

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik  
Tübingen  
Abteilung Radioonkologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

**Thermoradiotherapie des Rektumkarzinoms -  
Retrospektive Analyse von 133 Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Gülcan Lök  
aus  
Kirchheim unter Teck

2010

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik  
Tübingen  
Abteilung Radioonkologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg

**Thermoradiotherapie des Rektumkarzinoms -  
Retrospektive Analyse von 133 Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Gülcan Lök  
aus  
Kirchheim unter Teck

**2010**

Dekan: Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Hehr

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen



# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	8
1 EINLEITUNG .....	9
1.1 Das kolorektale Karzinom.....	9
1.1.1 Epidemiologie .....	9
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	9
1.1.3 Histologie .....	10
1.1.4 Anatomie.....	11
1.1.4.1 Gefäßversorgung und Lymphabfluss .....	11
1.1.5 Tumorausbreitung und Metastasierung .....	12
1.1.6 TNM-Klassifikation .....	13
1.2 Therapie .....	13
1.2.1 Chirurgie .....	13
1.2.2 Neoadjuvante Therapie.....	14
1.2.3 Rezidiv des Rektumkarzinoms.....	17
1.2.3 Hyperthermie .....	18
2 MATERIAL UND METHODEN .....	21
2.1 Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes.....	21
2.1.1 Patientengruppen .....	21
2.1.2 Geschlechterverteilung .....	22
2.1.3 Altersverteilung .....	23
2.1 Beschreibung der untersuchten Tumoren und Lymphknoten.....	23
2.2.1 Tumorstadium .....	23
2.2.2 Klinische Tumorstadium: cT.....	23
2.2.3 Maximale Tumorgöße.....	25
2.2.4 Tumorlokalisierung oral der Linea dentata.....	25
2.2.5 Nodalstadium .....	25
2.2.5.1 Klinisches Nodalstadium: cN.....	26
2.2.6 Stadienveränderung durch Sonographie .....	27
2.3 Klinisches Metastasenstadium: cM .....	27
2.3.1 Vorhandensein von Metastasen vor Therapiebeginn.....	28
2.3.2 Metastasenlokalisierung vor Therapiebeginn.....	28
2.4 Histopathologisches Grading.....	29
2.5 Therapie .....	30
2.5.1 Chemotherapie mit 5 FU Leukovorin .....	30

2.5.2 Radiotherapie .....	30
2.5.2.1 Bestrahlungstechnik: .....	30
2.5.2.2 Lagerung: .....	30
2.5.2.3 Dosierung: .....	31
2.5.2.4 ZVD in Gy .....	31
2.5.2.5 Strahlentherapeutische Gesamtdosis bei Boost .....	32
2.5.3 Hyperthermie .....	32
2.5.3.1 Planung .....	33
2.5.3.2 Anwendung und Dosierung .....	33
2.5.3.3 Temperaturmessung .....	34
2.5.3.4 Aufzeichnung .....	34
2.5.3.5 Hyperthermie der Gesamtgruppe .....	35
2.5.3.6 Hyperthermie der Primärtumorpatienten .....	36
2.5.4 OP .....	37
2.5.4.1 Durchführung OP .....	37
2.5.4.2 Operationstechniken .....	38
2.5.4.3 Resektabilität .....	39
2.5.4.4 Kontinenserhalt .....	40
2.6 Beobachtungszeitraum/Nachsorge .....	40
2.7 Datenerhebung .....	43
2.8 Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenauswertung ...	43
3 ERGEBNISSE .....	45
3.1 Toxizität .....	45
3.1.1 Akute urogenitale Nebenwirkungen .....	45
3.1.2 Akute gastrointestinale Nebenwirkungen .....	46
3.1.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut .....	47
3.1.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen .....	48
3.1.4.1 Blasensphinkterfunktion .....	48
3.1.4.2 Vaginitis .....	49
3.1.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen .....	50
3.1.5.1 Analsphinkterfunktion bei kontinenserhaltender Op .....	50
3.1.5.2 Dünndarm-Ileus .....	50
3.1.6 Späte Nebenwirkungen an der Haut .....	50
3.2 Überleben .....	51
3.2.1 Gesamtüberleben .....	51
3.2.1.1 Gesamtgruppe .....	52
3.2.1.2 Primärtumorgruppe .....	53
3.2.1.3 Rezidive ohne Vorbelastung .....	54
3.2.1.4 Rezidive mit Vorbelastung .....	55
3.2.1.5 Vergleich Primärsituation vs. Rezidivsituation .....	56
3.2.2 Progressfreies Überleben .....	57

3.2.2.1 Gesamtgruppe.....	59
3.2.2.2 Primärtumorgruppe .....	59
3.2.2.3 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung.....	59
3.2.2.4 Rezidivpatienten mit Vorbelastung.....	60
3.2.2.5 Progressfreies Überleben : Primärsituation vs. Rezidivsituation ...	60
3.2.4 Lokaler Progress.....	61
3.2.4.1 Primärtumorgruppe .....	63
3.2.4.3 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung.....	63
3.2.4.4 Rezidivpatienten mit Vorbelastung.....	63
4 DISKUSSION .....	64
4.1 Neoadjuvante Primärtumortherapie.....	64
4.1.1 Therapie.....	64
4.1.1.1 Radiochemotherapie .....	64
4.1.1.2 Hyperthermie.....	65
4.1.1.3 Operation .....	66
4.1.2 Toxizität .....	67
4.1.2.1 Akute urogenitale Nebenwirkungen.....	68
4.1.2.2 Akute gastrointestinale Nebenwirkungen .....	68
4.1.2.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut.....	69
4.1.2.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen .....	69
4.1.2.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen .....	70
4.1.3 Therapieergebnisse .....	71
4.1.3.1 Gesamtüberleben.....	71
4.1.3.2 Lokale Kontrolle.....	75
4.1.3.3 Progressfreies Überleben.....	80
4.2 Rezidivsituation .....	80
4.2.1 Therapie.....	82
4.2.2 Toxizität .....	84
4.2.2.1 Akute urogenitalen Nebenwirkungen.....	84
4.2.2.2 Akute gastrointestinalen Nebenwirkungen .....	86
4.2.2.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut.....	88
4.2.2.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen .....	89
4.2.2.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen .....	89
4.2.3 Therapieergebnisse .....	90
4.2.3.1 Gesamtüberleben.....	90
4.2.3.2 Lokale Kontrolle.....	92
4.3 Vergleich der Therapiegruppen .....	94
4.3.1 Primärsituation vs. Rezidivsituation .....	94
4.3.2 Rezidivpatientengruppen .....	94
4.4 Schlussfolgerung.....	95
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	98

LITERATUR .....	100
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	111
TABELLENVERZEICHNIS .....	112
DANKSAGUNG .....	113
LEBENS LAUF .....	114



## Abkürzungsverzeichnis

cN	klinisches Nodalstadium
cM	klinisches Metastasenstadium
cT	klinisches Tumorstadium
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study group
GÜ	Gesamtüberleben
HT	Hyperthermie
k.A.	keine Angaben
LC	Lokale Kontrolle
LP	Lokaler Progress
LRC	Lokoregionäre Kontrolle
LRP	Lokoregionärer Progress
Mittelw.	Mittelwert
MRC	Medical research Council
n	Anzahl
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
Pat.	Patienten
RT	Radiotherapie
Stdabw.	Standardabweichung
TME	Totale mesorektale Exzision
uN	Sonographisch festgestelltes Nodalstadium
uT	Sonographisch festgestelltes Tumorstadium
vs.	Versus
ZVD	Zielvolumendosis

## **1 Einleitung**

### 1.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist ein sporadisch und familiär vorkommender, maligner Tumor des Dick- und Enddarms mit häufig positiver Familienanamnese und Vorläuferläsionen in Form von Adenomen. [65]

Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. [1]

Als Rektumkarzinome gelten Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. [58]

#### 1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz variiert in Europa von < 20 (Griechenland) bis > 40/100.000/Jahr (in Deutschland am höchsten). Es handelt sich um das zweithäufigste Karzinom bei Männern und bei Frauen. 90% der kolorektalen Karzinome treten nach dem 50. Lebensjahr auf.

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. [32]

#### 1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Es gibt starke Hinweise dafür, dass die modernen Ernährungsgewohnheiten mit reichlich tierischem Eiweiß, Fett und wenig Ballaststoffen das Risiko der Erkrankung erhöhen. Auch Nitrosamine und Asbest, Alkohol- und Nikotinabusus gelten als Risikofaktoren.

Zu den Darmschleimhautveränderungen, die den Status einer Präkanzerose haben, zählen: Adenome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis

ulcerosa, Morbus Crohn) und sonstige rezidivierende Schleimhautläsionen sowie Strahlenkolitis.

Bei einer endoskopisch als „Polyp“ dominierenden Schleimhautveränderung kann es sich histologisch um ein Adenom handeln. Man spricht von der Adenom-Karzinom-Sequenz.

Ein Risikofaktor allein ist bereits das Vorkommen eines kolorektalen Karzinoms bei Verwandten ersten Grades. Davon abzugrenzen sind die familiären Syndrome wie die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP), das Lynch-Syndrom oder das Gardner-Syndrom, die genetisch zu kolorektalen Karzinomen disponieren. [18]

### 1.1.3 Histologie

Nach der derzeitigen WHO-Klassifikation (2000) werden folgende histologische Typen der kolorektalen Karzinome unterschieden: [21]

- Adenokarzinom (80-90%)
- Muzinöses Adenokarzinom (5-10%)
- Seltene Karzinome (jeweils <1%):  
Siegelringzellkarzinom, kleinzelliges Karzinom, adenosquamöses Karzinom, Plattenepithelkarzinom, medulläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom.

In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich Adenomkarzinome des Rektums beschrieben.

Ein für Prognose und Therapie entscheidendes Beurteilungskriterium ist der histopathologische Differenzierungsgrad des Tumors, das heißt der Grad der Zellentartung.

Das Grading erfolgt nach einem vierstufigen Schema. [91]

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert. Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen normalen Epithels
G2	Mäßig differenziert. Differenzierungsmuster des Karzinoms ist zwischen G1 und G3 einzuordnen
G3	Schlecht differenziert. Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel kaum ähneln
G4	Undifferenziert. Es lassen sich keine glandulären Differenzierungen erkennen

Tabelle 1: Histopathologisches Grading

#### 1.1.4 Anatomie

Das Rektum ist ein 15-20 cm langer Abschnitt des Enddarms, der am kranialen Rand des 3. Sakralwirbels aus dem Sigmoid hervorgeht. Es wird unterteilt in die Ampulla recti, die kranial liegt und am Colon sigmoideum beginnt, und in den Canalis analis, der kaudal liegt und am Anus endet. [49] Es hat zwei konstante Krümmungen in der Sagittalebene. Die erste Flexur ist die Flexura sacralis, die nach hinten konvex ist und sich der Kreuzbeinkrümmung anlegt; die zweite Krümmung ist die Flexura perinealis, die nach vorn konvex ist. Oberhalb der Kohlrausch-Falte (eine halbmondförmige Querfalte etwa 7 cm über dem Anus) ist das Rektum vorn und an beiden Seiten von Bauchfell überzogen, liegt also teilweise retroperitoneal. Unterhalb dieser Falte liegt es extraperitoneal. [35]

##### 1.1.4.1 Gefäßversorgung und Lymphabfluss

Das Rektum erhält Blut aus der A. rectalis superior (Ast der A. mesenterica inferior), die unpaarig angelegt ist und den oberen Teil des Rektums versorgt sowie aus der paarig angelegten A. rectalis media (Ast der A. iliaca interna), die

den mittleren Teil des Rektums versorgt. Die paarig angelegte A. rectalis inferior (Ast der A. pudenda interna) versorgt den restlichen Teil des Rektums.

Der Lymphabfluss erfolgt im proximalen Bereich über die Nodi rectales superiores über die Nodi mesenterici inferiores zur Vena portae. Das distale Lymphabflussgebiet erstreckt sich von den Nodi rectales inferiores et superiores über die Nodi iliaci communes bis zur Vena cava inferior.

Die Lymphe des Grenzbereichs zwischen Rektum und Analkanal fließt über die Nodi iliaci interni ab. [49]

Als regionäre Lymphknoten werden gemäß TNM-Klassifikation die Lymphknoten entlang der Aa. rectalis superior, media und inferior, mesenterica inferior, iliaca interna, mesorectale, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten sowie sakrale Lymphknoten am Promontorium bezeichnet. [91]

#### 1.1.5 Tumorausbreitung und Metastasierung

Je nach Sitz des Tumors kann dieser direkt in benachbarte Organe wie Niere, Ureter, Blase, Prostata oder Vagina wachsen. Im retroperitonealen Anteil des Rektums kann bei Tumordurchbruch in die Serosa mit einer Peritonealkarzinose gerechnet werden.

Eine Metastasierung ist wegen der Einwanderung in Lymphgefäße und Venen erst nach Infiltration in die Submukosa zu erwarten.

Die Fernmetastasierung erfolgt hauptsächlich hämatogen. In welches Organ der Tumor wächst, hängt vom Sitz des Primärtumors ab. Karzinome des Kolons und kranialen Rektums metastasieren hämatogen über das Mesenterialstromgebiet und die Pfortader zuerst in die Leber, Karzinome des kaudalen Rektums über die V. cava inferior zuerst in die Lunge. Im weiteren Verlauf können Metastasen auch in Skelett und Hirn entstehen. [18]

### 1.1.6 TNM-Klassifikation

Für die Stadieneinteilung kolorektaler Karzinome wurden in der Vergangenheit mehrere Klassifizierungssysteme entwickelt, die auf der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate (Dukes Klassifikation) oder auf den Ergebnissen der digital-rektalen Untersuchung basieren (Stadieneinteilung nach Mason). [75]

Für die klinische und pathologische Stadieneinteilung wird heute international die TNM-Klassifikation verwendet. Die ursprünglich von P. Denoix (Frankreich) in den Jahren 1943-1952 entwickelte [10], von der UICC aufgegriffene und in den folgenden Jahren für viele Tumorentitäten erweiterte TNM-Klassifikation erschien im Jahre 2002 in der 6. Auflage. [91]

Mithilfe der TNM-Klassifikation kann die anatomische Ausbreitung nach drei Kriterien differenziert beschrieben werden. Es werden dabei erfasst:

- die Invasionsstiefe des Primärtumors (T-Kategorie)
- der Lymphknotenstatus (N-Kategorie)
- die Fernmetastasierung (M-Kategorie)

[91].

## 1.2 Therapie

### 1.2.1 Chirurgie

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert in der Regel neben der Resektion des Primärtumors im Gesunden die totale Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebietes (so genannte radikale Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom). [20] Nur in streng selektierten Fällen sind kurative Resektionen mit lokalen Maßnahmen möglich.

Folgende Operationsverfahren sind bei Einhaltung der Kriterien der onkologischen Chirurgie als gleichwertig anzusehen, wobei die Indikationsstellung von der Tumorlokalisation, insbesondere der Beziehung zur Linea dentata und dem Levatorschenkel, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion abhängig ist:

- Die (tiefe) anteriore Rektumresektion (bei Karzinomen im oberen und mittleren Drittel des Rektums)
- Die abdomino-perineale Rektumextirpation (bei lokal fortgeschrittenen Tumoren des unteren Rektumdrittels und bei Befall des Sphinkters)
- Die abdomino-perianale Rektumresektion (auch als intersphinktäre Rektumresektion bezeichnet).

Nach Möglichkeit sind kontinenzerhaltende Verfahren unter Abwägung der zu erwartenden späteren Lebensqualität zu bevorzugen. [75]

### 1.2.2 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Strahlentherapie ist ein kurativer Therapieansatz bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, dessen Ziel die Verkleinerung und bessere Abgrenzung des Tumors ist, um eine Operation im Gesunden (R0-Resektion) zu ermöglichen. Die prinzipiellen Vorteile der präoperativen Therapie liegen in der besseren Oxygenierung des Gewebes, solange keine OP-Narben vorliegen. Es sind auch keine erhöhten Komplikationen durch postoperativ adhärenz und dadurch in den Strahlenfeldern fixierte Darmschlingen zu befürchten. [75]

Außerdem sollen bei der präoperativen Bestrahlung bereits in die Nachbarschaft eingedrungene Tumorausläufer zerstört werden, um Lokalrezidive zu vermeiden. Ein weiterer Vorteil ist die Verminderung des Risikos der intraoperativen Tumorzellverschleppung infolge von Tumoreinschnitt und -einriss. [71]

Es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten der neoadjuvanten Bestrahlung:

1. Bei der präoperativen Kurzzeitvorbestrahlung beträgt die Tagesdosis 5,0 Gy und die Gesamtdosis 25,0 Gy. Die Kurzzeitbestrahlung muss innerhalb einer Woche abgeschlossen sein. Es erfolgt keine Pause vor der OP.
2. Bei der präoperativen Langzeitradiotherapie werden 5 Fraktionen a 1,8 Gy wöchentlich appliziert. Je nach miterfasstem Dünndarmvolumen wird eine Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy auf das Zielvolumen appliziert. Anschließend erfolgt gegebenenfalls ein Boost auf die Tumorregion bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Vor der OP gibt es eine Pause von 4 - 6 Wochen. [75]

Auf die präoperative Kurzzeitvorbestrahlung wird im Folgenden nicht mehr eingegangen, da sich die vorliegende Arbeit ausschließlich mit Langzeitbestrahlung befasst.

Insbesondere bei T4-Tumoren, bei Zweifel an einer primären Resektabilität oder bei drohendem Verlust des Kontinenzorganes sollte eine präoperative Langzeitradiochemotherapie erfolgen. [75] In einer aktuellen Phase III Studie wurde der Nutzen der präoperativ angewandten Chemoradiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie in Bezug auf lokale Kontrolle und Überleben gezeigt. [95]

Nach Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft ist eine präoperative (neoadjuvante) Therapie bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko indiziert. Dies trifft zu:

- wenn der Tumor die mesorektale Faszie durchbrochen hat (T4),
- wenn der Tumor 1 mm oder weniger von der mesorektalen Faszie entfernt ist,
- wenn der Tumor bis unter den Levatoransatz reicht und sich jenseits der Muscularis propria ausbreitet.



Sofern eine hochauflösende Dünnschicht-MRT noch nicht zur Verfügung steht, ergeben sich folgende Indikationen:

- T4-Tumoren (jedes N, M0)
- Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels T1-3, N1-2, M0
- Bei T1-2, N0, M0-Tumoren ist eine neoadjuvante Therapie nicht indiziert.

[11]

In einer umfangreichen schwedischen Studie zur Kurzzeitvorbestrahlung [78], wie auch in der britischen Medical Research Council (MRC)-Publication [46] konnte gezeigt werden, dass die präoperative Bestrahlung Rezidivraten von Rektumkarzinomen eindrücklich reduziert. In der Studie konnte zudem eine Reduktion der pelvinen Rezidivraten um 58% dokumentiert werden, in der MRC Gruppe waren es 32%. Die skandinavische Arbeitsgruppe konnte auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 21% durch eine präoperative Bestrahlung eindeutig nachweisen. Auch eine Meta-Analyse der Colorectal Cancer Collaborative Group zeigte, dass die präoperative Strahlentherapie das Risiko des Auftretens lokaler Rezidive reduziert und einen Überlebensvorteil (Gesamtüberleben) erzielt. [9]

Eine große deutsche Studie zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms zeigte ebenfalls eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch eine präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur postoperativen Standardbehandlung. [69] Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen Arm insgesamt signifikant erniedrigt. Bei tiefsitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden.

Als Nachteil der präoperativen RCT muß das potentielle "Overstaging" und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor diagnostiziert wurde. Prinzipiell stehen zur präoperativen Diagnostik die klinische Untersuchung, die Endosonographie sowie die CT- und MRT-Untersuchung zur Verfügung. [11]

### 1.2.3 Rezidiv des Rektumkarzinoms

Lokalrezidive stellen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms eine besonders schwierige Situation dar. Sie sind häufig durch erhebliche Symptome, vor allem quälende Schmerzen im Sakral- und Extremitätenbereich gekennzeichnet. [41] Das führt zu einer Reduktion der Lebensqualität. Für gewöhnlich führen Rezidive des Rektumkarzinoms zum Tode, da sie selten kurativ therapierbar sind. [23;36;89] In den meisten Fällen ist die Therapie palliativ, wenn keine Operation möglich ist.

Die strahlentherapeutische Behandlung trägt wesentlich zur Besserung der oft starken Schmerzzustände bei, die durch Infiltration des Beckenbodens, des Plexus sacralis oder der Glutealmuskulatur und des Os sacrum hervorgerufen werden. Dabei steht die Möglichkeit einer Palliation im Vordergrund, wobei durchaus die Möglichkeit einer langfristigen Tumorkontrolle oder selten auch Heilung besteht. [29]

Aus retrospektiven Studien ist bekannt, dass bei 55-100% der bestrahlten Patienten die Strahlentherapie einen guten schmerzlindernden Effekt besitzt. [6;17;21;33;39;74;92] Trotz der nahezu regelhaften Besserung der klinischen Symptomatik durch die Strahlentherapie ist jedoch nur bei einem Teil der Patienten eine durch Bildgebung fassbare Tumorverkleinerung zu erreichen. [6]

Rezidive des Rektumkarzinoms erweisen sich oft als radioresistenter im Vergleich zum Primärtumor. Bei großen Tumormassen ist die vollständige

Tumorzelleradikation durch eine konventionelle Strahlendosis (50-60 Gy) nicht möglich. Dabei spielt die durch schlechte Durchblutungsverhältnisse im Rezidivbereich bedingte Tumorzellhypoxie eine wichtige Rolle. Hypoxische Zellen sprechen schlechter auf eine Bestrahlung an als gut oxigenierte Zellen. Die Kombination der Strahlentherapie mit der regionalen Hyperthermie stellt eine Möglichkeit dar, diese Hypoxie zu überwinden.

Rezidivpatienten, die in der Primärtumorthherapie eine Radiotherapie erhalten haben, sind bezüglich der Therapie des Rezidivs besonders problematisch einzuschätzen, weil aufgrund der vorausgegangenen Strahlentherapie nur eine weniger aggressive Therapie toleriert wird. Um kumulative Toxizität zu vermeiden, ist deshalb bei vorbestrahlten Patienten eine geringere Strahlendosis anzuwenden.

Laut der Deutschen Krebsgesellschaft soll beim pelvinen Tumorrezidiv des Rektumkarzinoms eine individuelle Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Befund und der Vorgeschichte, insbesondere der verabreichten Strahlendosis getroffen werden. So soll, wenn die Möglichkeit einer R0-Resektion besteht, ohne weitere präoperative Therapie eine primäre Operation erfolgen. Bei fraglicher R0-Resektabilität soll soweit aufgrund vorangegangener Vorbestrahlung und Ausdehnung des Rezidivs möglichst eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen. [11;44]

### 1.2.3 Hyperthermie

Thermotherapie bedeutet die Erwärmung des Zielgebietes über die physiologische Temperatur hinaus auf 40-44°C für eine Dauer von 30 bis 60 Minuten. Dabei ist die gleichzeitige Durchführung von Hyperthermie und Radiotherapie am effektivsten. [56] Untersuchungen an Zellkulturen zeigten, dass die gleichzeitige Applikation von Bestrahlung und Hyperthermie zu einer Verstärkung der Strahlendosis bis zu einem vierfachen Wert führt. [55;27]

Im klinischen Alltag ist eine gleichzeitige Applikation von Hyperthermie und Radiotherapie jedoch noch nicht realisierbar. In der Regel wird daher die Thermo-therapie ein- bis zweimal pro Woche kurz vor oder kurz nach der Strahlentherapie durchgeführt. [56;76]

Die Hyperthermie hat, wie aus umfangreichen präklinischen Studien an Zellkulturen und Experimentalkulturen bekannt ist, in Kombination mit einer Radiochemotherapie verschiedene Wirkungsweisen:

1. Der Effekt der Hyperthermie auf biochemische intrazelluläre Prozesse unterscheidet sich grundlegend vom Effekt der Radiotherapie. Während die Radiotherapie über Radikalbildung primär die DNA verändert, bewirkt die Hyperthermie zunächst eine Denaturierung von Zellproteinen, die Folgeprozesse in der Zelle auslösen oder nicht mehr auslösen können [14] und im Ergebnis zu einer Einschränkung der DNS-Reperaturkapazität führen. [14;59]
2. Bei erreichten Temperaturen oberhalb von 44°C kann eine Thermo-therapie einen eigenen zytotoxischen Effekt erreichen. Diese Werte werden derzeit in der klinischen Praxis nur in Ausnahmefällen erreicht. [62]
3. Hyperthermie bei Temperaturen um 40-42°C besitzt einen sensibilisierenden Effekt im Hinblick auf zeitnah applizierte Radiotherapie und/oder bestimmte Zytostatika. [5;12;40;50;52;53;82]

Eine der wichtigsten Studien, die den Effekt der Thermoradiotherapie demonstrierte, wurde von der „Dutch Deep Hyperthermia Group“ im Jahre 2000 veröffentlicht. Sie zeigte, dass die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Karzinomen der Zervix, der Blase und des Rektums, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, durch den Zusatz von Hyperthermie verbessert werden konnte. [85]

Besonders viel versprechend waren dabei die Ergebnisse der Patienten mit Zervixkarzinomen. Für Rektumkarzinome wurden jedoch keine Verbesserungen

im Überleben beobachtet. Hildebrandt und Kollegen nennen in einer Korrespondenz mit van der Zee einige Gründe für die Unterschätzung des Effekts der Hyperthermie. [34] Die sich bezüglich prognostischer Faktoren unterscheidenden Patientengruppen sowie technische Gründe sollen für die Ergebnisse der Rektumkarzinompatienten verantwortlich sein.

