

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

**Effizienz und Verträglichkeit der multimodalen Therapie bei lokal  
fortgeschrittenem Rektumkarzinom**

Angelika Seidl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. H.C.-W.E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 15.06.2010 bei der Technischen Universität eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 20.10.2010 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Epidemiologie und Abgrenzung .....	4
1.2	Ätiologie und Risiko .....	4
1.3	Pathogenese .....	5
1.4	Anatomische Verhältnisse und Metastasierungswege .....	5
1.5	Prätherapeutische Diagnostik und Stadieneinteilung .....	6
1.6	Therapieprinzipien.....	9
1.6.1	Operative Therapie mit kurativer Zielsetzung.....	9
1.6.2	Neoadjuvante Therapie.....	10
1.6.3	Adjuvante Therapie .....	13
1.6.4	Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie oder Radiochemotherapie .....	14
1.7	Postoperative Diagnostik und Prognosefaktoren .....	15
1.8	Nachsorge.....	16
1.9	Nebenwirkungen der multimodalen Therapie.....	17
1.9.1	Komplikationen und Spätfolgen der chirurgischen Therapie .....	17
1.9.2	Nebenwirkungen der Bestrahlung.....	18
1.9.3	Nebenwirkungen der Chemotherapie.....	18
2	Zielsetzung.....	20
3	Material und Methode.....	21
3.1	Gewinnung der Patientendaten.....	21
3.2	Behandlung der Patienten.....	23
3.2.1	Operation .....	23
3.2.2	Strahlentherapie.....	23
3.2.3	Chemotherapie.....	24
3.3	Erfassung der Komorbiditäten.....	25
3.4	Erfassung der Nebenwirkungen .....	26
3.4.1	Akut.....	26
3.4.2	Chronisch.....	30
3.5	Statistik.....	34
3.5.1	Häufigkeiten .....	34
3.5.2	Nichtparametrische Tests .....	34
3.5.3	Multiple lineare Regression.....	34
3.5.4	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse.....	34
4	Ergebnisse .....	35
4.1	Patientengut.....	35
4.1.1	Allgemein, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	35
4.1.2	Tumorstadium, -grading und -lokalisation .....	35
4.1.3	Begleiterkrankungen .....	38
4.1.4	Therapie.....	39
4.1.5	Adjuvant versus Neoadjuvant.....	42
4.2	Nachbeobachtungszeit.....	44
4.3	Remission .....	44
4.4	Lokalrezidivrate .....	45
4.5	Fernmetastasierung .....	46
4.6	Überleben.....	47
4.6.1	Gesamtüberleben.....	47

4.6.2	Krankheitsspezifisches Überleben .....	48
4.6.3	Überlebenswahrscheinlichkeit und Geschlecht .....	49
4.6.4	Überlebenswahrscheinlichkeit und Altersgruppen.....	50
4.6.5	Überlebenswahrscheinlichkeit und pT-Stadium .....	51
4.6.6	Überlebenswahrscheinlichkeit und pN-Stadium .....	53
4.6.7	Überlebenswahrscheinlichkeit und R-Status .....	54
4.6.8	Überlebenswahrscheinlichkeit und Tumorlokalisierung.....	55
4.6.9	Überlebenswahrscheinlichkeit und Zeitpunkt der Radiotherapie.....	56
4.6.10	Überlebenswahrscheinlichkeit und Vorerkrankungen .....	57
4.6.11	Cox-Regressionsanalyse .....	58
4.7	Akute Nebenwirkungen .....	59
4.7.1	Allgemeine Nebenwirkungen.....	59
4.7.2	Hämatologische Nebenwirkungen.....	61
4.7.3	Nebenwirkungen an der Haut.....	62
4.7.4	Urogenitale Nebenwirkungen .....	63
4.7.5	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	66
4.7.6	Einflüsse .....	70
4.8	Chronische Nebenwirkungen .....	74
4.8.1	Allgemein .....	74
4.8.2	Urogenitale Nebenwirkungen.....	75
4.8.3	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	78
4.8.4	Einflüsse .....	84
5	Diskussion .....	87
5.1	Regression, Lokalrezidivrate, Metastasen und Überleben .....	87
5.2	Akute Nebenwirkungen .....	92
5.3	Chronische Nebenwirkungen .....	96
6	Zusammenfassung.....	102
7	Anhang.....	105
7.1	Liste der Abkürzungen .....	105
7.2	Verzeichnis der Tabellen.....	107
7.3	Verzeichnis der Abbildungen.....	110
7.4	Literaturverzeichnis .....	111
7.5	Danksagung .....	116
7.6	Lebenslauf.....	117

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Abgrenzung

Das Kolorektale Karzinom (KRK) zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2004 erkrankten 37.000 Männer und 36.000 Frauen daran neu.

Es ist die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Mammakarzinom bei Frauen und nach dem Prostatakarzinom bei Männern.

Bei den krebsbedingten Todesursachen nimmt es ebenfalls die zweite Stelle ein.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 69, bei Frauen 75 Jahre. Die Inzidenz verdoppelt sich ab dem 40. Lebensjahr alle 10 Jahre [5].

Als Grenzmarke zwischen Kolon- und Rektumkarzinom gilt eine Distanz von 16 cm ab Anokutanlinie (gemessen mit dem starren Rektoskop). 55% aller KRK sind Rektumkarzinome.

Wegen der größtenteils extraperitonealen Lage des Rektums, einer funktionellen Einheit von Anus und Rektum und unterschiedlichen Therapieoptionen (s 1.6.1), nimmt das Rektumkarzinom eine Sonderstellung innerhalb KRK ein.

## 1.2 Ätiologie und Risiko

10% aller KRK beruhen auf einer genetischen Disposition. Dabei geht der größte Anteil (5%) auf das so genannte Lynch-Syndrom oder Hereditäres, nonpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC) zurück, eine autosomal dominant vererbte Mikrosatelliteninstabilität.

In 4% der Fälle treten gehäuft KRK in der Familienanamnese auf. Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) wird in 1% der Fälle für ein KRK als Ursache gesehen und stellt eine obligate Präkanzerose dar.

Als Risikoerkrankung wurden langjährige chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), kolorektale Adenome, Zustand nach Uretrosigmoidostomie, Schistosomiasis und andere Krebserkrankungen wie Mamma-, Ovar- und Corpus uteri Karzinome identifiziert.

Ernährungsfaktoren und Lebensstil wird ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von KRK zugeschrieben. So gelten ballaststoffarme und fett- bzw. fleischreiche Ernährung als Risikofaktoren, ebenso wie Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Adipositas.

### **1.3 Pathogenese**

Die so genannte Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz beschreibt die Theorie, dass Karzinome aus Epitheldysplasien entstehen, wobei mehrere Mutationen eine Rolle spielen, die eine Aktivierung von Onkogenen (K-RAS-Gen) und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (APC-Gen, DCC-Gen, p53-Gen) zur Folge haben. Bei 90% der Dysplasien handelt es sich um Adenome. Karzinome können aber auch de novo oder auf dem Boden einer langjährigen Colitis ulcerosa aus flachen Adenomen entstehen.

### **1.4 Anatomische Verhältnisse und Metastasierungswege**

Die Abgrenzung zum Sigmoid kann durch die Beckeneingangsebene oder durch das Ende des Mesosigmoids erfolgen. Je nach Definition misst das Rektum 12-25 cm ab Anokutanlinie.

Anatomisch wird der Mastdarm in 3 Teile geteilt. Das obere Rektumdrittel befindet sich 12-15 cm, das mittlere 7,5-12 cm und das untere 4-7,5 cm ab Anokutanlinie.

Eine andere Einteilung nach onkologischen Gesichtspunkten berücksichtigt die diversen chirurgischen Therapieoptionen (s.1.6.1). Das untere Drittel umfasst auch den Anus (ca. 4 cm) und berechnet 1-2 cm Sicherheitsabstand ab Anokutanlinie ein. Damit misst es nach dieser Einteilung 0- 5 cm ab ano. Das mittlere Rektumdrittel 5,01 – 10 cm ab ano, das obere > 10 cm ab ano.

Arteriell wird das obere Drittel durch die A. rectalis superior, das mittlere Drittel durch die A. rectalis media und das untere Drittel durch die A. rectalis inferior versorgt.

Der venöse Abfluß erfolgt V. rectalis superior zur Pfortader und über die Vv. rectalis mediae et inferiores zur V. cava inferior. Da die hämatogene Metastasierung dem venösen Abfluss folgt, findet man Metastasen vor allem in der Leber, weniger in der Lunge, aber auch Knochen und Gehirn können betroffen sein. Die hämatogene Streuung erfolgt recht früh, 25 % der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Lebermetastasen, 50 % aller KRK-Patienten entwickeln diese während ihrer Erkrankung.

Die lymphogene Drainage und damit die lymphatische Metastasierung folgt den versorgenden Arterien in die paraaortalen Lymphknoten. Im mittleren Drittel können auch die Lymphknoten der Beckenwand befallen werden. Im kaudalen Drittel und bei Blockade der oberen Lymphabflusswege kann es zusätzlich zu einer Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten kommen.

Eine intramurale Metastasierung überschreitet selten eine Strecke von 2 cm.

## 1.5 Prätherapeutische Diagnostik und Stadieneinteilung

Das so genannte Staging des Tumors bestimmt Art und Ausmaß der Therapie. Dabei werden Tumorgöße, Lymphknotenbefall und eventuelle Metastasierung berücksichtigt. Zur prätherapeutischen Diagnostik gehören laut aktuellen Leitlinien der AWMF [51] obligat Anamnese und körperliche Untersuchung mit digirektaler Austastung, eine Rektokoloskopie mit Biopsie des Tumors und histologischer Begutachtung, ein Abdomen-CT und ein Röntgen Thorax in 2 Ebenen zum Ausschluss von Leber- bzw. Lungenmetastasen. Die starre Rektoskopie dient zur genauen Beurteilung des distalen Tumorrandes und ist somit wesentlich für die Therapieentscheidung. Die T-Kategorie des Tumors lässt sich am besten mit der Endosonographie sichern. Zur Beurteilung des Befalls der perirektalen Lymphknoten und des Shinkterapparates sowie bei Verdacht auf Infiltration der Nachbarorgane ist eine hochauflösende MRT des Beckens indiziert. Ergänzend kann eine Zystoskopie bzw. gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden.[51].

Als Verlaufsparemeter eignet sich das so genannte karzinoembryonale Antigen (CEA), es sollte wie LDH, alkalische Phosphatase und absolute Leukozytenzahl vor der Operation abgenommen werden.

Die Stadieneinteilung kann auf verschiedene Weise erfolgen:

### **TNM-System (2009):**

#### **T - Primärtumor**

- TX Tumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ: intraepithelial oder Invasion der Lamina propia
- T1 Tumor infiltriert Submucosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propia
- T3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propia in die Subserosa oder in nicht peritonialisiertes perirektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder infiltriert viszerale Peritoneum
  - T4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum
  - T4b Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

## **N - Regionale Lymphknoten**

- NX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen
- N1 1-3 regionale Lymphknoten mit Metastasen
  - N1a Metastasen in 1 regionärem LK
  - N1b Metastasen in 2 bis 3 regionären LK
  - N1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perirektalen Fettgewebe ohne regionale LK-Metastasen
- N2 4 oder mehr regionale Lymphknoten mit Metastasen
  - N2a Metastasen in 4 bis 6 regionären LK
  - N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären LK
- pN0 Regionale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten

## **M - Fernmetastasen**

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
  - M1a Metastasen auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nicht regionale LK)
  - M2b Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum
- L0/1 Tumor ohne (L0) oder mit (L1) Lymphgefäßinvasion
- V0/1 Tumor ohne (V0) oder mit (V1) Veneninvasion
- Pn0/1 Tumor ohne (Pn0) oder mit (Pn1) perineuraler Invasion

### Nach UICC oder Dukes:

UICC-Stadium	TNM-System	Dukes
0	Tis N0 M0	
IA	T1 N0 M0	A
IB	T2 N0 M0	
IIA	T3 N0 M0	B
IIB	T4a N0 M0	
IIC	T4b N0 M0	
III	Jedes T N1/2 M0	C
IIIA	T1/2 N1a M0	
	T1 N2a M0	
IIIB	T3/4a N1 M0	
	T2/3 N2a M0	
	T1/2 N2b M0	
IIIC	T4a N2a M0	
	T3/4b N2b M0	
	T4b N1/2 M0	
IIVA	Jedes T jedes N M1a	D
IIVB	Jedes T jedes N M1b	

Tabelle 1: Tumorstadien nach UICC und Dukes

### Histologisches Grading:

Low-grade-Karzinome:

G1 = gut differenziert

G2 = mäßig differenziert

High-grade-Karzinome:

G3 = schlecht differenzierte muzinöse und nichtmuzinöse Adenokarzinome

G4 = Siegelringkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome

### Residualtumorklassifikation:

RX = Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0 = kein Residualtumor feststellbar

R1 = mikroskopischer Residualtumor

R2 = makroskopischer Residualtumor



## **1.6 Therapieprinzipien**

Obwohl der Chirurgie in der kurativen Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms immer noch die größte Bedeutung zukommt, ist eine multimodale Therapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Zytostatika zur Verbesserung der lokalen Kontrolle unerlässlich. Nach adäquatem Staging wird unter der Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen des Patienten ein stadienadaptiertes Therapieverfahren gewählt.

Dies hat in den letzten Jahrzehnten zur erheblichen Verbesserung der Therapieergebnisse, vor allem hinsichtlich der lokalen Kontrolle, aber auch des Gesamtüberlebens, geführt.

### **1.6.1 Operative Therapie mit kurativer Zielsetzung**

Die kurative Operation eines Rektumkarzinoms beinhaltet immer die Resektion des Primärtumors im Gesunden und eine partielle bzw. totale mesorektale Exzision (TME). Das Mesorektum ist ein dorsal des Rektums liegendes Fettgewebe in dem die A. und V. rectalis superior sowie Lymphgefäße verlaufen. Es wird ventral von der Denonvillier'schen und dorsal von der Waldeyerschen Faszie begrenzt.

Je nach Tumorklage, Tiefeninfiltration und Sphinkterfunktion werden beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom drei Operationsverfahren angewandt: Die (tiefe) anteriore Resektion, die intersphinkteräre Rektumresektion und die abdomino-perineale Rektumextirpation (APR).

Die anteriore Rektumresektion wird vor allem bei Tumoren des proximalen Drittels durchgeführt, wobei die Darmpassage durch eine kolorektale Anastomose rekonstruiert wird. Sie kann aber auch als tiefe anteriore (totale) Rektumresektion bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel zur Anwendung gelangen, insofern der Sicherheitsabstand (s. u.) gewahrt bleibt. Dabei wird das Rektum mit Ampulle entfernt und eine koloanale Anastomose hergestellt. Um eine bessere Defäkationsfunktion und damit höhere Lebensqualität zu gewährleisten, wird eine Kapazitätserhöhung durch ein vorgeschaltetes Colonreservoir geschaffen. Dies kann entweder durch einen so genannten Colon-J-Pouch, durch ein Ileozökale Interposition oder durch eine transverse Colonplastik erfolgen.

Bei tiefen kolorektalen Anastomosen wird die vorübergehende Anlage eines Stomas zum Schutz der Anastomose empfohlen.

Liegt der distale Tumorrand nur 1-2 cm von der Linea dentata (Übergangsepithel des Analkanals zur Schleimhaut des Rektums) entfernt, kann eine intersphinkteräre Resektion durchgeführt werden.

Wenn ein Sicherheitsabstand von < 2 cm zur Linea dentata nicht mehr gewährleistet werden kann, muss der Sphinkterapparat mit Teilen des Beckenbodens durch eine abdominoperineale Rektumamputation (APR, Operation nach Miles) entfernt und ein endständiges Stoma angelegt werden. Eine Wahl dieses Verfahrens kann auch bei älteren Patienten mit nicht mehr ausreichender Sphinkterleistung erwogen werden.

Während bei Tumoren des oberen Drittels eine partielle Mesorektumexzision ausreicht, erfordern Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels eine totale mesorektale Excision (TME). Dieses Verfahren beinhaltet nicht nur die Entfernung des Rektums sondern auch des umgebenden Fett- und Bindegewebes. Es hat maßgeblich zur Verringerung der Lokalrezidivrate beigetragen [26] [13] [15]

Lymphknoten entlang der A. mesenterica inferior werden distal des Abganges der A. colica sinistra zusammen mit dem Gefäßstiel aortennah entfernt [52].

Im UICC Stadium I ist eine alleinige Operation ausreichend und wegen niedriger Fernmetastasen und Lokalrezidivrate keine adjuvante Therapie indiziert [51]. Bei pT1 low-risk Tumoren mit einem Durchmesser bis zu 3 cm ist eine lokale Vollwandexzision ausreichend, sofern ein R0 Status erreicht wurde [52].

### **1.6.2 Neoadjuvante Therapie**

Eine Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms besteht aus einer Bestrahlung des kleinen Beckens mit begleitender Chemotherapie und findet vor der Operation statt. Zurzeit ist dies der Standart in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomes im UICC-Stadium II und III [51].

Sie bewirkt eine Verkleinerung des Tumolvolumens, wodurch eine R0 Resektion auch in höheren Tumorstadien ermöglicht wird. Bei tief sitzenden Tumoren soll die Chance auf eine sphinktererhaltende Resektion erhöht werden. Zudem kann durch die neoadjuvante Therapie ein Downstaging des Tumors erfolgen. Weitere Ziele sind eine Abtötung von Mikrometastasen in lokoregionären Lymphknoten, eine Sterilisierung von Tumorstammzellen und letztendlich eine Erhöhung der lokalen Kontrolle.

Bereits 2000 zeigten Metaanalysen die Überlegenheit der präoperativen gegenüber einer postoperativen Bestrahlung [3], [14]. Eine deutsche Studie belegte 2004 eine bessere Verträglichkeit und eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate bei

neoadjuvanter Therapie anstatt adjuvanter [50]. Dies liegt an der präoperativ besseren Tumoroxygenierung durch noch vorhandene Gefäßversorgung, der dadurch verbesserten Effizienz der Bestrahlung und einer so erforderlichen niedrigeren Gesamtdosis. Gegenüber einer adjuvanten Therapie hat die neoadjuvante den Vorteil, dass mehr Dünndarmschlingen geschont werden, da dieser präoperativ weniger tief im kleinen Becken lokalisiert ist.

Für eine präoperative Verabreichung der Radiochemotherapie spricht auch eine zu diesem Zeitpunkt noch bessere Patientencompliance. Auch noch nicht vorhandene Wundheilungsstörungen erhöhen die Zuverlässigkeit der Applikation.

Ein Nachteil ist die Gefahr eines so genannten Overstaging, da präoperativ keine 100% Staging Sicherheit gegeben werden kann, dass tatsächlich ein Stadium II oder III vorliegt. Durch Einsatz von hoch auflösendem Dünnschicht MRT kann dieses Risiko allerdings minimiert werden.

### **Bestrahlung**

Bei einer konventionellen neoadjuvanten Strahlentherapie werden Patienten fraktioniert 5x/Woche mit Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 – 50,4 Gy bestrahlt. Dies erfolgt in 3 bzw. 4 (Box) Felder Technik nach rechnergestützter CT Planung. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasst dabei den Tumor, das Mesorektum, den hinteren Beckenabschnitt sowie die lateralen Lymphknoten. [48]

Schon 1991 zeigte eine Metaanalyse eine bessere lokale Kontrolle durch zusätzliche Strahlentherapie als bei alleiniger Operation [33].

Eine große randomisierte schwedische Studie [2] bestätigte 1997, dass durch präoperative Kurzzeitbestrahlung (Erläuterung s. u.) im Vergleich zu alleiniger OP nicht nur eine verbesserte lokale Kontrolle sondern auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben erzielt werden kann. Jedoch erfolgte bei der nachfolgenden Operation keine TME, die damals noch kein Standard war.

In einer großen holländischen Studie [30] wurde 2001 dann eine präoperative Kurzzeitbestrahlung mit TME und alleiniger TME verglichen. Durch die präoperative Radiochemotherapie konnte eine weitere Verbesserung der Lokalrezidivrate erreicht werden. Das Gesamtüberleben in den beiden Therapiearmen unterschied sich allerdings nicht signifikant.

Bei einer so genannten Kurzzeitbestrahlung werden an fünf aufeinander folgenden Tagen je 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy appliziert. Die Operation erfolgt innerhalb von 5-7 Tagen nach Bestrahlungsende. Vorteile sind eine verminderte Akuttoxizität und, durch den geringeren Zeitaufwand, eine Einsparung von Ressourcen. Bisher wurde in einer kleineren randomisierten Studie mit 312 Patienten [12] [11] kein signifikanter Unterschied in lokaler Kontrolle und Sphinktererhalt für die präoperative Kurzzeitbestrahlung im Vergleich zum neoadjuvanten Verfahren nachgewiesen. Für Patienten mit fortgeschrittenen tiefsitzenden Rektumkarzinomen wird eine Kurzzeitbestrahlung nicht empfohlen, da auf Grund der erhöhten Toxizität keine zusätzliche Chemotherapie verabreicht werden kann und wegen des geringen zeitlichen Abstandes zur Operation kein Downstaging erreicht wird [34]. Außerdem werden wegen der erhöhten Einzeldosen vermehrt Langzeitnebenwirkungen befürchtet. Laut aktueller Leitlinie des AMWF kann die Kurzzeitvorbestrahlung alternativ bei sicher R0 rezidierbarem cT3- oder cN+ - Tumor, bei dem kein Downstaging angestrebt wird, durchgeführt werden.

### **Chemotherapie**

Die simultane Chemotherapie hat zum Ziel, den zellvernichtenden Effekt der Strahlentherapie zu verstärken und damit die lokale Kontrolle und gegebenenfalls auch das Gesamtüberleben zu verbessern. Die systemische Wirkung der Zytostatika soll über eine Abtötung von Mikrometastasen zu einer Reduktion der Fernmetastasen und damit auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen [20]

Für 5-Fluorouracil (5-FU), ein Pyrimidinantagonist, zusammen mit dem Biomodulator Folinsäure, der dessen Wirkung verstärkt, konnte 1992 eine erhöhte komplette pathologische Remission als bei alleiniger Strahlentherapie nachgewiesen werden. [40] 2006 belegte eine Studie der *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) den Benefit einer begleitenden 5-FU Therapie für eine bessere lokale Kontrolle im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie [10] [23].

In der CAO/ARO/AIO-94-Studie [50] wurde folgendes Schema angewandt:

- Beginn 4 Wochen nach OP
- 1000 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als 120 h Dauerinfusion 1. und 5. RT-Woche

Ein anderes Schema wird in der FFCD-9203-Studie [23] sowie in der EORTC-22921-Studie [10] appliziert:

- 350 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU + 20 mg/m<sup>2</sup>/d Folinsäure an Tag 1-5 in Woche 1 und 5 der Bestrahlung

Weitere für die neoadjuvante Therapie zugelassene Substanzen sind Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan. Deren Stellenwert wird zurzeit in Phase-III-Studien geprüft [47].

### **Antikörper**

Als neue Therapieoptionen können die Antikörper Cetuximab und Bevacizumab genannt werden, die gegen den epidermal growth factor receptor (EGFR) bzw den vascular endothelial growth factor (VEGF) wirken. Ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in Kombination mit Strahlentherapie wird im Moment in Studien getestet.

### **1.6.3 Adjuvante Therapie**

Schon in den achtziger und neunziger Jahren belegten Studien [1, 21, 33], dass eine postoperative Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen chirurgischen Therapie die Lokalrezidivrate reduziert und zu höherem Gesamtüberleben führt.

Aus unter 1.6.2 beschriebenen Gründen, ist die neoadjuvante Therapie der adjuvanten überlegen, weswegen diese heute nicht mehr als Standard eingesetzt wird. Ausschlaggebend war dabei die Arbeit von Sauer et al. [50], die unter 1.6.2 in diesem Zusammenhang genauer erläutert wird.

Induziert ist eine adjuvante Radiochemotherapie laut aktueller Leitlinie bei UICC Stadien II und III die aufgrund von Understaging keine neoadjuvante Behandlung erfahren haben, sowie bei R1 rezidierten Tumoren, sowie bei intraoperativem Tumoreinriss [51].

Eine adjuvante Therapie sollte 4 – 6 Wochen nach Operation beginnen und aus einer Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung bestehen, da jede Therapie für sich genommen zwar das Lokalrezidivrisiko senkt, das Gesamtüberleben aber nur durch ein Radiochemotherapie gesteigert werden kann [21, 59].

### **Bestrahlung**

Die Bestrahlung des pelvinen Lymphabflußgebietes erfolgt in konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 1,8-2 Gy, 5x/Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4

Gy gefolgt von einer kleinvolumigen Dosisaufsättigung (Boost) im Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos bis zu einer Gesamtdosis von 50,4-54 Gy [51].

### **Chemotherapie**

Die Standardchemotherapie basiert auf simultaner, alleiniger Infusion von 5-FU als Bolus oder als kontinuierliche Dauerinfusion [51]. Folgende Schemata stehen zur Verfügung.

„NCI Schema“: Beginn 4-8 Wochen nach OP

500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU Tag 1-5 in Woche 1 und 5 (vor RT)

500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU Tag 1-3 in Woche 9 und 13 (=Zeitraum der RT)

450 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU Tag 1-3 in Woche 17 und 21 (nach RT)

„O’Connell-Schema“: Beginn 4-8 Wochen nach OP

500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU Tag 1-5 in Woche 1 und 5 (vor RT)

225 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als Dauerinfusion während des gesamten Zeitraumes der RT

450 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU Tag 1-3 in Woche 17 und 21 (nach RT)

„CAO/ARO/AIO-94-Schema“: Beginn 4 Wochen nach OP

1000 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als 120 h Dauerinfusion 1. und 5. RT-Woche

500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU + Tag 1-5 , 4 Zyklen, je 3 Wochen Pause (nach RT)

### **1.6.4 Adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie oder Radiochemotherapie**

Laut aktueller Leitlinie ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom Tumorstadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie immer indiziert [51]. Diese sollte aus einer 5-FU-Monotherapie oder aus einer 5-FU-Folinsäure Kombination bestehen. Hintergrund sind die CAO/ARO/AIO-Studie [50], die FFCD-9203-Studie [23] sowie die EORTC-22921-Studie [10], bei denen diese obligater Bestandteil war. Hier konnte zwar kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden, trotzdem wurde ein geringer Benefit durch eine vergleichsweise gering toxische Therapie erzielt (4% für Gesamtüberleben, 6% für progressionsfreies Überleben). Subgruppenanalysen ergeben, dass vor allem jene Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil profitierten, die nach einer präoperativer Therapie ein ypT0/1/2- Stadium aufwiesen [50]. Dies konnte in einer 2007 veröffentlichten Studie der EORTC bestätigt werden [17].

## 1.7 Postoperative Diagnostik und Prognosefaktoren

Folgende Angaben des Pathologen sind für eine zuverlässige Stadienangabe erforderlich und damit für weitere Therapieentscheidungen und Prognose relevant.

- Lokalisation
- Tumortyp nach WHO-Klassifikation
- Tumordinvasionstiefe (pT-Klassifikation)
- Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)
- Anzahl der untersuchten und befallenen Lymphknoten
- Grading (G1-G4)
- Abstand von den Resektionsrändern, auch circumferentiell
- R-Klassifikation
- Lymph-/Blutgefäßinvasion

Die Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten werden zwischen 12 und 17 angegeben. [45, 54, 60] [25]

Nach neoadjuvanter Therapie wird zunehmend auch die eingetretene, pathologisch fassbare Remission nach Wittekind angegeben [58].

- Keine regressive Veränderung
- Regression  $\leq 25\%$  der Tumormasse
- Regression  $> 25\text{--}50\%$
- Regression  $>50\%$
- komplette Regression

Aber auch die vierstufige Einteilung nach Becker [49] erwies sich als gut reproduzierbar.

- Grad 1a – kein Residualtumor
- Grad 1b -  $< 10\%$  Residualtumor
- Grad 2 –  $10\text{--}50\%$  Residualtumor
- Grad 3 -  $>50\%$  Residualtumor

Patienten, bei denen der Tumor  $< 1\text{mm}$  vom circumferentiellen Resektionsrand entfernt liegt, haben ein wesentlich höheres Rezidivrisiko [4] [44].

Weitere prognostisch wichtige Faktoren sind die Erfahrung des Operateurs sowie der Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen des Patienten. Diese können z.B. mit dem Charlson Index (CI) erfasst werden (s. 3.2.).

## 1.8 Nachsorge

Nach Diagnose und kurativer Therapie eines Rektumkarzinoms besteht ein erhöhtes Risiko für Rezidive, Zweitumoren oder Fernmetastasen. Eine regelmäßige Nachsorge dient nicht nur zum früheren Nachweis eines möglicherweise noch kurativ therapierbaren Lokalrezidivs bzw. von kurativ behandelbaren Oligometastasen der Leber, sondern auch der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und der Qualitätskontrolle von Diagnostik und Therapie [53].

Folgende Tabelle zeigt die derzeitige Leitlinienempfehlung zur Nachsorge bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
<b>Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>Abdomen-Sonographie</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>Rektoskopie, Sigmoidoskopie, evtl Endosonographie</b>	+	+	+		+	+	
<b>Koloskopie**</b>				+			+
<b>CT (Becken)</b>	3 Monate nach Abschluß der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvanter Strahlen/ Chemotherapie)						

\*nach adjuvanter Radiochemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive

\*\*nach dem 5. Jahr alle 3 Jahre Koloskopie [52]

*Tabelle 2: Nachuntersuchungsschema*



## **1.9 Nebenwirkungen der multimodalen Therapie**

Nebenwirkungen, die bis zu 90 Tage nach Therapiebeginn auftreten, werden als akut gewertet. Sie sind häufig und meist beherrbar. Chronische Nebenwirkungen liegen definitionsgemäß erst nach dieser Zeitspanne vor und sind in einigen Fällen nicht mehr oder nur noch bedingt reversibel.

Welche der therapeutischen Modalitäten (OP, Strahlentherapie oder Chemotherapie) den Beschwerden zugrunde liegt, lässt sich nicht immer ausmachen, da die Therapien gleichzeitig stattfinden oder in engen zeitlichen Abstand aufeinander folgen.

### **1.9.1 Komplikationen und Spätfolgen der chirurgischen Therapie**

Zu den Komplikationen der chirurgischen Therapie gehören die üblichen Risiken eines operativen Eingriffs, wie Blutung, Infektion, Wundheilungsstörung, Verletzung von benachbarten Organen und Narkosezwischenfälle. Durch Immobilisation kann es zu Pneumonien, Thrombosen und Embolien kommen.

Ein postoperativer Ileus ist eine häufigere Komplikation von abdominalen Operationen, die meist konservativ beherrbar ist.

Als die wichtigsten Nebenwirkungen sind die Anastomoseninsuffizienz und die Anastomosenstriktur zu nennen, die eine Relaparotomie mit Nachresektion nötig machen können. Klinisch relevante Insuffizienzen bzw. Strikturen treten je nach Rekonstruktionsverfahren mit einer Häufigkeit von 7,6 - 8,6 % bzw. 6,5 – 10,4% auf.[37]

Zu den Spätfolgen gehören urologische und sexuelle Funktionseinschränkungen, sowie Beeinträchtigungen bei der Defäkation.

Als Ursache für die urologischen und sexuellen Defizite werden intraoperative Schädigungen des autonomen Nervengeflechts gesehen, die sich vor allem bei Tumordinfiltration der Nervenplexus nicht vermeiden lassen. Erschwert wird die Präparation derselben auch durch individuelle anatomische Variationen und Adipositas. Die daraus folgenden urologischen Funktionseinschränkungen bestehen in Stress- und Dranginkontinenz, sowie Entleerungsschwierigkeiten. Symptome der sexuellen Funktionseinschränkung sind bei Männern Impotenz und Ejakulationsschwierigkeiten, bei Frauen verminderte Libido und Lubrikation, fehlende Erregung und Dyspareunie.

Zu Beeinträchtigungen bei der Defäkation kommt es durch Reservoirverlust und herabgesetzten Defäkationsreflex. Symptome sind die fäkale Inkontinenz, Evakuationsprobleme, sowie eine erhöhte Defäkationsfrequenz (> 3 Stühle pro Tag), die mit imperativem Stuhldrang einhergehen kann [41].

Bei Patienten mit APR kann es zu Stomaproblemen kommen. Akut können Nekrose und Abszesse auftreten. Spätfolgen sind peristomale Hernien, Stomaprolaps- oder Retraktion, sowie peristomale Dermatitis.

