

4 Diskussion

Der Strahlentherapie muß in der Behandlung des Rektumkarzinoms ein hoher Wert beigemessen werden; sie erlaubt vielfältige Einsatz- und Kombinationsmöglichkeiten. Diese Möglichkeiten und ihre Wertigkeit sollen anhand der Daten der Universitätsklinik Münster sowie deren Vergleich mit anderen Studien diskutiert werden.

Für eine gegenüberstellende Untersuchung werden insbesondere andere Studien mit ähnlichen Zeiträumen und Aufgliederungen herangezogen. Einschränkungen für die genaue Vergleichsanalyse sind durch deutlich unterschiedliche Patientenzahlen, differierende Einschlußkriterien und sich in den Jahrzehnten ändernde Tumorklassifikationen gegeben. Da sich diese retrospektive Untersuchung zwar durch weite Datenzeiträume, jedoch ebenso wechselnde Behandlungskonzepte auszeichnet, finden die Datenreihen nicht immer ihre exakte Entsprechung in anderen, hauptsächlich prospektiv randomisierten Studien.

Die vorliegenden Daten geben zum einen die Möglichkeit, eine Auswertung der Überlebenszeiten nach unterschiedlichen Kriterien und Prognosefaktoren vorzunehmen (*Kapitel A*), zum anderen die Größe der Bestrahlungsfelder im Einfluß auf Überlebenszeiten und unerwünschte Nebeneffekte genauer zu betrachten (*Kapitel B*).

4.1 Kapitel A: Die Überlebenszeiten im Vergleich

4.1.1 Die Überlebenszeiten im Studien- und Faktorenvergleich

Bei der Vielzahl der Therapiestrategien für Patienten mit Rektumkarzinom mißt sich die Bilanz am ehesten anhand der Beeinflussung der Überlebenszeiten. Eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Strahlentherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom wird in vielen Studien kontrovers diskutiert und konzentriert sich besonders auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des lokalrezidivfreien Intervalls. Beachtung soll an dieser Stelle auch den prognostischen Faktoren auf die verschiedenen Überlebenszeiten unserer Datenreihen geschenkt werden.

4.1.1.1 Das unspezifische Überleben

Die Berechnung der allgemeinen Überlebensdauer unserer Patienten erwirkt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 42,7 % mit im Median 87,7 Monaten Lebenszeit des Gesamtkollektives. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen Studien kann nur unter Aufgliederung nach Bestrahlungskonzepten vorgenommen werden. Damit sinkt leider die Aussagefähigkeit der kleineren Teilkollektive, insbesondere der Ergebnisse nach kombiniertem Bestrahlungskonzept aufgrund der sehr geringen Patientenzahl.

4.1.1.1.1 Unspezifisches Überleben bei präoperativem Bestrahlungskonzept

Für die rein präoperativ bestrahlten Patienten zeigen unsere Daten eine 56,5 %ige Überlebensrate mit einem medianen Zeitraum von 82,9 Monaten. In den Vergleichsstudien basierend auf der Untersuchung von präoperativer Bestrahlung finden sich Ergebnisse zwischen 35 und 59 % [50, 53, 61, 71, 159] als 5-Jahres-Überlebenszeit. 35 % erreicht das Gesamtkollektiv der *VASOG*-Studie [71], bei Betrachtung der chirurgisch kurativen Fälle steigt die Überlebensrate noch auf 48,5 %. Eine signifikante Verlängerung des unspezifischen Überlebens im Vergleich mit nur chirurgisch behandelten Patienten konnte nicht eruiert werden. Dieser Vorgabe schließen sich die Daten aus *UK* 1994 [53] mit 38,8 % unspezifischer Überlebenszeit ohne Signifikanz weder im palliativen noch kurativen Kollektiv an. Unserem Ergebnis näher, aber mit auffallender Signifikanz ($p = 0,004$) zur chirurgischen Kontrollgruppe berichtet *SRCT* [159] von 58 %er Überlebensrate. Innerhalb der R0 kurativen Gruppe bringt auch die Studie der Northwest Region Rectal Cancer Group in United Kingdom (1994) (*NWRRCG*) [107] mit schwacher Signifikanz ($p = 0,033$) eine Überlebensverlängerung hervor, im Gesamtkollektiv finden die Radiatiopatienten keinen Vorteil. *EORTC* (1988) [50, 51] stellt mit 49 % bzw. 69,1 % der R0-Patienten Werte wiederum ohne Signifikanz vor. Sie informieren aber über eine Ausnahme: Patienten jünger als 55 Jahre erreichen mit 0,4 %er Irrtumswahrscheinlichkeit durch die alleinige Chirurgie eine höhere allgemeine Überlebensrate als durch die präoperative Radiatio, wobei dieser Altersverteilung und der Aussagefähigkeit der Untergruppenanalyse vom Verfasser deutliche Zweifel entgegengebracht wurden. Insgesamt liegen unsere Ergebnisse der unspezifischen Überlebensrate im erfolgreicheren Bereich des Studienvergleichs. Bis auf *SRCT* [159] und *NWRRCG* [107]

können die Studien in der Mehrzahl keine signifikante Verlängerung der unspezifischen Überlebenszeit nach präoperativer Bestrahlung feststellen [50, 51, 53, 71, 157]. Als Vergleichsgruppen gelten überwiegend chirurgisch therapierte Kollektive, ausnehmend bei *Pählman* 1990 [123], dort wird ein Kollektiv mit postoperativer Bestrahlung gegenübergestellt.

4.1.1.1.2 Unspezifisches Überleben bei postoperativem Bestrahlungskonzept

Unsere postoperativ bestrahlte Patientengruppe bildet mit gut einhundert Patienten das größte Kollektiv unter den Bestrahlungskonzepten indes mit der kleinsten unspezifischen Überlebensrate von 38,3 % und 49,6 Monaten Median. Durch postoperative Radiatio verglichen zu rein chirurgisch behandelten Kollektiven kann keine signifikante Verlängerung der unspezifischen Überlebenszeit in den ausgewerteten Studien erzielt werden. Dies bestätigen Gruppen wie *NSABP R-01* [37], *GITSG 7175* [48], *Holland* (1991) [166] und *Dänemark* (1992) [8, 12, 13]. Letztere Studie beschreibt unspezifische 5-Jahres-Überlebensraten von 64,7 % für Dukes-Stadium B und 36,8 % für Dukes-Stadium C, welches in unseren Daten etwa die Hälfte der Patienten betrifft sowohl im Gesamtkollektiv als auch im postoperativen Untersuchungsarm und die entsprechend niedrige Überlebensrate erklären könnte. In erster Linie gilt, so die Ergebnisse aus *Holland* (1991) [166], das Dukes-Stadium als prognostischer Faktor für diese Überlebenszeit, worin unsere Daten diese Aussage unterstützen können (*siehe Kapitel 4.1.1.1.4*).

4.1.1.1.3 Unspezifisches Überleben bei prä- und postoperativem Bestrahlungskonzept

Bei Einsatz der prä- und postoperativen Bestrahlung in Kombination wird in unserem kleinen Kollektiv eine unspezifische 5-Jahres-Überlebenszeit von 50 % mit 30,2 Monaten im Median erreicht. In der Literatur findet sich die „sandwich-Technik“ beispielsweise in der *RTOG*-Studie [140] untersucht mit einer ähnlichen Überlebensrate von 54 % im Untersuchungs- sowie im Kontrollkollektiv mit rein postoperativer Bestrahlung. Eine Signifikanz zum Vergleichskollektiv kann in der Studie nach *Herrmann* [70] beschrieben werden: Sie berichtet von schwach signifikanter Lebensverlängerung sowohl im Gesamtkollektiv als auch im R0-Kollektiv durch die „sandwich-Technik“.

Eigene und ausgewertete Studiendaten zusammenfassend kann die strahlentherapeutische Behandlung des Rektumkarzinoms eine schwach signifikante Verlängerung des unspezifischen Überlebens am ehesten im Bereich der präoperativen oder kombiniert prä- und postoperativen Bestrahlung erwirken. Unsere Daten repräsentieren im Studienvergleich besonders nach präoperativer Bestrahlung sehr effektive Überlebensraten.

4.1.1.1.4 Prognostische Faktoren für unspezifisches Überleben

Signifikante Parameter zur Prognostik des unspezifischen Überlebens finden sich in unserer Studie nach univariater Analyse bei der Einteilung nach *Resektionsgraden*, *Lymphknotenstatus* und *UICC-Stadien*, *Dukes-Stadien* sowie *Gradingstufen* und lediglich im Einzeleffekt bei den *Altersklassen*.

Hohe Signifikanz wird dabei den *Resektionsgraden* zugesprochen (Logrank-Test: Gesamteffekt $p < 0,000$; Einzeleffekt R0 zu R2 $p < 0,000$; R0 zu R1 $p = 0,0436$). Schon das Verbleiben von Tumorresten unabhängig ihrer Größe (Resektionsgruppe $p < 0,000$) ist hoch signifikant prognostisch und wird durch die multivariate Analyse in der detaillierten Gradeinteilung bestätigt ($p = 0,0012$). Das relative Risiko steigt mit zunehmendem Verbleib tumoröser Strukturen mikroskopischer Art um den Faktor 2,75 (95% in 0,99 – 7,60) und makroskopischer Art auf das 5,23fache (95% in 2,40 – 11,6) für die unspezifische Überlebenszeit an. Herrmann [70] bestätigt diesen Prognosefaktor für sein Gesamtkollektiv mit prä- und postoperativer Bestrahlung durch die multivariate Analyse mit schwacher Signifikanz ($p = 0,01$).

Er referiert ebenfalls über das N-Stadium als multivariat signifikanten Prognosefaktor für die R0-Patienten seiner Studie und über die UICC-Einteilung prognostisch signifikant für das Gesamtkollektiv ($p = 0,001$). Der *Lymphknotenstatus* zeigt unsererseits durch positiven Befall, wie auch in der *UICC-Klassifikation* so verzeichnet, einen schwach signifikanten Einfluß ($p = 0,0218$) auf die unspezifische Überlebenszeit mit 1,72fach erhöhtem relativen Risiko (95 % in 1,08 – 2,75). In der Stadienanalyse findet sich die schwache Signifikanz zwischen N0 und N1 wieder, so geben die Patienten stärksten Kollektive ($p = 0,0397$) eine Bestätigung für diesen Prognosefaktor. Ergänzend konnte in einer Studie aus Italien bei Befall der inguinalen Lymphknoten

zwischen dem Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zum Lymphknotenbefall ein statistisches Korrelat ($p=0,02$) zur Überlebenszeit entdeckt werden: je später der Inguinalbefall desto länger war die mediane Überlebensdauer [165].

