Universitätsklinikum Ulm
CCCU (Comprehensive Cancer Center Ulm)

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Wiegel

Strahlentherapie des Rektumkarzinomrezidivs - lokale Kontrolle und Überleben –

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Ruth Kienzle
Illertissen

2008

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichterstatter:	Dr. Peter Messer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Wiegel

Tag der Promotion: 22. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1. Epidemiologie 1
1.2. Ätiologie 1
1.3. Anatomie, Histologie 2
1.4. Staging 3
1.5. Grading nach WHO 4
1.6. Residualtumorklassifikation 5
1.7. Fernmetastasen 5
1.8. Rezidiv 6
1.9. Therapie 9
1.10. Fragestellung 16

2. Patienten und Methode 17

2.1. Methode 17
2.2. Patienten 20

3. Ergebnisse 36

3.1. Überlebenszeiten 36
3.2. Rezidivfreies Intervall 48
3.3. Strahlentherapie 49

4. Diskussion 61

5. Zusammenfassung.....77

6. Literaturverzeichnis.....79

7. Anhang 102

7.1. Fragebogen..... 102
7.2. Danksagung 103

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	antigen presenting cell
APR	abdomino-perineale Rektumexstirpation/amputation
AR	anteriore Resektion
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASR	abdomino-sakrale Rektumamputation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
ccm	Kubikzentimeter
CEA	carcinoembryonales Antigen
Chemo	Chemotherapie
CIMP	CpG-Insel-Methylierungsphänotyp
CIN	chromosomale Instabilität
cm	Zentimeter
CPG	Cytosin-Phosphatidyl-Guanosin
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
DDC	deleted in colorectal cancer
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

evt.	eventuell
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FM	Fernmetastasen
FOGT	Forschungsgruppe Onkologie gastrointestinale Tumore
FUDR	Floxuridin
G	Grading, Differenzierungsgrad
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
gyn.	gynäkologisch
h	Stunde
hep	hepatisch
HNPC	Hereditäres Kolorektales Karzinom ohne Polyposis
i.v.	intravenös
inf.	inferior
IORT	intraoperative Bestrahlung
K-ras	Kirsten rat sarcoma (viral oncogen homolog)
M	Metastasen
max.	maximal
med.	medialis
min.	minimal
MIS	Mikrosatelliteninstabilität
MMR	miss-matched-Repairsystem
Mon.	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
N	Nodulus
n.d.	nicht definiert
NSAIDs	nichtsteoridale Antiphlogistika
OP	Operation
oss	ossär
p	Präfix, postoperative histopatolgische Klassifikation
per	peritoneal
PET	Positronenemissionstomographie

PrimD	Primärdiagnose
pul	pulmonal
R	Residual
RT	Bestrahlung
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SR	Sigmaresektion
sup.	superior
T	Tumor
TME	Totale Mesorektale Exzision
TNM	Tumor/Nodulus/Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
urol	urologisch
WHO	World Health Organization
V.	Vena
v.a.	vor allem
vs.	versus

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

In Deutschland stellte das Rektumkarzinom zusammen mit dem Kolonkarzinom 1998 bei Männern die dritthäufigste Krebsform, mit einer Inzidenz von 16,1% dar. Bei den Frauen liegt das Rektum- und Kolonkarzinom mit einer Inzidenz von 16,7% an zweiter Stelle der häufigsten Krebsneuerkrankungen. Das entspricht über 27000 neu erkrankte Männer und beinahe 30000 betroffene Frauen. Die Wahrscheinlichkeit an einem Karzinom des Rektums zu erkranken steigt ab dem 45 Lebensjahr stark an. Als krebsbedingte Todesursache rangiert das kolorektale Karzinom an zweiter Stelle. In den letzten 20 Jahren kam es zu keinem Anstieg der Neuerkrankungen. (3,13)

1.2. Ätiologie

Die Entstehung kolorektaler Karzinome ist ein multifaktorieles Geschehen und kann einerseits auf Umwelteinflüsse zurückgeführt werden und andererseits genetische Faktoren als Ursache aufweisen. Dabei können sich auf Basis einer genetischen Veranlagung, Umweltfaktoren manifestieren. (7,112) Sowohl, die durch Umwelteinflüsse entstandenen, als auch die hereditären Karzinome, entstehen durch eine Mutationen bzw. Alteration oder Deletion von Tumorsuppressorgenen, Onkogenen oder DNA-Reparaturgenen. Die genetischen Veränderungen werden auf eine genomische Instabilität zurückgeführt. Sie ist die Voraussetzung für ein Tumorwachstum. Beim kolorektalen Karzinom kann die genomische Instabilität in drei Arten differenziert werden: die chromosomale Instabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MIS) und der CpG-Insel-Methylierungsphänotyp (CIMP). (7,130)

Umweltfaktoren

Aufgrund der unterschiedlichen Inzidenz der Erkrankung in Ländern mit unterschiedlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten (Hoch- und

Niedrigrisikoländer), sowie die Zunahme der Erkrankung nach Umzug in ein Hochrisikoland, werden Umweltfaktoren als ein wichtiger Risikofaktor angesehen. (21) Dabei werden vor allem der ballaststoffarme, fett- und cholesterinreiche Ernährung Ernährung, dem Tabak- und Alkoholkonsum, sowie bestimmte Erkrankungen (Colitis ulcerosa) ein hoher Stellenwert zugeschrieben. (3,14,28,38,45,48,73,90,93,111,112,127)

Genetische Faktoren

Familiäre Häufungen zeigen, dass das kolorektale Karzinom, neben Umwelteinflüssen auch auf genetische Faktoren zurückzuführen ist. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass das Risiko an einem Rektumkarzinom zu erkranken deutlich steigt, wenn nahe Verwandte (Vater oder Mutter) an einem Rektumkarzinom erkrankt sind und die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr auftrat. (1,44,96)

Auf der Suche nach karzinoprotektiven Substanzen haben sich nichtsteoridale Antiphlogistika (NSAIDs) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren als viel versprechend gezeigt. Ebenfalls protektiv zeigte sich eine postmenopause Hormontherapie. (21,98,106,122)

1.3. Anatomie, Histologie

Das Rektum wird oberhalb der Beckenbodenmuskulatur von lockerem Bindegewebe und Peritoneum umgeben, weiter kaudal verdichtet sich das Bindegewebe zur Faszie. Besonders erwähnenswert ist das so genannte Mesorektum (Heald), ein „lockeres, avaskuläres Bindegewebe", das zwischen der Rektumfaszie und Beckenwandung gelegen ist und durch dessen Entfernung bei der mesorektalen Exzision (TME) die Lokalrezidivrate deutlich gesenkt wird.

Eine hämatogene Metastasierung erfolgt überwiegend in Leber und Lunge.

Entsprechend der Lymphabflusswege metastasiert das Rektumkarzinom meist nach kranial und lateral. (36)

Histologisch trifft man in ca. 90% der Rektumkarzinome auf ein Adenokarzinom. (61)

1.4. Staging

Um die Ausdehnung eines Tumors zu bestimmen, wird der Patient einer ausführlichen Untersuchung unterzogen (klinisch, röntgenologisch, endoskopisch). Das Staging beeinflusst die nachfolgende Therapie und die Prognose der Erkrankung entscheidend. (77,108)

C.E. Dukes entwickelte schon früh ein Stagingsystem, das die Ausdehnung des Tumors und die Lymphknotenbeteiligung beschrieb.(8,35,40,56) Nachfolgend das heute gebräuchlich TNM-System (Tumor-Nodulus-Metastasen-System) der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC). (135)

Tabelle 1 – TNM – Klassifikation

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt auf ein Primärtumor
Tis	Cacinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor perforiert Muscularis propira
T4	Tumor perforiert Peritoneum oder infiltriert ein Organ
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Regionären Lymphknotenmetastasen (bei mind. 12 entfernten Lymphknoten)
N1	Metastasen in 1-3 Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Ein Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2 - Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms nach UICC (Union internationale contre le cancer) (2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1	N0	M0	Dukes A
	T2	N0	M0	
Stadium II	T3	N0	M0	Dukes B
	T4	N0	M0	
Stadium III	Jedes T	N1	M0	Dukes C
	Jedes T	N2	M0	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Dukes D

1.5. Grading nach WHO (World Health Organisation)

Das Grading(G) hat direkte klinische Konsequenzen, in Bezug auf die Therapie. (37,61)

Tabelle 3 - Gegenüberstellung: Grading WHO (World Health Organisation) und UICC (Union internationale contre le cancer)

UICC	WHO
G1	Hoher Differenzierungsgrad
G2	Mittlerer Differenzierungsgrad
G3	Geringer Differenzierungsgrad
G4	Nicht differenziert
GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

1.6. Residualtumorklassifiktion

auch R-Klassifikation

Die Klassifikation wirkt sich direkt auf die Prognose und der weiteren Therapie des Patienten aus. (61,131)

Tabelle 4 – Residualtumorklassifikation (R)

R0	Kein Residualtumor nachweisbar
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

1.7. Fernmetastasen

Die Metastasierung des Rektumkarzinoms erfolgt sowohl lymphogen, als auch hämatogen, entsprechend der Abflusswege des venösen Blutes über die Pfortader und die Vena cava inferior. So ist die Leber das am häufigsten betroffene Organ. Metastasen sind ein sicherer Prognosefaktor der Erkrankung, so liegt die Überlebensrate bei Patienten mit dem Tumorstadium UICC I und II bei über 80%. Dagegen liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom mit Metastasen (UICC IV) unter 5%. (55)

Neben der Resektion der Metastasen ist die Chemotherapie ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie. Neben den schon seit langem bekannten Substanzen, wie 5-Fluorouracil (5-FU), Irinotecan, Leucovorin oder Oxaliplatin, stehen heute auch Antikörper (Beispiel: Bevacizumab) als Chemotherpeutika zur Verfügung, die einen viel versprechenden Ansatz bieten. Diese Therapeutika werden alleine oder als Kombinationsregime verwendet und verlängern das mediane Überleben der Patienten. (55,65,69,72,120)

1.8. Rezidiv

Eines der größten Probleme des Rektumkarzinoms sind dessen Rezidive, deren Häufigkeit, je nach Stadium und Therapie des Primärtumors mit 8 – 34 % angegeben werden. (25,43,76) Dabei hat sich dank der Neuerungen in der Therapie der Primärtumore im Laufe der letzen Jahre die Überlebensrate verbessert.(54) Trotz allem verringert das Auftreten eines Lokalrezidivs das Überleben.(3,66,88,103) Aber nicht nur aus der ungünstigen Prognose leitet sich die Problematik ab, sondern ebenso aus der unbefriedigenden Kontrolle des progredienten Verlaufs der Erkrankung, der mit stärksten Schmerzen einhergehen kann. Da die Patienten mit einem Rezidiv zum Teil schon umfassend vorbehandelt sind, gestalten sich weitere Therapiemaßnahmen schwierig.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Lokalrezidiv auftritt ist von verschieden Faktoren abhängig. Das Staging mit der Aussage über Ausdehnung bzw. Eindringtiefe des Tumors und die Beteiligung von Lymphknoten ist einer der wichtigsten Prognosefaktor für das Auftreten eines Rezidivs. (19,52,64,71,101,104,119,126) Das Grading, (71,91,101,104,119), die Tumorfreiheit der Ränder, (19,51,87,123) die Unversehrtheit des Tumors (18), inadäquate Lymphknotendissektion, sowie eine nicht vollständige Resektion des Mesorektums (56,64) zählen ebenso zu den Prognosefaktoren, die die Entstehung eines Lokalrezidivs beeinflussen. Ebenso beeinflusst die Behandlung des Primärtumors die Entstehung eines Rezidivs, eine neoadjuvante bzw. adjuvante Strahlentherapie kann die Entstehung eines Rezidivs verringern. Aktuell wird dabei einer präoperativen Strahlentherapie ein höherer Stellenwert zugeschrieben.(17,25,41,43,63,64,85,91,113,128) Dagegen gehen die Meinungen, ob die chirurgische Leistung ebenfalls Einfluss auf die Entstehung eines Rezidivs hat, auseinander.(76,91,102,118,123) Auch scheint die Tumorlokalisation das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln, zu beeinflussen. (64,104,119) Wobei Rezidive meist bei Tumoren der unteren Etage auftreten. (128)

Häufig finden sich Fernmetastasen simultan zum Lokalrezidiv. Das synchrone Auftreten verringert das Überleben des Patienten signifikant. (79,66,42)

Das Rezidiv beeinflusst die Lebensqualität stark, vor allem bei nicht therapierten Rezidiven. Dieser Einfluss zeigt sich nicht nur in rein physischen Belangen,

sondern auch in psychischen und sozialen Bereichen.(27,39) Neben den oft schwer beherrschbaren Schmerzzuständen zeigen sich lokale Komplikationen, wie Blutungen und Ausfluss.(42,58,86,136)

Die Behandlung des Lokalrezidivs kann in kurativer oder in palliativer Intention erfolgen. Dabei steht in letzterem Fall die Verbesserung der Lebensqualität, der meist symptomatischen Patienten, im Vordergrund. Obwohl es nach einer chirurgischen Therapie meist zu einer Verbesserung der Symptomatik kommt, zeigt sich in einer Studie von Miner et al, dass dies nur von vorübergehender Dauer ist und dann weitere palliative Maßnahmen ergriffen werden müssen. (86)

Verschiedene Studien befassten sich mit der Thematik, ob der Behandlungserfolg bei einer frühen Diagnose des Rezidivs und einer damit verbundenen frühzeitigen Intervention günstiger ist, als die Prognose von Rezidiven, die erst durch ihre Symptomatik erkannt werden, das heißt, wie wichtig ist das follow-up. Studien zeigt, dass unabhängig von einer regelmäßigen Nachsorge es zu keiner Verbesserung des Überlebens bei kurativer Intention kam. (70,119) Trotzdem ist eine Nachsorge der Tumorpatienten unerlässlich. Verschieden Einrichtungen haben deshalb Empfehlungen zur Nachsorge der Tumorpatienten herausgegeben. (10,63)

Äquivalent zu der Behandlung des Primärtumors kann das Rezidiv sowohl chirurgisch, radiologisch oder mittels einer Chemotherapie erfolgen. Je nach Bedarf kann auch ein multimodales Behandlungskonzept in Betracht gezogen werden. (95)

Kurative Therapie

Die Resektion des Rezidivs stellt die Therapie der Wahl dar, insbesondere bei Aussicht auf eine R0-Resektion. (131) Dabei hängt die Resektabilität stark von der Lokalisation des Rezidivs ab. Sind bereits weitere Organe infiltriert ist eine R0-Resektion nur durch eine multiviszerale Resektion möglich, diese jedoch korreliert mit einer hohen postoperativen Morbidität. (75,102) Auch wird der Nutzen einer multiviszeralen Resektion kritisch diskutiert. Kann aber eine Resektion in kurativer Intention durchgeführt werden ist ein Langzeitüberleben möglich. (134) Bei Patienten deren Primärtumor sphinktererhaltend operiert wurde, zeigt sich

häufiger ein resektables Rezidiv, als bei Patienten, die einer APR unterzogen wurden. (110)

Bei der Bestrahlung des Rezidivs folgt man ebenfalls der Therapie des Primärtumors. Die Strahlenapplikation kann prä-, intra- oder postoperativ erfolgen. Es ist aber zu eruieren, ob der Patient bereits bestrahlt wurde. Da ab einer Gesamtdosis von 60 Gy die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen steigt. (102) Es besteht trotzdem die Möglichkeit, dass diese Patienten erneut bestrahlt werden. Glimelius zeigt, dass nach einer Bestrahlung mit 50 Gy über 5 Wochen oder 25 Gy in einer Woche, eine erneute Kurzzeitbestrahlung, sowohl in palliativer als auch kurativer Intention (mit einer zusätzlichen Resektion), möglich ist.(49) Eine frühere Studie zeigt, dass die alleinige Bestrahlung des Rezidivs nach einer radikalen Resektion des Primärtumors nicht die Erfolge hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate und dem symptomfreien Intervall gebracht hatten (79), wie eine Kombinationsbehandlung mit Bestrahlung und Chirurgie, (12,136) oder einer multimodalen Therapie. (129) Dagegen zeigt sich die intraoperative Bestrahlung als zusätzliche Therapiemaßnahme als viel versprechend. (26,49)

Palliative Therapie

Ist ein Rezidiv nicht kurativ therapierbar, so verbleibt noch die palliative Intervention, da die Überlebenszeit beim unbehandelten Rezidiv nur bei 7-8 Monaten liegt, ist eine Verbesserung der Lebensqualität in dieser Zeit das Ziel. Auch in diesem Fall besteht die Möglichkeit des chirurgischen, radiologischen und chemotherapeutischen Eingriffs.

