	6 (4,6 %)	3 (2,3 %)
	Juckreiz / Brennen i. Radiofeld	2 (1,5 %)	2 (1,5 %)	-	-
Magen / Darm	ileitische Beschwerden	39 (29,8 %)	24 (18,3 %)	10 (7,6 %)	5 (3,8 %)
Harntrakt	zystitische Beschwerden	24 (18,3 %)	19 (14,5 %)	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)
Andere	erektile Dysfunktion	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	-	-
	Menstruationsstörungen	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	-	-
	Thrombose	1 (0,8 %)	-	1 (0,8 %)	-
	Ganzkörperexanthem	1 (0,8 %)	-	1 (0,8 %)	-
	suprapubischer Haarverlust	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	-	-

Legende: Erste Zahlenangabe = Absolute Auftretenshäufigkeit; in Klammern: Prozent des Gesamtkollektivs n = 131.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen finden sich mit Erythem oder Epitheliolyse im Bereich der Haut. Sie sind jedoch überwiegend leichten Grades. Ebenfalls oft werden ileitische Beschwerden diagnostiziert wiederum in größtenteils leichtgradiger Ausprägung. Zystitische Beschwerden sowie Abgeschlagenheit und Unwohlsein finden sich jeweils bei über 13 % der Patienten, auch hier liegt der Schwerpunkt im leichtgradigen Ausmaß. Insgesamt seltener klagten die Patienten akut über Schmerzen

oder Juckreiz und Brennen im Bestrahlungsfeld. Erektile Dysfunktion, Menstruationsstörungen, Thrombose, ein Ganzkörperexanthem und suprapubischer Haarverlust können jeweils nur einmal verzeichnet werden.

### 3.3.1.2 Chronische Nebenwirkungen in ihren Ausprägungen, Häufigkeiten und Schweregraden

*Ausprägungen Schweregrad:* Grad I-II, Grad III, Grad IV-V

**Tabelle 8: Chronische Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen	Schweregrad	gesamt	Grad I-II	Grad III	Grad IV-V
	Ausprägungen				
Allgemeinzustand	Schmerzen	7 (5,3 %)	5 (3,8 %)	2 (1,5 %)	-
Haut	Pigmentierung / Induration	12 (9,1 %)	8 (6,1 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)
Magen / Darm	kolitische Beschwerden	7 (5,3 %)	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
Harntrakt	chron. zystitische Beschwerden	15 (11,5 %)	10 (7,6 %)	2 (1,5 %)	3 (2,3 %)
Fistelung	Sakralfistel	19 (14,5 %)	-	19 (14,5 %)	-
	Genitalfistel / Kutanfistel	4 (3,1 %)	-	4 (3,1 %)	-
Andere	Hüftkopfnekrose	1 (0,8 %)	-	-	1 (0,8 %)
	Entkalkung Os sac. + coccyg.	1 (0,8 %)	-	1 (0,8 %)	-
	Erektile Impotenz	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	-	-
	Polyneuropathie	2 (1,5 %)	1 (0,8 %)	-	1 (0,8 %)

Legende: Erste Zahlenangabe = Absolute Auftretenshäufigkeit; in Klammern: Prozent des Gesamtkollektivs n = 131. Prozentangaben auf Gesamtkollektiv beziehbar, da bei einigen Patienten nur ein einzelner Nebeneffekt auftritt, aber bei anderen Patienten zugleich mehrere manifest werden.

Chronische Nebenwirkungen zeigen sich in dieser Studie am häufigsten als Sakralfisteln. Fistelungen gehören den Nebenwirkungen III. Grades an, da sie jedoch meist nach dem Abschluß der primären Strahlenbehandlung auftreten, ist ein Therapieabbruch selten erforderlich. Allerdings bedürfen Sie häufig der chirurgischen Intervention. Ebenfalls häufig finden sich chronisch zystitische Beschwerden sowie Pigmentierung bzw. Induration der Haut. Seltener treten Schmerzen, kolitische Beschwerden und Genital- oder Kutanfisteln auf. Unter den sehr seltenen, chronischen Nebeneffekten finden sich Polyneuropathien in zwei Fällen und in jeweils einmaligem Auftreten eine Hüftkopfnekrose, eine Entkalkung bestrahlungsnaher Knochen und erektile Impotenz. Insgesamt zeigt sich auch hier mit Ausnahme der Fistelungen, daß der Schweregrad der Nebenwirkungen in höherem Ausmaß leichtgradig ist.

### **3.4 Tumoransprechen**

#### ***3.4.1 Tumormarker: Markerart***

*Ausprägungen Tumormarker:* CEA / CA 19-9 / CA 125 / CA 50

Welcher Tumormarker eine Erhöhung bei fortschreitender Erkrankung zeigt, ist, die Gesamtzahl der Patienten betrachtend, nur lückenhaft zu eruieren, da in den Patientenakten selten alle Tumormarker aufgeführt werden. Die häufigsten, abgenommenen Marker sind jedoch CEA allein (21 Fälle: 42 %) und die Kombination CEA mit CA 19-9 (13 Fälle: 26 %); bei gleichzeitiger Messung beider Marker zeigen sie auch gemeinsam Werterhöhungen an. Die Marker CA 19-9 und CA 125 melden jeweils in einem Fall (je 2 %) alleinig oder in Kombination einen Anstieg mit Rezidivverdacht. Bei zwei Patienten (4 %) erhöhen sich sowohl CEA als auch CA19-9 und CA 125. Diese drei Marker in Verbindung mit CA 50 zeigen sich bei einem weiteren Patienten (2 %) rezidivweisend. In zwei Fällen (4 %) wird zwar ein Tumormarkeranstieg beschrieben, welcherart die Marker sind, kann aber nicht den Daten entnommen werden. Eine Aussage über mögliche Nichterhöhung eines Markers



bei gleichzeitigem Anstieg eines anderen kann in dem vorliegenden Material nicht erkannt werden.

[Die Prozentzahlen dieses Kapitels beziehen sich auf  $n = 50$  entsprechend der Patientenzahl mit Markermessungen]

### **3.4.2 Tumormarker: Markeranstieg**

*Ausprägung:* kein / schwankender / stetiger Markeranstieg

Bei 50 Patienten (38,2 % des Gesamtkollektivs) werden Tumormarker in der Nachsorge nach Beginn der Radiotherapie gemessen.