Einen prognostischen Faktor durch die *Klassifikation nach Dukes* zu erhalten, wird für die präoperative Bestrahlung durch die Gruppe *SRCT* [159] verneint. In der Cox-Analyse konnten sie weder durch Alter, Geschlecht, Dukes-Stadium oder Behandlungsgruppe eine Beeinflussung erfassen. Dagegen bewertet für die postoperative Strahlentherapie die holländische Studie 1991 [166] als stärksten prognostischen Faktor die Dukes-Klassen und das nicht nur für die unspezifische Überlebensanalyse. Eine Tendenz für die Einflußnahme der Dukes-Stadien können unsere Daten bestätigen ($p = 0,0246$) insbesondere zwischen den Stadien A und C ($p = 0,0140$) mit steigendem relativen Risiko, möglicherweise auch durch den Lymphbefall bedingt.

Gradingstufen erzeugen in unserem Kollektiv eine schwache Signifikanz ($p = 0,0028$) als prognostischer Faktor. Sie findet sich auch im Einzeleffekt zwischen niedrig- und mittelgradigen Differenzierungen. Leider verliert diese Berechnung durch die geringe Patientenzahl bei niedriger differenzierten Karzinomen trotz neuer Gruppenverteilung an Aussagekraft ($p = 0,0198$). Unterstützung findet diese Aussage in den ausgewerteten Studien nicht. Eine Verkürzung der Zeit bis zum Karzinomrezidiv scheint durch die niedrigere Gradingstufe nicht einzutreten.

Ob das *Alter der Patienten* für eine Verlängerung des unspezifischen Überlebens sprechen kann, bleibt diskutabel. Während *SRCT* [159] keine Einflußnahme dokumentiert, stellt *Herrmann* [70] für prä- und postoperativ bestrahlte Patienten eine deutliche Signifikanz sowohl im Gesamt- als auch im R0-Kollektiv heraus ($p = 0,0003$ u. $0,0001$). Die Prognose fällt mit dem Überschreiten des 60. Lebensjahres. Unterstützen können unsere Daten diese Aussage durch eine schwache Signifikanz ($p = 0,0324$) in der verlängerten Überlebenszeit der Patienten des 5. Lebensjahrzehntes gegenüber denen des 6. Lebensjahrzehntes. Das relative Risiko dokumentiert im Vergleich zu den jüngsten Patienten eine Risikoerhöhung einzig für Patienten im Alter zwischen 60 und 69 Jahren um den Faktor 1,21 (95% in $0,7 - 2,1$).

4.1.1.2 Das tumorspezifische Überleben

Mit einer Rate von 48,8 % und im Median 107,3 Monaten liegt die tumorspezifische Überlebenszeit mäßig höher als die unspezifische Lebensdauer. Bei nur präoperativ bestrahlten Patienten erreicht die Rate 61,9 %, bei Patienten nach „sandwich-Technik“ 50 % und nach postoperativer Radiatio 46,3 %, also in dem unspezifischen Überleben ähnlicher Staffelung. Im Studienvergleich zeigen die rein präoperativen Konzepte unterschiedliche Ergebnisse über eine mögliche tumorspezifische Lebensverlängerung durch die Strahlentherapie im Verhältnis zum chirurgischen Vergleichskollektiv. *Stockholm* 1990 [157] und *SRCT* [159] entdecken eine schwache Signifikanz ($p = 0,05$ und $0,004$), jedoch einzig bei chirurgisch kurativ therapierten Fällen. Eine schwach signifikante ($p = 0,011$) Verlängerung des tumorspezifischen Überlebens konnte in *Frankreich* nach Downstaging durch präoperative Bestrahlung von T3 und T4 Tumoren nachgewiesen werden [82]. Dagegen steht die Aussage von *Påhlman* 1990 [123], welcher für das kurative Kollektiv keine Lebensverlängerung durch Bestrahlung erreichen konnte. Für ein gemischtes Gesamtkollektiv zeigen dies auch die Studien *NWRRCG* [107] und *VASOG* [71].

Einen eindeutigen oder hoch signifikanten Vorteil im tumorspezifischen Überleben nach Strahlentherapie kann die Literatur hier nicht aufzeigen, aber schwach signifikante Erfolge nach kurativer Chirurgie und präoperativem Downstaging durch die Strahlentherapie müssen dennoch verzeichnet werden.

4.1.1.2.1 Prognostische Faktoren für tumorspezifisches Überleben

Prognostisch signifikante Faktoren zeigen sich in unserer univariaten Analyse für tumorspezifisches Überleben bei der Einteilung nach *Resektionsgraden*, dem *TNM-Stadium*, dem *Lymphknotenstatus* sowie der *UICC-* und der *Dukes-Klassifikation*.

Höchste Signifikanz erreicht dabei die Einteilung nach *Resektionsgraden* nicht nur univariat (Logrank-Test: Gesamteffekt u. Einzeleffekt R0 zu R2: $p < 0,0001$), sondern auch in der multivariaten Analyse findet sich ein signifikanter Einfluß ($p = 0,0010$). Das Vorhandensein tumoröser Strukturen unabhängig ihres Ausmaßes gilt demnach als hoch signifikanter Prognosefaktor (Resektionsgruppe $p < 0,0001$). Im relativen Risiko zeigt dann die Größe der tumorösen Reststrukturen ihren Einfluß: das Risiko, am

Rektumkarzinom zu versterben, steigt um den Faktor 2,78 (95 % in 0,85 – 9,02) bei mikroskopischen Tumorresten und um den Faktor 6,66 (95 % in 2,28 – 15,7) bei makroskopischen Resten an.

Der prognostische Einfluß des *TNM-Stadiums* erweist sich in der univariaten Analyse als schwach signifikant im Gesamteffekt ($p = 0,0244$) und im Einzeleffekt zwischen den Stadien T1-T3 N0 und Tx N+ ($p = 0,0088$). Zwischen letztgenannten Stadien erhöht sich das relative Risiko um den Faktor 2,04 (95 % in 1,19 – 3,52) und gibt einen Hinweis auf die Wichtigkeit des Lymphknotenbefalles.

Die gesonderte Betrachtung des *Lymphknotenstatus* ergibt einen schwach signifikanten Einfluß in der tumorspezifischen Überlebensanalyse ($p = 0,326$). Auch hier liegt der Hauptfaktor zwischen N0 und N1 ($p = 0,0139$) und erfordert somit die Faktoreneinteilung in Positiv- und Negativbefall. Bei der *UICC-Klassifikation* findet sich ebendiese Einteilung und auch hier besteht ein schwach signifikanter Prognosefaktor ($p = 0,0089$). Durch Lymphknotenbefall erhöht sich das relative Risiko, tumorspezifisch zu versterben, um den Faktor 2,02 (95 % in 1,18 – 3,50).

Die Einteilung in der *Dukes-Klassifikation* kann ebenfalls prognostisch zu Rate gezogen werden. In der univariaten Prüfung wirkt sie sich schwach signifikant ($p = 0,0197$) auf die tumorspezifische Überlebenszeit aus. Insbesondere zwischen den Stadien A und C ($p = 0,0206$) sowie B und C ($p = 0,0484$) sind die Differenzen in der Prognose zu finden. Das relative Risiko steigt mit zunehmendem Stadium um den Faktor 2,1 (95 % in 0,62 – 7,12) für B und 3,7 (95 % in 1,13 – 12,0) für C an.

In den ausgewerteten Studien wird das tumorspezifische Überleben für Prognosefaktoren nicht näher analysiert, eine direkte Einordnung der Datenwerte ist nicht möglich. Da die unsererseits analysierten Prognosefaktoren sowohl für das unspezifische, tumorspezifischen als auch das rezidivfreie Überleben mit kleinen Unterschieden in ähnlicher Signifikanz auftreten, muß dem Einfluß von Resektionsgrad, Lymphknotenstatus und somit dem Dukes-Stadium prognostische Fähigkeit zugesprochen werden.

4.1.1.3 Das rezidivfreie Überleben

Die Überlebensrate für das rezidivfreie Überleben beträgt in unserer Studie 50,9 % mit einem Median von 98,4 Monaten. Zur besseren Einordnung werden unsere Daten mit den ausgewerteten Studien anhand des Bestrahlungskonzeptes verglichen.

4.1.1.3.1 Rezidivfreies Überleben bei präoperativem Bestrahlungskonzept

Im Kollektiv der rein präoperativ bestrahlten Fälle liegt die Überlebensrate mit 68,8 % deutlich über den Gesamtergebnissen. Leider lassen diese Daten bei einer Grundlage von 21 Patienten nur eine verminderte Aussagekraft zu. Doch in einer Vergleichsstudie zeigt sich der Anhalt auf eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Die Studie *SRCT* [159] hat gegenüber einer rein chirurgisch behandelten Kontrollgruppe eine 0,001-Signifikanz durch die präoperative Bestrahlung erreichen können. Dagegen spricht jedoch die Untersuchung von *EORTC* (1988) [50, 51] ohne Hinweis auf signifikante Verlängerung der allgemeinen Rezidivfreiheit.

4.1.1.3.2 Rezidivfreies Überleben bei postoperativem Bestrahlungskonzept

In der größten Gruppe unserer Patienten nach Aufteilung auf Bestrahlungskonzepte, dem Kollektiv der postoperativ bestrahlten Fälle, zeigt sich eine rezidivfreie Überlebensrate von 39,6 % mit 31,2 Monaten im Median. Diese Werte liegen deutlich unter dem Gesamtergebnis und stehen doch für eine große Patientenzahl. *NSABP R-01* [37] und *Holland* (1991) [166] können keinen signifikanten Einfluß durch die postoperative Bestrahlung auf das rezidivfreie Überleben finden, Positivergebnisse lassen erst die weitere Aufteilung auf Lokal- oder Fernmetastasen offenbar werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt in der Studie *NSABP R-01* [37] bei $p = 0,4$, hier sowie in der holländischen Studie wird an rein chirurgisch behandelten Kontrollgruppen verglichen. Die Untersuchung *GITSG 7175* [48] bestätigt die anderen Studienergebnisse, jedoch findet sie in der Kombination der Radiatio mit Chemotherapie dann eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens.