Vor der Veröffentlichung der „Dutch Deep Hyperthermia Group“ wurde in einigen Phase I/II Studien gezeigt, dass durch den Zusatz von Hyperthermie die akute Toxizität von einer Radio(chemo)therapie von Patienten mit primären oder rezidivierten Rektumkarzinomen nicht relevant erhöht wird, jedoch viel versprechende Ansprechraten aufweist. [24;42;61;66;67;72]

### 1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Behandlungsergebnisse der trimodalen Therapie des primär lokal fortgeschrittenen oder lokal rezidivierenden Rektumkarzinoms. Durch den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen international durchgeführter Studien soll eine Qualitätskontrolle der Effektivität der Behandlung des Rektumkarzinoms am Universitätsklinikums Tübingen erfolgen.

Es gilt herauszufinden, ob in der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen in der Kombinationstherapie bestehend aus Radiotherapie, Chirurgie und Hyperthermie in der Breite ähnliche Ergebnisse erzielt werden können wie nach Daten international durchgeführter Studien zu erwarten.

Dabei sollen die Daten bezüglich Gesamtüberleben, Rezidivraten, Progressfreies Überleben und Toxizität der Behandlung in den verschiedenen Patientengruppen erfasst und mit anderen Arbeiten verglichen werden.

Ein weiteres Ziel ist es, den Stellenwert der Hyperthermie in der Behandlung des Rektumkarzinoms in Primärtumorsituation und in Rezidivtumorsituation zu beurteilen.

## **2 Material und Methoden**

In die Studie wurden 133 Patienten mit Rektumkarzinomen eingeschlossen, die während des Zeitraums vom 1.10.1995 und 31.4.2004 in Tübingen eine Thermoradiotherapie erhalten haben (Stichtag für den Einschluss war der Tag des Beginns der Radiotherapie).

Voraussetzung für die Aufnahme in die retrospektive Analyse war das Vorhandensein eines histologisch gesicherten Adenokarzinoms im Rektum und die Thermoradiotherapie desselbigen.

Aus der Studie wurden Patienten mit dem zweiten Lokalrezidiv ausgeschlossen, die in der Primärtumorthherapie operiert, aber nicht bestrahlt wurden. Beim Auftreten des ersten lokalen Rezidivs erhielten diese Patienten eine Radiochemotherapie. Das zweite lokale Rezidiv wurde mittels einer Thermoradiotherapie behandelt.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten sind drei verschiedene Therapiesituationen unterschieden worden:

1. Patienten mit einem Rektumkarzinom, die in Tübingen eine neoadjuvante Thermoradiotherapie erhielten.
2. Patienten mit dem ersten Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms, die eine Thermoradiotherapie erhielten. In ihrer Primärtumorthherapie wurden diese Patienten nicht bestrahlt und wiesen daher keine strahlentherapeutische Vorbelastung vor.
3. Patienten mit dem ersten Lokalezidiv eines Rektumkarzinoms, die eine Thermoradiotherapie erhielten. Der Primärtumor dieser Patienten wurde bestrahlt, deshalb waren sie strahlentherapeutisch vorbelastet.

### 2.1 Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes

#### 2.1.1 Patientengruppen

Die Gesamtgruppe besteht aus 133 Patienten.

Bei der Hälfte der Patienten wurde der Primärtumor behandelt (n=66 Patienten), bei der anderen Hälfte das Lokalrezidiv im Rektum (n=67 Patienten).

Im Folgenden werden die Patienten (=Pat.) drei verschiedenen Gruppen zugeordnet.

1. Die erste Gruppe besteht aus 66 (49,6%) Patienten, deren Adenokarzinom im Rektum bisher nicht behandelt wurde. Diese Patienten erhielten in Tübingen eine neoadjuvante Thermoradiotherapie.
2. Die zweite Gruppe wird von 26 (19,6%) Patienten gebildet, die mit dem ersten lokalen Rezidiv eines Adenokarzinoms im Rektum vorgestellt wurden, in ihrer Primärtumorthherapie nicht bestrahlt wurden und daher keine strahlentherapeutische Vorbelastung vorwiesen.
3. Die dritte Gruppe bilden 41 (30,8%) Patienten, die mit dem ersten lokalen Rezidiv eines Adenokarzinoms im Rektum vorgestellt wurden. Der Primärtumor dieser Patienten war adjuvant bestrahlt worden, deshalb waren sie strahlentherapeutisch vorbelastet.

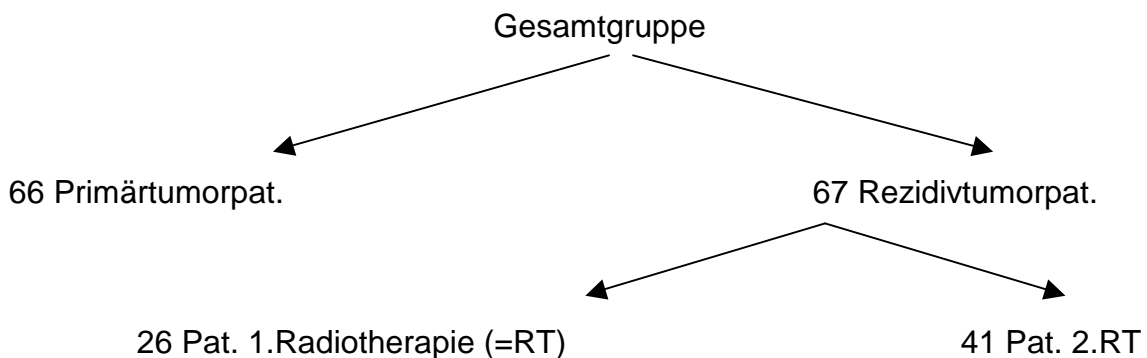


Abbildung 1: Patientengruppen

### 2.1.2 Geschlechterverteilung

Unter den insgesamt 133 in die Untersuchung einbezogenen Patienten befanden sich 88 Männer (66,2%) und 45 Frauen (33,8%).

### 2.1.3 Altersverteilung

Der Durchschnitt des untersuchten Patientengutes lag bei 60 Jahren, mit einer Spanne von 25 bis 83 Jahre.

### 2.1 Beschreibung der untersuchten Tumoren und Lymphknoten

Der anatomische Ausbreitungsgrad der Tumorkrankheit wurde nach TNM-Stadieneinteilung beurteilt [91]. Dabei beruht das TNM-System auf der Feststellung der drei Komponenten:

T = Ausbreitung des Primärtumors

N = Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen

M = Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

### 2.2.1 Tumorstadium

Das Tumorstadium erfolgte bis 1997 gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC 1993. [31] Trotz Erscheinens zweier weiterer Auflagen 1997 [90] und 2002 [91] ergaben sich keine für die vorliegende Arbeit relevanten Änderungen bezüglich der Definition der histopathologischen Klassifikation von malignen Tumoren im Rektum.

### 2.2.2 Klinische Tumorstadium: cT

Die prätherapeutische klinische Klassifikation der Tumoren ergab, dass in der Gesamtgruppe kein Patient mit einem Tumor zu finden ist, der sich auf die Submukosa beschränkt (cT1-Stadium).



Nur 2 Patienten haben einen Tumor, der die Muscularis propria infiltriert (cT2-Stadium). Einer dieser zwei Patienten ist ein Primärtumor-Patient, der andere ein Rezidivtumor-Patient ohne strahlentherapeutische Vorbelastung.

Die meisten Patienten wurden mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor, d.h. cT3- und cT4-Stadium behandelt. Dabei zeigt sich nach Betrachtung der einzelnen Patientengruppen, dass die Primärtumorpatienten im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen eine hohe Anzahl an Tumoren vorweisen, die in die Subserosa oder in das perirektale Fettgewebe infiltrieren (cT3-Stadium): 56% der Primärtumorpatienten im Vergleich zu 24% bzw. 20% der Rezidivpatienten.

72 bzw. 80% der beiden Rezidivpatientengruppen haben Tumoren, die direkt in andere Organe oder Strukturen infiltrieren (cT4-Stadium).

	cT1 (n)	cT2 (n)	cT3 (n)	cT4 (n)	cT1 (%)	cT2 (%)	cT3 (%)	cT4 (%)	k.A.
Gesamtgruppe	0	2	51	78	0,0	1,5	38,9	59,6	2
Primärtumor Patienten	0	1	37	28	0,0	1,5	56,1	42,4	0
Rezidive ohne Vorbelastung	0	1	6	18	0,0	4,0	24,0	72,0	1
Rezidive mit Vorbelastung	0	0	8	32	0,0	0,0	20,0	80,0	1

Tabelle 2: Anzahl und Anteil der Patienten mit Tumoren der verschiedenen Tumorstadien (Gesamtgruppe und Patientengruppen)

### 2.2.3 Maximale Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde mittels Kontrastmittel gestützter Computertomographie und Rektosigmoidoskopie festgestellt. Im Falle einer Unterscheidung dieser beiden Größen wurde der größere Wert übernommen.

Die Tumorgröße betrug durchschnittlich 6,3 cm (2,0 cm bis 13,0 cm) mit einer Standardabweichung von 2,4 cm. Im Median hatten die Patienten eine Tumorgröße von 6 cm.

### 2.2.4 Tumorlokalisation oral der Linea dentata

Die Linea dentata wurde als eine Linie 4 cm vom äußeren Anus entfernt definiert. Von dieser Linie ausgehend wurde die Tumorlokalisation als Entfernung zu dieser Linie beschrieben. Der Tumor befand sich demnach auf einer durchschnittlichen Lokalisation von 5,2 cm (Median 5,0 cm, Standardabweichung 3,2 cm) oral der Linea dentata. Der minimale Abstand ab Linea dentata betrug dabei 0,0 cm, der maximale 15,0 cm.

Ermittelt wurde dies anhand einer Rektoskopie.

In der Primärtumorgruppe befanden sich die Tumoren auf einer durchschnittlichen Höhe von 4,6 cm (0 bis 5 cm: 58,7%, 6 bis 10 cm: 36,5%, 11 bis 16 cm: 4,8%).

### 2.2.5 Nodalstadium

Das Nodalstadium wurde mittels Kontrastmittel gestützter Computertomographie bestimmt.

Definiert als regionäre Lymphknoten wurden hierbei Lymphknoten an Aa. rectalis superior, media und inferior, mesenterica inferior, iliaca interna, mesorectale, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten sowie sakrale Lymphknoten am Promontorium.

Metastasen in anderen als den angeführten Lymphknoten wurden als Fernmetastasen definiert. [91]

#### 2.2.5.1 Klinisches Nodalstadium: cN

In der Gesamtgruppe ist dabei hauptsächlich der Status cN+ vorzufinden (73 Pat., 57,5%). Darunter sind vor allem Metastasen in eins bis drei regionären Lymphknoten gefunden worden (cN1-Stadium) (49 Pat.).

54 Patienten der Gesamtgruppe (42,5%) hatten keine regionären Lymphknotenmetastasen (cN0-Stadium).

Nach einzelnen Patientengruppen betrachtet zeigt sich, dass die meisten Primärtumorpatienten Metastasen in den regionären Lymphknoten haben (41 Pat., 63,1%).

Etwa die Hälfte der beiden Rezidivtumorgruppen zeigt keine regionären Lymphknotenmetastasen, die andere Hälfte hat einen positiven Lymphknotenstatus.

	cN0 (n)	cN1 (n)	cN2 (n)	cN3 (n)	cN0 (%)	cN1 (%)	cN2 (%)	cN3 (%)	k.A.
Gesamtgruppe	54	49	20	4	42,5	38,6	15,8	3,1	6
Primärtumorpatienten	24	30	10	1	36,9	46,2	15,4	1,5	1
Rezidive ohne Vorbelastung	12	6	6	1	48,0	24,0	24,0	4,0	1
Rezidive mit Vorbelastung	18	13	4	2	48,7	35,1	10,8	5,4	4

Tabelle 3: Anzahl und Anteil der Patienten der verschiedenen Lymphknotenstadien (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

### 2.2.6 Stadienveränderung durch Sonographie

Bei 29 der 66 Primärtumorpatienten, die neoadjuvant eine Thermoradiotherapie erhielten, wurde zusätzlich zur Kontrastmittel gestützten Computertomographie und Rektosigmoidoskopie ein transrektaler Ultraschall durchgeführt. Mittels der endosonographischen Tumormessung konnten somit uT und uN bestimmt werden. Bei uT und uN handelt es sich um endosonographisch ermittelte Stadien des Tumors (uT) bzw. der regionären Lymphknoten (uN).

Im Vergleich zu den durch Computertomographie und Rektosigmoidoskopie ermittelten klinischen Stadien cT und cN erfolgte bei drei Patienten durch die Bestimmung des uT bzw. uN ein Downstaging.

1. cT3 cN2/ uT2-3 cN1
2. cT4 cN0 / uT3 uN0
3. cT3-4 cN1/ uT3 uN0

Ein Upstaging durch die Bestimmung des uT bzw. uN fand nicht statt.

Bei den übrigen 26 Patienten erfolgte keine Änderung der Stadieneinteilung.

### 2.3 Klinisches Metastasenstadium: cM

Vor Therapiebeginn erfolgte zum Staging bezüglich der Metastasen üblicherweise:

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- Oberbauchsonographie zur Beurteilung der Leber
- Kontrastmittelgestützte Computertomographie – Abdomen
- Kontrastmittelgestützte Computertomographie – Becken

### 2.3.1 Vorhandensein von Metastasen vor Therapiebeginn

Von allen 133 Patienten befanden sich 94 (72 %) 94 von allen 133 Patienten (72%) befanden sich bei Therapiebeginn in einem nicht-metastatischen Stadium.

Bei Betrachtung der einzelnen Patientengruppen zeigt sich, dass etwa die Hälfte (52%) der Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung und auch 45% (18 Pat.) der vorbestrahlten Patienten Metastasen vor Therapiebeginn vorwiesen.

Der größte Teil der Primärtumorpatienten (60 Pat., 91%) hatte vor Therapiebeginn keine Metastasen.

M	M0(n)	M1(n)	M0(%)	M1(%)	k.A.
Gesamtgruppe	94	37	71,8	28,2	2
Primärtumor Patienten	60	6	90,9	9,1	0
Rezidive ohne Vorbelastung	12	13	48,0	52,0	1
Rezidive mit Vorbelastung	22	18	55,0	45,0	1

Tabelle 4: Anzahl und Anteil der Patienten mit und ohne Metastasen vor Therapiebeginn (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

### 2.3.2 Metastasenlokalisation vor Therapiebeginn

Von 133 Patienten der Gesamtgruppe befinden sich 37 Patienten vor Therapiebeginn in einem metastatischen Stadium.

Hierbei ist bei 9 Patienten nur die Leber, bei 15 Patienten nur die Lunge und bei 2 Patienten nur der Knochen befallen.

Bei 6 von 8 Patienten mit multiplen Metastasen sind Leber und Lunge betroffen, bei jeweils einem Patienten sind Leber und eine Peritonealkarzinose bzw. Lungen- und Knochenmetastasen zu beobachten.

	Nur Leber	nur Lunge	nur Knochen	Leber und Lunge	Leber und Peritonealkarzinose	Lunge und Knochen	k.A.
n	9	15	2	6	1	1	3
%	24,3	40,5	5,4	16,2	2,7	2,7	8,1

Tabelle 5: Lokalisation der Metastasen vor Therapiebeginn

#### 2.4 Histopathologisches Grading

Der Differenzierungsgrad der Tumoren wurde histopathologisch aus Biopsien, die im Rahmen der Rektosigmoidoskopie entnommen wurden, ermittelt.

Es wurden 8 Patienten mit gut differenziertem Tumor (Grading G1), 100 Patienten mit mäßig differenziertem Tumor (Grading G2), und 23 Patienten mit schlecht differenziertem Tumor (Grading G3) in die retrospektive Analyse mit einbezogen.

Es gab keine Patienten mit undifferenziertem Tumor (Grading G4).

Bei 2 Patienten fehlt die Angabe bezüglich des Gradings.

## 2.5 Therapie

### 2.5.1 Chemotherapie mit 5 FU Leukovorin

Beim größten Teil der Patienten (125 Patienten, 94%) wurde eine Chemotherapie simultan zur Radiotherapie mit 5-Fluorouracil und Leukovorin durchgeführt. Die typische Dosierung betrug dabei  $300\text{mg}/\text{m}^2$  5-Fluorouracil plus 50 mg Leucovorin in der ersten und fünften Woche der Therapie. 8 Patienten (6%) erhielten keine Chemotherapie.

### 2.5.2 Radiotherapie

Alle Patienten wurden in der Radioonkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen strahlentherapeutisch behandelt.

#### 2.5.2.1 Bestrahlungstechnik

Grundlage des Bestrahlungsplanes bildete ein unter reproduzierbaren Bedingungen angefertigtes CT. Die Bestrahlung erfolgte nach Rechnerplan in isozentrischer 3- oder 4-Feldertechnik mit einem Linearbeschleuniger und hochenergetischer Röntgenstrahlung von 15 MV.

#### 2.5.2.2 Lagerung

Die Lagerung der Patienten erfolgte in Bauchlage mit durchhängender vorderer Bauchdecke. Durch Lagerung auf einem Lochbrett sollte eine Verminderung der Dosisbelastung und somit der Toxizität am Dünndarm erreicht werden.

### 2.5.2.3 Dosierung

Im Median betrug die Zielvolumendosis (ZVD) 5 x 1,8 Gy bis 45 Gy. Dabei war die Dosisangabe auf den Referenzpunkt (nach ICRU 50) ausgelegt.

### 2.5.2.4 ZVD in Gy

Der Median der Zielvolumendosis betrug in der Gesamtgruppe 45 Gy (18 Gy bis 60 Gy).

Die Einzeldosis betrug bei 102 Patienten (77%) 1,8 Gy, bei 29 Patienten (22%) 2,0 Gy und bei 2 Patienten 3,0 Gy (1,5%).

Im Median wurden die Primärtumorpatienten mit einer ZVD von 45,0 Gy (19,8 Gy bis 50,4 Gy) bestrahlt.

Bei jedem von ihnen (alle 66 Primärtumorpatienten) erfolgte die Bestrahlung mit einer Einzeldosis (=ED) von 1,8 Gy.

Auch die 26 Rezidivtumorpatienten ohne Vorbestrahlung wurden im Median mit einer ZVD von 45,0 Gy (39,0 bis 60 Gy) bestrahlt.

19 Patienten dieser Gruppe wurden mit einer ED von 1,8 Gy, 6 Patienten mit einer ED von 2,0 Gy und 1 Patient mit einer ED von 3,0 Gy bestrahlt.

Die Rezidivtumorpatienten mit strahlentherapeutischer Vorbelastung (41 Patienten) wurden im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit einer geringeren ZVD, im Median mit 36,0 Gy (18,0 Gy bis 52,2 Gy), bestrahlt.

Bei 23 Patienten erfolgte die Rebestrahlung mit einer ED von 2,0 Gy, bei 17 Patienten mit einer ED von 1,8 Gy und bei 1 Patienten mit einer ED von 3,0 Gy.

In der Primärtherapie der vorbestrahlten Patienten betrug die ZVD Median 50,4 Gy (20,0 Gy bis 59,4 Gy). Der Mittelwert betrug dabei 48,8 Gy, die Standardabweichung 6,2 Gy.



	n	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
Gesamtgruppe	133	42,6	45,0	18,0	60,0	6,0
Primärtumor Patienten	66	44,5	45,0	19,8	50,4	4,0
Rezidive ohne Vorbelastung	26	47,0	45,0	39,0	60,0	4,2
Rezidive mit Vorbelastung	41	36,7	36,0	18,0	52,2	5,4

Tabelle 6: Statistische Angaben über die Zielvolumendosis in Gy (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

#### 2.5.2.5 Strahlentherapeutische Gesamtdosis bei Boost

Bei 10 Patienten erfolgte im Rahmen der hier beschriebenen Thermoradiotherapie eine kleinvolumige Aufsättigung des Tumorbettes (Boost). Dabei wurde eine Gesamtdosis von Median 59,4 Gy (50,4 bis 63,6 Gy) erreicht. 3 dieser 10 Patienten waren Primärtumorpatienten, 7 davon waren Rezidivtumorpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung. Die Höhe der Einzeldosen bei Boost betrug 1,8- 2.0 Gy.

#### 2.5.3 Hyperthermie

Die regionale Hyperthermie des Beckens wurde simultan zur Radiotherapie durchgeführt. Zeitlich wurden die Behandlungen so koordiniert, dass zwischen der Hyperthermie und der Bestrahlung nicht mehr als eine Stunde verging. Pro Woche wurden ein bis zwei Sitzungen durchgeführt.

### 2.5.3.1 Planung

Die Planung der regionalen Hyperthermie wird auf dem dreidimensionalen Datensatz eines Schnittbildverfahrens (Computertomographie=CT) durchgeführt. Dieses war aufgrund der Bestrahlungsplanung vorhanden. Für eine Hyperthermieplanung musste jedoch in der Regel ein zusätzliches CT durchgeführt werden, um Messkatheter zu legen bzw. zu dokumentieren und die Lagerung in Rückenlage während der regionalen Hyperthermie besser nachzubilden. Dieses CT wurde genutzt, um den Applikator über dem Zielvolumen zu positionieren und um eine geeignete Voreinstellung für die Phasen und Amplituden des Hyperthermiegerätes zu wählen.

### 2.5.3.2 Anwendung und Dosierung

Die regionale Hyperthermie des Beckens wurde mit dem phasengesteuerten SIGMA-60 Ringapplikator des Systems BSD-2000 (Salt Lake City, Utah, USA) durchgeführt.

In der Aufheizphase wurde in einem intratumoralen Messpunkt oder einem Tumorkontaktpunkt eine Temperatur von 42°C angestrebt. Diese Temperaturerhöhung wurde i.d.R. durch vorsichtige Erhöhung der Gesamtleistung erreicht, startend von einem mittleren Leistungspegel von ca. 300 Watt, oder andere Steuerungsmanöver wie Änderung von Phasen, Amplituden oder Patientenposition.

Außerdem wurden Vitalparameter der Patienten (Blutdruck, Pulsrate) und systemische Temperatur (orale Messung) laufend bestimmt (alle drei bis fünf Minuten). Die Gesamtleistung wurde limitiert durch Intoleranz des Patienten (lokale Missempfindungen oder Schmerzen, systemischer Stress), die durch Steuerung nicht beseitigt werden konnte oder durch

Temperaturgrenzwertüberschreitung (auch ohne Angabe von Beschwerden), falls in einem Temperaturmesspunkt im Normalgewebe 43,5°C erreicht wurden. Alle übrigen Messparameter wurden in Abhängigkeit von der individuellen klinischen Situation gewertet.