Die chirurgische Intervention kann in Form einer partiellen Tumor/Rezidiventfernung, Lasertherapie, Kryochirurgie oder der protektiven Anlage eines Anus praeters bestehen. (102) Auch im Falle eines palliativen chirurgischen Eingriffes steht eine vollständige Entfernung des Rezidivs im Vordergrund, da nur dann ein Langzeitüberleben der Patienten möglich ist. (134) Auch hinsichtlich der Symptomkontrolle ist eine Operation möglich. Durch die Entfernung eines großen Teils des Rezidivs können Symptome reduziert werden, auch wenn diese Kontrolle nicht von Dauer ist. (86)

Bei der Bestrahlung im palliativen Sinne steht vor allem die Schmerzreduktion oder Schmerzbeseitigung im Vordergrund. Mit einer Bestrahlung erreicht man einen

sehr guten palliativen Effekt, wobei dieser Effekt nicht von Dauer ist. (16,58,116,136) Die Schmerzreduktion tritt bei einer Strahlendosis ab 30 Gy ein, es besteht eine direkte Beziehung zwischen Höhe der Strahlendosis und dem Andauern der Schmerzreduktion, deshalb sollte eine bereits erfolgte Bestrahlung berücksichtigen werden, um die Nebenwirkungen gering zu halten und so eine zusätzliche Belastung des Patienten zu minimieren. (16,116,136). Eine Verkleinerung des Rezidivs mittels einer Bestrahlung konnte bislang nicht oder nur in sehr geringen Umfang festgestellt werden. (16,42,58) Eine Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie ermöglicht die Kontrolle der Erkrankung. Unterzieht sich ein Patient nachfolgen einer Resektion des Rezidivs, verbesserte sich der palliative Effekt noch. (136) Zusätzliche zu einer Bestrahlung kann die Anwendung einer Hyperthermietherapie die Palliation verlängern. (62)
Eine Chemotherapie mit 5-FU oder Oxaliplatin zeigt zusammen mit einer Radiatio gute Ergebnisse. (60,102)
Zusammenfassend erweist sich auch in der Palliation ein multimodales Vorgehen als guter Weg zur Kontrolle der Erkrankung. (103)

1.9. Therapie

Die Therapie des Rektumkarzinoms hat sich in den letzen Jahren verändert, so ist der heutige Standart, die Entfernung des Mesorektums, sowie die präoperative Strahlentherapie, das Ergebnis kontinuierlicher Forschung. Der Erfolg zeigt sich in einer deutlichen Verringerung der Lokalrezidivrate und somit des Überlebens. In einer Studie verglich Hohenberger et al die Lokalrezidivrate und die 5-Jahresüberlebensrate nach einer R0-Resektion in den Zeiträumen 1985 – 1994 und 1995 – 2001. Dabei sank die Lokalrezidivrate von 18,3% auf 16% im aktuelleren Zeitraum. Die 5-Jahresüberlebensrate dagegen stieg von 75,4% auf 86,9% (59) Die aktuellen Behandlungsstrategien, die diesen Erkenntnissen Rechnung tragen, sind in dem aktualisierten Konsensus der Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)/ Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO)/ Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) zur adjuvanten Therapie bei Kolon und Rektumkarzinom (6) dargelegt.

Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie in kurativer Intention ist die vollständige Entfernung des Tumors im Gesunden (R0), was die partielle oder totale En-Bloc Entfernung des Mesorektums, der Lymphknoten, sowie bereits infiltrierter Organe beinhalten kann, je nach Ausdehnung des Tumors. (4,77,121)

Folgende Operationstechniken kommen unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation zur Anwendung:

- die anteriore Rektumresektion (AR)
- die abdomino-perineale Rektumexstirpation (APR)
- die intersphinktäre Rektumresektion

In besondern Ausnahmen (bei pT1 und „Low-risk"-Karzinome) kann auch eine lokale Tumorentfernung indiziert sein, diese kann durch eine transanale Exzision oder einer endoskopisch Tumorabtragung erfolgen.(19,67,77,117,121,124)

Trotz der umfangreichen, und in den letzten Jahren verbesserten, chirurgischen Möglichkeiten ist die Prognose einer Erkrankung am Rektumkarzinom nach wie vor unbefriedigend. Mit einer Gesamtüberlebensraten nach 13 Jahren Follow-up von 30% in allen Stadien, bei alleiniger Operation des Tumors, variiert die Rate von 45% im Stadium I bis 16% im Stadium III in einer aktuellen schwedischen Studie. (43) Von einer 5-Jahresüberlebensrate von 52%, bei alleiniger Operation, berichtet die Medical Research Council Rectal Cancer Working Party.(85)

Die abdomino-peranale Resektion stellt eine Möglichkeit der sphinktererhaltenden Therapie eines Karzinoms im unteren Drittel des Rektums dar. (59)

Als limitierender Faktor einer kontinezerhaltenden Operation stellt sich die Lokalisation des Tumors mit dem distalen Sicherheitsabstand dar. Aktuell werden 2 cm am unfixierten gestreckten Präparat als ausreichend betrachtet. (56,118)

Infiltriert der Tumor jedoch den Sphinkter oder liegt er im Levatortrichter und überschreitet die Muscularis propria, diese Parameter finden sich vor allem bei tiefsitzenden weit fortgeschrittenen Tumoren, ist eine kontinenzerhaltende Operation nicht mehr möglich. (118)

Eine grundlegende Änderung in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms stellt die totale Entfernung des Mesorektums (TME) und der darin enthaltenden Lymphknoten dar, die Lokalrezidivrate konnte dadurch gesenkt werden. (56)
Auch in palliativer Absicht kann eine chirurgische Intervention erfolgen, dabei muss neben dem Operationsrisiko auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität berücksichtigt werden. (34)

Strahlentherapie, Radiochemotherapie

Die Strahlentherapie stellt neben der chirurgischen Entfernung des Tumors die wichtigste therapeutische Maßnahme des Rektumkarzinoms dar. Durch die Bestrahlung des betroffen Gebietes wird die Entstehung eines Lokalrezidivs entscheidend verringert. (11,15,25,43,52,64,85,92) Wohingegen die alleinige Strahlentherapie im Gegensatz zur adjuvanten Radiochemotherapie eine geringere Überlebenszeit aufweist. (17,50,92,99,114) So dass die Deutsche Krebsgesellschaft die adjuvante Radiochemotherapie von Tumoren im Stadium II und III empfiehlt. (6)
Als Indikation für eine Strahlentherapie sind drei große Bereiche zu nennen: eine Reduktion der Lokalrezidivrate, ein Downstaging bei primär nicht resektablen Tumoren und eine Verkleinerung tief sitzende Tumoren. (50,77,83)
Schon frühere Studien (1988) konnten eine Verringerung der Lokalrezivrate nach einer postoperativen Bestrahlung belegen. Eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit konnte aber auch damals nicht gezeigt werden. (41)
Neben der adjuvanten Radiotherapie wird aktuell der neoadjuvante Bestrahlung eine größere Bedeutung hinsichtlich der lokalen Kontrolle der Erkrankung und dem Gesamtüberleben der Patienten zugesprochen. Die gute Gesamtüberlebensrate wird vor allem auf die Senkung des Lokalrezidivrisikos zurück geführt.(25,43,77,91,113,128) Bei der neoadjuvanten Bestrahlung können zwei Therapiemodalitäten zum Einsatz kommen: die „Kurzzeitvorbestrahlung" mit 25 Gy/Woche und die „Langzeitvorbestrahlung" mit 50 Gy/5-6 Wochen. (17,26,63,77,83) In einer großen Studie zeigte Kapiteijn et al, dass eine Kurzzeitvorbestrahlung (5 Gy/Tag für 5 Tage) zusammen mit einer TME die Lokalrezidivrate deutlich reduzieren kann. Dabei betrug die Lokalrezidivrate nach 2

Jahren 2,4%, bei einer Behandlung mit Operation und Bestrahlung, dagegen fand sich bei 8,2% der Patienten ein Lokalrezidiv bei alleiniger Operation. (64)

Als weitere Möglichkeiten der Bestrahlung zeigen sich die intraoperative Strahlentherapie (IORT) und die Brachytherapie erfolgreich. Die Brachytherapie zeigt Erfolge bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung oder bei kleinen Tumoren, die nur sphinktererhaltend exzidiert wurden oder keine chirurgische Intervention erfolgte. (17,47)

In der Regel erfolgt die Bestrahlung mit Photonen, die mit Hilfe eines Linearbeschleunigers erzeugt werden. Die Strahlendosis von 50 bis 60 Gy wird fraktioniert (1,8 Gy – 2 Gy), täglich über 5 bis 7 Wochen oder aber 25 Gy, fraktioniert in 5 Gy täglich, über 5 Tage verabreicht. (5,17,83)

Durch die Fraktionierung der Bestrahlung werden die Nebenwirkungen (Durchfälle, Übelkeit und Hautreaktionen) der Bestrahlung verringert, wobei sie meist nicht vollständig ausgeschaltet werden können. (5)

Eine Radiochemotherapie stellt trotz der Kontrolle hinsichtlich des tumorösen Geschehens eine große Belastung für den Körper dar, die trotz verbesserter Bestrahlungstechniken als Nebenwirkungen auftreten. Rödel et al beschreibt in einer Studie die Akuttoxizität einer simultanen Radiochemotherapie. Dabei zeigten sich als wichtigste Parameter für das Auftreten von Nebenwirkungen das Bestrahlungsvolumen, die Operationsart und die Therapiesequenz. (105)

Marijnen et al untersuchte die akuten Nebenwirkungen einer präoperativen Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy mit nachfolgender TME. Dabei zeigte sich die kombinierte Behandlung mit TME und Radiatio als sichere Methode hinsichtlich der Toxizität, trotz der etwas höheren Rate an Nebenwirkungen in dieser Gruppe, als in der Patientengruppe mit alleiniger TME. (84)

Nach der Radiation Therapy Oncologie Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) können die Nebenwirkungen der Radiatio in akute Toxizität und Spättoxizität eingeteilt werden.

Tabelle 5 - Akute Toxizität (33)

Organ	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	normal	Geringes, blasses Erythem, Haarausfall, Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelte feuchte Epitheliolyse mäßiges Ödem	Konfluierende feuchte Epitheliolyse, starkes Ödem	Ulzeration Nekrose Blutung
Unterer Gastrointestinal Trakt	normal	Gehäufte Frequenz oder Veränderungen im Stuhlgang, keine Medikamente nötig, rektale Beschwerden, keine Analgetika nötig	Mäßige Diarrhö, Medikation mit Parasympatolytika, schleimiger Ausfluss, keine Einlagen nötig, abdominale oder rektale Schmerzen, Medikation nötig	Ausgeprägte Diarrhö, parenterale Ernährung nötig, schleimiger oder blutiger Ausfluss Einlagen nötig, starke Blähungen, Röntgen zeigt weite Darmschlingen	(Sub-) Akute Obstruktion , Fistel oder Perforation, Blutung, Transfusion nötig, abdominale Schmerzen oder Tenesmen, operative Entlastung oder Umleitung nötig
Urogenital Trakt	normal	Wasserlassen/ Nykturie 2x häufiger als normal, Dysurie und Harndrang, keine Medikation nötig	Wasserlassen oder Nykturie häufiger als normal, < 1x/h, Dysurie Blasenspasmen, Medikation notwendig	Wasserlassen oder Nykturie sehr häufig, >1x/h, Dysurie, Beckenschmerzen oder Blasenspasmen, Medikation (Narkotika) nötig, ausgeprägte Hämaturie mit/ohne Blutkoagel	Hämaturie, Transfusion nötig, akute Blasenobstruktion, nicht infolge Hämaturie oder Blutkoagel, Ulzeration, Nekrose

Tabelle 6 – Spättoxizität (33)

Organ	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Haut	normal	Geringe Atrophie, Pigment-veränderung, geringer Haarverlust	flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasien, Haarverlust	Ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasien,	Ulzeration	Tod direkt zusammen hängend mit Be-strahlungs Spät-schäden
Nervenkanal	normal	Diskretes L´Hermitte´s Syndrom	Ausgeprägtes L´Hermitte´s Syndrom	Objektives neurologische Ausfälle am/unterhalb des bestrahlten Gebietes	Mono/Para/ Quadraplegia	
Darm	normal	Leichte Diarrhö, leichte Krämpfe, Stuhl 5/Tag, geringe/r Ausfluss/ Blutung	mäßige Diarrhö und Kolik, Stuhl > 5/Tag, massiver rektaler Ausfluss/ zeitweilige Blutung	Obstruktion oder Blutung, Operation notwendig	Nekrose, Perforation, Fistel	
Blase	normal	Geringe epitheliale Atrophie, kleinflächige Teleangiektasien, Mikrohämaturie	Mäßig verstärkter Harndrang, generalisierte Teleangiektasien, wechselnde Makrohämaturie	Massiver Harndrang, Dysurie, ausgeprägte generalisierte Teleangiektasien, häufig Hämaturie, stark reduzierte Blasenkapazität <150 ccm	Nekrose, schwere Blasenkontraktur, Kapazität < 100 ccm schwere hämorrhagische Zystitis	

Die Strahlentherapie in palliativer Intention soll die Lebensqualität des Patienten verbessern. Rafla konnte den Einfluss einer Radiotherapie auf eine Verbesserung der Symptomatik schon 1976 in einer Studie nachweisen. Durch die Bestrahlung kann in der Mehrzahl der Fälle das Sistieren einer Blutung erreicht werden, sowie

eine Reduktion des Schmerzes erreicht. Der Schmerzeffekt der Radiatio korreliert mit der Höhe der verabreichten Dosis. (100)

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist, im Gegensatz zu einer kombinierten Radiochemotherapie mit vorangegangener chirurgischer Intervention, weniger erfolgsversprechend. Dennoch, vergleicht man den erkrankungsfreien Zeitraum von Patienten mit alleiniger Operation und einer Operation mit adjuvanter Chemotherapie, so zeigt sich eine Verlängerung des erkrankungsfreien Intervalls bei adjuvanter Chemotherapie. (41)

Als Ziele der systemischen Chemotherapie beim Rektumkarzinom sind zu nennen: die Vermeidung von Lokalrezidiv oder Metastasen, die palliative Therapie, die Symptomkontrolle und die Verbesserung der Lebensqualität, sowie bei einer neoadjuvante Therapie die Ermöglichung einer kurativen Resektion. (2,6,17,55,77,125)

Als wirksamste Substanz hat sich 5-FU als alleinige Medikation oder in Kombination mit anderen Zytostatika (Beispiel: Folinsäure) erwiesen. (37) Wobei es nach der FOGT-2 Studie zu einer tendenziellen Verbesserung der 3 Jahres krankheitsfreien Zeit bei der Applikation von 5-FU mit Folsäure im Vergleich zu 5-FU mit Levamisol kommt. (78) Aktuell werden Substanzen erprobt, die bestimmte Strukturen der Tumorzellen zum Ziel haben, dieser Therapieansatz wird Target - Therapie genannt. (2,125)

1.10. Fragestellung

Hinsichtlich der noch immer schlechten Prognose der Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit der einzelnen Therapieoptionen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert einer Strahlentherapie der Lokalrezidive der Rektumkarzinome. In die Untersuchung gingen 200 Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms ein, die von 1980 bis 2003 in der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. Das Überleben, sowie die Rezidivfreiheit der Patienten wurden auf verschiedenen Parameter hin überprüft. Besonderes Augenmerk wurde auf die Schmerzsymptomatik der Patienten gelegt. Inwieweit ist die Palliation von der Dauer und der Gesamtdosis einer Bestrahlung abhängig. Wie wirken sich eine Pause oder ein Abbruch der Bestrahlung aus? Dies soll in der vorliegenden Arbeit untersucht und mit der Literatur verglichen werden.