4.1.1.3.3 Rezidivfreies Überleben bei prä- und postoperativem Bestrahlungskonzept

Bei Anwendung der Sandwich-Technik ergibt sich in unserem, sehr kleinen Patientenkollektiv eine Überlebensrate von 50 % mit 24 Monaten medianer,

rezidivfreier Überlebensdauer. Vergleichsdaten finden sich in den ausgewerteten Studien nur zu Lokal- oder Fernrezidiven.

Zusammenfassend wird eine Beeinflussung des rezidivfreien Überlebens durch Strahlentherapie postoperativ nicht erreicht. Bei präoperativer Bestrahlung teilen sich die Meinungen, wenngleich eine hohe Signifikanz in keiner der genannten Studien erzielt werden kann. Unsere Daten geben diese Tendenz mit positiver Gewichtung für die präoperative Radiatio sowohl in der Überlebensrate als auch im relativen Rezidiv-Risiko wieder, welches bei Kombinationsbestrahlung um den Faktor 1,5 (95 % in 0,37 – 5,52) und bei postoperativer Bestrahlung um den Faktor 2 (95 % in 0,91 – 4,45) steigt.

4.1.1.3.4 Prognostische Faktoren für rezidivfreies Überleben

Nach uni- und multivariater Analyse unserer Daten präsentieren sich für das rezidivfreie Überleben als Prognosefaktoren der *Resektionsgrad* und das *TNM-Stadium*, weiterhin univariat der *Lymphknotenstatus*, die *UICC-Klassifikation*, die *Altersklassen* und die *Tumorhistologie*.

Wiederum erreicht der *Grad der chirurgischen Resektion* einen univariat signifikanten ($p = 0,0005$), sogar im Einzeleffekt zwischen R0- und R2-Resektionen hoch signifikanten Einfluß auf das rezidivfreie Überleben. In der univariaten R-Gruppenaufteilung kann diese Einwirkung mit $p = 0,0004$ und in der multivariaten Analyse schwach signifikant ($p = 0,0134$) bestätigt werden. Im Vergleich zu R0-Patienten nimmt das relative Risiko für Fälle mit R1-Resektion um den Faktor 2,04 (95 % in 0,49 – 8,42) zu und für Fälle mit R2-Resektion um den Faktor 4,49 (95 % in 1,94 – 10,4).

Der prognostische Einfluß des *TNM-Stadiums* erweist sich in der univariaten Analyse als schwach signifikant sowohl im Gesamteffekt ($p = 0,0075$) als auch im Einzeleffekt zwischen den Stadien T1-T3 N0 und Tx N+ ($p = 0,0137$) sowie T1-T3 N0 und T4 N0 ($p = 0,0079$). Hier kann zusätzlich durch die multivariate Regression eine Bekräftigung der prognostischen Beeinflussung mit $p = 0,0135$ erbracht werden. Hat der Tumor ohne Lymphknotenbefall Stadium vier erreicht besteht gegenüber Stadium eins bis drei ein 3,53fach (95 % in 1,32 – 9,40) erhöhtes relatives Risiko, hat er Lymphknoten befallen, bleibt das Risiko unbeachtet des T-Stadiums 1,90fach (95 % in 1,13 – 3,20) erhöht. Hier

deutet sich eher die Wichtigkeit der Tumorgröße verglichen zum Lymphknotenbefall an. Eine alleinige Analyse des T-Stadiums konnte jedoch keinen signifikanten Einfluß erbringen, allerdings konnte dann das N-Stadium nicht bei 0 gehalten werden. Eine Auffälligkeit in der Untersuchung des Bestrahlungsvolumens ist die bessere Überlebensrate und –dauer unserer Patienten nach Bestrahlung im kleinen statt im großen Beckenbereich. Dieses Ergebnis könnte mit der geringeren Tumorausbreitung zu erklären sein, welche ein kleineres Bestrahlungsfeld zur Folge hat und entsprechend der signifikanten Beeinflussung eine verlängerte rezidivfreie Zeit nach sich zieht.

Im *Lymphknotenstatus* drückt sich die prognostische Abhängigkeit sowohl im Unterschied zwischen positivem und negativem Befall aus ($p = 0,0330$) als auch in der *UICC-Klassifikation*. Bei univariater Analyse der Stadien offenbart sich zwischen N0 und N2 eine schwach signifikante ($p = 0,0289$) Veränderung. Prognostisch wichtig scheint das Vorhandensein eines Lymphknotenbefalles zu sein und nicht der Ausbreitungsgrad, wenngleich das N2-Stadium hier hervortritt, so doch nur in der Differenz zu N0.

Ein Einfluß des *Patientenalters* als Prognosefaktor konnte zunächst nur im unspezifischen Überleben für das 6. Lebensjahrzehnt beschrieben werden, jetzt zeigt es sich erneut, jedoch für eine andere Altersgrenze: In der univariaten Analyse besteht eine schwach signifikante Differenz zwischen den 20 – 49-Jährigen sowie den 60 – 69-Jährigen gegenüber den über 70-Jährigen ($p = 0,0284$ u. $0,0261$). Leider verlieren diese Berechnungen an Wert durch den geringen Patientenanteil der über 70-Jährigen. Letztere weisen außerdem mit 75 % die höchste Überlebensrate auf. Von erhöhter Morbidität der älteren Patienten kann hier nicht die Rede sein. Das relative Risiko gibt die jüngste Altersgruppe (rel. Ris. = 1) und die Patienten im 6. Lebensjahrzehnt (rel. Ris. = 0,94, 95 % in 0,51 – 1,74) als gefährdetste Gruppe an, die über 70-Jährigen stechen mit 0,27 (95 % in 0,08 – 0,93) mit geringeren Risiko hervor.

Die Studie *GITSG 7175* [48] beschreibt für postoperativ bestrahlte Patienten allerdings nur in Kombination mit Chemotherapie als prognostische Faktoren das Dukes Stadium ($p < 0,001$) und das chirurgische Verfahren (abdominoperineale Resektionen zeigen eher Rezidive als anteriore Resektionen: $p < 0,05$). Keine Prognosefaktoren waren Alter, Geschlecht und Tumorsitz. In einer holländischen Untersuchung [166] werden ebenfalls die Dukes-Stadien als prognostische Faktoren in den Vordergrund gestellt,

unsererseits zeigt diese Klassifikation im Gegensatz zu TNM- und UICC-Einteilung gerade hier keine signifikante Prognoserelevanz. Es könnte die präzisere Aufteilung und somit genauere Datenunterscheidung letzterer Systeme diese Ungleichheit erklären, welche heute als Standard des Gratings gelten.

Die *Tumorhistologie* als Prognosefaktor verursacht auf das rezidivfreie Überleben im Gesamteffekt des Logrank-Testes einen schwach signifikanten Einfluß ($p = 0,0345$), kann aber aufgrund der übermäßigen Anzahl an Adenokarzinomen gegenüber jeweils nur einem Transitionalzellkarzinom und einem Rhabdomyosarkom in unserer Untersuchung keine Gewichtung zulassen. Die ausgewerteten Studien erkennen Karzinome seltenerer Form schon in den Einschlußkriterien nicht an, so daß hier keine weiteren Vergleiche vorgenommen werden.

Eine exaktere Bestätigung unserer Prognosefaktoren wird in der ausgewerteten Literatur nicht gegeben, die Vergleichsstudien konzentrieren sich im rezidivfreien Überleben eher auf die Lokalrezidivanalyse.

4.1.1.4 Das lokalrezidivfreie Überleben

Die Überlebenszeit bis zum Eintritt ausschließlich eines Lokalrezidivs beträgt im Median 155,7 Monate, dabei erreichen 81,4 % unserer Patienten die lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate. Wird die Rezidivfreiheit auf Lokalrezidive mit gegebenenfalls gleichzeitiger Fernmetastase erweitert, vermindert sich die Überlebensrate auf 63 % und die mediane Dauer auf 123,2 Monate. Zum exakteren Studienvergleich werden die Daten nach den Bestrahlungskonzepten aufgeteilt.

4.1.1.4.1 Lokalrezidivfreies Überleben bei präoperativem Bestrahlungskonzept

Für unsere Patienten mit präoperativer Bestrahlungstherapie ergibt sich eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bis zum Lokalrezidiv ausschließlich im Bestrahlungsfeld von 94,1 % und bei möglicher, gleichzeitiger Fernmetastase von 82,8 %. Diese hohen Überlebensraten im Vergleich zu den vorherigen bestätigen durchaus eine Wirksamkeit der präoperativen Bestrahlung zur Kontrolle der lokalen Tumorprogression. Und so präsentiert es sich mehrfach in den untersuchten Studien, welche als Kontrollgruppen rein chirurgisch behandelte Patientenkollektive vorweisen. Die Höhe des Signifikanzniveaus schwankt jedoch beträchtlich, was sicherlich auch im unterschiedlichen Studiendesign begründet ist. Schwach signifikant zeigt sich die

verlängerte Rezidivfreiheit durch präoperative Bestrahlung bei *EORCT* [50, 51] mit $p = 0,023$ und den Studien *UK* [53] mit $p = 0,04$ und *Stockholm* [157] mit $p < 0,01$ bei Dukes B-Tumoren sowie tendentiell Signal bei Dukes C-Tumoren. Signifikante Rezidivverzögerung fand *SRCT* [159] mit $p < 0,001$ für alle Dukes-Stadien heraus und hoch signifikante Ergebnisse stellte *NWRRCG* [107] mit $p = 0,0001$ vor. Insgesamt liegen unsere Daten im oberen Bereich der Ergebnisse dieser ausgewerteten Studien, welche zwischen 50 % und 95 % fünfjährige Lokalrezidivfreiheit nach präoperativer Radiatio dokumentieren und ausnahmslos den Nutzen dieser Bestrahlungsmethode in den Vordergrund stellen. Nach dem Konsensus *CAO, AIO, ARO 1999* [81] wird allerdings nur für T4-Tumoren eine präoperative Radiotherapie empfohlen, wenn aufgrund des Staging oder nach explorativer Laparotomie eine R0-Resektion nicht erreichbar erscheint. Unsere Daten unterstützen diese Therapievorstellung jedoch nicht nur für T4-Tumoren, sondern auch für andere Tumorstadien, selbst wenn von einer R0-Resektion ohne Notwendigkeit eines Downstaging ausgegangen werden kann.