### **1.9.2 Nebenwirkungen der Bestrahlung**

Akute Nebenwirkungen der Bestrahlung des kleinen Beckens treten durch physikalische Reizung von Schleimhäuten und Wechselgeweben auf und können umfassen:

- Lokale(Schleim)hautveränderungen (Rötung, Teleangiectasien, Blutungen), selten auch Ulzerationen
- Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Diarrhö und Proktitis
- Urogenitale Nebenwirkungen, wie Dysurie, Algurie, Hämaturie und Kolpitis (ausführlich unter 3.3.1.)[18]

Zudem wurden nach präoperativer Kurzzeit-RT ein erhöhter Blutverlust während der OP und schlechtere perineale Wundheilung beschrieben. [35]. Diese Nebenwirkungen wurde in der randomisierten deutschen Studie, bei der die neoadjuvante Patientengruppe stärker fraktioniert bestrahlt wurde, nicht beobachtet [50].

Chronische Nebenwirkungen rühren von der Schädigung der Lymph- und Blutgefäße, Fibrose im Bindegewebe und Untergang von Mucosa/Kryptenzellen her [41]. Diese Schädigungen führen unter anderem zur Verstärkung der in 1.9.1 genannten Funktionseinschränkungen [9, 19, 24, 27, 36, 55].

Folgende chronische Beschwerden wurden beschrieben [9]:

- gastrointestinale Symptome: Diarrhö, Darmblutung, abdominelle Schmerzen, Darmverschluss, seltener Malabsorption, Nekrose, Perforation oder Fistelbildung
- urogenitale Symptome: Inkontinenz, Harnverhalt, Dysurie, Pollakisurie, Urge

Eine Studie beschrieb ein erhöhtes Zweitkarzinom Risiko bei bestrahlten Patienten [8].

### **1.9.3 Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Die Zytotoxizität der Chemotherapeutika, die vor allem in stark proliferierenden Geweben, wie Schleimhäuten und Knochenmark, ihre Wirkung zeigt, führt zu einer Reihe von unerwünschten Wirkungen. Sofortreaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, Fieber, allergische Reaktionen und Phlebitiden.

Eine Knochenmarksdepression mit Anämie, Leukopenie, Thrombopenie tritt meist erst verzögert auf. Ebenso wie Symptome des Gastrointestinaltraktes (Appetitlosigkeit und

Diarrhö), der Haut (Hyperpigmentierung, Ausschläge und Hyperkeratosen) und der Schleimhäute (palmare und plantare Dermatitis, Stomatitis, Mucositis) [29]. Auch kann es zu Lungen, Nieren – und Leberfunktionsstörungen kommen, die aber meist, wie oben genannte Symptome, reversibel sind.

Zusätzlich sind bei 5-FU folgende unerwünschte Nebenwirkungen bekannt: akute Kardiotoxizität mit Arrhythmien, Ischämien und Myocardinfarkt, Konjunktivitis, ZNS-Veränderungen (Somnolenz, Verwirrtheit), zerebelläre Veränderungen (Ataxien, Sprachstörungen, Müdigkeit) sowie Palmar - und Plantarveränderungen.

Durch eine zu hohe Dosierung von Folinsäure können Gastrointestinale Störungen auftreten.

Bei der Verabreichung von Capecitabine kann es zu folgenden Symptomen kommen: Ödeme der unteren Extremität, Hand-Fuß-Syndrom, Geschmacksstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Lethargie und Dehydrierung.

Die Gabe von Oxaliplatin kann zu transienten, teilweise auch dauerhaften, Dysästhesien und Parästhesien führen.

## **2 Zielsetzung**

Mit der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv die Effizienz und Verträglichkeit der multimodalen Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die von 1995-2005 in der Klinik für Strahlentherapie der TU München eine adjuvante oder neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten, untersucht.

## **3 Material und Methode**

### **3.1 Gewinnung der Patientendaten**

Es konnten 322 Patienten in die Studie einbezogen werden, deren Daten von August 2006 bis Juni 2007 erhoben wurden.

Es galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

#### **Einschlusskriterien**

- 1) Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms, UICC Stadium 2 oder 3
- 2) Lokalisation 0 – 18 cm ab ano
- 3) Histologie: Adenokarzinom jeden Gradings
- 4) Durchführung einer adjuvanten oder neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Klinik für Strahlentherapie der TU München
- 5) Beginn der Radiochemotherapie zwischen 1/1995 und 12/2005

#### **Ausschlusskriterien**

- 1) Strahlentherapie in palliativer Intention
- 2) Bereits vorhandene Metastasierung zum Therapiezeitpunkt
- 3) Behandlung bei Lokalrezidiv
- 4) Lokale Exzisionsverfahren
- 5) Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben
- 6) Patienten, bei denen keine Operation durchgeführt wurde

Die Ermittlung der Patientenstammdaten erfolgte mit Hilfe des elektronischen Computerarchivs (Lantis, Firma Siemens) der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie. Anhand der Krankenakten wurden die benötigten Daten in eine eigens erstellte passwortgeschützte Accessdatenbank („*Rektum 2005*“) eingegeben, die von einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik programmiert wurde und die Datenschutzrichtlinien des Klinikums Rechts der Isar erfüllt.

Die für die Auswertung von Überleben und lokaler Kontrolle fehlenden Informationen wurden mit Hilfe des Tumorregisters München, sowie der mitbehandelnden Kliniken und Hausärzte ergänzt.

Angaben über akute Nebenwirkungen waren den Krankenblättern und Arztbriefen zu entnehmen, wobei als „akut“ Beschwerden gewertet wurden, die bis zu 3 Monate nach Therapieende auftraten (s. 3.4.1).

Nebenwirkungen, die die Patienten mehr als drei Monate nach Therapieende noch angaben und auf die multimodale Therapie zurückzuführen waren, wurden als chronisch gewertet.

Die chronischen Toxizitäten wurden telefonisch durch eigens angefertigte Fragebögen (s. 3.4.2) erfasst.

## **3.2 Behandlung der Patienten**

### **3.2.1 Operation**

Alle Patienten wurden in München oder Umgebung operiert, zumeist am Klinikum Rechts der Isar oder im Klinikum Bogenhausen.

Angewendet wurde entweder eine hohe bzw. tiefe anteriore Resektion (AR) oder eine abdominoperineale Resektion (APR). Die Vorgehensweise ist detailliert unter 1.6.1 geschildert.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die totale mesorektale Exzision (TME), die in neunziger Jahren bereits als Standard etabliert war, in den beteiligten Kliniken durchgeführt wurde. Genauere Angaben diesbezüglich gingen nicht immer aus den OP-Berichten hervor.

### **3.2.2 Strahlentherapie**

#### **Simulation und Zielvolumen**

Bei jedem Patienten erfolgte vor Bestrahlung eine konventionelle Simulation am Therapiesimulator, der die gleichen geometrischen Abmessungen wie der Linearbeschleuniger hat, jedoch anstelle eines Hochfrequenzbeschleunigers mit einer konventionellen Röntgenröhre ausgestattet ist. Mit dieser Prozedur können die Bestrahlungsfelder durch Orientierung an knöchernen Strukturen individuell am Patienten geplant werden.

Die Einstellung des Patienten bei Bestrahlung in 3 Felder oder 4 Felder (Box) Technik erfolgte in Bauchlage auf dem Lochbrett, wodurch eine bessere Schonung des Dünndarms erzielt wurde.

Das Planungszielvolumen (planning target volume; PTV) setzte sich aus dem Primärtumor mit makroskopisch befallenen Lymphknoten (gross tumor volume;GTV), den vermuteten subklinisch befallenen Lymphknoten (clinical target volume, CTV) sowie einem Sicherheitsabstand zusammen. Dadurch wurden die Primärtumorregion, die pararektalen und präsakralen Lymphbahnen, die internen iliakalen Lymphknoten sowie Teile der externen iliakalen Lymphknoten bestrahlt. Im Falle einer postoperativen Bestrahlung nach abdominoperinealer Resektion wurde die perineale Narbe immer mit ins Bestrahlungsvolumen eingeschlossen.

#### **Planungs-CT und Dosisberechnung**

Nach der Simulation wurde eine Computertomographie des Beckens in identischer Lagerung unter Markierung des Isozentrums (= Ort der höchsten Dosis) durchgeführt

(Planungs-CT). Auf Basis dieser Aufnahme erfolgte die Berechnung und Optimierung der jeweiligen Strahlendosis mit einem speziellen Bestrahlungsplanungssystem (HELAX-TMS, Firma Nucletron).

Die Dosisverschreibung entsprach den ICRU 50- Richtlinien.

### **Umsetzung des Bestrahlungsplans an den Linearbeschleunigern**

Die Anpassung der Bestrahlungsfelder an das Behandlungsvolumen wurde entweder mit individuell konfigurierten Absorbern aus Schwermetall (so genannten „Blöcken“) oder mit Hilfe von in die Strahlengeräte integrierten, individuell verstellbaren Schwermetall-Lamellen („Multi-Leaf-Kollimatoren“) erreicht. Mit Hilfe durch ein Laserpositionierungssystem gesetzte Hautmarkierungen konnte eine korrekte Lagerung der Patienten am Linearbeschleuniger erfolgen. Zusätzlich wurden bei der ersten Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Therapie Feldkontrollaufnahmen (d.h. Röntgenaufnahmen in Bestrahlungsposition mit Hilfe der MeV-Strahlung des Linearbeschleunigers) durchgeführt.

### **Bestrahlungstechnik**

Die Bestrahlung erfolgte am Linearbeschleuniger in 3 Felder bzw 4 Felder-Box Technik. (ein dorsales Feld und zwei laterale Felder bzw. ein ventrales, ein dorsales und zwei laterale Felder).

### **Dosis**

Zur Anwendung kam Photonenstrahlung mit einer Energie von 6 - 15 MeV, die fünfmal wöchentlich (werktags, Montag – Freitag) in Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30,6 bis 50,4 Gy (Median: 45 Gy, Mittelwert: 45,8 Gy) verabreicht wurde. Zum Teil wurde in einer zweiten Serie ein Boost bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 -60 Gy (Median 50,4 Gy) auf das Tumorbett gegeben.

Bei sieben Patienten wurde im Rahmen der damaligen Studienlage intraoperativ eine einmalige Dosis von 10-15 Gy (Median 12Gy) verabreicht.

### **3.2.3 Chemotherapie**

Alle Patienten erhielten simultan zur Bestrahlung eine Chemotherapie. Die Verabreichungsdauer, Dosis und Kombination der Zytostatika folgten Schemata der jeweilig aktuell empfohlenen Leitlinien.



### 3.3 Erfassung der Komorbiditäten

Zur Evaluation von Komorbiditäten wurde der Charlson Index (CI) verwendet. Dieser wurde ursprünglich entwickelt, um das Mortalitätsrisiko in longitudinalen Studien abzuschätzen. Dazu werden 19 chronische kardiovaskuläre, intestinale und metabolische Begleiterkrankungen sowie weitere Neoplasien abgefragt und mit einem Bewertungsindex versehen, dem ein relatives Mortalitätsrisiko zugeordnet ist. Durch Addition dieser kann die 1-Jahres Mortalitätsrate ermittelt werden, welches die durch die Begleiterkrankung erhöhte Wahrscheinlichkeit ausdrückt, im kommenden Jahr zu versterben. So haben Krankheiten mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko einen Bewertungsindex von 1, höher gradige Risiken werden mit 2,3 oder 6 bewertet. Zudem dient der CI als Messinstrument für den prätherapeutischen Allgemeinzustand [16].

Erkrankung	Bewertungsindex	Relatives Mortalitätsrisiko
Herzinfarkt	1	1,2 <1,5
Herzinsuffizienz (NYHA 3/4)	1	
pAVK (3/4)	1	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1	
Demenz	1	
Chronische Lungenerkrankungen	1	
Kollagenosen	1	
Ulkuskrankheit	1	
Leichte Lebererkrankung (Transaminasenerhöhung unterhalb der 2-fachen Norm)	1	
Diabetes mellitus (Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika ohne Endorganschäden)	1	
Hemiplegie	2	1,5 <2,5
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung (Kreatinin $\geq$ 260 $\mu$ m/l)	2	
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2	
Jede (weitere) Tumorerkrankung	2	
Leukämie	2	
Lymphom	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung (Transaminasenerhöhung oberhalb der 2-fachen Norm)	3	2,5 < 3,5
Metastasierter solider Tumor	6	6
AIDS	6	

Tabelle 3: Charlson Index

Zusätzlich wurden weitere Vorerkrankungen, wie Kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE), Chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD), Diabetes mellitus (Dm), Morbus Chron und Colitis ulcerosa, erfasst.

## 3.4 Erfassung der Nebenwirkungen

### 3.4.1 Akut

Für die Klassifikation akuter Nebenwirkungen wurde die aktuelle Version („Common Terminology Criteria for Adverse Events“: CTCAE 3.0) des „Common Toxicity Criteria“ (CTC) aus dem „Cancer Therapy Evaluation Program“ (CTEP) des „National Cancer Institute“ (NCI) zur Hilfe genommen und in leichter Form abgewandelt ([http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_30](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30)).

Zur Graduierung kommen sowohl allgemeine Toxizitätskriterien von Grad 0-5 zur Anwendung, als auch Symptomausprägungen mit entsprechenden Therapien.

#### Allgemeine Toxizitätskriterien:

Grad	Symptomatik
0	Keine
1	Gering, leicht
2	Mäßig, deutlich
3	Stark, ausgeprägt
4	lebensbedrohlich oder mit Behinderung verbunden
5	Nebenwirkung mit tödlichem Ausgang

Tabelle 4: Allgemeine Toxizitätskriterien

#### Allgemeine Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Portinfektion</b>	keine	-	Lokale Infektion, lokale septische Therapie indiziert	Antibiotische oder antifugale Therapie, Interventionelle Radiologie oder operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen, Septischer Schock, Blutdruckabfall, Azidose, Nekrose	Tod
<b>Portthrombose</b>	keine	-	Tiefe Venenthrombose, keine Antikoagulation notwendig	Tiefe Venenthrombose, Antikoagulation notwendig	embolisches Geschehen, Lungenembolie	Tod
<b>Arrhythmien – kardiologische NW</b>	keine	Asymptomatisch, keine Interventionen indiziert	Symptomatisch, nichtdringliche medikamentöse Therapie indiziert	Symptomatisch und unvollständig kontrollierte medikamentöse Therapie, Kontrolle mit Gerät	Lebensbedrohlich, assoziiert mit Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Hypotension, Synkope, kardiogener Schock	Tod
<b>Gewichtsverlust</b>	<= 5%	5 - <10%	10 - <20%, Ernährungstherapie notwendig	>=20%, Ernährung mit Sondenkost bzw Infusionen nötig	-	-

Tabelle 5: Allgemeine Nebenwirkungen

## Nebenwirkungen – Blut

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Anämie</b>	m:14-18 g/dl w:12-16 g/dl	14 bzw 12 -10 g/dl	<10-8 g/dl	<8-6,5 g/dl	<6,5 g/dl	Tod
<b>Leukopenie</b>	9-4 g/l	<4-3 g/l	<3-2 g/l	<2-1 g/l	<1-0 g/l	Tod
<b>Neutropenie</b>	>= 1,9 g/l	<1,9-1,5 g/l	<1,5-1,0 g/l	<1,0-0,5 g/l	<0,5 g/l	Tod
<b>Thrombopenie</b>	150-450 g/l	<150-75 g/l	<75-50 g/l	<50-25 g/l	<25 g/l	Tod

Tabelle 6: Nebenwirkungen Blut

## Nebenwirkungen – Haut

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Dermatitis</b>	keine	geringes Erythem, Epilation, trockene Schuppung, reduzierter Schweiß	mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolysen, mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig	ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolysen (<50% des RT-Feldes), starkes ödem, intensive lokale Therapie nötig	tiefe Ulcera, Hämorrhagie oder Nekrose, OP nötig	-
<b>Palmar/Plantar Veränderungen</b>	keine	geringes Erythem, leichte Dermatitis, kein Schmerz	deutliche Schuppung, Blasen, Blutung, Ödem, Schmerzen, keine Beeinträchtigung der Funktion	Schwere Ulcera mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigung	-	-
<b>Paravasation</b>	keine	geringes Erythem, trockene Schuppung, Atrophie der Cutis/subcutis, leichte Verhärtung, Hyperpigmentierung, leichter Schmerz oder Jucken	deutliches Erythem, fleckig-feuchte Schuppung, moderates Ödem, deutliche Atrophie der Cutis/Subcutis, deutliche Verhärtung und Hyperpigmentierung, keine Funktionseinschränkung, Schmerzen, < 2cm Ulceration, lokale Wundversorgung nötig	feuchte Schuppung, Blutung bei Minimaltrauma, deutliche Verhärtung oder Fixation, intensive Schmerzen, Beeinträchtigung der Funktion, Ulcus > 2 cm, operatives Debridement	Hautnekrose, Ulceration alle Hautschichten, OP nötig	-
<b>Hyperpigmentierung</b>	keine	leicht, lokalisiert	deutlich, generalisiert	-	-	-

Tabelle 7: Nebenwirkungen Haut

## Urogenitale Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Hämaturie</b>	keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	Makrohämaturie mit Gerinnsel, Blasenspülung nötig	Transfusion, Zystektomie nötig	-
<b>Inkontinenz</b>	keine	Stressinkontinenz (Niesen, Lachen)	spontan, Kontrolle aber möglich	unkontrollierter Abgang (ohne Fistel)	-	-
<b>Blasenkrämpfe</b>	keine	symptomatisch, keine Therapie	symptomatisch, medikamentöse Therapie	Schmerzmittel	chirurgische Intervention nötig	-
<b>Harndrang*</b>	keine	minutenlanges Halten möglich	nur sekundenlanges Halten möglich	unkontrollierter Abgang	-	-
<b>Pollakisurie**</b>	<= 5x/d, < 4 stdl	6-8x/d, 2-3 stdl	9-11x/d, bis 2 stdl	>12x/d, 1x/h Katheter notwendig	-	-

<b>Algurie**</b>	keine	gelegentlich oder geringe Schmerzen, keine Therapie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Spasmolytika, Analgetika) kontrollierbar	starke Schmerzen, trotz Medikamenten Schmerzpersistenz	-	-
<b>Nykturie*</b>	keine	<3x/Nacht oder >4-stündlich	3-6x/Nacht oder 2-3-stündlich	>6x/Nacht oder 1-2-stündlich	-	-
<b>Impotenz</b>	normal	Erektion gestört, Verkehr möglich	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich	Keine Erektion und kein Verkehr möglich	-	-
<b>Kolpitis**</b>	keine	gelegentlicher Juckreiz, geringer Ausfluss	lokale Therapie mit Externa ausreichend, Schmerzmedikation WHO 1, tgl. Juckreiz, brennen, Ausfluss, geringe Blutbeimengung	Schmerzmedikation WH= 2-3, medikamentös nicht beherrschbare Symptome, erheblicher Ausfluss, Blutung	lebensbedrohliche Infektion	Tod

\*keine CTCAE Graduierung bekannt, anwendungsorientierte Einteilung

\*\*anwendungsorientierte Einteilung

Tabelle 8: Nebenwirkungen urogenital

### Nebenwirkungen – gastrointestinal

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Übelkeit</b>	-	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung, Unterernährung, parenterale Ernährung < 24 h	Inadäquate Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit, parenterale Ernährung > 24h	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Erbrechen</b>	-	1x/d	2.-5x/d	>=6x/d, parenterale Ernährung >24h	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Inappetenz</b>	-	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, supplementäre Nahrung indiziert	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme mit signifikanten Gewichtsverlust, i.v. oder Sondennahrung	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Mukositis</b>	-	minimale Symptome, keine Auswirkung auf die Funktion	Symptome mit Änderung der Ernährung aber ohne Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwere Symptome, Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, Einschränkung der Aktivitäten des täglich Lebens	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Darmblutung</b>	-	Hämoccult +	makroskopisch sichtbar	lokale Therapiepflicht	Transfusion, OP nötig	-
<b>Proktitis</b>	-	leichte Proktitisbeschwerden*	mäßige Krämpfe, Schmerzen ohne Medikamentenbedarf	starke Krämpfe, Schmerzen mit Medikamentenbedarf	-	-
<b>Stuhlinkontinenz</b>	-	Stressinkontinenz	spontan, Kontrolle möglich	unkontrolliert	-	-
<b>Stuhldrang*</b>	-	minutenbereich	sekundenbereich	unkontrollierter Abgang	-	-

<b>Diarrhö</b>	-	Anstieg der Stuhlfrequenz um < 4 Stühle, geringer Anstieg der Stoma-Stuhlmenge	Anstieg der Stuhlfrequenz um 4-6 Stühle, mäßiger Anstieg der Stoma-Stuhlmenge, keine Auswirkungen auf Aktivitäten des tgl. Lebens	Anstieg der Stuhlfrequenz um >= 7, Inkontinenz, starker anstieg der Stoma-Stuhlmenge, Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens, Hospitalisierung, parenterale Flüssigkeit	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>abdominelle Schmerzen</b>	-	leichte Schmerzen ohne Auswirkung auf die Funktion	mäßige Schmerzen, medikamentöse Therapie, keine Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens	Starke Schmerzen, medikamentöse Therapie, Auswirkungen auf das tgl. Leben	„Disabling“	-

\*keine CTCAE Graduierung bekannt, anwendungsorientierte Einteilung

*Tabelle 9: Nebenwirkungen gastrointestinal*

### 3.4.2 Chronisch

Die chronischen Nebenwirkungen wurden mit Hilfe des „RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema“ der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) und der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) erhoben. Alle Symptome beziehen sich auf den Monat vor Befragung.

#### Chronische Nebenwirkungen - urogenital

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Hämaturie</b>	keine	Mikrohämaturie	intermittierende Makrohämaturie	persistierende Makrohämaturie mit Transfusionen oder artifizieller Harnableitung	hämorrhagische Zystitis; Transfusion, Zystektomie nötig	-
<b>Inkontinenz*</b>	keine	(nicht definiert)	Stressinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln, Vorlagen/d <=2	unkontrollierter Abgang > 2 Windeln/d	-	-
<b>Blasenkrämpfe*</b>	keine	symptomatisch, keine Therapie	symptomatisch, medikamentöse Therapie	Schmerzmittel	chirurgische Intervention nötig	-
<b>Harndrang*</b>	keine	minutenlanges Halten möglich	nur sekundenlanges Halten möglich	unkontrollierter Abgang	-	-
<b>Pollakisurie**</b>	<= 5x/d, < 4 stdl.	6-8x/d, 2-3 stdl.	9-11x/d, bis 2 stdl.	>12x/d, 1x/h Katheter notwendig	-	-
<b>Algurie**</b>	keine	gelegentlich oder geringe Schmerzen, keine Therapie	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Spasmolytika, Analgetika) kontrollierbar	starke Schmerzen, trotz Medikamente Schmerzpersistenz	-	-
<b>Nykturie*</b>	keine	<3x/Nacht oder >4- stdl.	3-6x/Nacht oder 2-3-stdl.	>6x/Nacht oder 1-2 stdl.	-	-
<b>Impotenz*</b>	normal	Erektion gestört, Verkehr möglich	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich	Keine Erektion und kein Verkehr möglich	-	-
<b>vaginale Trockenheit</b>	keine	mild	Verkehr gestört, Dyspareunie, Therapie indiziert	-	-	-
<b>vaginale Stenose</b>	keine	Vagina verengt oder verkürzt, keine Funktionseinschränkung	Vagina verengt oder verkürzt, Funktionseinschränkung	komplette Obliteration, chirurgisch nicht korrigierbar	I-	T-

\*keine CTCAE Graduierung bekannt, anwendungsorientierte Einteilung

\*\*anwendungsorientierte Einteilung

Tabelle 10: Chronische urogenitale Nebenwirkungen

## Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4	5
<b>Übelkeit*</b>	-	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung, Unterernährung, keine parenterale Ernährung	Inadäquate Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit, parenterale Ernährung	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Erbrechen*</b>	-	1x/d Paspertin ausreichend	2.-5x/d, 5-HT3-Antagonisten ausreichend	>=6/d, parenterale Ernährung >24h, 5-HT3-Antagonisten nicht ausreichend	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Inappetenz*</b>	-	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust,, supplementäre Nahrung indiziert	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme mit signifikanten Gewichtsverlust, i.v. oder Sondennahrung	lebensbedrohliche Konsequenzen	Tod
<b>Darmblutung**</b>	-	Blut im Stuhl (leicht)	Blut im Stuhl deutlich	stark: wiederholte Koagulation (>2x), Transfusion, lokale Umstechung nötig	lebensbedrohliche Blutung, OP nötig	-
<b>Proktitis**</b>	-	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch, vereinzelte Teleangiektasien, etwas Schleim	mäßige Symptome (>2x/d Schleim), Therapeutika, keine Analgetika, chronisch großflächige Teleangiektasien	starke Symptome, Therapeutika, auch Analgetika	Verschluss, Perforation, Nekrose, schwerstes Krankheitsbild, stationärer Aufenthalt, ständiger unkontrollierter Schleimabgang, Anus präter nötig, Analgetika (WHO 2-3)-	-
<b>Stuhlinkontinenz*</b>	-	(nicht definiert)	Stressinkontinenz, Dranginkontinenz, Stuhlverschmierung	unkontrolliert	-	-
<b>Stuhldrang*</b>	-	minutenbereich	sekundenbereich	unkontrollierter Abgang	-	-
<b>Diarrhö**</b>	-	3-4x/d Stuhl	5-6x/d, nächtlich, Krämpfe	7-8x/d, Inkontinenz, schwere Krämpfe	-	-
<b>abdominelle Schmerzen</b>	-	leichte Schmerzen ohne Auswirkung auf die Funktion	mäßige Schmerzen, medikamentöse Therapie, keine Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens	Starke Schmerzen, , medikamentöse Therapie, Auswirkungen auf das tgl. Leben	„Disabling“	-

\*keine CTCAE Graduierung bekannt, anwendungsorientierte Einteilung

\*\*anwendungsorientierte Einteilung

Tabelle 11: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen

Ergänzend zu den Graduierungen des RTOG wurden detaillierte Symptomausprägungen und deren Häufigkeit mit den entsprechenden Therapien erfragt.

Toxische Wirkungen auf das Rektum wurden mit dem selbst erstellten „**Rektalen Toxizitätsscore**“ (RTox) [22] erfasst.

Häufigkeit	nie	selten (<1x/Monat)	gelegentlich (1x/Monat-<1x/Woche)	öfters (1x/Woche-<1x/d)	immer (>=1x/d)
<b>Blut im Stuhl</b>	0	1	2	3	4
<b>Schleim im Stuhl</b>	0	1	2	3	4
<b>Schmerzen beim Stuhlgang</b>	0	1	2	3	4
<b>Schmerzhafte Bauchkrämpfe</b>	0	1	2	3	4
<b>Blähungen</b>	0	1	2	3	4
<b>Durchfall</b>	0	1	2	3	4
<b>Stuhldrang</b>	0	1	2	3	4
<b>Medikamente zur Stuhlregulierung</b>	0	1	2	3	4

*Tabelle 12: Rektaler Toxizitätsscore (RTox)*

Der RTox (0-32 Punkte) wird aus der Summe der einzelnen Antworten gebildet

Die fäkale Kontinenz wurde mit dem **Jorge-Wexner-Score** (JWS) erfasst [28]:

Häufigkeit	nie	selten (<1x/Monat)	gelegentlich (1x/Monat-<1x/Woche)	öfters (1x/Woche-<1x/d)	immer (>= 1x/d)
<b>Inkontinenz für festen Stuhl</b>	0	1	2	3	4
<b>Inkontinenz für flüssigen Stuhl</b>	0	1	2	3	4
<b>Inkontinenz für Luft/Flatus</b>	0	1	2	3	4
<b>Vorlagen</b>	0	1	2	3	4
<b>Änderung des Lebensstils</b>	0	1	2	3	4

*Tabelle 13: Jorge-Wexner-Score (JWS)*

Die Berechnung des Scores (0-20 Punkte) erfolgt analog zum RTox. Zusätzlich wurde erfragt, ob eine Verzögerung der Defäkation um mehr als 15 min möglich wäre und ob eine Medikamenteneinnahme nötig ist.

Mit dem 4 Symptome erfassenden selbst erstellten **Harninkontinenzscore** (HIS) wurde die Häufigkeit urologischer Nebenwirkungen bewertet.

Häufigkeit	nie	selten (<1x/Monat)	gelegentlich (1x/Monat-<1x/Woche)	öfters (1x/Woche-<1x/d)	immer (>= 1x/d)
<b>Nachträufeln nach dem Wasserlassen</b>	0	1	2	3	4
<b>Inkontinenz</b>	0	1	2	3	4
<b>Vorlagen</b>	0	1	2	3	4
<b>Änderung des Lebensstils</b>	0	1	2	3	4

*Tabelle 14: Harninkontinenzscore (HIS)*



Der Score (0-16 Punkte) ergibt sich als Summe der einzelnen Antworten analog zu o. g. Scores.

Der Botherscore erfasst die Beeinträchtigung durch die o. g. Symptome im Alltag.

Frage	überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
Wie sehr waren Sie durch die Veränderung der Stuhlgewohnheiten beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr waren Sie durch die Blutabgänge aus dem Enddarm beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr waren Sie durch die Stuhlinkontinenz beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr waren Sie durch die Beschwerden beim Wasserlassen beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr waren Sie durch Harninkontinenz beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr waren Sie durch die Einschränkungen der sexuellen Aktivität beeinträchtigt?	0	1	2	3	4
Wie sehr machen Ihnen die Behandlung oder die Nebenwirkungen der Behandlung jetzt noch zu schaffen?	0	1	2	3	4

*Tabelle 15: Botherscore*

## **3.5 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $P \leq 5\%$  angenommen.

### **3.5.1 Häufigkeiten**

Für die Beschreibung des Patientengutes sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen wurden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie die Prozentzahl bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv angegeben. Zur Analyse der Zeiten wurde der Median, das arrymethrische Mittel sowie Minimum und Maximum errechnet.

### **3.5.2 Nichtparametrische Tests**

Nichtparametrische Tests wurden zur Analyse von Einflüssen auf akute und chronische Nebenwirkungen verwendet, da dabei keine Bedingung an eine Normalverteilung gestellt wird. Der Mann-Whitney-U-Test kam bei zwei unverbundenen Stichproben zum Einsatz, wie Therapieindikation, Vorerkrankungen oder Geschlecht. Waren drei oder mehr unverbundene Stichproben zu vergleichen, wie bei Alter, Charlson-Index-Score oder Tumorlokalisierung, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

### **3.5.3 Multiple lineare Regression**

Die multiple lineare Regression wurde angewendet, um eventuelle Risikofaktoren für das Auftreten eines Symptoms zu identifizieren. Dabei wird nach linearen Zusammenhängen zwischen einem Symptom und mehreren möglichen Einflüssen gesucht. Das Symptom stellt dabei eine abhängige Variable da, während die jeweiligen Einflüsse unabhängig zu werten sind.

### **3.5.4 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse**

Zur Überlebenszeitanalyse sowie zur Berechnung des lokalrezidivfreien und des krankheitsspezifischen Überlebens wurde die Methode nach Kaplan und Meier verwendet [31]. Die jeweiligen Zeiten wurden ab dem Datum der pathohistologischen Untersuchung des Probebiopsats berechnet. Die Bestimmung des Signifikanzniveaus bei Vergleichen unterschiedlicher Subpopulationen erfolgte mit dem log rank Test.

Für die Untersuchung von Einflüssen auf die einzelnen Überlebenszeiten wurde die Cox-Regressionsanalyse angewandt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientengut

#### 4.1.1 Allgemein, Alters- und Geschlechtsverteilung

322 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. 234 waren neoadjuvant behandelt, 88 adjuvant. Das Alter zum Therapiezeitpunkt lag zwischen 27 und 86 Jahren mit einem Mittelwert von 61,8 Jahren und einem Median von 62 Jahren.

207 Patienten waren männlich, 115 weiblich.

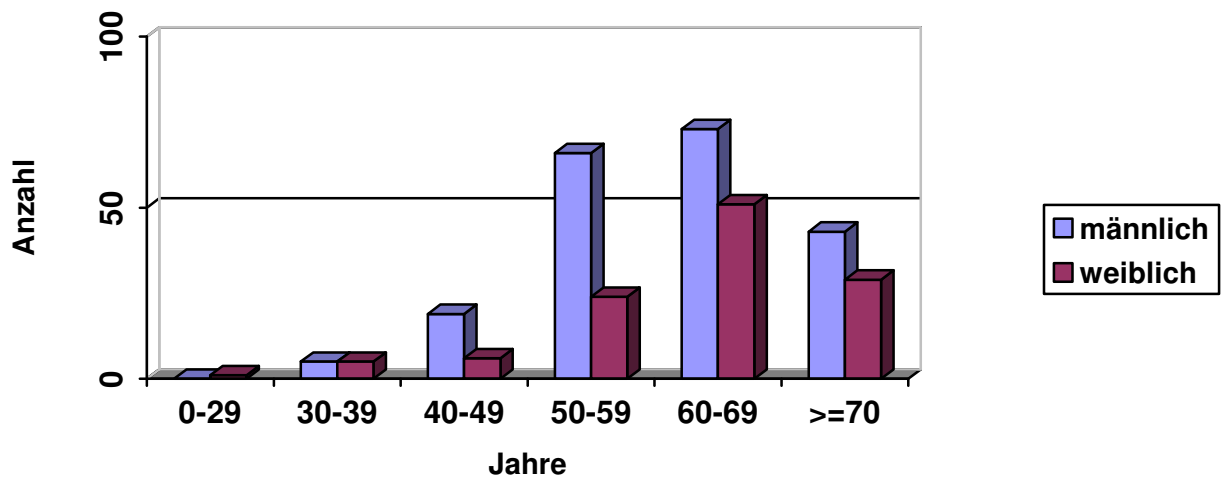


Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

#### 4.1.2 Tumorstadium, -grading und -lokalisation

Die prätherapeutischen cT und cN Stadien der adjuvanten Patienten waren aufgrund der retrospektiven Datenerhebung meist nicht mehr ermittelbar. Die postoperativen Stadien der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Patienten sind in 4.1.5.gegenübergestellt.