#### 2.5.3.3 Temperaturmessung

Zeigte das Rektumkarzinom ein wandüberschreitendes Wachstum mit im CT deutlich erkennbarem extraluminalem Tumor, erfolgte eine Katheterimplantation transglutäal von dorsal unter CT-Kontrolle. In einem solchen Fall wurde die Temperaturmessung invasiv intratumoral gemessen. Anderenfalls wurde die Kontakttemperatur nichtinvasiv über einen rektal eingeführten Katheter gemessen.

Weitere Temperaturmessungen erfolgten in Blase und Vagina mittels nichtinvasiv eingelegter (endoluminaler) Katheter, sowie auf der Hautoberfläche im Bereich der Leiste und des Perineums. Die Temperaturmessungen, die nicht im Bereich des Tumors erfolgten, dienten dazu, eine Überwärmung des Normalgewebes und somit mögliche Epitheliolysen und Gewebsschädigungen durch Kontrolle der dort vorhandenen Temperaturen wie z.B. der Leiste zu vermeiden.

#### 2.5.3.4 Aufzeichnung

Temperaturortskurven wurden nach dem Scanverfahren alle 5-10 Minuten aufgezeichnet, d.h. es wurden mindestens im 5-10 Minuten-Takt alle Temperaturmesspunkte abgescannt und damit sogenannte Mapping-Kurven erstellt.

Sämtliche Temperaturdaten wurden dabei auf Datenträger für eine spätere Auswertung aufgezeichnet.

### 2.5.3.5 Hyperthermie der Gesamtgruppe

Von der Gesamtgruppe wurden die Anzahl der durchgeführten Hyperthermiesitzungen, die erreichte maximale Leistung in Watt, die maximale sowie die durchschnittlich erreichte Temperatur im Tumor gemessen und dokumentiert.

Erreicht wurden im Median 5 Sitzungen (1 bis 10 Sitzungen, Standardabweichung 2), mit einer medianen Leistung von 350 Watt (180 bis 730 Watt, Standardabweichung 111 Watt).

Es wurde dabei eine maximale Temperatur von Median 42,0°C (38,9 bis 49,0°C, Standardabweichung 1,5°C) im Tumor gemessen.

Die durchschnittlich im Tumor erreichte Temperatur betrug Median 40,3°C (36,6 bis 41,7°C) mit einer Standardabweichung von 0,9°C. Die durchschnittliche Temperatur wurde als das arithmetische Mittel aller im Tumor gemessenen Temperaturen während des Behandlungszeitraums ermittelt.

	Mittelwert	Median	Min	Max	Stdabw.
Anzahl Sitzungen	4,9	5	1	10	2,3
Sitzungsdauer in Minuten (Mittelwert aus allen Sitzungen)	47,2	48,0	17	90,5	13,9
Leistung in Watt	378,4	350	180	730	111,3
Max. Temperatur	42,0	42	38,9	49	1,5
Durchschnittliche Temperatur	40,2	40,3	36,6	41,7	0,9

Tabelle 7: Beschreibung der Hyperthermie der Gesamtgruppe: Anzahl der Sitzungen, Sitzungsdauer in Minuten, Leistung in Watt, erreichte maximale sowie die durchschnittliche Temperatur im Tumor

### 2.5.3.6 Hyperthermie der Primärtumorpatienten

Für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten wurden im Anschluss an die erste Datenanalyse weitere Werte bestimmt. Dazu dienten die für spätere Auswertungen bestimmten Datenträger. Aus diesen wurden noch zusätzlich die Höhe von T90 in Grad Celcius, die Dauer von T90 in Minuten sowie die minimal erreichte Temperatur im Tumor bestimmt. Die Indextemperatur T90 wurde definiert als Temperatur, die von 90% der tumorbezogenen Messpunkte erreicht oder überschritten wird.

Es wurden im Median 5 Hyperthermiesitzungen durchgeführt (1 bis 10, Standardabweichung 2). Die dabei durchschnittlich verwendete Leistung war 351 Watt (180 bis 730 Watt, Standardabweichung 96 Watt) hoch.

Im Median wurde damit im Tumor eine maximale Temperatur von 42,0°C (40,0 bis 47,1°C, Standardabweichung 1,1°C), eine durchschnittliche Temperatur von 40,3°C (36,6 bis 41,4°C, Standardabweichung 0,8°C) und eine minimale Temperatur von 38,8°C (30,0 bis 39,9°C, Standardabweichung 1,3°C) erreicht.

Im Median betrug T90 dabei 39,5 °C (38,1 bis 42,1°C), Standardabweichung 0,6°C) mit einer medianen Dauer von 35 Minuten (10 bis 70 Minuten, Standardabweichung 11 Minuten).

	Mittelwert	Median	Min	Max	Stdabw.	k.A.
Anzahl Sitzungen	4,8	5	1	10	2,1	1
Leistung in Watt	351,0	329,0	180,0	730,0	96,0	6
Max. Temperatur in Grad Celcius	42,0	42,0	40,0	47,1	1,1	7
Durchschnittliche Temperatur in Grad Celcius	40,2	40,3	36,6	41,4	0,8	7
Minimale Temperatur in Grad Celcius	38,6	38,8	30,0	39,9	1,3	1
T90 in Grad Celcius	39,5	39,5	38,1	42,1	0,6	1
Dauer T90 in Minuten	35,2	35,0	10,0	70,0	11,4	1

Tabelle 8: Beschreibung der Hyperthermie der Primärtumorpatienten: Anzahl der Sitzungen, Leistung in Watt, erreichte maximale, durchschnittliche, minimale Temperatur im Tumor und Höhe und Dauer T90

#### 2.5.4 OP

##### 2.5.4.1 Durchführung OP

83 der 133 Patienten der Gesamtgruppe wurden operiert (62%).

Vor allem die Primärtumorpatienten (58 Patienten, 88%), die zur Verbesserung der Operabilität der Tumoren und zur Tumorverkleinerung neoadjuvant eine Thermoradiotherapie erhielten, wurden operiert.

Genau die Hälfte der Rezidivtumorpatienten ohne Vorbestrahlung wurde operiert (13 Patienten).

Rezidivpatienten, die strahlentherapeutisch vorbelastet waren, konnten in den meisten Fällen (29 Patienten, 70,7%) nicht operiert werden.

	n	OP (n)	keine OP (n)	OP (%)	keine OP (%)
Gesamtgruppe	133	83	50	62,4	37,6
Primärtumor Patienten	66	58	8	87,9	12,1
Rezidive ohne Vorbelastung	26	13	13	50,0	50,0
Rezidive mit Vorbelastung	41	12	29	29,3	70,7

Tabelle 9: Anzahl und Anteil der Patienten, die operiert wurden und derer, die nicht operiert wurden

#### 2.5.4.2 Operationstechniken

Die Patienten wurden zum größten Teil mit radikalen Operationstechniken wie nach der Technik der „Abdominoperinealen Resektion“ (36 Patienten, 43%) und der „Erweiterten tiefen anterioren Resektion“ (24 Patienten, 29%) operiert.

Bei 4 von insgesamt 83 operierten Patienten wurden lokale Operationstechniken wie die „lokale Tumorextirpation“ (2 Patienten) und die „Transanale endoskopische Mikrochirurgie“ angewandt.

	n	%
Abdominoperineale Resektion	36	43,4
Erweiterte tiefe anteriore Resektion	24	28,9
Erweiterte Rektumresektion und Dünndarmresektion	7	8,5
Resektion nach Hartmann	5	6,0
Lokale Tumorextirpation	4	4,8
Abdominale perineale Rektumextirpation und Resektion von Uterus und Vagina	3	3,6
Totale mesokolische Rektumresektion	2	2,4
TEM (transanale endoskop. Mikrochirurgie)	2	2,4
Gesamt	83	100

Tabelle 10: Anzahl und Anteil der Patienten, die nach bestimmten Operationstechniken operiert wurden

#### 2.5.4.3 Resektabilität

In der Gesamtgruppe konnte bei 60 von 83 operierten Patienten (74%) der Tumor vollständig entfernt werden (R0-Resektion). Bei 10 Patienten (12%) verblieben im OP-Gebiet mikroskopisch nachweisbare Tumorreste (R1-Resektion).

Bereits makroskopische Tumorreste in der operierten Region verblieben bei 11 Patienten (14%) (R2-Resektion).

Über zwei Patienten gibt es keine Angaben bezüglich der Resektabilität der Tumoren.

In der Gruppe der Primärtumorpatienten konnte bei 47 Patienten (82,4%) der Tumor vollständig entfernt werden.



Von 12 operierten Rezidivpatienten ohne Vorbestrahlung konnte bei 7 Patienten der Tumor vollständig entfernt werden. Bei 2 Patienten wurde eine R1-Resektion und bei 3 Patienten eine R2-Resektion durchgeführt.

Bei den Rezidivpatienten mit strahlentherapeutischer Vorbelastung wurde in der Hälfte der Fälle eine R0-Resektion durchgeführt. Bei 5 von 12 Patienten dieser Gruppe verblieb makroskopisch Tumorgewebe im OP-Gebiet.

	R0 (n)	R1 (n)	R2 (n)	R0 (%)	R1 (%)	R2 (%)	k.A.
Gesamtgruppe	60	10	11	74,1	12,3	13,6	2
Primärtumor Patienten	47	7	3	82,4	12,3	5,3	1
Rezidive ohne Vorbelastung	7	2	3	58,3	16,7	25,0	1
Rezidive mit Vorbelastung	6	1	5	50,0	8,3	41,7	0

Tabelle 11: Resektabilität (R0-,R1-,R2-Resektion) der Tumoren in der Gesamtgruppe und den einzelnen Patientengruppen

#### 2.5.4.4 Kontinenzert

Von 83 operierten Patienten konnte bei 45 Patienten (54,2%) die Kontinenz erhalten werden. Bei 38 Patienten (45,8%) war dies nicht der Fall.

## 2.6 Beobachtungszeitraum/Nachsorge

Die Patienten wurden nach der Bestrahlung zu regelmäßigen Nachsorgeterminen in die Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen einbestellt.

Das Datum der letzten Nachsorge wurde entweder den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie entnommen. Sofern die Patienten sich der regelmäßigen Nachsorge entzogen, die Behandlung abgeschlossen war oder der Patient verstorben war, wurde der Termin sowie der weitere Krankheitsverlauf mit Hilfe eines Fragebogens über den Hausarzt, den Patienten selbst oder seine Angehörigen ermittelt.

Zu dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung bzw. mit Hilfe des Fragebogens wurde festgehalten, ob bis zu diesem Zeitpunkt folgende erkrankungsbedingte Ereignisse aufgetreten waren:

- Lokalrezidiv
- Lymphknoten-Filiae
- Fernmetastasen
- Tod des Patienten

Im Median wurden die lebenden Patienten über 23 Monate beobachtet (1-103 Monate).

Zu dem Datum der letzten Nachsorge wurde besonderes Augenmerk auf strahlentherapeutische Spätreaktionen gelegt.

Erhoben wurden insbesondere folgende Angaben:

1. Auftreten einer Proktitis, wobei die Einteilung nach RTOG in verschiedene Grade erfolgte [76]:

Grad 0 = Keine Beschwerden

Grad 1 = erhöhte Stuhlfrequenz oder veränderte (reduzierte) Stuhlkonsistenz, Diarrhoe

Grad 2 = Darmfistel, Darmblutung

2. Angaben zur Funktion des Analsphinkters bei kontinenzerhaltender Operation. Es erfolgte die Einteilung in verschiedene Grade:

- Grad 0 = Keine Beschwerden
- Grad 1 = Inkontinenz bei Husten/Niesen
- Grad 2 = Inkontinenz bei geringer Bauchpresse
- Grad 3 = Inkontinenz spontan/immer

3. Auftreten einer Blasenreizung, wobei die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte:

- Grad 0 = Keine Beschwerden
- Grad 1 = Erhöhte Miktionsfrequenz
- Grad 2 = Medikamentöse Behandlung notwendig
- Grad 3 = Windeln, parenterale Flüssigkeitssubstitution notwendig
- Grad 4 = Fistel, arterielle Blutung, Nekrose, andere lebensbedrohliche Nebenwirkungen

4. Angaben zur Funktion des Blasensphinkters. Es erfolgte die Einteilung in verschiedene Grade:

- Grad 0 = Keine Beschwerden
- Grad 1 = Inkontinenz bei Husten/Niesen
- Grad 2 = Inkontinenz bei geringer Bauchpresse
- Grad 3 = Inkontinenz spontan/immer
- Grad 4 = Neurogene Blasenentleerungsstörung

5. Auftreten einer Vaginitis

Auftreten eines postradiogen entstandenen Ileus. Hierbei wurde das Datum des Auftretens notiert.

## 2.7 Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden den Patientenakten der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Bei fehlender Verlaufskontrolle wurden die behandelnden Hausärzte bzw. Kliniken angeschrieben und nötige Befunde/ Berichte angefordert.

Zur Erhebung der Daten standen folgende Befunde zur Verfügung:

OP-Bericht, histologischer Bericht der Abteilung für Pathologie des operierenden Krankenhauses, TNM-Stadienklassifikation (dem histopathologischen Bericht entnommen), rektoskopischer bzw. koloskopischer Befund, Protokoll und Verlauf der durchgeführten Bestrahlung, Protokoll und Verlauf der durchgeführten Hyperthermie und auf Datenträger asservierte Temperaturdaten der Hyperthermie. Außerdem wurden den Patientenakten Verlaufsaufzeichnungen und Aktennotizen sowie Daten aus den Arztbriefen der mitbehandelnden Kollegen bezüglich der Therapie und Nachsorge entnommen.

Die Datenerhebung wurde am 30.03.2005 abgeschlossen.

## 2.8 Statistische Datenerfassung, Datenverarbeitung und Datenauswertung

Die Daten wurden den Patientenakten der Abteilung für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Sie wurden mit Hilfe einer Microsoft Excel-Tabelle erfasst: Anschließend wurden die Daten codiert und von dem Microsoft-Programm Excel in das STATISTICA-Programm überführt. Mit Hilfe des STATISTICA-Programms [StatSoft., Inc. (2001). STATISTICA für Windows (Softwaresystem für Datenanalyse) Version 6. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)] wurden die Daten ausgewertet.

Zur Auswertung wurden Teile der Elementaren Statistik sowie die Survival Analyse verwendet. Zur Berechnung der Überlebensdaten und der Progressdaten wurde die Methode von Kaplan und Meier verwendet.

Der Vergleich des Einflusses bestimmter Faktoren erfolgte unter Verwendung des Log-Rang-Testes, der bei einem Wert von  $p \leq 0.05$  als statistisch signifikant gewertet wurde.

### **3 Ergebnisse**

#### 3.1 Toxizität

##### 3.1.1 Akute urogenitale Nebenwirkungen

Im Verlauf der Therapie ist an akuten urogenitalen Nebenwirkungen die Blasenreizung aufgetreten.

Die Blasenreizung wurde nach RTOG in verschiedene Grade eingestuft [76]:

0=Keine Beschwerden, 1=Erhöhte Frequenz, 2=Medikamentöse Behandlung, 3=Windeln, parenterale Flüssigkeitssubstitution 4=Fistel, arterielle Blutung, Nekrose, lebensbedrohlich

	n (%) Grad 0	n (%) Grad 1	n (%) Grad 2	n (%) Grad 3	n (%) Grad 4	k. A.
Gesamtgruppe	108 (81,8%)	23 (17,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)	1
Primärtumorpatienten	50 (75,8%)	16 (24,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Rezidive ohne Vorbelastung	20 (80,0%)	5 (20,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Rezidive mit Vorbelastung	38 (92,7%)	2 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)	0

Tabelle 12: Blasenreizung (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

In der Gesamtgruppe hatten 108 Patienten (81,8%) keine Beschwerden (Grad 0), 23 Patienten hatten eine erhöhte Harnfrequenz (Grad 1), 1 Patient (0,7%) hatte eine Fistel (Grad 4). Über einen Patient fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens einer Blasenreizung.

50 Patienten (75,8%) der Primärtumorgruppe hatte keine Beschwerden (Grad 0), 16 Patienten (24,2%) hatten eine erhöhte Harnfrequenz (Grad 1).

20 Rezidivpatienten (80,0%) ohne Vorbelastung und 38 Patienten (92,7%) der Rezidivpatienten mit Vorbelastung hatten keine Beschwerden (Grad 0), 5 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung (20,0%) und 2 ohne Vorbelastung (4,9%) wiesen erhöhte Harnfrequenz auf (Grad 1). Bei einem Rezidivpatienten mit Vorbelastung (2,4%) trat eine Fistel auf (Grad 4).

### 3.1.2 Akute gastrointestinale Nebenwirkungen

An akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen ist im Verlauf der Therapie die Proktitis aufgetreten.

Beim Auftreten einer Proktitis erfolgte die Einteilung nach RTOG in verschiedene Grade [76]:

0=Keine Beschwerden, 1=Erhöhte Stuhlfrequenz, 2=erhöhte Stuhlfrequenz und medikamentöse Behandlung, 3=Windeln, parenterale Flüssigkeitssubstitution, 4=Fistel, arterielle Blutung, Nekrose, lebensbedrohlich

	n (%) Grad 0	n (%) Grad 1	n (%) Grad 2	n (%) Grad 3	n (%) Grad 4	k. A.
Gesamtgruppe	108 (81,8%)	21 (15,9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,3%)	1
Primärtumorpatienten	50 (75,8%)	15 (22,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0
Rezidive ohne Vorbelastung	19 (76,0%)	4 (16,0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,0%)	1
Rezidive mit Vorbelastung	39 (95,1%)	2 (4,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0

Tabelle 13: Proktitis (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

In der Gesamtgruppe zeigten 108 Patienten keine Beschwerden (Grad 0), 21 Patienten wiesen erhöhte Stuhlfrequenz (Grad 1), 3 Patienten hatten eine Fistel eine arterielle Blutung oder eine lebensbedrohliche Situation (Grad 4). Über einen Patienten fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens einer Proktitis.

In der Gruppe der Primärtumorpatienten zeigten 50 Patienten (75,8%) keine Beschwerden (Grad 0), 15 Patienten (22,7%) hatten eine erhöhte Stuhlfrequenz (Grad 1). Ein Patient (1,5%) hatte eine Fistel oder eine arterielle Blutung (Grad 4).

Bei den Rezidivpatienten ohne Vorbelastung hatten 19 Patienten (76,0%) keine Beschwerden (Grad 0), 4 Patienten (16,0%) eine erhöhte Stuhlfrequenz (Grad 1), 2 Patienten eine Proktitis Grad 4. Über einen Patienten dieser Patientengruppe fehlen die Angaben.

39 Rezidivpatienten (95,1%) mit Vorbelastung hatten keine Beschwerden (Grad 0), 2 Patienten (4,9%) eine erhöhte Stuhlfrequenz.

### 3.1.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut

In der Gesamtgruppe hatten 105 Patienten (79,5%) keine Beschwerden, 27 (20,5%) Patienten wiesen unter den Behandlungen feuchte Epitheliolysen auf. Über einen Patienten fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens von Epitheliolysen.

50 Primärtumorpatienten (75,8%), 19 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung (76,0%) und 36 Rezidivpatienten mit Vorbelastung (87,8%) hatten keine Beschwerden, 16 Primärtumorpatienten (24,2%), 6 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung und 5 (12,2%) mit Vorbelastung wiesen Epitheliolysen auf.



### 3.1.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen

#### 3.1.4.1 Blasensphinkterfunktion

Nach Beendigung der Therapie sind im Verlauf des Beobachtungszeitraums Blasensphinkterfunktionen als späte urogenitale Nebenwirkungen der Therapie aufgetreten.

Die Blasensphinkterfunktion wurde nach RTOG in verschiedene Grade eingestuft. [76]

0=Keine Beschwerden, 1=Bei Husten/Niesen, 2=Bei geringer Bauchpresse, 3=Spontan/immer, 4=neurogene Blasenentleerungsstörung

	n (%) Grad 0	n (%) Grad 1	n (%) Grad 2	n (%) Grad 3	n (%) Grad 4	k. A.
Gesamtgruppe	124 (93,9%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	1
Primärtumorpatienten	62 (94,0%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1 Pat (1,5%)	0
Rezidive ohne Vorbelastung	24 (96,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1
Rezidive mit Vorbelastung	38 (92,8%)	1 Pat (2,4%)	0 (0%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0

Tabelle 14: Blasensphinkterfunktion (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

In der Gesamtgruppe zeigten 124 Patienten (93,9%) keine Beschwerden (Grad 0), 3 Patienten (2,3%) bei Husten/Niesen (Grad 1), 1 Patient (0,8%) bei geringer Bauchpresse (Grad 2), 1 Patient (0,8%) spontan/immer (Grad3). 3 Patienten (2,3%) zeigten eine neurogene Blasenentleerungsstörung (Grad 4). Über einen Patienten fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens einer neurogenen Blasenentleerungsstörung.

62 Patienten (94,0%) der Primärtumorpatienten hatten keine Beschwerden (Grad 0), 2 Patienten (3,0%) bei Husten/Niesen (Grad1), 1 Patient (1,5%) bei geringer Bauchpresse (Grad 2). 1 Patient (1,5%) wies eine neurogene Blasenentleerungsstörung auf (Grad 4).

24 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung (96,0%) hatten keine Beschwerden (Grad 0), 1 Pat (4,0%) eine neurogene Blasenentleerungsstörung (Grad 4).

38 Rezidivpatienten mit Vorbelastung (92,8%) hatten keine Beschwerden, je ein Patient (2,4%) bei Husten/Niesen, ein Patient spontan/immer und ein Patient hatte eine neurogene Blasenentleerungsstörung.

#### 3.1.4.2 Vaginitis

Von 45 Frauen zeigen 31 Frauen (81,6%) keine Vaginitis, 7 Frauen (18,4%) haben eine Vaginitis. Über 7 Frauen fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens einer Vaginitis.

Bei 14 Frauen der Primärtumorgruppe (87,5%), 7 Frauen (70%) der Rezidivpatientinnen ohne Vorbelastung und bei 10 Frauen mit Vorbelastung (83,3%) wurde keine Vaginitis beobachtet.

Eine Vaginitis trat bei 2 Primärtumorpatientinnen (12,5%), bei 3 Rezidivpatientinnen ohne Vorbelastung (30%) und 2 Frauen mit Vorbelastung auf.

Bei 5 Primärtumorpatientinnen und 2 Rezidivpatientinnen mit Vorbelastung (16,7%) fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens einer Vaginitis.

### 3.1.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen

#### 3.1.5.1 Analsphinkterfunktion bei kontinenzershaltender Op

Die Analsphinkterfunktion bei kontinenzershaltender OP wurde nach RTOG in folgende Grade eingestuft. [76]

0=Keine Beschwerden, 1=Bei Husten/Niesen, 2=Bei geringer Bauchpresse, 3=Spontan/immer

Hierbei ergab sich, dass von 83 operierten Patienten bei 45 Patienten (54,2%) die Kontinenz erhalten werden konnte. Dabei zeigte 1 Patient eine Störung der Funktion bei Husten/Niesen (Grad 1).

#### 3.1.5.2 Dünndarm-Ileus

Bei 114 Pat wurde kein Ileus beobachtet, bei 18 Patienten (13,6%) wurde ein Ileus innerhalb des Beobachtungszeitraumes beobachtet. Über einen Patienten fehlen die Angaben bezüglich des Auftretens eines Dünndarmileus.

In der Primärtumorgruppe gab es 63 Patienten (95,5%) ohne Ileus, 3 Patienten (4,5%) mit Ileus.

In der Rezidivpatientengruppe ohne Vorbelastung entwickelten 20 Patienten (80,0%) keinen Ileus, 5 Patienten (20,0%) entwickelten einen Ileus. Über einen Patienten gibt es in dieser Gruppe keine Angaben.