4.1.1.4.2 Lokalrezidivfreies Überleben bei postoperativem Bestrahlungskonzept

Findet unsererseits die Bestrahlungstherapie postoperativ statt, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für Rezidive ausschließlich im Bestrahlungsfeld bei 76,2 % und teils mit Fernmetastase bei 55,3 %, insofern deutlich unter den Werten der präoperativen Bestrahlung. Hier läßt sich größtenteils in Übereinstimmung mit den ausgewerteten Studien eine geringere und teils schwach signifikante Beeinflussung der postoperativen Bestrahlung auf die Tumorprogression beweisen. Als Kontrollgruppen wurden in den Studien rein chirurgisch behandelte Kollektive herangezogen. Die Untersuchung *Dänemark* [8, 12, 13] beschreibt präzise den Verlauf der zunehmenden Rezidivhäufigkeit nach postoperativer Radiatio: Für die Stadien Dukes B und C erweist sich die Lokalkontrolle nach 1,5 Jahren zunächst hoch signifikant, nach 2 Jahren grenzwertig und nach 5 Jahren nicht mehr signifikant. Als Ausnahme werden jedoch Faktoren für eine schwach signifikante Rezidivverzögerung auch nach 5 Jahren vorgestellt: Hochrisiko-Patienten im Dukes C-Stadium ($p = 0,03$). Die Untersuchung *NSABP R-01* [37] beschreibt eine „schwach“ signifikante Beeinflussung der lokalen Tumorprogression durch postoperative Bestrahlung mit $p = 0,06$. Dieser Wert wird in unseren Daten per definitionem allerdings nicht mehr als signifikant eingeschätzt.

Ergebnisse der Studie *Holland* [166] konnten keine signifikante Einflußnahme auf die Lokalrezidivrate dokumentieren. Die 5 Jahres-Überlebensraten lagen für Dukes B2-Patienten bei 73 % gegenüber 70 % in der Kontrollgruppe und für Dukes C1- und C2-Patienten bei 62 % gegenüber 46 % der Kontrollgruppe. Unsere Ergebnisse liegen mit 55 bis 76 % im adäquaten Wertebereich der vergleichbaren lokalrezidivfreien Überlebenszeit.

4.1.1.4.3 Lokalrezidivfreies Überleben bei prä- und postoperativem Bestrahlungskonzept

Bestrahlung im Sinne der „Sandwich-Technik“ bewirkt in unserem kleinen Patientenkollektiv eine rezidivfreie Überlebensrate ausschließlich im Bestrahlungsfeld von 83,3 % und bei möglicher, gleichzeitiger Fernmetastase von 62,5 %. Die ausgewerteten Vergleichsstudien nutzen als Kontrollgruppe nicht die rein chirurgisch behandelten Patientenkollektive, sondern Kollektive mit postoperativer Radiatio. Bei jenen Vergleichen treten keine signifikanten Verlängerungen der Lokalrezidivfreiheit auf. In der *RTOG*-Studie [140] wird die 5-Jahres-Rate der Rezidivfreiheit mit 74 % nach Kombinationsbestrahlung und mit 71 % nach postoperativer Bestrahlung beziffert. *Herrmann* [70] erreicht mit knapp 85 % leicht höhere Werte, eine Signifikanz im Radiatiovergleich für Lokalrezidivfreiheit kann auch er nicht dokumentieren. Die unsererseits ermittelten Daten zeigen der Literatur entsprechende Ergebnisse, wengleich das Kollektiv sehr klein ist.

Zusammenfassend steht der Nutzen einer präoperativen Radiatio zur Kontrolle lokaler Tumorprogression deutlich im Vordergrund. Rein postoperative Bestrahlungskonzepte sowie kombiniert prä- und postoperative Radiatio können nicht annähernd den lokalrezidivfreien Effekt erbringen. Unsere Daten geben diese Tendenz mit positiver Gewichtung für die präoperative Radiatio sowohl in der Überlebensrate als auch im relativen Risiko wieder, welches bei Kombinationsbestrahlung um den Faktor 2,4 (95 % in 0,40 – 14,3) und bei postoperativer Bestrahlung um den Faktor 3,1 (95 % in 0,91 – 10,1) steigt. Unterstreichend kann für das lokalrezidivfreie Überleben im Bestrahlungsfeld die präoperative Radiatio als signifikant erfolgreichere Therapie unseres Kollektivs ermittelt werden. Im Studienvergleich finden sich wenig bessere

Ergebnisse unter dem Vorbehalt der eingeschränkten Vergleichbarkeit vieler kleiner Faktoren.

4.1.1.4.4 Prognostische Faktoren für lokalrezidivfreies Überleben

Das lokalrezidivfreie Überleben läßt in unseren Daten für Rezidive ausschließlich innerhalb des Bestrahlungsfeldes und jene mit gleichzeitiger Fernmetastase drei Prognosefaktoren erkennen: der *Resektionsgrad*, das *TNM-Stadium* und explizit das *T-Stadium*. Hier findet sich die einzige Kaplan-Meier-Analyse unserer Daten, in der nicht der Lymphknotenbefall prognostisch maßgebend ist. Gewissermaßen kann bei guter lokaler Rezidivkontrolle nach Radiatio der Lymphknotenbefall ein ausschlaggebender Faktor für Fernmetastasen sein und dementsprechend auch für das unspezifische, tumorspezifische und allgemein rezidivfreie Überleben sowie natürlich das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Er ist jedoch kein Prognoseparameter für lokale Rezidive. Ferner zeigen sich für das rezidivfreie Überleben im Bestrahlungsfeld bei möglicher, gleichzeitiger Fernmetastase die *Altersklasse*, die *Bestrahlungstechnik*, das *Bestrahlungskonzept* sowie das *chirurgische Verfahren* als prognostisch relevant.

Der *Resektionsgrad* ist der durchgehend für alle Überlebenszeiten prognostische Faktor. Hier zeigt er in der univariaten Analyse schwach signifikante ($p = 0,0269$ u. $= 0,0124$ nur im Feld) Einflußnahme im Gesamteffekt, wie auch in den Einzeleffekten R0 zu R1 bei reinen Lokalrezidiven ($p = 0,0035$) sowie R0 zu R2 bei allen Lokalrezidiven ($p = 0,0203$). Das Zurücklassen tumorpositiver Resektionslinien unabhängig der Restgröße ist nach univariater und multivariater Analyse ein signifikanter ($p = 0,0172$) Prognosefaktor für das lokalrezidivfreie Überleben.

Die Stadieneinteilung durch die *TNM-Klassifikation* kann in allen Überlebenszeiten als Prognosefaktor überzeugen, Ausnahme bleibt einzig das unspezifische Überleben. Die Signifikanz erreicht für alle Lokalrezidive nur $p = 0,0013$, jedoch liegt sie für alle reinen Lokalrezidive mit hervorstechender Wahrscheinlichkeit bei $p < 0,0001$. Weiterhin finden sich Einzeleffektsignifikanzen zwischen den Stadien T4 N0 und T1 – T3 N0 ($p = 0,03$) sowie den Stadien T4 N0 und Tx N+ ($p = 0,36$), welche für die reinen Lokalrezidive hoch signifikant sind ($p < 0,0001$). Wenngleich die Menge der T4 N0-Patienten nur vergleichsweise geringe sieben Fälle beinhaltet, findet sich hier ein erneuter Hinweis auf die Wichtigkeit der Tumorgröße für die lokale Rezidivfreiheit.

Besonders in der Gruppe der reinen Lokalrezidive ohne anderweitiges Tumorwachstum liegen die Signifikanzen durchgehend unter 0,0001. Ergänzend tritt der Lymphknotenstatus als Prognosefaktor für die lokale Rezidivfreiheit jetzt in den Hintergrund und läßt die Primärtumorgröße in prognostischer Relevanz hervortreten. Dementsprechend beschreiben *Myerson et al.* [114] nach präoperativer Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle für kleinere Karzinome.

Die Signifikanz des alleinigen *T-Stadiums* zeigt sich univariat im Gesamteffekt ($p = 0,0205$ u. $0,0040$ reine Lokalrez.) sowie im Einzeleffekt zwischen den Stadien T3 und T4 ($p = 0,0039$ u. $0,0003$ reine Lokalrez.). Zur Vergrößerung der Kollektive kann die Zusammenfassung der T-Stadien in eine T1-3 - Gruppe und eine T4-Gruppe die Differenz zur grenzenüberschreitenden T4-Größe hervorheben ($p = 0,0038$ u. $0,0010$ reine Lokalrez.). So ist bei großem Primärtumor insbesondere im T4-Stadium eher ein Lokalrezidiv zu erwarten als bei geringerer Tumorausbreitung. Das relative Risiko im Vergleich zu kleineren Tumoren erhöht sich bei T4-Karzinomen um den Faktor 3,19 (95 % in 1,34 – 7,62) für alle Lokalrezidive und um den Faktor 5,34 (95 % in 1,76 – 16,3) für reine Lokalrezidive. Ob der Eintretenszeitraum bis zur lokalen Tumorprogression im T4-Stadium verkürzt ist, kann leider durch die fehlenden Mediane nicht nachvollzogen werden. Die Studie *Dänemark* [8, 12, 13] bekräftigt den Prognosefaktor „Tumorausbreitung“: für Dukes B- und C-Tumoren mit Perineum-Invasion (B: $p < 0,0001$ u. C: $p = 0,002$). Bei notwendiger Teilresektion der Nachbarorgane ($p = 0,03$) und Tumorsitz näher 10 cm zum Analrand bestände eine schlechtere Prognose der Lokalkontrolle. Ausdrückliche Ausnahme ist die schlechtere Prognose für Dukes B-Tumoren kleiner als 7 cm ($p = 0,043$). Diese Ausnahme könnte kongruent sein zu unserer Auffälligkeit einer höheren 5-Jahres-Überlebensrate der T2- gegenüber den T3-Patienten, unsererseits findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Die dänische Studie versucht diesen Sonderfall durch ein geringeres aggressives Potential der großen Dukes B-Tumoren zu erklären. Alle C-Tumoren bestätigen jedoch die Aussage: je größer der Tumor, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs.