#### uT/pT

- prätherapeutisches endosonographisch diagnostiziertes Tumorstadium der neoadjuvant behandelten Patienten

Tumorstadium	Anzahl der Patienten	prozentuale Häufigkeit
uT 1	2	0,9%
uT 2	8	3,4%
uT 3	205	87,6%
uT 4	19	8,1%

Tabelle 16: uT-Stadium neoadjuvanter Patienten

Bei den Patienten mit uT 1 oder 2 bestand dringender Verdacht auf eine N1 oder N2 Situation, womit ein UICC Stadium 3 vorlag.

- postoperatives Tumorstadium adjuvant behandelter Patienten

<b>Tumorstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
pT 1	4	4,5%
pT 2	9	10,2%
pT 3	68	77,3%
pT 4	7	8,0%

*Tabelle 17: pT-Stadium adjuvanter Patienten*

Bei den Patienten mit pT 1 oder pT 2 Stadium waren die entnommenen Lymphknoten positiv, wodurch eine Indikation zur adjuvanten RT gestellt wurde.

- postoperatives Tumorstadium aller Patienten

<b>Tumorstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
pT0	43	13,4%
pT 1	19	5,9%
pT 2	64	19,9%
pT 3	177	55,0%
pT 4	19	5,9%

*Tabelle 18: pT-Stadium aller Patienten*

Patienten mit pT 1 oder 2 hatten eine cN 1 oder 2 Situation und damit UICC Stadium 3.

### **cN/pN**

- prätherapeutischer Nodalstatus der neoadjuvant behandelten Patienten

<b>Lymphknotenstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
cN 0	50	21,4%
cN X	107	45,7%
cN 1	77	32,9%

*Tabelle 19: cN-Stadium neoadjuvanter Patienten*

- postoperativ pathologisch gesichertes Lymphknotenstadium adjuvant behandelter Patienten

<b>Lymphknotenstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
pN0	28	31,8%
pN1	39	44,3%
pN2	21	23,9%

*Tabelle 20: pN-Stadium adjuvanter Patienten*

- postoperativ pathologisch gesichertes Lymphknotenstadium aller Patienten

<b>Lymphknotenstadium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
pN0	190	59,0%
pN1	86	26,7%
pN2	46	14,3%

*Tabelle 21: pN-Stadium aller Patienten*

## **G**

Das postoperative histologische Grading verteilte sich wie folgt

<b>Tumorgrading</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
G 1	5	1,6%
G 2	191	59,3%
G 3	82	25,5%
G 4	1	0,3%

*Tabelle 22: G-Stadium aller Patienten*

In 43 (13,4%) Fällen ist kein G Status bekannt, entweder weil es Mitte der 90iger noch nicht zu den pathologischen Standarduntersuchungen gehörte oder weil posttherapeutisch eine vollständige Remission erzielt wurde.

## **c/pM**

- bei den neoadjuvant behandelten Patienten waren zu Therapiebeginn keine Metastasen bekannt
- bei 3 adjuvant behandelten Patienten waren zuvor intraoperativ Metastasen festgestellt worden. Diese konnten aber reseziert werden, sodass bei den Patienten zu Beginn der adjuvanten Therapie keine Metastasen bekannt waren

## **pR**

<b>Resektionstatus</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
pR 0	305	94,7%
pR 1	10	3,1%
pR 2	7	2,2%

*Tabelle 23: pR-Stadium aller Patienten*

## **Tumorlokalisation**

<b>Lokalisation ab ano</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>prozentuale Häufigkeit</b>
0 - 5 cm	103	32,0%
5,01 – 10 cm	152	47,2%
> 10 cm	67	20,8%

*Tabelle 24: Tumorlokalisation ab ano*

Dieser Einteilung liegen die chirurgischen Therapieoptionen zugrunde: Bei Tumoren bis 5 cm ab ano werden sehr häufig Rektumamputationen durchgeführt.

#### 4.1.3 Begleiterkrankungen

Zur Evaluation von Komorbiditäten wurde der Charlson Index (CI) verwendet (s.3.2) und 3 Patientengruppen gebildet:

<b>CIS</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
0	keine relevanten Begleiterkrankungen, normales Mortalitätsrisiko	219 (68%)
1-3	1,2 bis 3,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko	94 (29%)
>3	> 6-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko	9 (3%)

*Tabelle 25: CI-Score*

Zusätzlich wurde das Vorliegen folgender Vorerkrankungen einzeln erfasst:

<b>Vorerkrankung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozent</b>
keine	193	59,9%
Kardiovaskuläre Erkrankung	80	24,8%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	12	3,7%
Diabetes mellitus	31	9,6%
Morbus Chron	3	0,9%
Colitis ulcerosa	3	0,9%

*Tabelle 26: Vorerkrankungen*

#### 4.1.4 Therapie

Die Therapie bestand bei allen 322 Patienten in Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie in kurativer Intension. Eine Gegenüberstellung der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Patientengruppe findet sich unter 4.1.5.

##### 4.1.4.1 Strahlentherapie

###### Dosis

Bei 221 Patienten (68,6%) lag die Gesamtdosis bei  $\leq 45$  Gy, bei 101 (31,4%) bei  $>45$  Gy. Der Mittelwert lag bei 45,7 Gy, der Median bei 45,0 Gy

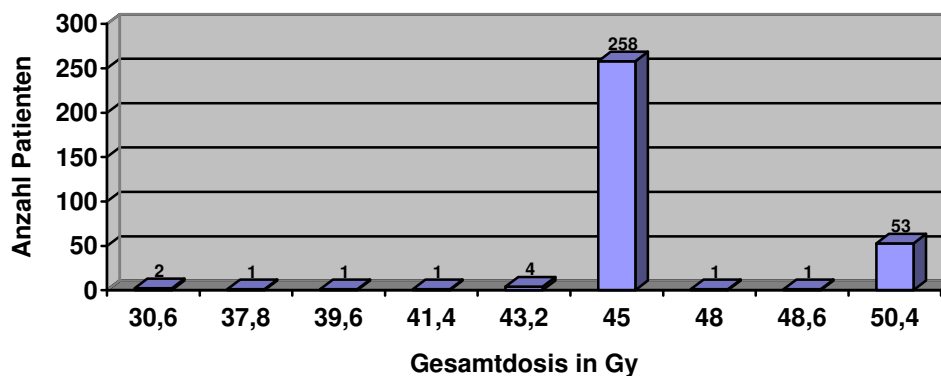


Abbildung 2: Gesamtdosis

Bei 39 dieser Patienten wurde in einer zweiten Serie ein Boost bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 – 59,4 Gy (Mittelwert: 51,3; Median: 50,4 Gy) auf das Tumorbett gegeben.

Sieben Patienten erhielten intraoperativ einmalig eine Dosis von 10,0 Gy (3 Patienten), 12,0 Gy (ein Patient) oder 15,0 Gy (3 Patienten). Die Gesamtdosis in dieser Patientengruppe war 55 - 60 Gy (Median 57,0 Gy, Mittelwert 57, 4 Gy)

Die verabreichte Gesamtdosis inklusive Boostdosis (ohne Patienten mit IORT) stellt sich in nachfolgendem Diagramm dar (Median: 45 Gy, Mittelwert: 46,6 Gy).

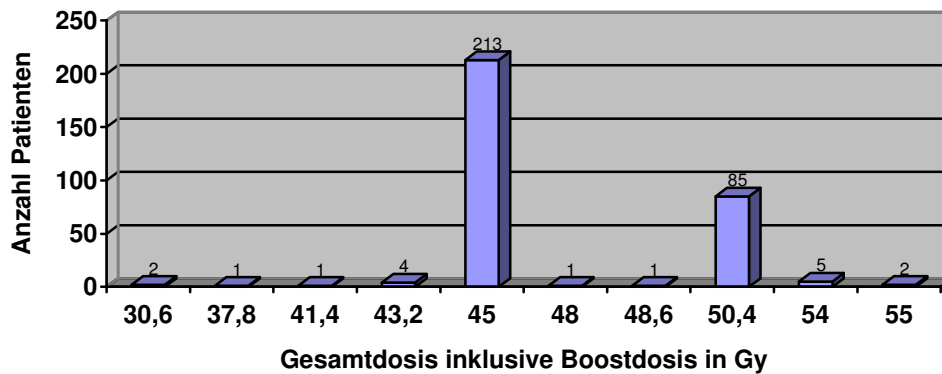


Abbildung 3: Gesamtdosis inklusive Boost

221 Patienten (68,6%) erhielten damit eine Gesamtdosis 45,0 Gy oder weniger, bei 101 Patienten (31,4%) lag sie über 45,0 Gy (inklusive Patienten mit IORT).

### Therapiedauer

Der Behandlungszeitraum bewegte sich zwischen 22 und 47 Tagen. (Mittelwert 36,3, Median 36 Tage). Bei 3 Patienten (0,9%) fand eine therapiebedingte 2-7-tägige Bestrahlungspause statt.

Dauer der Pause	Dosis bei Pause in Gy	Grund
5 Tage	28,8	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
6 Tage	nicht dokumentiert	Übelkeit, Tenesemen
7 Tage	28,8	Epitheliolysen des äußeren Genitale

Tabelle 27: Therapiedauer

In 13 Fällen wurde die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen (im Median bei 43,2 Gy).

Dosis bei Abbruch in Gy	Geplante Dosis in Gy	Grund für Abbruch
30,6	50,4	Ileus, Fieber
30,6	45	toxische Colitis
32,4	50,4	Proktitis, Diarrhö
37,8	45	radiogene Proktitis
39,6	45	individuelle 5-FU Toxizität
41,4	45	Diarrhö, Fieber
43,2	50,4	Diarrhö
43,2	50,4	Diarrhö
43,2	45	Müdigkeit, Diarrhö
45	50,4	Diarrhö, Proktitis
45	50,4	Wunsch des Patienten
48,6	50,4	Bridenileus
48,6	50,4	organisatorisch, letzte RT vor Weihnachtsfeiertagen nicht mehr erhalten

Tabelle 28: Therapieabbruch



#### 4.1.4.2 Operation

Alle Patienten wurden operiert. Die Operation fand bei den neoadjuvant behandelten Patienten im Mittel 5,2 Wochen (Median: 4 Wochen (0-20 Wochen)) nach Radiotherapieende statt. Adjuvant behandelte Patienten wurden im Schnitt 12 Wochen vor Bestrahlungsbeginn operiert (Median = 12,0 (4-28) Wochen).

Der chirurgische Eingriff wurde meist am Klinikum rechts der Isar (182, 56,5%) und am Klinikum München Bogenhausen (80, 24,8%) vorgenommen, 60 (18,6%) Patienten sind in weiteren Kliniken, zumeist in Ebersberg, Garmisch-Partenkirchen und Neuperlach, oder in privaten Häusern, wie Rinecker Klinik und Klinik Dr. Schreiber, operiert worden.

Folgende Operationstechniken kamen zur Anwendung:

Methoden	Anzahl der Patienten
Hohe anteriore Resektion	11 (3,4%)
Tiefe anteriore Resektion	215 (66,8%)
Abdominoperineale Amputation nach Miles (APR)	96 (29,8%)

Tabelle 29: OP-Methode

#### 4.1.4.3 Chemotherapie

Die Patienten, die neoadjuvant (n=234) behandelt wurden, erhielten folgende Chemotherapeutika:

Chemotherapie	Anzahl der Patienten
5-FU kontinuierlich	207 (88,5%)
5-FU Bolus + Leucovorin	15 (6,4%)
Capecitabin	5 (2,1%)
Capecitabin + Oxaliplatin	7 (3,0%)

Tabelle 30: Chemotherapie neoadjuvanter Patienten

Die Applikation erfolgte intravenös entweder als (kontinuierliche) Infusion via Portsystem und Baxterpumpe oder als Bolus über den gesamten Zeitraum der Bestrahlung. Capecitabine wurden oral verabreicht.

Adjuvanten Patienten (n=88) wurden folgende Chemotherapeutika verabreicht:

Chemotherapie	Anzahl der Patienten
5-FU	79 (89,8%)
5-FU + Leucovorin	7 (8,0%)
5-FU + Oxaliplatin	2 (2,3%)

Tabelle 31: Chemotherapie adjuvanter Patienten

20 Patienten erhielten 5-Fu kontinuierlich als Infusion während des gesamten Zeitraums der Strahlentherapie. Bei 59 Patienten wurde das NCI-Schemata angewandt, das bei 7 um Leucovorin ergänzt wurde.

#### **4.1.5 Adjuvant versus Neoadjuvant**

234 Patienten wurden in neoadjuvanter Intension bestrahlt, 88 in adjuvanter. Der Zeitpunkt der Radiochemotherapie, also ob prä- oder postoperativ, richtete sich dabei im Klinikum Rechts der Isar nach den jeweiligen Studienprotokollen, in den anderen Kliniken nach der aktuellen Leitlinie.

Die Indikation für eine multimodale Therapie war durch die UICC-Stadium II bzw. III-Situation gegeben (s.1.5 und 1.6).

Folgende Tabelle (Tabelle 32) stellt die beiden Patientengruppen hinsichtlich der unter 4.1.1 - 4 behandelten Punkte gegenüber.

<b>Merkmal</b>	<b>Neoadjuvant</b>	<b>Adjuvant</b>
<b>Anzahl</b>	234	88
<b>Alter bei RT im Median</b>	62 (27-86)	62 (30-76)
<b>Geschlecht: -Männer</b>	161 (69%)	46 (52%)
<b>-Frauen</b>	73 (31%)	42 (48%)
<b>medianes FU nach Histologie in Monaten</b>	57,0 (2-134)	50 (6-148)
<b>pT-0</b>	43 (18%)	0
<b>-1</b>	15 (6%)	4 (5%)
<b>-2</b>	55 (24%)	9 (10%)
<b>-3</b>	109 (47%)	68 (77%)
<b>-4</b>	12 (5%)	7 (8%)
<b>pN-0</b>	162 (69%)	28 (32%)
<b>-1</b>	47 (20%)	39 (44%)
<b>-2</b>	25 (11%)	21 (24%)
<b>G-1</b>	1 (0,4%)	4 (5%)
<b>-2</b>	133 (57%)	58 (66%)
<b>-3</b>	58 (25%)	24 (27%)
<b>-4</b>	0	1 (1%)
<b>nicht bekannt/ermittelbar</b>	42 (18%)	1 (1%)
<b>pR-0</b>	220 (94%)	85 (97%)
<b>-1</b>	7 (3%)	3 (3%)
<b>-2</b>	7 (3%)	0
<b>Lokalisation ab ano:</b>		
<b>0-5 cm</b>	85 (36%)	18 (20%)
<b>5,01-10 cm</b>	116 (50%)	36 (41%)
<b>&gt; 10 cm</b>	33 (14%)	34 (39%)
<b>CI-Score:-0</b>	163 (70%)	56 (64%)
<b>1-3</b>	64 (27%)	30 (34%)
<b>&gt;3</b>	7 (3%)	2 (2%)
<b>KVE-ja</b>	62 (26%)	18 (20%)
<b>-nein</b>	172 (74%)	70 (80%)
<b>Dm-ja</b>	22 (9%)	9 (10%)
<b>-nein</b>	212 (91%)	79 (90%)
<b>COPD-ja</b>	7 (3%)	5 (6%)
<b>-nein</b>	227 (97%)	83 (94%)
<b>Morbus Chron-ja</b>	2 (1%)	1 (1%)
<b>-nein</b>	232 (99%)	87 (99%)
<b>Colitis Ulcerosa-ja</b>	2 (1%)	1 (1%)
<b>-nein</b>	232 (99%)	87 (99%)
<b>Gesamtdosis im Median</b>	45,0 (30,6-60,0) Gy	50,4 (30,6-59,4) Gy
<b>Gesamtdosis &lt;= 45 Gy</b>	213 (91%)	8 (9%)
<b>&gt; 45 Gy</b>	21 (9%)	80 (91%)
<b>Boost erhalten</b>	12 (5%)	27 (31%)
<b>Boostdosis - Median</b>	5,4 Gy	5,4 (5,4–9,4) Gy
<b>OP-Methode:</b>		
<b>hohe anteriore Resektion</b>	8 (3%)	3 (3%)
<b>tiefe anteriore Resektion</b>	151 (65%)	64 (73%)
<b>OP nach Miles</b>	75 (32%)	21 (24%)

Tabelle 32: Neoadjuvant vs. Adjuvant

## **4.2 Nachbeobachtungszeit**

Die Nachbeobachtungszeit aller 322 Patienten variierte zwischen 2 und 144 Monaten nach Ende der Strahlentherapie (Median: 54 Monaten, Mittelwert: 56,0 Monaten), bzw. zwischen 2 und 148 Monaten nach Histologiedatum (Median: 56 Monaten, Mittelwert: 58,6 Monaten)

## **4.3 Remission**

Von den 234 neoadjuvant therapierten Patienten erreichten 42 nach Ende der Radiochemotherapie eine pathologisch komplette Remission (pT=0, pN=0, pM=0). Dies entspricht einer Remissionsrate von 17,9%.

Die Klinik an der die Operation durchgeführt wurde spielte dabei keine signifikante Rolle.

## 4.4 Lokalrezidivrate

Bei 23 (7,1%) der 322 Patienten trat ein histologisch nachgewiesenes Lokalrezidiv auf. Bis zum Auftreten vergingen im median 34,0 Monate (7-108 Monate; Mittelwert: 38,9 Monate). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren ein Lokalrezidiv zu entwickeln lag bei 8,3% (neoadjuvant: 7,6%, adjuvant: 9,2%).

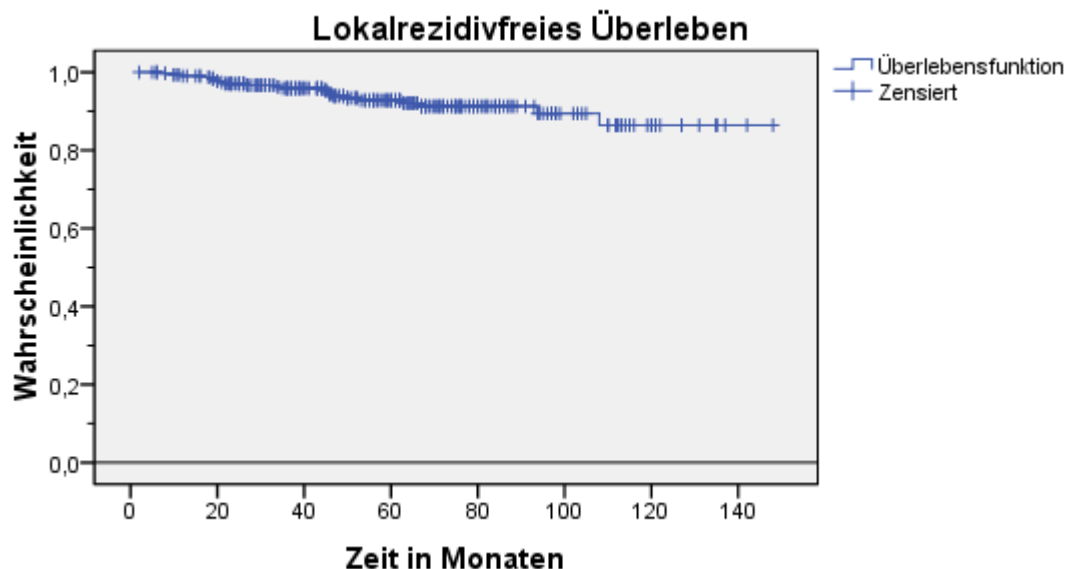


Abbildung 4: Lokalrezidivfreies Überleben

Einen signifikanten Einfluss hatte der Resektionsstatus:

Resektionsstatus	Lokalrezidive	p-Wert
R0 n=305	20 (6,6%)	0,010
R1 n=10	2 (20%)	
R2 n=7	1 (14,3%)	

Tabelle 33: Resektionsstatus und Lokalrezidivrate

Der Zeitpunkt der Strahlentherapie spielte keine signifikante Rolle hinsichtlich der Lokalrezidivrate (6,4% neoadjuvant vs. 8,0% adjuvant;  $p=0.625$ ).

Bei Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, postoperatives T-, N und G – Stadium, sowie Ort der OP verhielt es sich ebenso.

## 4.5 Fernmetastasierung

Von den 322 Patienten entwickelten 82 (25,5%) Fernmetastasen. Der Zeitraum bis zum Auftreten der Fernmetastasen betrug zwischen 2 - 109 Monate (Median: 17 Monate, Mittelwert: 24,7 Monate). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5-Jahren Fernmetastasen zu entwickeln lag bei 27,1% (neoadjuvant: 24,5%, adjuvant: 33,5%)

Die am häufigsten betroffenen Organe waren Leber (63,9%, 53 Patienten) und Lunge (48,2%, 40 Patienten) und Gehirn (10,8%, 9 Patienten). Ossäre Filiae traten bei 12 Patienten (14,5%) auf.

Einen hochsignifikanten Einfluss hatten das pT-Stadium, das pN-Stadium sowie das pR-Stadium. Dabei galt, je höher das jeweilige Stadium, desto wahrscheinlicher war das Auftreten von Fernmetastasen.

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>p-Wert</b>
T-Stadium	n=43 2 (4,7%)	n=19 0	n=64 17(26,7%)	n=177 55(13,1%)	n=19 8 (42,1%)	<0,001
N-Stadium	n=190 27(14,2%)	n=86 27(31,4%)	n=46 28(60,1%)			<0,001
R-Stadium	n=304 71(23,4%)	n=10 5(50,0%)	n=7 6(85,7%)			<0,001

*Tabelle 34: Fernmetastasen und pT-, pN- und pR-Stadium*

Keinen Einfluss zeigte die Tumorlokalisierung ab ano, die Therapieindikation, Alter und Geschlecht sowie das Tumorgrading.

Die Cox-Regressionsanalyse ergab, dass bei Patienten mit pN1 bzw. pN2 ( $p=0,000$ ) oder R1 bzw. R2 Resektion ( $p=0,001$ ) oder tiefem Tumorsitz ( $p=0,039$ ) häufiger Fernmetastasen auftraten. Auch die Höhe des pT Stadiums hatte einen signifikanten Einfluss ( $p=0,004$ ). Die Therapieindikation (neoadjuvant vs. adjuvant) spielte auch hier keine Rolle.

## 4.6 Überleben

### 4.6.1 Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 84 der 322 Patienten verstorben (26,1%).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 75,7%.

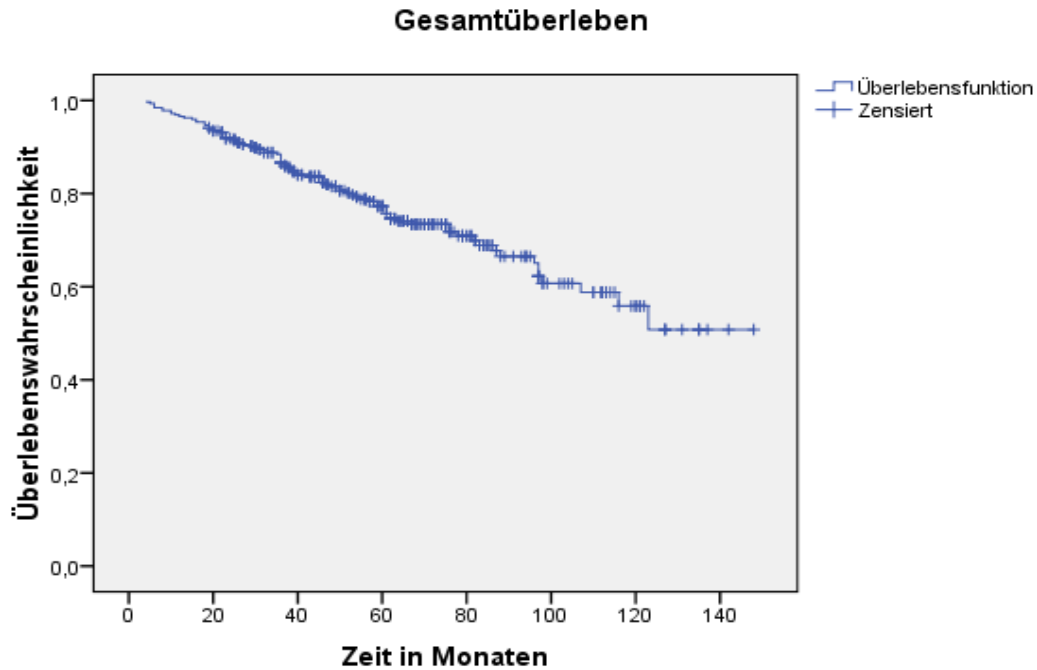


Abbildung 5: Gesamtüberleben

#### 4.6.2 Krankheitsspezifisches Überleben

65 Patienten verstarben aufgrund des Rektumkarzinoms (20,2 %). Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von fünf Jahren nicht an den Folgen der Erkrankung zu versterben betrug 80,9%.

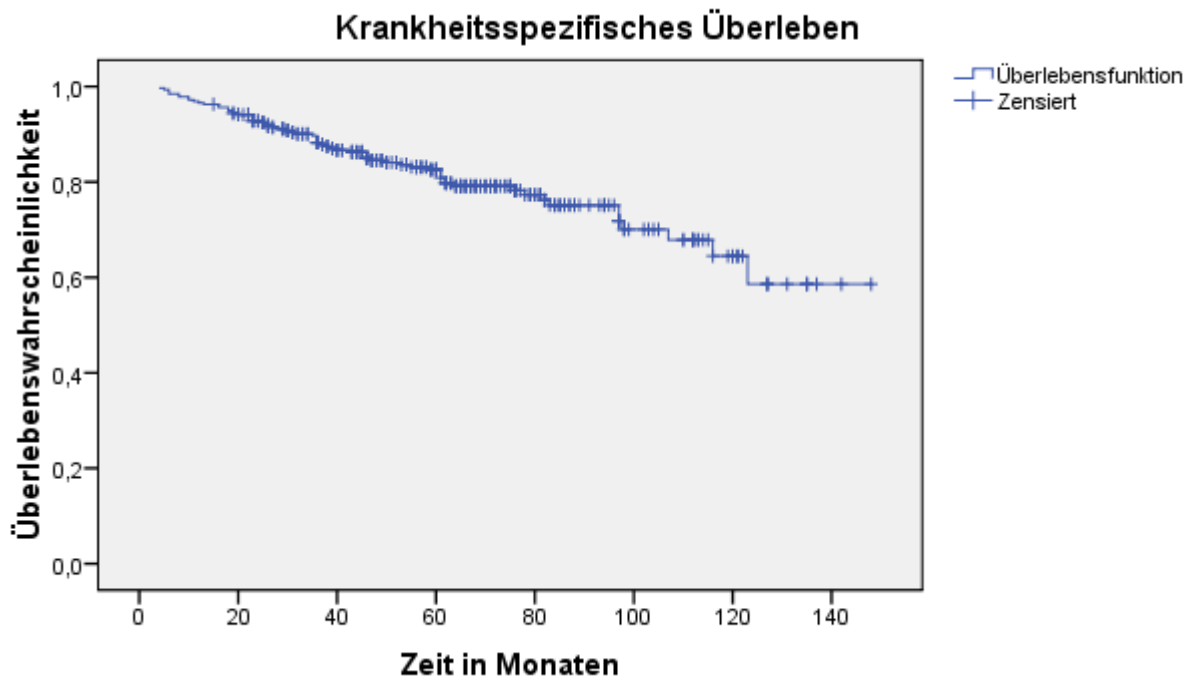


Abbildung 6: Krankheitsspezifisches Überleben



### 4.6.3 Überlebenswahrscheinlichkeit und Geschlecht

Frauen hatten im Vergleich zu Männern eine bessere 5-Jahres Überlebensrate, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,348$ ).

	Patientenanzahl	5-Jahresüberlebensrate
Männer	207	74,8%
Frauen	115	77,8%

Tabelle 35: Überleben und Geschlecht

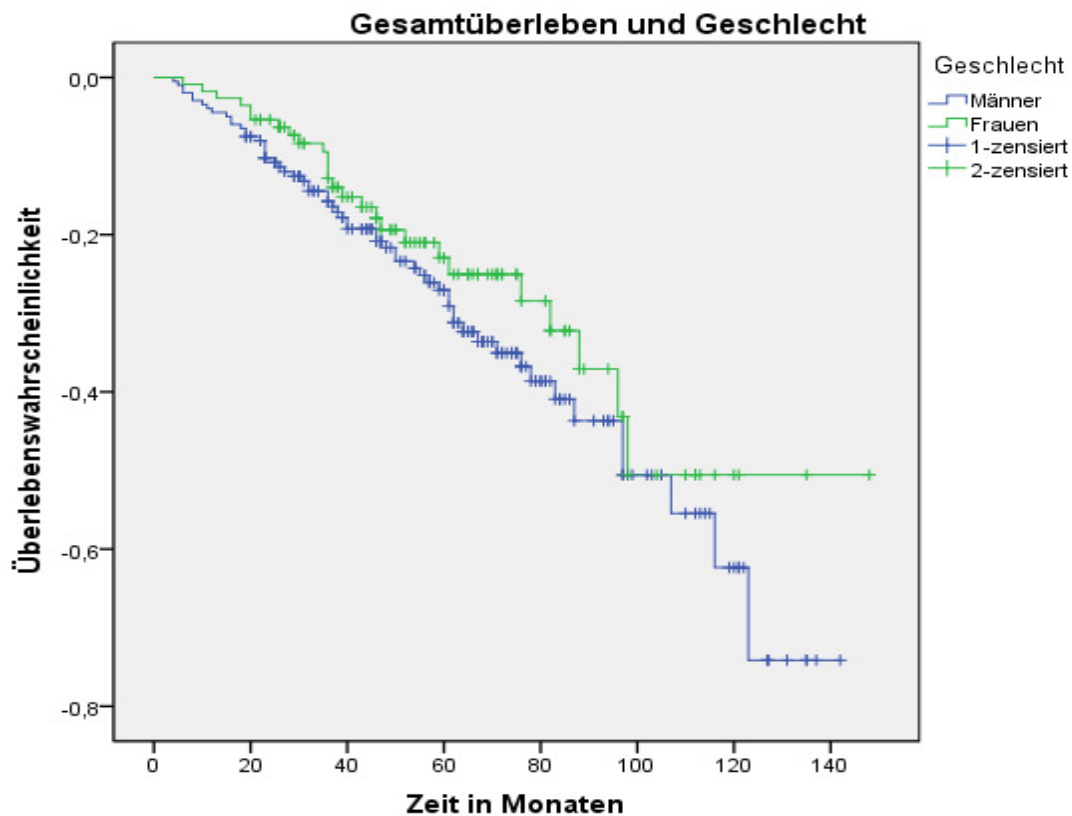


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit und Geschlecht

#### 4.6.4 Überlebenswahrscheinlichkeit und Altersgruppen

Obwohl sich mit zunehmenden Alter höhere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten ergaben, war der Einfluss nicht signifikant ( $p=0,966$ ).