In 40 Fällen (80 %) ist ein deutlicher Markeranstieg zu verzeichnen, von denen 36 Fälle tatsächlich mit einer Tumorprogression assoziiert sind. Die früheste Erhöhung eines Markers folgt der Radiotherapie nach 0,2 Monaten, die späteste nach 58,1 Monaten. Im Median stellt sich der Anstieg 11,5 Monate nach Bestrahlung ein.

Keinen Anstieg der Markerparameter gibt es bei acht Patienten (16,0 %), von denen einer (2 %) tatsächlich tumorfrei bleibt, jedoch sieben Patienten (14,0 %) dennoch ein Rezidiv entwickeln.

Zusätzlich finden sich zwei Patienten (4,0 %) mit zwar pathologischen Schwankungen, jedoch keinem stetigen Anstieg der Marker und ebenso keinem Rezidiv in der folgenden Nachsorgezeit.

Es bleiben vier Patienten (8,0 %), die mit Tumormarkerzunahme verzeichnet sind, obwohl sich bis Beobachtungsende kein Rezidiv nachweisen lässt. Für jene vier Fälle belaufen sich die Zeiträume bis Beobachtungsende auf 31,7 bis 65,2 Monate.

[Die Prozentzahlen dieses Kapitels beziehen sich auf  $n = 50$  entsprechend der Patientenzahl mit Tumormarkermessung.]

### **3.4.3 Tumormarker: Zeitraum Markeranstieg bis Rezidiv**

*Ausprägungen Zeitpunkt Markeranstieg:* vor / nach / gleichzeitiger Nachweis des Rezidivs

Die 36 Patienten (72 % der 50 Pat. mit Markermessung), welche sowohl einen Markeranstieg als auch rezidivierendes Tumorwachstum zu verzeichnen haben, zeigen die Erhöhung der Tumormarker größtenteils vor dem klinischen Nachweis des erneuten Tumorwachstums (32 Fälle: 89 %). In einem Fall werden die Zunahme des Markers und

das Rezidiv gleichzeitig entdeckt (2,7 %). Bei drei Patienten (8,3 %) kann jedoch schon vor dem Tumormarkeranstieg im Zeitraum zwischen 0,7 und 4,8 Monaten der Nachweis erneuter Karzinomaktivität erbracht werden.

Insgesamt befinden sich zwischen Erhöhung der Tumormarker und Bestätigung eines Rezidivs im Maximum 39,17 Monate. Der mediane Wert liegt bei 11,12 Monaten.

[Die Prozentzahlen dieses Kapitels beziehen sich auf n = 36 entsprechend der Patientenzahl mit Markeranstieg und Rezidivnachweis.]

### 3.4.4 Tumorprogression

*Ausprägung:* keine Progression / Progression / Lokalrezidiv / Fernmetastase / Lokal- und Fernmetastase

#### 3.4.4.1 Rezidivhäufigkeit

**Tabelle 9: Rezidivhäufigkeit**

Patienten- zahl n	Keine Tumor- progression	Rezidivierendes Tumorwachstum	Ausschließlich lokoregionäres Rezidiv	Ausschließlich Fernmetastase	Lokoregionäres und fernmetast. Rezidiv
Kollektiv n = 131 missing = 5	48,4 %	51,6 %	15,9 %	17,5 %	18,3 %
Nur präop. n = 21 missing = 2	66,7 %	33,3 %	9,5 %	19,0 %	4,8 %
Nur postop. n = 99 missing = 3	42,1 %	57,9 %	24,2 %	22,1 %	11,6 %
Prä- u. post. n = 6 missing = 0	50,0 %	50,0 %	16,7 %	16,7 %	16,7 %

Nach chirurgischer Therapie und adjuvanter Strahlenbehandlung zeigen 61 Patienten (48,4 %) keine weitere Tumorprogression bis Ende der Datenaufnahme dieser Studie. Bei fünf Patienten können keine sicheren Angaben zu erneutem Tumorwachstum gemacht werden. Unter den 65 Patienten (51,7 %), die ein Rezidiv nach Erstbehandlung

ihrer Erkrankung entwickeln, finden sich 20 (15,9 %) mit einem Rezidiv einzig innerhalb des Bestrahlungsfeldes, 22 Patienten (17,5 %) mit einem Rezidiv einzig außerhalb des Bestrahlungsfeldes und 23 Patienten (18,3 %) mit Rezidiven sowohl innerhalb als auch außerhalb des bestrahlten Feldes. Bei der Frage nach lokoregionärem Wachstum, unabhängig von einer gleichzeitigen Fernmetastase, können 34,2 % der Patienten ermittelt werden.

### ***3.4.4.1.1 Rezidivhäufigkeit ausschließlich präoperativ bestrahlter Patienten***

Keine Tumorprogression zeigen 66,7 % der 21 präoperativ bestrahlten Patienten. Unter den 33,3 % mit rezidivierendem Tumorwachstum finden sich 9,5 % mit ausschließlich lokoregionärem Rezidiv, 19 % mit einer Fernmetastase als erstem Rezidiv und 4,8 % mit gleichzeitig lokaler und ferner Metastase. Für zwei Patienten können keinen genauen Angaben gegeben werden. Insgesamt findet sich lokoregionäres Wachstum bei 14,3 % der Fälle.

### ***3.4.4.1.2 Rezidivhäufigkeit ausschließlich postoperativ bestrahlter Patienten***

Mit 42,1 % der 99 postoperativ bestrahlten Patienten liegt die Tumorfreiheit in diesem Kollektiv niedriger, also 57,9 % der Fälle weisen erneutes Wachstum nach Erstbehandlung auf. Davon fallen 24,2 % auf alleinig lokoregionäre Rezidive und 22,1 % auf Fernmetastasen. 11,6 % der Patienten erleiden gleichzeitig eine Lokal- und Fernmetastase. Zusammengefaßt liegt lokoregionäres Wachstum bei 35,8 % der Patienten vor. Für drei Fälle liegen keine exakten Angaben vor.

### ***3.4.4.1.3 Rezidivhäufigkeit kombiniert prä- und postoperativ bestrahlter Patienten***

Eine Tumorprogression nach Erstbehandlung zeigen genau die Hälfte der sechs kombiniert behandelten Patienten. Die Rezidivlokalisierung zeigt sich in genau gleichen Teilen für rein lokale, rein fernliegende und gleichzeitig lokal und fern auftretende Metastasen: bei jeweils einem Patienten (16,7 %). Insgesamt sind also zwei der sechs Patienten von lokoregionärem Tumorwachstum befallen (33,4 %).