2. Patienten und Methode

2.1. Methode

2.1.1. Datenerhebung

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Krankenakten von 204 Patienten ausgewertet, die aufgrund eines Rektumkarzinomrezidivs in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Ulm von 1980 bis 2003 behandelt wurden. Als Kriterien für die Auswahl der Patienten wurde die Bestrahlung eines Rezidivs zugrunde gelegt, d.h. alle Patienten, die ein Rektumkarzinomrezidiv aufwiesen und dieses bestrahlt wurde, wurden in die Untersuchung aufgenommen. Die Patienten wurden bis ins Jahr 2003 beobachtet. Alle nicht dokumentierten Daten wurden bei Hausärzten telefonisch erfragt oder per Fragebogen erfasst (Anlage 7.2.). 4 Patienten konnten bis 2003 nicht nach beobachtet werden.

200 Patienten wurden somit in die statistische Auswertung aufgenommen, die 4 Patienten ohne Follow-up wurden ausgeschlossen. 2003 waren von den 200 in die Untersuchung eingegangen Patienten noch 14 Patienten am Leben.

Die ermittelten Daten wurden in Tabellenform in Microsoft Excel gespeichert und von dort aus in das Statistikprogramm (StatView 1992-1998, Version 5) exportiert.

Die mediane Überlebenszeit und die 5-Jahresüberlebensrate wurden auf einzelne Parameter überprüft, dabei wurde der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose als zugrunde liegendes Datum angenommen, bei Ausnahmen wurde der Zeitpunkt der Primärtumordiagnose verwendet, dies wurde entsprechend vermerkt.

2.1.2. Erfasste Daten

Die relevanten Patientendaten wurden anhand einer Tabelle aus den Patientenakten erfasst.

Tabelle 7 – Erfasste Daten

Nummer	Organinfiltration
Jahrgang	Symptomatik Rezidiv
Name	Beginn Bestrahlung
Vorname	Ende Bestrahlung
Geschlecht	Pause
Geburtsdatum	Dauer der Pause
Primärdiagnose	Abbruch
Primärtumor T	Gesamtdosis
Primärtumor N	Einzeldosis
Primärtumor M	Serien (Feldverkleinerung)
UICC Stadium	Schmerzeffekt
Dukes	Linderung Symptomatik
Histologie	Bestrahlungsnebenwirkungen
Grading	Dauer Schmerzfreiheit
Operationsverfahren	Fernmetastasen
OP Krankenhaus	Diagnose Fernmetastasen
OP Radikalität	Erneutes Rezidiv
Kurativ/palliativ	Beginn 2. Bestrahlung
Chemotherapie	Ende 2. Bestrahlung
Medikament	Gesamtdosis 2. Bestrahlung
Erste Klinik Rezidiv	Erneuter Progress
Diagnose Rezidiv	Lebt
Rezidiv T	Last seen
Rezidiv N	Sterbedatum
Rezidiv M	An Tumor verstorben
Tumorgröße	
Rezidivanzahl	
Rezidivlokalisation	

2.1.3. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm StatView Version 5.0, 1992 – 1998 der Firma SAS Institut Inc.

Die Analysen der Überlebenszeiten, einmal als Gesamtüberlebenszeit (Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Sterbedatum) und als Überlebenszeit ab Rezidivdiagnose (Zeitraum zwischen der Diagnose des Rezidivtumors und dem Sterbedatum), sowie des rezidivfreien Intervalls (Zeitraum zwischen der Primärtumordiagnose und der Rezidivdiagnose) erfolgte mit der nonparametrische Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier. Als Zensierung wurde das Ereignis angenommen, dass noch nicht eingetreten ist (Tod des Patienten). Die in den Analysen angegebenen Signifikanzniveaus (Signifikanz: p-Wert $\leq$ 0,05) wurde mittels log-rank-Test bestimmt.

2.2. Patienten

2.2.1. Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Das Patientenkollektiv, der am Rektumkarzinomrezidiv erkrankten Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Ulm bestrahlt wurden, umfasst 204 Patienten. Betrachtet werden 200 Patienten, die in die Untersuchung eingegangen sind. Vier Patienten wurden von der Analyse ausgeschossen, da ein Follow-up nicht möglich war.
Von diesen 200 Patienten waren 127 (63,5%) männlich und 73 (36,5%) weiblich.

Tabelle 8 – Geschlechtsverteilung der Patienten

	Patienten	Prozent
Männlich	127	63,5
Weiblich	73	36,5
	200	100,0

Das mediane Alter der Patienten bei der Primärdiagnose des Karzinoms lag bei 62 Jahren, der jüngste Patient war 41,2 Jahre alt, der Älteste 85,6 Jahre. Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitraum zwischen dem Geburtsdatum und der Primärtumordiagnose.

Tabelle 9 – Altersverteilung der Patienten bei Primärtumordiagnose

Alter (Jahre) ≥	Alter (Jahre) <	Patienten	Prozent
40	50	22	11,0
50	60	61	30,5
60	70	71	35,5
70	80	41	20,5
80	90	5	2,5
		200	100,0

2.2.2. Staging und Grading des Primärtumors

Die Ausdehnung, der Lymphknotenstatus, sowie das Auftreten von Metastasen werden durch das TNM-System angegeben. Die meisten Patienten (47,15%) wiesen das Tumorstadium III bei der Primärtumordiagnose auf.

(Verteilung siehe Tabelle 10)

Tabelle 10 – Tumorstadienverteilung im Patientenkollektiv nach UICC (Union internationale contre le cancer), Dukes und TNM-Klassifikation

Stadium UICC	Dukes	TNM	Patienten	Patienten Gesamt	Prozent
Stadium I	A	T1N0M0	9	33	16,5
		T2N0M0	24		
Stadium II	B	T3N0M0	42	51	25,5
		T4N0M0	9		
Stadium III	C	T1N1M0	2	91	45,5
		T2N1M0	16		
		T2N2M0	2		
		T3N1M0	48		
		T3N2M0	17		
		T4N1M0	4		
		T4N2M0	2		
Stadium IV	D	T2N1M1	1	18	9
		T3N0M1	5		
		T3N1M1	6		
		T3N2M1	2		
		T3NxM1	1		
		T4N1M1	1		
		T4N2M1	2		
nicht definiert	x	T2N1Mx	1	7	3,5
		T2NxM0	1		
		T3NxM0	1		
		T4n1Mx	1		
		T4NxM0	2		
		TxNxM0	1		
				200	100,0

T = Tumor, N = Lymphknoten, M = Metastasen

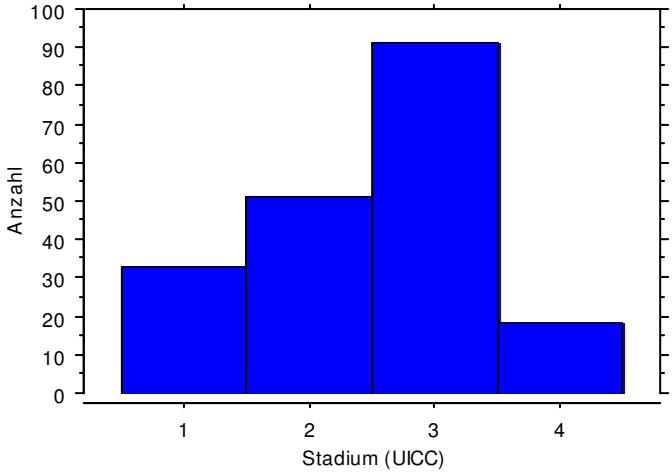

Abbildung 1 – Verteilung der Tumorstadien im Patientenkollektiv (n=200) nach UICC (Union internationale contre le cancer)

Der histopathologische Differenzierungsgrad (G) der Tumoren im Kollektiv zeigte überwiegend eine mittelgradige Differenzierung (G2=70,5%). Eine hochgradige Differenzierung (G1=1,5%), eine mittlere bis niedrige Differenzierung(G2-3=3,5%), eine geringe Differenzierung (G3=17,5%) oder eine Entdifferenzierung (G4=0,5%) fand sich dagegen seltener. Bei sechs Patienten konnte der Differenzierungsgrad nicht ermittelt (Gx=3%). Keine Angaben fanden sich bei 7 Patienten (3,5%).

Tabelle 11 – Verteilung des Gradings der Primärtumoren im Patientenkollektiv

Grading	Patienten	Prozent
1	3	1,5
2	141	70,5
2-3	7	3,5
3	35	17,5
4	1	0,5
x	6	3,0
keine Angaben	7	3,5
	200	100,0

2.2.3. Histologie

Die histologische Klassifikation der Karzinome weist bei 185 Patienten ein Adenokarzinom auf, drei dieser Patienten hatten ein Doppelkarzinom bzw. ein Zweitkarzinom. Bei elf Patienten handelte es sich um ein muzinöses Adenokarzinom, und bei vier Patienten konnten keine Angaben gefunden werden.

Tabelle 12 – Verteilung der Histologie der Primärtumore im Patientenkollektiv

	Patienten	Prozent
Adenokarzinom	185	92,5
Muzinöses Adenokarzinom	11	5,5
Keine Angaben	4	2,0
Gesamt	200	100,0

2.2.4. Operationsverfahren des Primärtumors

In dem Patientenkollektiv kamen unterschiedliche Operationstechniken des Primärtumors zur Anwendung.

Die abdominoperineale, sowie abdominosakrale Rektumexstirpation (früher: Rektumamputation) als Verfahren, bei welchen die Kontinenz verloren geht. Diese Verfahren wurden bei zwei Patienten als Zweitoperation durchgeführt.

Die Resektion des Darmes, zum einen kontinenzerhaltend, mit der tiefen anterioren Resektion, der Sigmaresektion und der transanalen Resektion, sowie die Inkontinenzresektion nach Hartmann. Bei einem Patienten wurde eine Polypektomie durchgeführt.

Tabelle 13 - Verteilung der Operationsverfahren des Primärtumors im Patientenkollektiv

Operationsverfahren Allgemein	Patienten	Prozent	Operationsverfahren	Patienten	Prozent
Rektumamputation	102	51	APR	92	46,0
			APR, SR	2	1,0
			ASR	8	4,0
Rektumresektion	92	46	AR	89	44,5
			SR	2	1,0
			Transanale Resektion	1	0,5
Operation nach Hartmann	5	2,5	Operation nach Hartmann	5	2,5
Polypektomie	1	0,5	Polypektomie	1	0,5
	200	100,0		200	100,0

APR = abdomino-perineale Rektumamputation, ASR = abdominosakrale Rektumamputation, SR = Sigmaresektion, AR = Anteriore Rektumresektion

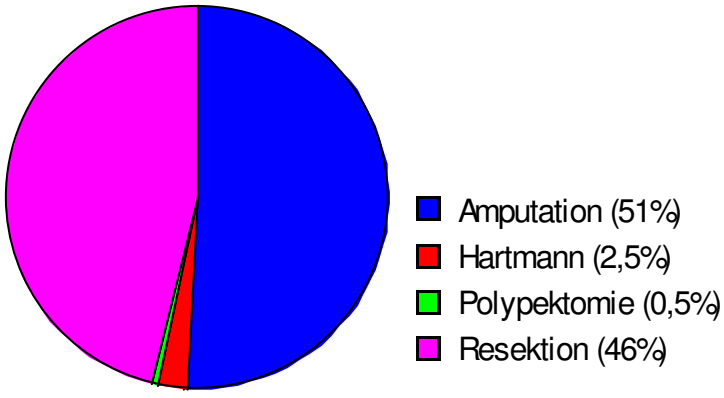

Abbildung 2 – Verteilung der Operationsverfahren des Primärtumors im Patientenkollektiv (n=200)

2.2.5. Chemotherapie

78 Patienten erhielten eine Chemotherapie, wobei der Zeitpunkt der Chemotherapie nicht berücksichtigt wurde, d.h. sie kam neoadjuvant/adjuvant beim Primärtumor zum Einsatz oder später beim Rezidiv bzw. bei Metastasen.

Tabelle 14 – Verteilung der Patienten mit und ohne Chemotherapie

	Patienten	Prozent
Chemotherapie	78	39,0
Keine Chemotherapie	122	61,0
	200	100,0

Dabei zeigte sich das im Stadium IV, mit Ausnahme zweier Patienten, alle Patienten eine Chemotherapie erhalten haben. In den Stadien I – III wurde jeweils nur etwa die Hälfte der Patienten einer Chemotherapie unterzogen.

Tabelle 15 –Verteilung der Patienten mit und ohne Chemotherapie in Abhängigkeit des UICC – Tumorstadiums (Union internationale contre le cancer)

Tumorstadium	Chemotherapie	keine Chemotherapie
UICC I	10	23
UICC II	15	36
UICC III	36	55
UICC IV	16	2
nicht definiert	1	6
gesamt (n=200)	78	122

2.2.6. Fernmetastasen

Von den 200 Patienten wiesen 120 Patienten (60%) Fernmetastasen auf. Bei 58 Patienten waren pulmonale Metastasen, bei 49 Patienten Metastasen in der Leber zu finden, ossäre Metastasen zeigten 29 Patienten, Metastasen im Peritoneum waren bei 15 Patienten zu finden und bei weiteren 8 Patienten waren die Metastasen an anderen Stellen aufgetreten. Die Metastasen können multipel bei einem Patienten aufgetreten sein. 73 Patienten (36,5%) des Kollektivs wiesen keine Metastasen auf. Bei 3 Patienten (1,5%) war ein Verdacht auf Metastasen gegeben. In 4 Akten (2%) wurden keine Angaben zur Metastasierung gemacht. Der Zeitpunkt der Diagnose der Fernmetastasen wurde in der Untersuchung nicht berücksichtigt, d. h. die Fernmetastasen konnten bereits bei der Primärtumordiagnose vorhanden sein oder erst nach der Rezidivdiagnose aufgetreten sein.

2.2.7. Rezidiv

Die Rezidivdiagnose wurde bei einem medianen Alter von 64,8 Jahren gestellt. Das jüngste Alter im Kollektiv bei wieder auftreten des Tumors lag bei 42,5 Jahren, das älteste bei 86,1 Jahren. Die Zeitangaben beziehen sich auf den Zeitraum zwischen der Primärdiagnose und der Rezidivdiagnose.

Tabelle 16 – Alterverteilung der Patienten bei Rezidivdiagnose

Alter (Jahre) (≥)	Alter(Jahre) (<)	Patienten	Prozent
40	50	16	8,0
50	60	52	26,0
60	70	71	35,5
70	80	51	25,5
80	90	10	5,0
		200	100,0

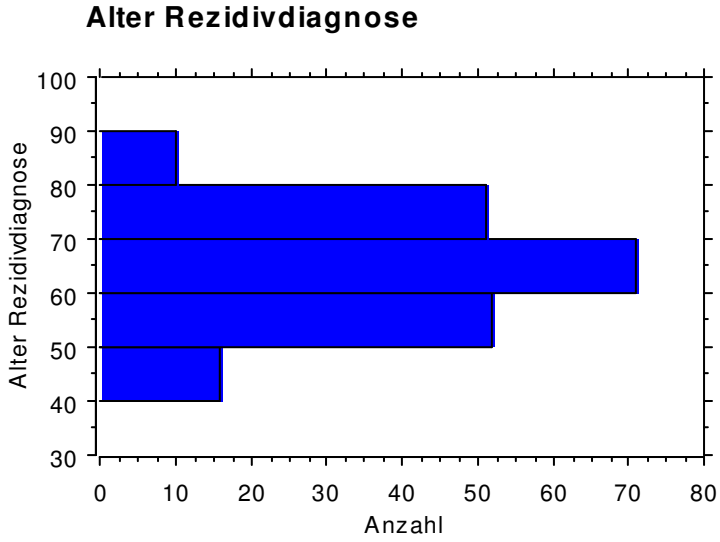

Abbildung 3 – Altersvereilung der Patienten (n=200) bei Rezidivdiagnose

Die Rezidive im Patientenkollektiv traten median nach 18,1 Monaten auf, die kürzeste Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs wurde mit 2,3 Monaten verzeichnet, der längste rezidivfreie Intervall betrug über 13 Jahre (140 Monate).