Alter	Patientenanzahl	5-Jahres-Überlebensrate
0-49	36	69,4%
50-59	90	73,0%
60-69	124	76,3%
$\geq 70$	72	78,3%

Tabelle 36: Überleben und Altersgruppen

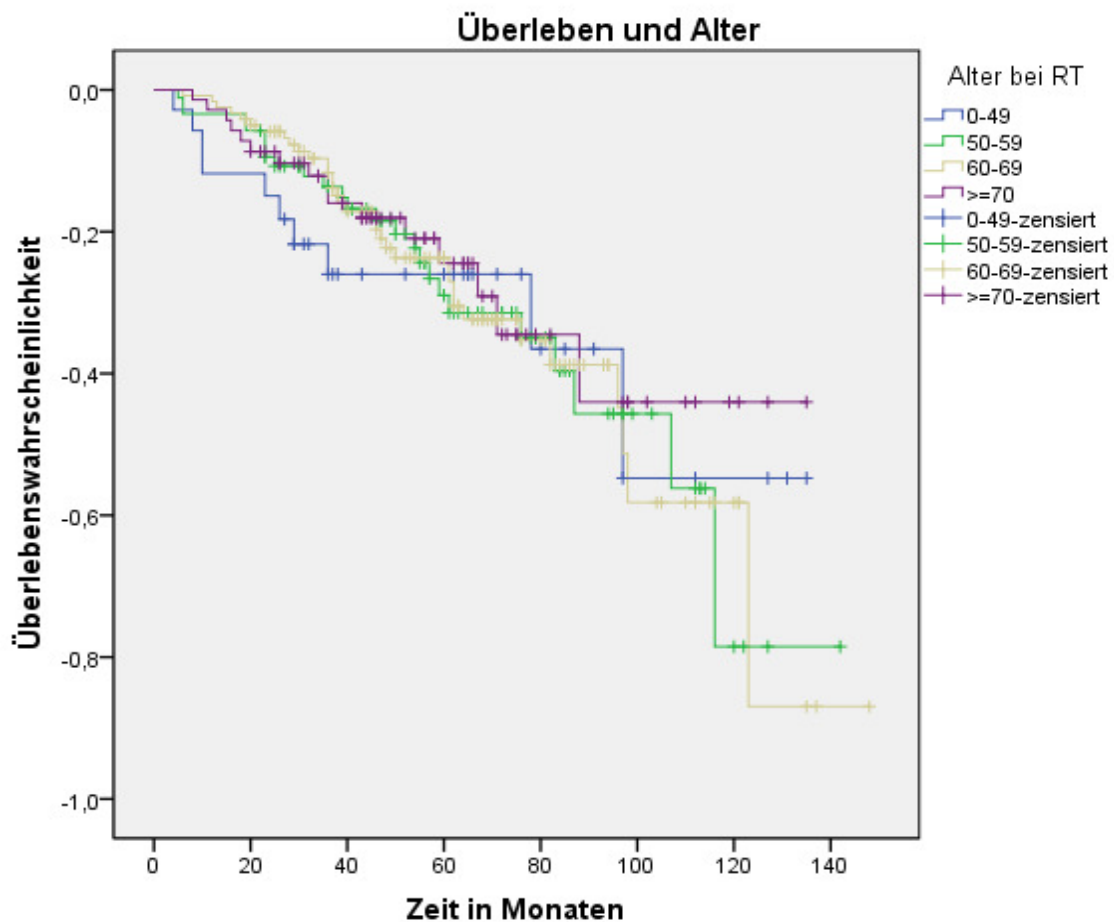


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit und Altersgruppen

#### 4.6.5 Überlebenswahrscheinlichkeit und pT-Stadium

Der Einfluss der pT-Stadiums auf die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

<b>pT</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>5-Jahres-Überlebensrate</b>
0	43	90,5%
1	19	88,2%
2	64	90,8%
3	177	66,8%
4	19	51,3%

*Tabelle 37: Überleben und pT-Stadium*

Bei Gruppierung der Tumorstadien in „pT0-2“, „pT3+4“ bzw. pT3 und pT4 ergaben sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

<b>pT</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>5-Jahres-Überlebensrate</b>
0-2	126	91,5%
3+4	196	65,4%
3	177	66,8%
4	19	51,3%

*Tabelle 38: Überleben und pT-Stadium (gruppiert)*

Die Gruppe „pT0-2“ hatte im Vergleich zu den Gruppen „pT3+4“ bzw. „pT3“ und „pT4“ hochsignifikant bessere Überlebensraten (je  $< 0,001$ ). „pT3“ unterschied sich von „pT4“ ebenfalls signifikant ( $p = 0,027$ ).

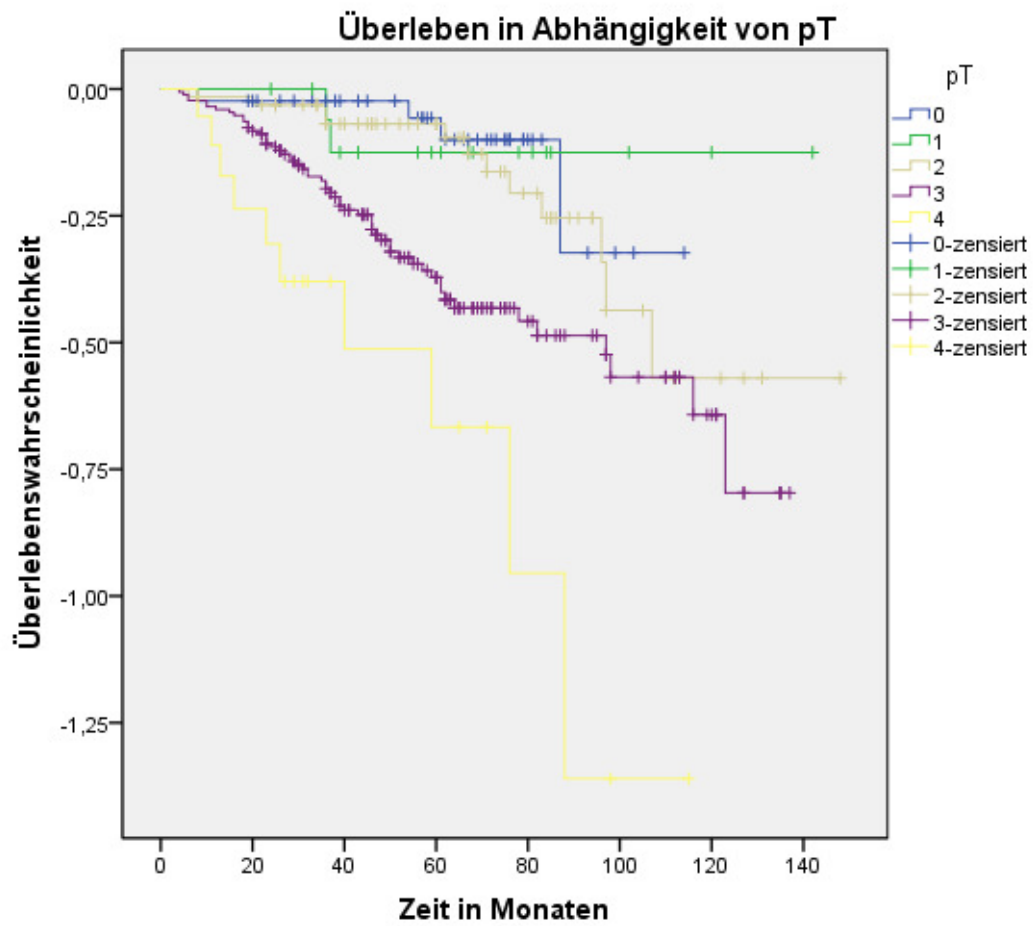


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit und pT-Stadium

#### 4.6.6 Überlebenswahrscheinlichkeit und pN-Stadium

Auch der Einfluss der pN-Stadien auf das Gesamtüberleben war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

pN	Patientenanzahl	5-Jahresüberlebensrate
0	190	85,6%
1	86	71,5%
2	46	39,3%

Tabelle 39: Überleben und pN-Stadium

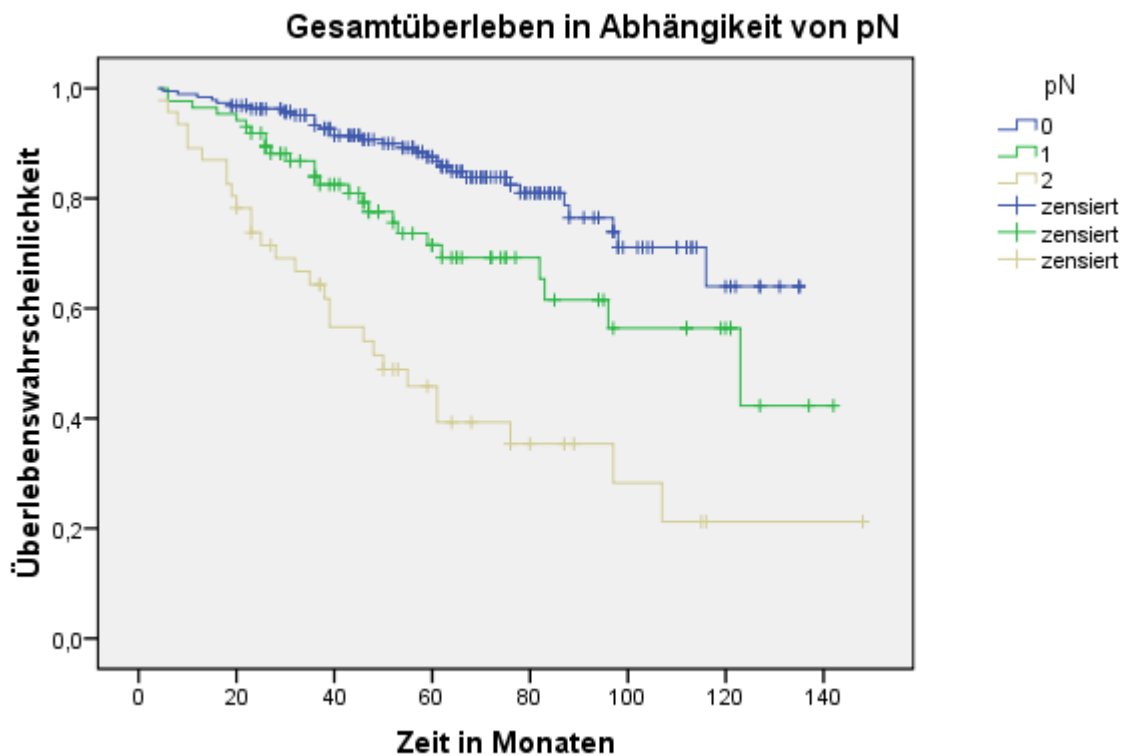


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit und pN-Stadium

#### 4.6.7 Überlebenswahrscheinlichkeit und R-Status

Der R-Status hatte ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss auf die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,001$ ).

pR	Patientenanzahl	5-Jahresüberlebensrate
0	305	78,0%
1	10	45,0%
2	7	21,2%

Tabelle 40: Überleben und R-Status

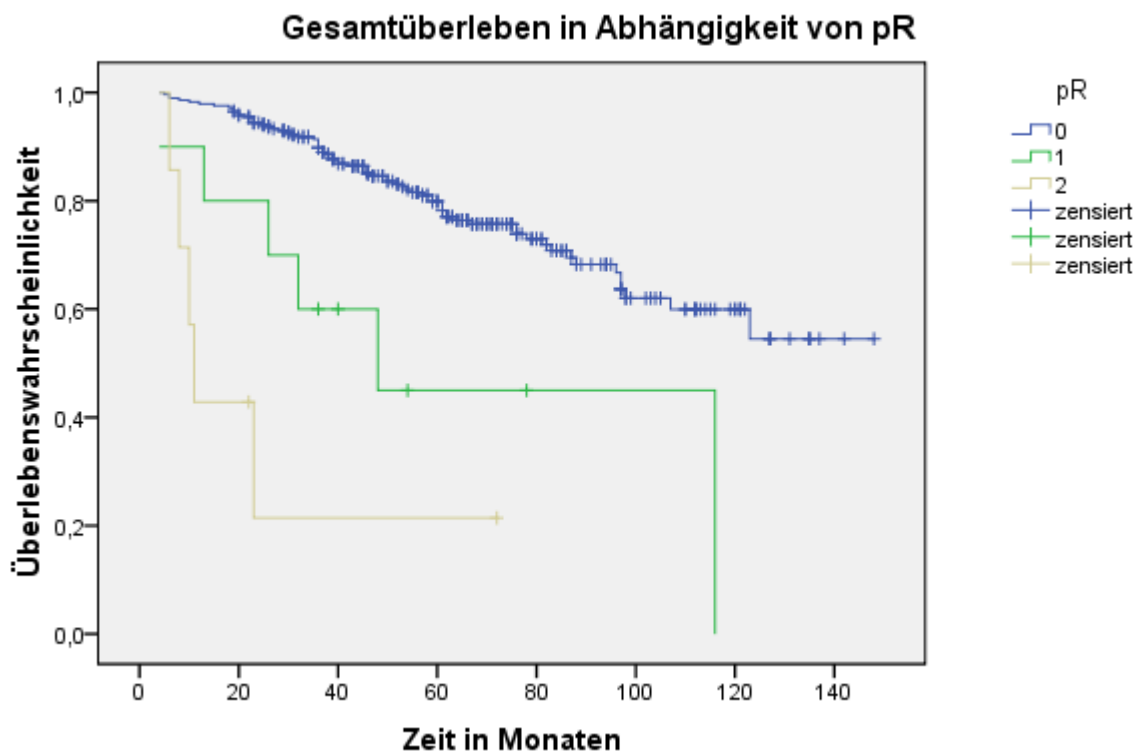


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit und pR-Status

#### 4.6.8 Überlebenswahrscheinlichkeit und Tumorlokalisierung

Die Tumorlokalisierung hatte einen signifikanten Einfluss auf die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,05$ ).

Tumorlokalisierung ab ano	Patientenanzahl	5-Jahresüberlebensrate
0-5,00 cm	103	69,3%
5,01-10 cm	152	77,3%
ab 10 cm	67	81,8%

Tabelle 41: Überleben und Tumorlokalisierung

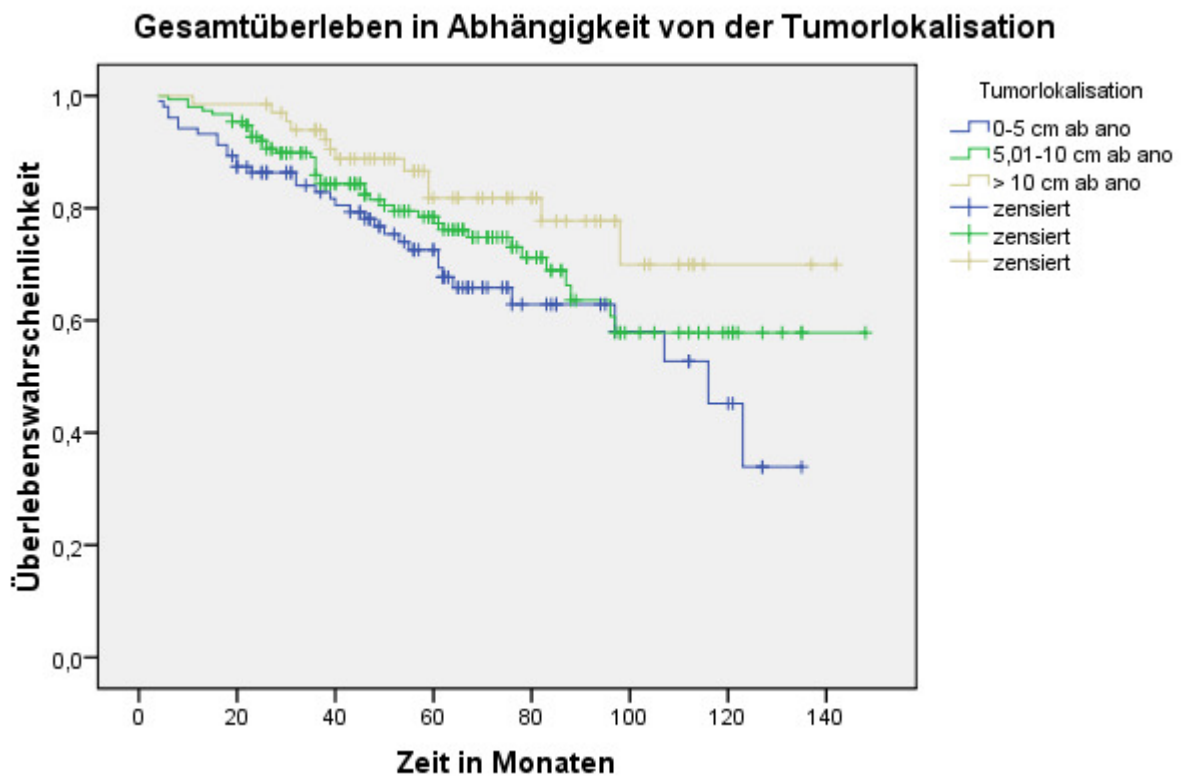


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit und Tumorlokalisierung

#### 4.6.9 Überlebenswahrscheinlichkeit und Zeitpunkt der Radiotherapie

Obwohl die neoadjuvant behandelten Patienten eine höhere 5-Jahresüberlebensrate zeigten als die adjuvanten, war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,146$ ).

	Patientenanzahl	5-Jahresüberlebensrate
neoadjuvant (n=234)	234	78,6%
adjuvant (n=88)	88	68,2%

Tabelle 42: Überleben und Zeitpunkt der Radiotherapie

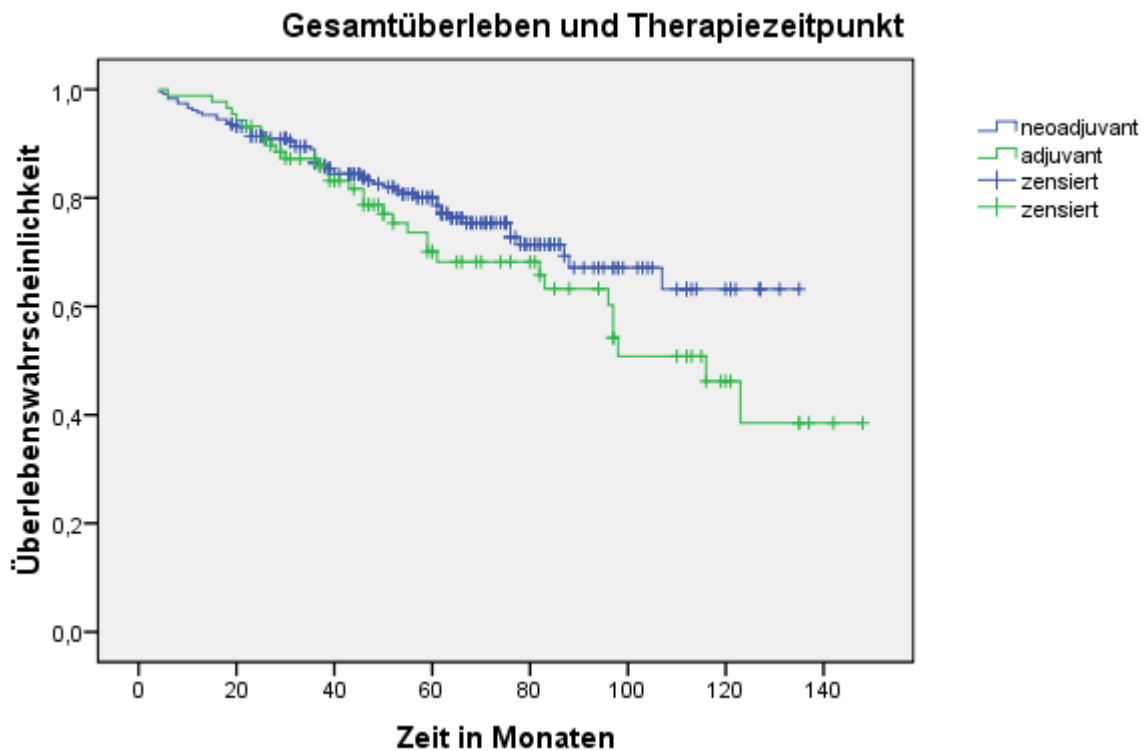


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit und Zeitpunkt der Radiotherapie



#### 4.6.10 Überlebenswahrscheinlichkeit und Vorerkrankungen

Mit Hilfe des Charlson Index wurden die Vorerkrankungen der Patienten erfasst und 3 Gruppen gebildet (s. 3.2.3).

Diese 3 Gruppen zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikante Unterschiede ( $p= 0,045$ ).

<b>Charlson Index Score</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>5-Jahresüberlebensrate</b>
0	219	78,6%
0-3	94	72,5%
>3	9	20,7%

*Tabelle 43: Überleben und Vorerkrankungen*

#### 4.6.11 Cox-Regressionsanalyse

In einer Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss der unter 4.6.3-10 beschriebenen Parametern auf das Gesamtüberleben betrachtet. Risikofaktoren für ein geringeres Gesamtüberleben waren:

<b>Risikofaktor</b>	<b>p-Wert</b>
hohes T-Stadium	0,007
hohes N-Stadium	<0,001
hohes R-Stadium	<0,001
tiefer Tumorsitz	0,012

*Tabelle 44: Risikofaktoren für das Gesamtüberleben*

Auch das Krankheitspezifische Überleben wurde einer Cox-Regressionsanalyse unterzogen. Die Wahrscheinlichkeit, an dem Rektumkarzinom zu versterben, wurde durch folgende Parameter erhöht:

<b>Risikofaktor</b>	<b>p-Wert</b>
hohes T-Stadium	0,007
hohes N-Stadium	<0,001
hohes R-Stadium	<0,001
tiefer Tumorsitz	0,012

*Tabelle 45: Risikofaktoren für das Krankheitspezifische Überleben*

Die Therapieindikation (neoadjuvant vs. adjuvant) spielte sowohl beim Gesamt als auch beim Krankheitspezifischen Überleben keine Rolle.

## 4.7 Akute Nebenwirkungen

### 4.7.1 Allgemeine Nebenwirkungen

Gewichtsverlust trat bei 30 Patienten (9,3%) in unterschiedlicher Stärke auf.

Grad	Gewichtsverlust	Anzahl
0	<= 5%	292 (90,7%)
1	5 - <10%	23 (7,1%)
2	10 - <20%, Ernährungstherapie notwendig	6 (1,9%)
3	>=20%, Ernährung mit Sondenkost bzw Infusionen nötig	1 (0,3%)

Tabelle 46: Akute Nebenwirkungen – Gewichtsverlust

8 (2,5%) Patienten erlitten eine Portinfektion, bei 6 wurde aus diesem Grund der Port explantiert.

Grad	Portinfektion	Anzahl
0	keine	314 (97,5%)
2	Lokale Infektion, lokale septische Therapie indiziert	2 (0,6%)
3	Antibiotische oder antifugale Therapie, Interventionelle Radiologie oder operative Intervention indiziert	6 (1,9%)

Tabelle 47: Akute Nebenwirkungen – Portinfektion

Eine Portthrombose ereignete sich in 13 Fällen (4%), 11 Patienten erhielten Heparine oder Marcumar, bei 5 musste der Port explantiert werden.

Grad	Portthrombose	Anzahl
0	keine	309 (96,0%)
2	Tiefe Venenthrombose, keine Antikoagulation notwendig	2 (0,6%)
3	Tiefe Venenthrombose, Antikoagulation notwendig	11 (3,4%)

Tabelle 48: Akute Nebenwirkungen – Portthrombose

Kardiale Nebenwirkungen (Stenokardien, Tachykardien, Blutdruckunregelmäßigkeiten) traten bei 13 Patienten (4,0%) auf woraufhin bei 10 die (Radio)Chemotherapie abgebrochen oder pausiert wurde.

Grad	kardiale Nebenwirkungen	Anzahl
0	keine	309 (96,0%)
2	Symptomatisch, nichtdringliche medikamentöse Therapie indiziert	6 (1,9%)
3	Symptomatisch und unvollständig kontrollierte medikamentöse Therapie, Kontrolle mit Gerät	7 (2,2%)

Tabelle 49: Akute Nebenwirkungen – kardiale Nebenwirkungen

Die Symptome der Patienten mit Grad 3 Toxizität stellten sich im Detail wie folgt dar:

<b>Patient</b>	<b>Symptome (aus abschließendem Arztbrief)</b>
1	Tachykardien, Vorhofflimmern
2	Hypertensive Entgleisung (250/70 mmHg) mit stationärer Aufnahme
3	Tachykardien, Koronarspasmen
4	Symptome eines Myocardinfarktes, Tachyarrhythmien, Vorhofflimmern
5	Stenokardien
6	Stenokardien, Tachyarrhythmien
7	Koronarspasmen, Herzrhythmusstörung

*Tabelle 50: Akute Nebenwirkungen – drittgradige kardiale Symptome*

## 4.7.2 Hämatologische Nebenwirkungen

119 Patienten (37%) hatten während der Radiochemotherapie eine Anämie, 53 Patienten (16,5%) eine Leukopenie, 24 eine Thrombopenie (7,5%) und 3 eine Neutropenie (0,9%)

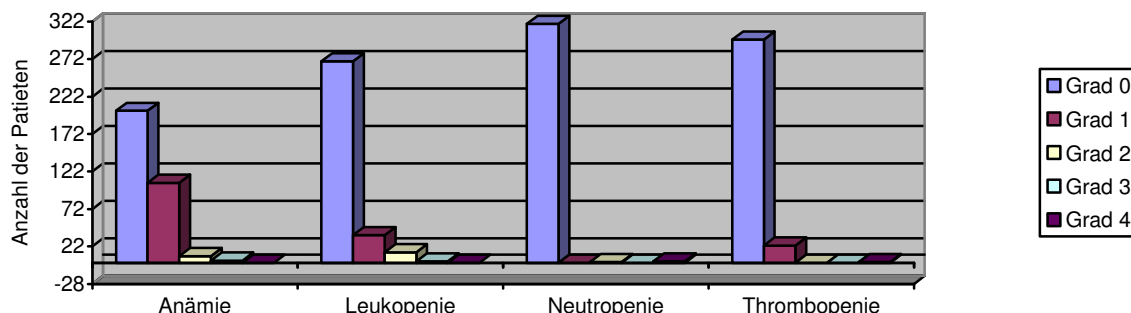


Abbildung 14: Akute Nebenwirkungen – Hämatologische Nebenwirkungen

Die Schweregrade stellen sich wie folgt dar

Grad	Hämoglobinwert	Anzahl
0	m:14-18 g/dl, w:12-16 g/dl	203 (63,0%)
1	14 bzw 12 -10 g/dl	107 (33,2%)
2	<10-8 g/dl	9 (2,8%)
3	<8-6,5 g/dl	3 (0,9%)

Tabelle 51: Akute Nebenwirkungen – Anämie

3 Patienten hatten eine drittgradige Anämie. Zwei dieser Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate, bei einer Patientin handelte es sich um eine vorbestehende Eisenmangelanämie ohne weitere therapeutische Konsequenzen

Grad	Leukozytenkonzentration	Anzahl
0	m:14-18 g/dl, w:12-16 g/dl	269 (83,5%)
1	14 bzw 12 -10 g/dl	37 (11,5%)
2	<10-8 g/dl	14 (4,3%)
3	<8-6,5 g/dl	2 (0,6%)

Tabelle 52: Akute Nebenwirkungen – Leukopenie

Grad	Neutrophilenkonzentration	Anzahl
0	1,9-8 g/dl	319 (99,1%)
2	1,0-<1,5 g/dl	1 (0,3%)
4	<0,5 g/dl	2 (0,6%)

Tabelle 53: Akute Nebenwirkungen – Neutropenie

<b>Grad</b>	<b>Thrombozytenkonzentration</b>	<b>Anzahl</b>
0	150-450g/dl	298 (92,5%)
1	<150-75 g/dl	23 (7,1%)
4	<25 g/dl	1 (0,3%)

*Tabelle 54: Akute Nebenwirkungen – Thrombopenie*

Zwei Patientinnen hatten eine drittgradige Leukopenie und eine viertgradige Neutropenie. Außerdem trat bei einer der beiden eine viertgradige Thrombopenie auf. Durch Reduktion der Chemotherapie-dosis auf 75% bzw. 50% normalisierten sich die Werte in beiden Fällen.

#### **4.7.3 Nebenwirkungen an der Haut**

Die häufigste akute Nebenwirkung war eine leichte bzw. mäßige Dermatitis im Bestrahlungsfeld (177 Patienten, 55,0%). Die bei fünf Patienten auftretende Grad 3 Dermatitis war unter intensiver lokaler Therapie regredient. In einem Fall war Analgetikagabe und eine einwöchige Bestrahlungspause nötig

<b>Grad</b>	<b>Dermatitis</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	145 (45,0%)
1	geringes Erythem, Epilation, trockne Schuppung, reduzierter Schweiß	89 (27,6%)
2	mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolysen, mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig	83 (25,8%)
3	ausgeprägtes Erythem, konfluierende, feuchte Epitheliolysen (<50% des RT-Feldes), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	5 (1,5%)

*Tabelle 55: Akute Nebenwirkungen – Dermatitis*

Palmar- bzw. Plantarveränderungen traten vergleichsweise seltener auf (12 Patienten, 3,7%). Eine Patientin entwickelte ein Hand-Fußsyndrom. Daraufhin wurde eine individuelle 5-FU Unverträglichkeit festgestellt und die Chemotherapie abgebrochen.

<b>Grad</b>	<b>Palmar/Plantarveränderungen</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	310 (96,3%)
1	geringes Erythem, leichte Dermatitis, kein Schmerz	6 (1,9%)
2	deutliche Schuppung, Blasen, Blutung, Ödem, Schmerzen, keine Beeinträchtigung der Funktion	5 (1,5%)
3	Schwere Ulzera mit Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigung	1 (0,3%)

*Tabelle 56: Akute Nebenwirkungen – Palmar/Plantarveränderungen*

Zu einer leichten Hyperpigmentierung der Haut (Grad 1) kam es in 28 Fällen (8,7%), in 3 Fällen (0,9%) war die Hyperpigmentierung deutlich bis generalisiert (Grad 2)

#### 4.7.4 Urogenitale Nebenwirkungen

Die häufigsten akuten urogenitalen Nebenwirkungen waren Nykturie (113 Patienten, 35,1 %), Pollakisurie (88 Patienten, 21,1%), Algurie (68 Patienten, 21,1 %) sowie Harndrang (44 Patienten, 13,7%). Blasenkrämpfe (20 Patienten, 6,2 %), Harninkontinenz (13 Patienten, 4 %) oder Hämaturie (4 Patienten, 1,2%) traten vergleichsweise seltener auf.

Folgendes Diagramm zeigt die Häufigkeiten der Symptome graduiert nach RTOG/EORTC

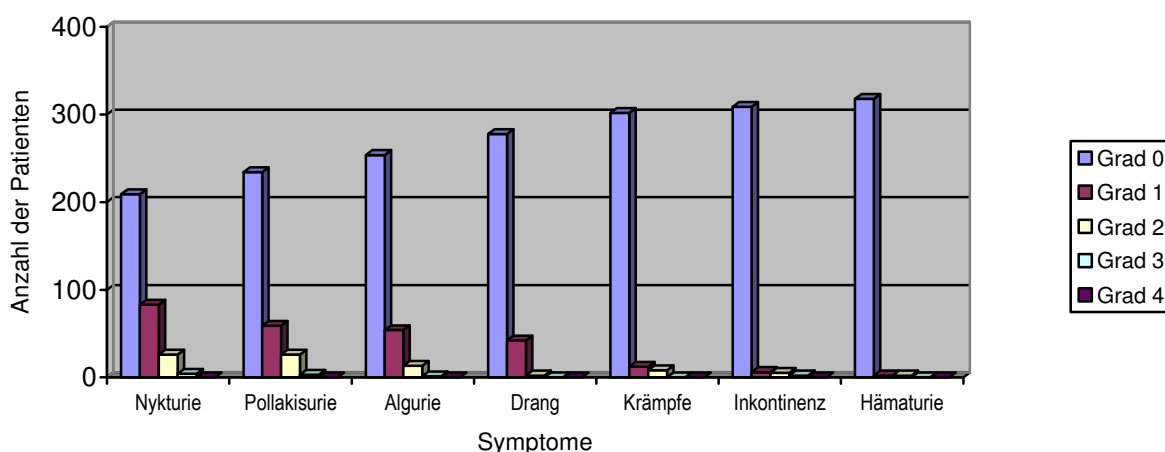


Abbildung 15: Akute Nebenwirkungen – urogenitale Nebenwirkungen

Die unterschiedlichen Symptomausprägungen stellten sich wie folgt dar

Grad	Nykturie	Anzahl
0	keine	209 (64,9%)
1	<3x/Nacht oder >4-stündlich	83 (25,8%)
2	3-6x/Nacht oder 2-3-stündlich	26 (8,1%)
3	>6x/Nacht oder 1-2-stündlich	4 (1,2%)

Tabelle 57: Akute Nebenwirkungen – Nykturie

Patienten mit Grad 3 Nykturie berichteten über stündliches Wasserlassen. Ein Patient klagte zudem über intermittierenden Harnverhalt.

Grad	Pollakisurie	Anzahl
0	<= 5x/d, < 4 stdl	234 (72,7%)
1	6-8x/d, 2-3 stdl	59 (18,3%)
2	9-11x/d, bis 2 stdl	26 (8,1%)
3	>12x/d, 1x/h Katheter notwendig	3 (0,9%)

Tabelle 58: Akute Nebenwirkungen – Pollakisurie

Drei Patienten hatten während der Bestrahlung einen Dauerkatheter. Davon nur einer wegen der hochfrequenten Pollakisurie, die anderen beiden Patienten wegen einer benignen Prostatahyperplasie

<b>Grad</b>	<b>Algurie</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	254 (78,9%)
1	gelegentlich oder geringe Schmerzen, keine Therapie	54 (16,8%)
2	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Spasmolytika, Analgetika) kontrollierbar	13 (4%)
3	starke Schmerzen, trotz Medikamente Schmerzpersistenz	1 (0,3%)

*Tabelle 59: Akute Nebenwirkungen – Algurie*

Der Patient mit der Grad 3 Algurie litt an ständigem Harnverhalt und dadurch bedingten Schmerzen beim Wasserlassen, die nur durch Dauerkatheterisierung beherrschbar waren.