### **3.4.4.2 Zeitintervall zwischen Behandlungsbeginn und Rezidiv**

*Ausprägung Wochen / Monate bis Auftreten des Rezidivs*

Progressives Tumorwachstum tritt bei den 65 betroffenen Patienten im Median nach 19,4 Monaten ein. Das früheste Wachstum findet sich bei einem Patienten zwei Wochen nach präoperativer Bestrahlung während der nachfolgenden Rektumamputation intraoperativ als Lebermetastase. Von dieser eher zu Behandlungsbeginn unerkannten Fernmetastase abgesehen werden die ersten Rezidive ab 1,7 und dann 4,3 Monate nach Therapiestart erkannt. Das späteste Auftreten progressiven Tumorwachstums zeigt sich nach 73,1 Monaten also über sechs Jahren nach Therapie.

### **3.4.4.3 Zeitintervall bis zum lokoregionären Rezidiv**

#### *Ausprägung Monate bis Auftreten des Lokalrezidivs*

Im Median treten Rezidive, die innerhalb des Bestrahlungsfeldes liegen (bei 43 Patienten), nach 22 Monaten auf. Das früheste erkannte Lokalrezidiv tritt nach Exzision und folgender Bestrahlung eines T 2-Tumors innerhalb von 1,7 Monaten auf. Diese Patientin wird sofort nachoperiert mit einer Rektumamputation und zeigt bis zum Nachbeobachtungsende 12 Jahre später kein weiteres Tumorwachstum. Das zweitfrüheste Neuwachstum im Bestrahlungsfeld tritt 4,9 Monate nach Erstbehandlung als Anastomosenrezidiv auf. Zuletzt findet sich ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld nach 64,4 Monaten also fünf Jahren nach Behandlung.

### **3.4.4.4 Zeitintervall bis zur Fernmetastase**

#### *Ausprägung Wochen / Monate bis Auftreten der Fernmetastase*

Fernmetastasen erscheinen im Median 17,8 Monate nach Erstbehandlung bei den 45 Patienten mit Rezidiven außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die früheste Fernmetastase wird nach zwei Wochen erkannt, die nächst frühe nach 4,3 Monaten. Die längste Zeitspanne bis zur ersten Fernmetastase beträgt 73,1 Monate.

### **3.4.4.5 Zeitintervall vom ersten Rezidiv bis zum Tod**

#### *Ausprägung Wochen / Monate bis zum Tod*

Im Median leben Patienten mit einem Rezidiv in dieser Studie 13,2 Monate nach Beginn der Karzinomtherapie. Mit minimal nur einer Woche nach Rezidivdiagnose verstirbt der erste Patient nach diffus lokoregionärer Metastasierung und mit maximal 42,1 Monaten nach Lebermetastasierung und späterem präsakralem Rezidiv der letzte Patient, bei dem ein Todesdatum bekannt ist.

Unter den elf Patienten, die trotz rezidivierenden Tumorwachstums in der Studie als nicht verstorben vermerkt sind, finden sich vier mit mehr als dreijähriger Überlebenszeit und dann erfolgtem Datenabriß. Die anderen sieben Patienten zeigen schon zwei Jahre nach Rezidivdiagnose einen Datenabbruch und können dessen ungeachtet in Nachforschungen nicht als verstorben erfaßt werden.

#### **3.4.4.6 Zeitintervall von Primärbehandlung bis zum Zweitrezidiv**

##### *Ausprägung Monate von der Primärbehandlung bis zum Zweitrezidiv*

Unter den Rezidivpatienten (n = 65) befinden sich insgesamt 18 mit zweiter Tumorprogression. Diese tritt im Median 26,9 Monate nach Beginn der Karzinombehandlung auf. In dieser Studie findet sich das Zweitrezidiv frühestens 1,2 Monate und längstens 58,4 Monate nach Therapiebeginn.

#### **3.4.4.7 Zeitdifferenz zwischen Erstrezidiv und Zweitrezidiv**

##### *Ausprägung Monate vom Erst- zum Zweitrezidiv*

Die Dauer zwischen einem ersten und einem zweiten Rezidiv beträgt minimal zwei Monate und maximal 27 Monate. Im Median folgt ein zweites Rezidiv dem ersten nach acht Monaten.

#### **3.4.4.8 Zeitdifferenz zwischen solitärer Metastase und erneutem Rezidiv**

##### *Ausprägung Monate bis zum Zweitrezidiv nach Solitärmetastase*

Nach solitärer Metastase in Leber oder Lunge, aufgetreten bei elf Patienten, finden sich in davon acht Fällen erneute Rezidive, frühestens nach vier Monaten und längstens nach 32 Monaten. Im Median tritt ein weiteres Rezidiv nach 8,5 Monaten hervor. Die Solitärmetastasen werden in vier Fällen chemotherapeutisch, in zwei Fällen chirurgisch behandelt und in weiteren zwei Fällen fehlen die Angaben zur Therapie. Drei Patienten zeigen in ihrer Nachbeobachtungszeit, dokumentiert für 39 bis 75 Monate nach Solitärmetastase, keine weitere Tumorprogression. Ihre Solitärmetastasen wurden jeweils operativ durch eine Leber- oder Lungenteilresektion entfernt.

#### **3.4.4.9 Feldbezogene Lokalisation des ersten Rezidivs**

*Ausprägung Lokalisation erstes Rezidiv*  
innerhalb Bestrahlungsfeld / außerhalb Bestrahlungsfeld / inner- und außerhalb Bestrahlungsfeld

Unter den 65 Patienten mit Rezidiventwicklung verteilen sich die Lokalisationen des ersten Rezidivs bezogen auf das Bestrahlungsfeld gleichmäßig. Bei 26 Patienten wird die erneute Tumormanifestation innerhalb des Bestrahlungsfeldes entdeckt und bei ebenfalls 26 Patienten außerhalb des Feldes. In 13 Fällen zeigt sich die erste Tumorprogression gleichzeitig lokoregionär und fernmetastatisch.