Der Patient mit dem kürzesten Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs (2,3 Monate) wies bei der Primärtumoroperation (APR) einen makroskopisch nachweisbaren Residualtumor auf (R2).

Bei einem Patient wurde der Primärtumor mit einer Polypektomie therapiert, es wurde ein R0-Status erreicht. Bei diesem Patienten trat nach 12,7 Monaten ein Rezidiv auf. Bei einem zweiten Patienten wurde eine transanale Resektion des Primärtumors durchgeführt, dabei konnte keine Aussage über die Radikalität der Resektion gemacht werden (Rx). Das Rezidiv trat nach 6 Monaten auf.

Bei drei Patienten wurde ein R1-Status erreicht, dabei traten median nach 57,3 Monaten (min. 26,7 Monate, max. 125,7 Monate) Rezidive auf. Eine R2-Resektion wurde bei sechs Patienten erreicht, dabei trat das Rezidiv nach median 10,3 Monaten (min. 2,3 Monaten, max. 23,1 Monaten) auf. Keine Aussage über die Radikalität (Rx) wurde bei drei Patienten gemacht, ein Rezidiv trat dann median nach 7,8 Monaten (min. 7,5 Monate, max. 56,8 Monate) auf.

Tabelle 17 – Verteilung des Rezidivzeitpunktes (in Monaten) nach Primärtumordiagnose

Monate (≥)	Monate (<)	Patienten	Prozent
0	12	62	31,0
12	24	58	29,0
24	36	41	20,5
36	48	14	7,0
48	60	11	5,5
60	72	6	3,0
72	84	1	0,5
84	96	4	2,0
96	108	1	0,5
108	120	0	0,0
120	132	1	0,5
132	144	1	0,5
		200	100,0

Alle Patienten des Kollektivs wiesen vor der Strahlentherapie mindestens ein Rezidiv auf, wobei bei 136 (68%) Patienten es das erste, bei 56 (28%) Patienten das zweite Rezidiv und bei 8 (4%) Patienten das dritte Rezidiv war, das zu einer Vorstellung zu einer Strahlentherapie führte.

Tabelle 18 – Verteilung Rezidivanzahl im Patientenkollektiv

	Patienten	Prozent
1 Rezidiv	136	68,0
2 Rezidive	56	28,0
3 Rezidive	8	4,0
	200	100,0

Bei der Lokalisation fanden sich vor allem Rezidive mit einer Lokalisation am Beckenboden 20,5% und an der Beckenwand 30,5%. Bei 34,0%/2,5% der Patienten konnte die Lokalisation nicht genau angegeben werden und wurde mit mehrere/präsakral als Lokalisationen benannt. Bei einem kleineren Anteil der Patienten, 11,0% fand sich ein Anastomosenrezidiv und in einem Fall ein Rezidiv am Stumpf. Bei 1% der Patienten wurden keine Angaben zu Lokalisation gemacht.

Tabelle 19 – Verteilung Rezidivlokalisation im Patientenkollektiv

	Patienten	Prozent
Anastomose	22	11,0
Boden	41	20,5
mehrere	68	34,0
präsakral	5	2,5
Stumpf	1	0,5
Wand	61	30,5
nicht definiert	2	1,0
	200	100,0

Ist das Rezidiv nach extraluminal durchgebrochen kann es im kleinen Becken infiltrierend wachsen. In dem Patientenkollektiv wurde unterschieden nach ossärer Infiltration, bei 55 Patienten, nach Infiltration der Weichteile, bei 38 Patienten und nach Infiltration der Organe, bei 56 Patienten. Bei einem Patienten waren mehrere Strukturen betroffen.

Die typischen Symptome, neben den teils massiven Schmerzen, die zur Diagnose des Lokalrezidivs führten, sind in der Abbildung 5 zusammengefasst.

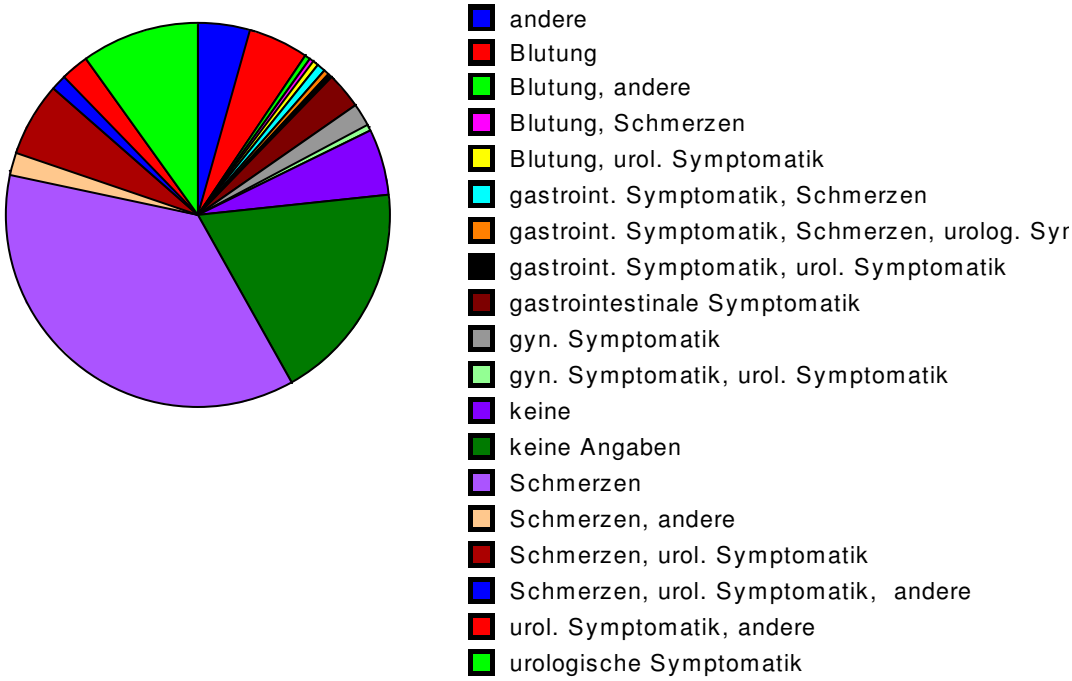

Abbildung 4 – Verteilung der Symptomatik der Rezidive im Patientenkollektiv (n=200) (urol. = urologisch, gastroint. = gastrointestinal, gyn = gynäkologisch)

Bei dem zunächst eingeschlagenen Therapieweg nach der Erstdiagnose der Rezidive wurde unterteilt nach Operation, Bestrahlung, einer Chemotherapie oder ob lediglich eine Beobachtung stattfand. Dabei zeigte sich, dass vor allem bei der alleinigen Operation bei 28% der Patienten und der alleinigen Bestrahlung bei 42% der Patienten ein Schwerpunkt gesetzt wurde.

Tabelle 20 – Verteilung der Therapievarianten des Rezidivs im Patientenkollektiv

	Patienten	Prozent
Beobachten	3	1,5
Beobachten, Operation	4	2,0
Beobachten, Operation, Bestrahlung	2	1,0
Beobachten, Bestrahlung	5	2,5
Chemotherapie	1	0,5
Chemotherapie, Operation	7	3,5
Chemotherapie, Operation, Bestrahlung	7	3,5
Chemotherapie, Bestrahlung	8	4,0
Operation	56	28,0
Operation, Bestrahlung	22	11,0
Operation, Intraoperative Bestrahlung, Bestrahlung	1	0,5
Bestrahlung	84	42,0
	200	100,0

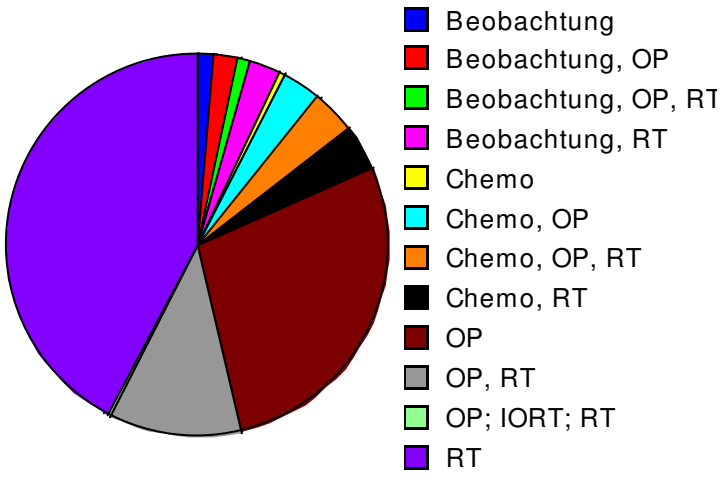

Abbildung 5 – Verteilung der Therapievarianten des Rezidivs im Patientenkollektiv (n=200), (OP = Operation, RT = Bestrahlung, Chemo = Chemotherapie, IORT = Intraoperative Bestrahlung)

2.2.8. Strahlentherapie des Rezidivs

Bei alle Patienten des Kollektivs wurde eine Bestrahlung des Rezidivs durchgeführt, entweder bei der Erstdiagnose oder später bei Progress der Erkrankung bzw. beim Auftreten eines Zweit- oder Drittrezidives. Bei 182 Patienten wurde das erste Rezidiv bestrahlt, in 29 Fällen wurde das zweite bzw. ein folgendes Rezidiv bestrahlt. Nicht berücksichtigt wurden evt. durchgeführte Bestrahlungen des Primärtumors und von Metastasen oder Lymphknoten.

2.2.9. Bestrahlungstechnik

Die Bestrahlung erfolgte mit einer medianen Gesamtdosis von 56 Gy, bei einer Spannbreite von 8 Gy bis 70 Gy. Die Gesamtdosis wurde fraktioniert in Einzeldosen von 1,2 Gy bis 3 Gy appliziert. Die Bestrahlung fand über mehrere Tage statt, ob Patienten mehrmals am gleichen Tag eine Bestrahlung erhielten, wurde nicht erruiert.

Tabelle 21 – Verteilung der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des 1. Rezidivs im Patientenkollektiv (n=182)

Gesamtdosis (Gy) ≥	Gesamtdosis (Gy) <	Patienten	Prozent
0	20	1	0,5
20	40	9	5,0
40	60	107	58,8
60	80	65	35,7
		182	100,0

2.2.10. Dauer, Pause, Abbruch der Bestrahlung

Der Zeitraum in welchem die Gesamtdosis appliziert wurde betrug median 41 Tage. Bei 182 Patienten wurde das erste Rezidiv bestrahlet, bei 18 Patienten wurden das zweite bzw. dritte Rezidiv bestrahlt. 11 Patienten erhielten zwei Bestrahlungsserien. Bei diesen Bestrahlungen betrug die mediane Dauer 35 Tage.

Tabelle 22 – Verteilung der Bestrahlungsdauer (Tage) des 1. Rezidivs im Patientenkollektiv (n=182)

Tage ≥	Tage <	Patienten	Prozent
0	20	8	4,4
20	40	79	43,4
40	60	92	50,6
60	80	3	1,6
		182	100,0

Tabelle 23 – Verteilung der Bestrahlungsdauer (Tage) des 2./3. Rezidivs im Patientenkollektiv (n=29)

Tage ≥	Tage <	Patienten	Prozent
0	20	5	17,2
20	40	18	62,1
40	60	6	20,7
60	80	0	0,0
		29	100,0

Zum Abbruch der Strahlentherapie kam es bei 12 Patienten. Warum es zum Abbruch kam war nicht immer eindeutig zu evaluieren, zum Teil wurden aber eine massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Nebenwirkungen genannt. Eine Pause in der Bestrahlungssequenz war bei 25 Patienten verzeichnet, die Dauer der Pause betrug im Minimum 2 Tage im Maximum 21 Tage, einem medianen Wert von 8 Tagen entsprechend.

2.2.11. Nebenwirkungen der Bestrahlung

Durch die Bestrahlung aufgetretenen Nebenwirkungen manifestierten sich hauptsächlich an der Haut, in Form einer Epitheliolyse oder einem Erythem, dem gastrointestinalen System durch Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Tenesmen, Obstipation, Diarrhö, Inkontinenz oder einem Subileus, an der Niere bzw. Blase, als Cystitis, Nykturie, Dysurie, Pollakisurie, Makrohämaturie, Drangurie, erhöhte Miktionsfrequenz oder Blasenreizung, am blutbildenden System, durch Anämie und dem Lymphsystem, durch Ödeme. Bei 38 Patienten waren keine Nebenwirkungen aufgetreten, bei 10 Patienten waren die Angaben nicht suffizient.

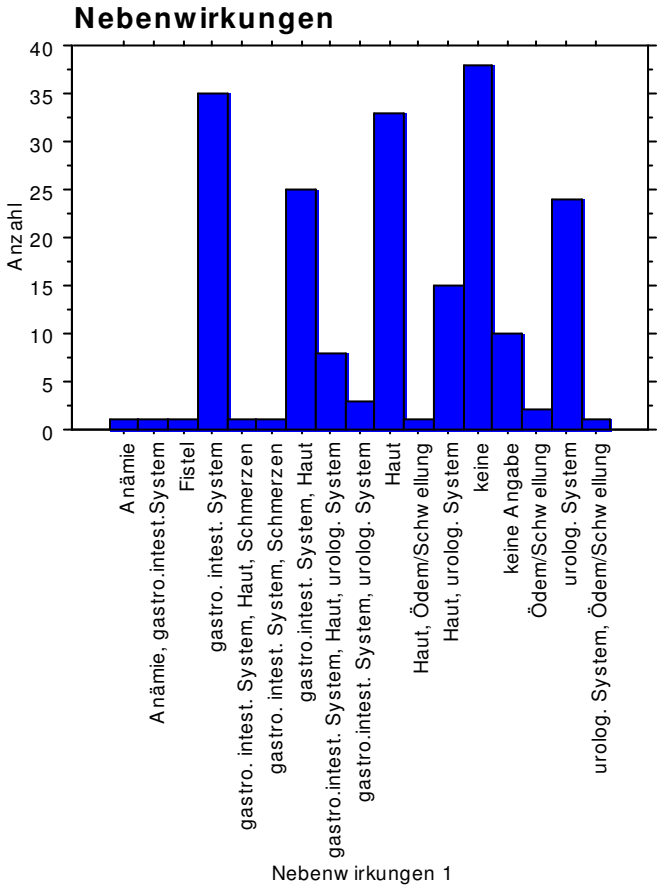

Abbildung 6 – Verteilung der Nebenwirkungen der Bestrahlung des Rezidivs im Patientenkollektiv (n=200), (gastro.intest. = gastrointestinal, urolog. = urologisch)

3. Ergebnisse

3.1. Überlebenszeiten

3.1.1. Überleben ab Primärtumordiagnose

Die Gesamtüberlebenszeit ist definiert als Zeitraum zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Sterbedatum.

Dabei ergab sich für die 200 Patienten des Kollektivs eine mediane Überlebenszeit von 43,7 Monaten.

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 27,7%.