<b>Grad</b>	<b>Harndrang</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	278 (86,3%)
1	minutenlanges Halten möglich	42 (13%)
2	nur sekundenlanges Halten möglich	2 (0,6%)

*Tabelle 60: Akute Nebenwirkungen – Harndrang*

<b>Grad</b>	<b>Blasenkrämpfe</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	302 (93,8%)
1	symptomatisch, keine Therapie	12 (3,7%)
2	symptomatisch, medikamentöse Therapie	8 (2,5%)

*Tabelle 61: Akute Nebenwirkungen – Blasenkrämpfe*

<b>Grad</b>	<b>Harninkontinenz</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	310 (96,3%)
1	Stressinkontinenz (Niesen, Lachen)	6 (1,9%)
2	spontan, Kontrolle aber möglich	5 (1,5%)
3	unkontrollierter Abgang (ohne Fistel)	1 (0,3%)

*Tabelle 62: Akute Nebenwirkungen – Harninkontinenz*

Bei einer Patientin bestand eine absolute Inkontinenz (Grad 3).

<b>Grad</b>	<b>Hämaturie</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	318 (98,8%)
1	Mikrohämaturie	2 (0,6%)
2	Makrohämaturie ohne Gerinnsel	2 (0,6%)

*Tabelle 63: Akute Nebenwirkungen – Hämaturie*



<b>Grad</b>	<b>Impotenz</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	182 (87,9%)
1	Erektion gestört, Verkehr möglich	6 (2,9%)
2	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich	5 (2,4%)
3	Keine Erektion und kein Verkehr möglich	14 (6,8%)

*Tabelle 64: Akute Nebenwirkungen – Impotenz*

12,1 % der Männer gaben zum Bestrahlungszeitpunkt Potenzprobleme an (25 Patienten). Dabei ging aus den Unterlagen nicht immer hervor, ob diese schon vor Bestrahlungsbeginn bestanden haben.

<b>Grad</b>	<b>Kolpitis</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	91 (79,1%)
1	gelegentlicher Juckreiz, geringer Ausfluss	12 (10,4%)
2	lokale Therapie mit Externa ausreichend, Schmerzmedikation WHO 1, tgl. Juckreiz, brennen, Ausfluss, geringe Blutbeimengung	12 (10,4%)

*Tabelle 65: Akute Nebenwirkungen – Kolpitis*

20,9% der Frauen litten unter einer Kolpitis (24 Patientinnen).

#### 4.7.5 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die häufigsten akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Diarrhö (73,6%, 237 Patienten), abdominelle Schmerzen (30,7%, 99 Patienten), perianale Blutabgänge (18,9%, 61 Patienten) sowie Übelkeit (18,3%, 59 Patienten) und Inappetenz (15,5%, 50 Patienten). Mukositis (7,5%, 24 Patienten) und Erbrechen (4,7%, 15 Patienten) waren vergleichsweise seltenere Symptome.

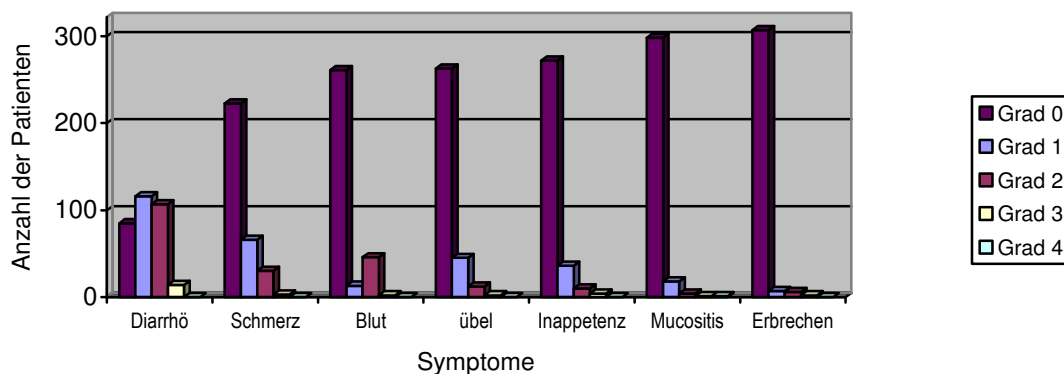


Abbildung 16: Akute Nebenwirkungen – gastrointestinale Nebenwirkungen

Die unterschiedlichen Symptomausprägungen stellten sich wie folgt dar:

Grad	Diarrhö	Anzahl
0	keine	85 (26,4%)
1	Anstieg der Stuhlfrequenz um < 4 Stühle, geringer Anstieg, der Stoma-Stuhlmenge	116 (36%)
2	Anstieg der Stuhlfrequenz um 4-6 Stühle, mäßiger Anstieg der Stoma-Stuhlmenge, keine Auswirkungen auf Aktivitäten des tgl. Lebens	107 (33,2%)
3	Anstieg der Stuhlfrequenz um $\geq 7$ , Inkontinenz, starker Anstieg der Stoma-Stuhlmenge, Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens, Hospitalisierung, parenterale Flüssigkeit	14 (4,3%)

Tabelle 66: Akute Nebenwirkungen – Diarrhö

Bei 5 Patienten musste die Radiochemotherapie aufgrund der Grad 3 Diarrhöen abgebrochen oder pausiert werden. Die Symptome der anderen Patienten mit Grad 3 Diarrhöen besserten sich auf Gabe von Antidiarrhötika und Opiaten.

Grad	abdominelle Schmerzen	Anzahl
0	keine	223 (69,3%)
1	leichte Schmerzen ohne Auswirkung auf die Funktion	66 (20,5)
2	mäßige Schmerzen, medikamentöse Therapie, keine Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens	30 (9,3%)
3	Starke Schmerzen, medikamentöse Therapie, Auswirkungen auf das tgl. Leben	3 (0,9%)

Tabelle 67: Akute Nebenwirkungen – abdominelle Schmerzen

Drei Patientinnen hatten eine Grad 3 Ausprägung. Die Ursache war in einem Fall eine pseudomembranöse Colitis, in dem anderen starke Durchfälle, im dritten ein beginnender Ileus, der konservativ therapiert werden konnte.

Grad	peranale Blutabgänge	Anzahl
0	keine	261 (81,1%)
1	Hämocult +	13 (4,0%)
2	makroskopisch sichtbar	46 (14,3%)
3	lokale Therapiepflicht	2 (0,6%)

Tabelle 68: Akute Nebenwirkungen – peranale Blutabgänge

In zwei Fällen war eine Laserkoagulation und Gabe von Erythrozytenkonzentraten nötig

Grad	Übelkeit	Anzahl
0	keine	263 (81,7%)
1	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	45 (14,0%)
2	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung, Unterernährung, parenterale Ernährung < 24 h	12 (3,7%)
3	Inadäquate Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit, parenterale Ernährung > 24h	2 (0,6%)

Tabelle 69: Akute Nebenwirkungen – Übelkeit

Grad	Erbrechen	Anzahl
0	keine	307 (95,3%)
1	1x/d	7 (2,2%)
2	2-5x/d	6 (1,9%)
3	>=6/d, parenterale Ernährung >24h	2 (0,6%)

Tabelle 70: Akute Nebenwirkungen – Erbrechen

Zwei Patientinnen litten unter Grad 3 Übelkeit und Erbrechen, wobei eine Patientin an einer pseudomembranösen Colitis erkrankt war (s.o.). Bei der anderen wurde die Bestrahlung pausiert und auf parenterale Ernährung umgestellt.

Grad	Inappetenz	Anzahl
0	keine	272 (84,5%)
1	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	36 (11,2%)
2	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, supplementäre Nahrung indiziert	10 (3,1%)
3	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme mit signifikanten Gewichtsverlust, i.v. oder Sondennahrung	4 (1,2%)

Tabelle 71: Akute Nebenwirkungen – Inappetenz

Bei zwei der vier Patientinnen war der Grund für die Grad 3 Inappetenz die starke Übelkeit (s.o.). Alle vier mussten parenteral ernährt werden. Eine Patientin (63 Jahre, neoadjuvante Radiochemotherapie) verzeichnete einen Gewichtsverlust von 14 kg während des stationären chirurgischen Aufenthaltes.

<b>Grad</b>	<b>Mukositis</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	298 (92,5%)
1	minimale Symptome, keine Auswirkung auf die Funktion	18 (5,6%)
2	Symptome mit Änderung der Ernährung aber ohne Auswirkung auf Aktivitäten des täglichen Lebens	4 (1,2%)
3	Schwere Symptome, Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, Einschränkung der Aktivitäten des täglich Lebens	1 (0,3%)
4	lebensbedrohliche Konsequenzen	1 (0,3%)

*Tabelle 72: Akute Nebenwirkungen – Mukositis*

Bei der Patientin mit Grad 3 Mukositis kam es zur Gastroenteritis und Cystitis sowie zu einer Panzytopenie. Daraufhin wurde die Chemotherapie abgebrochen.

Die Patientin mit Grad 4 Toxizität hatte eine individuelle 5-FU Unverträglichkeit. Aufgrund der Mukositis kam es zu einem Subileus mit Stuhlerbrechen. Zusätzlich erlitt die Patientin noch ein Hand-Fußsyndrom (s.o.).

297 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Bestrahlung kein Stoma. Von diesen litten 115 (38,7%) unter Proktitis, 112 (37,7 %) an Urge und 44 (14,8%) an Inkontinenz.

Dabei kam es zu folgenden Symptomausprägungen:

<b>Grad</b>	<b>Proktitis</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	182 (61,3%)
1	leichte Proktitisbeschwerden	66 (22,3%)
2	mäßige Krämpfe, Schmerzen ohne Medikamentenbedarf	45 (15,2%)
3	starke Krämpfe, Schmerzen mit Medikamentenbedarf	4 (1,3%)

*Tabelle 73: Akute Nebenwirkungen – Proktitis (Pat. ohne Stoma)*

Vier Patienten erlitten eine drittgradige Proktitis mit Bedarf an Spasmolytika, Antidiarrhötika und Analgetika.

<b>Grad</b>	<b>Stuhldrang</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	185 (62,3,%)
1	minutenbereich	81 (27,3%)
2	sekundenbereich	31 (10,4%)

*Tabelle 74: Akute Nebenwirkungen – Stuhldrang (Pat. ohne Stoma)*

<b>Grad</b>	<b>Stuhlinkontinenz</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	253 (85,2%)
1	Stressinkontinenz	19 (6,4%)
2	spontan, Kontrolle möglich	24 (8,1%)
3	unkontrolliert	1 (0,3%)

*Tabelle 75: Akute Nebenwirkungen – Stuhlinkontinenz (Pat. ohne Stoma)*

Eine Patientin hatte unkontrollierte Stuhlabgänge und benötigte Windeln.

#### 4.7.6 Einflüsse

Das Auftreten der akuten Nebenwirkungen wurde hinsichtlich Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen sowie Tumorlokalisation, Zeitpunkt der Strahlentherapie und Gesamtdosis untersucht. Eventuelle Einflüsse wurden mit Hilfe nichtparametrischer Tests, lineare Zusammenhänge mit multipler linearer Regression ermittelt.

Dabei spielte das Alter der Patienten bei Bestrahlung (in Dekaden gruppiert) eine (hoch)signifikante Rolle für das Auftreten folgender Symptome:

Symptom	Häufigkeit Gesamtgruppe n=322	Häufigkeit: Alter in Lebensdekaden						p- Wert
		0-29 n=1	30-39 n=10	40-49 n=25	50-59 n=90	60-69 n=124	>/=70 n=72	
kardiale NW	3,4%	0%	0%	0%	0%	4,4%	11,1%	0,013
Thrombopenie	7,5%	100%	0%	12,0%	4,4%	8,9%	6,9%	0,009
Algurie	21,1%	100%	20,0%	20,0%	13,3%	18,5%	34,7%	0,019
nur Frauen Kolpitis	n=115 20,9%	n=0 -	n=5 60,0%	n=6 50,0%	n=24 25,0%	n=51 11,8%	n=29 20,7%	0,023

Tabelle 76: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Alters

Ein positiver linearer Zusammenhang konnte für Alter und kardiale Nebenwirkungen festgestellt werden, ein negativer für Alter und Auftreten von Kolpitis. Auf gastrointestinale Nebenwirkungen hatte das Alter keinen Einfluss.

Der Charlson Index Score als Maß für Begleiterkrankungen (s.3.2.3) zeigte eine (hoch)signifikanten Einfluss auf folgende Beschwerden:

Symptom	Häufigkeiten Gesamtgruppe	Charlson Index			p-Wert
		0 n=219	1-3 n=94	>3 n=9	
Portthrombose	4,0%	5,0%	0%	22,2%	0,002
Anämie	37,0%	36,1%	35,1%	77,8%	0,033
Hyperpigmentierung	9,6%	11,0%	4,3%	33,3%	0,008
Harninkontinenz	3,7%	2,7%	4,3%	22,2%	0,012

Tabelle 77: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der Begleiterkrankungen

Je höher der CI-Score, desto häufiger trat Harninkontinenz auf. Auf gastrointestinale Nebenwirkungen hatte der CI-Score keinen Einfluss.

Zusätzlich wurde der Einfluss häufigerer Vorerkrankungen untersucht.

Bei vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (KVE) (80 Patienten) konnte ein (hoch)signifikant häufigeres Auftreten von Nykturie und Impotenz beobachtet werden.

Des Weiteren beeinflusste eine Kardiovaskuläre Vorerkrankung das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen (NW), Erbrechen und Harndrang.

Symptom	Häufigkeiten	Häufigkeiten		p-Wert
	allgemein n=322	KVE n=80	keine KVE n=242	
kardiale NW	4,0%	8,8%	2,5%	0,014
Nykturie	35,1%	48,8%	30,6%	0,001
Harndrang	13,6%	22,5%	10,7%	0,008
Erbrechen	4,7%	8,8%	3,3%	0,045
nur Männer	n=207	n=54	n=153	
Impotenz	12,1%	22,2%	8,5%	0,006

Tabelle 78: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der kardiovaskulären Vorerkrankungen

Litt der Patient an einer Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), so kam es häufiger zu kardialen Nebenwirkungen und Erbrechen.

Symptom	Häufigkeiten	Häufigkeiten		p-Wert
	allgemein n=322	COPD n=12	keine COPD n=310	
kardiale NW	4,0%	33,3%	2,9%	<0,001
Erbrechen	4,7%	16,7%	4,2%	0,046

Tabelle 79: Akute Nebenwirkungen – Einfluss von COPD

Diabetes mellitus (Dm) hatte einen signifikanten Einfluss auf Auftreten einer Anämie und Impotenz.

Symptom	Häufigkeiten	Häufigkeiten		p-Wert
	allgemein n=322	Dm n=80	kein Dm n=242	
Anämie	37,0%	54,8%	35,1%	0,028
nur Männer	n=207	n=19	n=188	
Impotenz	12,1%	26,3%	10,6%	0,049

Tabelle 80: Akute Nebenwirkungen – Einfluss von Diabetes mellitus

Hyperpigmentierung, Leukopenien, Diarrhöen und Impotenz traten vermehrt bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie auf, Darmblutungen dagegen häufiger bei neoadjuvant therapierten Patienten

Symptom	Häufigkeiten	Häufigkeiten		p-Wert
	allgemein n=322	neoadjuvant n=234	adjuvant n=88	
Hyperpigmentierung	9,6%	10,3%	19,3%	<0,001
Leukopenie	16,5%	12,4%	27,3%	0,001
Darmblutung	18,9%	24,4%	4,5%	<0,001
Diarrhoe	73,6%	71,4%	80,0%	0,010
nur Männer	n=207	n=161	n=46	
Impotenz	12,1%	0,8%	26,1%	0,001

Tabelle 81: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Therapiezeitpunkts

Frauen litten häufiger an gastrointestinalen Symptomen wie Erbrechen, Inappetenz, Mukositis und Diarrhö als Männer. Auch die Rate an Leukopenien war bei Frauen erhöht. Männer hatten vermehrt urologische Beschwerden, darunter Harndrang, Algurie und Nykturie.

Symptom	Häufigkeiten	Häufigkeiten		p-Wert
	allgemein n=322	Männer n=221	Frauen n=101	
Leukopenie	16,5%	13,0%	22,6%	0,023
Harndrang	13,7%	17,4%	7,0%	0,009
Algurie	21,1%	24,6%	14,8%	0,048
Nykturie	35,1%	39,6%	2,7%	0,012
Erbrechen	4,7%	2,4%	8,7%	0,010
Inappetenz	15,5%	12,6%	20,9%	0,032
Mucositis	7,5%	5,3%	11,3%	0,041
Diarrhö	73,6%	68,1%	83,5%	0,001

Tabelle 82: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Geschlechts

Patienten ohne Stoma zum Bestrahlungszeitpunkt und mit tiefer Tumorlokalisation hatten vermehrt Stuhldrang.

„Symptom“	Häufigkeiten	Häufigkeiten			p-Wert
	allgemein n=297	0-5cm n=88	5-10cm n=145	ab 10cm n=64	
Stuhldrang	37,7%	47,7%	31,0%	39,1%	0,039

Tabelle 83: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der Tumorlokalisation (Pat. ohne Stoma)

Zusätzlich wurde mit den oben beschriebenen Parametern eine Regressionsanalyse durchgeführt:

„Symptom“	Risikofaktor	p-Wert
kardiale NW	Diabetes mellitus	0,045
	COPD	<0,001
	ältere Patienten	0,037
Hyperpigmentierung	adjuvante Behandlung	0,001
Leukopenie	weibliches Geschlecht	0,043
	adjuvante Behandlung	0,003
Harninkontinenz	Begleiterkrankungen	0,003
	tiefer Tumorsitz	0,024
Harndrang	männliches Geschlecht	0,005
Pollakisurie	ältere Patienten	0,004
	hoher Tumorsitz	0,036
	neoadjuvante Behandlung	0,029
Algurie	männliches Geschlecht	0,039
Nykturie	männliches Geschlecht	0,005
	Kardiovask. Erkrankung	<0,001
	Diabetes mellitus	0,049



Impotenz	adjuvante Behandlung	0,001
	Kardiovask. Erkrankung	0,028
Kolpitis	jüngere Patientinnen	0,004
	neoadjuvante Behandlung	0,024
Übelkeit	weibliches Geschlecht	0,012
Erbrechen	weibliches Geschlecht	0,004
Inappetenz	weibliches Geschlecht	0,004
	Begleiterkrankung	0,036
Mukositis	weibliches Geschlecht	0,003
Darmblutung	neoadjuvante Behandlung	<0,001
Diarrhö	weibliches Geschlecht	0,001
	adjuvante Behandlung	0,027
	jüngere Patienten	0,026
abdominelle Schmerzen	weibliches Geschlecht	0,049
	Begleiterkrankungen	0,037
Proktitis	Kardiovask. Erkrankung	0,014

*Tabelle 84: Risikofaktoren für akute Nebenwirkungen*

## 4.8 Chronische Nebenwirkungen

Die chronischen Nebenwirkungen wurden mit RTOG/EORTC Scores eingeteilt. Mit Hilfe des Rektalen Toxizitätsscores, des Kontinenzscores nach Jorge und Wexner und des Harninkontinenzscores wurden die quantitativen Ausprägungen erfasst. Beeinträchtigungen durch die Symptome im Alltag konnten durch den Botherscore ausgewertet werden (s.3.4.2)

### 4.8.1 Allgemein

215 der noch lebenden 238 Patienten (90,3%, insgesamt 66,7%) konnten telefonisch zu ihren chronischen Nebenwirkungen befragt werden. Die anderen konnten nicht mehr telefonisch erreicht werden, ihre chronischen Nebenwirkungen waren auch nicht den Akten zu entnehmen, weil diese Patienten nicht mehr zur Nachsorge erschienen waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 60 Monate (16-137 Monate, Mittelwert: 63 Monate) nach Ende der Bestrahlung. Zum Zeitpunkt der Befragung betrug das mediane Alter 67 Jahre (35-86 Jahre, Mittelwert: 66,6).

Weitere Merkmale sind:

<b>Geschlecht</b>	männlich	136 (63,2%)
	weiblich	79 (36,7%)
<b>Bestrahlungsindikation</b>	Neoadjuvant	163 (75,8%)
	Adjuvant	52 (24,2%)
<b>Stoma bei Befragung</b>	ja	64 (29,8%)
	nein	151 (70,2%)
<b>Lokalrezidiv bei Befragung</b>	ja	6 (2,8%)
	nein	209 (97,2%)
<b>Metastasen bei Befragung</b>	ja	23 (10,7%)
	nein	192 (89,3%)
<b>Tumorlokalisation ab ano</b>	0 – 5 cm	63 (29,3%)
	>5 - <10 cm	101 (47,0%)
	>10 cm	51 (23,7%)
<b>Gesamtdosis</b>	<= 45 Gy	157 (73,0%)
	> 45 Gy	58 (27,0%)

Tabelle 85: Chronische Nebenwirkungen – Allgemeine Merkmale

## 4.8.2 Urogenitale Nebenwirkungen

### Urologische Nebenwirkungen

211 Patienten konnten zu den chronischen urologischen Nebenwirkungen befragt werden. 4 Patienten hatten wegen einer Zystektomie im Rahmen einer kurativen Tumorresektion ein Urostoma. Die häufigsten Symptome waren Nykturie (93 Patienten, 44,1%), Pollakisurie (45 Patienten, 21,3%), Harndrang (40 Patienten, 19,0%) und Inkontinenz (26 Patienten, 12,3%). Algurie (9 Patienten, 4,3%), Hämaturie (7 Patienten, 3,3%) sowie Blasenkrämpfe (4 Patienten, 1,9%) traten seltener auf.

Folgendes Diagramm zeigt die Häufigkeiten der Symptome graduiert nach RTOG/EORTC

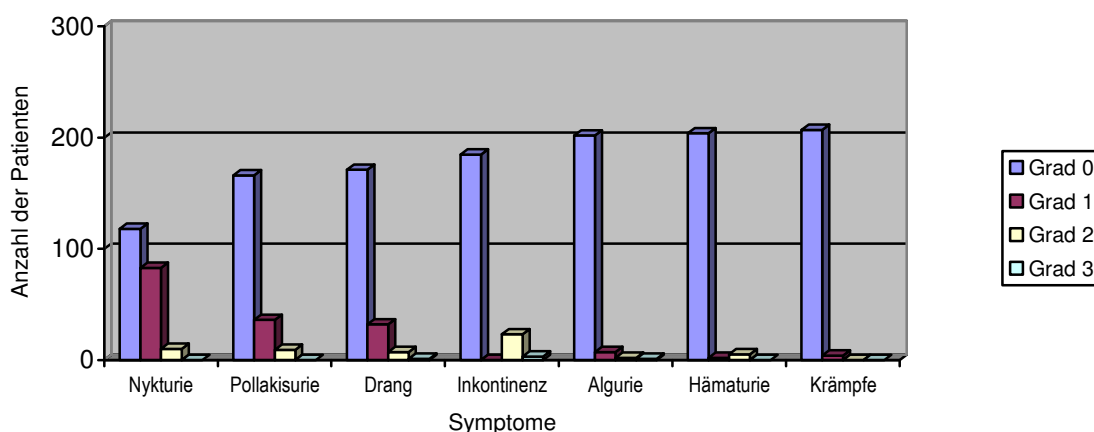


Abbildung 17: Chronische Nebenwirkungen – Urologische Symptome (Pat. ohne Urostoma)

Grad	Nykturie	Anzahl
0	keine	118 (56,0%)
1	<3x/Nacht oder >4-stündlich	83 (39,3%)
2	3-6x/Nacht oder 2-3-stündlich	10 (4,7%)

Tabelle 86: Chronische Nebenwirkungen – Nykturie (Pat. ohne Urostoma)

Grad	Pollakisurie	Anzahl
0	<= 5x/d, < 4 stdl	166 (78,7%)
1	6-8x/d, 2-3 stdl	36 (17,1%)
2	9-11x/d, bis 2 stdl	9 (4,3%)

Tabelle 87: Chronische Nebenwirkungen – Pollakisurie (Pat. ohne Urostoma)

Grad	Harndrang	Anzahl
0	keine	171 (81,0%)
1	minutenlanges Halten möglich	32 (15,2%)
2	nur sekundenlanges Halten möglich	7 (3,3%)
3	unkontrollierter Abgang	1 (0,5%)

Tabelle 88: Chronische Nebenwirkungen – Harndrang (Pat. ohne Urostoma)

Grad	Harninkontinenz	Anzahl
0	keine	185 (87,7%)
2	Stressinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgesymptomatik, Nachträufeln <= 2 Vorlagen	23 (10,9%)
3	unkontrollierter Abgang (ohne Fistel)	3 (1,4%)

Tabelle 89: Chronische Nebenwirkungen – Harninkontinenz (Pat. ohne Urostoma)

Drei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung drittgradige Harninkontinenz (Tumorsitz 0, 4 und 9 cm ab ano, pT2, pT3 und pT3), einer litt zusätzlich unter Grad 3 Harndrang. Beide Symptome bestanden seit einer Prostata OP Jahre vor Radiochemotherapie. Die beiden anderen Betroffenen führten den Beginn der Beschwerden auf den Zeitraum der multimodalen Therapie zurück. Eine weitere Patientin mit Grad 3 Inkontinenz hatte sich bereits einer Operation (TVT-Band OP) unterzogen, worauf sich die Symptome stark besserten.

7 Patienten (3,3%) fühlten sich im Alltag „mäßig“ oder „stark“ durch die Inkontinenz beeinträchtigt

8,5% aller Patienten (69% derer mit Harninkontinenz) benutzten deswegen Vorlagen. Nachträufeln nach dem Wasserlassen kam zu 19,0% vor. 15,2 % gaben deswegen eine Änderung des Lebensstils an. Wie oft die Symptome im Monat vor Befragung auftraten wurde mit dem Harninkontinenz-Score erfasst. Hiermit konnten insgesamt 33 Patienten (15,6%) zumindest als zeitweise inkontinent detektiert werden (s. Abbildung 18).

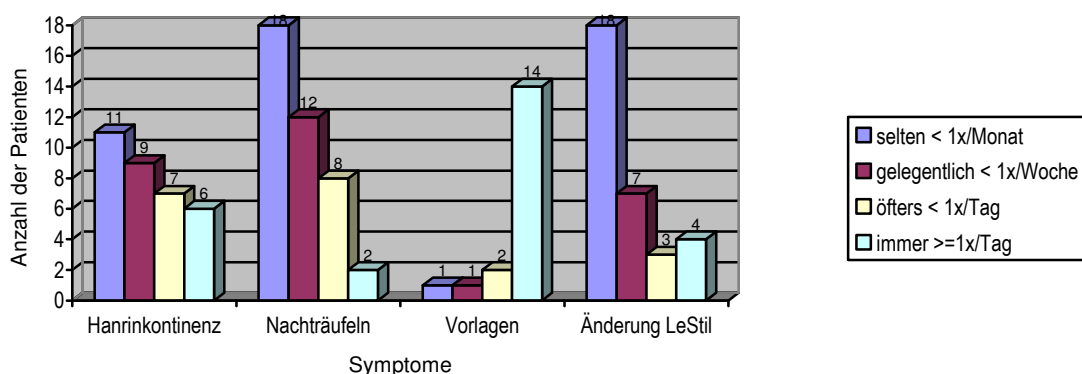


Abbildung 18: Chronische Nebenwirkungen – Harninkontinenzscore

Grad	Algurie	Anzahl
0	keine	202 (95,7%)
1	gelegentlich oder geringe Schmerzen, keine Therapie	7 (3,3%)
2	mäßige Schmerzen, mit Medikamenten (Spasmolytika, Analgetika) kontrollierbar	2 (0,9%)

Tabelle 90: Chronische Nebenwirkungen – Algurie (Pat. ohne Urostoma)

<b>Grad</b>	<b>Hämaturie</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	204 (96,7%)
1	Mikrohämaturie	2 (0,9%)
2	intermittierende Makrohämaturie	5 (2,4%)

Tabelle 91: Chronische Nebenwirkungen – Hämaturie (Pat. ohne Urostoma)

<b>Grad</b>	<b>Blasenkrämpfe</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	207 (98,1%)
1	symptomatisch, keine Therapie	4 (1,9%)

Tabelle 92: Chronische Nebenwirkungen – Blasenkrämpfe (Pat. ohne Urostoma)

9 Patienten (4,3%) gaben an, durch die Beschwerden beim Wasserlassen „mäßig“ oder „stark“ beeinträchtigt zu sein.

### **Sexuelle Dysfunktionen**

84,6% der Männer (115 Patienten) litten unter erektiler Dysfunktion bzw. Impotenz. 36 (26,5%) fühlten sich durch die Einschränkung ihrer sexuellen Aktivität „mäßig“ oder „stark“ beeinträchtigt.

<b>Grad</b>	<b>Impotenz</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	21 (15,4%)
1	Erektion gestört, Verkehr möglich	33 (24,3%)
2	Erektion gestört, Verkehr nicht möglich	20 (14,7%)
3	Keine Erektion und kein Verkehr möglich	62 (45,6%)

Tabelle 93: Chronische Nebenwirkungen – Impotenz

Von den 79 befragten Frauen gaben 22 Patientinnen (27,8%) vaginale Trockenheit an, 8 (11,0%) berichteten von einer vaginalen Stenose.

<b>Grad</b>	<b>vaginale Trockenheit</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	57 (72,2%)
1	mild	14 (17,7%)
2	Verkehr gestört, Dypareunia, Therapie indiziert	8 (10,1%)

Tabelle 94: Chronische Nebenwirkungen – vaginale Trockenheit

<b>Grad</b>	<b>vaginale Stenose</b>	<b>Anzahl</b>
0	keine	71 (89,9%)
1	Vagina verengt oder verkürzt, keine Funktionseinschränkung	4 (5,1%)
2	Vagina verengt oder verkürzt, Funktionseinschränkung	4 (5,1%)

Tabelle 95: Chronische Nebenwirkungen – vaginale Stenose

8 Patientinnen (10,1%) fühlten sich durch die Einschränkung ihrer sexuellen Aktivität „mäßig“ oder „stark“ beeinträchtigt.

### 4.8.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

#### Symptome des unteren GIT

Die Nebenwirkungen betrafen vor allem den unteren GIT. Die häufigsten Beschwerden waren Diarrhö (72 Patienten, 33,5%), abdominelle Schmerzen (24 Patienten, 11,2%) und perianalen Blutabgängen (15 Patienten, 7,0%).

Folgendes Diagramm zeigt die Häufigkeiten der Symptome graduiert nach RTOG/EORTC

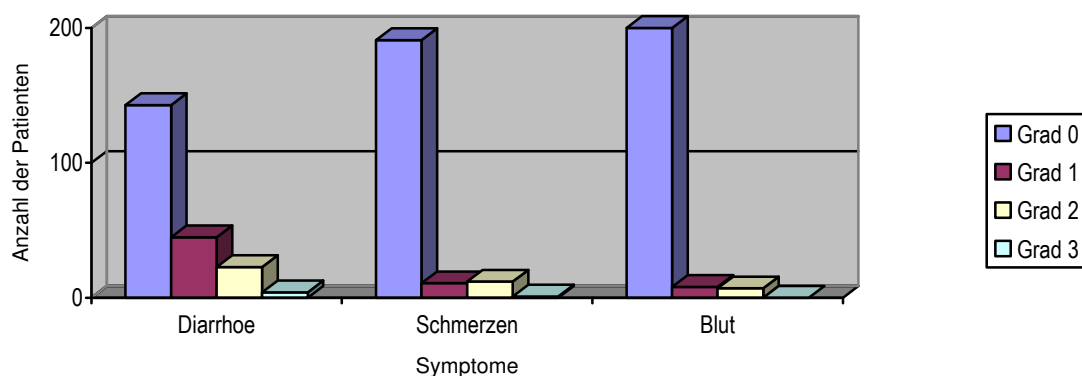


Abbildung 19: Chronische Nebenwirkungen – Symptome des unteren GIT

Die unterschiedlichen Symptomausprägungen stellten sich wie folgt dar:

Grad	Diarrhö	Anzahl
0	keine	143 (66,5%)
1	3-4x/d Stuhl	45 (20,9%)
2	5-6x/d, nächtlich, Krämpfe	23 (10,7%)
3	7-8x/d, Inkontinenz, schwere Krämpfe	4 (1,9%)

Tabelle 96: Chronische Nebenwirkungen – Diarrhö

Vier Patienten litten zum Befragungszeitraum unter 10-30 Diarrhöen pro Tag. Einer davon „öfters“ ( $\geq 1x/\text{Woche} - < 1x/d$ ), drei „immer“ ( $\geq 1x/d$ ). Alle nahmen regelmäßig Medikamente zur Stuhlregulierung ein. Von Patienten, die „öfters“ bis „immer“ unter Diarrhö litten (47 Patienten), gaben 20 Grad 2 Symptome nach EORTC an.