31 Rezidivpatienten mit Vorbelastung hatten keinen Ileus (75,6%), 10 Patienten hatten einen Ileus (24,4%).

#### 3.1.6 Späte Nebenwirkungen an der Haut

Höhergradige Langzeitnebenwirkungen an der Haut wurden nicht beobachtet.

## 3.2 Überleben

### 3.2.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde als Zeit zwischen Therapiebeginn und Tod des Patienten bzw. (dem letzten) letzter Kontakt mit dem Patienten definiert.

	24 Monate GÜ in %	Medianes GÜ in Monaten	Minimales GÜ in Monaten	Maximales GÜ in Monaten
Gesamtgruppe	55,7	29	1	103
Primärtumorgruppe	74,4	40	1	103
Rezidive ohne Vorbelastung	30,7	14	2	48
Rezidive mit Vorbelastung	37,2	15	1	96

Tabelle 15: Gesamtüberleben (=GÜ) (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

Der Log-Rang-Test ergibt signifikante Unterschiede für den Vergleich der Rezidivgruppe ohne Vorbelastung mit der Primärtumorgruppe ( $p < 0.001$ ) und den Vergleich der Rezidivgruppe mit Vorbelastung mit der Primärtumorgruppe ( $p < 0.001$ ).

Kein signifikantes Ergebnis ergibt der Vergleich der beiden Rezidivgruppen ( $p = 0,64$ ).

### 3.2.1.1 Gesamtgruppe

Von 133 Patienten starben im Beobachtungszeitraum 61 Patienten, 69 Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes. Über 3 Patienten gibt es keine Angaben.

24 Monate Gesamtüberleben bei 55,7% der Patienten mit einem Standardfehler von 4,7%. Im Median überlebten die Patienten 29 Monate. Minimale Überlebensdauer lag bei einem Monat, maximale bei 103 Monaten.

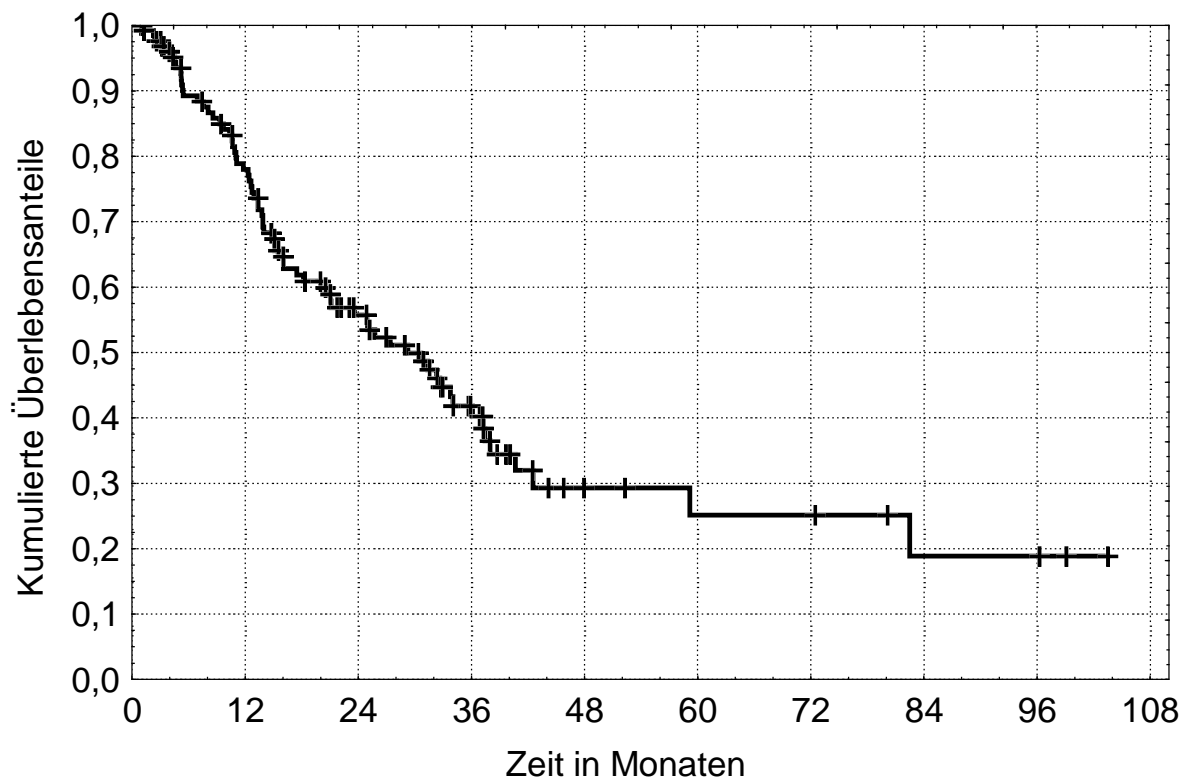


Abbildung 2: Grafik - Gesamtüberleben der Gesamtgruppe

### 3.2.1.2 Primärtumorgruppe

Von 66 Patienten der Primärtumorgruppe lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 19 Patienten, 46 Patienten starben während dieses Zeitraumes.

24 Monate Gesamtüberleben waren bei 74,4% der Patienten zu beobachten mit einem Standardfehler von 6,3%.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 40 Monate. Die minimale aktuarische Gesamtüberlebensdauer lag bei 1 Monat, die maximale bei 103 Monaten (höchste Überlebensdauer der Gesamtgruppe).

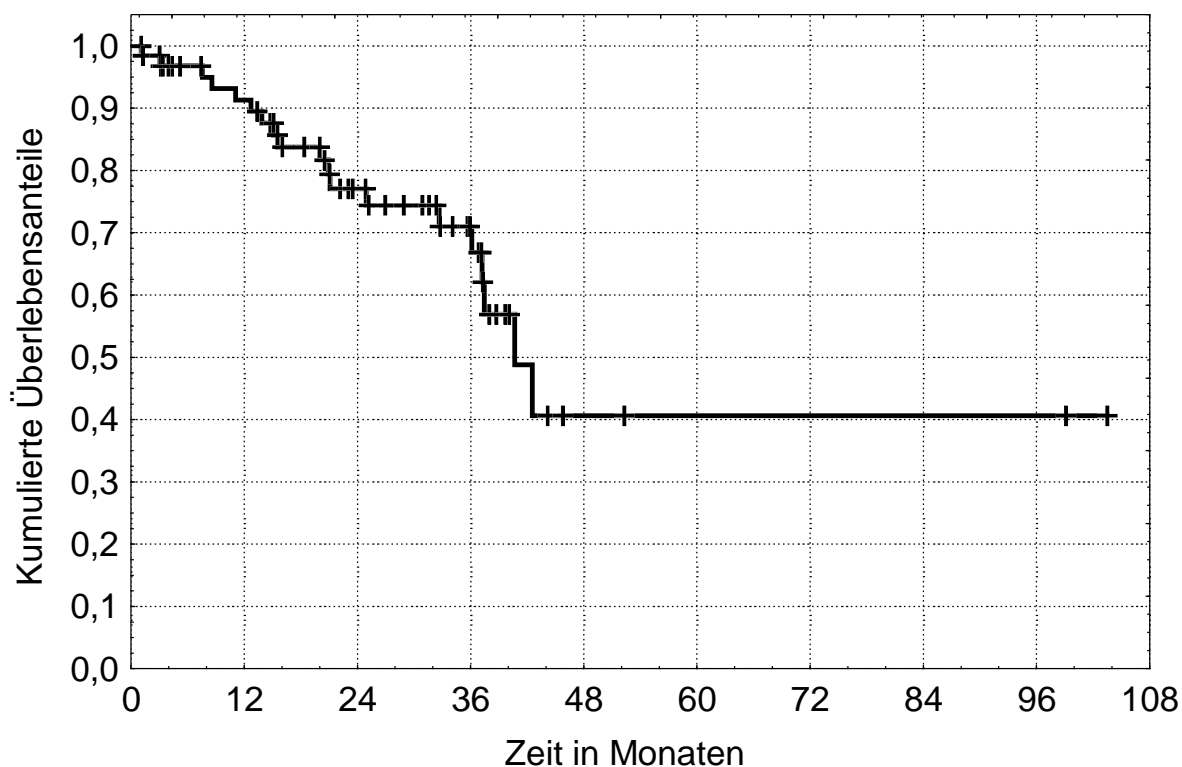


Abbildung 3: Grafik - Gesamtüberleben der Primärtumorgruppe

### 3.2.1.3 Rezidive ohne Vorbelastung

Von 26 Rezidivtumorpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 7 Pat. (26,9%).

19 Pat. (73,1%) starben während des Zeitraumes.

24 Monate Gesamtüberleben erreichten in dieser Patientengruppe 30,7% mit einem Standardfehler von 9,8%. Im Median überlebten die Patienten 14 Monate. Minimale Überlebenszeit betrug 2 Monate, die maximale Überlebenszeit 48 Monate.

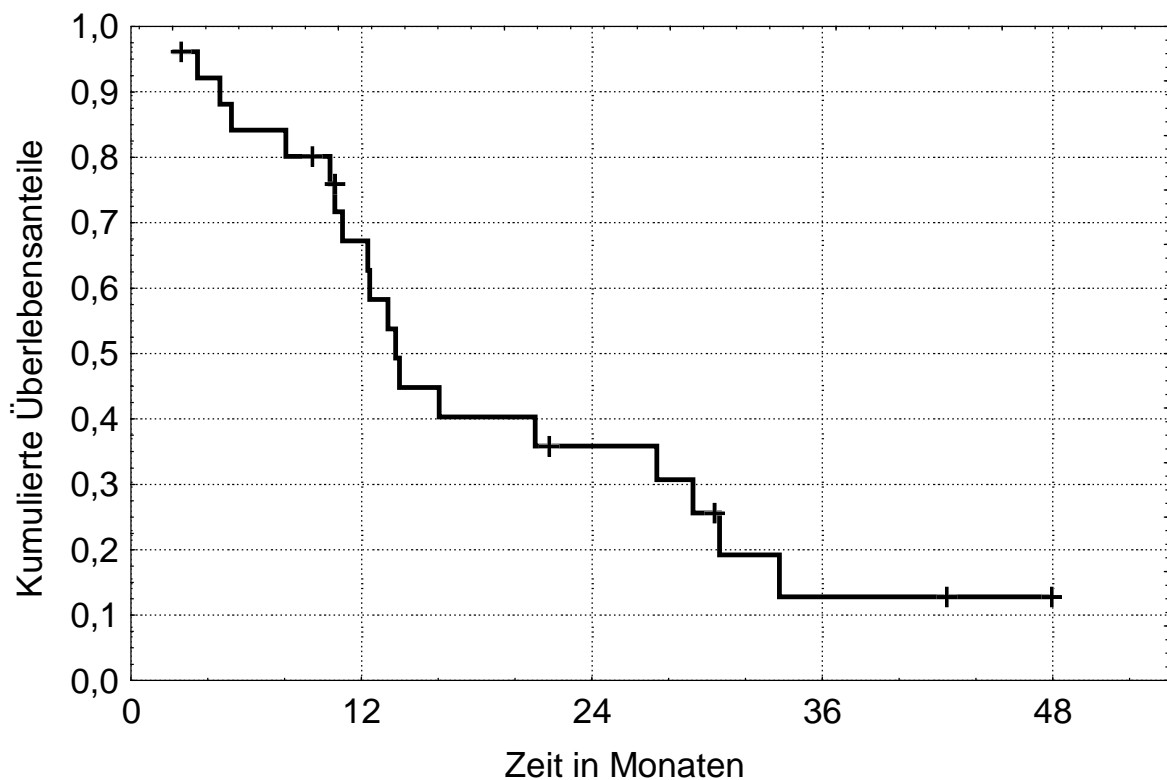


Abbildung 4: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten ohne Vorbelastung

### 3.1.2.4 Rezidive mit Vorbelastung

Von 41 Patienten der Rezidivtumorpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 8 Patienten, 31 Patienten starben während dieses Zeitraumes.

24 Monate Gesamtüberleben erreichten 37,2% mit einem Standardfehler von 8,0%. Die minimale Gesamtüberlebenszeit betrug dabei 1 Monat, die maximale 96 Monate. Im Median betrug die Gesamtüberlebenszeit 15 Monate.

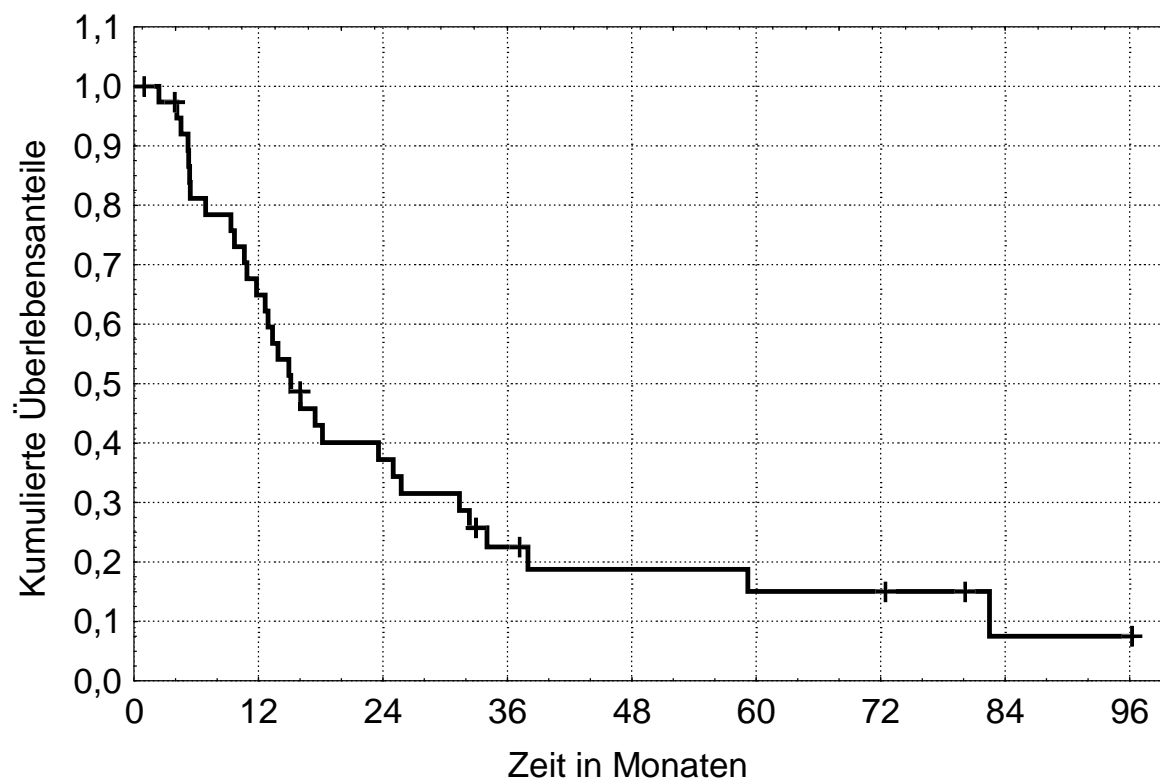


Abbildung 5: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten mit Vorbelastung



### 3.2.1.5 Vergleich Primärsituation vs. Rezidivsituation

Die Ergebnisse der Patienten der Primärsituation sind oben bereits beschrieben.

Von den Patienten, die in der Rezidivsituation behandelt wurden, lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes 15 Patienten (23,1%). 50 Patienten (76,9%) starben während dieses Zeitraumes.

24 Monate Gesamtüberleben zeigten 17 Patienten (36,7%) mit einem Standardfehler von 6,3%. Die minimale Überlebenszeit betrug 1 Monat, die maximale 96 Monate. Im Median überlebten die Patienten 14 Monate.

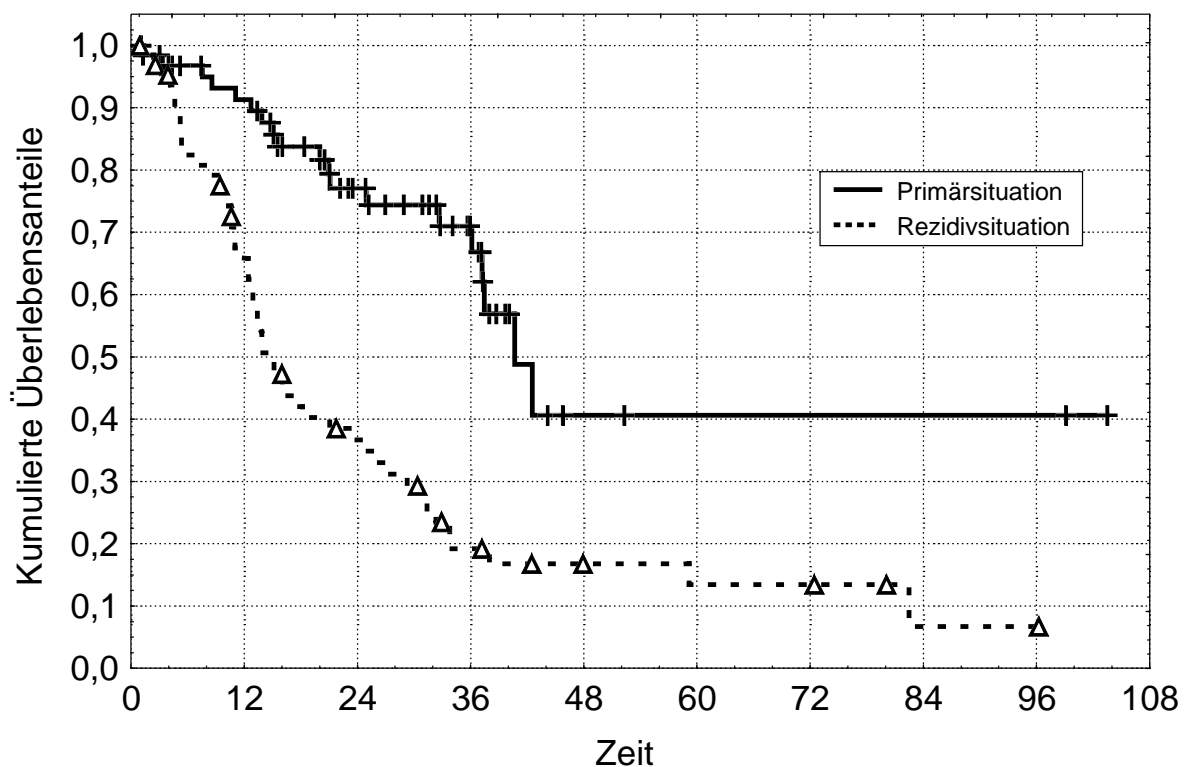


Abbildung 6: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten und der Primärtumorgruppe

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen in Primärsituation und denen in Rezidivsituation ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.2 Progressfreies Überleben

Progressfreies Überleben wurde definiert als die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Auftreten eines Progress in Form von Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder Lokalrezidiven.

Der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Patientengruppen ergab keinen signifikanten Unterschied.

	Progress ja (n),	Progress nein (n)	24 Monate PFÜ in %	Medianes PFÜ in Monaten	Minimales PFÜ in Monaten	Maximales PFÜ in Monaten
Gesamtgruppe	50	62	45,1	22	0	103
Primärtumorgruppe	25	38	50	25	0	103
Rezidive ohne Vorbelastung	11	10	18,2	12	0	48
Rezidive mit Vorbelastung	14	14	36,0	15	0	75

Tabelle 16: Progressfreies Überleben (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

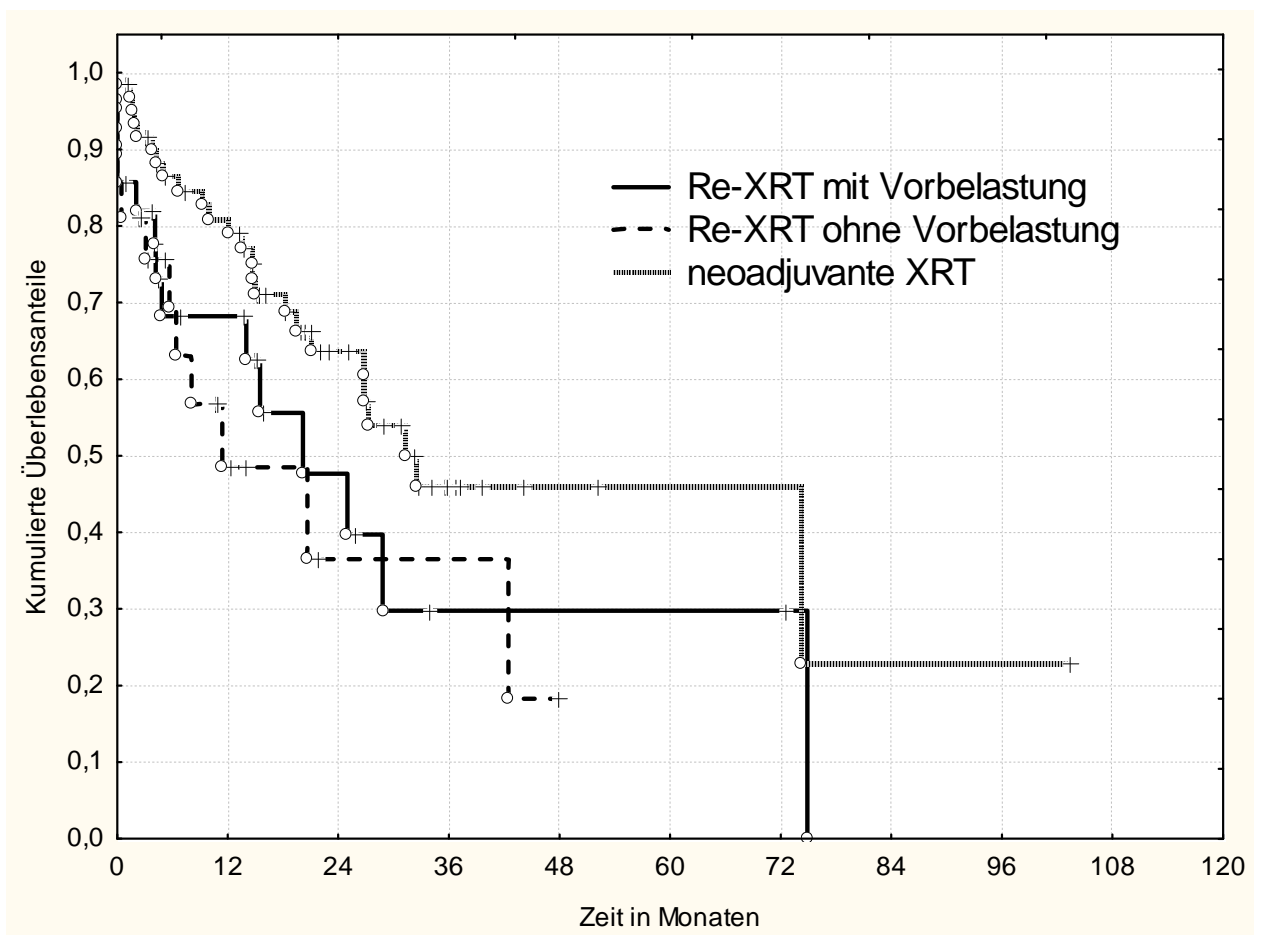


Abbildung 7: Grafik - Progressfreies Überleben der einzelnen Patientengruppen

### 3.2.2.1 Gesamtgruppe

Von 133 Patienten konnte bei 112 Patienten der Progress beurteilt werden. 62 Pat zeigten keinen Progress, 50 Pat. zeigten Progress. 24 Monate Progressfreies Überleben zeigten 45,1% mit einem Standardfehler von 5,8%. Dabei betrug das minimale Progressfreie Überleben 0 Monate und das maximale Progressfreie Überleben 103 Monate. Im Median lebten die Patienten 22 Monate progressfrei.