UICC- oder Dukes-Klassifikation sind für das lokalrezidivfreie Überleben in unseren Daten nicht als signifikante Prognosefaktoren aufgetreten, dagegen führt *Herrmann* [70] in seiner Studie nach multivariater Analyse das UICC-Stadium als Faktor an, signifikant

($p = 0,0003$) jedoch nur unter der Prämisse der R0-Resektion. Daten aus *Holland* [166] dokumentieren als wichtigsten Prognosefaktor die Dukes-Klassifikation modifiziert nach Astler/Coller für rezidivierendes Tumorwachstum. Dabei findet sich jedoch Rücksichtnahme auch auf die Fernmetastasierungen, welche unsererseits als prognostischen Faktor ebenfalls die Dukes- als auch UICC-Klassifikationen herausstellen insbesondere durch die Integration des Lymphknotenstatus.

Die *Altersklasse* als prognostischen Faktor dokumentiert *Dänemark* [8, 12, 13] für Patienten mit Dukes B-Tumoren älter als 70 Jahre mit Signifikanz ($p = 0,009$) für eine schlechtere Lokalrezidivprognose. Unsere Daten geben ebendieses Bild mit gegensätzlicher Prognose wieder: Patienten über 70 Jahre haben im Einzeleffekt gegenüber sämtlich anderen Altersklassen eine signifikant bessere Prognose mit 90 % lokalrezidivfreiem 5-Jahres-Überleben gegenüber 54 – 59 % ($p = 0,02$ bis $0,04$), welche sich auch in der multivariaten Analyse bestätigt ($p = 0,0239$). Diese Ergebnisse gelten jedoch nur für Lokalrezidive mit möglicherweise gleichzeitiger Fernmetastase und bedürfen aufgrund der geringen Patientenzahl der über 70jährigen einer Überprüfung. So ist auch das mit dem Alter ab 70 Jahren sprunghaft fallende relative Risiko besonders vorsichtig zu werten. Der Logrank-Gesamteffekt gibt keine Einflußnahme für die Lokalrezidivrate an.

Erstmals werden die *Bestrahlungstechnik* und das Bestrahlungskonzept als Prognosefaktor auffällig für den Kreis aller Lokalrezidive: Schwach signifikant ($p = 0,0459$) erreichen Patienten nach Einzel- oder Gegenfeldbestrahlung ein 70 % 5-Jahres-Überleben gegenüber 54 % bei Patienten mit Box-Technik oder gemischter Technikanwendung. Diese Aussage findet sich in der multivariaten Analyse sowie in der Literatur nicht bestätigt, die Mehrfeldertechnik wird aufgrund besserer Schonung der Risikoorgane im Laufe der Jahre klar favorisiert [91]. Auch wenn die alleinige Wirksamkeit der alten Techniken sich hier besser präsentiert, kann unter Einbeziehung der Strahlenfolgen (*siehe Kapitel 4.2.2.2*) keine Empfehlung dazu ausgesprochen werden. Eine durchgehende Signifikanz der Bestrahlungstechnik als prognostischen Faktor bieten unsere Daten in der weiteren Analyse nicht.

Bei präoperativem *Bestrahlungskonzept* verringert sich die Lokalrezidivrate schwach signifikant ($p = 0,0463$) gegenüber dem postoperativen Konzept. Diese Analyse kann zwar nicht multivariat dafür jedoch in der Literatur bestätigt werden: *Myerson et al.*

[114] beschreiben zur besseren Lokalkontrolle die präoperative Bestrahlung als Prognosefaktor, die postoperative Bestrahlung tritt diesbezüglich zurück.

Das *chirurgische Verfahren* zeigt in der univariaten Analyse weder im Gesamt- noch im Einzeleffekt eine signifikante Beeinflussung der allgemeinen Lokalrezidivrate, wird jedoch unter der multivariaten Analyse zu einem schwach signifikanten ($p = 0,0259$) Prognosefaktor. *Myerson et al.* [114] formulieren zur Vorhersage eines Lokalrezidivs zwar nicht die chirurgische Technik als relevanten Prognosefaktor dagegen den Chirurgen: für die allgemeine Überlebenszeit sei die vom Chirurgen abhängige Vorgehensweise prognostisch relevant. In den anderen, ausgewerteten Studien wird das Operationsverfahren nicht als signifikanter Faktor beschrieben. Unsere Daten sind bei multivariater Analyse eines univariat nicht signifikanten Faktors im kleinen Untersuchungskollektiv hier eher vorsichtig zu werten und bedürften dann einer patientenstärkeren Analyse.

4.1.1.5 Das fernmetastasenfreie Überleben

Die Berechnung der fernmetastasenfreien Überlebensdauer unserer Patienten erwirkt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78,3 %. Wird die Rezidivfreiheit auf Fernmetastasen mit gegebenenfalls gleichzeitigem Lokalrezidiv erweitert, vermindert sich die Überlebensrate auf 62,5 % mit einer medianen fernmetastasenfreien Dauer von 123 Monaten. Zum exakteren Studienvergleich werden die Daten erneut nach den Bestrahlungskonzepten aufgeteilt.

4.1.1.5.1 Fernmetastasenfreies Überleben bei präoperativem Bestrahlungskonzept

Für unsere Patienten mit präoperativer Bestrahlungstherapie ergibt sich eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bis zur Fernmetastase allein außerhalb des Bestrahlungsfeldes von 84,7 % und bei möglichem, gleichzeitigem Lokalrezidiv von 73,7 %. Diese Raten liegen im oberen Bereich der Ergebnisse ausgewerteter Vergleichsstudien mit präoperativer Bestrahlung, welche von 41 % (*NWRRCG* [107]) bis ca. 76 % (*EORTC* [50, 51]) fernmetastasenfreie Raten aufweisen. Gemeinsam ist den Studien dennoch die Dokumentation einer nicht signifikanten Verlängerung der fernmetastasenfreien Zeit oder Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate durch präoperative Bestrahlung entweder im Vergleich zu rein chirurgisch behandelten Kontrollkollektiven (*Stockholm* [157], *NWRRCG* [107], *UK* [53], *EORTC* [50, 51]) oder zum postoperativ bestrahltem

Vergleichskollektiv (*Pählman 1990* [123]). Ein Nutzen der präoperativen Bestrahlung durch eine Verlängerung der fernrezidivfreien Zeit oder durch eine Verminderung der Fernmetastaseninzidenz kann in den ausgewerteten Studien nicht bewiesen werden.

4.1.1.5.2 Fernmetastasenfreies Überleben bei postoperativem Bestrahlungskonzept

Patienten mit postoperativer Bestrahlungstherapie aus unserer Untersuchung zeigen eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate bis zur Fernmetastase allein außerhalb des Bestrahlungsfeldes von 77,9 % und bei möglichem, gleichzeitigen Lokalrezidiv von 55,3 %. Dieses Ergebnis entspricht in etwa der Fernmetastasenrate der Studie *Holland* [166] mit etwa 55 %, ein Ausschluß möglicher gleichzeitiger Lokalrezidive wird nicht definiert. Letztere Studie vergleicht die postoperative Bestrahlung mit den Ergebnissen eines rein chirurgisch behandelten Kontrollarms: eine Verlängerung der fernmetastasenfreien Zeit konnte durch die Radiatio nicht erreicht werden [166].

4.1.1.5.3 Fernmetastasenfreies Überleben bei prä- und postoperativem Bestrahlungskonzept

Bestrahlung im Sinne der „Sandwich-Technik“ bewirkt in unserem kleinen Patientenkollektiv eine rezidivfreie Überlebensrate allein außerhalb des Bestrahlungsfeldes von 80 % und bei möglicher, gleichzeitiger Fernmetastase von 60 %. Die ausgewerteten Vergleichsstudien nutzen als Kontrollgruppe nicht die rein chirurgisch behandelten Patientenkollektive, sondern Kollektive mit postoperativer Radiatio. *RTOG* [140] erreicht eine 5-Jahresrate ohne Fernmetastasen von 43 % respektive 41 % in den Bestrahlungsgruppen mit „Sandwich-Technik“ vs. postoperativer Technik. Unsere Daten liegen deutlich über denen der Vergleichsstudie, leider beinhaltet unser Patientenkollektiv nur 6 Patienten, so daß die Aussagefähigkeit dieses Unterschiedes gering bleibt.

Zusammenfassend findet sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung des fernmetastasenfreien Überlebens durch die untersuchte strahlentherapeutische Behandlung der Vergleichsstudien. Unsere Daten liegen ausnahmslos in den oberen Ergebnisbereichen der Studien. Eine deutliche Differenz der Bestrahlungskonzepte innerhalb unserer Datenreihen zeigt sich nicht, wenngleich die präoperative Bestrahlung gegenüber kombinierter und postoperativer Radiatio die geringsten Rezidivraten zeigt.

Eine polarisierende Aussage durch den Vergleich der relativen Risiken kann ebenfalls nicht zuverlässig errechnet werden.

4.1.1.5.4 Prognostische Faktoren für fernmetastasenfreies Überleben

Signifikante Parameter zur Prognostik des fernmetastasenfreien Überlebens finden sich in unserer Studie bezogen auf Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes mit oder ohne gleichzeitiges Lokalrezidiv bei der Einteilung nach *Resektionsgraden*, dem *TNM-Stadium*, dem *Lymphknotenstatus* und damit der *UICC-Klassifikation* sowie den *Dukes-Stadien* und der *Tumorhistologie*. Fernmetastasen mit möglichem, gleichzeitigem Lokalrezidiv lassen ferner die *Altersklasse*, die *Bestrahlungstechnik*, das *Bestrahlungsvolumen* sowie die *Computerplanung* als prognostisch relevante Faktoren hervortreten.