#### **3.4.4.10 Lokalisation des ersten lokoregionären Rezidivs**

Die 26 rein lokoregionären Rezidive bei Erstprogression zeigen folgende Verteilung: Präsakral 12, Blasenrückwand 1, Becken 2, Anastomose 3, Anus praeter 1, Perianal 3, Unterbauch 1, Lk inguinal 2, Lokal ohne genaue Angabe 1.

#### **3.4.4.11 Lokalisation des ersten fernmetastatischen Rezidivs**

Die 26 rein fernmetastatischen Erstrezidive zeigen folgende Lokalisationen: Leber 8, Lunge 5, Knochen 2, Leber und Peritoneum 1, Leber und Lunge 2, Leber und Gehirn 1, Leber und paraaortale Lymphknoten 1, Lunge und Gehirn 1, Dünndarm 1, Peritoneum 3, fern ohne genaue Angabe 1.

#### **3.4.4.12 Genaue Lokalisation des ersten Rezidivs bei Doppellokalisierung**

Die 13 erstmanifestierten Rezidive, die innerhalb und gleichzeitig außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftreten, können an folgenden Orten festgestellt werden: Präsakral und Leber 6, Becken und paraaortale Lymphknoten 1, Blase und Leber 1, Unterbauch und Lunge 4, Präsakral und paraaortale Lk 1.

#### **3.4.4.13 Feldbezogene Lokalisation eines zweiten Rezidivs**

*Ausprägung Lokalisation zweites Rezidiv:* innerhalb Bestrahlungsfeld / außerhalb Bestrahlungsfeld / inner- und außerhalb Bestrahlungsfeld

Bei den 18 Patienten mit erneuter Tumorprogression nach einem ersten Rezidiv zeigen sich sieben neue Metastasen ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei neun Patienten finden sich Zweitrezidive einzig außerhalb des Radiofeldes und mit sowohl lokoregionärem als auch fernmetastatischem Rezidiv werden zwei Fälle ermittelt.

#### **3.4.4.14 Genaue Lokalisation des zweiten lokoregionären Rezidivs**

Als erneute lokale Tumorprogression nach vorangegangener lokaler und / oder fernmetastatischer Erstrezidivierung finden sich die Zweitrezidive (7 Fälle) an folgenden Stellen:

Anus praeter 3, Blasenrückwand 1, Präsakral 3.

#### **3.4.4.15 Genaue Lokalisation des zweiten fernmetastatischen Rezidivs**

Liegen als zweites Rezidiv nach erster Lokal- und / oder Fernmetastase ausschließlich Fernmetastasen vor (9 Patienten), sind sie an folgenden Lokalisationen zu finden:

Leber 2, Lunge 1, Leber und Lunge 3, Knochen 1, Knochen und Gehirn 1, Peritoneal 1.

#### **3.4.4.16 Genaue Lokalisation des zweiten Rezidivs bei Doppellokalisation**

Bei gleichzeitigem Auftreten eines zweiten Rezidivs sowohl innerhalb als auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes (2 Patienten) nach erster Tumorprogression in und / oder außerhalb des Feldes werden folgende Lokalisationen dokumentiert:

Präsakral und Leber 1, Becken und Lunge 1.

#### **3.4.4.17 Lokalisation aller Lokalrezidive**

Unabhängig vom Auftretenszeitpunkt lassen sich alle Lokalrezidive an folgenden Stellen orten:

Präsakral 23, Blasenrückwand 3, Becken 4, Anastomose 3, Anus praeter 4, Perianal 3, Unterbauch 4, Lymphknoten inguinal 2, Lokal ohne Angabe 1.

#### **3.4.4.18 Lokalisation aller Fernmetastasen**

Unabhängig vom Auftretenszeitpunkt zeigen sich alle Fernmetastasen lokalisiert wie folgt:

Leber 26, Lunge 17, Knochen 4, Gehirn 3, Paraaortale Lymphknoten 3, Dünndarm 1, Peritoneum 5, Fern ohne genaue Angabe 1.

### **3.4.5 Remission**

#### **3.4.5.1 Responderate**

*Ausprägung (siehe Kapitel 2.2.4.1):* CR / PR / NC / PD

Eine komplette Remission, ermittelt durch die Untersuchungen nach Erstbehandlungsabschluß, findet sich deutlich bei der Überzahl der Patienten mit 62,6 %. Vergleichsweise wenig partielle Remissionen (1,5 %) zeigen die Ergebnisse der weiteren Patienten, Stillstand und auch Fortschritt im Tumorwachstum (je 3,1%) geringgradig häufiger. In 39 Fällen sind keine Remissionswerte bekannt. (siehe Tabelle H im Anhang auf Seite O)

### 3.4.5.2 Remission in Relation zur Tumorausdehnung

**Tabelle 11: Kreuztabelle Remission und Tumorausdehnung**

		T1	T2	T3	T4	Total	n = 90
CR	Pat.zahl	2	15	60	4	81	90 %
	Zeilen%	2,5	18,5	74,1	4,9	100	
PR	Pat.zahl	0	1	1	0	2	2,2 %
	Zeilen%	0,0	50,0	50,0	0,0	100	
NC	Pat.zahl	0	1	3	0	4	4,4 %
	Zeilen%	0,0	25,0	75,0	0,0	100	
PD	Pat.zahl	0	0	3	0	3	3,3 %
	Zeilen%	0,0	0,0	100	0,0	100	
Total	Pat.zahl	2	17	67	4	90	100 %
	Zeilen%	2,2	18,9	74,4	4,4	100	

Fehlende Angaben zu Remission und T-Stadium bestehen bei 41 Patienten.