### 3.2.2.2 Primärtumorgruppe

Von 66 Patienten dieser Gruppe konnte bei 63 Patienten der Progress während des Beobachtungszeitraumes beurteilt werden. 25 Patienten zeigten Progress, 38 Patienten zeigten keinen Progress. 24 Monate Progressfreies Überleben wurde bei 50,0% mit einem Standardfehler von 7,5% erreicht. Minimales progressfreies Überleben war 0 Monate, maximales 103 Monate. Im Median erreichten die Patienten eine Überlebenszeit von 25 Monaten.

### 3.2.2.3 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung

Bei 21 von 26 Patienten dieser Gruppe konnte der Progress beurteilt werden. 10 dieser Patienten zeigten während des Beobachtungszeitraumes keinen Progress, 11 Patienten zeigten Progress. 18,2% zeigten 24 Monate Progressfreies Überleben mit einem Standardfehler von 15%. Minimales Progressfreies Überleben betrug 0 Monate, maximales 48 Monate. Im Median betrug das Progressfreie Überleben 12 Monate.

### 3.2.2.4 Rezidivpatienten mit Vorbelastung

Bei 28 von 41 Patienten konnte das Progressfreie Überleben dieser Patienten beurteilt werden. 14 Patienten zeigten keinen Progress, 14 Patienten zeigten Progress. 36,0% zeigten 24 Monate Progressfreies ÜL mit einem Standardfehler von 12,2%. Minimales Progressfreies Überleben dieser Gruppe betrug 0 Monate, maximales 75 Monate. Im Median betrug die Progressfreie Überlebenszeit 15 Monate.

### 3.2.2.5 Progressfreies Überleben : Primärsituation vs. Rezidivsituation

Die Ergebnisse in der Primärsituation wurden bereits oben beschrieben.

Bei den Patienten, die in der Rezidivsituation behandelt wurden, konnte bei 49 von 66 Patienten der Progress beurteilt werden. Bei 24 Patienten (49,0%) wurde kein Progress festgestellt, bei 25 Patienten (51,0%) wurde ein Progress festgestellt.

Bei 32,9% wurde ein Progressfreies Überleben von 24 Monaten mit einem Standardfehler von 9,4% beobachtet. Das minimale PFS betrug dabei 0 Monate, das maximale 75 Monate. Im Median erreichten die Patienten ein PFS von 15 Monaten.

Der Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,35$ ).

### 3.2.4 Lokaler Progress

Zur Beurteilung des lokalen Progresses (=LP) wurde die Zeit ab Therapiebeginn bis zum Eintritt eines lokalen Progresses in Form von Vergrößerung des Tumors (Änderung des T-Stadiums) bzw. Auftreten eines Lokalrezidivs dokumentiert.

Die Durchführung von Signifikanztests ergab für den Vergleich der Primärtumorgruppe mit der Rezidivgruppe ohne strahlentherapeutische Vorbelastung signifikante Unterschiede ( $p=0,03$ ).

Die Unterschiede beim Vergleich der anderen Gruppen waren nicht signifikant.

	n LP ja (%)	n LP nein (%)	24 Monate PFÜ in %	Medianes PFÜ in Monaten	Minimales PFÜ in Monaten	Maximales PFÜ in Monaten
Primärtumorgruppe	12 (18,5%)	53 (81,5%)	72,1	74	1	103
Rezidive ohne Vorbelastung	3 (12%)	22 (88%)	76,1	nicht erreicht	2	48
Rezidive mit Vorbelastung	8 (20,5%)	31 (79,5%)	59,1	74	0	80

Tabelle 17: Lokaler Progress (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)

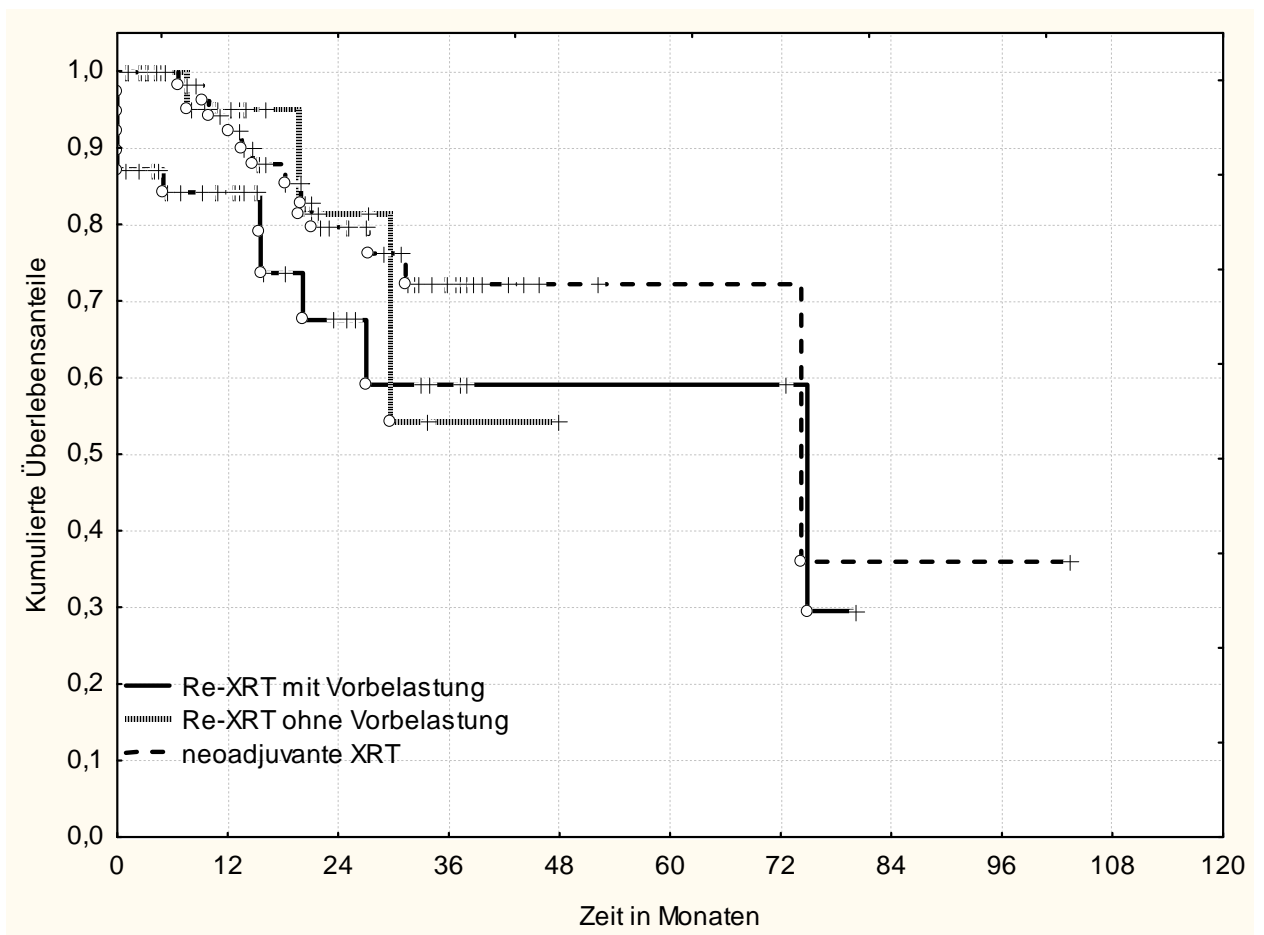


Abbildung 8: Grafik - Lokale Kontrolle der einzelnen Patientengruppen

#### 3.2.4.1 Primärtumorgruppe

Von 66 Patienten dieser Gruppe konnten 65 bezüglich ihres lokalen Progresses beurteilt werden. 53 Patienten (81,5%) zeigten keinen lokalen Progress, 12 Patienten (18,5%) zeigten während des Beobachtungszeitraumes Progress. 24 Monate ohne lokalen Progress erreichten 72,1% der Patienten. Das minimal erreichte lokale Progressfreie Überleben betrug dabei 1 Monat, das maximale 103 Monate. Im Median zeigten die Patienten ein lokales Progressfreies Überleben von 74 Monaten.

#### 3.2.4.3 Rezidivpatienten ohne Vorbelastung

Von 26 Patienten dieser Gruppe konnten 25 bezüglich ihres lokalen Progresses beurteilt werden. 22 Patienten (88%) zeigten keinen Progress, 3 Patienten (12%) zeigten während des Beobachtungszeitraumes Progress. 24 Monate ohne lokalen Progress erreichten 76,1%. Das minimal erreichte lokale Progressfreie Überleben betrug 2 Monate, das maximale 48 Monate.

#### 3.2.4.4 Rezidivpatienten mit Vorbelastung

Von 41 Patienten dieser Gruppe konnte von 39 Patienten der Lokale Progress beurteilt werden. 31 Patienten (79,5%) zeigten keinen lokalen Progress, 8 Patienten (20,5%) zeigten während des Beobachtungszeitraumes lokalen Progress. 24 Monate ohne lokalen Progress wurde von 59,1% erreicht. Das minimale lokale Progressfreie Überleben betrug dabei 0 Monate, das maximale 80 Monate. Im Median wurde ein lokales Progressfreies Überleben von 74 Monaten erreicht.



## **4 Diskussion**

### 4.1 Neoadjuvante Primärtumorthherapie

Die neoadjuvante Therapie ist Teil eines kurativen Therapieschemas, dessen Ziel die Verkleinerung und bessere Abgrenzung des Tumors ist, um eine Operation im Gesunden (R0-Resektion) und eine langfristige Tumorkontrolle zu ermöglichen. Es wurden 66 Patienten mit einer neoadjuvanten Thermoradiotherapie behandelt. Ein Patient (1,5%) hatte einen T2-Tumor, 37 Patienten (56,1%) einen T3-Tumor und 28 Patienten (42,4%) einen T4 Tumor. Der größte Teil der Patienten (63,1%) wies dabei einen positiven Nodalstatus auf. 6 Patienten (9,1%) hatten vor Therapiebeginn Fernmetastasen. Die Tumoren befanden sich durchschnittlich auf einer Höhe von 4,6 cm (0 bis 5 cm: 58,7%, 6 bis 10 cm: 36,5%, 11 bis 16 cm: 4,8%).

Es handelt sich demnach hauptsächlich um tief sitzende, lokoregional fortgeschrittene Tumoren. Bei dieser Therapiesituation hätten die Patienten bei alleiniger Operation ein extrem hohes Rezidivrisiko (bei T4-Tumoren mit N1-2 eine Lokalrezidivrate von 67%). [80] Auch mit adjuvanter Radiotherapie wären noch sehr hohe Rezidivzahlen zu erwarten (bei T4-Tumoren, N1-2, 53%). [79] Aufgrund der hohen Rezidivraten bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine Intensivierung der Therapie mit Hyperthermie angezeigt.

#### 4.1.1 Therapie

##### 4.1.1.1 Radiochemotherapie

Die Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft für die neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms [11] liegen bei einer Strahlendosis von 50,4 Gy in Kombination mit einer 5-FU-Chemotherapie.

In der vorliegenden Arbeit wurden die neoadjuvant behandelten Primärtumorpatienten im Median mit einer strahlentherapeutischen Dosis von 45,0 Gy bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy bestrahlt. Dabei betrug der Mittelwert 44,5 Gy. Bei einem Patienten wurden keine 45 Gy erreicht, sondern lediglich 19,8 Gy. Dieser Patient hatte vor Therapiebeginn eine Peritonealcarcinose und Fernmetastasen in der Leber. Er verstarb zwei Wochen nach der Therapie. Bei einem anderen Patienten kam es zum Therapieabbruch wegen starken Durchfällen. Er konnte nur bis zu einer Dosis von 27,0 Gy bestrahlt werden. Drei Patienten wurden mit der maximalen Dosis von 50,4 Gy bestrahlt.

Das in der vorliegenden Arbeit angewandte Therapiekonzept entspricht dem Konzept einer Berliner Studiengruppe. [60;61;63] Auch in diesen Arbeiten wurde eine geringere Dosis von 45 Gy in Kombination mit Hyperthermie und Chemotherapie angewandt.

Eine Verringerung der Strahlendosis erfolgte zugunsten der Kombination mit Hyperthermie. Die durch das multimodale Therapiekonzept befürchtete erhöhte Therapietoxizität sollte dadurch möglichst gering gehalten werden.

Die Zahlen zeigen, dass bis auf eine Ausnahme die präoperative Bestrahlung wie geplant durchgeführt werden konnte.

#### 4.1.1.2 Hyperthermie

In der vorliegenden Arbeit wurde die Strahlentherapie mit der Hyperthermie und der Chemotherapie kombiniert. Um eine effektive Wirkung der Hyperthermie zu erzielen, ist aus radiobiologischen Gründen eine Erwärmung des gesamten Tumors und der befallenen Umgebung auf 40-42°C anzustreben. [62]

Werden Temperaturen um 40-42°C erreicht, besitzt die Hyperthermie einen sensibilisierenden Effekt im Hinblick auf zeitnah applizierte Radiotherapie und/oder bestimmte Zytostatika. [62] Die Ergebnisse einer Berliner Studiengruppe zeigten, dass die im Tumor erreichten Temperaturparameter mit dem Tumoransprechen korrelierten. So hatten Patienten, die auf die Therapie

ansprachen eine signifikant höhere T90 (T90: In 90% der Messpunkte wird dieselbe Temperatur oder mehr gemessen). [61]

Patienten mit einer T90 >40,5 °C sprachen besser auf die Therapie an als Patienten mit einer T90 <40,5 °C.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist es sinnvoll, die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Temperaturen näher zu betrachten.

Hier wurde im Median eine Durchschnittstemperatur von 40,3°C (36,6 bis 41,4), eine Maximaltemperatur von 42,0°C (40,0 bis 47,1) sowie eine T90 von 39,5°C (38,1 bis 42,1) erreicht.

In der Berliner Studiengruppe wurde eine T90 von 40,2°C± 1,2°C erreicht. [63]

Im Vergleich dazu erscheint die in der vorliegenden Arbeit erreichte T90 von 39,5°C (38,1 bis 42,1°C) als etwas niedriger. [63]

Auch in einer niederländischen Studie werden im Vergleich zu vorliegender Arbeit etwas höhere Werte, im einzelnen Maximaltemperaturen im Bereich von 40,2°C bis 44,7°C und eine Durchschnittstemperatur von 41,3°C erreicht. [37]

#### 4.1.1.3 Operation

Von 66 Patienten, die eine neoadjuvante Thermoradiochemotherapie erhielten, konnten 58 operiert werden (87,9%). Die Ergebnisse einer Studie der Berliner Studiengruppe, deren Patientengut eine ähnliche Zusammensetzung aufweist wie in der vorliegenden Arbeit (insbesondere bezüglich Anteil der T3-4 Tumore, Nodalstatus und Fernmetastasen), entsprechen mit einer Resektionsrate von 86,5% den eigenen Ergebnissen. [61] Bei 82,4% der operierten Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt, in der Berliner Studiengruppe waren das sogar 96,9%.

In einer anderen Arbeit dieser Studiengruppe, in der nur T4 Tumore beurteilt wurden, die bezüglich Tumorlokalisation und Nodalstadium mit dem eigenen Patientenkollektiv vergleichbar ist, betrug die Resektionsrate 76,5%, wobei bei 62% eine R0-Resektion durchgeführt werden konnte. [60]

Bei den überwiegend sphinkternah liegenden Tumoren, konnte von 58 operierten neoadjuvant behandelten Patienten bei 34 (58,6%) die Kontinenz erhalten werden, bei 24 Patienten (41,4%) war dies nicht der Fall. Dabei befand sich der Tumor im Durchschnitt auf einer Höhe von 4,6 cm (0 bis 5 cm: 58,7%, 6 bis 10 cm: 36,5%, 11 bis 16 cm: 4,8%). Im Vergleich dazu finden sich auch ähnliche Ergebnisse in der Literatur: hier wird bei 51,0% (Tumorhöhe: (0 bis 5 cm: 48,6%, 6 bis 10 cm: 37,8%, 11 bis 16 cm: 13,5%) [61] bzw. 46,0% (Tumorhöhe: <7,5cm: 74%, >7,5cm: 26%) der Sphinktererhalt erreicht. [60] In der Arbeit von Fritzmann et al. wird bei höher sitzenden Tumoren (Tumorhöhe durchschnittlich 7,4 cm) eine etwas höhere Rate an kontinenserhaltenden Operationen durchgeführt werden (65,0%). [22]

Die eigenen Ergebnisse bezüglich Operabilität und Resektabilität sind aufgrund der lokoregionär fortgeschrittenen Therapiesituation als zufriedenstellend einzustufen. Trotz dass die Tumoren sich überwiegend im unteren Rektumdrittel befanden, konnte bei einer akzeptablen Mehrheit der Patienten der Sphinkter erhalten werden.

#### 4.1.2 Toxizität

Zielsetzung der neoadjuvanten Therapie ist vornehmlich die Verbesserung der Resektabilität fortgeschrittener Rektumkarzinome unter der Vorstellung eine nachfolgende, möglichst Sphinkter erhaltende R0-Resektion zu erreichen. Da es sich um einen kurativen Ansatz handelt, werden akute Nebenwirkungen einer aggressiven multimodalen Therapie eher in Kauf genommen als bei einem palliativen Ansatz. Die langfristige, späte Toxizität als auch die schwerwiegende, akute Toxizität soll dabei so gering wie möglich gehalten werden.

#### 4.1.2.1 Akute urogenitale Nebenwirkungen

Eine akute urogenitale Toxizität Grad 1 (Blasenreizung) nach RTOG [76] ist bei 16 von 66 Patienten (24,2%) aufgetreten, wobei eine Toxizität größer als Grad 1 in vorliegender Arbeit nicht beobachtet worden ist. Im Vergleich dazu findet sich für neoadjuvant behandelte Patienten in Arbeiten der Berliner Studiengruppe bei 18,9% [61] bzw. 21,0% [60] eine urogenitale Toxizität ersten Grades. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen hingegen finden sich bei gleichem trimodalen Therapieschema in der Literatur auch schwerwiegendere akute Toxizität (10,8% [61] bzw. 9,0% mit Toxizität Grad 2 [60] , 2,7% mit Grad 3 [61] bzw. 32,4% mit Toxizität an der Blase Grad 3-4 [22]).

Die von uns beobachtete akute urogenitale Toxizität ist also als gering gradig einzustufen. Da keine höher gradige akute urogenitale Toxizität beobachtet wurde, sind die Ergebnisse mit dem kurativen neoadjuvanten Konzept vereinbar. Die akute urogenitale Toxizität führte nicht zum Therapieabbruch. Zusammenfassend kann die Therapie demnach als gut durchführbar beurteilt werden.

#### 4.1.2.2 Akute gastrointestinale Nebenwirkungen

Es wurde bei 15 von 66 Patienten (22,7%) eine Proktitis Grad 1 nach RTOG [76] beobachtet. Bei nur einem Patienten (1,5%) trat eine Fistel auf, bei der es sich um eine gastrointestinale Nebenwirkung Grad 4 handelt. Gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 und 3 wurden nicht beobachtet. Im Vergleich dazu liegt die Häufigkeit für eine Proktitis Grad 1 für neoadjuvant behandelte Patienten bei der Berliner Studiengruppe bei 27,0% [61] bzw. 24,0% [60]. Dort traten auch gastrointestinale Nebenwirkungen mit Grad 2 bei 29,7% [61] bzw. 24,0% [60] , Nebenwirkungen mit Grad 3 wurden bei 13,5% [61] bzw. 3,0% [60] beobachtet. Nebenwirkungen mit Grad 4 lagen bei einer Häufigkeit von 3,0%. [60]. In der Arbeit von Fritzmann et al werden die höhergradigen

Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt mit einer Häufigkeit von 24,0% für Grad 3 bis 4 zusammengefasst. [22]

Da nur ein Fall von höhergradiger Toxizität am Gastrointestinaltrakt beobachtet wurde, erscheinen auch die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen akzeptabel. Die Häufigkeit der geringgradigen Proktitis ist mit den Ergebnissen in der Literatur vergleichbar. Die Toxizität führte bei einem Patienten zum Abbruch der Therapie.

Insgesamt kann somit die Therapie bezüglich akuter gastrointestinaler Toxizität als gut durchführbar eingeschätzt werden.

#### 4.1.2.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut

Toxizität an der Haut in Form von feuchten Epitheliolysen, die als Toxizität Grad 2 einzustufen sind, wurden in der vorliegenden Arbeit bei 24,2% beobachtet. Die Werte für akute Toxizität mit Grad 1 bis 3 an der Haut liegen in der Literatur für neoadjuvant behandelte Primärtumorpatienten bei bis zu 67,5% [61] bzw. 56,0% [60]. Auch in einer niederländischen Studie wird akute Toxizität an der Haut mit Grad 1 bis 3 bei 46,6% der Patienten häufiger als in der vorliegenden Arbeit beobachtet. [85] Dabei ist zu beachten, dass in den beschriebenen Arbeiten nicht nur feuchte Epitheliolysen, sondern jede Form von akuter Toxizität an der Haut miteinbezogen wurden. Somit sind die Werte der vorliegenden Arbeit nicht ohne weiteres mit den beschriebenen vergleichbar. Da die Toxizität an der Haut nicht zu Hospitalisierung oder zu Therapieabbrüchen führte, kann die Therapie als gut durchführbar beurteilt werden.

#### 4.1.2.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen

Nur bei drei neoadjuvant behandelten Patienten wurde eine Einschränkung der Blasensphinkterfunktion nach RTOG [76] beobachtet (4,5%). 2 Patienten hatten

Inkontinenz beim Husten oder Niesen (Grad 1), ein Patient bei geringer Bauchpresse (Grad 2). Es wurden keine höhergradigen urogenitalen Nebenwirkungen beobachtet. Außerdem trat bei nur zwei Frauen eine Vaginitis auf. In der Literatur sind keine Daten zu späten urogenitalen Nebenwirkungen für die gleiche Therapiesituation zu finden. Für präoperativ behandelte Patienten, die lediglich eine Radiochemotherapie ohne Hyperthermie erhielten, finden sich für das Auftreten von Störungen der Blasensphinkterfunktion (dritten und vierten Grades) Häufigkeiten im Bereich von 2,0% und sind somit mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar. [70]

Insgesamt erscheint die trimodale Therapie ohne wesentliche zusätzliche Nebenwirkungen gut durchführbar zu sein.

#### 4.1.2.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen

Drei Patienten (4,5%) entwickelten im Beobachtungszeitraum einen Ileus. In einer Arbeit von van der Zee entwickelten nur 1,4% einen Ileus (trimodale Therapie) [85], in einer Arbeit von Sauer (Radiochemotherapie) wurde im präoperativ behandelten Arm bei 2% ein Ileus beobachtet. [70] Die Häufigkeit für einen Ileus liegt in einer schwedischen Studie für die Gruppe, die eine präoperative Kurzzeitbestrahlung erhielt, bei 10,1%. [4]

In einer Studie von Rau et al., deren Aufbau und Patientenkollektiv mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist, wird eine Ileushäufigkeit von 5% beschrieben. [61]

Im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien sind die eigenen Ergebnisse als zufriedenstellend zu werten. Durch die Intensivierung der Therapie durch Kombination mit Hyperthermie scheint die Ileushäufigkeit nicht stark beeinflusst worden zu sein.

Im Hinblick auf die kurative Zielsetzung der neoadjuvanten Therapie ist die beobachtete Häufigkeit der Therapie bedingten Nebenwirkungen als akzeptabel zu werten.

### 4.1.3 Therapieergebnisse

#### 4.1.3.1 Gesamtüberleben

In der vorliegenden Arbeit beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten 74,4%, wobei die Patienten im Median 40 Monate überlebten.

Zur Bewertung der eigenen Ergebnisse ist es nötig andere Studien näher zu betrachten, in denen präoperativ bestrahlt wurde.