Der *Resektionsgrad* ist auch hier der durchgehend für alle Überlebenszeiten prognostische Faktor. Hier zeigt er in der univariaten Analyse hoch signifikante Einflußnahme im Gesamteffekt ($p = 0,0001$ u. $= 0,0174$ schwach signifikant nur außerhalb des Feldes), wie auch in den Einzeleffekten R0 zu R2 bei allen Fernmetastasen ($p < 0,0001$) und schwach signifikant bei reinen Fernmetastasen ($p = 0,0073$). Das Zurücklassen tumorpositiver Resektionslinien unabhängig der Resttumorgröße ist nach univariater Analyse ein schwach signifikanter ($p = 0,0260$) Prognosefaktor für das fernmetastasenfreie Überleben bei möglichem gleichzeitigem Lokalrezidiv. Wenngleich der Resektionsgrad Prognosefaktor für reine Fernmetastasen bleibt, so wird doch durch die hohe Signifikanz bei Einschluß gleichzeitiger Lokalrezidive das Augenmerk auf die lokale Rezidivrate gelenkt. Des weiteren kann das fernmetastasenfreie Überleben keine Bestätigung der Prognosefaktoren nach multivariater Analyse dokumentieren.

Vom unspezifischen Überleben abgesehen, kann in allen Überlebenszeiten ähnliche prognostische Bedeutung die Stadieneinteilung nach der *TNM-Klassifikation* erreichen. Die Signifikanz für Fernmetastasen liegt bei $p = 0,0145$. Weiterhin finden sich Einzeleffektsignifikanzen zwischen den Stadien T1 – T3 N0 und Tx N+, welche schwach signifikant für sämtliche Fernmetastasen ($p = 0,0055$) sowie ausschließliche Fernmetastasen sind ($p = 0,0319$).

Ergänzend tritt der *Lymphknotenstatus* als Prognosefaktor für die ferne Rezidivfreiheit jetzt in den Vordergrund und läßt die Primärtumorgröße in diesem Punkt prognostisch irrelevant werden. Im Lymphknotenstatus drückt sich die prognostische Abhängigkeit der TNM-Klassifikation und der UICC-Klassifikation aus zwischen positivem und negativem Lymphknotenbefall (schwache Signifikanz der TNM-Statusgruppen ($p = 0,0048$ alle Fernm. u. $p = 0,0296$ reine Fernm.)). Bei univariater Analyse der Lymphknotenstadien offenbart sich zwischen N0 und N2 eine signifikante Abhängigkeit ($p = 0,0005$ alle Fernm. u. $p = 0,0302$ reine Fernm.). Prognostisch wichtig scheint das Vorhandensein eines Lymphknotenbefalles zu sein und nicht der Ausbreitungsgrad, wenngleich das N2-Stadium hier hervortritt, so doch nur in der Differenz zu N0. Die Gesamteffektanalyse läßt nur für allgemeine Fernmetastasen einen schwach signifikanten Einfluß ($p = 0,002$) erkennen.

Die Einteilung in der *Dukes-Klassifikation* kann ebenfalls prognostisch zu Rate gezogen werden. In der univariaten Prüfung wirkt sie sich schwach signifikant auf das fernmetastasenfreie Überleben aus ($p = 0,0125$ alle Fernm. u. $p = 0,0461$ reine Fernm.). Insbesondere zwischen den Stadien A und C ($p = 0,0207$ alle Fernm. u. $p = 0,0364$ reine Fernm.) sowie B und C ($p = 0,0299$ alle Fernm.) sind prognostische Differenzen zu finden. In der Studie *Holland* [166] wird als stärkster prognostischer Faktor für Rektumkarzinome mit postoperativen Bestrahlungen die Dukes' Astler und Coller-Einteilung mit $p = 0,000$ beschrieben, diese hohe Signifikanz können unsere Daten bei Anwendung verschiedener Bestrahlungskonzepte jedoch nicht bestätigen.

Die *Tumorhistologie* als Prognosefaktor verursacht auf das fernmetastasenfreie Überleben im Gesamteffekt des Logrank-Testes zwar einen hoch signifikanten Einfluß ($p = 0,0000$ reine Fernm. u. $p = 0,0018$ alle Fernm.), kann aber aufgrund der übermäßigen Anzahl an Adenokarzinomen gegenüber jeweils nur einem Transitionalzellkarzinom und einem Rhabdomyosarkom in unserer Untersuchung keine Aussagekraft gewinnen.

Die *Altersklasse* als prognostischer Faktor kann in unseren Daten bei Fernmetastasen nur mit möglichem, gleichzeitigen Lokalrezidiv dokumentiert werden und auch dann nur im Einzeleffekt: Das Kollektiv der über 70-Jährigen zeigt die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten (83,3 %) und das niedrigste relative Risiko ($= 0,26$) gegenüber den anderen Altersklassen. Es differiert zudem schwach signifikant gegenüber dem

Kollektiv der 60 - 69-Jährigen ($p = 0,0471$). Der Aussagewert dieser Daten verringert sich durch die geringe Patientendichte in der Gruppe der > 70 -Jährigen. Eine entsprechende Unterstützung dieser Zahlen findet sich in der analysierten Literatur nicht.

Erstmals werden das *Bestrahlungsvolumen* und die *Computerplanung* als Prognosefaktor auffällig für den Kreis aller Fernmetastasen: Schwach signifikant erweist sich der mögliche Einfluß auf die fernmetastasenfreie Überlebenszeit sowohl durch das Bestrahlungsvolumen ($p = 0,0151$) als auch die Computerplanung ($p = 0,0147$). Diese Aussagen finden sich in der multivariaten Analyse sowie in der Literatur nicht bestätigt und treten bei reinen Fernmetastasen nicht signifikant auf. Eine exakte Aussage über die Ursachen dieser Ergebnisse läßt sich daher um so schwieriger finden. Dies gilt sicherlich auch für die schwach signifikante Prognoserelevanz der *Bestrahlungstechnik* ($p = 0,0377$) in Betrachtung des Einzeleffektes zwischen posterior anteriorer Einzelstehfeldbestrahlung zur Vier-Felder-Box-Technik. Die Datendichte für die einzelnen Ausprägungen ist relativ ebenmäßig, eine Entsprechung dieser Aussage in der ausgewerteten Literatur läßt sich jedoch erneut nicht finden, die Mehrfeldertechnik wird in den erfaßten Studien deutlich favorisiert [91] und die Einzelfeldbestrahlung hat durch verstärkte Strahlenfolgen den heutigen Techniken nichts voraus (*siehe Kapitel 4.1.1.3.4 und 4.2.2.3*).

4.1.2 Zusammenfassung der Überlebenszeit- und Faktorenanalysen

Eigene und Studiendaten zusammenfassend kann die strahlentherapeutische Behandlung des Rektumkarzinoms am effektivsten als präoperative Bestrahlung zur Lokalrezidivkontrolle eingesetzt werden. Signifikant längere Lokalrezidivkontrolle im Bestrahlungsfeld dokumentieren unsere Daten für die präoperative gegenüber der postoperativen Radiatio.

Unspezifische und rezidivfreie Überlebenszeiten lassen bessere Zahlen nach präoperativer Bestrahlungstherapie erwarten als nach anderen Konzepten. Die kombinierten Bestrahlungskonzepte können zwar für das unspezifische als auch lokalrezidivfreie Überleben gute Wirkungen erzielen, sind jedoch dem präoperativen Konzept unterlegen. Wenngleich die rein postoperative Bestrahlung in der angeführten Literatur einen Überlebensgewinn verschiedener Differenzierungen erreichen mag, so

steht sie insgesamt in den angeführten Studien sowie den eigenen Daten deutlich hinter dem präoperativen Bestrahlungskonzept zurück. Einschränkungen durch verminderte Patientenzahlen im präoperativen Konzeptmodell müssen dennoch Raum für Korrekturen lassen. Der Studienvergleich in der Behandlung des Rektumkarzinoms zeigt, daß die Strahlentherapie in der Universität Münster sehr gute Ergebnisse sämtlicher Überlebenszeiten erreicht hat unter Einbezug aller Tumorstadien und Resektionsklassen.

Aussagestark zeigen sich einige Untersuchungsvariablen als *prognostische Faktoren*:

Im Vordergrund steht konstant der Resektionsgrad des Rektumkarzinoms nach chirurgischer Intervention als Prognosefaktor. Unsere Daten zeigen, daß ein unvollkommen resezierter Tumor sämtliche Überlebenszeiten verkürzt und als größtenteils hoch signifikanter Prognosefaktor gültig ist. Das Analysebild betont den Resektionsgrad als stärksten Prognosefaktor für allgemeine Überlebenszeiten sowie rezidivierendes Tumorwachstum unabhängig der Rezidivlokalisierung. Trotzdem kann rezidivierendes Tumorwachstum durch den Resektionsgrad sowohl lokal als auch fernmetastatisch prognostiziert werden. Diesen repräsentativen Daten sollten besonders chirurgische Verbesserungen und Vergleichsergebnisse des Downstaging folgen. Im Wissen um neue Operationstechniken der letzten Jahre und dem Prognosefaktor *Chirurg* [67, 131] sind weitere Studien unumgänglich, zumal die neuen Richtlinien zur Anwendung adjuvanter Therapien eine R0-Resektion des Primärtumors als Voraussetzung fordern [137]. In den zu fordernden Ergebnissen über neue Therapien des Rektumkarzinoms könnte sich der Prognosefaktor Resektionsgrad neu definieren.

Weitere bedeutende Prognosefaktoren zeigen sich in Tumorgröße und Ausbreitungsgrad, letzteren erfaßt durch den Lymphknotenbefall. Die Tumorgröße, im T-Stadium klassifiziert, trifft wichtige Aussagen für die lokale Rezidivfreiheit. Insbesondere in der Gruppe der reinen Lokalrezidive ohne anderweitiges Tumorwachstum liegen die Signifikanzen durchgehend unter $p < 0,0001$ für die prognostische Relevanz des T-Stadiums. Für lokale Rezidivfreiheit rückt die Primärtumorgröße als Prognostikum in den Vordergrund, während der Lymphknotenstatus wenig Relevanz besitzt: Große Primärtumoren insbesondere im Stadium T4 lassen signifikant eher ein Lokalrezidiv zu erwarten.