Grad	abdominelle Schmerzen	Anzahl
0	keine	191 (88,8%)
1	leichte Schmerzen ohne Auswirkung auf die Funktion	11 (5,1%)
2	mäßige Schmerzen, medikamentöse Therapie, keine Auswirkung auf Aktivitäten des tgl. Lebens	12 (5,6%)
3	Starke Schmerzen, medikamentöse Therapie, Auswirkungen auf das tgl. Leben	1 (0,5%)

Tabelle 97: Chronische Nebenwirkungen – abdominelle Schmerzen

Ein Patient hatte „öfters“ ( $\geq 1x/Woche - < 1x/d$ ) schmerzhafte Bauchkrämpfe Grad 3 nach EORTC. Bei ihm lag die Diagnose eines chronischen Reizdarmes vor. Er war auf die Einnahme von Morphinen angewiesen.

Fünf weitere Patienten gaben an, „öfters“ oder „immer“ unter schmerzhaften Bauchkrämpfen zu leiden, bei diesen war die Symptomausprägung aber nur Grad 1 oder 2 nach EORTC.

Grad	perianale Blutabgänge	Anzahl
0	keine	200 (93,0%)
1	Blut im Stuhl („leicht“)	8 (3,7%)
2	Blut im Stuhl („deutlich“)	7 (3,3%)

Tabelle 98: Chronische Nebenwirkungen – perianale Blutabgänge

Von sieben Patienten mit makroskopisch sichtbarem Blut im Stuhl gaben zwei mindestens wöchentliche Blutabgänge an, fühlten sich dadurch aber „wenig“ oder „überhaupt nicht“ beeinträchtigt. Der Rest war nur weniger als einmal wöchentlich oder seltener betroffen.

### Symptome des oberen GIT

Symptome des oberen GIT kamen vergleichsweise seltener vor. 9 Patienten (4,2%) litten an Übelkeit, 8 Patienten (3,7%) an Inappetenz und 2 Patienten (0,9%) an Erbrechen.

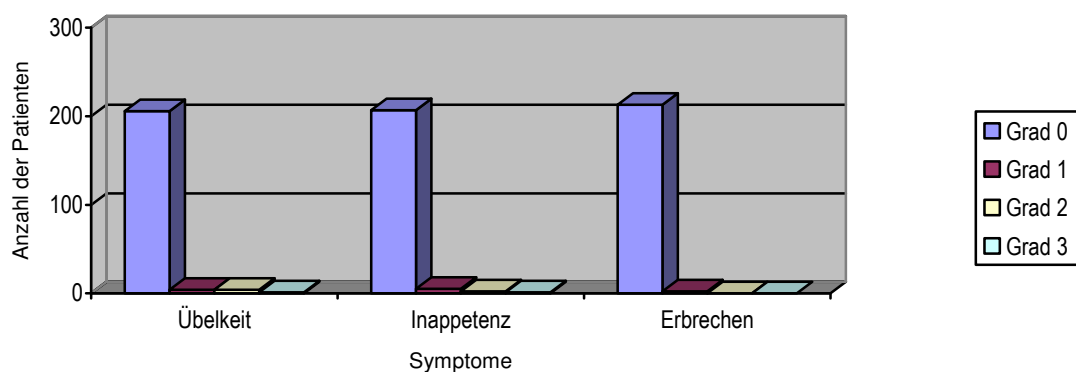


Abbildung 20: Chronische Nebenwirkungen – Symptome des oberen GIT

Grad	Übelkeit	Anzahl
0	keine	206 (95,8%)
1	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	4 (1,9%)
2	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust, Dehydrierung, Unterernährung, keine parenterale Ernährung indiziert	4 (1,9%)
3	Inadäquate Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit, parenterale Ernährung indiziert	1 (0,5%)

Tabelle 99: Chronische Nebenwirkungen – Übelkeit

Grad	Inappetenz	Anzahl
0	keine	207 (96,3%)
1	Appetitverlust, keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten	5 (2,3%)
2	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust,, supplementäre Ernährung indiziert	2 (0,9%)
3	Reduktion der oralen Nahrungsaufnahme mit signifikanten Gewichtsverlust, i.v. oder Sondennahrung	1 (0,5%)

Tabelle 100: Chronische Nebenwirkungen – Inappetenz

Die beiden Patienten, die unter einer Grad 3 Übelkeit bzw. Inappetenz litten, erhielten zum Befragungszeitpunkt eine Chemotherapie wegen Metastasen bzw. eines Zweitkarzinoms.

Grad	Erbrechen	Anzahl
0	keine	213 (99,1%)
1	1x/d, Paspertin ausreichend	2 (0,9%)

Tabelle 101: Chronische Nebenwirkungen – Erbrechen

### Defäkationsbeschwerden

67 Patienten ohne Stoma litten an Inkontinenz (45,6%), 90 (59,6%) an Stuhldrang und 11 (7,3%) an Proktitis nach der EORTC Graduierung.

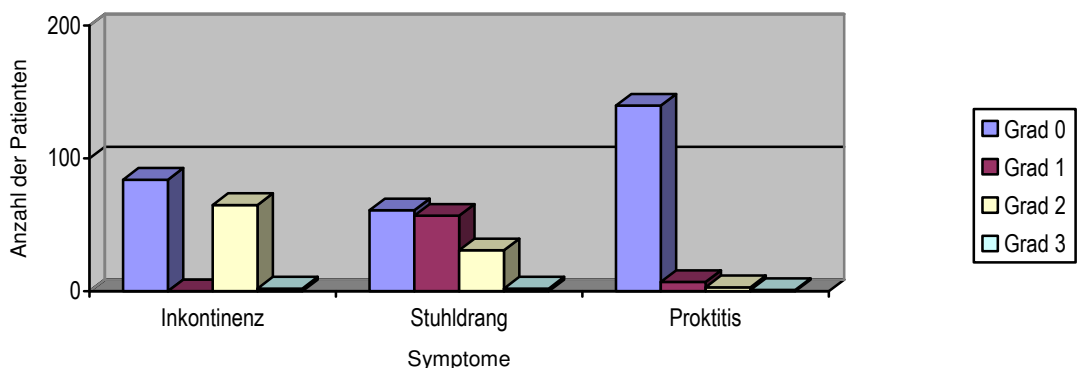


Abbildung 21: Chronische Nebenwirkungen – Defäkationsbeschwerden



Grad	Stuhlinkontinenz	Anzahl
0	keine	85 (55,6%)
2	Stress-, Dranginkontinenz, Stuhlverschmierungen	65 (44,3%)
3	unkontrolliert	2 (1,3%)

Tabelle 102: Chronische Nebenwirkungen – Stuhlinkontinenz

Zwei Patienten hatten keine Kontrolle mehr über Ihre fäkale Kontinenz. Der eine, zum Befragungszeitpunkt 60-jährig, konnte durch morgendliche Einläufe die Rate für den unfreiwilligen Abgang von festem Stuhl auf weniger als 1x/Monat, von flüssigem auf weniger als einmal täglich senken. Für Flatus war er „immer“ inkontinent. Er benötigte „immer“ Vorlagen und fühlte sich „stark“ durch die Veränderungen des Stuhlverhaltens und der Inkontinenz beeinträchtigt.

Der andere Patient war zum Befragungszeitpunkt 86 Jahre, war „immer“ für festen und flüssigen Stuhl sowie Flatus inkontinent und trug „immer“ Vorlagen. Trotzdem fühlte er sich „kaum“ durch die Inkontinenz beeinträchtigt.

Graduiert nach dem Jorge-Wexner-Score waren von den 151 befragten Patienten ohne Stoma 24 (15,9%) inkontinent für festen Stuhl, 84 (55,6%) für flüssigen Stuhl und 110 (72,8%) für Flatus. 66 Patienten (43,7%) verwendeten Vorlagen und 96 (63,6%) gaben eine Veränderung des Lebensstils aufgrund der fäkalen Inkontinenz an.

Folgendes Diagramm zeigt wie viele Patienten wie häufig im Monat vor Befragung an oben beschriebenen Symptomen litten.

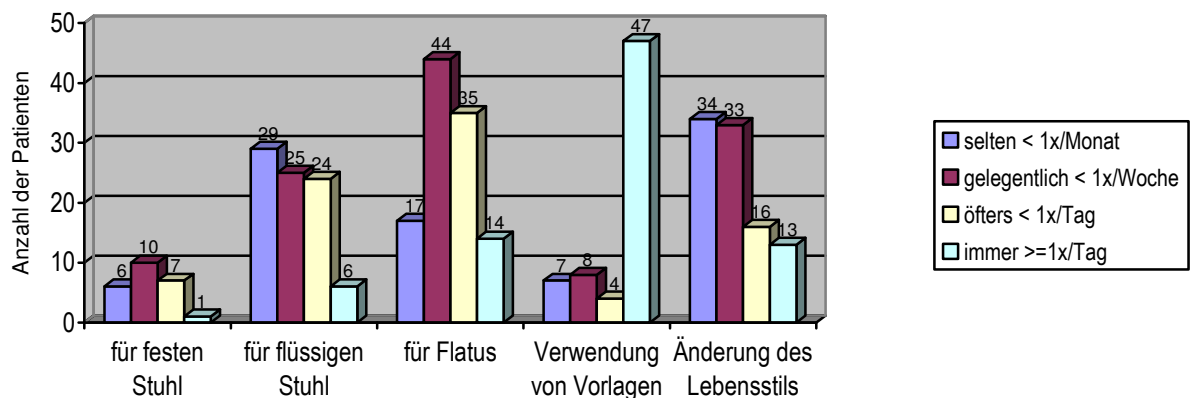


Abbildung 22: Chronische Nebenwirkungen – Jorge-Wexner-Score

46 der Patienten (30,5%) ohne Stoma nahmen Medikamente zur Stuhlregulierung ein, 73 (48,3%) war es nicht möglich, die Defäkation länger als 15 Minuten hinauszuzögern.

Grad	Stuhldrang	Anzahl
0	keine	61 (40,4%)
1	Minutenbereich	57 (37,7%)
2	Sekundenbereich	31 (20,5%)
3	unkontrollierter Abgang	2 (1,3%)

Tabelle 103: Chronische Nebenwirkungen – Stuhldrang

Bei den beiden Patienten mit drittgradiger Symptomatik handelt es sich um die unter „Inkontinenz“ beschriebenen Fälle.

20 Patienten (13,2%) gaben an, „öfter“ oder „immer“ im Sekundenbereich (Grad2) Stuhldrang zu haben. 25 (16,5%) hatten im Minutenbereich (Grad1) Stuhldrang. 14 (9,3%) Betroffene waren dadurch „mäßig“, 12 (7,9%) „stark“ im Alltag beeinträchtigt.

Grad	Proktitis	Anzahl
0	keine	140 (92,7%)
1	leichte Proktitisbeschwerden, chronisch, vereinzelte Teleangiektasien, etwas Schleim	7 (4,6%)
2	mäßige Symptome (>2x/d Schleim), Therapeutika, keine Analgetika, chronisch großflächige Teleangiektasien	3 (2,0%)
3	starke Symptome, Therapeutika, auch Analgetika	1 (0,7%)

Tabelle 104: Chronische Nebenwirkungen – Proktitis

Ein Patient hatte eine drittgradige Ausprägung der proktitischen Beschwerden mit kontinuierlichen Schleim- und Blutabgängen sowie dauerhaften Opiatbedarf. Zum Befragungszeitpunkt erhielt er wegen neu aufgetretener Lebermetastasen eine Chemotherapie.

27 Patienten (17,9%) hatten Schmerzen beim Stuhlgang, bei 28 (18,5%) traten Schleimbeimengungen im Stuhl auf. 39 (25,8%) von den befragten Patienten ohne Stoma (n=151) gaben eine „mäßige“ oder „starke“ Beeinträchtigung durch die Veränderung der Stuhlgewohnheiten an. Nur 32 (21,2%) äußerten, „überhaupt nicht“ belastet zu sein.

Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten	Anzahl der Patienten ohne Stoma n=151
„überhaupt nicht“	32 (21,2%)
„kaum“	42 (27,8%)
„wenig“	38 (25,2%)
„mäßig“	26 (17,2%)
„stark“	13 (8,6%)

Tabelle 105: Chronische Nebenwirkungen – Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten (ohne Stoma)

## **Stomapatienten**

64 Patienten hatten zum Befragungszeitpunkt ein Stoma. Auf die Frage, wie sehr sie sich im Alltag durch das Stoma belastet fühlen, gaben 17 (26,6%) „mäßig“ oder „stark“ an. Nur 9 (14,1%) sahen sich „überhaupt nicht“ beeinträchtigt.

<b>Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten</b>	<b>Anzahl der Patienten mit Stoma n=64</b>
„überhaupt nicht“	9 (14,1%)
„kaum“	22 (34,4%)
„wenig“	16 (25,0%)
„mäßig“	8 (12,4%)
„stark“	9 (14,1%)

*Tabelle 106: Chronische Nebenwirkungen – Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten (mit Stoma)*

#### 4.8.4 Einflüsse

Als Endpunkt für die intestinalen Symptome wurde der rektale Toxizitätsscore (RTS) gewählt, für die Stuhlinkontinenz der Jorge-Wexner-Score (JWS) und für die Harninkontinenz der Harninkontinenzscore (HIS) verwandt. Die häufigen urologischen Symptome (Nykturie, Pollakisurie und Harndrang) wurden durch die RTOG/EORTC Graduierungen beurteilt. Diese Parameter wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Tumorlage sowie Zeitpunkt der Strahlentherapie und Gesamtdosis untersucht. Eventuelle Einflüsse wurden mit Hilfe nichtparametrischer Tests, lineare Zusammenhänge mit multipler linearer Regression ermittelt.

Das Alter der Patienten (gruppiert nach Dekaden) hatte keinen Einfluss auf die intestinalen Symptome und die Kontinenz. Aber die Patienten litten umso häufiger an Nykturie und Impotenz, je älter sie zum Befragungszeitpunkt waren.

„Symptom“	Häufigkeiten Gesamtgruppe	Häufigkeiten: Alter in Lebensdekaden					p-Wert
		30-39	40-49	50-59	60-69	>=70	
Nykturie	n=211 44,1%	n=8 25%	n=15 13,3%	n=59 42,4%	n=77 45,5%	n=52 55,7%	0,004
Impotenz	n=136 84,6%	n=3 66,7%	n=12 75,0%	n=40 85,0%	n=47 83,0%	n=34 91,2%	<0,001

Tabelle 107: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss des Alters

Frauen waren häufiger von intestinalen und urologischen Symptomen sowie von Harninkontinenz betroffen als Männer, wie folgende Tabelle zeigt.

„Symptom“	Mittelwert/Häufigkeiten Gesamtgruppe	Mittelwert/Häufigkeiten		p-Wert
		Männer	Frauen	
Rektaler Toxizitätsscore	n=151 6,97	n=93 6,29	n=58 8,05	0,005
Harninkontinenzscore	n=211 1,27	n=135 0,77	n=76 2,16	0,038
Drang	19,0%	11,9%	31,6%	0,001
Pollakisurie	21,3%	17,0%	28,9%	0,033

Tabelle 108: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss des Geschlechts

Auf die fäkale Kontinenz hatte das Geschlecht keinen Einfluss.

Begleiterkrankungen (erfasst mit CIS) spielten lediglich eine Rolle für das Auftreten von Pollakisurie (CIS=0:16,9%, CIS=1-3: 30,5%, CIS>3: 50,0%, p=0,019).

Patienten, die kardiovaskulär vorerkrankt waren, zeigten ein höheres Risiko für Harninkontinenz und Impotenz, aber ein niedrigeres für intestinale Symptome.

„Symptom“	Mittelwert/Häufigkeiten Gesamtgruppe	Mittelwert/Häufigkeiten		p-Wert
		KVE	keine KVE	
Rektaler Toxizitätsscore	n=151 6,97	n=11 5,63	n=140 7,37	0,005
Harninkontinenzscore	n=211 1,27	n=46 2,02	n=165 1,06	0,038
Impotenz	n=136 84,6%	n=31 90,3%	n=105 82,9%	0,001

Tabelle 109: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss von Begleiterkrankungen

Einflüsse auf chronische urologische Symptome und fäkale Inkontinenz konnten nicht nachgewiesen werden.

Diabetiker litten häufiger an Pollakisurie und Nykturie.

„Symptom“	Häufigkeiten Gesamtgruppe n=211	Häufigkeiten		p-Wert
		Diabetes n=20	kein Diabetes n=191	
Pollakisurie	21,3%	40,0%	19,4%	0,022
Nykturie	44,5%	70,0%	41,4%	0,021

Tabelle 110: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss von Diabetes mellitus

Intestinale Symptome, Kontinenz und sexuelle Funktion wurden nicht beeinflusst.

Ein tiefer Tumorsitz erhöhte die Rate an fäkaler Inkontinenz und Pollakisurie.

„Symptom“	Mittelwert/Häufigkeiten Gesamtgruppe	Häufigkeiten			p-Wert
		0-5cm	5-10cm	ab 10cm	
Stuhlinkontinenzscore	n=151 6,03	n=24 7,5	n=80 6,71	n=47 4,11	0,006
Pollakisurie	n=211 21,3%	n=61 36,1%	n=99 13,1%	n=51 19,6%	0,002

Tabelle 111: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss der Tumorlokalisation

Für intestinale Symptome, Harninkontinenz und sexuelle Funktion spielte die Tumorlokalisation ab ano keine Rolle.

Der Zeitpunkt der Strahlentherapie (adjuvant bzw. neoadjuvant) sowie die Gesamtdosis (</= 45Gy versus > 45 Gy) hatten keinen Einfluss auf die Häufigkeit obig genannter Symptome.

Zusätzlich wurde mit obig genannten Parametern eine Regressionsanalyse durchgeführt.

<b>„Symptom“</b>	<b>Risikofaktor</b>	<b>p-Wert</b>
Stuhlinkontinenzscore	tiefer Tumorsitz	0,004
Harninkontinenzscore	weibliches Geschlecht	<0,001
Nykturie	weibliches Geschlecht	0,049
	ältere Patienten	0,009
	Diabetes mellitus	0,008
Pollakisurie	weibliches Geschlecht	0,004
	tiefer Tumorsitz	0,011
	Begleiterkrankungen	0,016
Harndrang	weibliches Geschlecht	0.001
trockene Vagina	jüngere Patientinnen	0,009
vaginale Stenose	jüngere Patientinnen	0,014
	Diabetes mellitus	0,009
	Begleiterkrankungen	0,001
Impotenz	ältere Patienten	0,001

*Tabelle 112: Risikofaktoren für chronische Nebenwirkungen*

## 5 Diskussion

### 5.1 Regression, Lokalrezidivrate, Metastasen und Überleben

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich Regression, Lokalrezidivrate, Metastasen und Überleben mit Daten verschiedener prospektiver Studien sowie mit einer retrospektiven Studie verglichen und diskutiert werden.

#### Regression

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie bewirkt u. a. eine Verkleinerung des Tumolvolumens und Abtötung von lokoregionären Mikrometastasen (Downstaging, s. 1.6.3.). Im besten Fall kann dabei eine komplette pathologische Remission (pCR) erzielt werden, wie es bei dieser Arbeit bei 17,9% der neoadjuvant behandelten Patienten vorkam. Dabei handelt es sich um eine im europäischen Vergleich erfreulich hohe Zahl. Die folgende Tabelle zeigt die in den vergangenen Jahren diesbezüglich veröffentlichten Daten.

Studie	Behandlung	Patientengut	pCR
Wheeler et al. 2004 [57]	<b>RT:</b> 5 Wochen 45-50 Gy a 2 Gy <b>ChT:</b> 1. Woche kont. 5-FU 1,5 g Tag 1-5 2. Woche kont. 5-FU 1g/m <sup>2</sup> Tag 1-4 <b>OP:</b> nach 6 Wochen mit TME: 57% anteriore Resektion 30% APR 3% Hartman OP <b>adjuvante ChT:</b> bei N+	65 Pat uT3/4	14%
Vironen et al 2005 [56]	<b>RT:</b> 5 Wo 50 Gy a 2 Gy <b>ChT:</b> 1x/Wo 425 mg/m <sup>2</sup> /d 5-FU als Bolus <b>OP:</b> nach 5 Wochen mit TME: 30% anteriore Resektion 66% APR 4% Hartman OP	44 Pat uT2: 3% (tief liegender Tumor) uT3: 84% uT4: 9%	7%
Rodel et al. 2005 [46]	<b>RT:</b> 50,4Gy (28x1,8Gy) <b>ChT:</b> CAO/ARO/AIO-94-Trial <sup>1</sup> <b>OP:</b> nach 6 Wochen mit TME <b>adjuvante ChT:</b> CAO/ARO/AIO-94-Trial <sup>1</sup>	385 Pat Stad. II und III	10,4%
Benzoni et al 2006 [6]	<b>RT:</b> 4,3 Wo 46 Gy (23x2 Gy) <b>ChT:</b> 30d 5-FU 300 mg/m <sup>2</sup> /d <b>OP:</b> nach 3 Wochen mit TME: 83% anteriore Resektion 15% APR 2% Hartman OP	58 Pat Stad. II und III	9,5%

Tabelle 113: Übersicht Veröffentlichungen komplette pathologische Remission

<sup>1</sup> Während RT 1000 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU kontinuierlich Woche 1 und 5, dann 4 Wochen nach OP (neoadjuvant) bzw. RChT (adjuvant) 4 x 500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU je 5 d

## Lokalrezidivrate

Die Lokalrezidivrate aller 322 Patienten lag in der vorliegenden Arbeit mit 7,1% absolut und errechneter 5-Jahreswahrscheinlichkeit von 8,3% im unteren Normbereich. In dem neoadjuvant therapierten Patientenkollektiv hatten sogar nur 6,4% (5-Jahreswahrscheinlichkeit: 7,6%) ein Lokalrezidiv, bei dem adjuvant therapierten Kollektiv waren 8,0% (5-Jahreswahrscheinlichkeit: 9,2%) betroffen.

In der gängigen Literatur variieren die Zahlen deutlich. Die Einführung der Totalen Mesorektalen Exzision (TME) als chirurgischen Standard hatte einen sehr starken Einfluss auf die 5-Jahres-Lokalrezidivrate: war diese bei alleiniger OP ohne TME im „Swedish rectal cancer Trial“ 1997 [2] noch bei 27%, konnte sie im „Dutch Trial“ 2007 [42] bei alleiniger OP mit konsequent durchgeführter TME auf 10,9% gesenkt werden. Durch präoperative Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) gelang in beiden Studien eine verbesserte lokale Kontrolle von 11% (Swedish Trial) bzw. 5,6% (Dutch Trial).

Die im Vergleich zu dem hier vorliegenden Ergebnis niedrigere Rate des Dutch Trial kann damit zu tun haben, dass ein großer Anteil der dort behandelten Patienten im Stadium Dukes A / UICC I war. Dafür spricht auch, dass in der holländischen Studie sowohl in der univariaten als auch in der Cox- Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss des TNM Stadiums auf die lokale Tumorkontrolle auffiel, welches in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich keine Rolle spielte.

Die Vor- und Nachteile einer Kurzzeitbestrahlung sind unter 1.6.3. erläutert.

2004 verglichen Sauer et al. [50] in einer prospektiven randomisierten Studie eine adjuvante mit einer neoadjuvanten Therapiegruppe und zeigten die Überlegenheit einer neoadjuvanten Therapie bezüglich der lokalen Kontrolle und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der 5-Jahres-Lokalrezidivrate unterscheiden sich bei den neoadjuvant therapierten Patienten (6% (Sauer) vs. 7,6% (MRI)) nur gering, bei den adjuvante Behandelten zeichnete sich dagegen ein deutlicherer Unterschied ab. Während bei der randomisierten Studie von Sauer nach 5 Jahren 13% der Patienten von einem Lokalrezidiv betroffen waren, waren es bei der vorliegenden Arbeit nur 9,2%, weswegen an dieser Stelle kein signifikanter Einfluss des Strahlentherapiezeitpunktes auf die Lokalrezidivrate nachgewiesen werden konnte. Ein Grund für die höheren Lokalrezidivzahlen bei Sauer et al. könnte die verminderte postoperative Compliance der Patienten einer prospektiven Studie sein, die zur Nichteinhaltung des Therapieprotokolls führten. Auch haben in der adjuvanten Behandlungsgruppe nur 54 bzw. 50% die volle RT bzw. ChT Dosis erhalten. (vgl. hier



MRI 90,9% bzw. 100%). 28% der Patienten in der Studie von Sauer et al. wurden gar keiner Radiochemotherapie unterzogen, entweder weil postoperativ ein Stadium I festgestellt wurde (18%) oder aus anderen Gründen, wie Metastasen oder postoperativen Komplikationen (10%)

Eine 2006 durchgeführte EORTC Studie [10], die den Benefit einer bestrahlungsbegleitenden Chemotherapie aufzeigte (Therapieschema s. Tabelle 114), konnte die Daten von Sauer bestätigen. Die Lokalrezidivraten in den Therapiearmen mit präoperativer Radiochemotherapie lagen dabei bei 8,7% bzw. 7,6% (zusätzliche postoperative Chemotherapie).

### Gesamtüberleben

Auch die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms bewegen sich in einem breiten Bereich. Die Rate von 75,7% ist im Vergleich zu anderen Kollektiven günstig zu bewerten, wie unten aufgeführte Tabelle zeigt (s. Tabelle 114).

Sie unterschied sich ebenfalls nur leicht von den Ergebnissen von Sauer et al. (s. Tabelle 114).

Den größten Einfluss zeigten in der vorliegenden Studie das Tumorstadium, der Resektionsstatus und der Sitz des Tumors, während das Therapieregime (neoadjuvant vs. adjuvant) keine signifikante Rolle spielt. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen der unten aufgeführten Autoren [50] [10] [2]. Außerdem konnte in der hier vorgelegten Arbeit der signifikante Einfluss der Begleiterkrankungen auf die 5-Jahresüberlebensrate nachgewiesen werden.

### Fernmetastasierung

Mit 27,1% lag auch die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren Fernmetastasen zu entwickeln im Bereich vergleichbarer Untersuchungen (s. Tabelle 114).

Sauer et al. konnten, ebenso wie die vorliegende Arbeit, keinen Einfluss des neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapieregimes auf die Fernmetastasierungsrate zeigen. Insgesamt traten in der Untersuchung von Sauer et al. jedoch häufiger Fernmetastasen auf. Das bessere Ergebnis der Münchner Datenerhebung ist unter anderem dem retrospektiven Studiendesign zuzuschreiben, bei dem Patienten mit einer eventuellen synchronen Metastasierung im Nachhinein besser erkannt und von der Studie ausgeschlossen werden konnten.

Studie	MRI 2007	Swedish Rectal Cancer Trial 1997 [2]	Dutch Trial 2007 [42]	Sauer et al. 2004 [50]	EORTC 2006 [10]
<b>Patientengut</b>	322 Pat Stad. II/III, retrospektive Studie	1168 Pat Stad. I-III prospektive Studie	1861 Pat Stad. I-IV prospektive Studie	823 Pat Stad. II/III, prospektive Studie,	1011 Pat T3/T4 prospektive Studie
<b>Behandlung</b>	neoadj. (45 (30,6-60) Gy) <b>bzw.</b> adj. (50,4 (30,6- 59,4) Gy) RChT, OP mit TME <sup>1</sup>	OP ohne TME +/- präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	OP mit TME +/- präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	neoadj. (28 x 1,8 Gy (50,4Gy)) <b>bzw.</b> adj. (28 x 1,8 Gy + 5,4Gy Boost (55,8Gy) RChT <sup>2</sup> , OP mit TME	1)präop. RT <b>oder</b> 2)präop. RT + postop. ChT <b>oder</b> 3)präop. RChT <b>oder</b> 4)präop. RChT + postop. ChT <sup>3</sup>
<b>5-Jahres- risiko Lokalrezidiv</b>	8,3% neo.: 7,6% adj.: 9,2%:	11% (+ RT) 27% (nur OP)	5,6% (+ RT) 10,9% (nur OP)	neo.: 6% adj.: 13%	1) 17,1% 2) 9,6% 3) 8,7% 4) 7,6%
<b>5-Jahres- überleben</b>	75,7% neo.: 78,7% adj.: 68,2%	58% (+ RT) 48% (nur OP)	64,2% (+ RT) 63,5% (nur OP)	neo.: 76% adj.: 74%	1)+2) 64,8% 3)+4) 65,2%
<b>5-Jahres- risiko Fern- metastasen</b>	27,1% neo.: 24,5% adj.: 33,5%	23% (+ RT) 25% (nur OP)	14,8% (+ RT) 16,8% (nur OP)	neo.: 36% adj.: 38%	insgesamt 34,4%

Tabelle 114: Übersicht Veröffentlichungen Lokalrezidiv, Gesamtüberleben und Fernmetastasen

Eine mit den adjuvant therapierten Patienten dieser Datenerhebung sehr gut vergleichbare retrospektive Studie wurde 2004 von Wulf et al. [61] an 6 fränkischen Kliniken durchgeführt. Dabei wurden 534 Patienten zwischen 1993 und 1998 in kurativer Intension adjuvant radiochemotherapiert<sup>4</sup> und über einen Zeitraum von im Median 47 Monaten nach beobachtet. Zumeist lag ein UICC-Stadium II oder III vor, nur 1% der Patienten hatte UICC Stadium I, 2% ein UICC Stadium IV. 8% erhielten keine Chemotherapie. Folgende Tabelle stellt die Ergebnisse gegenüber:

<sup>1</sup> 71% 250 mg/m<sup>2</sup>/24h 5-FU kont., 18% NCI-Schema (s.1.6.4)

<sup>2</sup> Während RT 1000 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU kontinuierlich Woche 1 und 5, dann 4 Wochen nach OP (neoadjuvant) bzw. RChT (adjuvant) 4 x 500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU je 5 d

<sup>3</sup> RT: 25 x 1,8Gy (45 Gy), ChT: 350 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU + 20 mg/m<sup>2</sup>/d Leucovorin (präop.: Woche 1&5 während RT; postop.: 4x 5d alle 3 Wochen)

<sup>4</sup> ChT: 92% 6x 5d 5-FU: als Bolus: 360-500 mg/m<sup>2</sup>/d, kontinuierlich: 500-1500 mg/m<sup>2</sup>/24h, 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h, RT: 45 Gy (2-52 Gy), meist 1,8 Gy als Einzeldosis + Boost im Median kumulativ 54Gy (2-66 Gy)

<b>5-Jahres- wahrscheinlichkeit für</b>	<b>München</b> (adjuvante Patienten)	<b>Franken</b>
Lokalrezidiv	9,4%	25% (63-84%)
Fernmetastasen	30%	56% (44-63%)
Gesamtüberleben	68,2%%	53% (45-64%)

*Tabelle 115: Vergleich 5-Jahreswahrscheinlichkeiten München vs. Franken*

Die schlechteren Resultate der fränkischen Studie lassen sich auf die Tatsache zurückführen, dass nur 37% der epidemiologisch erwarteten Patienten auch tatsächlich der postoperativen Radiochemotherapie zugewiesen wurden. Anstelle der stadiengerechten Therapieentscheidung wurde offensichtlich nach individueller Risikoabschätzung eines Arztes verfahren, wodurch dann für die Datenerhebung ein Risikokollektiv entstand.

Im Gegensatz dazu wird im Klinikum Rechts der Isar in einer Interdisziplinären Tumorkonferenz über das für den Patienten individuelle Vorgehen beraten. Zudem wurden in unserer Analyse nur Patienten aufgenommen, die neben einer TME eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie tatsächlich erhalten hatten.

## 5.2 Akute Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen wurden in der vorliegenden Untersuchung zwar häufig registriert, „Grad 3“ oder „4“ Toxizitäten traten jedoch relativ selten auf und führten insgesamt selten zum Abbruch der Radiochemotherapie. Die in dieser Datenerhebung gewonnenen Zahlen bewegen sich im Bereich derer, die in großen internationalen Studien veröffentlicht wurden (s. Tabelle Nr.116).