In einer randomisierten Studie von Sauer et al. aus dem Jahre 2004 wurden die Ergebnisse nach präoperativer Radiochemotherapie mit postoperativer Radiochemotherapie verglichen (beide ohne Hyperthermie). Das 5-Jahres-Überleben betrug in der präoperativ behandelten Gruppe 76% (vs. 74% in der postoperativ behandelten Gruppe, Unterschied nicht signifikant). Das 2-Jahres-Überleben betrug etwa 85%. [70]

Die Werte in der eigenen Arbeit sind etwas schlechter (74,4% 2-Jahres-Überleben). Um die Daten jedoch richtig zu werten, ist eine Betrachtung der Patientengruppen sinnvoll. In der eigenen Arbeit sind deutlich mehr T4-Tumore (42,4% in der eigenen Arbeit vs. 6%), mehr positive Lymphknoten (63,1% vs. 54%) und etwas mehr Fernmetastasen (9,1% vs. 6%) vorhanden. Außerdem liegen die Tumoren der eigenen Arbeit tiefer. (0 bis 5 cm: 58,7% in der eigenen Arbeit vs. 39%, 6 bis 10 cm: 36,5% vs. 41% , 11 bis 16 cm: 4,8% vs.12%).

Somit sind die eigenen Ergebnisse bezüglich des Überlebens im Vergleich zur Arbeit von Sauer, insbesondere wegen des Unterschieds in der Häufigkeit der T4-Tumore, als gut zu bezeichnen.

In einer schwedischen Studie, in der die Patienten nach einer Kurzzeitvorbestrahlung operiert wurden, wurde ein 5-Jahres-Überleben von 58% und ein 2-Jahres-Überleben von ca. 78% erreicht. [78] Insgesamt ist das



etwas höher als in der eigenen Arbeit. Zu beachten ist aber, dass in der schwedischen Studie nicht resektable und metastasierte Tumoren ausgeschlossen wurden.

Daher sind die eigenen Ergebnisse wegen der fortgeschrittenen Therapiesituation im Vergleich zur schwedischen Studie als deutlich besser zu betrachten.

Durch eine trimodale, neoadjuvante Therapie scheint es möglich zu sein für fortgeschrittene Tumore gute Ergebnisse im Überleben zu erreichen.

Zur besseren Wertung der eigenen Ergebnisse ist der Vergleich mit Arbeiten, in denen die Radiotherapie mit Hyperthermie kombiniert wird, sinnvoll.

Studien, die zur Behandlung des Rektumkarzinoms die Methode der endokavitären Hyperthermie verwendet haben, zeigten, dass mit Hilfe der Hyperthermie der Effekt der Strahlentherapie erhöht werden kann:

In einer randomisierten Studie von Berdov et al., wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen T4-Tumoren (T4 N0 M0) untersucht, die eine Kombinationstherapie aus präoperativer endokavitärer Hyperthermie (Mikrowellen, 915 MHz) und Radiotherapie (3 mal 4 Gy bis 40 Gy) erhielten. [3] Hier zeigte sich für die Gruppe der Patienten, die die Kombinationstherapie erhielt, eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate als für die Patientengruppe, die nur eine Strahlentherapie erhielt (36,0% vs. 7,0%).

In einer anderen Phase III Studie wurden Patienten mit Rektumkarzinom (T1-2 bei 45,5%) untersucht, die entweder eine präoperative Thermoradiotherapie (endoluminal, 30-40 Gy) oder nur eine präoperative Bestrahlung erhielten. [94] Im Kontrollarm wurden die Patienten ohne präoperative Behandlung operiert. In der Gruppe, die die Kombinationstherapie erhielt, wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,7% erreicht vs. 50,0% nach Bestrahlung bzw. 40,5% in der Kontrollgruppe.

Bei beiden Studien wurde in den Patientengruppen keine Chemotherapie angewandt.

In der vorliegenden Arbeit beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten 74,4%. Die 2-Jahres-Überlebensrate ist im Vergleich zu den oben genannten Studien von Berdov und You eher niedriger. Das kann daran liegen, dass fast alle neoadjuvant behandelten Patienten des eigenen Patientengutes einen T3 oder T4 Tumor aufwiesen, Mehr als die Hälfte davon mit einem positiven Nodalstatus und 6 von 66 Patienten wiesen sogar Fernmetastasen auf. Somit hatte zumindest ein Teil der Patienten bereits vor Beginn der Therapie eine deutlich schlechtere Prognose. In die Arbeit von Berdov jedoch wurden nur N0 und M0 Stadien eingeschlossen, in der Arbeit von You hatte fast die Hälfte der Patienten ein T1- oder T2-Stadium mit negativem Lymphknotenstatus. Keiner der Patienten der beiden Studien hatte Fernmetastasen (vs. 9,1% in der eigenen Arbeit). [3;94] Somit erscheinen die eigenen Ergebnisse bei ungünstiger prognostischer Therapiesituation im Vergleich zu den anderen Studien als zufriedenstellend.

Es ist zu beachten, dass in den bisher genannten Studien ein endokavitäres Hyperthermiesystem angewandt wurde, bei dem die Rektumkarzinome endoluminal erwärmt wurden. Dieses System unterscheidet sich von der externen Hyperthermietherapie unter anderem im Frequenzbereich der elektromagnetischen Wellen. [62] Speziell bei der Anwendung endokavitärer Hyperthermiesysteme wird gegenüber der alleinigen Radiotherapie eine vermehrte Rate an lokalen Beschwerden und Komplikationen wie Zystitis und Proktitis angegeben. [3]

Durch die Technik der Radiowellenhyperthermie werden Feldüberhöhungen reduziert und somit das Risiko von Verbrennungen im subkutanen Fettgewebe oder anderen lokalen Schädigungen in diesem Bereich gesenkt. [15;68]

Die Ergebnisse der Berliner Studiengruppe sind aufgrund der gleichen technischen Hyperthermiemethoden besser mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar. Die regionale Hyperthermie wurde mit demselben System durchgeführt (Sigma 60 Ringapplikator des Systems BSD-2000, Salt Lake City, Utah, USA). Außerdem wurde dasselbe Therapie- und Dosiskonzept der Thermoradiochemotherapie angewandt. In der Arbeit von Rau aus dem Jahre 2000 wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60% beschrieben. [63] Das 2-Jahres-Überleben betrug etwa 75%. Die Zusammensetzung der Patientengruppe dieser Studie ist gut mit der Gruppe der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da die Häufigkeit der T3-Tumoren (62,2% vs. 56,1% in aktueller Studie) und der T4-Tumoren (37,8% vs. 42,4%) in etwa einander entsprechen. Ebenfalls ähnlich ist der positive Nodalstatus mit 56,1% in der Berliner Studiengruppe und 63,1% im eigenen Patientengut. Eine weitere Parallele findet sich in der sich kaum unterscheidenden Metastasensituation: 9,1% des eigenen Patientenguts vs. 8,1% hatten Fernmetastasen.

In einer anderen Arbeit von Rau, in der nur T4-Tumore beschrieben werden (62% N1, 15% M1) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 49% und die mediane Überlebenszeit liegt bei 24,8 Monaten. [60]

Die eigene 2-Jahres-Überlebensrate (74,4%, medianes Überleben 40 Monate) ist am besten mit der der Berliner Studiengruppe (75%, aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet) vergleichbar. [63] Aufgrund der sehr ähnlichen Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppe in der Arbeit von Rau sind entsprechend ähnliche Ergebnisse im Gesamtüberleben zu erwarten gewesen. Gleiche therapeutische Methoden haben zum selben Ergebnis geführt.

Zusammengefasst können die eigenen Überlebensraten bei lokoregionär fortgeschrittener Therapiesituation als gut bezeichnet werden. Sie entsprechen in ihrer Qualität anderen deutschen Einrichtungen, die dasselbe Therapiekonzept anwenden.

#### 4.1.3.2 Lokale Kontrolle

Es gab zahlreiche nichtrandomisierte und randomisierte Studien, die zeigten, dass präoperative [38;78] und/oder postoperative Radiotherapie, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie [25;26;43], die Inzidenz von Lokalrezidiven verglichen mit der alleinigen Operation signifikant verringert.

Die randomisierte Studie der Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) zeigte eine Lokalrezidivrate von 24% für alleinige OP, 21% für OP plus adjuvante RT und 11% für die postoperative kombinierte Radio-Chemotherapie. [25;26]

Auch in der randomisierten Studie von Mayo/NCCTG (=North Central Cancer Treatment Group) [43], konnte beobachtet werden, dass die Kombination der postoperativen Radiotherapie mit einer Chemotherapie die Lokalrezidivrate in etwa halbiert. (25% vs. 13% Lokalrezidivrate).

Die Daten von Kapiteijn et al. aus dem Jahr 2001 ergaben eine Lokalrezidivrate nach 2 Jahren nach präoperativer Radiotherapie und Operation (TME) von 2,4% vs. 8,2% nach alleiniger chirurgischer Therapie (TME), wobei es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapien gab. [38]

Die Häufigkeit für Lokalen Progress liegt in der eigenen Arbeit im Vergleich dazu bei 18,5%. Der Wert erscheint hoch, jedoch sind die Patientengruppen anders zusammengesetzt. In der Arbeit von Kapitejn et. al werden Patienten mit fixierten Tumoren aus der Studie ausgeschlossen. Jedoch haben 42,4% der eigenen Patienten T4-Tumore. Nur 40% der Patienten von Kapitejn, jedoch 63,1% der eigenen Patienten haben einen positiven Nodalstatus. Der Großteil der Patienten der eigenen Gruppe (58,7%) hat tiefsitzende Tumoren (0-5 cm), jedoch nur 27% der Patienten von Kapitejn.

Auch in der Swedish Rectal cancer Studie konnte eine Senkung der Lokalrezidivrate um mehr als die Hälfte gezeigt werden. In dieser Studie wurden die Patienten entweder präoperativ mit 25 Gy in 5 Fraktionen bestrahlt oder

ausschliesslich einem operativen Eingriff unterzogen. Nach 6 Jahren betrug die Lokalrezidivrate 12% vs. 27%. [78] Auch diese Patientengruppe unterscheidet sich von der eigenen. Auch hier wurden Patienten mit primär nicht resektablen Tumoren (T4) aus der Studie ausgeschlossen.

In einer randomisierten Studie von Sauer et al. aus dem Jahre 2004 wurden die Ergebnisse nach präoperativer Radiochemotherapie mit postoperativer Radiochemotherapie verglichen. [70]

Die Lokalrezidivrate betrug 6% in der präoperativ behandelten vs. 13% in der postoperativ behandelten Gruppe (Unterschied signifikant).

Auch hier gibt es eine größere Differenz zu den Ergebnissen der eigenen Arbeit. Bei Betrachtung der Patientengruppen fällt auf, dass in der eigenen Arbeit deutlich mehr T4-Tumore (42,4% in der eigenen Arbeit vs. 6%) und mehr positive Lymphknoten (63,1% vs. 54%). Außerdem liegen die Tumoren der eigenen Arbeit tiefer. (0 bis 5 cm: 58,7% in der eigenen Arbeit vs. 39%).

Da in den erwähnten Arbeiten die Ergebnisse der Subgruppen (z.B. nur T4-Tumoren) nicht beschrieben werden, ist der direkte Vergleich mit den Ergebnissen des eigenen Patientenkollektivs nicht möglich. Zusammenfassend sind die Lokalrezidivraten dieser Arbeiten deutlich niedriger, jedoch ist die Vergleichbarkeit mit der eigenen Arbeit aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation stark eingeschränkt.

Aus älteren Studien ist die sehr hohe Lokalrezidivrate bei T4/N+ Situation gut dokumentiert. [79] Um die Prognose dieser Patientengruppen zu verbessern stellt die Kombination der präoperativen Radiochemotherapie mit der Hyperthermie einen weiteren Schritt zur Reduktion der Lokalrezidivraten dar.

In einer Phase III Studie der Berliner Studiengruppe, in der Patienten mit T3-4 Tumoren eine präoperative Radiochemotherapie entweder mit oder ohne Hyperthermie erhielten, betrug die Zeit bis zum lokalen Progress 28 Monate

(mit Hyperthermie) vs. 20 Monate (ohne Hyperthermie), wobei der Unterschied signifikant war. [73]

Somit konnte gezeigt werden, dass die Hyperthermie einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Eintritts des lokalen Progresses haben kann.

In einer anderen Studie der Berliner Studiengruppe, deren Patientengut in etwa dieselbe Zusammensetzung aufweist wie in der vorliegenden Arbeit, wurde eine Lokalrezidivrate von 5,4% bei einem medianen Beobachtungsintervall von 27 Monaten beobachtet. Die Patienten wurden mit demselben Therapiekonzept präoperativ trimodal behandelt. Zu beachten ist jedoch, dass die Lokalrezidivrate für R0-resezierte Patienten gilt. [63]

Im Vergleich dazu ist die eigene Lokalrezidivrate von 18,5% zu betrachten.

Es ist zu beachten, dass nur bei 82,4% unserer operierten Patienten eine R0-Resektion durchgeführt werden konnte. Bei 12,8% der eigenen R0-resezierten Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv. Es ist anzunehmen, dass die Lokalrezidivrate der Berliner Studiengruppe nach „intention-to-treat“-Analyse tatsächlich deutlich höher liegt.

In einer weiteren Studie dieser Gruppe, in der nur T4 Tumoren behandelt wurden, entwickelten 29% der Patienten innerhalb von 13-45 Monaten nach R0-Resektion ein Tumorrezidiv. [60] Bezüglich des Lymphknotenstatus (63,1% N+ in der eigenen Arbeit vs. 62%) und der Höhe der Tumoren (23,8% >7,5 cm in der eigenen Arbeit vs. 26% >7,5 cm) sind die Patienten miteinander vergleichbar.

Da auch hier die Lokalrezidivrate nur für R0 resezierte Patienten berichtet wird, liegt die Rezidivrate aller behandelten Patienten vermutlich höher.

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Studien mit Hyperthermie ergab, dass bei Anwendung desselben Therapiekonzeptes und ähnlicher Zusammensetzung des Patientenkollektivs ähnlich zufrieden stellende Lokalrezidivraten erreicht werden konnten.

Insgesamt sind die eigenen Ergebnisse bezüglich des Lokalen Progresses im Vergleich zu Studien mit und ohne Hyperthermie als vergleichbar anzusehen, da trotz eines hohen Anteils an lokoregionär fortgeschrittenen, tief sitzenden Tumoren eine Lokalrezidivrate von 18,5% und eine R0-Resektionsrate von 82,5% erreicht werden konnte.

Studie	Therapie	Lokalrezidivrate in %
GITSG 7175 [26]		
	OP	24
	OP+RT	20
	OP+RT/CHT	11
NCCTG 794751 (n=204) [43]		
	OP + RT	25
	OP + RT/CHT	13
Kapitejn [38]		
	RT+OP (TME)	2,4
	OP (TME)	8,2
Swedish rectal cancer Studie [78]		
	RT+OP	12
	OP	27
Sauer 2004 [70]	RT+OP+CHT	6
	OP+RT+CHT	13

Tabelle 18: Häufigkeit von Lokalrezidiven in international durchgeführten Studien

#### 4.1.3.3 Progressfreies Überleben

Durch die Weiterentwicklung der Therapiekonzepte konnte die Rate an Lokalrezidiven gesenkt werden, dennoch bleibt als Problem die Metastasierung zurück.

In der vorliegenden Arbeit wurde in der neoadjuvant behandelten Gruppe von der Hälfte der Patienten über 24-Monate ein Progressfreies Überleben erreicht.

Während des Beobachtungszeitraums traten bei 37,9% der eigenen Patienten Fernmetastasen auf.

Im Vergleich dazu liegt die Häufigkeit für Metastasierung in der Schwedischen Studie bei 34% (präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5 mal 5 Gy) [78] und in der Studie von Sauer (präoperative Radiochemotherapie) bei 36%. [70]

Bei trimodaler Behandlung liegt die Häufigkeit für Fernmetastasen in der Berliner Studiengruppe bei 38% (Patientenzusammensetzung entspricht in etwa dem eigenen Patientengut, gleiches Therapiekonzept). [63]

Insgesamt erscheint die Fernmetastasenrate durch die trimodale Therapie nicht wesentlich verändert zu sein. Durch die Hyperthermie scheint sich die Fernmetastasierungsrate durch z.B. Tumorzellverschleppung wegen erhöhter Perfusion nicht zu erhöhen.

Um bessere Therapieergebnisse zu erzielen, ist beispielsweise eine Veränderung der Systemtherapie durch Dosiserhöhung oder Anwendung anderer Substanzen nötig.

#### 4.2 Rezidivsituation

Lokalrezidive stellen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms eine besonders schwierige Situation dar. Sie sind häufig durch erhebliche Symptome, vor allem quälende Schmerzen im Sakral- und Extremitätenbereich gekennzeichnet. [41]



Das führt zu einer Reduktion der Lebensqualität. Rezidive des Rektumkarzinoms sind häufig nicht kurativ therapierbar. [23;36;89]

Der einzige kurative Ansatz ist die Salvage Operation mit kompletter Resektion des Rezidivtumors.

Diese Operation weist wie in zahlreichen Studien beschrieben eine hohe Morbidität und Mortalität auf. [47;86;87;93] Durch die Salvage Operation können kurative Resektionsraten von 62,0 bis 86,9% erreicht werden.

Die 5-Jahres Überlebensraten liegen zwischen 22,9 und 36,0%. Dabei wurden nach 5 Jahren Lokalrezidivraten zwischen 49,0% und 85,0% beobachtet. [2;47;87;93]

Die Kombination der Radio(chemo)therapie mit der Hyperthermie ist ein Versuch die Ergebnisse in der Rezidivsituation zu verbessern, die Chancen auf Kuration zu erhöhen und sowohl die Resektionsrate als auch die Remissionsdauer zu erhöhen.

Um die Situation richtig einzuordnen, ist nicht nur die Therapiesituation des Lokalrezidivs entscheidend sondern auch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

In der Gruppe der nicht vorbestrahlten Rezidivpatienten hatte 1 Patient (4,0%) einen T2-, 6 Patienten (24,0%) einen T3- und 18 Patienten (72,0%) einen T4-Tumor; 52,0% der Patienten hatten einen positiven Nodalstatus und 52,0% hatten Fernmetastasen.

Bei den in der Primärtumorthherapie bestrahlten Rezidivpatienten hatten 8 Patienten (20,0%) einen T3- und 32 Patienten (80,0%) einen T4-Tumor, wobei 51,3% einen positiven Nodalstatus und 45,0% bereits Fernmetastasen hatten.

Der Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund der meist sehr heterogenen Patientenkollektive eingeschränkt. Die meisten Studien unterteilen nicht in Subgruppen (wie z.B. nur rT4-Tumore), womit ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist.

#### 4.2.1 Therapie

In der vorliegenden Arbeit erhielten alle Patienten mit einem Rezidiv eine Radiotherapie. Die Patienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung erhielten im Median dieselbe ZVD von 45 Gy (39,0 bis 60,0 Gy) wie die Primärtumorpatienten. Mit einer Ausnahme betrug die ED 1,8-2,0 Gy. Bei 7 Pat erfolgte eine kleinvolumige Aufsättigung (Boost) bis maximal 14,4 Gy.

Die Patienten mit strahlentherapeutischer Vorbelastung erhielten eine geringere ZVD, im Median 36 Gy (18,0 bis 52,2 Gy) und erreichten damit eine kumulative Dosis von 77,4 bis 99,4 Gy. Mit einer Ausnahme betrug die ED 1,8-2,0 Gy. Bei einem vorbestrahlten Patienten musste die Therapie wegen anhaltender Proktitis bei einer erreichten Gesamtdosis von 18,0 Gy abgebrochen werden.

In der Literatur findet man, dass nicht vorbestrahlte Patienten mit höheren Dosen bestrahlt werden. In einer japanischen Studie erhielten die Patienten bei der Thermoradiotherapie eine Gesamtdosis von  $56 \pm 10,5$  Gy mit einer ED von 1,6 bis 2,0 Gy. [51] Diese Studie basierte auf einem palliativen Therapieansatz zur Schmerzreduktion. Die Patienten wurden in der Rezidivsituation nicht operiert.

In einer holländischen Studie erhielten die nicht vorbestrahlten Patienten mit einem Lokalrezidiv bei der Thermoradiotherapie eine Gesamtdosis von 56,2 Gy. [85] Auch in dieser Studie erfolgte keine Operation.

Die etwas niedrigeren Bestrahlungsdosen in der vorliegenden Arbeit basieren unter anderem auf der Kombination mit einer Chemotherapie, die zusätzliche Nebenwirkungen mit sich führen kann.

Aufgrund von Vorbestrahlung in der Primärtumorthherapie ist wegen befürchteter kumulativer Toxizität am Normalgewebe eine Reduktion der Strahlendosis erfolgt. Eine weniger aggressive Therapie durch reduzierte Strahlendosis bei vorbestrahlten Patienten findet sich in verschiedenen Studien. Ein Beispiel wäre

die Studie von Juffermans et al. [37] Hier erhielten die Patienten zwischen 24 und 32 Gy mit einer ED von 4 Gy. Auch in der Veröffentlichung von van den Brink et al. zeigt der Vergleich einer Patientengruppe, die in der Primärtherapie lediglich operiert wurde mit einer Gruppe mit strahlentherapeutischer Vorbelastung, dass in der vorbestrahlten Gruppe signifikant weniger aggressivere Bestrahlungen (45 Gy und mehr) durchgeführt wurden (42% vs. 4%). [84]

Eine Operation konnte bei der Hälfte der nicht vorbestrahlten Patienten und bei 29,3% der vorbestrahlten Patienten durchgeführt werden. Von den operierten Patienten konnte bei 58,3% der nicht vorbestrahlten Patienten und bei der Hälfte der vorbestrahlten Patienten eine R0-Resektion durchgeführt werden.

Im Vergleich dazu findet sich für vorbestrahlte Patienten in der Studie von van den Brink et al. bei Anwendung verschiedener Therapiearten (nur Chemo-, nur Radio-, Radiochemo- oder Thermoradiotherapie) eine Operationsrate von 17%. [84] Der Vergleich mit der eigenen Patientengruppe ist etwas schwierig, da in der Arbeit von van den Brink weder über Tumorinfiltration oder Nodalstatus des Lokalrezidivs schreibt, noch über die Größe oder Höhe des Tumors.

Bessere Ergebnisse für vorbestrahlte Patienten finden sich in einer aktuellen Studie von Valentini et al. In dieser Studie erhielten die Patienten präoperativ eine Radiochemotherapie mit einer Dosis von 30 Gy (ED 1,2 Gy) und kleinvolumigen Aufsättigung bis 10,8 Gy. 66,1% der Patienten dieser Studie konnten operiert werden, wobei bei 35,6% aller Patienten eine R0-Resektion (das entspricht 53,8% der operierten Patienten) durchgeführt werden konnte. [83]

Demnach konnten im Vergleich zur eigenen Arbeit deutlich mehr Patienten operiert werden (mit ähnlicher R0-Resektionsrate) als in der eigenen Arbeit. Zu beachten ist jedoch, dass Valentini Patienten mit positiven paraaortalen oder inguinalen Lymphknoten, sowie mit Knochen- oder Dünndarminfiltration

ausschließt. Bei Einschluss dieser Patienten wäre eine geringere Operationsrate zu vermuten. [83]

In der Studie von Tepper et al. findet sich für Patienten, die in der Primärtumorthherapie nicht bestrahlt wurden, nach Radiochemotherapie (45 Gy mit einer ED von 1,8 Gy und Boost bis 9,0 Gy) ohne Hyperthermie eine Operationsrate von 37%. [80] Es handelte sich dabei nur um T3-4 Tumoren und/oder N+.

Insgesamt sind wegen der ungünstigen Therapiesituation (Rezidivsituation, meist T4-Tumoren, ca. die Hälfte mit positivem Nodalstatus und Fernmetastasen) die Resektionsraten als gut anzusehen. Ein direkter Vergleich mit anderen Arbeiten ist wegen der heterogenen Patientenkollektive und der verschiedenen Therapieregimes schwierig.

#### 4.2.2 Toxizität

Weil in der Rezidivsituation die Therapiekonzepte häufig nur palliativ angelegt werden können, ist ein Minimum an Toxizität anzustreben, um die Lebensqualität der Patienten nicht noch weiter einzuschränken. Nur im Falle einer erheblichen Verbesserung der Ergebnisse (Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressfreien Überlebens) sind höhergradige akute und langfristige Nebenwirkungen vertretbar.