Gewissermaßen ist bei guter lokaler Tumorkontrolle nach Radiatio der Lymphknotenbefall eher ein ausschlaggebender Faktor für Fernmetastasen: daher zeigen sich signifikante Einflußnahmen durch eine weite Tumorzellenverbreitung bis zum Stadium N2 auf das unspezifische, tumorspezifische, allgemein rezidivfreie Überleben und auch das rezidivfreie Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die stärkste Aussagekraft durch Klassifikation des Lymphknotenbefalles wird also nicht in der Lokalrezidivkontrolle erreicht: beeinflußt werden weder die rezidivfreie noch die tumorspezifische Überlebenszeit.. Aufgrund der Ergebnisgleichheit zwischen Lymphknotenstatus der TNM-Klassifikation und der Einteilung nach UICC gilt letztere als gleichermaßen prognostisch wichtige Variable.

Die Dukes-Klassifikation zeigt ihre prognostische Wertigkeit für das unspezifische als auch tumorspezifische und auch fernmetastasenfreie Überleben besonders zwischen den Stadien Dukes A und C.

Keinen sicheren Prognosefaktor stellt das Alter des Patienten dar: Wenngleich im unspezifischen Überleben die Prognose mit Überschreiten des 60. Lebensjahres signifikant fällt, so zeigen in den Überlebensraten des rezidivfreien, lokalrezidivfreien sowie fernmetastasenfreien Überlebens für über 70jährige Patienten die bessere Prognose. Diese Ergebnisse sind mit möglicher erhöhter Morbidität der älteren Patienten dann nicht mehr zu vereinen, sondern eher mit der geringen Patientendichte unseres 70jährigen Kollektivs.

Prognostische Faktoren wie Tumorgrading und -histologie, ebenso Bestrahlungstechnik, Bestrahlungskonzept und -volumen sowie die Computerplanung und das chirurgische Verfahren treten zwar einmalig signifikant in den Vordergrund verschiedener Überlebenszeiten, unsere Daten können sie jedoch nicht als allgemeingültige Prognosevariablen herausfiltern. Weder finden sich ausgeprägt hohe Signifikanzen, noch konstante Auftretenshäufigkeit oder ergänzend positive Studien in der Literatur. Erst die fokussierte Untersuchung der prägnanten Datensätze wird eine Allgemeingültigkeit der Aussagen hervorheben können.

4.2 Kapitel B: Bestrahlungsfelder im Blickpunkt

In der Erarbeitung nach dem Zusammenhang zwischen der Größe des Bestrahlungsfeldes und der Überlebensrate sowie den möglichen Nebenwirkungen fällt zuvor die große Variabilität der Flächengrößen auf. Diese ist mit Ausnahme der nicht veränderbaren Betatronflächen der Tribut an die individuelle Bestrahlungsplanung für jeden einzelnen Patienten, seine Tumorausbreitung, Vorbehandlung und somit Festlegung der Bestrahlungsvolumina. Da die individuellen Tumorverhältnisse die Dosisverteilung bestimmen, legen sie somit auch die Feldgrenzen auf der Strahleneintrittsseite fest: als 50 % - Isodosenlinie (*siehe Kapitel 1.4.4.5.3*). Eine Änderung der Feldgrenzen würde die Modifikation der Isodosenlinien erfordern, welche jedoch durch die Tumorverhältnisse und Individualparameter vom Patienten vorgegeben sind. Durch die Darstellung der Flächengröße als nur einzelnen Parameter von verschiedenen Flächenmengen und Serien einer Patientenbestrahlung muß unsere Datenanalyse entsprechende Einschränkungen hinnehmen. Der Menge und Größe weiterer Bestrahlungsfelder sowie Dauer, Fraktionierung und Serieneinteilung in der Strahlenbehandlung des einzelnen Patienten werden in diesem Teil der Analyse keine Rechnung getragen.

4.2.1 Analyse der Kaplan-Meier Überlebenszeiten und Logrank-Testung

Ebenso wie in der Auswertung der Risikofaktoren wurden die Feldgrößen nach Gruppeneinteilung in verschiedenen Überlebenszeiten getestet. In den unspezifischen, tumorspezifischen sowie rezidivfreien Überlebenszeiten finden sich keinerlei signifikante Hinweise auf eine Einflußnahme im Gesamt- oder Einzeleffekt durch die Bestrahlungsflächengröße. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten weisen zwar den Gruppen 1 und 3 die geringeren und der Gruppe 2 die höchsten Überlebensraten zu. Aber eine gesichert statistische Untermauerung dieser Aussage findet sich nicht.

Unter den rezidivspezifischen Analysen finden sich in den lokalrezidivfreien Überlebenszeiten die besten Werte für Gruppen mit größerer Bestrahlungsfläche (Gr. 3) und in der fernmetastasenfreien Überlebenszeit die höchsten Werte für Gruppen mit kleinerer Bestrahlungsfläche (Gr. 1). Diese Tendenzen könnten am ehesten große Bestrahlungsflächen gegen lokale Rezidive favorisieren und umgekehrt. Auch hier fehlt

die statistische Untermauerung, einzig ein schwacher Signifikanzwert im rezidivfreien Überleben außerhalb des Bestrahlungsfeldes konnte errechnet werden.

Insbesondere bei Lymphknotenbefall könnten größere Felder möglicherweise eine bessere Absicherung gegen Rezidive aufgrund größeren Bestrahlungsvolumens ausüben; aber eine kleinere Feldgröße zur Verhinderung des Tumorrezidivs ist nicht nachvollziehbar, dabei steht zunächst die Normalgewebsschonung im Vordergrund. Unsere Analyse kann keinen deutlich signifikanten Einfluß der Bestrahlungsflächengröße auf die Überlebenszeiten ermitteln, wengleich Verbindungen mit Variablen wie Bestrahlungstechnik, -gerät und Boostbestrahlung hier nicht einbezogen werden konnten.

4.2.2 Größe der Bestrahlungsfläche und aufgetretene Nebenwirkungen: Gibt es einen Zusammenhang?

Für die Klärung eines objektivierbaren Zusammenhanges zwischen Nebenwirkungen und Feldgröße wäre eine Datenerstellung in prospektiver Studienform unersetzlich mit größerer Patientenzahl und dem speziellen Augenmerk auf Nebenwirkungen und unterschiedliche Variablen der Bestrahlungstechnik. Hier können zunächst nur Tendenzen und Auffälligkeiten eine mögliche Grundlage für weitere Untersuchungen bilden sowie richtungsweisende Anhaltspunkte liefern.

4.2.2.1 Akute Nebenwirkungen

Unter den früh nach Radiatio einsetzenden unerwünschten Wirkungen finden sich für die Gruppe eins mit der geringsten Bestrahlungsfläche gehäuft leichtgradige Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit und Unwohlsein. Diese Nebenwirkungen im Sinne von Müdigkeit und Schwäche werden häufig unterschätzt, da sie die Lebensqualität der Patienten oftmals stärker mindern als andere Karzinom oder Radiatio assoziierten Symptome [80]. Da die Ursache dieser Müdigkeit längst nicht hinreichend geklärt ist, bei Patienten mit Strahlentherapie jedoch typischerweise während der Bestrahlungsserie auftritt [149] ist eine Auftretensminderung durch optimierte Bestrahlungstechnik und ein Zusammenhang mit der Feldgröße nicht auszuschließen, wengleich die Beziehung zwischen Bestrahlungsvolumen und akuter Strahlentoxizität nicht nachgewiesen ist [76].

Aufgrund des größeren Feldes und der damit erhöhten Oberflächendosis [113] wäre die Häufung von Erythemen und Epitheliolysen in den Gruppen zwei und drei durchaus nachzuvollziehen. Leichtgradige zystitische Beschwerden finden sich zwar vermehrt in Gruppe zwei, ileitische Nebenwirkungen zeigen jedoch eine gleichmäßige Gruppenverteilung, ein konkreter Bezug zu den Bestrahlungsfeldgrößen bleibt hier aus. Insgesamt finden sich für mäßiggradige und schwerwiegendere Nebenwirkungen in der frühen Bestrahlungsphase keine Häufungen bezogen auf verschiedene Feldgrößen, das Hauptaugenmerk liegt also eher bei den Langzeitfolgen. Neue Berücksichtigung müssen die akuten Nebenwirkungen bei Kombination der Strahlentherapie mit Chemotherapeutika finden, insbesondere im Bereich gastrointestinaler Störungen auch in schwerwiegender Form [175]. Unsere Daten können diesbezüglich eine Grundlage zum späteren Vergleich bieten.

4.2.2.2 Chronische Nebenwirkungen

4.2.2.2.1 Leichtgradige, chronische Nebenwirkungen

In den als leichtgradig eingestuften, chronischen Nebenwirkungen finden sich Häufungen in der Verteilung für Gruppe zwei und drei, jedoch bei insgesamt nur kleinen Auftretenszahlen: 8,6 % in Gruppe eins (5 Patienten), 35,1 % in Gruppe zwei und 33,4 % in Gruppe drei (13 und 12 Patienten). Zystitische Beschwerden und Schmerzen wie auch Pigmentierung und Induration werden öfter in den Gruppen mit größeren Bestrahlungsfeldern beschrieben (Gr. 2 u. 3). Speziell bezogen auf die Hautproblematik könnten diese Ergebnisse durchaus mit den Feldgrößen in Zusammenhang stehen, da dosisabhängig eine Minderung der Vaskularisation und eine zunehmende Fibrose vermutet wird mit der Folge von Gewebsnekrosen und Ulzerationen [91]. Die deutlich kleineren Betatronbestrahlungsfelder weisen mit der verminderten Oberflächendosis keine hohen Raten chronischer Hautsymptome auf [113]. Eine verringerte Vaskularisation sowie Hypoxie der bestrahlten Schleimhäute könnte die Ursache der kolitischen als auch zystitischen Nebenwirkungen sein [24, 91], welche durch eine Erhöhung der Tiefendosis bei erhöhter Feldgröße denkbare Erklärungsansätze fänden [104].

4.2.2.2 Mittelgradige, chronische Nebenwirkungen

Die Verteilung der als mäßiggradig eingestuften, chronischen Nebenwirkungen findet in Gruppe drei ihr Minimum: 31 % der Gruppe eins (18 Pat.), 27 % der Gruppe zwei (10 Pat.) und 11,1 % der Gruppe drei-Patienten (4 Pat.) weisen Nebenwirkungen mittleren Grades nach Bestrahlung auf. Diese Verteilung findet hauptsächlich ihren Ursprung in der unsererseits festgelegten Bewertung der Sakralfisteln als mäßiggradige Komplikation chronischer Art. In der Literatur werden Fisteln zumeist als schwerwiegende Komplikation gewertet, speziell wenn sie chirurgischer Intervention bedurften. Da die retrospektive Datenanalyse unserer Patientenakten keine eindeutigen Informationen über die Größe der Fisteln, die ergriffenen therapeutischen Maßnahmen und die Beeinträchtigung für den Patienten geben konnte, soll unsere definitive Einteilung eine Über- oder Unterbewertung vermeiden.