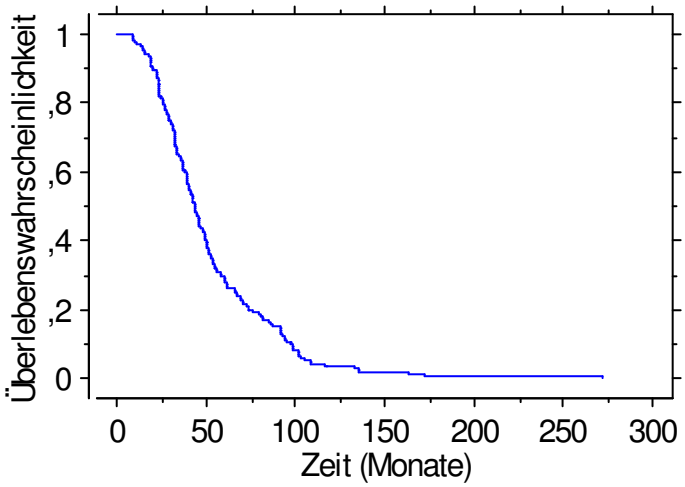

Abbildung 7 - Gesamtüberleben in Monaten (Primärtumordiagnose – Sterbetag)

3.1.2. Überleben ab Rezidivdiagnose

Die Überlebenszeit ab Rezidivdiagnose ist definiert als Zeitraum zwischen der Diagnose des Rezidivtumors und dem Sterbedatum.

Dabei ergab sich für die 200 Patienten des Kollektivs eine mediane Überlebenszeit von 21,2 Monaten.

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 5,5%.

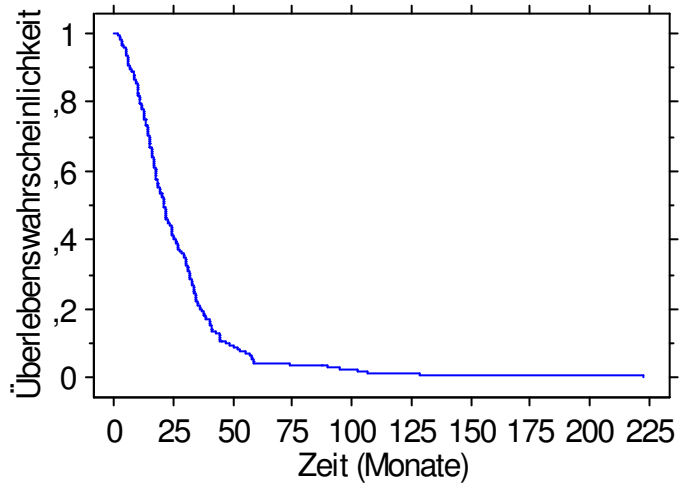

Abbildung 8 – Überleben ab Rezidivdiagnose in Monaten (Rezidivdiagnose - Sterbetag)

3.1.3. Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts.

Dabei ergab sich für die 200 Patienten des Kollektivs eine mediane Überlebenszeit von

19,5 Monaten für Männer

22,0 Monaten für Frauen

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

34% für Männer
21% für Frauen

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen (p-Wert = 0,1670 log-rank).

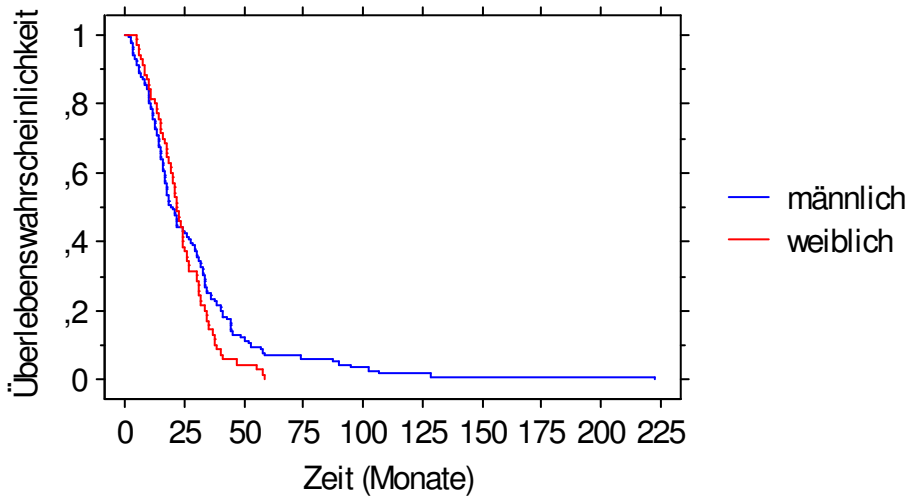

Abbildung 9 - Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts

3.1.4. Überleben in Abhängigkeit des Alters

Dabei ergab sich für die 200 Patienten des Kollektivs eine mediane Überlebenszeit von

21,6 Monaten für Gruppe 1 (jünger als 60 Jahre)
20,8 Monaten für Gruppe 2 (älter als 60 Jahre)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

2 % für Gruppe 1 (jünger als 55 Jahre)
4 % für Gruppe 2 (älter als 60 Jahre)

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppen (p-Wert = 0,5107 log-rank).

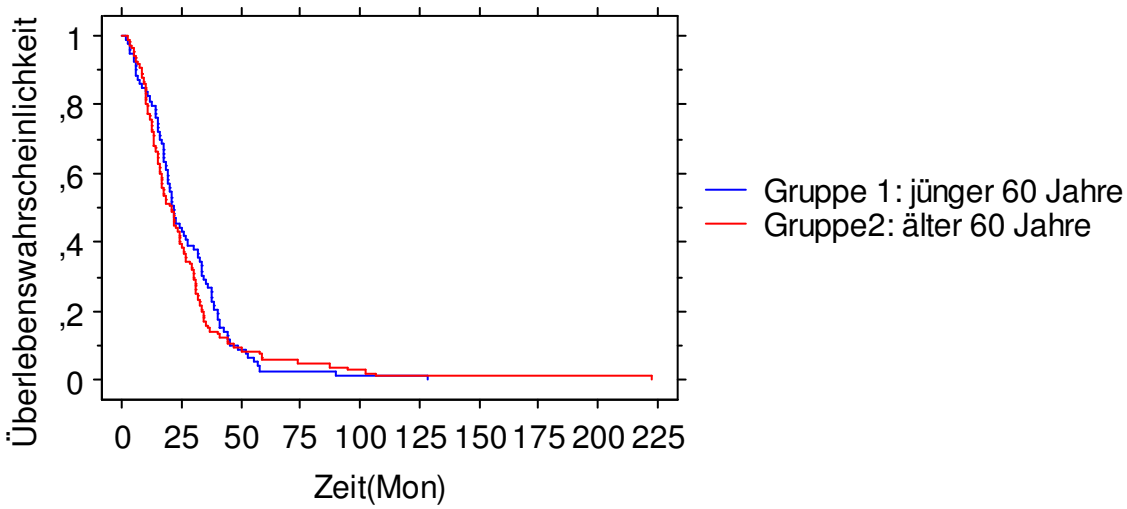

Abbildung 10 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Alters

3.1.5. Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums T

Von den 200 Patienten wiesen 11 Patienten das Tumorstadium T1, 45 Patienten das Tumorstadium T2, 122 Patienten das Tumorstadium T3, 21 Patienten das Tumorstadium T4 und 1 Patient das Tumorstadium Tx auf. Der Patient mit dem Stadium Tx wurde aufgrund der geringen Anzahl aus der Analyse genommen.

Dabei ergab sich für 199 Patienten des Kollektivs eine mediane Überlebenszeit von

30,3 Monaten für T1
26,4 Monaten für T2
20,1 Monaten für T3
15,1 Monaten für T4

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

0 % für T1

7 % für T2

3 % für T3

0 % für T4

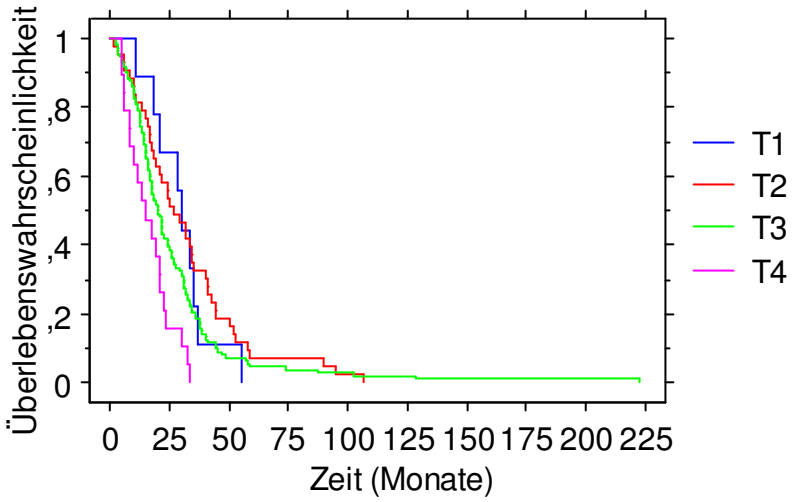

Abbildung 11 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Tumorstadiums T

3.1.6. Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Von den 200 Patienten entwickelten 120 Patienten Fernmetastasen (FM), bei 73 Patienten gab es keinen Anhalt für Fernmetastasen. Bei 7 Patienten wurden keine Angaben zur Metastasierung gemacht.

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

19,8 Monaten für die Patienten mit Fernmetastasen

22,5 Monaten für die Patienten ohne Fernmetastasen

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

0,2 % für Patienten mit Fernmetastasen
10,0 % für Patienten ohne Fernmetastasen

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen (p-Wert = 0,0061 log-rank).

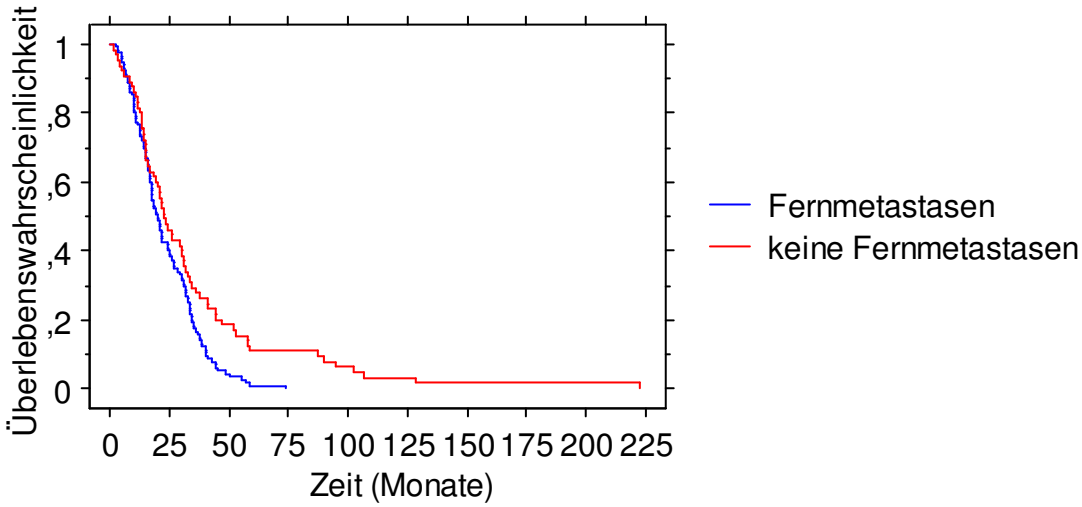

Abbildung 12 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Fernmetastasen

3.1.7. Überleben in Abhängigkeit des Zeitraums bis zur Diagnose eines Rezidivs

Von den 200 Patienten entwickelten 71 Patienten innerhalb der ersten 12 Monate ein Rezidiv, 129 Patienten entwickelten nach 12 Monaten ein Rezidiv.

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

21,4 Monaten für Gruppe 1 (Rezidiv entwickelt kürzer/gleich 12 Monate)
21,2 Monaten für Gruppe 2 (Rezidiv entwickelt länger/gleich 13 Monate)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

5,5 % für Gruppe 1 (Rezidiv entwickelt kürzer/gleich 12 Monate)
2,0 % für Gruppe 2 (Rezidiv entwickelt länger/gleich 13 Monate)

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen (p-Wert = 0,4533 log-rank).

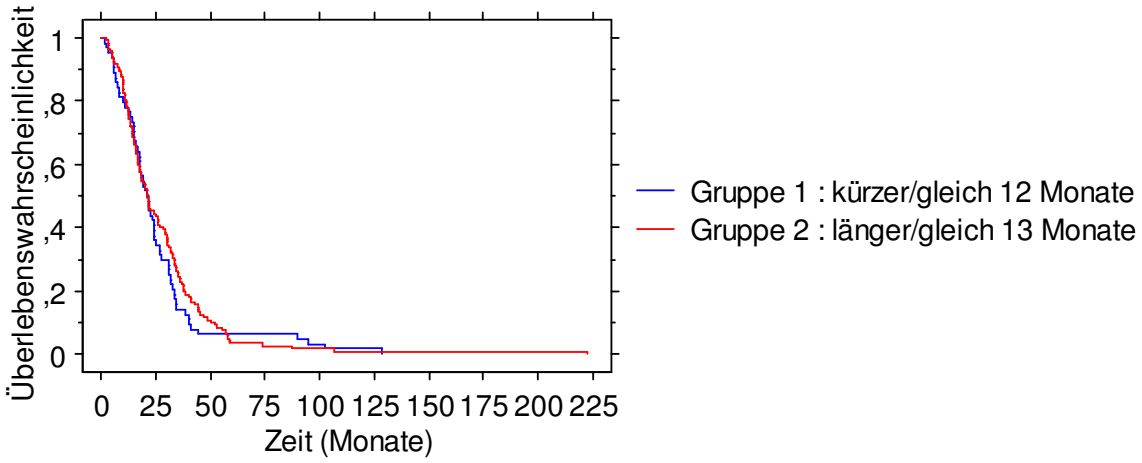

Abbildung 13 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Zeitraums bis zur Diagnose eines Rezidivs

3.1.8. Überleben in Abhängigkeit einer Operation des Rezidivs

Von den 200 Patienten wurde bei 99 Patienten das Rezidiv operiert, bei 101 Patienten kamen andere Therapieformen zum Einsatz.

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

19,8 Monaten für Gruppe 1 (keine OP)
21,7 Monaten für Gruppe 2 (OP)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

2 % für Gruppe 1(keine OP)

7 % für Gruppe 2 (OP)

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen (p-Wert = 0,0627 log-rank).

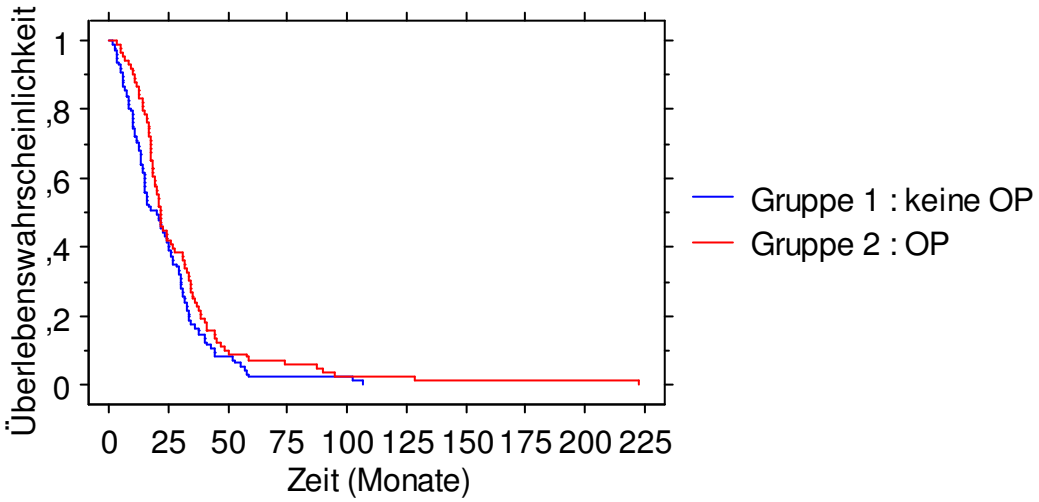

Abbildung 14 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit einer Operation (OP) des Rezidivs

3.1.9. Überleben in Abhängigkeit der Gesamtdosis

Von den 200 Patienten wurde bei 182 Patienten das erste Rezidiv bestrahlt, davon erhielten 25 Patienten eine Gesamtdosis von weniger als 50 Gy (Gruppe 1), 92 Patienten eine Gesamtdosis von 50 Gy – 59,9 Gy (Gruppe 2) und 65 Patienten eine Gesamtdosis von 60 Gy und mehr (Gruppe 3).