Studie	Behandlung	Patienten/Methode	Akute NW	III°/IV°
München 2005	neoadj. (45 (30,6-60) Gy) <b>bzw.</b> adj. (50,4 (30,6-59,4) Gy) RChT, OP mit TME <sup>1</sup>	322 Pat, Stad. II/III, retrospektive Studie CTC-Kriterien	Diarrhö 73,6% Proktitis 38,5% Dermatitis 55% Anämie 37% Leukopenie 16,5% Thrombopenie 7,5% Neutropenie 0,9% Mucositis 7,5% Nausea 18,3%	4,3% 1,5% 1,3% 0,9% 0,6% 0,3% 0,6% 0,6% 0,6%
Dutch Trial 2002 [35]	OP mit TME präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	695 Pat, resektables Rektum Ca, Stad. 0-IV Fragebögen (RTOG) prospektiv	GI 1,4% Haut 12,9% UG 2,7 neurolog. 7,6% insgesamt 26%	0% 0,1% 0,1% 1,9% 7%
Miller 2002 [39]	adj. RChT (25x1,8 Gy + 5.4-9 Gy Boost + 5-FU Bolus vs. kont.) <sup>2</sup>	656 Pat, T3/4, N0-2 prospektive Studie Fragebögen der NCI	Diarrhö 75%	21%
Sauer 2004 [50]	neoadj. (28 x 1,8 Gy (50,4Gy)) <b>bzw.</b> adj. (28 x 1,8 Gy + 5,4Gy Boost (55,8Gy) RChT <sup>3</sup> , OP mit TME	823 Pat, Stad. II/III, prospektive Studie, eigene Fragebögen korrespondieren zu WHO und RTOG	Diarrhö  Hämatologisch  Dermatologisch  jegliche andere	12 bzw. 18% 6 bzw. 8% 11 bzw. 15% 27 bzw. 40%
Kaminski et al [29].	neoadj. RChT (25 x 1,8Gy(45 Gy) + adj. CT <sup>4</sup>	84 Pat, T3/T4 prospektive Studie EORTC Fragebögen	Diarrhö 74% Dermatolog. 35% Anämie 21% Leukopenie 24% Thrombopenie 9% Stomatitis 9% Nausea 18%	3% 0% 0% 6% 0% 0% 3%

Tabelle 116: Übersicht Veröffentlichungen Akute Nebenwirkungen

<sup>1</sup> 71% 250 mg/m<sup>2</sup>/24 h 5-FU kont., 18% NCI-Schema (s.1.6.4)

<sup>2</sup> 2 x 2 350-500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als Bolus, dann während RT 500 mg/m<sup>2</sup>/d Tag 1-3, Woche 1 und 5 als Bolus oder 225 mg/m<sup>2</sup>/d kontinuierlich, 2 x 2 300-450 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als Bolus

<sup>3</sup> Während RT 1000 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU kontinuierlich Woche 1 und 5, dann 4 Wochen nach OP (neoadjuvant) bzw. RChT (adjuvant) 4 x 500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU je 5 d

<sup>4</sup> Während RT: 500mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU als Bolus Tag 1-3 und 22-24 **oder** 225 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU kontinuierlich, nach RChT 4 x 500mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU je 5 d

Bei der Betrachtung der Akuttoxizitäten lässt sich nicht immer ausmachen, ob sie von der Strahlentherapie oder der Chemotherapie herrühren. Trotzdem kann aufgrund charakteristischer Befallsmuster auf die Ursache geschlossen werden (s. 1.9.2. und 1.9.3.). So stehen als lokale Nebenwirkung der Radiotherapie Symptome wie Proktitis, Zystitis oder Dermatitis im Vordergrund, durch Mitbestrahlung des Dünndarms kommt es häufig zu Diarrhö.

Zum Vergleich der Akuttoxizitäten kann man unter anderem den Dutch Trial 2002 [35] heranziehen. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der Kurzzeitbestrahlung keine Chemotherapie und höhere Einzeldosen mit einer insgesamt niedrigeren Gesamtdosis (5x5Gy) verabreicht wurden. Die akuten Nebenwirkungen wurden dabei mit den RTOG Toxizitätskriterien bewertet. Bedingt durch das prospektive Studiendesign wurden die Beschwerden während der Therapie standardisiert abgefragt. Im Gegensatz dazu konnten bei der hier vorgelegten retrospektiven Datenerhebung die Symptome nur aus Arztbriefen und Verlaufsbögen entnommen werden, die damit immer der individuellen Einschätzung des Notierenden unterlagen und leider öfter unvollständig waren.

Im Dutch Trial traten sehr viel weniger akute Nebenwirkungen auf. So berichteten nur 26% aller Patienten über Nebenwirkungen, davon 7% über „Grad 3“ Toxizitäten. Zum Vergleich: In unsrem Kollektiv waren beispielsweise 73,6% allein von Diarrhö betroffen, 4,3% im Schweregrad drei.

Dies liegt wohl in erster Linie daran, dass die Patienten keine Chemotherapie und einen niedrigere Gesamtdosis erhalten hatten. Ein anderer Grund dafür mag in der Erfassung der Symptome liegen. Wie unter 3.3.1. beschrieben wurden bei der vorliegenden Arbeit für die Klassifikation der akuten Nebenwirkungen u. a. die Richtlinien des CTC verwendet, die im Vergleich zu den Fragebögen der RTOG mehr Beschwerden auflisten. Das Symptom „Diarrhö“ fällt beispielsweise in den RTOG Kriterien in den Bereich „Untere GI Toxizität“ und wird eher allgemein in Grad 1 mit „erhöhter Frequenz oder Veränderung Stuhlgewohnheiten, keine Medikamente, keine Analgetika“ beschrieben. Bei dem hier verwendeten Klassifikationssystem war das Kriterium „Anstieg der Stuhlfrequenz um < 4 Stühle, geringer Anstieg, der Stoma-Stuhlmenge“ für die Bewertung als „Diarrhö Grad 1“ ausreichend. Für den Einfluss der verschiedenen Scores spricht auch, dass Grad 3 und 4 Toxizitäten des Dutch Trial, deren Definition mit „ausgeprägt“ und „lebensbedrohlich“ deutlicher ausfällt, in einem ähnlichen Bereich wie die dieser Arbeit liegen (s. Tabelle 116).

Viel stärker fällt jedoch die begleitende Chemotherapie ins Gewicht, die nicht nur die Nebenwirkung der Strahlentherapie verstärkt, sondern ebenfalls als Ursache für Diarrhö in Frage kommt.

Diarrhö ist in unserer Studie mit 73,6% neben Dermatitis (55%) die häufigste Nebenwirkung und steht wegen der hohen Grad 3 Toxizität (4,3%) besonders zur Diskussion.

Miller et al. [39] veröffentlichten 2002 eine große Studie zur akuten Diarrhö bei adjuvant radiochemotherapierten Patienten und verglichen in diesem Rahmen 5-FU Bolusgabe mit kontinuierlicher Infusion von 5-FU. Dabei verwendeten sie zur Schweregradeinteilung dieselben Kriterien wie in dieser Datenerhebung. Die Rate der dabei beobachteten Symptommhäufigkeit stimmte mit der hier vorliegend Arbeit überein.

Jedoch traten bei Miller et al. viel häufiger Grad 3 und sogar Grad 4 Toxizitäten auf. (21%). Ein Grund dafür ist das prospektive Studiendesign, in dem die Patienten wöchentlich gezielt nach der maximalen Ausprägung der Diarrhö gefragt wurden. Die diesbezüglichen Nachteile einer retrospektiven Studie sind bereits oben erläutert.

Wichtiger ist sicher die Tatsache, dass in der Arbeit von Miller et al. nur adjuvant therapierte Patienten aufgenommen wurden. Postoperativ sind die Patienten häufig geschwächt und für Nebenwirkungen der Therapie sensibilisierter, der durch den Eingriff verkürzte Darm kann durchaus auch zu einer erhöhten Stuhlfrequenz führen.

Weiter zeigte die Untersuchung von Miller et al. ein höheres Risiko für die Entwicklung von schweren Diarrhöen bei kontinuierlicher Gabe von 5-FU im Vergleich zur Bolusgabe (21% vs. 13%). Dieses Risiko schien jedoch bei der an die Radiochemotherapie anschließenden alleinigen Verabreichung von 5-FU nicht aufzutreten (4% vs. 4 %).

In diesem Zusammenhang konnten Sauer et al. [50] einen signifikanten Einfluss der adjuvanten Radiochemotherapie auf die Häufigkeit und Schwere von Diarrhöen nachweisen. Diarrhöen mit Schweregrad 3 oder 4 traten bei 18% der adjuvant therapierten Patienten auf, während in dem neoadjuvanten Kollektiv nur 12 % betroffen waren. Dieser Einfluss zeigte sich auch für jegliche andere der Grad 3 und 4 Toxizitäten (40% (adjuvant) vs. 27% (neoadjuvant)). Auch in der vorliegenden Auswertung spielte das Therapieregime eine signifikante Rolle für das Auftreten von Diarrhöen (80% (adjuvant) vs. 71,4% (neoadjuvant)), während die Bestrahlungsdosis keinen Einfluss zeigte.

Problematisch ist in diesem Zusammenhang die Rolle der Chemotherapie. Während bei Sauer et al. beide Studienarme die gleiche Dosis und Anzahl von Chemotherapie Zyklen erhielt (s. u.) und sich nur in der Bestrahlungsdosis unterschieden, wurde den Patienten der Münchner Studie in der adjuvanten Gruppe meist eine höhere Dosis 5-FU verabreicht. Eine statistische Auswertung ist auf Grund der über die Jahre oft wechselnden Chemotherapieregime nicht sinnvoll.

Weibliches Geschlecht scheint ein Risikofaktor für Diarrhö zu sein, ebenso wie für andere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und abdominelle Schmerzen.

In einer Arbeit von Kaminski et al. [29] wurden 2007 Unterschiede in der Toxizität der Radiochemotherapie zwischen Männer und Frauen untersucht. Auch hier sind Frauen signifikant häufiger von Diarrhö betroffen. Sie litten zudem signifikant häufiger unter Anämie und dermatologischen Nebenwirkungen. Diskutiert wurde eine bei Frauen verminderte Aktivität der am 5-FU Metabolismus maßgeblich beteiligten Dihydropyrimidindehydrogenase. Die Autoren merkten jedoch an, dass die relativ kleine Zahl der weiblichen Patienten mit 20 von insgesamt 84 Patienten statistisch kritisch zu sehen ist.

### 5.3 Chronische Nebenwirkungen

Eine zu dieser Arbeit vergleichbare retrospektive klinische Studie zu chronischen Nebenwirkungen wurde, mit Ausnahme der Darmfunktion (s. u.), bislang nicht veröffentlicht. Problematisch bei dem Vergleich mit anderen Studien ist, dass durch das retrospektive Studiendesign lediglich die Prävalenz einer chronischen Nebenwirkung erfasst wurde. Im Gegensatz dazu wurden bei randomisierten prospektiven Studien nach bestimmten Zeiträumen noch bestehende Symptome erfragt. Bei den so ermittelten Daten handelt es sich also um Inzidenzen oder Prävalenzen zu festen postoperativen Zeiträumen, die mit den hier veröffentlichten Ergebnissen nicht unbedingt vergleichbar sind. Zusätzlich werden in einer prospektiven Studie durch gezieltes Nachfragen auch leichte Symptome erfasst, die retrospektiv nicht reproduzierbar sind. Zum einen, weil sie im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung nicht in den Akten notiert wurden, zum anderen weil sie von den Patienten nicht mehr im Zusammenhang mit der Radiochemotherapie gesehen werden, sie sich mit den Beeinträchtigungen im Alltag arrangiert haben oder weil sie in der Zwischenzeit sistierten und nicht mehr erinnert werden. Anzumerken ist auch, dass oft gerade die Patienten, die unter schwereren Nebenwirkungen leiden, aus Gründen der Compliance nicht mehr zur Nachsorge erscheinen.

Nichts desto trotz wurden in der vorliegenden Studie fast alle noch lebenden Patienten zu ihren Nebenwirkungen befragt. Durch die relativ hohe Anzahl der evaluierten Patienten ergibt sich ein repräsentatives Bild der Langzeitnebenwirkungen, die sich durchaus mit prospektiven Studien vergleichen lassen

Birgisson et al. [9] verarbeitete 2007 in einem großen Review die wichtigsten Veröffentlichungen von Langzeitnebenwirkungen. Es waren sowohl Kurzzeitbestrahlung als auch fraktionierte Radiochemotherapie, sowie prä- und postoperative Verfahren eingeschlossen. Dabei handelte es sich meistens um prospektive Studien. Die Graduierung der Nebenwirkungen wurde unter anderem mit den standardisierten RTOG/EORTC Bögen durchgeführt. Leider unterschied sich dabei trotzdem die Erfassung und Auswertung bezüglich Art und Schwere der Nebenwirkungen. Auch wurden zur Beurteilung der rektalen und urologischen Dysfunktionen verschiedene Einteilungssysteme verwendet.

Langzeitnebenwirkungen wurden vor allem in den Studien mit präoperativer Kurzzeitbestrahlung erfasst. Bujko et al. [11] konnten 2006 aber, bei allerdings kurzem Follow-Up, in dieser Hinsicht keinen Unterschied zwischen neoadjuvant



Langzeittherapierten Patienten und Patienten mit Kurzzeitradiotherapie feststellen, weswegen sie unter Vorbehalt durchaus zum Vergleich herangezogen werden können.

### Urologische Nebenwirkungen

Bei den größeren randomisierten Studien wurden nach längerem Follow-Up (FU) keine vermehrten urologischen Nebenwirkungen durch zusätzliche Bestrahlung beobachtet, wie folgende Tabelle zeigt.

Studie	Behandlung	Patientengut/Methode/FU	Urologische NW
Sauer 2004 [50]	neoadj. <b>bzw.</b> adj. RChT, (28 x 1,8 Gy + 5-FU) OP mit TME	823 Pat, lokal fortgeschrittenes, operables Rektum CA, prospektive Studie, Fragebögen 5 Jahre FU	2 <b>bzw.</b> 4% Grad 3 oder 4 „bladder problems“
Swedish Rectal Cancer Trial 2005 [7]	OP ohne TME <b>+ bzw. –</b> präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	908 Pat, resektables Rektum CA, auch Stad. I; Datenbanksuche Diagnose bei erneuter Krankenhauseinweisung 13 Jahre FU	keine Klinikeinweisung aufgrund urologischer Diagnose im Zusammenhang mit RCT
Dutch Trial 2005 [43]	OP mit TME <b>+ bzw. –</b> präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	597 Pat, resektables Rektum Ca, auch Stad. I Fragebögen 5 Jahre FU	Harninkontinenz: 39% <b>bzw.</b> 38% deswegen Vorlagen: 57% <b>bzw.</b> 57% „unzufrieden“ mit UG- Funktion: 6% <b>bzw.</b> 6%

Tabelle 117: Vergleich Veröffentlichungen chronische urologische Nebenwirkungen

Im Rahmen des Dutch Trial wurden von Peeters et al. 2005 597 Patienten zu den ihren urologischen Langzeitnebenwirkungen befragt [43]. Dabei waren im Vergleich zu unserem Kollektiv prozentual in etwa gleich viele der Patienten, die bestrahlt worden sind, von urogenitalen Symptomen wie Nykturie, Pollakisurie und Hämaturie betroffen. Die Rate der Patienten mit Harninkontinenz war in der holländischen Studie in beiden Kollektiven jedoch deutlich höher als in der vorliegenden (39% vs. 15,6%). Der Grund für das bessere Langzeitergebnis kann nicht in der Art der Erfassung liegen. Als chronische Inkontinenz wurde beim Dutch Trial „unfreiwilliger Verlust von Urin einmal die Woche oder weniger“ gewertet, bei der vorliegenden Studie bereits „selten, <1x/Monat“. Auch waren die Geschlechterverteilung, das mediane Alter und das mediane Follow-Up bei beiden Studien vergleichbar. Jedoch muss man an dieser Stelle das retrospektive Studiendesign beachten, das aus oben angeführten Gründen zu den besseren Ergebnissen diese Datenerhebung beigetragen haben mag. Somit bleibt

unklar, ob die höheren Einzeldosen einer Kurzzeitbestrahlung ein vermehrtes Risiko für Harninkontinenz darstellen.

Durch die Arbeit von Peeters et al. konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche präoperative Kurzzeitbestrahlung, im Vergleich zu einer alleinigen OP, keinen Einfluss auf urologische Langzeitnebenwirkungen hat. Vielmehr scheinen im Allgemeinen Risikofaktoren wie Alter und weibliches Geschlecht, im Speziellen Diabetes mellitus und tiefer Tumorsitz für urologische Symptome und Harninkontinenz eine Rolle zu spielen (s. 4.7.3.).

Obwohl urogenitale Symptome häufig sind, treten nur selten Grad 3 Nebenwirkungen auf. Die meisten Patienten fühlten sich im normalen Tagesablauf nur gering eingeschränkt. In der vorliegenden Studie äußerten nur 4,3% durch die Beschwerden beim Wasserlassen im Alltag „mäßig“ oder „schwer“ beeinträchtigt zu sein, vergleichbar mit 6% der Patienten des Dutch Trial, die mit ihrer urogenitalen Funktion „unzufrieden“ waren.

### Sexuelle Dysfunktion

Sexueller Dysfunktion als Langzeitnebenwirkung wurde lange Zeit keine Beachtung entgegen gebracht. Im Rahmen des Dutch Trial befragten Marijnen et al. 2005 [36] 990 Patienten in bestimmten Zeiträumen nach der Therapie mit Fragebögen zu Einschränkungen ihrer sexuellen Aktivität.

Dabei sank die sexuelle Aktivität im Vergleich zum Zeitraum vor Therapiebeginn in beiden Therapiearmen sowohl bei Frauen als auch bei Männern, wie folgende Tabelle (Nr. 118) zeigt.

Therapiearm	2 Jahre nach Therapie nicht mehr sexuell aktiv	
	Männer	Frauen
nur TME	24%	10%
präop RT	33%	28%

*Tabelle 118: Rückgang der sexuellen Aktivität bei zuvor sexuell aktiven Patienten im Dutch Trial*

Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit, bei der nur die momentane Beeinträchtigung durch die Einschränkung der sexuellen Aktivität erfragt wurde, wurde bei jener Studie die präoperative sexuelle Aktivität erfasst und nur die Patienten berücksichtigt, die vor der Therapie noch sexuell aktiv waren.

In der hier vorgelegten Datenerhebung zählten sexuelle Funktionsstörungen zu den häufigsten Langzeitnebenwirkungen. Männer litten zu 84,6% unter Potenzstörungen, davon sogar 45,6% unter totaler Impotenz („Grad 3“ Toxizität), Frauen berichteten in

unserer Studie oft von einer vaginalen Trockenheit (27,8%) oder Stenose (11%). Die holländische Studie führt dies unter anderem darauf zurück, dass durch Bestrahlung des kleinen Beckens kleinere Gefäße und die Samenbläschen geschädigt werden, was die Erektion bzw. Ejakulation beeinträchtigt. Veränderungen der vaginalen Flora und des Epithels durch die Radiochemotherapie könnten zu Dyspareunie führen.

Aber auch das Alter der männlichen Patienten und kardiovaskuläre Vorerkrankungen sind signifikante Risikofaktoren für Potenzstörungen (s. 4.7.3.), was ebenso einen Einfluss auf die hohe Rate ausübt. Vaginale Trockenheit und Stenose wurden vermehrt von jüngeren Patientinnen angegeben, die im Vorfeld der Erkrankung noch eher sexuell aktiv waren. Dies erklärt, warum im Verhältnis zu der häufigen Symptomrate relativ wenig Frauen (10,2%) des eher älteren Patientenguts sich im täglichen Leben durch die Einschränkung der sexuellen Funktionen „mäßig“ oder „stark“ beeinträchtigt fühlten.

#### Gastrointestinale Nebenwirkung

Die häufigsten chronischen gastrointestinalen Symptome betrafen auch in den großen prospektiven Studien vor allem den unteren Gastrointestinaltrakt und waren wie in dieser Datenerhebung Diarrhö, Blutung und abdomineller Schmerz. Zwar waren bis zu einem Drittel der Patienten von diesen Langzeitnebenwirkungen betroffen, jedoch litten nur sehr wenige unter Symptomausprägungen „Grad 3“ (1,9% (Diarrhö), 0,5% (abdomineller Schmerz)). Auch konnte in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu der Arbeit von Sauer et al [50] (Sauer et al.: 9% (neoadjuvant) vs. 15% (adjuvant) „Grad 3“ oder „4“ Toxizität) kein signifikanter Einfluss des Therapiemodus auf die Ausprägung der intestinalen Symptome festgestellt werden. Lediglich weibliches Geschlecht war ein Risikofaktor für rektale Toxizität. Ein Grund dafür kann sensiblere Wahrnehmung durch erhöhtes Körperbewusstsein sein.

Fäkale Inkontinenz und Defäkationsbeschwerden gehören zu den bedeutendsten Nebenwirkungen der multimodalen Therapie, da sie häufig und für Patienten besonders belastend sind. So waren die Patienten der hier vorgelegten Studie durch die Veränderung ihrer Stuhlgewohnheiten im Alltag fast genauso häufig „mäßig“ oder „stark“ beeinträchtigt wie Patienten mit einem künstlichen Darmausgang (25,8% vs. 26,6%). Auch wurde in diesem Zusammenhang der Einfluss der Radiotherapie in vielen Arbeiten nachgewiesen (s. 1.9.3). Aus diesen Gründen existieren einige Veröffentlichungen über diesen Symptomenkomplex, unter anderem auch zwei größere retrospektive. Folgende Tabelle (Nr.119) gibt eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der bestrahlten Kollektive.

Studie	Behandlung	Patientengut/Methode/FU	Gastrointestinale NW/ Defäkationsbeschwerden
Sauer 2004 [50]	neoadj. bzw. adjuvante RChT, (28 x 1,8 Gy + 5-FU) OP mit TME	823 Pat, lokal fortgeschrittenes, operables Rektum CA, prospektive Studie, Fragebögen 5 Jahre FU	9 bzw. 15% Grad 3 oder 4 „gastrointestinal effects“
Swedish Rectal Cancer Trial [19]	OP ohne TME +/- präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	908 Pat, resektables Rektum Ca, auch Stad. I; prospektive Studie Fragebögen Median 80 (range 63-101) Monate FU	Inkontinent gas: 68%, flüssig: 50%, fest :14% Vorlagen 43%
Dutch Trial 2005 [43]	OP mit TME +/- präop. Kurzzeit RT (5x5 Gy)	597 Pat, prospektive Studie Fragebögen 5 Jahre FU	62% stuhlinkontinent davon: <=1/Woche: 37% >1/ Woche 11% jeden Tag: 14% 56% Vorlagen 11% perianale Blutungen
Kollmorgen et al. [32]	anteriore Resektion +/- adj. RChT (50-54 Gy + 5-FU)	100 Pat, resektables Rektum Ca, auch Stad. I retrospektive Studie telefonische Befragung Median 40 (range 24-60) Monate FU	Inkontinent: 56%, davon <=1/Woche: 39% >1/Woche: 17% Vorlagen: 41% Medikamente: 58% Unmöglich Defäkation >15 min hinauszuzögern: 78%
Miller et al. [38]	OP (auch transanale Exzision), adj. RT (25 x 1,8 Gy) +/- ChT (5-FU)	304 Pat resektables Rektum Ca, alle Stadien Krankenblatteinträge retrospektive Studie Median 5,3 Jahre (range 0,35 – 14,6) FU	Proktitis 12%

Tabelle 119: Vergleich Veröffentlichungen chronische gastrointestinale Nebenwirkungen

Im Vergleich zu der 1994 erschienenen Veröffentlichung von Kollmorgen et al. [32] waren in der vorgelegten Studie weniger der radiochemotherapierten Patienten inkontinent (44,3% (unsere Studie) vs. 56%), weniger benötigten Medikamente zur Stuhlregulierung (30,5% (unsere Studie) vs. 58%) und es war mehr Patienten möglich, die Defäkation um mehr als 15 min hinauszuzögern (51,7% (unsere Studie) vs. 22%). Das bessere Ergebnis der vorgelegten Arbeit könnte zu einem mit dem längeren Follow-Up derselben zu tun haben, zum anderen mag auch die geringere Gesamtdosis der vorliegenden Studie sowie eine über die Jahre verbesserte Bildgebung und Bestrahlungstechnik eine Rolle spielen.

Im Dutch Trial [43] war die Rate an fäkaler Inkontinenz ebenfalls höher (62% vs. 44,3%). Wie unter „urologische Nebenwirkungen“ bereits erläutert, kann man die Ursache dafür in dem prospektiven Studiendesign sehen. Auch war in der vorliegenden Arbeit ein tiefer Tumorsitz ein Risikofaktor für Stuhlinkontinenz. Dieser schien auch im Dutch Trial eine Rolle zu spielen, wo bestrahlte Patienten mit Tumoren zwischen 5,1 und 10 cm ab ano signifikant häufiger inkontinent waren als solche die nicht bestrahlt wurden. Bei einer höheren Tumorlokalisation war dieser Unterschied nicht mehr signifikant, ebenso wie bei Tumorsitz <5 cm ab ano, wo meist eine APR durchgeführt wurde und die Patienten mit einem endständigen Stoma versorgt wurden.

Dahlberg et al. [19] konnten im Rahmen des Swedish Rectal Cancer Trials keinen Einfluss der Höhe der Anastomose bezüglich der fäkalen Kontinenz feststellen. Die Raten für Inkontinenz waren im Bereich derer der vorliegenden Studie. So lagen sie für Flatus bei 68%, für flüssigem Stuhl bei 50% und für festen Stuhl bei 14% (vgl. unsere Studie: 72,8%, 55,6% und 15,9%)

Miller et al. [38] beobachtete in einer vergleichbaren retrospektiven Arbeit eine höhere Rate an Proktitis (12% vs. 7,3%(unsere Studie)), die mit Transanaler Exzision assoziiert war. Patienten, die sich diesem Verfahren unterzogen hatten, erhielten allerdings meist höhere Bestrahlungsdosen (median 54,3 Gy).

In der hier vorgelegten Studie wurde aber kein Einfluss der Bestrahlungsdosis oder Therapieindikation auf die Rate an Inkontinenz, Stuhldrang oder Proktitis festgestellt.

Vielmehr spricht die tiefe Tumorlokalisation als einziger Risikofaktor für den starken Einfluss der chirurgischen Therapie auf die Defäkationsbeschwerden. Zu Grunde liegt dem die Tatsache des Organverlusts sowie Schädigung von Nerven und Muskeln im Bereich des Beckenbodens, wie es unter 1.9.2 ausführlicher erläutert ist.

In den oben aufgeführten Veröffentlichungen wurde ein bestrahltes mit einem nicht bestrahlten Kollektiv verglichen und unzweifelhaft erhöhte gastrointestinale Dysfunktion für erstere Gruppe nachgewiesen. Deshalb ist es wichtig, die Indikation für eine zusätzliche Radiochemotherapie gezielt zu stellen um möglichst wenig Patienten einer unnötigen zusätzlichen Toxizität auszusetzen. Hier stellt insbesondere ein exaktes prätherapeutisches Staging eine wichtige Voraussetzung dar. Auch ermöglicht eine moderne, optimierte Bestrahlungstechnik eine gute Anpassung des Hochdosisbereiches an das zu bestrahlende Volumen und vermindert die Schädigung von gesunden Strukturen und damit die Rate an unerwünschten Wirkungen. Die, verglichen mit anderen Studien, geringeren Toxizitäten in der vorliegenden Arbeit sprechen für die Qualität der multimodalen Therapie in den beteiligten Institutionen.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die Effizienz und Verträglichkeit der multimodalen Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München eine Radiochemotherapie erhalten hatten, vorgestellt.

Von 1995 bis 2005 wurden 322 Patienten zwischen 27 und 86 Jahren, bei denen ein UICC Stadium II und III vorlag, in die Studie eingeschlossen. 234 Patienten erhielten eine neoadjuvante und 88 eine adjuvante Radiochemotherapie. In allen Fällen wurde eine Operation mit Totaler Mesorektaler Exzision (TME) in kurativer Intension durchgeführt. Das mediane Follow-Up lag bei 54 Monaten (2-148 Monate).

Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei den neoadjuvant therapierten Patienten bei 45 Gy (30,6-60,0 Gy), bei den adjuvant behandelten bei 50,4 Gy (30,6-59,4Gy). 310 Patienten erhielten 5-FU als Chemotherapie, 12 wurde Capecitabine verabreicht.

Das 5-Jahresgesamtüberleben lag bei 75,7%. 84 Patienten (26,1%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, 65 (20,2%) aufgrund des Rektumkarzinoms. Dabei spielte das pT-Stadium eine hochsignifikante Rolle. Während für pT-Stadium 0-2 die 5-Jahresüberlebensrate noch bei 91,5% lag, war sie für Patienten mit pT-Stadium 3-4 nur noch bei 65,4%. Einen deutlichen Einfluss hatten auch das pN-Stadium (5-Jahresüberlebensrate: pN0: 85,6%, pN1: 71,5%, pN2: 39,4%) und der Resektionsstatus (5-Jahresüberlebensrate: pR0: 78,0%, pR1: 45,0%, pR2: 21,2%). Eine tiefere Lokalisation des Tumors ging mit einer schlechteren 5-Jahresüberlebensrate einher (69,3% (0-5cm ab ano) vs. 81,8% (>10cm ab ano)). Dies konnte auch in anderen europäischen Untersuchungen gezeigt werden. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit Begleiterkrankungen erfasst und mithilfe des Charlson Index Scores kategorisiert. Dabei zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Komorbidität auf das Gesamtüberleben.

42 (17,9%) der 243 neoadjuvant therapierten Patienten erreichten nach Ende der Radiochemotherapie eine komplette pathologische Remission.

Bei 23 Patienten (7,1%) trat im Median von 34 Monaten (7-108 Monate) ein Lokalrezidiv auf. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren ein Lokalrezidiv zu entwickeln lag bei 8,3% (neoadjuvant: 7,6%, adjuvant: 9,2%) und damit im Vergleich mit der gängigen Literatur im unteren Normbereich. Als einziger signifikanter Einflussfaktor konnte der Resektionsstatus ermittelt werden, der Zeitpunkt der Strahlentherapie (neoadjuvant vs. adjuvant) spielte keine Rolle.

82 Patienten (25,5%) entwickelten im Median von 17 Monaten (2-109 Monate) Fernmetastasen. Die 5-Jahreswahrscheinlichkeit lag bei 27,1%. Am häufigsten waren Leber (63,9%), Lunge (48,2%) und Gehirn (10,8%) betroffen. Den stärksten Einfluss hatten das T-, N- und R-Stadium.

Angaben über akute Nebenwirkungen wurden den Krankenblättern und Arztbriefen entnommen und mithilfe von standardisierten Fragebögen des „National Cancer Institute“ (NCI) klassifiziert.

Akute Nebenwirkungen wurden zwar häufig registriert, „Grad 3“ oder „4“ Toxizitäten traten jedoch relativ selten auf und führten insgesamt nur bei 3 Patienten zu einer Pausierung und bei 13 zum Abbruch der Bestrahlung. Bei den Akutnebenwirkungen („Grad 1-4“) handelte es sich zumeist um gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö (73,6%) oder Proktitis (38,5%), aber auch Dermatitis (55%), Anämie (37%) und Leukopenie (16,5%) traten häufiger auf. Die Zahlen bewegten sich im Bereich derjenigen, die in großen internationalen Studien veröffentlicht wurden. In den meisten Fällen waren die Symptome nur leicht ausgeprägt. „Grad 3“ Toxizitäten wurden am ehesten bei Diarrhöen (4,3%) beobachtet, führten aber nur in 5 Fällen zur Pausierung oder Abbruch der Radiochemotherapie und waren meist unter Therapie reversibel. Ein Einfluss auf das Symptom Diarrhö konnte für weibliches Geschlecht sowie adjuvante Radiochemotherapie nachgewiesen werden. Weitere „Grad 3“ Toxizitäten traten bei folgenden Symptomen auf: Gewichtsverlust (0,3%), Portinfektion (1,9%), Portthrombose (3,4%), kardiale Nebenwirkungen (2,2%), Anämie (0,9%), Leukopenie (0,6%), Dermatitis (1,5%), Palmar/Plantarveränderungen (0,3%), Nykturie (1,2%), Pollakisurie (0,9%), Algurie (0,9%), Harninkontinenz (0,3%), abdominelle Schmerzen (0,9%), perianaler Blutabgang (0,9%), Übelkeit (0,6%), Erbrechen (0,6%), Inappetenz (1,2%), Mukositis (0,3%), Proktitis (1,3%) und Stuhlinkontinenz (0,3%).

„Grad 4“ Toxizitäten wurden bei Neutropenie (0,6%), Thrombopenie (0,6%) und Mukositis (0,3%) beobachtet, waren aber unter Therapie reversibel.

Eine „Grad 5“ Toxizität (Tod) trat nicht auf.