Zeigen sich chronische Nebenwirkungen mit mäßiger Stärke, treten einzig Sakralfisteln überproportional häufig auf. Die Verteilung in den verschiedenen Flächengruppen weist eine Kumulation der Gruppe kleinflächig bestrahlter Patienten auf: Die Menge aufgetretener 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 zeigt kein Patient diese Nebenwirkung. Die fünf Patienten mit Sakralfisteln der Gruppe zwei liegen mit ihren individuellen Flächengrößen alle in der unteren Hälfte ihrer Gruppe, also im direkten Anschluß an Gruppe eins mit den häufigsten Fistelvorkommen. In der genaueren Analyse treten ab einer Flächengröße oberhalb von 23270 mm₂ keine Sakralfisteln mehr auf. So liegt die Vermutung nahe: je größer die Bestrahlungsfläche desto geringer das Vorkommen von Sakralfisteln. Vorsicht ist freilich durch die nicht exakte Wiedergabe der tatsächlichen Strahlungsflächengröße aufgrund der nicht eingerechneten Mehrfelderbestrahlung geboten. Bei gesonderter Betrachtung der Bestrahlungstechniken und Geräteanwendungen (*siehe Kapitel 2.3.1.9*) eröffnet sich eine mögliche Ursache der auffälligen Häufigkeitsverteilung: Betatronbestrahlungen wurden größtenteils in Einzelfeldtechnik durchgeführt, seltener in Gegenfeldbestrahlung und gemischten Techniken und nur bei einem einzelnen Patienten als Boxtechnikbestrahlung. Dagegen offenbaren die Linearbeschleunigerdaten fast ausschließlich Mehrfelderboxanwendungen. Demnach sprechen unsere Ergebnisse mit der Einschränkung einer nicht statistisch untermauerten Analyse für die Anwendung

der Mehrfeldertechnik bzw. gegen eine Einstrahlung der Gesamtdosis über wenige und kleine Stehfelder in Bezug auf unerwünschte Strahleneffekte. Nach *Kölbl* bringt die Nutzung der 3- oder 4-Feldertechnik eine signifikante Dosisreduktion für die Risikoorgane im Gegensatz zur Gegenfeldmethode [91]. Genaueste Bestrahlungstechnik und Verwendung der Mehrfeldertechnik sind ein Muß zur erfolgreichen Strahlenbehandlung fordert *Ooi* [120]. Denn unter Bestrahlung der intakten Rektumwand könnte eine Gewebsfibrose und obliterative Endarteritis folgen. Dem schließt sich eine lokale Gewebsischämie als Ursache einer Strahlenproktitis oder gar Sakralfistel an [7]. Die Fistelung kann somit prä- und / oder postoperativer Radiatio folgen [100, 151]. Bedenkenswert ist jedoch, daß die Sakralfistel ebenso Ausdruck einer postchirurgischen Komplikation oder auch eines rezidivierenden Tumorwachstums sein kann [57, 106]. So umfaßten unsere Daten sieben Patienten mit Sakralfistel und späterem Lokalrezidiv. Andere Studien stuften perineale Fisteln von vornherein als Karzinomrezidiv ein, so z. B. *Dänemark* [8, 13]. In der Verteilung des Fistelauftritts auf die Bestrahlungskonzepte zeigen unsere Daten konform mit *Swoboda* [158] ein vermehrtes Auftreten chronischer Nebenwirkungen nach Sandwich-Technik. Die Behandlung einer strahleninduzierten Fistel hängt vom Schweregrad und weiteren Faktoren individueller Morbidität ab, verlangt daher einen spezifischen Therapiezugang und insgesamt spät einsetzende chirurgische Intervention [7, 31, 161].

4.2.2.2.3 *Schwergradige, chronische Nebenwirkungen*

Da insgesamt nur wenige Patienten schwere Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfahren haben und in keiner Flächengruppe mehr als zwei Patienten eine starke Beeinträchtigung gleicher Art erlitten, kann zu den Änderungen der Flächengrößen kein Bezug hergestellt werden, jedoch ist eine Verminderung schwerer Nebenwirkungen durch Verbesserung der Bestrahlungstechnik mehrfach in der Literatur beschrieben und wird durch differenzierteren Studienaufbau gefordert [58, 91, 11, 174].

4.2.2.3 *Zusammenfassung der Bestrahlungsflächenanalysen*

In der Analyse der Überlebenszeiten findet sich eine schwache Richtwerte für bessere Überlebensdaten bei Patienten mit mittleren Bestrahlungsflächen. Da hoch signifikante Aussagen auch für rezidivspezifische Fragestellungen fehlen, könnten nur patientenstärkere und erweiterte Untersuchungen diese Tendenzen bestätigen. Die

Analyse der unerwünschten Strahlenwirkungen polarisiert die Daten hingegen deutlicher:

Zunächst zeigen sich akute Komplikationen der Strahlentherapie durchweg als zeitlich begrenzt, selbstlimitierend oder mit entsprechender therapeutischer Unterstützung kontrollierbar. Unsere Ergebnisse sind mit der Literatur konform [91, 120]. Dann trat das gehäufte Auftreten von Unwohlsein und Abgeschlagenheit in der Betatrongruppe hervor, welches in nicht ausgereifter Bestrahlungstechnik bei Betatronbestrahlungen ihre Ursache finden könnte. Größere Bestrahlungsfelder gehen offensichtlich einher mit der Häufung von akuten Erythemen und Epitheliolysen sowie chronischen Hautsymptomen wie Pigmentierung und Induration, möglicherweise aufgrund der erhöhten Oberflächendosis [113]. Häufungen bei den höheren Flächengrößen an zystitischen Beschwerden wären durch erhöhte Volumendosis und dementsprechende Schleimhautveränderungen erklärbar.

Die auffallende Verminderung der Sakralfisteln bei vergrößerter Bestrahlungsfläche ist sehr wahrscheinlich auf die gleichzeitig vermehrte Anwendung von Mehrfeldertechniken zurückzuführen und bestätigt die positiven Auswirkungen dieser technischen Entwicklungen.

4.2.2.4 Ausblick

Insgesamt unterstützen unsere Flächen- und Nebenwirkungsanalysen die Verfeinerung der Bestrahlungstechnik zur Verminderung unerwünschter Strahleneffekte sowie die Nutzung der 3- oder 4-Feldertechnik, welche heute in die moderne Bestrahlungsplanung integriert ist. Nach *Kölbl* bringt sie eine signifikante Dosisreduktion für die Risikoorgane im Gegensatz zur Gegenfeldmethode und im biologischen Modell eine leichte Überlegenheit der 4-Feldertechnik gegenüber der 3-Felder-Technik [91].

Neben optimierter Bestrahlungstechnik ergeben sich weitere Grundvoraussetzungen, akute oder chronische Nebeneffekte der Strahlentherapie zu vermindern: der bestmögliche zeitliche Einsatz einer Patienten selektierten Radiatio und optimierte chirurgische Technik helfen, Strahlenfolgen zu minimieren [75, 121, 122].

Die Ausübung neuer Bestrahlungstechniken soll den Patienten vor schweren Strahleneffekten von vorneherein schützen, um eine Behandlung schwieriger Komplikationen nicht notwendig werden zu lassen:

Konformierende Radiotherapie kann nach *Horwich* eine signifikante Reduktion der Normalgewebsbestrahlung erreichen [76], der Einsatz eines Multi-Leaf-Kollimators tastet durch computergesteuerte Blendeneinstellung die Tumorkontur ab und blendet strahlensensibles Gewebe größtmöglich aus.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), welche sich durch konstante Intensität der Bestrahlungsfelder auszeichnet, kann durch optimierte, inverse Bestrahlungsplanung eine bestmögliche Dosisverteilung im Tumor unter Einhaltung der Toleranzdosen der Risikoorgane erwirken [16, 97].

Ebenso soll eine geringe Umgebungsbestrahlung durch Einsatz von Brachytherapie und intraoperativer Strahlenbehandlung (IORT) bei gleichwohl hohen Tumordosen erreicht werden [98].

Auch lokale Gewebeüberwärmung über 40°C (Hyperthermie) erhöht die Zytotoxizität und Tumornekrose einer begleitenden Radio- oder Chemotherapie [20, 44], welche durch Mikrowellenapplikatoren extern oder endocavitär eingebracht werden.

Bei allen neuen Möglichkeiten der Bestrahlung rektaler Karzinome darf dennoch das schwierige Management strahleninduzierter Komplikationen nicht übersehen werden.

Schwereren Komplikationen muß daher mit ausgereiften Therapiekonzepten in spezialisierten Zentren begegnet werden können [147].

Noch immer finden sich wenige adäquate Analysen zur Beziehung zwischen differenzierter Bestrahlungstechnik und der Inzidenz von Komplikationen nach Bestrahlung [27] und es bedarf der Anlage größerer prospektiver Studien mit exakten Technik- und Dosimetriedaten sowie langen Nachbeobachtungszeiträumen zur Entwicklung neuer Strategien, radiotherapeutische Nebenwirkungen auch dauerhaft zu reduzieren [58,111]. Gerade wenn in neuen Untersuchungen mit veränderter Bestrahlungstechnik und mit Dosis-Erhöhung durch Boost-Techniken Fortschritte und Langzeitergebnisse erwartet werden, ist eine Analyse unerwarteter Langzeiteffekte unbedingt erforderlich [19]. Denn der Umgang mit unerwünschten Strahleneffekten erfordert Wissen über Prävention, Risiken und Behandlungsmöglichkeiten. Aber ebenso darf die dringende Frage nach der Lebensqualität des radiotherapeutisch behandelten Patienten nicht außer Acht gelassen werden [35]. Diese patientennahe Betrachtung muß ebenfalls wie die übergreifende Qualitätskontrolle in der Umsetzung vorgegebener Behandlungsrichtlinien Einlaß finden in die Studiendurchführung und Ausübung strahlentherapeutischer Maßnahmen [174].