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

11,4 Monaten für Gruppe 1 (Gesamtdosis weniger 50 Gy)

18,1 Monaten für Gruppe 2 (Gesamtdosis 50 – 59,9 Gy)

26,4 Monaten für Gruppe 3 (Gesamtdosis 60 Gy und mehr)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

0 % für Gruppe 1 (Gesamtdosis weniger 50 Gy)
1 % für Gruppe 2 (Gesamtdosis 50 – 59,9 Gy)
8 % für Gruppe 3 (Gesamtdosis 60 Gy und mehr)

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppen 1 und 2 (p-Wert = 0,0017 log-rank), ebenfalls eine statistisch signifikanter Unterschied ergab sich im Überleben der Gruppe 2 und Gruppe 3 (p-Wert = 0,0035 log-rank), sowie in den Gruppen 1 und 3 (p-Wert = <0,0001 log - rank).

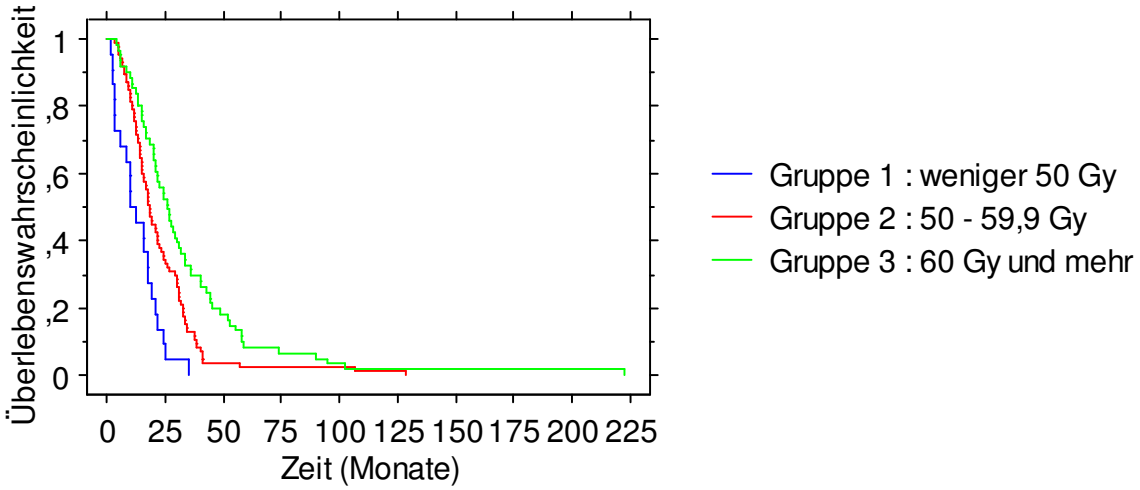

Abbildung 15 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Gesamtdosis in Gray (Gy) der Bestrahlung des Rezidivs

3.1.10. Überleben in Abhängigkeit einer Pause in der Bestrahlung

Von den 182 Patienten, bei welchen das erste Rezidiv bestrahlt wurde, kam es bei 24 Patienten zur Unterbrechung der Bestrahlung.

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

15,9 Monaten für Gruppe 1 (mit Pause)
21,0 Monaten für Gruppe 2 (ohne Pause)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

0 % für Gruppe 1 (mit Pause)
3 % für Gruppe 2 (ohne Pause)

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppen (p-Wert = 0,1401 log-rank).

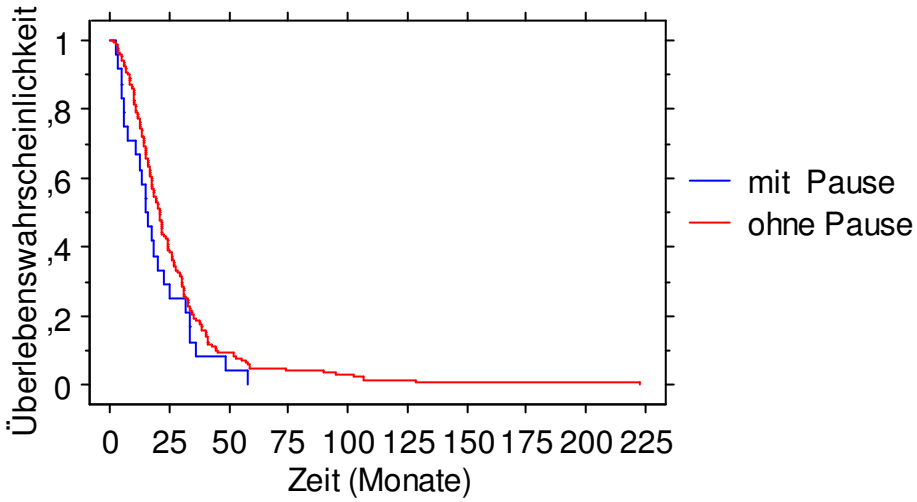

Abbildung 16 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit einer Pause in der Bestrahlung des Rezidivs

Von den 24 Patienten mit einer Unterbrechung der Bestrahlung kam es bei 14 Patienten zu einer Pause von 2 – 9 Tagen (Gruppe1) und bei 10 Patienten zu einer Pause von 10 – 21 Tagen (Gruppe 2).

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

17,2 Monaten für Gruppe 1 (Pause von 2 – 9 Tage)
6,2 Monaten für Gruppe 2 (Pause von 10 – 21 Tage)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

0 % für Gruppe 1 (Pause von 2 – 9 Tage)
0 % für Gruppe 2 (Pause von 10 –21 Tage)

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppen (p-Wert = 0,4031 log-rank)

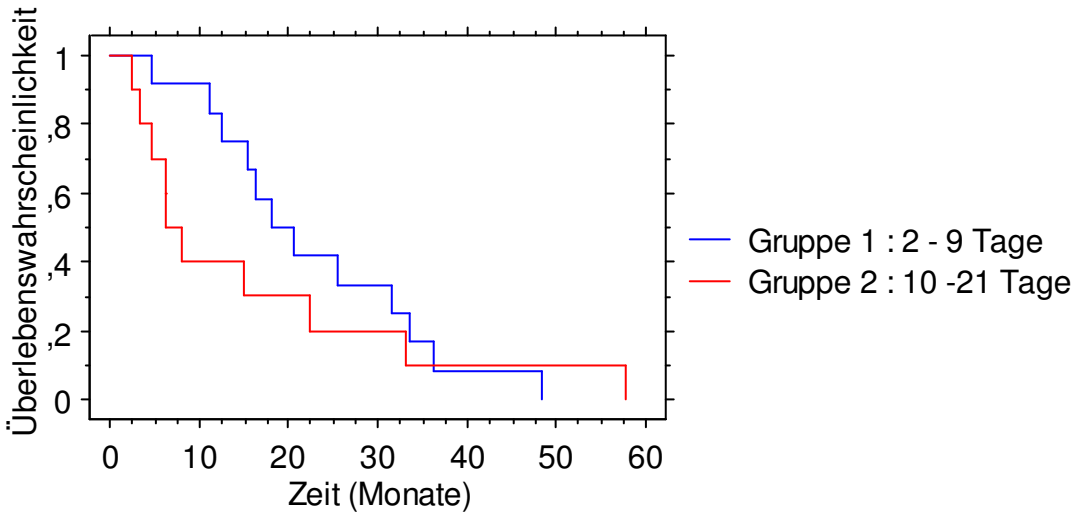

Abbildung 17 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Dauer der Bestrahlungspause

3.1.11. Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdauer

Von den 182 Patienten, bei welchen das erste Rezidiv bestrahlt wurde, erhielten 90 Patienten die Gesamtdosis in weniger/gleich 40 Tagen (Gruppe 1) und 92 Patienten in mehr/gleich 41 Tagen (Gruppe 2).

Dabei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von

17,0 Monaten für Gruppe 1 (Bestrahlungsdauer kleiner/gleich 40 Tage)
24,6 Monaten für Gruppe 2 (Bestrahlungsdauer größer/gleich 41 Tage)

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt

1,0 % Gruppe 1 (Bestrahlungsdauer kleiner/gleich 40 Tage)
4,5 % Gruppe 2 (Bestrahlungsdauer größer/gleich 41Tage)

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben der Gruppen (p-Wert = 0,0019 log-rank).

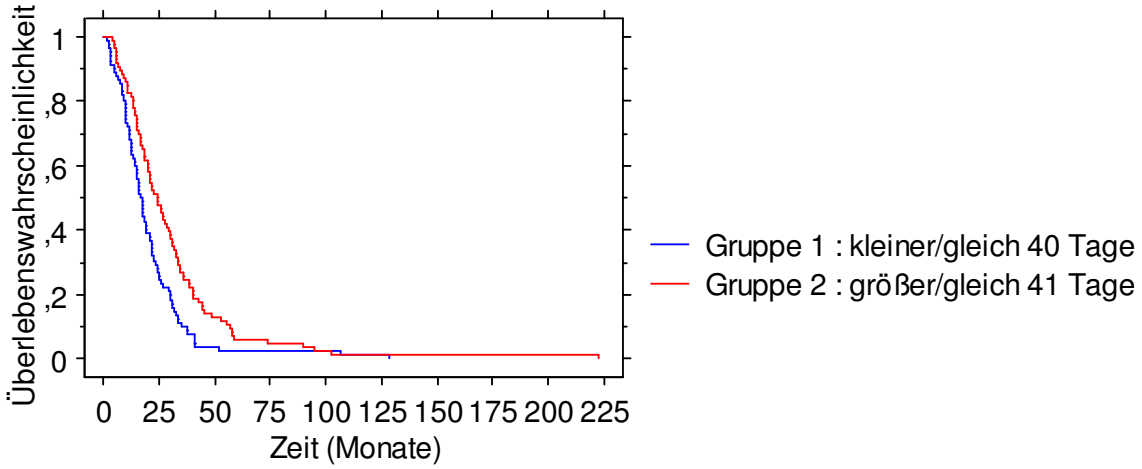

Abbildung 18 – Überleben der Patienten in Abhängigkeit der Bestrahlungsdauer des Rezidivs

3.2. Rezidivfreies Intervall

Der Zeitraum zwischen dem Tag der Primärtumordiagnose und dem Tag der Rezidivdiagnose wird als rezidivfreies Intervall bezeichnet.

Alle 200 Patienten im analysierten Kollektiv haben ein Rezidiv entwickelt.

Das mediane rezidivfreie Intervall beträgt 18,1 Monate.

Die 5-Jahresrate beträgt 4,4%.

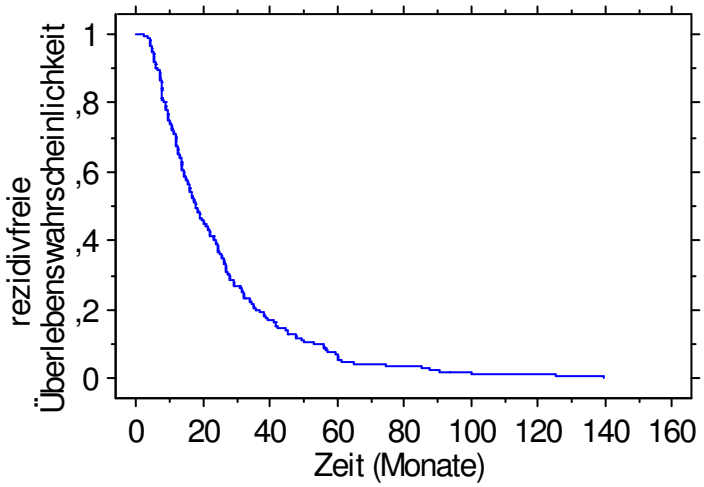

Abbildung 19 - Rezidivfreies Intervall

3.3. Strahlentherapie

3.3.1. Dauer der Schmerzfreiheit nach der Strahlentherapie des Rezidivs

Von den 200 Patienten des Kollektivs konnte bei 130 Patienten die Dauer der Schmerzfreiheit eruiert werden. Basierend auf den Daten, die nach der Bestrahlung festgehalten wurde, konnte festgestellt werden, dass in den ersten 11 Monaten nach der Bestrahlung bei der Mehrzahl der Patienten (70,8%) eine Schmerzfreiheit erreicht werden konnte. Nach den ersten 11 Monaten sinkt die Anzahl der schmerzfreien Patienten auf 19,2% bzw. 6,2%. Nach 36 Monaten waren lediglich noch 3,8% der Patienten schmerzfrei.

Tabelle 24 - Dauer Schmerzfreiheit (Monate) nach Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit in Monaten	Patienten	Prozent
0-11	92	70,8
12-23	25	19,2
24-35	8	6,2
≥ 36	5	3,8
Gesamt	130	100

3.3.2. Dauer der Schmerzfreiheit in Abhängigkeit der Gesamtdosis

Von den 130 Patienten, bei welchen Schmerzfreiheit erreicht wurde, wurden 16 Patienten mit 8 bis 49 Gy (Gruppe 1), 66 Patienten mit 50 bis 59,8 Gy (Gruppe 2) und 48 Patienten mit einer Gesamtdosis von 60 bis 70 Gy (Gruppe 3) bestrahlt. Betrachtet man die Dauer der Schmerzfreiheit innerhalb der einzelnen Gruppen wird die höchste Rate an schmerzfreien Patienten jeweils in den ersten 11 Monaten erreicht. Vor allem bei einer Gesamtdosis von unter 49 Gy ist der prozentuale Anteil, mit 93,75%, im Vergleich zu einer Gesamtdosis über 50 Gy,

mit 69,7% und 64,6%, sehr hoch. Es zeigt sich eine Abhängigkeit der Dauer der Schmerzfreiheit von der applizierten Gesamtdosis.

Tabelle 25 - Dauer der Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit in Monaten	Gesamtdosis 8Gy – 49Gy	Gesamtdosis 50Gy – 59,8Gy	Gesamtdosis 60Gy – 70Gy
Anzahl Patienten (n=130)	16	66	48
0 – 11 (n=92)	93,75% (15/16)	69,7% (46/66)	64,6% (31/48)
12 – 23 (n=25)	6,25% (1/16)	21,2% (14/66)	20,8% (10/48)
24 – 35 (n=8)	0% (0/16)	4,5% (3/66)	10,4% (5/48)
≥ 36 (n=5)	0% (0/16)	4,5% (3/66)	4,2% (2/48)

Untersucht man dagegen die jeweilige Gesamtdosis innerhalb der verschiedenen Dauer der Schmerzfreiheit zeigen sich bei einer Gesamtdosis unter 49 Gy prozentual weniger Patienten (0 – 11 Monate 16,3%, 12 – 23 Monate 4%, 24 – 35 Monate 0%, ≥ 36 Monate 0%) schmerzfrei, als bei einer Gesamtdosis von 50 Gy und mehr (0 –11 Monate 50%, 12 – 23 Monate 56%, 24 – 35 Monate 37,5%, ≥

36 Monate 60% bzw. 0 –11 Monate 33,7%, 12 – 23 Monate 40%, 24 – 35 Monate 62,5%, ≥ 36 Monate 40%). Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Gesamtdosis und der Dauer der Schmerzfreiheit. Bei einer Gesamtdosis über 60 Gy zeigte sich aber keine prozentuale Steigerung der Dauer der Schmerzfreiheit. Besonders deutlich wird die Abhängigkeit der Dauer der Schmerzfreiheit von der Gesamtdosis bei einer Dauer von 24 Monaten und länger. Dies konnte erst mit einer Gesamtdosis von 50 Gy und mehr erreicht werden.