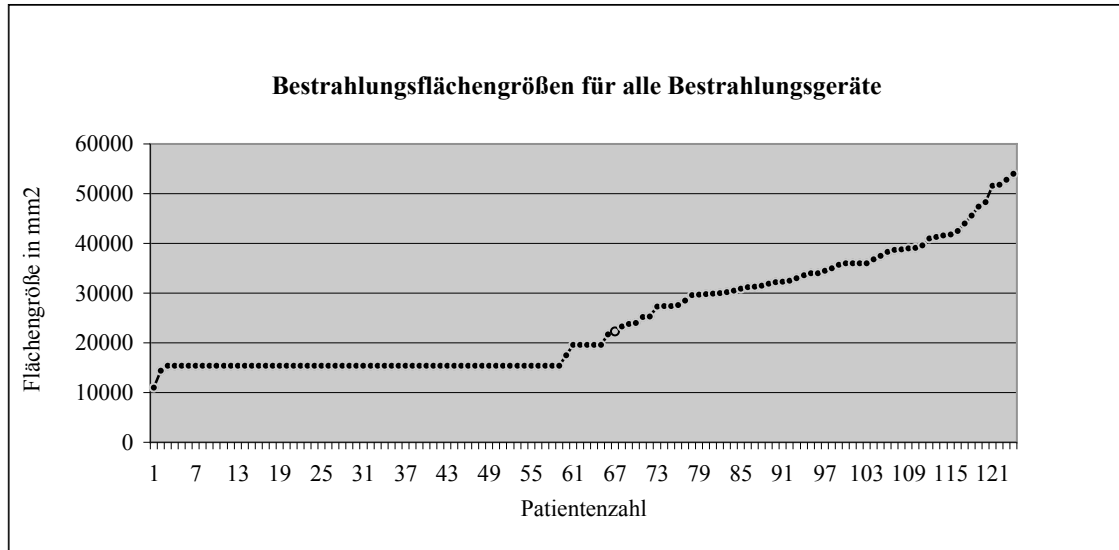
In Verbindung der Remissionsergebnisse mit der Häufigkeit der Tumorstadien aus dem TNM-System lassen sich einige Zuordnungen treffen:

- In jedem Tumorstadium wird beim Hauptteil der Patienten eine komplette Remission angezeigt.
- Unter den Patienten mit kompletter Remission (n = 81) befinden sich 74,1 % im T3-Stadium und 18,5 % im T2-Stadium.
- Eine partielle Remission (n = 2) findet sich nur bei jeweils einem Patienten im T2- und T3-Stadium.
- Bei allen Patienten im T1-Stadium (n = 2) wird eine komplette Remission bewirkt sowie bei allen im T4-Stadium (n = 4).



- Progressives Tumorwachstum während der Behandlung zeigen ausschließlich T3-Patienten (n = 3).

### 3.1 Gesonderte Betrachtung der Bestrahlungsflächen



**Abbildung 44:** Die errechneten Bestrahlungsflächengrößen pro Patient variieren individuell und nach Anwendung des Bestrahlungsgerätes. Hier wurden sie nach Größe des Feldes sortiert. Einzig die mit dem Betatron bestrahlten Patienten zeigen eine konstante Feldgröße bei nicht variablem Einstrahlungsfeld.

#### 3.5.1 Analyse der Bestrahlungsflächen anhand der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier und deren Prüfung im Logrank-Test

##### 3.5.1.1 Unspezifisches Überleben

**Tabelle 11: Bestrahlungsflächen und unspezifisches Überleben**

	Gruppe 1 15394 mm <sub>2</sub>	Gruppe 2 28500 mm <sub>2</sub>	Gruppe 3 38775 mm <sub>2</sub>
5-Jahres-Überlebensrate	37,93 %	55,89 %	36,41 %
Mediane Überlebensdauer	30,20 Monate	68,10 Monate	52,67 Monate

Logrank-Test: Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,2032$  zeigen sich keine Signifikanzen im Gesamteffekt auf das unspezifische Überleben. Der Einzeleffekt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,79 % zeigt eine Tendenz zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ab. Diese Gruppen im Vergleich zu Gruppe 3 jedoch bilden Irrtumswahrscheinlichkeiten oberhalb der Signifikanzgrenzen (Gruppe 1 zu 3:  $p = 0,3393$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,4029$ ).

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das unspezifische Überleben liegt in der Gruppe 2 bei mittlerer Bestrahlungsflächengröße am höchsten mit 55,89 %. Gruppe 1 und 3 erreichen mit 37,93 % und 36,41 % eine deutlich geringere Rate. In der medianen Überlebensdauer ähnelt sich die Verteilung für Gruppe 2 mit 68,10 Monaten und 30,20 Monaten für Gruppe 1. Ausnahme mit 52,67 Monaten ist Gruppe 3, die sodann näher an der mittleren Gruppe liegt.

### 3.5.1.2 Tumorspezifisches Überleben

**Tabelle 12: Bestrahlungsflächen und tumorspezifisches Überleben**

	Gruppe 1 15394 mm <sub>2</sub>	Gruppe 2 28500 mm <sub>2</sub>	Gruppe 3 38775 mm <sub>2</sub>
5-Jahres-Überlebensrate	44,92 %	64,80 %	42,55 %
Mediane Überlebensdauer	42,40 Monate	-	53,63 Monate

Logrank-Test: Die Irrtumswahrscheinlichkeit des Gesamteffektes liegt bei  $p = 0,2230$  und im Einzeleffekt zwischen Gruppe 1 und 2 bei  $p = 0,0848$  und deutet nur eine Tendenz an. Mit der Gruppe 3 bieten sich ebenfalls keine Signifikanzen (Gruppe 1 zu 3:  $p = 0,6325$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,2305$ ).

Bei Betrachtung des 5-Jahres-Überlebens liegt wiederum die Gruppe 2 mit 64,80 % an der Spitze und Gruppe 1 und 3 erwirken geringere 44,92 % und 42,55 %. Im Median beträgt die Überlebensdauer für die Betatrongruppe 42,40 Monate und 53,63 Monate für Gruppe 3.

### 3.5.1.3 Rezidivfreies Überleben

**Tabelle 13: Bestrahlungsflächen und rezidivfreies Überleben**

	Gruppe 1 15394 mm_	Gruppe 2 28500 mm_	Gruppe 3 38775 mm_
5-Jahres-Überlebensrate	48,25 %	49,57 %	37,27 %
Mediane Überlebensdauer	58,20 Monate	54,53 Monate	20,17 Monate

Logrank-Test: Der Gesamteffekt zeigt mit  $p = 0,3083$  keine signifikante Einflußnahme auf das rezidivfreie Überleben. Weiterhin zeigen sich keine Signifikanzen zwischen den Gruppen in bezug auf den Einzeleffekt: Irrtumswahrscheinlichkeit der Gruppe 1 zu 2:  $p = 0,6268$ ; Gruppe 1 zu 3:  $p = 0,2579$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,1451$ .