##### 4.2.2.1 Akute urogenitalen Nebenwirkungen

In der Gruppe der Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung trat bei 20,0% eine urogenitale Toxizität Grad 1 (Blasenreizung) nach RTOG [76] auf. Höhergradige urogenitale Toxizität wurden in vorliegender Arbeit nicht beobachtet.

In einer japanischen Studie von Ohguri et al., in der hauptsächlich Rezidivpatienten trimodal behandelt wurden, wird akute urogenitale Toxizität kleiner Grad 3 nicht näher beschrieben. Eine urogenitale Toxizität dritten Grades wurde bei 2,4% beobachtet. [51].

Daten bezüglich nicht vorbestrahlter Rezidivpatienten finden sich auch in der Studie von van der Zee. [85] Akute Toxizität Grad 3-4 (kumulativ für gastrointestinale und urogenitale Toxizität) wurde im Thermoradiotherapiearm bei 2,2% beobachtet.

Geringergradige Toxizität wird auch hier nicht weiter aufgeführt.

Da nicht vorbestrahlte Rezidivpatienten bezüglich der Toxizität mit Primärtumorpatienten verglichen werden können, sollen hier noch die Ergebnisse der Berliner Studiengruppe angeführt werden. Eine urogenitale Toxizität ersten Grades wurde dort bei 18,9% [61] bzw. 21,0% [60] beobachtet. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen finden sich auch hier schwerwiegendere akute Toxizität (10,8% [61] bzw. 9,0% mit Toxizität Grad 2 [60] , 2,7% mit Grad 3 [61] bzw. 32,4% mit Toxizität an der Blase Grad 3-4 [22]).

Die Ergebnisse bezüglich der urogenitalen Toxizität in der nicht vorbestrahlten Patientengruppe ist im Vergleich zu Ergebnissen international durchgeführter Studien als gut anzusehen, vor allem weil keine höhergradigen Toxizitäten beobachtet wurden, was in der Rezidivsituation bei bereits eingeschränkter Lebensqualität besonders wichtig ist.

In der Rezidivgruppe mit strahlentherapeutischer Vorbelastung zeigen 4,9% eine urogenitale Toxizität Grad 1. Ein Patient (2,4%) entwickelte unter Therapie eine Fistel, was einer urogenitalen Toxizität Grad 4 entspricht.

In einer niederländischen Studie von Juffermans et al., in der vorbestrahlte Patienten eine Thermoradiotherapie erhielten, zeigten 13,0% eine

Blasenreizung ersten Grades. Höhergradige akute urogenitale Toxizität wurden hier nicht beobachtet. [37]

Auch in einer aktuellen italienischen Studie, in der die Patienten eine Radiochemotherapie erhielten, wurde keine höhergradige urogenitale Toxizität beobachtet (Grad 1: 11,9%, Grad 2: 5,1%, Grad 3 und 4: 0,0%). [83]

Insgesamt sind die Ergebnisse bezüglich des Auftretens akuter urogenitaler Toxizität in der vorbestrahlten Gruppe als gut anzusehen, da nur ein einziger Fall höhergradiger Toxizität (eine Fistel) beobachtet wurde. Von der Fistel ist nicht bekannt, ob sie Nebenwirkung der Therapie oder Tumor bedingt ist. Die übrigen Ergebnisse sind im Vergleich zur Literatur sogar als besser einzustufen.

Akute urogenitale Toxizität ist in der vorbestrahlten Gruppe insgesamt seltener aufgetreten als in der nicht vorbestrahlten Gruppe (4,9% vs. 20,0% mit Grad 1). Eine Erklärung hierfür könnte die niedrigere Bestrahlungsdosis in der vorbestrahlten Gruppe (36,0 vs. 45,0 Gy) sein.

#### 4.2.2.2 Akute gastrointestinalen Nebenwirkungen

In der vorliegenden Arbeit wurde in der Gruppe der nicht vorbestrahlten Patienten bei 16,0% eine Proktitis Grad 1 beobachtet. Unter Therapie trat bei 2 Patienten (8%) eine Fistel auf (Nebenwirkung Grad 4). Von den Fisteln kann nichts darüber ausgesagt werden, ob es sich um eine Nebenwirkung handelt oder ob diese Tumor bedingt sind.

In der japanischen Studie von Ohguri et al. (trimodale Therapie) wurden akute gastrointestinale Nebenwirkungen, die kleiner als Grad 3 waren nicht berichtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen mit Grad 3 und 4 sind dort nicht aufgetreten. [51]

Daten bezüglich nicht vorbestrahlter Rezidivpatienten finden sich auch in der Studie von van der Zee. [85] Akute Toxizität Grad 3-4 (die Art der Toxizität wird

nicht näher bezeichnet) wurde im Thermoradiotherapiearm bei 2,2% beobachtet.

Geringergradige Toxizität wird nicht weiter erläutert.

Auch hier sollen die Ergebnisse der Berliner Studiengruppe, die Primärtumorpatienten nach Thermoradiochemotherapie untersuchte, angeführt werden. Bei ihnen liegt die Häufigkeit für eine gastrointestinale Toxizität Grad 1 bei 27,0% [61] bzw. 24,0% [60]. Dort traten auch gastrointestinale Nebenwirkungen mit Grad 2 bei 29,7% [61] bzw. 24,0% [60], Nebenwirkungen mit Grad 3 wurden bei 13,5% [61] bzw. 3,0% [60] beobachtet. Nebenwirkungen mit Grad 4 bei 3,0%. [60] In der Arbeit von Fritzmann et al werden die höhergradigen Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt mit einer Häufigkeit von 24,0% für Grad 3 bis 4 zusammengefasst. [22]

Insgesamt ist die Häufigkeit von gastrointestinaler Toxizität für Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung eher geringer als in der Literatur. Das Ziel die Häufigkeit und Schwere von Therapie bedingter Toxizität in der Rezidivsituation möglichst gering zu halten, konnte somit erfüllt werden.

In der Gruppe der nicht vorbestrahlten Patienten treten gastrointestinale Toxizitäten deutlich seltener auf.

Nur 4,9% zeigten eine Proktitis Grad 1. Höhergradige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Bei einem dieser Patienten führte die anhaltende Proktitis zum Therapieabbruch.

Im Vergleich dazu wird in der niederländischen Studie bei 11,1% der Patienten eine Proktitis Grad 1 und bei 1,9% eine Proktitis Grad 4 beschrieben. [37] Auch in der italienischen Studie von Valentini et al. wurden häufiger als in der vorliegenden Arbeit gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet (Grad 1: 23,7%, Grad 2: 22,0%, Grad 3: 5,1%, Grad 4: 0,0%). [83]

Somit sind auch in der Gruppe der vorbestrahlten Patienten im Vergleich zur Literatur deutlich weniger Patienten von einer gastrointestinalen Nebenwirkung betroffen. Das beobachtete günstige Nebenwirkungsrisiko in der Rezidivsituation ist wichtig für die Durchführbarkeit der Therapie und die Erhaltung der Lebensqualität.

#### 4.2.2.3 Akute Nebenwirkungen an der Haut

In der vorliegenden Arbeit wurden unter der Therapie bei 12,2% (vorbestrahlte Patienten) bzw. 24,0% (nicht vorbestrahlte Patienten) feuchte Epitheliolysen beobachtet.

Die Werte für akute Toxizität an der Haut mit Grad 1 bis 3 ist in der Berliner Studiengruppe für neoadjuvant behandelte Primärtumorpatienten bei bis zu 67,5% [61] bzw. 56,0% [60]. Diese Werte liegen deutlich höher als die der nicht vorbestrahlten Rezidivpatienten.

Mit der eigenen Arbeit vergleichbare Werte liefert eine holländische Studie mit einer Häufigkeit von 18,5% bei vorbestrahlten Patienten. [37]

Zusammenfassend ist zu beobachten, dass vor allem in der nicht vorbestrahlten Gruppe akute Toxizität an der Haut im Vergleich zu anderen Studien deutlich seltener auftrat. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in den beschriebenen Arbeiten nicht nur feuchte Epitheliolysen, sondern jede Form von akuter Toxizität an der Haut.

Toxizität an der Haut führte nicht zum Therapieabbruch oder zur Dosislimitierung. Daher ist seitens der Nebenwirkungen an der Haut die Therapiedurchführbarkeit nicht eingeschränkt.



#### 4.2.2.4 Späte urogenitale Nebenwirkungen

Störungen der Blasensphinkterfunktion wurde bei insgesamt drei Rezidivpatienten beobachtet. Je ein Patient beider Gruppen hatte eine neurogene Blasenentleerungsstörung, ein Patient, der vorbestrahlt war, hatte eine Toxizität Grad 1. Insgesamt ist diese Form der Toxizität daher eher selten aufgetreten.

Für präoperativ behandelte Patienten, die lediglich eine Radiochemotherapie ohne Hyperthermie erhielten, finden sich für das Auftreten von Störungen der Blasensphinkterfunktion Häufigkeiten im Bereich von 2,0% und sind somit mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar. [70]

#### 4.2.2.5 Späte gastrointestinale Nebenwirkungen

Während des Beobachtungszeitraums trat bei 20,0% der Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung und bei 24,4% der Patienten mit Vorbelastung ein Ileus auf. Der Ileus ist somit als Hauptkomplikation in der Rezidivsituation zu benennen.

Bei der Datensammlung konnte dabei nicht zwischen Ileuserkrankungen, die durch das Tumorrezidiv bedingt wurden und denen die Therapiebedingt waren unterschieden werden. Es wurden alle Formen eines Ileus/Subileus, sowohl operativ als auch konservativ behandelte, beschrieben.

In der Literatur werden niedrigere Ileusraten angegeben, was eventuell darauf zurückgeführt werden kann, dass Tumorbedingte Ileusformen nicht in die Zahlen einfließen.

So liegt die Häufigkeit für nicht vorbestrahlte Primärtumorpatienten bei 1,4 bis 5%. [61;70;85]

In einer japanischen Studie wurde für nicht vorbestrahlte Rezidivpatienten, die eine Thermoradiotherapie erhielten, eine Häufigkeit für das Auftreten eines Ileus von 9,8% ermittelt. [51]

Für vorbestrahlte Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, findet sich in einer Studie von Mohiuddin eine Ileushäufigkeit von 15% (vs. 24,4% in der eigenen Arbeit). [48]

Weiterhin ist anzuführen, dass in den Arbeiten von van der Zee [85] und von Valentini [83] das Auftreten eines Ileus nur bei Besonderheiten beschrieben wird. So führt Valentini nur den Ileusfall an, der einer Operation bedurfte. Van der Zee hingegen führt einen Ileusfall an, durch den ein Patient zu Tode kam. Es stellt sich daher die Frage, ob auch bei anderen Patienten ein Ileus aufgetreten ist, dieser jedoch nicht operiert wurde bzw. nicht letal war. Häufigkeiten für einen Ileus werden in diesen Arbeiten nicht genannt, sondern es werden einzelne Fälle näher beschrieben. In der eigenen Arbeit jedoch fließen durch verschiedene Ursachen bedingte Ileusformen in die Zahlen ein, wie z.B. auch Ileusformen, die durch den lokalen Progress selbst verursacht werden. Das kann eine mögliche Erklärung für das häufige Auftreten eines Ileus in den Rezidivgruppen sein.

Auffällig ist auch, dass in der vorbestrahlten Gruppe insgesamt etwas häufiger ein Ileus beobachtet wurde. Das wiederum kann eine Folge der kumulativen Toxizität der Bestrahlung sein.

#### 4.2.3 Therapieergebnisse

##### 4.2.3.1 Gesamtüberleben

In der vorliegenden Arbeit lebten die Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung im Median 14 Monate. 24 Monate Gesamtüberleben erreichten 30,7%. Auch in der prospektiven Studie von van der Zee et al. wurden lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome, die nicht vorbestrahlt waren, untersucht. [85] Dabei handelte es sich größtenteils um

Rezidive. In dieser Studie, wurde in der Gruppe die thermoradiotherapeutisch behandelt wurde, ein Gesamtüberleben über 3 Jahre von 13% der Patienten erreicht. Die eigenen Ergebnisse sind insgesamt als deutlich besser zu bewerten, da der Vergleich der Patientengruppen ergibt, dass im eigenen Patientengut mehr metastasierte Stadien (52,0% vs. 22,2%) behandelt wurden. Zu beachten ist auch, dass in der Arbeit von van der Zee immerhin 16,7% der Patienten keine Rezidivtumoren, sondern Primärtumoren aufwiesen und damit wegen besserer Prognose sogar eher höhere Überlebensraten zu erwarten gewesen wären. [85]

Die Rezidivpatienten mit strahlentherapeutischer Vorbelastung lebten im Median 15 Monate. 24 Monate Gesamtüberleben erreichten 37,2%. Im Vergleich dazu wird in der niederländischen Studie von Juffermans et al, in der die Ergebnisse einer Rebestrahlung von Rezidivpatienten kombiniert mit Hyperthermie retrospektiv beurteilt werden, im Median eine Gesamtüberlebenszeit von 10 Monaten erreicht, wobei die 2-Jahres-Überlebensrate bei nur 6% liegt. [37] Die eigenen Ergebnisse sind als deutlich besser einzustufen, da in der Arbeit von Juffermans deutlich weniger metastasierte Tumoren behandelt wurden (22,2% vs. 45,0% in der eigenen Arbeit). Nicht außer Acht zu lassen ist jedoch die Tatsache, dass die eigenen Patienten mit einer etwas höheren Dosis bestrahlt wurden (36,0 Gy vs. 24,0-32,0 Gy in der Arbeit von Juffermans). Diese etwas höhere applizierte Dosis und die zusätzliche Kombination mit Chemotherapie könnten ein Grund für die besseren Ergebnisse der eigenen Arbeit sein.

In der Studie von Valentini et al., in der vorbestrahlte Patienten eine Radiochemotherapie ohne Hyperthermie erhielten, wurden deutlich bessere Ergebnisse als in der vorliegenden Arbeit beobachtet. [83]

Die Gesamtüberlebenszeit betrug 42 Monate, das 3-Jahres-Überleben 58,9%. Eine mögliche Erklärung dafür ist die unterschiedliche Zusammensetzung des jeweiligen Patientenguts. Während im eigenen Patientengut auch Patienten mit

Fernmetastasierung in die Studie eingeschlossen wurden (45,0% M1), wurden diese Patienten der Studie von Valentini et al. aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem werden Patienten mit positiven paraaortalen oder inguinalen Lymphknoten, sowie mit Knochen- oder Dünndarminfiltration ausgeschlossen. Bei Einschluss dieser Patienten wäre eine deutlich niedrigere Gesamtüberlebensrate zu erwarten gewesen.

Der Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten beider Rezidivgruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied (14 Monate vs. 15 Monate medianes Gesamtüberleben).

Die sich kaum unterscheidenden Überlebensraten lassen sich durch die ähnliche prognostische Situation vor Therapiebeginn erklären. In beiden Gruppen finden sich hauptsächlich T4-Tumore (72% bzw. 80%), jeweils ca. die Hälfte hat einen positiven Nodalstatus und Fernmetastasen. Daher sind ähnliche Therapieergebnisse zu erwarten gewesen.

Insgesamt sind die eigenen Gesamtüberlebensraten im Vergleich zu Ergebnissen in der Literatur als durchaus zufriedenstellend einzuschätzen, da sich in keiner der erwähnten Studien eine wie in der vorliegenden Arbeit fortgeschrittene Therapiesituation findet.

#### 4.2.3.2 Lokale Kontrolle

Eine Lokale Kontrolle über 2 Jahre wurde bei 76,1% der nicht vorbestrahlten Patienten und 59,1% der vorbestrahlten Patienten erreicht.

Deutlich schlechtere Ergebnisse für die nicht vorbestrahlte Gruppe finden sich in einer Studie von van der Zee et al., in der eine Lokale Kontrolle über 3 Jahre von 8% ermittelt wurde. [85]

Zum besseren Vergleich wäre eine Gegenüberstellung des eigenen Patientenguts mit dem von van der Zee sinnvoll, jedoch beschreibt van der Zee in ihrer Arbeit weder das Tumor- und Nodalstadium noch die Tumordicke.

Für die vorbestrahlte Gruppe finden sich in der Literatur ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit. In einer italienischen Studie, in der die vorbestrahlten Patienten eine Radiochemotherapie ohne Hyperthermie erhielten, betrug die lokale Kontrolle über 3 Jahre 46,6% und im Median 20 Monate. [83]

Doch auch der Vergleich der eigenen Patientengruppe mit der Gruppe von Valentini ist nicht möglich, da er sie bezüglich Tumorstadium nur unzureichend beschreibt.

Zu beachten ist jedoch, dass Valentini Patienten mit positiven paraaortalen oder inguinalen Lymphknoten, sowie mit Knochen- oder Dünndarminfiltration ausschließt.

Bei Einschluss dieser Patienten wäre eine deutlich höhere Lokalrezidivrate zu vermuten.

Die Zusammensetzung des eigenen Patientenguts muss dennoch nochmals erwähnt werden, da die Tumorstadien Einfluss auf das Auftreten von Lokalrezidiven haben. In der Gruppe der nicht vorbestrahlten Rezidivpatienten hatten 18 Patienten (72,0%) einen T4-Tumor und 52,0% der Patienten hatten einen positiven Nodalstatus.

Bei den in der Primärtumorthherapie bestrahlten Rezidivpatienten hatten 8 Patienten 32 Patienten (80,0%) einen T4-Tumor, wobei 51,3% einen positiven Nodalstatus hatten.

Durch den hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien müssen die eigenen Ergebnisse eher besser eingestuft werden.

Insgesamt ist ein Vergleich der eigenen Ergebnisse bezüglich Lokaler Kontrolle mit Daten aus der Literatur nur beschränkt möglich, da in den meisten Studien, in denen Rektumkarzinomrezidive behandelt werden, der Endpunkt Schmerzreduktion/ -freiheit betrachtet wird und nicht das Auftreten von Lokalrezidiven.

## 4.3 Vergleich der Therapiegruppen

### 4.3.1 Primärsituation vs. Rezidivsituation

Der Vergleich der Ergebnisse der neoadjuvant behandelten Primärtumorgruppe mit den Rezidivgruppen ergab einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ). Mögliche Ursachen dafür sind die sich unterscheidenden Tumorstadien vor Therapiebeginn, da in der Primärtumorgruppe weniger T4-Tumore (42,4% vs. 72,0% bzw. 80,0%) und bereits metastasierte Tumoren (9,1% vs. 45,0% bzw. 52,0%) behandelt wurden. Außerdem konnten deutlich mehr Patienten operiert werden als bei den Rezidivpatienten (88,0% vs. 50,0% bzw. 29,3%). Bei den operierten Patienten konnte wesentlich häufiger eine R0-Resektion durchgeführt werden (82,4% vs. 58,3% bzw. 50,0%).

Eine weitere Erklärung für diesen Unterschied im Gesamtüberleben ist, dass Rezidive des Rektumkarzinoms sich oft als radioresistenter im Vergleich zum Primärtumor erweisen. [41]

Bezüglich der Toxizität unterscheiden sich die Raten der Therapiegruppen kaum. Lediglich die Ileushäufigkeit ist in der Primärtumorgruppe deutlich niedriger als in den Rezidivgruppen (4,5% vs. 20,0% bzw. 24,4%). Dies kann jedoch auch damit erklärt werden, dass der Ileus durch das Lokalrezidiv selbst verursacht wird und nicht als Folge der Therapie betrachtet werden muss.

### 4.3.2 Rezidivpatientengruppen

Der Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten beider Rezidivgruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied (14 Monate vs. 15 Monate medianes Gesamtüberleben).

Die sich kaum unterscheidenden Überlebensraten lassen sich durch die ähnliche prognostische Situation vor Therapiebeginn erklären. In beiden Gruppen finden sich hauptsächlich T4-Tumore (72% bzw. 80%), jeweils ca. die Hälfte hat einen positiven Nodalstatus und Fernmetastasen. Daher sind

ähnliche Therapieergebnisse zu erwarten gewesen. Zu beachten ist jedoch, dass in der nicht vorbestrahlten Gruppe mehr Patienten operiert werden konnten (50,0% vs. 29,3%). Bei den operierten Patienten konnte geringfügig häufiger eine R0-Resektion durchgeführt werden (58,3% vs. 50%).

Die etwas bessere Lokalrezidivrate der nicht vorbestrahlten Rezidivpatienten (12,0% vs. 20,5%) kann auf die bessere Operabilität zurückgeführt werden.

Bezüglich der Therapie bedingten Toxizität unterscheiden sich die beiden Gruppen kaum.

#### 4.4 Schlussfolgerung

In neoadjuvanter Therapiesituation konnten trotz tiefsitzender und lokoregionär fortgeschrittener Tumore gute Ergebnisse bezüglich Überleben und lokaler Kontrolle erreicht werden.

Es konnten ähnliche Überlebensraten erzielt werden wie in Studien, die mit präoperativer Radiochemotherapie oder präoperativer Kurzzeitbestrahlung niedrigere Tumorstadien behandelten. Es wurden in etwa dieselben Überlebensraten erreicht wie in anderen Studien, die bei ähnlichem Patientenkollektiv dasselbe Therapiekonzept anwandten.

Die beobachteten Lokalrezidivraten sind höher als in anderen Studien. Unter Beachtung der lokoregionär fortgeschrittenen Therapiesituation mit tiefsitzenden Tumoren können die eigenen Lokalrezidivraten als zufriedenstellend bezeichnet werden, da sich die Patienten der beschriebenen Studien in einer prognostisch deutlich günstigeren Therapiesituation befanden. Es wurden ähnliche Lokalrezidivraten erreicht wie in Studien mit demselben trimodalen Therapiekonzept und ähnlichem Patientenkollektiv.

Die Häufigkeit der beobachteten akuten und späten Nebenwirkungen ist in der neoadjuvanter Therapiesituation bei kurativer Zielsetzung als vertretbar einzustufen. Die trimodale Therapie scheint die Rate an langfristiger oder höhergradiger akuter Toxizität nicht zu erhöhen. Die Therapie ist demnach bezüglich der Verträglichkeit gut durchführbar.

In der Rezidivsituation konnten bei größtenteils lokoregionär fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadien zufriedenstellende Ergebnisse bezüglich Überleben und Lokaler Kontrolle erreicht werden.

Die eigenen Gesamtüberlebensraten und Lokalrezidivraten sind im Vergleich zu anderen Studien, in denen die Tumoren radiochemo- bzw. thermoradiotherapeutisch versorgt wurden, als gleichwertig oder besser einzustufen, da in den beschriebenen Arbeiten die Patienten aus einer prognostisch deutlich günstigeren Therapiesituation heraus behandelt wurden.

Die Häufigkeit der akuten und späten Nebenwirkungen in der Rezidivsituation kann im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien als vertretbar bezeichnet werden, was in der Rezidivsituation bei bereits eingeschränkter Lebensqualität besonders wichtig ist. Lediglich die Ileusraten lagen bei den aufgeführten Arbeiten niedriger als in der vorliegenden Arbeit, was darauf zurückzuführen ist, dass jede Form eines Ileus (durch die Therapie/ den Tumor bedingt, Subileus, konservativ/operativ behandelte Formen) eingeschlossen wurde.

Das Ziel die Häufigkeit und Schwere von Therapie bedingter Toxizität in der Rezidivsituation möglichst gering zu halten, konnte somit erfüllt werden.

Insgesamt ist damit die Qualität der Versorgung im Einzugsbereich des Universitätsklinikums Tübingen als gut anzusehen.

Der Vergleich der Primärtumorgruppe mit den Rezidivtumorgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis zeigt wie unterschiedlich die Prognose der Patienten in Primärtumorsituation im Vergleich zur Rezidivsituation sind. Daraus lässt sich folgern, dass es besonders wichtig ist den Primärtumor wirkungsvoll zu therapieren, um das Auftreten eines Lokalrezidivs zu vermeiden.