Tabelle 26 - Dauer der Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit in Monaten	Gesamtdosis 8 Gy – 49 Gy	Gesamtdosis 50 Gy – 59,8 Gy	Gesamtdosis 60 Gy – 70 Gy
Anzahl Patienten (n=130)	16	66	48
0 – 11 (n=92)	16,3% (15/92)	50% (46/92)	33,7% (31/92)
12 – 23 (n=25)	4% (1/25)	56% (14/25)	40% (10/25)
24 – 35 (n=8)	0% (0/8)	37,5% (3/8)	62,5% (5/8)
≥ 36 (n=5)	0% (0/5)	60% (3/5)	40% (2/5)

3.3.3. Dauer der Schmerzfreiheit in Abhängigkeit von Abbruch/ Pause der Bestrahlung des Rezidivs

Von den 130 Patienten, bei welchen Schmerzfreiheit erreicht wurde, kam es bei 16 Patienten zu einer Unterbrechung der Bestrahlung. In Bezug auf die Dauer der Schmerzfreiheit zeigte sich, dass die Mehrzahl der schmerzfreien Patienten (0 – 11 Monate 89,1%, 12 – 23 Monate 92%, 24 – 35 Monate 62,5%, ≥ 36 Monate 80%) keine Pause in der Bestrahlung hatten. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Unterbrechung der Bestrahlung und der Dauer der Schmerzfreiheit.

Tabelle 27 – Dauer Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit einer Pause der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit (Monaten) Anzahl Patienten (n=130)	Pause	keine Pause
0 – 11 (n=92)	10,9% (10/92)	89,1% (82/92)
12 – 23 (n=25)	8% (2/25)	92% (23/25)
24 – 35 (n=8)	37,5% (3/8)	62,5% (5/8)
≥ 36 (n=5)	20% (1/5)	80% (4/5)

Dagegen konnte kein Unterschied hinsichtlich der Dauer der Schmerzfreiheit gemacht werden. Die meisten schmerzfreien Patienten fanden sich sowohl bei den Patienten mit (62,5%) und ohne (71,9%) Pause der Bestrahlung in den ersten 11 Monaten.

Tabelle 28 - Dauer Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit einer Pause der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit in Monaten Anzahl Patienten (n=130)	Pause n=16	keine Pause n=114
0 – 11 (n=92)	62,5% (10/16)	71.9% (82/114)
12 – 23 (n=25)	12,5% (2/16)	20,2% (23/114)
24 – 35 (n=8)	18,75% (3/16)	4,4% (5/114)
≥ 36 (n=5)	6,25% (1/16)	3,5% (4/114)

Auch hinsichtlich der Dauer der Pause zeigt sich keine Abhängigkeit zur Dauer der Schmerzfreiheit.

Tabelle 29 - Dauer der Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit der Dauer der Pause (Tage) der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit In Monaten Anzahl Patienten (n=16)	Dauer Pause 2 – 9 Tage	Dauer Pause 10 –21 Tage
0 – 11 (n=10)	60% (6/10)	40% (4/10)
12 – 23 (n=2)	100% (2/2)	0% (0/2)
24 – 35 (n=3)	33,3% (1/3)	66,7% (2/3)
≥ 36 (n=1)	0% (0/1)	100% (1/1)

Von den 130 Patienten, bei welchen eine Schmerzfreiheit erreicht wurde, kam es bei 6 Patienten zum Abbruch der Bestrahlung. Alle 6 Patienten waren nur innerhalb der ersten 11 Monate schmerzfrei. Es besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Abbruch der Bestrahlung und der Dauer der Schmerzfreiheit.

Tabelle 30 - Dauer Schmerzfreiheit (Monate) in Abhängigkeit eines Abbruchs der Bestrahlung des Rezidivs

Dauer Schmerzfreiheit in Monate Anzahl Patienten (n=130)	Abbruch	kein Abbruch
0 –11 (n=92)	6,5% (6/92)	93,5% (86/92)
12 – 23 (n=25)	0% (0/25)	100% (25/25)
24 – 35 (n=8)	0% (0/8)	100% (8/8)
≥ 36 (n=5)	0% (0/5)	100% (5/5)

3.3.4. Schmerzverhalten nach Strahlentherapie des Rezidivs

Bei der Diagnose des Rezidivs litten 175 Patienten (87,5%) an Schmerzen. Nach der Bestrahlung trat bei 41,5% ein sehr guter, bei 33,5% ein guter, bei 10,5% ein mäßiger und bei 2% ein schlechter Schmerzeffekt ein

Tabelle 31 – Schmerzeffekt nach Bestrahlung des Rezidivs

Schmerzeffekt	Anzahl	Prozent
Sehr gut	83	41,5
Gut	67	33,5
Mäßig	21	10,5
Schlecht	4	2
Keine Angaben	25	12,5
gesamt	200	100

3.3.5. Schmerzverhalten in Abhängigkeit der Gesamtdosis der Bestrahlung des Rezidivs

Von den 200 Patienten wurde bei 182 Patienten das erste Rezidiv bestrahlt. Von diesen 182 Patienten wurde der Schmerzeffekt der Bestrahlung festgehalten. Betrachtet man den Schmerzeffekt abhängig von der applizierten Gesamtdosis ist erkennbar, dass eine sehr guter (47,4%) und guter (49,1%) Schmerzeffekt prozentual häufiger bei einer Gesamtdosis von über 50 Gy vorkommt, eine Steigerung der Gesamtdosis auf über 60 Gy (sehr gut: 37,2%, gut: 44,1%) aber keinen Verbesserung des Schmerzeffektes einbringt. Unter 50 Gy ist lediglich bei 15,4% der Patienten ein sehr guter und bei 8,8% der Patienten ein guter Schmerzeffekt erreicht worden. Ein mäßiger Schmerzeffekt ist in der Mehrzahl (60%) der Patienten mit einer Gesamtdosis von 50 – 60 Gy erreicht worden. Ein schlechter Schmerzeffekt verteilt sich gleichmäßig auf eine Gesamtdosis von unter

50 Gy und 50 – 60 Gy. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe der applizierten Gesamtdosis und dem Schmerzeffekt.

Tabelle 32 - Schmerzeffekt in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

	Gesamtdosis		
	8 Gy-49 Gy	50 Gy–59,8 Gy	60 Gy–70 Gy
Anzahl der Patienten (n=182)	25	92	65
Schmerzeffekt: sehr gut (n=78)	15,4% (12/78)	47,4% (37/78)	37,2% (29/78)
Schmerzeffekt: gut (n=57)	8,8% (5/57)	49,1% (28/57)	44,1% (24/57)
Schmerzeffekt: mäßig (n=20)	10% (2/20)	60% (12/20)	30% (6/20)
Schmerzeffekt: schlecht (n=4)	50% (2/4)	50% (2/4)	0% (0/4)
Schmerzeffekt: keine Angaben (n=23)	17,4% (4/23)	56,5% (13/23)	26,1% (6/23)

3.3.6. Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Gesamtdosis der Bestrahlung des Rezidivs

Von den 182 Patienten mit einer Bestrahlung des ersten Rezidivs, traten bei 138 Patienten (75,8%) Nebenwirkungen auf. Betrachtet man die einzelnen Gruppen (Gruppe 1: 8 Gy – 49 Gy, Gruppe 2: 50 Gy – 59,8 Gy und Gruppe 3: 60 Gy – 70 Gy) zeigt sich, dass innerhalb jeder Gruppe Nebenwirkungen prozentual häufiger auftreten, als das nicht Auftreten von Nebenwirkungen. Auffällig ist aber die prozentuale Verteilung der Patienten mit Nebenwirkungen, in Gruppe 1 (68%) und Gruppe 2 (68,5%) ist die Verteilung ähnlich, in der Gruppe 3 hingegen ist der Anteil an Patienten mit Nebenwirkungen deutlich höher (89,25%). Es besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und der applizierten Gesamtdosis.

Tabelle 33 - Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

	8 Gy – 49 Gy	50 Gy – 59,8 Gy	60 Gy – 70 Gy
Anzahl der Patienten (n=182)	25	92	65
Nebenwirkungen (n=138)	68% (17/25)	68,5% (63/92)	89,25% (58/65)
Keine Nebenwirkungen (n=35)	24% (6/25)	25% (23/92)	9,25% (6/65)
Keine Angaben (n=9)	8% (2/25)	6,5% (6/92)	1,5% (1/65)

Betrachtet man die Nebenwirkungen im einzelnen, zeigt sich, dass es bei den Nebenwirkungen an Haut, im gastrointestinalen System und im urologischen System bei einer Gesamtdosis von unter 50 Gy prozentual weniger Nebenwirkungen (Haut: 6,8%, gastrointestinales System: 18,2%, urologisches System: 4,3%) auftreten als bei einer Gesamtdosis über 50 Gy (Haut: 47,3% bzw. 45,9%, gastrointestinales System: 37,9% bzw. 43,9%, urologisches System: 51,1% bzw. 44,7%). Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der applizierten Gesamtdosis und Nebenwirkungen an der Haut, dem gastrointestinalen und dem urologischen System.

Tabelle 34 - Nebenwirkungen (einzeln) in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

		Anzahl der Patienten (n=182)	Gesamtdosis		
			Gruppe 1 8 Gy – 49 Gy (n=25)	Gruppe 2 50 Gy – 59,8 Gy (n=92)	Gruppe3 60 Gy – 70 Gy (n=65)
Nebenwirkungen (n=194) Mehrfachnennung möglich		gastrointestinales System (n=66)	18,2% (12/66)	37,9% (25/66)	43,9% (29/66)
		Haut (n=74)	6,8% (5/74)	47,3% (35/74)	45,9% (34/74)
		urologisches System (n=47)	4,3% (2/47)	51,1% (24/47)	44,7% (21/47)
		Andere (n=7)	28,6% (2/7)	28,6% (2/7)	42,9% (3/7)

Betrachtet man dagegen die einzelnen Gruppen (Gruppe 1: 8 Gy – 49 Gy, Gruppe 2: 50 Gy – 59,8 Gy und Gruppe 3: 60 Gy – 70 Gy) treten lediglich beim urologischen System eine prozentual geringere Anzahl (8%) an Nebenwirkungen in Gruppe 1 auf. Die „anderen" Nebenwirkungen traten bedingt durch ihre geringe Anzahl (7) in allen drei Gruppen nur in einem kleinen Prozentsatz auf.

Tabelle 35 - Nebenwirkungen (einzeln) in Abhängigkeit der Gesamtdosis (in Gray (Gy)) der Bestrahlung des Rezidivs

		Gesamtdosis		
	Anzahl der Patienten (n=182)	Gruppe 1 8 Gy – 49 Gy (n=25)	Gruppe 2 50 Gy – 59,8 Gy (n=92)	Gruppe 3 60 Gy – 70 Gy (n=65)
Nebenwirkungen (n=194) Mehrfachnennung möglich	gastrointestinales System (n=66)	48% (12/25)	27,2% (25/92)	44,6% (29/65)
	Haut (n=74)	20% (5/25)	38% (35/92)	52% (34/65)
	urologisches System (n=47)	8% (2/25)	26,1% (24/92)	32,3% (21/65)
	andere (n=7)	8% (2/25)	2,2% (2/92)	4,6% (3/65)

4. Diskussion

Das Rezidiv des Rektumkarzinoms ist nach wie vor ein Problem, vor allem hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität. Erfreulicherweise konnte die Rezidivrate, dank multimodaler Therapiekonzepte und verbesserter Operationstechniken, gesenkt werden.
Der Therapieansatz des Rezidivs kann grundsätzlich zwei Ziele verfolgen: zum einen den kurativen Ansatz, mit einer vollständigen Entfernung des tumorösen Gewebes und dem palliativen Weg, bei welchem die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Bei beiden Wegen besteht die Möglichkeit der Strahlentherapie.

Alter und Geschlecht

Das Rektumkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und variiert in der Literatur mit einem medianen Wert von 55 bis 67,4 Jahren. (22,23,27,110,129,136) In unserem Patientenkollektiv lag das mediane Alter bei der Diagnosestellung des Primärtumors bei 62 Jahren und entspricht den Werten in der Literatur.
Da Frauen eine statistisch höhere Lebenserwartung aufweisen, könnte man annehmen, dass sie häufiger an einem Rektumkarzinom erkranken als Männer. In der Literatur zeigt sich jedoch, dass mehr Männer als Frauen betroffen sind. (22,27,57,88,110,119,129,136,137) Das gleiche Bild spiegelt sich in unserem Patientenkollektiv wieder, dabei stehen 127 männlichen Patienten 73 weiblichen Patienten gegenüber. Als eine Erklärung, dass vermehrt Männer von dieser Erkrankung betroffen sind, wird das engere Becken bei Männern angesehen. (76)

Staging

Das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln steigt mit dem Tumorstadium. Hat der Tumor angrenzendes Gewebe infiltriert, besteht eine Fixierung (ab T3/Dukes B/Stadium II) oder sind Lymphknoten befallen (N1/Dukes C/Stadium III), so steigt das Risiko. (52,57,71,101,104,124) Die Inzidenz ein Rezidiv zu entwickeln korreliert direkt mit dem Stadium. Kraemer et al zeigt eine signifikantes Ansteigen („C" vs. „B", „C" vs. „A" und „C" vs. „A/B" von $p = 0,0001$ sowie „B" vs. „A" von $p =$

0,0002) von Rezidiven bei höheren Stadien. (71) Betrachtet man dagegen die Verteilung der einzelnen Stadien des Primärtumors in Studien, so ist zu beobachten, dass es nur wenige Patienten im Stadium IV ein Rezidiv entwickeln. So weisen bei Salo et al nur 2,3% der Patienten das Stadium IV auf, im Gegensatz dazu befinden sich 36,6% im Stadium III, 32,8% im Stadium II und 22,1% im Stadium I. (110) Im Krankheitsverlauf von Tumoren im Stadium IV muss davon ausgegangen werden, dass Patienten mit bereits metastasierten Primärtumoren eine geringere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit aufweisen und bereits vor der Entstehung eines Rezidivs versterben. Die Verteilung der Tumorstadien in der Literatur findet sich in unserem Patientengut wieder. Fast die Hälfte der Patienten (47,15%) wiesen beim Staging des Primärtumors das Stadium III auf. Etwa ein Viertel der Patienten (26,42%) das Stadium II. In Stadium IV befanden sich lediglich 18 Patienten (9,33%). Der Vergleich mit der Literatur zeigte sich schwierig, da oftmals die Dukes-Klassifikation verwendet wurde, äquivalent zu der TNM-Klassifikation zeigte sich aber eine Häufung von Dukes C und B. (101,119,137)

Das Grading korreliert nicht direkt im dem Auftreten von Lokalrezidiven. In dem Patientenkollektiv von Secco et al wiesen 72,4% der Patienten einen mittleren Differenzierungsgrad (G2) auf. Eine gute Differenzierung (G1) zeigten 22,4% und bei 5,2% der Patienten war das Gewebe schlecht differenziert. (119) Auch hier fand sich eine Übereinstimmung zu unsern Patienten. Ähnlich wie in Seccos Patientenkollektiv wiesen 70,5% unserer Patienten eine mäßige Differenzierung (G2) auf.

Histologie

Das Adenokarzinom ist die häufigste histologische Form des Rektumkarzinoms und wird in der Literatur durchgängig als Hauptvertreter genannt. (23,79,88,101,116) Diesen Angaben folgen auch unsere Daten, wobei in unserer Untersuchung 98% der Patienten ein Adenokarzinom aufwiesen.