215 Patienten konnten im Median 60 Monate (16-137 Monate) nach Ende der Radiotherapie anhand standardisierter Fragebögen der RTOG und EORTC sowie mit Hilfe standardisierter Scores aus Querschnittsstudien telefonisch zu ihren chronischen Nebenwirkungen und dadurch erfolgenden Beeinträchtigungen im Alltag detailliert befragt werden. 64 Patienten hatte zum Befragungszeitpunkt ein Stoma. Häufig wurden

intestinale Symptome wie Diarrhö (33,5%) und abdominelle Schmerzen (11,2%) sowie Defäkationsbeschwerden wie fäkale Inkontinenz (45,6%) und Stuhldrang (59,6%) angegeben. „Grad 3“ Langzeitnebenwirkungen wurden bei Diarrhö (1,9%), abdominelle Schmerzen (0,5%) sowie Übelkeit (0,5%) und Inappetenz (0,5%) angegeben. Auch bei Defäkationsbeschwerden wie Stuhlinkontinenz, Stuhldrang und Proktitis traten „Grad 3“ Ausprägungen auf (1,3%, 1,3% und 0,7%). Fast genauso viele Patienten ohne Stoma wie mit Stoma gaben an, durch die Veränderungen der Stuhlgewohnheiten im Alltag mäßig oder stark beeinträchtigt zu sein (25,8% vs. 26,6%). Risikofaktor für intestinale Symptome war weibliches Geschlecht, für fäkale Inkontinenz ein tiefer Sitz des Tumors.

Zwar traten urologische Langzeitnebenwirkungen etwa genauso häufig auf, jedoch waren sie zumeist nur leicht ausgeprägt und die Patienten fühlten sich dadurch oft nur geringfügig im Alltag eingeschränkt. 12,3% litten unter Harninkontinenz. „Grad 3“ Langzeitnebenwirkungen wurden bei Harndrang (0,5%) und Harninkontinenz (1,4%) beobachtet. Auch für urologische Symptome und Harninkontinenz war weibliches Geschlecht ein Risikofaktor.

Als häufigste Langzeitnebenwirkung wurde sexuelle Dysfunktion beobachtet. So litten 84,6% der Männer an eingeschränkter Potenz, davon 6,8% unter totaler Impotenz. 27,8% der Frauen gaben vaginaler Trockenheit an. 26,5% der Männer und 10,1% der Frauen fühlten sich dadurch mäßig oder stark eingeschränkt. Als Risikofaktoren für Impotenz wurden Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen identifiziert, während von vaginaler Trockenheit eher jüngere Patientinnen betroffen zu sein schienen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass mit Bestrahlungsdosen von im Median 45 Gy neoadjuvant und 50,4 Gy adjuvant gute Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Kontrolle erzielt werden können.

Patienten, die sich einer multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms unterziehen, sollten über das relativ hohe Risiko einer Langzeitinkontinenz aufgeklärt und über deren Behandlungsmöglichkeiten informiert werden.



## 7 Anhang

### 7.1 Liste der Abkürzungen

A.:	Arteria
adj.:	adjuvant
APR:	abdomino-perineale Rektumextirpation
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
Ca:	Carcinom
CEA:	karzinoembryonale Antigen
CED:	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
ChT:	Chemotherapie
CI:	Charlson Index
CIS:	Charlson Index Score
cm:	centimeter
COPD:	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CT:	Computertomographie
cTNM:	clinical-TNM
CTEP:	Cancer Therapy Evaluation Program
CTC:	Common Toxicity Criteria
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV:	Clinical target volume
d:	Tag
dl:	deziliter
D. m.:	Diabetes mellitus
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAP:	familiäre adenomatöse Polyposis
FU:	Follow-Up
5-FU:	5-Flourouracil
G:	Grading
g:	gramm
GTV	gross tumor volume
Gy:	Gray
h:	Stunde
HIS:	Harninkontinenzscore
HNPCC:	Hereditäres nonpolypöses Kolonkarzinom
incl.:	inklusive
IORT:	Intraoperative Radiotherapie
JWS:	Jorge-Wexner-Score
Kardiovask.:	Kardiovaskuläre
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KRK:	Kolorektales Karzinom
KVE:	Kardiovaskuläre Erkrankung
l:	Liter
LDH:	Lactatdehydrogenase
M:	Fernmetastasierung
MeV:	Megaelektronenvolt
min	Minuten
MRT:	Magnetresonanztomographie
N:	regionäre Lymphknoten
n:	Anzahl

NCI:	National Cancer Institute
neo.:	neoadjuvant
neoadj.:	neoadjuvant
NW:	Nebenwirkungen
NYHA:	New York Heart Association
o. g.:	oben genannt
OP:	Operation
Pat.:	Patienten
paVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
postop.:	postoperativ
präop.:	präoperativ
pTNM:	pathological TNM
PTV:	planning target volume
R:	Residualtumor
RT:	Radiotherapie
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
RTox:	Rektalen Toxizitätsscore
Stad.:	Stadium
stdl.:	stündlich
s. u.:	siehe unten
TME:	Totale Mesorektale Exzision
T:	Primärtumor
UICC:	Union internationale contre le cancer
uTNM:	endosonographisch diagnostiziertes TNM
V.:	Vena
Vs.:	versus
WHO:	World Health Organisation

## 7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Tumorstadien nach UICC und Dukes .....	8
Tabelle 2: Nachuntersuchungsschema .....	16
Tabelle 3: Charlson Index.....	25
Tabelle 4: Allgemeine Toxizitätskriterien .....	26
Tabelle 5: Allgemeine Nebenwirkungen .....	26
Tabelle 6: Nebenwirkungen Blut.....	27
Tabelle 7: Nebenwirkungen Haut .....	27
Tabelle 8: Nebenwirkungen urogenital .....	28
Tabelle 9: Nebenwirkungen gastrointestinal .....	29
Tabelle 10: Chronische urogenitale Nebenwirkungen .....	30
Tabelle 11: Chronische gastrointestinale Nebenwirkungen .....	31
Tabelle 12: Rektaler Toxizitätsscore (RTox).....	32
Tabelle 13: Jorge-Wexner-Score (JWS).....	32
Tabelle 14: Harninkontinenzscore (HIS).....	32
Tabelle 15: Botherscore .....	33
Tabelle 16: uT-Stadium neoadjuvanter Patienten.....	35
Tabelle 17: pT-Stadium adjuvanter Patienten.....	36
Tabelle 18: pT-Stadium aller Patienten .....	36
Tabelle 19: cN-Stadium neoadjuvanter Patienten .....	36
Tabelle 20: pN-Stadium adjuvanter Patienten .....	36
Tabelle 21: pN-Stadium aller Patienten .....	37
Tabelle 22: G-Stadium aller Patienten.....	37
Tabelle 23: pR-Stadium aller Patienten .....	37
Tabelle 24: Tumorlokalisierung ab ano.....	37
Tabelle 25: CI-Score.....	38
Tabelle 26: Vorerkrankungen .....	38
Tabelle 27: Therapiedauer.....	40
Tabelle 28: Therapieabbruch.....	40
Tabelle 29: OP-Methode.....	41
Tabelle 30: Chemotherapie neoadjuvanter Patienten.....	41
Tabelle 31: Chemotherapie adjuvanter Patienten.....	41
Tabelle 32: Neoadjuvant vs. Adjuvant .....	43
Tabelle 33: Resektionsstatus und Lokalrezidivrate.....	45
Tabelle 34: Fernmetastasen und pT-, pN- und pR-Stadium .....	46
Tabelle 35: Überleben und Geschlecht .....	49
Tabelle 36: Überleben und Altersgruppen .....	50
Tabelle 37: Überleben und pT-Stadium.....	51
Tabelle 38: Überleben und pT-Stadium (gruppiert) .....	51
Tabelle 39: Überleben und pN-Stadium .....	53
Tabelle 40: Überleben und R-Status .....	54
Tabelle 41: Überleben und Tumorlokalisierung .....	55
Tabelle 42: Überleben und Zeitpunkt der Radiotherapie .....	56
Tabelle 43: Überleben und Vorerkrankungen.....	57
Tabelle 44: Risikofaktoren für das Gesamtüberleben.....	58
Tabelle 45: Risikofaktoren für das krankheitsspezifische Überleben .....	58
Tabelle 46: Akute Nebenwirkungen – Gewichtsverlust.....	59
Tabelle 47: Akute Nebenwirkungen – Portinfektion .....	59
Tabelle 48: Akute Nebenwirkungen – Portthrombose .....	59
Tabelle 49: Akute Nebenwirkungen – kardiale Nebenwirkungen.....	59
Tabelle 50: Akute Nebenwirkungen – drittgradige kardiale Symptome .....	60
Tabelle 51: Akute Nebenwirkungen – Anämie.....	61

Tabelle 52: Akute Nebenwirkungen – Leukopenie .....	61
Tabelle 53: Akute Nebenwirkungen – Neutropenie .....	61
Tabelle 54: Akute Nebenwirkungen – Thrombopenie .....	62
Tabelle 55: Akute Nebenwirkungen – Dermatitis .....	62
Tabelle 56: Akute Nebenwirkungen – Palmar/Plantarveränderungen .....	62
Tabelle 57: Akute Nebenwirkungen – Nykturie .....	63
Tabelle 58: Akute Nebenwirkungen – Pollakisurie.....	63
Tabelle 59: Akute Nebenwirkungen – Algurie.....	64
Tabelle 60: Akute Nebenwirkungen – Harndrang .....	64
Tabelle 61: Akute Nebenwirkungen – Blasenkrämpfe .....	64
Tabelle 62: Akute Nebenwirkungen – Harninkontinenz .....	64
Tabelle 63: Akute Nebenwirkungen – Hämaturie .....	64
Tabelle 64: Akute Nebenwirkungen – Impotenz .....	65
Tabelle 65: Akute Nebenwirkungen – Kolpitis .....	65
Tabelle 66: Akute Nebenwirkungen – Diarrhö .....	66
Tabelle 67: Akute Nebenwirkungen – abdominelle Schmerzen.....	66
Tabelle 68: Akute Nebenwirkungen – perianale Blutabgänge.....	67
Tabelle 69: Akute Nebenwirkungen – Übelkeit.....	67
Tabelle 70: Akute Nebenwirkungen – Erbrechen .....	67
Tabelle 71: Akute Nebenwirkungen – Inappetenz .....	67
Tabelle 72: Akute Nebenwirkungen – Mukositis .....	68
Tabelle 73: Akute Nebenwirkungen – Proktitis (Pat. ohne Stoma) .....	68
Tabelle 74: Akute Nebenwirkungen – Stuhldrang (Pat. ohne Stoma).....	69
Tabelle 75: Akute Nebenwirkungen – Stuhlinkontinenz (Pat. ohne Stoma).....	69
Tabelle 76: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Alters .....	70
Tabelle 77: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der Begleiterkrankungen .....	70
Tabelle 78: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der kardiovaskulären Vorerkrankungen	71
Tabelle 79: Akute Nebenwirkungen – Einfluss von COPD .....	71
Tabelle 80: Akute Nebenwirkungen – Einfluss von Diabetes mellitus .....	71
Tabelle 81: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Therapiezeitpunkts .....	71
Tabelle 82: Akute Nebenwirkungen – Einfluss des Geschlechts .....	72
Tabelle 83: Akute Nebenwirkungen – Einfluss der Tumorlokalisation (Pat. ohne Stoma) .....	72
Tabelle 84: Risikofaktoren für akute Nebenwirkungen .....	73
Tabelle 85: Chronische Nebenwirkungen – Allgemeine Merkmale.....	74
Tabelle 86: Chronische Nebenwirkungen – Nykturie(Pat. ohne Urostoma).....	75
Tabelle 87: Chronische Nebenwirkungen – Pollakisurie (Pat. ohne Urostoma) .....	75
Tabelle 88: Chronische Nebenwirkungen – Harndrang (Pat. ohne Urostoma).....	75
Tabelle 89: Chronische Nebenwirkungen – Harninkontinenz (Pat. ohne Urostoma).....	76
Tabelle 90: Chronische Nebenwirkungen – Algurie (Pat. ohne Urostoma).....	76
Tabelle 91: Chronische Nebenwirkungen – Hämaturie (Pat. ohne Urostoma) .....	77
Tabelle 92: Chronische Nebenwirkungen – Blasenkrämpfe (Pat. ohne Urostoma).....	77
Tabelle 93: Chronische Nebenwirkungen – Impotenz .....	77
Tabelle 94: Chronische Nebenwirkungen – vaginale Trockenheit .....	77
Tabelle 95: Chronische Nebenwirkungen – vaginale Stenose.....	77
Tabelle 96: Chronische Nebenwirkungen – Diarrhö .....	78
Tabelle 97: Chronische Nebenwirkungen – abdominelle Schmerzen.....	78
Tabelle 98: Chronische Nebenwirkungen – perianale Blutabgänge .....	79
Tabelle 99: Chronische Nebenwirkungen – Übelkeit.....	80
Tabelle 100: Chronische Nebenwirkungen – Inappetenz .....	80
Tabelle 101: Chronische Nebenwirkungen – Erbrechen .....	80
Tabelle 102: Chronische Nebenwirkungen – Stuhlinkontinenz.....	81

Tabelle 103: Chronische Nebenwirkungen – Stuhldrang.....	82
Tabelle 104: Chronische Nebenwirkungen – Proktitis .....	82
Tabelle 105: Chronische Nebenwirkungen – Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten (ohne Stoma) .....	82
Tabelle 106: Chronische Nebenwirkungen - Beeinträchtigung durch Veränderung der Stuhlgewohnheiten (mit Stoma).....	83
Tabelle 107: Chronische Nebenwirkungen - Einfluss des Alters .....	84
Tabelle 108: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss des Geschlechts .....	84
Tabelle 109: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss von Begleiterkrankungen .....	85
Tabelle 110: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss von Diabetes mellitus .....	85
Tabelle 111: Chronische Nebenwirkungen – Einfluss der Tumorlokalisation .....	85
Tabelle 112: Risikofaktoren für chronische Nebenwirkungen .....	86
Tabelle 113: Übersicht Veröffentlichungen komplette pathologische Remission.....	87
Tabelle 114: Übersicht Veröffentlichungen Lokalrezidiv, Gesamtüberleben und Fernmetastasen.....	90
Tabelle 115: Vergleich 5-Jahreswahrscheinlichkeiten München vs. Franken.....	91
Tabelle 116: Übersicht Veröffentlichungen Akute Nebenwirkungen .....	92
Tabelle 117: Vergleich Veröffentlichungen chronische urologische Nebenwirkungen...	97
Tabelle 118: Rückgang der sexuellen Aktivität bei zuvor sexuell aktiven Patienten im Dutch Trial .....	98
Tabelle 119: Vergleich Veröffentlichungen chronische gastrointestinale Nebenwirkungen.....	100

### 7.3 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung .....	35
Abbildung 2: Gesamtdosis.....	39
Abbildung 3: Gesamtdosis inklusive Boost.....	40
Abbildung 4: Lokalrezidivfreies Überleben .....	45
Abbildung 5: Gesamtüberleben .....	47
Abbildung 6: Krankheitsspezifisches Überleben.....	48
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit und Geschlecht .....	49
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit und Altersgruppen .....	50
Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit und pT-Stadium.....	52
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit und pN-Stadium .....	53
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit und pR-Status .....	54
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit und Tumorlokalisierung .....	55
Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit und Zeitpunkt der Radiotherapie .....	56
Abbildung 14: Akute Nebenwirkungen – Hämatologische Nebenwirkungen .....	61
Abbildung 15: Akute Nebenwirkungen – urogenitale Nebenwirkungen .....	63
Abbildung 16: Akute Nebenwirkungen – gastrointestinale Nebenwirkungen.....	66
Abbildung 17: Chronische Nebenwirkungen – Urologische Symptome (Pat. ohne Urostoma).....	75
Abbildung 18: Chronische Nebenwirkungen – Harninkontinenzscore .....	76
Abbildung 19: Chronische Nebenwirkungen – Symptome des unteren GIT .....	78
Abbildung 20: Chronische Nebenwirkungen – Symptome des oberen GIT.....	79
Abbildung 21: Chronische Nebenwirkungen – Defäkationsbeschwerden.....	80
Abbildung 22: Chronische Nebenwirkungen – Jorge-Wexner-Score.....	81

## 7.4 Literaturverzeichnis

1. *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group.* N Engl J Med. **312** (23) (1985) 1465-72
2. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial.* N Engl J Med. **336** (14) (1997) 980-7
3. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials.* Lancet. **358** (9290) (2001) 1291-304
4. *Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study.* Radiology. **243** (1) (2007) 132-9
5. *Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage.* (2008)
6. Benzoni, E., Intersimone, D., Terrosu, G., Bresadola, V., Cojutti, A., Cerato, F., and Avellini, C. *Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer.* J Clin Pathol. **59** (5) (2006) 505-12
7. Birgisson, H., Pahlman, L., Gunnarsson, U., and 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** (34) (2005) 8697-705
8. Birgisson, H., Pahlmann, L., Gunnarsson, U., Glimelius, B. *Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer.* J Clin Oncol. **23** (2005) 6126-6131
9. Birgisson, H., Pahlmann, L., Gunnarsson, U., Glimelius, B. *Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a sytematic overview.* Acta Oncol. **46** (2007) 504-516
10. Bosset, J. F., Collette, L., Calais, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., and Ollier, J. C. *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.* N Engl J Med. **355** (11) (2006) 1114-23
11. Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., and Kryj, M. *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* Br J Surg. **93** (10) (2006) 1215-23
12. Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Pudelko, M., Kryj, M., Oledzki, J., Szmeja, J., Slusznia, J., Serkies, K., Kladny, J., Pamucka, M., and Kukolowicz, P. *Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy.* Radiother Oncol. **72** (1) (2004) 15-24
13. Bulow, S., Christensen, I. J., Harling, H., Kronborg, O., Fenger, C., and Nielsen, H. J. *Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer.* Br J Surg. **90** (8) (2003) 974-80
14. Camma, C., Giunta, M., Fiorica, F., Pagliaro, L., Craxi, A., and Cottone, M. *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis.* JAMA. **284** (8) (2000) 1008-15
15. Ceelen, W. and Pattyn, P. *Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: a review.* Acta Chir Belg. **100** (3) (2000) 94-9
16. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., and MacKenzie, C. R. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. **40** (5) (1987) 373-83
17. Collette, L., Bosset, J. F., den Dulk, M., Nguyen, F., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Pierart, M., and Calais, G. *Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does*

- anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group.* J Clin Oncol. **25** (28) (2007) 4379-86
18. Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T.F. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **31** (1995) 1341-1346
  19. Dahlberg, M., Glimelius, B., Graf, W., Pahlmann, L. *Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study.* Dis Colon Rectum. **42** (1998) 543-549
  20. Deutsch, E., Ezra, P., Mangoni, M., and Ducreux, M. *Symposium article: Radiotherapy for localized rectal cancer.* Ann Oncol. **18 Suppl 9** (2007) ix105-113
  21. Fisher, B., Wolmark, N., Rockette, H., Redmond, C., Deutsch, M., Wickerham, D. L., Fisher, E. R., Caplan, R., Jones, J., Lerner, H., Gordon, P., Feldmann, M., Cruz, A., Legault-Poisson, S., Wexler, M., Lawrence, W., Robidoux, A., Other NSABP Investigators. *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.* J Natl Cancer Inst. **80** (1) (1988) 21-9
  22. Geinitz, H., Zimmermann, F., Thamm, R., Erber, C., Müller, T., Keller, M., Busch, R., Molls, M. *Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer.* Radiology und Oncology. **79** (2006) 341-347
  23. Gerard, J. P., Conroy, T., Bonnetain, F., Bouche, O., Chapet, O., Closon-Dejardin, M. T., Untereiner, M., Leduc, B., Francois, E., Maurel, J., Seitz, J. F., Buecher, B., Mackiewicz, R., Ducreux, M., and Bedenne, L. *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203.* J Clin Oncol. **24** (28) (2006) 4620-5
  24. Gervaz, P., Rotholtz, N., Wexner, S.D., You, S. Y., Saigusa, N., Kaplan, E., Secic, M., Weiss, E. G., Nogueras, J. J., Belin, B. *Colonic J-pouch function in rectal cancer patients: impact of adjuvant chemoradiotherapy.* Dis Colon Rectum. **44** (1667-1675) (2001)
  25. Goldstein, N. S. and Murphy, T. *Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems.* Am J Clin Pathol. **106** (3) (1996) 312-8
  26. Heald, R. J. *Total mesorectal excision. The new European gold standard.* G Chir. **19** (6-7) (1998) 253-5
  27. Heriot, A. G., Tekkis, P.P., Fazio, V.W., Neary, P., Lavery, I. C. *Adjuvant radiotherapy is associated with increased sexual dysfunction in male patients undergoing resection for rectal cancer.* Ann Surg. **242** (2005) 502-511
  28. Jorge, J. M., Wexner, S. D., James, K., Nogueras, J. J., and Jagelman, D. G. *Recovery of anal sphincter function after the ileoanal reservoir procedure in patients over the age of fifty.* Dis Colon Rectum. **37** (10) (1994) 1002-5
  29. Kaminski, A., Joseph, D., Elsaleh, H. *Differences in toxicity across gender in patients treated with chemoradiation for rectal cancer.* Australas Radiol. **51** (3) (2007) 283-288
  30. Kapiteijn, E., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Putter, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Pahlman, L., Glimelius, B., van Krieken, J. H., Leer, J. W., and van de Velde, C. J. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.* N Engl J Med. **345** (9) (2001) 638-46
  31. Kaplan, E. L. and Meier, P. *Nonparametric estimation from incomplete observations.* J Am Stat Assoc. **53** (1958) 457-481



32. Kollmorgen, C. F., Meagher, A. P., Wolff, B. G., Pemberton, J. H., Martenson, J. A., and Ilstrup, D. M. *The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function.* Ann Surg. **220** (5) (1994) 676-82
33. Krook, J. E., Moertel, C. G., Gunderson, L. L., Wieand, H. S., Collins, R. T., Beart, R. W., Kubista, T. P., Poon, M. A., Meyers, W. C., Mailliard, J. A. *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma.* N Engl J Med. **324** (11) (1991) 709-15
34. Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Klein Kranenbarg, E., Hermans, J., van de Velde, C. J., Leer, J. W., and van Krieken, J. H. *No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients.* J Clin Oncol. **19** (7) (2001) 1976-84
35. Marijnen, C. A. M., Kapiteijn, E., van de Velde, C.J.H., Martijn, H., Steup, W.H., Wiggers, T., Klein Kranenbarg, E., Leer, J.W.H., and the Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Acute Side Effects and Complications After Short-Term Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision in Primary Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial.* J Clin Oncol. **20** (3) (2002) 817-825
36. Marijnen, C. A. M., van de Velde, C.J.H., Putter, van den Brink, M., Maas, C. P., Martijn, H., Rutten, H. J., Wiggers, T., Klein Kranenbarg, E., Leer, J.-W. H., Stiggelbout, A. M. *Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of multicenter randomized trial.* J Clin Oncol **23** (2005) 1847-1858
37. Metzger, J., Harder, F., Von Flüer, M., *Rektumkarzinom*, in *In: Praxis der Viszeralchirurgie* J.R.B. Siewert, Harder, W., Rothmund, M., Editor. 2001, Springer Verlag Berlin Heidelberg. p. 659-684.
38. Miller, A. R., Martenson, J. A., Nelson, H., Schleck, C. D., Ilstrup, D. M., Gunderson, L. L., and Donohue, J. H. *The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **43** (4) (1999) 817-25
39. Miller, R. C., Sargent, D. J., Martenson, J. A., Macdonald, J. S., Haller, D., Mayer, R. J., Gunderson, L. L., Rich, T. A., Cha, S. S., and O'Connell, M. J. *Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: a detailed analysis from a randomized intergroup trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. **54** (2) (2002) 409-13
40. Minsky, B. D., Cohen, A. M., Kemeny, N., Enker, W. E., Kelsen, D. P., Reichman, B., Saltz, L., Sigurdson, E. R., and Frankel, J. *Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach.* J Clin Oncol. **10** (8) (1992) 1218-24
41. Moriya, Y. *Function preservation in rectal cancer surgery.* Int J Clin Oncol. **11** (5) (2006) 339-43
42. Peeters, K. C., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Kranenbarg, E. K., Putter, H., Wiggers, T., Rutten, H., Pahlman, L., Glimelius, B., Leer, J. W., and van de Velde, C. J. *The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma.* Ann Surg. **246** (5) (2007) 693-701
43. Peeters, K. C., van de Velde, C. J., Leer, J. W., Martijn, H., Junggeburst, J. M., Kranenbarg, E. K., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., and Marijnen, C. A. *Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study.* J Clin Oncol. **23** (25) (2005) 6199-206

44. Quirke, P., Steele, R., Monson, J., Grieve, R., Khanna, S., Couture, J., O'Callaghan, C., Myint, A. S., Bessell, E., Thompson, L. C., Parmar, M., Stephens, R. J., and Sebag-Montefiore, D. *Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial.* *Lancet.* **373** (9666) (2009) 821-8
45. Ratto, C., Sofo, L., Ippoliti, M., Merico, M., Bossola, M., Vecchio, F. M., Doglietto, G. B., and Crucitti, F. *Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance.* *Dis Colon Rectum.* **42** (2) (1999) 143-54; discussion 154-8
46. Rodel, C., Martus, P., Papadopoulos, T., Fuzesi, L., Klimpfinger, M., Fietkau, R., Liersch, T., Hohenberger, W., Raab, R., Sauer, R., and Wittekind, C. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* *J Clin Oncol.* **23** (34) (2005) 8688-96
47. Rodel, C. and Sauer, R. *Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients.* *Strahlenther Onkol.* **183** (5) (2007) 227-35
48. Roels, S., Duthoy, W., Haustermans, K., Penninckx, F., Vandecaveye, V., Boterberg, T., and De Neve, W. *Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **65** (4) (2006) 1129-42
49. Rosenberg, R., Nekarda, H., Zimmermann, F., Becker, K., Lordick, F., Hofler, H., Molls, M., and Siewert, J. R. *Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival.* *J Surg Oncol.* **97** (1) (2008) 8-13
50. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rodel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F., Karstens, J. H., Liersch, T., Schmidberger, H., and Raab, R. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* *N Engl J Med.* **351** (17) (2004) 1731-40
51. Schmiegel, W., Reinacher-Schick, A., Arnold, D., Graeven, U., Heinemann, V., Porschen, R., Riemann, J., Rodel, C., Sauer, R., Wieser, M., Schmitt, W., Schmoll, H. J., Seufferlein, T., Kopp, I., and Pox, C. *[Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008].* *Z Gastroenterol.* **46** (8) (2008) 799-840
52. Schmiegel, W. P., C. Adler, G., Fleig, W., Folsch, U. R., Fruhmorgen, P., Graeven, U., Hohenberger, W., Holstege, A., Junginger, T., Kuhlbacher, T., Porschen, R., Propping, P., Riemann, J. F., Sauer, R., Sauerbruch, T., Schmoll, H. J., Zeitz, M., and Selbmann, H. K. *[S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004].* *Z Gastroenterol.* **42** (10) (2004) 1129-77
53. Scholmerich, J. *[Sense and nonsense in after-care of colorectal carcinoma].* *Med Klin (Munich).* **91** (6) (1996) 420-7
54. Swanson, R. S., Compton, C. C., Stewart, A. K., and Bland, K. I. *The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined.* *Ann Surg Oncol.* **10** (1) (2003) 65-71
55. Temple, L. K., Bacik, J., Savatta, S.G., Gottesmann, L., Paty, P. B., Weiser, M. R., Guillem, J. G., Minsky, B. D., Kalman, M., Thaler, H. T., Schrag, D., Wong, W. D. *The development of validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer.* *Dis Colon Rectum.* **48** (2005) 1353-1365
56. Vironen, J., Juhola, M., Kairaluoma, M., Jantunen, I., and Kellokumpu, I. *Tumour regression grading in the evaluation of tumour response after different preoperative radiotherapy treatments for rectal carcinoma.* *Int J Colorectal Dis.* **20** (5) (2005) 440-5
57. Wheeler, J. M., Dodds, E., Warren, B. F., Cunningham, C., George, B. D., Jones, A. C., and Mortensen, N. J. *Preoperative chemoradiotherapy and total*

- mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade.* Dis Colon Rectum. **47** (12) (2004) 2025-31
58. Wittekind, C. and Tannapfel, A. [*Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy. An inventory*]. Pathologe. **24** (1) (2003) 61-5
59. Wolmark, N., Wieand, H. S., Hyams, D. M., Colangelo, L., Dimitrov, N. V., Romond, E. H., Wexler, M., Prager, D., Cruz, A. B. Jr., Gordon, P. H., Petrelli, N. J., Deutsch, M., Mamounas, E., Wickerham, D. L., Fisher, E. R., Rockette, H., Fisher, B. *Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02.* J Natl Cancer Inst **92** (2000) 388-396
60. Wong, J. H., Severino, R., Honnebier, M. B., Tom, P., and Namiki, T. S. *Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma.* J Clin Oncol. **17** (9) (1999) 2896-900
61. Wulf, J., Kramer, K., van Aaken, C., Dietzel, F., Lucas, D., Pfandner, K., Schimpke, T., Schulze, W., Thiel, H. J., Ziegler, K., and Flentje, M. *Outcome of postoperative treatment for rectal cancer UICC stage II and III in day-to-day clinical practice. Results from a retrospective quality control analysis in six institutions in North Bavaria (Germany).* Strahlenther Onkol. **180** (1) (2004) 5-14

## **7.5 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn PD Dr. med. Hans Geinitz danken, der mir ermöglichte, das vorliegende Thema zu bearbeiten und mich während der Durchführung der Arbeit stets tatkräftig unterstützte und beriet.

Herrn Professor Dr. med. Molls möchte ich für die Überlassung dieses Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Thamm für die Erstellung der Datenbank, die Erfassung und Auswertung der Daten sehr erleichtert hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie bedanken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und hier leider nicht alle namentlich aufgeführt werden können.

Meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinen Freunden möchte ich danken, für die unendliche Geduld, die seelische Unterstützung und Hilfe, ohne die mir weder mein Studium noch die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gewesen wäre.

## 7.6 Lebenslauf

<b>Name</b>	Angelika Seidl
<b>Adresse</b>	Luisenstrasse 67 A, 80798 München
<b>Telefonnummern</b>	089/45219694, 0179/7417906 (mobil)
<b>Email Adresse</b>	geli.seidl@gmx.de
<b>Geburtsdatum</b>	14.04.1983
<b>Geburtsort</b>	Tegernsee
<b>Konfession</b>	Römisch-Katholisch
<b>Staatsangehörigkeit</b>	Deutsch
<b>Familienstand</b>	Ledig

### Akademische Laufbahn

10/02 – 10/03	Studium der Pharmazie an der Universität Regensburg
10/03 – 08/05	Studium der Humanmedizin an der TU/LMU München - Vorklinischer Abschnitt
08/05	1. Staatsexamen (Note: 2,5)
10/05 – 07/08	Studium der Humanmedizin an der TU München -Klinischer Abschnitt
10/09	2. Staatsexamen – schriftlicher Teil (Note: 2)
11/09	2. Staatsexamen – mündlicher Teil (Note:1)
Seit 09/06	Dissertation: „Effizienz und Verträglichkeit der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms“

### Berufliche Laufbahn

02/10	Anstellung als Assistenzärztin für Anästhesie im Klinikum Rechts der Isar München
-------	--

<b>Veröffentlichungen</b>	Seidl A, Kamp A, Thamm R, Zimmermann F, Busch R, Molls M, Geinitz H „Lebensqualität nach multimodaler Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms“, DEGRO 2007
---------------------------	--

### Schullaufbahn

09/89 – 07/93	Grundschule in Reichersbeuern
09/93 – 07/02	Gabriel-von-Seidl Gymnasium in Bad Tölz,
07/02	Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,7)

## **Praktische Erfahrungen**

### **Krankenpflegepraktika**

08/03 – 09/03, 09/04 Asklepios Stadtklinik Bad Tölz

### **Famulaturen**

02/02 Pharmazie, Christophorus Apotheke in Bad Tölz  
02/06 Innere Medizin, Asklepios Stadtklinik Bad Tölz  
08/06 Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar München  
08/07 Innere- und Allgemeinmedizin, medizinisches  
Versorgungszentrum Rottach-Egern  
03/08 Urologie, Allgemeines Krankenhaus Wien

### **Praktisches Jahr**

08/08 – 12/08 Chirurgie, Klinikum St. Elisabeth Straubing  
12/08 – 04/09 Anästhesie, Klinikum rechts der Isar und Deutsches  
Herzzentrum München  
04/09 – 07/09 Innere Medizin, Klinikum München Schwabing

### **Sonstige Tätigkeiten**

08/99 Anstellung als Aushilfe bei der Firma Sportscheck  
08/01 Anstellung als Laborhilfe bei der Firma Roche Diagnostics  
GmbH in Penzberg  
05/05 – 06/07 Anstellung als Aushilfskraft bei der Firma SLT in Otterfing  
04/08 – 07/08 Studentische Hilfskraft im Institut für Medizinische  
Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

### **Sprachen**

Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend in Wort und  
Schrift)