Zur besseren Beurteilung des Stellenwertes der Hyperthermie im Therapiekonzept sollte in einer nachfolgenden randomisierten Studie geklärt werden, inwieweit die Hyperthermie signifikanten Einfluss auf die Prognose der Rektumkarzinompatienten hat.



Im nächsten Schritt stellt sich die Frage wie eine weitere Verbesserung der Überlebensraten erreicht werden kann. Die Verbesserung der Systemtherapie durch Anwendung neuer Substanzen wie beispielsweise Oxaliplatin oder Irinotecan stellt eine Möglichkeit dar.

## **5 Zusammenfassung**

Im Rahmen der immer wichtiger werdenden medizinischen Qualitätssicherung dient die vorliegende Arbeit aus der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen der Beurteilung der Thermoradiochemotherapie von Patienten mit Rektumkarzinom in dem Behandlungszeitraum vom 1.10.1995 bis 31.4.2004 .

Ziel der retrospektiven Analyse der Patientendaten war es zu untersuchen, ob die Therapieergebnisse der Klinik für Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen denen international durchgeführter Studien entsprechen.

Insgesamt erhielten während des Behandlungszeitraums 133 Patienten mit Rektumkarzinom, (55 Frauen und 88 Männer) eine Thermoradiochemotherapie. Bei der Hälfte der Patienten wurde der Primärtumor behandelt (66 Patienten), bei der anderen Hälfte das Lokalrezidiv im Rektum (67 Patienten). Unter den Patienten mit einem Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms hatten 26 in der Primärtumorthherapie keine Strahlentherapie erhalten, 41 waren in der Primärtumorthherapie bestrahlt worden. Es handelte sich größtenteils um lokal fortgeschrittene (38,9% T3, 59,6% T4) Tumoren mit positivem Nodalstatus (57,5%). 28,2% aller Patienten wiesen vor Therapiebeginn Metastasen auf.

Von 66 Patienten, die eine neoadjuvante Thermoradiochemotherapie erhielten, konnten 58 operiert werden (87,9%). Bei 82,4% der operierten Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Bei den überwiegend sphinkternah liegenden Tumoren, konnte von 58 operierten neoadjuvant behandelten Patienten bei 34 (58,6%) die Kontinenz erhalten werden.

Eine Operation konnte bei der Hälfte der nicht vorbestrahlten Patienten und bei 29,3% der vorbestrahlten Patienten durchgeführt werden. Von den operierten

Patienten konnte bei 58,3% der nicht vorbestrahlten Patienten und bei der Hälfte der vorbestrahlten Patienten eine R0-Resektion durchgeführt werden.

In neoadjuvanter Therapiesituation konnten trotz tiefsitzender und lokoregionär fortgeschrittener Tumore gute Ergebnisse bezüglich Überleben und lokaler Kontrolle erreicht werden. In der vorliegenden Arbeit beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten 74,4%, wobei die Patienten im Median 40 Monate überlebten. Ein Lokaler Progress war bei 18,5% der Patienten zu beobachten. Die Häufigkeit der beobachteten akuten und späten Nebenwirkungen ist in der neoadjuvanten Therapiesituation bei kurativer Zielsetzung als vertretbar einzustufen. Die Ergebnisse sind unter Miteinbeziehung der Zusammensetzung des Patientengutes mit denen international durchgeführter Studien vergleichbar.

In der Rezidivsituation konnten bei größtenteils lokoregionär fortgeschrittenen und metastasierten Tumorstadien zufrieden stellende Ergebnisse bezüglich Überleben und Lokaler Kontrolle erreicht werden. In der vorliegenden Arbeit lebten die Rezidivpatienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung im Median 14 Monate. 24 Monate Gesamtüberleben erreichten 30,7%. Die Rezidivpatienten mit strahlentherapeutischer Vorbelastung lebten im Median 15 Monate. 24 Monate Gesamtüberleben erreichten 37,2%. Eine Lokale Kontrolle über 2 Jahre wurde bei 76,1% der nicht vorbestrahlten Patienten und 59,1% der vorbestrahlten Patienten erreicht. Die Häufigkeit der akuten und späten Nebenwirkungen in der Rezidivsituation kann im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien als vertretbar bezeichnet werden, was in der Rezidivsituation bei bereits eingeschränkter Lebensqualität besonders wichtig ist. Als Hauptkomplikation der Therapie ist dabei der Ileus anzuführen.

Zusammenfassend kann die trimodale Therapie des Rektumkarzinoms, insbesondere bei der Therapie von lokal fortgeschrittenen Tumoren, als gut durchführbares Therapiekonzept mit akzeptablen Nebenwirkungen beurteilt werden.

## Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Häufigkeiten und Trends  
Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 1999.
2. Bedrosian I, Giacco G, Pederson L, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Hunt KK, Ellis L, Curley SA, Vauthey JN, Delclos M, Crane CH, Janjan N, Skibber JM  
Outcome after curative resection for locally recurrent rectal cancer  
Dis Colon Rectum 2006 Feb;49(2):175-82
3. Berdov BA, Menteshashvili GZ  
Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum  
Int J Hyperthermia 1990; 6:881-90
4. Birgisson H, Pahlmann L, Gunnarsson U, Glimelius B  
Adverse Effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: Long-term follow-up of the Swedish rectal cancer trial  
J Clin Oncol 23:8697-8705
5. Bisht KS, Uma-Devi PU  
Modification of radiation-induced chromosome damage and micronucleous induction in mouse bone marrow by misonidazole and hyperthermia  
Acta Oncol 1995; 34:913-8
6. Bohndorf W, Richter E, Aydin H  
CT-Diagnostik und Strahlentherapie lokaler Rezidive nach Operation eines Rektumkarzinoms  
Strahlentherapie 1984; 160:318-323
7. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R  
Preoperative concurrent 5-fluouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:791-9
8. Chen E-T, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G  
Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:169-75
9. Colorectal Cancer Collaborative Group  
Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials  
Lancet 2001; 358:1291-304

10. Denoix PF  
Nomenclature and classification of cancers based on an atlas  
Acta Unio Int Contra Cancrum 1953;9(4):769-71
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 4. Auflage 2004
12. Dewey WC  
Interaction of heat with radiation and chemotherapy  
Cancer Res 1984: 44;4714-20
13. Dikomey E, Jung H  
Correlation between thermal radiosensitization and heat-induced loss of DNA polymerase beta activity in CHO cells  
Int J Radiat Biol 1993: 63;215-21
14. Dikomey E, Muller C, Jung H  
Effect of chronic thermotolerance on radiosensitization in Chinese hamster ovary cells studied at various temperatures  
Int J Hyperthermia 1991: 7;741-8
15. Egawa S, Tsukiyama I, Akine Y, Kajijura Q, Okini T, Yamashita K  
Hyperthermic therapy of deep seated tumors: Comparison of the heating efficiencies of an annular array applicator and a capacitively coupled radiofrequency system  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 :14, 521-528
16. Els M, Gross T, Ackermann C, Tondelli P  
Incidence of ileus following rectum resection in rectal carcinoma with or without radiotherapy  
Schweiz Med Wochenschr. 1993 Apr 3 123(13):592-4
17. Engenhardt R, Kimming B, Höver KH et al  
Photon-neutron therapy for recurrent colorectal cancer- follow-up and preliminary results  
Strahlenther Oncol 1990; 166:95-98
18. Erbar P Onkologie Kompaktlehrbuch, Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren, 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York, 2002
19. Estes NC, Morphys JG, Hornback NB, Jewell WR  
Intraarterial chemotherapy and hyperthermia for pain control in patients with recurrent rectal cancer  
Am J Surg 1986; 152:597-601

20. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al.  
Clinicopathological Staging for colorectal cancer : an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive and Anatomical Terminology (ICAT)  
J Gastroenterol Hepatol 1991; 325-344
21. Flentje M, Frey M, Kuttig H, Kimming B  
Strahlentherapie bei Lokalrezidiven kolorektaler Tumoren. Prognostische Faktoren. Verlaufsdiagnostik und Ergebnisse  
Strahlenther Oncol 1988; 164:402-407
22. Fritzmann J, Hünerbein M, Slisow W, Gellermann J, Wust P, Rau B  
Einfluss einer präoperativen (hyperthermen) Radiochemotherapie auf die manometrisch erfasste Analsphinkterfunktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom  
Strahlenther Onkol 2004, 5:281-88
23. Frykholm GJ, Pahlmann L, Glimelius B  
Treatment of local recurrences of rectal carcinoma  
Radiotherap Oncol 1995; 34: 185-194
24. Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, Saito K, Sugawara T  
Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma.  
Dis Colon Rectum 1997; 40:1303–1312
25. Gastrointestinal Tumor Study Group (1984)  
Adjuvant therapy of colon cancer: Results of a prospectively randomized trial  
N Engl J Med 1984; 310: 737-743
26. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985)  
Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma  
N Engl J Med 1985, 312: 1465-1472
27. Gonzalez Gonzalez D, van Dijk JDP, Blank LE, Rümke P  
Combined treatment with radiation and hyperthermia in metastatic malignant melanoma  
Radiother Oncol 1986: 6;105-13
28. Hamilton SR, Aaltonen LA  
Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO classification of tumours. IARC Lyon, 2004
29. Hayashi M, Shirai Y, Hatekeyama S  
Complete Remission after radiotherapy for recurrent rectal cancer  
Hepatogastroenterology 1997; 44:1612-13

30. Herfarth C, Schlag P, Hohenberger P  
Surgical strategies in locoregional recurrences of gastrointestinal carcinoma  
World J Surg 1987; 11:504-510
  
31. Hermanek P  
UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren, 4. Auflage  
Springer Verlag, Berlin- Heidelberg- New York, 1993
  
32. Herold Gerd und Mitarbeiter  
Innere Medizin, 2004  
Herold Verlag, Köln
  
33. Herzog J, Schmidt B, Fassbender T, Hübener KH  
Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung von Lokalrezidiven bei Rektumkarzinomen  
Strahlenther Oncol 1988; 164:121-128
  
34. Hildebrandt B, Wust P, Rau B, Schlag P, Riess H  
Regional Hyperthermia for rectal cancer, Correspondance between Hildebrandt et al. and van der Zee et al.  
Lancet 2000; 356:771-2
  
35. Hildebrandt Helmut:  
Psychembel, Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage  
De Gruyter, Berlin, 1998
  
36. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE  
Local recurrence of rectal adenocarcinoma after curative surgery with and without preoperative radiotherapy  
Br J Surg 1994; 81:452-455
  
37. Juffermans JHM, Hanssens PEJ, van Putten WLJ, van Rhoon GC, van der Zee J  
Reirradiation and Hyperthermia in Rectal Carcinoma, A Retrospective Study on Palliative Effect  
Cancer 2003; 98: 1759-66
  
38. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH for the Dutch ColoRectal Cancer Group  
Preoperative Radiotherapy combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer  
N Engl J Med 2001; 345: 638-646

39. Keinert K, Reinhold S  
Die Strahlentherapie von Rezidiven bei Rezidiven von  
Rektumkarzinomen  
Zentralbl Klein Med 1988; 43:1593-94
40. Kido Y, Kuwano H, Maehara Y, Mori M, Matsuoka H, Sugimachi K  
Increased cytotoxicity of low-dose, long duration exposure to 5-fluouracil  
of V-79 cells with hyperthermia  
Cancer Chemother Pharmacol 1991; 28:251-4
41. Klein, Schlag, Stelzner, Sterk  
Rektumkarzinom, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie,  
1. Auflage Urban und Fischer, München, 2003
42. Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, Mori M, Matsuda H, Kuwano H,  
Sugimachi K  
Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and  
radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local  
pelvic recurrence  
Int J Colorectal Dis 1992;7:206–209.
43. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart  
RW, Kubista TP, Poon MA, Meyer WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton  
RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S, Vidyarthi SC  
Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma  
N Engl J Med 1991; 324: 709-715
44. Lehnert T, Golling M.  
Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal  
carcinoma--indications, technique and outcome  
Chirurg 2001; 72: 1393-1401
45. Mc Dermott FT, Hughes ES, Pihl E, Johnson WR, Price AB  
Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a  
series of 1008 patients  
Br J Surg 1985; 72:34-7
46. Medical research council rectal cancer working party  
Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by  
surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer  
Lancet 1996; 348:1605-10
47. Melton GB, Paty PB, Boland PJ, Healey JH, Savatta SG, Casas-Ganem  
JE, Guillem JG, Weiser MR, Cohen AM, Minsky BD, Wong WD, Temple  
LK  
Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and  
treatment results  
Dis Colon Rectum. 2006 Aug;49(8):1099-107



48. Mohiuddin M, Marks G, Marks J  
Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma  
Cancer 2002; 95:1144-50
49. Moll KJ, Moll M  
Anatomie Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1, 15. Auflage  
Lübeck, Stuttgart, Jena, Ulm, G. Fischer Verlag, 1997
50. Nevaldine B, Longo JA, Hahn PJ  
Hyperthermia inhibits the repair of DNA double-strand breaks induced by ionizing radiation as determined by pulsed-field gel electrophoresis  
Int J Hyperthermia 1994: 10;381-8
51. Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Korogi Y  
Radiotherapy with 8 MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for pain relief of unresectable and recurrent colorectal cancer  
Int J Hyperthermia 2006, 22(1): 1-14
52. Ohno S, Siddik ZH, Baba H, Stephens LC, Strebel FR, Wondergem J  
Effect of carboplatin combined with whole body hyperthermia on normal tissue and tumor in rats  
Cancer Res 1991: 51;2994-3000
53. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JMC  
Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells  
Cancer Chemther Pharmacol 1994: 34;302-6
54. Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, Kitamura K, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K  
Improved Surgical Results after combining preoperative Hyperthermia with Chemotherapy and Radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum  
Dis Colon Rectum 1997 : 40(4) ;401-406
55. Overgaard J  
Some Problems relates to the clinical use of thermal isoeffect doses  
Int J Hyperthermia 1987: 3;329-36
56. Overgaard J  
The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989: 16;535-49

57. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE  
Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer  
Cancer 1984; 53:1354-62
58. Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder  
Onkologie 2004/2005, Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, 2004  
W. Zuckschwert Verlag, Germering
59. Raaphorst GP, Feeley MM, Chu GL, Dewey WC  
A comparison of the effect of hyperthermia on DNA polymerase in hamster and human glioma cells  
Int J Hyperthermia 1993; 9:303-12
60. Rau B, Hohenberger P, Gellermann J, Hünerbein M, Hildebrandt B, Schneider U, Riess H, Wust P, Schlag PM  
T4 Rektumkarzinom Operative und Multimodale Therapie  
Chirurg 2002, 73:147-153
61. Rau, B, Wust P, Hohenberger P, Löffel J, Hünerbein, Below C, Gellermann J, Speidel A, Vogl T, Riess H, Felix R, Schlag P  
Preoperative Hyperthermia combined with Radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: A phase II clinical trial  
Ann Surg 1998, 227: 380-9
62. Rau B, Wust P, Riess H, Schlag P  
Radiochemotherapie plus Hyperthermie beim Rektumkarzinom  
Klinische Onkologie 2000/01: 235-9
63. Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag P  
Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency correlates with clinical parameters  
Int J Oncol Biol Phys, 2000, 48: 381-91
64. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G  
Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery  
Cancer 1983; 52:1317-29
65. Riede UN, Schäfer HE  
Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, 1999
66. Riess H, Löffel J, Wust P, Rau B, Gremmler M, Speidel A, Schlag P  
A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: Neoadjuvant radiation, chemotherapy and regional hyperthermia  
Eur J Cancer 1995:1356–1360.

67. Romano M, Maluta S, Cordiano C, Delaini GG, Genna M, Oliani C, Capelli P, Tomezzolli A, Manfrini C, Porcaro AB, Gabbanini M, Chierigo G  
Preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of advanced rectal cancer: Experience with radiation dose escalation  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:386–7.
68. Sapozink M.D., Jozef G, Astraham M.A., Gibbs F.A., Petrowich Z., Stewart J.R.  
Adjuvant pelvic hyperthermia in advanced cervical carcinoma. I. Feasibility, thermometry and device comparison  
Int J Hyperthermia 1990; 6:985-96
69. Sauer R. for the German Rectal Cancer Group  
Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: S124-125.
70. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus Peter, Tschmelitsch J, Hager E, Hess C , Carstens J-H, Liersch T, Schmidberger H, Raab R  
Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer  
N Engl J Med 2004; 351:1731-40
71. Sauer W  
Strahlentherapie und Onkologie  
4.Auflage, München, Jena, Urban und Fischer Verlag, 2003
72. Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, Dühmke, E, Issels RD  
Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer – preliminary results  
Onkologie 2003; 26:120–124.
73. Schlag PM, Rau B, Hildebrandt B, Mansmann U, Schnenider U, Riess H, Felix R, Neuhaus P, Wust P  
Response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer can be increased by additional hyperthermia: Interim analysis of a randomized phase III-trial  
Ann Surg Oncol 2002
74. Schmidt H, Müller R-P, Hildebrand D  
Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Rezidiven kolorektaler Tumoren  
Strahlentherapie 1984; 160:288-92

75. Schölmerich J, Schmiegel W  
Leitfaden kolorektales Karzinom-Prophylaxe, Diagnostik, Therapie  
2.Auflage, Bremen, UNI-MED-Verlag, 2005
76. Seegenschmiedt MH  
Medical radiology: Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy.  
Volume 1, Biology, Physiology, Physics  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong  
Kong, London, Milan, Paris, Tokyo, 1995
77. Stockholm Rectal Cancer Study Group  
Preoperative shortterm radiation therapy in operable rectal carcinoma: a  
prospective randomized trial  
Cancer 1990; 66:49-55
78. Swedish rectal cancer trial  
Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal  
cancer  
N Eng J Med 1997; 336:980-7
79. Tepper JR, Cohen AM, Wood WC, Orlow EL, Hedberg SE  
Postoperative radiation therapy of rectal cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:5.
80. Tepper JE, O'Connell M, Hollis D, Niedzwiecki D, Cooke E, Mayer RJ  
Analysis of Surgical Salvage After Failure of Primary Therapy  
81. in Rectal Cancer: Results From Intergroup Study 0114  
J Clin Oncol 21:3623-3628.
82. Tsumura M, Yoshiga K, Takada K  
Enhancement of antitumor effects of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil  
combined with hyperthermia on Ehrlich ascites tumor in vivo and  
Nakahara-Fukuoka sarcoma cell in vitro  
Cancer Res 1988; 48:3977-80
83. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohjuddin M, Doglietto GB,  
Cocco C, De Paoli A, Rossi C, Di Russo A, Valvo F, Bolzicco G, Palma  
MD  
Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal  
cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase  
II study  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:1129-1139

84. Van den Brink M, Stiggelbout A, van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenburg E, Marijnenen CAM, Nagtegaal ID, Rutten HJT, Wiggers T, van den Velde CJH  
Clinical Nature and Prognosis of locally recurrent rectal cancer after Total Mesorectal Excision with or without preoperative Radiotherapy  
J Clin Oncol 2004; 22: 3958-64
85. Van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA  
Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomized, multicentre trial  
Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000; 355:1119-1125
86. Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, Wroblewski DE.  
Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes  
Ann Surg. 1994 Oct;220(4):586-95; discussion 595-7
87. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE  
Pelvic resection of recurrent rectal cancer  
Dis Colon Rectum. 1999 Nov;42(11):1438-48.
88. Weinstein G, Rich T, Shumate C, Skibber J, Clearly K, Ajani J, et al.  
Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced rectal cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:197-204
89. Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B  
Surgery for local recurrence of rectal carcinoma  
Dis Colon Rectum 1996; 39:323-328
90. Wittekind C, Wagner G  
UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage  
Springer Verlag Berlin- Heidelberg- New York, 1997
91. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F.  
UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage  
Springer Verlag, Berlin- Heidelberg- New York, 2002
92. Wong CS, Cummings BJ, Brierly JD et al.  
Treatment of locally recurrent rectal carcinoma- results and prognostic factors  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:427-35

93. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Aikou T  
Pelvic exenteration and sacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer  
Dis Colon Rectum. 2002 Aug;45(8):1078-84.
94. You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR et al.  
Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Longterm results of 44 patients  
Int J Hyperthermia 1993; 9:19-24
95. Braendengen M, Tweit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, Wiig JN, Bystrom P, Bujko K, Glimelius B  
Randomized Phase III Study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer  
J Clin Oncol 2008; 26(22):3687-94

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Patientengruppen .....	22
Abbildung 2: Grafik - Gesamtüberleben der Gesamtgruppe .....	52
Abbildung 3: Grafik - Gesamtüberleben der Primärtumorgruppe .....	53
Abbildung 4: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten ohne Vorbelastung .....	54
Abbildung 5: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten mit Vorbelastung .....	55
Abbildung 6: Grafik - Gesamtüberleben der Rezidivpatienten und der Primärtumorgruppe .....	56
Abbildung 7: Grafik - Progressfreies Überleben der einzelnen Patientengruppen .....	58
Abbildung 8: Grafik - Lokale Kontrolle der einzelnen Patientengruppen .....	62

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Histopathologisches Grading.....	11
Tabelle 2: Anzahl und Anteil der Patienten mit Tumoren der verschiedenen Tumorstadien(Gesamtgruppe und Patientengruppen) .....	24
Tabelle 3: Anzahl und Anteil der Patienten der verschiedenen Lymphknotenstadien (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen)....	26
Tabelle 4: Anzahl und Anteil der Patienten mit und ohne Metastasen vor Therapiebeginn (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen).....	28
Tabelle 5: Lokalisation der Metastasen vor Therapiebeginn .....	29
Tabelle 6: Statistische Angaben über die Zielvolumendosis in Gy (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen).....	32
Tabelle 7: Beschreibung der Hyperthermie der Gesamtgruppe: Anzahl der Sitzungen, Sitzungsdauer in Minuten, Leistung in Watt, erreichte maximale sowie die durchschnittliche Temperatur im Tumor .....	35
Tabelle 8: Beschreibung der Hyperthermie der Primärtumorpatienten: Anzahl der Sitzungen, Leistung in Watt, erreichte maximale, durchschnittliche, minimale Temperatur im Tumor und Höhe und Dauer T90 .....	37
Tabelle 9: Anzahl und Anteil der Patienten, die operiert wurden und derer, die nicht operiert wurden.....	38
Tabelle 10: Anzahl und Anteil der Patienten, die nach bestimmten Operationstechniken operiert wurden .....	39
Tabelle 11: Resektabilität (R0-,R1-,R2-Resektion) der Tumoren in der Gesamtgruppe und den einzelnen Patientengruppen.....	40
Tabelle 12: Blasenreizung (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen) ..	45
Tabelle 13: Proktitis (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen) .....	46
Tabelle 14: Blasensphinkterfunktion (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen).....	48
Tabelle 15: Gesamtüberleben (=GÜ) (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen).....	51
Tabelle 16: Progressfreies Überleben (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen).....	58
Tabelle 17: Lokaler Progress (Gesamtgruppe und einzelne Patientengruppen) .....	62



## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. Bamberg möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. S. Glocker für sein großes Interesse an meiner Arbeit sowie seine hilfreichen Anregungen und Korrekturen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. T. Hehr für die sehr gute Betreuung, Unterstützung und Geduld bei der Durchführung der Promotionsarbeit sowie für seine ständige Ansprechbarkeit und Hilfe.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Gülcan Lök
Geburtsname	geb. Karasoy
Geburtsstag	14.09.1981
Geburtsort	Kirchheim unter Teck

### Schulbildung

1988 - 1990	Grundschule Schlierbach
1990 - 1992	Grundschule Kirchheim Teck
1992 - 2001	Ludwig-Uhland-Gymnasium Kirchheim Teck

### Hochschulausbildung

10/2001 - 9/2003	Vorklinisches Studium an der Universität Tübingen
9/2003	Physikum/ Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung
10/2003 - 7/2006	Klinisches Studium an der Universität Tübingen
08/2006 - 7/2007	Praktisches Jahr am Klinikum Esslingen
16.11.2007	Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung

### Praktische Tätigkeit

Seit 12/2007	Facharztausbildung Gynäkologie und Geburtshilfe Filderklinik, Filderstadt
--------------	---