Ebenso wie in den unspezifischen als auch spezifischen Überlebensraten nach 5 Jahren liegt auch in der rezidivfreien Rate Gruppe 2 in Führung mit 49,57 %. Hier jedoch direkt gefolgt von Gruppe 1 mit 48,25 %. Gruppe 3 zeigt die geringste Rate mit 37,27 %. Gruppe 2 und 1 bewirken ebenfalls die längeren medianen Überlebenszeiten jedoch in umgekehrter Reihenfolge: Gruppe 1 mit 58,20 Monaten und Gruppe 2 mit 54,53 Monaten. Wiederum folgt erst später Gruppe 3 mit 20,17 Monaten.

### 3.5.1.4 Rezidivfreies Überleben innerhalb des Bestrahlungsfeldes

**Tabelle 14: Bestrahlungsflächen und rezidivfreies Überleben innerhalb des Bestrahlungsfeldes**

	Gruppe 1 15394 mm_	Gruppe 2 28500 mm_	Gruppe 3 38775 mm_
5-Jahres-Überlebensrate	57,29 %	64,82 %	62,32 %
Mediane Überlebensdauer	-	-	-

Logrank-Test: Der Gesamteffekt kann mit  $p = 0,6851$  keine signifikante Einflußnahme auf das rezidivfreie Überleben im Bestrahlungsfeld aufdecken. Mit einer

Irrtumswahrscheinlichkeit über 50 % zeigen sich im Einzeleffekt ebenso keine Signifikanz zwischen den Gruppen: Gruppe 1 zu Gruppe 2:  $p = 0,3934$ ; Gruppe 1 zu 3:  $p = 0,7119$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,5859$ .

Gruppe 2 besitzt erneut die höchste 5-Jahres-Überlebensrate mit 64,82 %, jetzt jedoch gefolgt von Gruppe 3 direkt mit 62,32 %. Die geringste Rate zeigt Gruppe 1 mit 57,29 %. Mediane Überlebenszeiten können hier nicht errechnet werden.

### 3.5.1.5 Rezidivfreies Überleben ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes

**Tabelle 15: Bestrahlungsflächen und rezidivfreies Überleben ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes**

	Gruppe 1 15394 mm <sub>2</sub>	Gruppe 2 28500 mm <sub>2</sub>	Gruppe 3 38775 mm <sub>2</sub>
5-Jahres-Überlebensrate	73,61 %	80,79 %	89,67 %
Mediane Überlebensdauer	-	-	-

Logrank-Test: Die Untersuchung des Gesamteffektes der Bestrahlungsfläche auf das rezidivfreie Überleben ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes gibt keinerlei Signifikanz mit  $p = 0,2242$ . Die Irrtumswahrscheinlichkeit der Einzeleffekte liegt zwischen den Gruppen oberhalb der Signifikanzgrenzen: Zwischen Gruppe 1 und 2 bei  $p = 0,2518$ ; zwischen Gruppe 1 und 3:  $p = 0,1173$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,6985$ .

Wird die Überlebenszeit nach 5 Jahren einzig für Rezidive innerhalb des Bestrahlungsfeldes betrachtet, entsteht eine übereinstimmende Abstimmung mit der Bestrahlungsflächengröße: Je größer die Bestrahlungsfläche desto höher die 5-Jahres-Überlebensrate. Die Betatrongruppe erreicht eine Rate von 73,61 %. Die Gruppe mit der mittleren Flächengröße erwirkt 80,79 %ige Überlebensraten und Gruppe 3 die höchste Rate mit 89,67 %. Die Angabe der medianen Überlebensdauer ist hier nicht möglich.

### 3.5.1.6 Rezidivfreies Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes

**Tabelle 16: Bestrahlungsflächen und rezidivfreies Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes**

	Gruppe 1 15394 mm_	Gruppe 2 28500 mm_	Gruppe 3 38775 mm_
5-Jahres-Überlebensrate	67,95 %	61,74 %	43,15 %
Mediane Überlebensdauer	-	-	20,83 Monate

Logrank-Test: Der Gesamteffekt erreicht mit  $p = 0,0447$  erstmals schwache Signifikanz bei der Einflußnahme auf das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,80 % zeigt sich im Einzeleffekt eine Tendenz zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ab. Diese Tendenz ist zwischen Gruppe 2 und 3 ebenfalls zu finden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,97 %. Gruppe 1 zu Gruppe 2 betrachtet liegt außerhalb tendentieller Irrtumswahrscheinlichkeit mit  $p = 0,6892$ .

Für das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes ergeben sich Ergebnisse, die gegenläufig sind im Vergleich zu denen des Überlebens ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die Betatrongruppe mit den kleinsten Flächenmaßen zeigt die höchste 5-Jahres-Überlebensrate mit 67,95 %, gefolgt von Gruppe 2 mit 61,74 % und in größerem Abstand Gruppe 3 mit 43,15 %. Diese Gruppe besitzt eine mediane Überlebensdauer von 20,83 Monaten. Für die anderen Gruppe kann kein Median errechnet werden.

### 3.5.1.7 Rezidivfreies Überleben ausschließlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes

**Tabelle 17: Bestrahlungsflächen und rezidivfreies Überleben ausschließlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes**

	Gruppe 1 15394 mm_	Gruppe 2 28500 mm_	Gruppe 3 38775 mm_
5-Jahres-Überlebensrate	86,89 %	79,40 %	66,72 %
Mediane Überlebensdauer	-	-	-

Logrank-Test: In Betracht des Gesamteffektes des Logrank-Tests findet sich keine Signifikanz, da  $p = 0,1890$ . Die Irrtumswahrscheinlichkeit der Einzeleffekte liegt zwischen Gruppe 1 und 3 bei  $p = 0,0791$  und deutet nur eine Tendenz an. Mit der Gruppe 2 bieten sich keine Signifikanzen (Gruppe 2 zu 1:  $p = 0,6760$ ; Gruppe 2 zu 3:  $p = 0,2297$ ).

Liegt das den Überlebenszeit-Endpunkt bestimmende Rezidiv ausschließlich außerhalb des Bestrahlungsfeldes, ergibt sich ebenso eine Abstufung der Überlebensrate wie in der vorherigen Darstellung: Die Gruppe mit der kleinsten Bestrahlungsfläche erzielt die höchste Überlebensrate mit 86,89 %. Anschließend folgen mit 79,40 % Gruppe 2 und Gruppe 3 mit geringeren 66,72 %. Überlebenszeiträume im Median können in diesen Berechnungen nicht angegeben werden.

### ***1.5.2 Größe der Bestrahlungsfläche und aufgetretene Nebenwirkungen: Gibt es einen Zusammenhang?***

#### **1.5.2.1 Akute Nebenwirkungen**

Das Auftreten akuter Nebenwirkungen zeigt bei Betrachtung der absoluten Zahlen eine recht gleichmäßige Verteilung auf die drei Flächengruppen: In Gruppe eins und zwei werden jeweils bei 29 Patienten akute Nebenwirkungen dokumentiert, in Gruppe drei bei 28 Patienten. Bezogen auf die Patientengesamtzahl der einzelnen Gruppen entsteht jedoch eine andere Sicht: Durch die erheblichere Gruppengröße der vom Betatron bestrahlten Patienten treten dort bei 50 % akute Nebenwirkungen auf, jedoch in der Gruppe mit mittlerer Bestrahlungsfläche bei 78,4 % und in der Gruppe drei bei 77,8 % der Patienten.

##### ***1.5.2.1.1 Akute Nebenwirkungen und die Häufigkeitsverteilung in den Bestrahlungsflächengruppen***

**Tabelle 18: Bestrahlungsflächen und akute Nebenwirkungen**

NW-Grad	Gruppe 1 n = 58	Gruppe 2 n = 37	Gruppe 3 n = 36
Keine akuten NW (% d. Gruppengesamt)	29 (50 %)	8 (21,6 %)	8 (22,2 %)
Akute NW aufgetreten (% d. Gruppengesamt)	29 (50 %)	29 (78,4 %)	28 (77,8 %)
Leichtgradig (% d. Gruppengesamt)	27 (46,6 %)	24 (64,9 %)	24 (66,7 %)
Mäßiggradig (% d. Gruppengesamt)	6 (10,3 %)	8 (21,6 %)	5 (13,9 %)
Schwergradig (% d. Gruppengesamt)	5 (8,6 %)	4 (10,8 %)	4 (11,1 %)

Legende: n gibt die Gruppengröße als Patientenzahl an.

Zahlen ohne Einheit geben die absoluten Häufigkeiten als Patientenzahl an.

### 3.5.2.1.2 *Leichtgradige, akute Nebenwirkungen*

Die Verteilung der als leicht eingestuften, akuten Nebenwirkungen erweist sich ähnlich der Gesamtverteilung: 46,6 % der Gruppe eins (27 Patienten), 64,9 % der Gruppe zwei und 66,7 % der Gruppe drei (jeweils 24 Patienten) zeigen Nebenwirkungen leichten Grades nach Bestrahlung.

Ob eine bestimmte Art akuter Nebenwirkungen in einer Flächengruppe gehäuft auftritt, läßt sich nur für insgesamt öfter registrierte, leichtgradige Nebeneffekte feststellen wie Abgeschlagenheit und Unwohlsein, Erythem bzw. Epithliolyse, ileitische und zystitische Beschwerden.

- In Gruppe eins der mit Betatron bestrahlten Patienten finden sich 20,7 % (12 Pat.) mit Abgeschlagenheit und Unwohlsein, in Gruppe zwei 8,1 % (3 Pat.) und in Gruppe drei 2,8 % (1 Pat.).

- Das Auftreten von Erythemen bzw. Epitheliolysen zeigt eine Verteilung von 13,8 % (8 Pat.) auf Gruppe eins, von 40,5 % (15 Pat.) auf Gruppe zwei und von 44,4 % (16 Pat.) auf die Gruppe mit den höchsten Flächengrößen.

- Ileitische Beschwerden treten in der ersten Gruppe zu 20,7 % (12 Pat.) auf, in der nächst höheren Gruppe zu 13,5 % (5 Pat.) und in Gruppe drei mit einer Häufigkeit von 19,4 % (7 Pat.) hervor.

- Mit zystitischen Nebenwirkungen finden sich in Gruppe eins 10,3 % (6 Pat.), in Gruppe zwei 21,6 % (8 Pat.) und in Gruppe drei 16,7 % (6 Pat.) der bestrahlten Patienten.

So zeigen sich Häufungen deutlich für Erytheme und Epitheliolysen in Gruppe zwei und drei, weniger deutlich für Abgeschlagenheit und Unwohlsein in Gruppe eins. Ferner findet sich eine leichte Erhöhung der zystitischen Nebenwirkungen in Gruppe zwei und ein relativ gleichmäßiges Auftreten ileitischer Beschwerden in allen Gruppen.

### **3.5.2.1.3 Mittelgradige, akute Nebenwirkungen**

Die Verteilung der als mäßiggradig eingestuften, akuten Nebenwirkungen deutet für Gruppe zwei eine geringe Häufung an: 10,3 % der Gruppe eins (6 Pat.), 21,6 % der Gruppe zwei und 13,9 % der Gruppe drei (8 und 5 Patienten) zeigen Nebenwirkungen mittleren Grades nach Bestrahlung.

Erweisen sich akute Nebenwirkungen als mäßiggradig, finden sich einzig die ileitischen Beschwerden mindestens zehnmal aufgetreten. Die Verteilung auf die verschiedenen Flächengruppen zeigt dabei keine deutliche Kumulation: in Gruppe zwei finden sich ileitische Beschwerden bei 10,8 % (4 Pat.) der bestrahlten Patienten, in Gruppe eins bei 6,9 % (4 Pat.) und in Gruppe drei bei 5,6 % (2 Pat.).

### **3.5.2.1.4 Schwergradige, akute Nebenwirkungen**

Recht ebenmäßig zeigt sich die Verteilung der starken Nebenwirkungen auf die Flächengruppen: 8,6 % der Gruppe eins (5 Pat.), 10,8 % der Gruppe zwei und 11,1 % der Gruppe drei (jeweils 4 Patienten) werden mit stärkeren Nebeneffekten dokumentiert.

Da insgesamt nur wenige Patienten starke Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfahren haben und in keiner Flächengruppe mehr als zwei Patienten eine starke,



unerwünschte Wirkung gleicher Art erfahren, erweist sich hier eine weitere Analyse als nicht sinnvoll.

### 3.5.2.2 Chronische Nebenwirkungen

Ebenfalls zeigt das Auftreten chronischer Nebenwirkungen bei Betrachtung der absoluten Zahlen eine recht gleichmäßige Verteilung auf die drei Flächengruppen: In Gruppe eins und zwei werden jeweils bei 20 Patienten chronische Nebenwirkungen dokumentiert, in Gruppe drei bei 18 Patienten. Bezogen auf die Patientengesamtzahl der einzelnen Gruppen entsteht jedoch wiederum eine andere Sicht: Durch die größere Gruppengröße der vom Betatron bestrahlten Patienten treten dort bei 34 % chronische Nebenwirkungen auf, jedoch in der Gruppe mit mittlerer Bestrahlungsfläche bei 45,9 % und in der Gruppe drei bei 50 % der Patienten.

#### 3.5.2.2.1 Chronische Nebenwirkungen und die Häufigkeitsverteilung in den Bestrahlungsflächengruppen

**Tabelle 19: Bestrahlungsflächen und chronische Nebenwirkungen**

NW-Grad	Gruppe 1 n = 58	Gruppe 2 n = 37	Gruppe 3 n = 36
Keine chron. NW (% d. Gruppengesamt)	38 (65,5 %)	20 (54,1 %)	18 (50 %)
Chron. NW aufgetreten (% d. Gruppengesamt)	20 (34,5 %)	20 (45,9 %)	18 (50 %)
Leichtgradig (% d. Gruppengesamt)	5 (8,6 %)	13 (35,1 %)	12 (33,4 %)
Mäßiggradig (% d. Gruppengesamt)	18 (31 %)	10 (27 %)	4 (11,1 %)
Schwergradig (% d. Gruppengesamt)	- -	3 (8,1 %)	4 (11,1 %)

Legende: n gibt die Gruppengröße als Patientenzahl an.

Zahlen ohne Einheit geben die absoluten Häufigkeiten als Patientenzahl an.

### **3.5.2.2.2 Leichtgradige, chronische Nebenwirkungen**

Die als leicht eingestuften, chronischen Nebenwirkungen verteilen sich mit nur 8,6 % auf Gruppe eins (5 Patienten), 35,1 % auf Gruppe zwei und 33,4 % auf Gruppe drei (13 und 12 Patienten).

Ob eine bestimmte Art chronischer Nebenwirkungen in einer Flächengruppe gehäuft auftritt, läßt sich nur für insgesamt öfter registrierte, leichtgradige Nebeneffekte feststellen wie chronische zystitische Beschwerden und Pigmentierung bzw. Induration der Haut, weniger für kolitische Beschwerden und Schmerzen oder andere sehr seltene Nebenwirkungen.

- In Gruppe eins der mit Betatron bestrahlten Patienten finden sich 3,4 % (2 Pat.) mit chronisch zystitischen Beschwerden, in Gruppe zwei 13,5 % (5 Pat.) und in Gruppe drei 8,3 % (3 Pat.).

- Das Auftreten von Pigmentierung bzw. Induration der Haut zeigt eine Verteilung von 1,7 % (1 Pat.) auf Gruppe eins, von 10,8 % (4 Pat.) auf Gruppe zwei und von 8,3 % (3 Pat.) auf die Gruppe mit den höchsten Flächengrößen.

- kolitische Beschwerden treten in der ersten Gruppe zu 1,7 % (1 Pat.) auf, in der nächst höheren Gruppe zu 2,7 % (1 Pat.) und in Gruppe drei mit einer Häufigkeit von 8,3 % (3 Pat.) hervor.

- Mit Schmerzen leichten Grades finden sich in Gruppe eins 1,7 % (1 Pat.), in Gruppe zwei 8,1 % (3 Pat.) und in Gruppe drei 2,8 % (1 Pat.) der bestrahlten Patienten.

Es zeigen sich also Häufungen nur in geringem Maße aufgrund der kleinen Auftretenszahlen. Für zystitische Beschwerden wie auch für Pigmentierung bzw. Induration zeigen sich höhere Werte in Gruppe zwei und drei, ebenso verteilt jedoch weniger häufig für Schmerzen. Ferner findet sich ein leichter Anstieg der kolitischen Nebenwirkungen mit Erhöhung der Flächengröße bei insgesamt jedoch seltenem Auftreten.

#### **3.5.2.2.3 Mittelgradige, chronischen Nebenwirkungen**

Die Verteilung der als mäßiggradig eingestuften, chronischen Nebenwirkungen deutet für Gruppe drei eine geringere Anzahl an: 31 % der Gruppe eins (18 Pat.), 27 % der Gruppe zwei (10 Pat.) und 11,1 % der Gruppe drei (4 Pat.) ergeben Nebenwirkungen mittleren Grades nach Bestrahlung.

Zeigen sich chronische Nebenwirkungen mit mäßiger Stärke, finden sich einzig die Sakralfisteln mit häufigerem Auftreten. Die Verteilung auf die verschiedenen Flächengruppen erweist eine Kumulation in der Gruppe der kleinflächig bestrahlten Patienten: Die Menge der aufgetretenen Sakralfisteln liegt in Gruppe eins bei 14 Patienten entsprechend 24,1 %, in Gruppe zwei finden sich Sakralfisteln bei 5 Patienten, also nur 13,5 % und in Gruppe drei bekommt kein Patient diese Nebenwirkung. Die fünf Patienten der Gruppe zwei mit Sakralfisteln liegen mit ihren individuellen Flächengrößen alle in der unteren Hälfte ihrer Gruppe, also näher der Gruppe eins mit den häufigsten Fistelvorkommen. Ab einer Flächengröße oberhalb von 23270 mm<sup>2</sup> treten keine Sakralfisteln mehr auf.

#### **3.5.2.2.4 Schwergradige, chronische Nebenwirkungen**

Die Verteilung der starken Nebenwirkungen auf die Flächengruppen steigt mit der Flächengröße an: kein Patient der Gruppe eins kann mit stärkeren Nebeneffekten dokumentiert werden, aber in Gruppe zwei 8,1 % (3 Pat.) und 11,1 % der Gruppe drei (4 Pat.).

Da insgesamt nur wenige Patienten starke Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfahren haben und in keiner Flächengruppe mehr als zwei Patienten eine starke, unerwünschte Wirkung gleicher Art erfahren, erweist sich hier eine weitere Analyse als nicht sinnvoll.