Operationsverfahren des Primärtumors

Die vollständige operative Entfernung des Tumors, das heißt Tumorfreiheit der Resektionsränder, ist Ziel der kurativen Therapie des Rektumkarzinoms und

minimiert das Risiko eines Rezidivs. (4,51,57,123) Es stellt sich die Frage, wie groß der Einfluss der Art der Operation auf das Auftreten von Rezidiven ist. Eine französische Studie verglich die abdominoperineale Rektumamputation (APR) und die anteriore Resektion (AR) bei Patienten mit einem tief sitzenden Rektumkarzinom, hinsichtlich des Rezidivrisikos. Es fand sich kein erhöhtes Rezidivrisiko in Abhängigkeit der Operation. 31% der Patienten entwickelten nach APR und 28% nach AR ein Rezidiv. (109)

Die am häufigsten durchgeführten Operationsmethoden sind die anteriore Resektion (AR) mit Erhalt der Kontinenz und die abdominoperinealen Rektumamputation (APR) mit Anlage einen Stomas, andere Techniken (Hartmann, Polypektomie,…) kommen nur im geringen Umfang zum Einsatz. Dabei variieren die Werte in verschiedenen Studien von 18 - 78 % für die APR, 22 - 76,3 % für die AR und andere Operationen kommen zu 4 – 13 % vor. (11,22,27,58,86,119,129,136) In diesem weiten Spektrum der verschieden Operationstechniken liegen auch die Werte aus unserm Patientenkollektiv. Die Rektumamputation (Abdomino-perineale Rektumamputation (APR), Abdomino-sakrale Rektumamputation (ASR)) kam bei 51% der Patienten zum Einsatz, die Rektumresektion (Anteriore Resekton (AR), Sigmaresektion (SR), transanale Resektion) bei 46% der Patienten und andere Operationen bei 3% der Patienten.

Fernmetastasen

Neben den Rezidiven stellen die Fernmetastasen beim Rektumkarzinom das größte Problem. Sie korrelieren direkt mit der Prognose der Erkrankung, so beträgt die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit synchronen Organmetastasen nur 0 – 4%. (55) Da das Rektumkarzinom sowohl hämatogen, als auch lymphogen metastasiert, kommt es je nach Sitz des Tumors, vor allem in der Leber und in der Lunge zu Metastasen, gefolgt von der ossären und peritonealen Metastasierung. (23,42,53,58) In verschiedenen Studien wird diese Verteilung der Metastasen belegt. So finden sich 36 - 75% der Metastasen in der Leber, 19 - 37,3% in der Lunge, 3,9 - 8,9% im Peritoneum und 2,3% der Metastasen in knöchernen Strukturen. (42,58,71,120) Diesbezüglich zeigt sich eine Abweichung in unserem Patientengut. Es fanden sich häufiger pulmonalen Metastasen als Lebermetastasen (48,3% vs. 40,8%).

Über die Hälfte unserer Patienten (60%) entwickelten Metastasen. Auch in anderen Untersuchungen finden sich ähnlich hohe Werte der Metastasierungsrate, Flenje et al berichtet über 58,1%, und Herzog et al von 58,7%. (42,58)

Rezidiv

In Anlehnung zum Erkrankungsalter des Primärtumors treten Lokalrezidive ebenfalls im höheren Alter auf. In unserem Kollektiv trat ein Rezidiv median im Alter von 64,8 Jahren auf. Das korreliert mit der bekannten Literatur. (11,26,88,110,119)

Mehr als 85% der Rezidive treten innerhalb der ersten 36 Monate nach der kurativen Therapie des Primärtumors auf. (16,58,119,136) Ein entsprechendes Nachsorgeprogramm ist zwar etabliert, dennoch, wie Secco et al zeigt, führt dies zu keiner Verbesserung des Langzeitüberlebens. (119) Betrachtet man verschiedene Studien, so zeigen sich mediane Werte von 18 Monate (136), 19 Monate (88), 20,3 Monate (609 Tage) (137) bis 20,6 Monate (42) bis zur Diagnose eines Rezidivs. In unserem Kollektiv trat ein Rezidiv nach median 18,1 Monaten auf. Dabei zeigte sich eine große Spannbreite. Der kürzeste Zeitraum betrug 2,3 Monate, das längste rezidivfreie Intervall wurde mit 140 Monaten (11 Jahre) verzeichnet. Mit einem Alter von 46,4 Jahren bei der Primärtumordiagnose, war dieser Patient relativ jung. Das Staging wurde mit T3N0M0 angegeben, was nach Tepper et al einem „low risk" Tumor entspricht (125), das Grading mit G2 und es erfolgte ein anteriore Resektion mit R0. Das „junge" Alter, sowie negative Lymphknoten und keine Metastasierung scheinen bei diesem Patienten den Ausschlag für das lange rezidivfreie Intervall zu geben.

Am häufigsten treten Rezidive beim Rektumkarzinom im Weichgewebe und den angrenzenden Organen im präsakralen Raum auf. Auch nach über 30 Jahren hat die Studie von Gunderson und Sosin (53) immer noch ihre Gültigkeit und wird immer wieder bestätigt. So zeigt auch Bagotzounis et al, dass unabhängig vom Operationsverfahren (APR, AR, Hartmann) ein Tumorbettrezidiv bei ca. 85% der Patienten im präsakralen Raum in Höhe des Sakrumsegmentes 4 entsteht. Nach AR ging das Lokalrezidiv bei 93% der Patienten von der Anastomose aus. (11) Auch Herzog et al berichtet von einer Häufung (92%) präsakralen Rezidiven nach

APR und einem vermehrten Auftreten (73%) von Anastomosenrezidiven, nach AR. (58)
Ein entsprechendes Bild zeigte sich auch in unserer Untersuchung es fanden sich 87% der Rezidiv im präsakralen Raum, dieser beinhaltet dabei den Beckenboden mit 20,5%, mehrere Orte mit 34%, präsakral mit 2,5% und die Beckenwand mit 30,5%. Wächst das Rezidiv infiltrierend kann es im kleinen Becken mehrere Strukturen wie Knochen, Weichteile und Organe zerstören. (58)

Die größte Problematik bei Rezidiven des Rektumkarzinoms stellen die klinischen Symptome dar, die die Lebensqualität massiv einschränken können. Dabei nimmt die Schmerzsymptomatik die größte Rolle ein (39,136), da diese trotz massiver Medikation nicht immer beherrschbar sind. In einer Studie von Miner et al. zeigten die meisten Patienten mit einem Rezidiv Symptome (Blutung, Obstruktion, Schmerz), die durch eine Operation, sowohl in kurativer, als auch palliativer Intention, verbessert werden konnten. (86) Aber auch andere Symptome wie Blutungen, Beeinträchtigung des Blasen- und Darmfunktion, sowie Obstruktion des Darms, meist einhergehend mit einer Größenzunahme des Tumors, beeinträchtigen die Patienten. (39,136) Auch in unserem Kollektiv fanden sich die für ein Rezidiv typischen Symptome, wie Schmerzen, die am häufigsten auftraten, gefolgt von Blutungen, sowie Symptomen, die dem gynäkologischen, urologischen und gastrointestinalen Formenkreis zugerechnet werden können.

Die Therapie des Rezidivs kann in kurativer oder palliativer Intention erfolgen. Dabei kommen multimodale Therapieansätze zum Einsatz, diese beinhalten eine erneute Operation, Radiatio und Chemotherapie. Meist kommt es zu einer Kombination dieser Therapiemaßnahmen. (95) Die operative Entfernung des Rezidivs nimmt, vor allem bei kurativen Maßnahmen, eine wichtige Rolle ein. (137) Allerdings muss die Resektabilität, die R0 Resektion sollte in kurativer Intention erreichbar sein, das operative Risiko (Alter und Begleiterkrankungen) und die Motivation des Patienten berücksichtigt werden und gegen die hohe postoperative Morbiditätsrate abgeschätzt werden. Dagegen ist die postoperative Mortalitätsrate relativ gering. (76) In der Literatur herrscht Konsens, dass die vollständige operative Entfernung eines resektablen Rezidivs sich positiv auf die lokale

Kontrolle und das Überleben der Patienten auswirken. Dabei ergeben sich 5-Jahresüberlebensraten von 35% nach R0 Resektion und 9% nach einer R2 Resektion. (110) In einer niederländischen Studie berichten Bakx et al von einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 25 Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate von 28% mit sieben Langzeitüberlebenden nach einer salvage-Operation. (12) In einer deutschen Studie wurde ebenfalls der Schluss gezogen, dass die vollständige Entfernung des Rezidivs, ggf. durch eine aggressive chirurgische Intervention, die einzige Chance des Patienten auf ein Langzeitüberleben darstellt. (134)

Eine weitere Therapiemodalität des lokoregionären Rezidivs stellt die Strahlentherapie dar. Die Radiatio allein erweist sich als effektive Therapiemöglichkeit um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Dies beinhaltet vor allem die Linderung zum Teil schwer beherrschbarer Schmerzen. (16,58) Wohingegen eine Verkleinerung des Rezidivs gar nicht oder nur in geringem Umfang festgestellt werden kann. Dagegen verbessert die Kombination einer operativen Entfernung des Rezidivs und eine postoperativen Strahlentherapie die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der symptomfreie Zeit. (54,66,88,136)

Diese Vorgehensweise zeigte sich auch in den Behandlungsmodalitäten unserer Patienten. Am häufigsten kamen eine Operation (28%), eine Operation kombiniert mit einer Bestrahlung (11%) oder eine alleinige Bestrahlung (42%) zum Einsatz. Auch die Anwendung von Chemotherapeutika ist Bestandteil der Therapie, kommt sie in Kombination mit einer Bestrahlung zur Anwendung zeigt sich eine gute lokale Kontrolle und Palliation der Erkrankung, auch dann, wenn die Strahlendosis unter der therapeutischen Dosis liegt. (88)

Bei Patienten mit einem Rezidiv muss berücksichtigt werden, dass diese bereits eine Bestrahlung erhalten haben können und somit abgeschätzt werden muss, ob die bereits erfolgten Therapiemaßnahmen eine lokale Dosiserhöhung zulassen. (49) Mohiuddin et al erreichte nach Bestrahlung eines Rezidivs eine kumulative Dosis (Bestrahlung des Primärtumors plus Bestrahlung des Rezidivs) von 70,6 – 108 Gy. (88) Die Bandbreite der applizierten Dosis variiert in unterschiedlichen Studien, und werden mit Werten von 4,4 Gy – 90 Gy angegeben. (66,116,118) Wird in palliativer Intention bestrahlt, erreichte Wong et al mit 40 – 50 Gy einen

optimalen Effekt. (136) Schmidt et al konnte feststellen, dass es bei einer Gesamtdosis von über 30 Gy zu einer deutliche Linderung der Schmerzsymptomatik kam und bei einer Applikation von 50 Gy sogar schwer beherrschbare Schmerzen eine Linderung erfahren haben. (116) Bohndorf et al kamen zu einem ähnlichen Ergebnis mit 40 – 50 Gy. (16) Auch in unserem Kollektiv zeigt sich diese große Spanne in der Gesamtdosis, mit einem Minimum von 8 Gy und einem Maximum von 70 Gy, was einer medianen Gesamtdosis von 56 Gy entspricht. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass nur ein Patient eine Gesamtdosis von weniger als 20 Gy erhalten hat, und es dabei zu einem Abbruch der Bestrahlung gekommen ist.

Ein nicht zu unterschätzendes Problem der Radiotherapie sind die radiogenen Nebenwirkungen. Diese manifestieren sich vor allem als akute Nebenwirkungen in Form von Diarrhö, Epitheliolyse oder einer Mukositis. Als Spätkomplikationen werden chronische Diarrhöen, Dünndarmproblematiken, sowie Fisteln und Ulzerationen der Haut, bzw. chronische Dermatitiden beschrieben. Fisteln können allerdings nicht als direkte Nebenwirkung der Bestrahlung gesehen werden, da sie zum Teil auch in nicht bestrahlten Arealen auftreten. Eine Fistel kann indirekt als Symptom eines Rezidivs gewertet werden und erscheint dann, wenn der Tumor seine Umgebung zerstört. Zusätzlich können eine Cystitis und dysurische Beschwerden auftreten. (58,88) In einer Studie zur Akuttoxizität einer simultanen Radiochemotherapie traten als häufigste Nebenwirkungen Erytheme, Diarrhöen und Leukopenien (bezogen auf Grad 3 Toxizität nach WHO - Klassifizierung) auf. (105) Die in unserem Patientenkollektiv aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen denen der Literatur und manifestierten sich vor allem an der Haut, dem gastrointestinalen und dem urologischen System. Daneben wurde von Anämien und Ödeme berichtet. Trotz des Risikos von akuten oder Langzeitnebenwirkungen ist die Bestrahlung ein wichtiger Therapiebestandteil. Folgt man einer Studie von Mohiuddin et al kann eine hohe Bestrahlungsdosis mit einer tolerablen Anzahl von Nebenwirkungen verabreicht werden. Außerdem zeigte die Studie, dass es keinen Unterschied im Auftreten von akuten und chronischen Nebenwirkungen bei der verabreichten kumulativen Dosis von median 85,8 Gy gab. (88)

Die Prognose für Patienten mit einem Rektumkarzinom verschlechtert sich deutlich mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs. Ein Rezidiv verringert die 5-Jahresüberlebensrate von 85 % auf 23%. (68,114)
Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose des Primärtumors betrug in unserem Kollektiv 43,7 Monate. In der Literatur fanden sich ähnliche, bzw. schlechtere Werte von 14 Monaten (136), 29,93 Monaten (70), 47 Monaten. (23) Auch die 5-Jahresüberlebensrate von 27,7% ab dem Zeitpunkt der Primärtumordiagnose ist im Vergleich mit der Literatur ähnlich, dort werden Werte von 23% (110), 33,8% (22) gefunden. Die Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit lässt sich auf die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und Entwicklung neuer Therapieansätze erklären. Dagegen ist die mediane Überlebenszeit nach der Entwicklung eines Rezidivs nach wie vor kurz. In unserem Patientenkollektiv betrug sie 21,2 Monate bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 5,5 %. Diese Werte sind im Vergleich mit den Werten in der Literatur mit 14 bis 44 Monaten und 5% bis 22% ähnlich bzw. schlechter. (20,23,42,54,58,74,88,116,134,136)

Hinsichtlich des Überlebens wurden verschieden Parameter überprüft.
Die Berechnung des Überlebens erfolgte ab dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Geschlechtern. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug in unserem Kollektiv bei den Männern 34 % und bei den Frauen 21 %. In mehreren Studien fand sich ebenfalls keine statistische Signifikanz im Überleben der Geschlechter. (54,79,88,136,137)

Auch das Alter der Patienten spielt im Kontext des Überlebens keine Rolle. In unserem Kollektiv zeigte sich keine Signifikanz im Überleben der beiden Altersgruppen. Auch in verschiedenen Studien weist das Alter der Patienten kein Zusammenhang mit dem Überleben auf. (79,88,136,137) Wohin gegen Guyot et al eine Signifikanz in der 5-Jahresüberlebensrate bei einer Altersgruppe von den über 75-Jährigen fand.(54)

Wie in der Literatur immer wieder hervorgehoben wird, ist das Tumorstadium ein wichtiger Prognosefaktor. Bei Wong et al zeigt sich ein signifikanter Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums des Primärtumors. Er beschreibt eine 5-Jahresüberlebensrate von 0,11% bei Patienten mit dem Stadium T1-2N0, 0,04 % mit dem Stadium T 3-4 N0 und 0% mit dem Stadium T1-4N1-2. Die mediane Überlebenszeit gibt er mit 1,64, 1,16 und 0,91 Jahren für die Stadien T1-2N0, T3-4 N0 und T1-4N1-2 an. (136) Auch bei unserem Patientengut wird dies bestätigt, und es zeigt sich ein direkter Zusammenhang zwischen Tumorstadium und dem medianen Überleben nach der Rezidivdiagnose. Auffallend an unserem Patientenkollektiv ist dagegen die 5-Jahresüberlebensrate. Dort finden sich bei dem prognostisch günstigen T1 Stadium eine Überlebensrate von 0 %, eine Erklärung dafür könnte die relativ geringe Anzahl von 11 Patienten sein. Im Gegensatz dazu befinden sich in den Tumorstadien T2 45 Patienten und T3 121 Patienten. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass alle Patienten in unserm Kollektiv ein Rezidiv entwickelt haben und damit die Prognose entsprechend schlechter ist, als bei einem Patientenkollektiv (wie das bei Gunderson et al der Fall ist), das sowohl Patienten mit und ohne Rezidiv beinhaltet. Auch die Werte in der Analyse sind nicht vergleichbar, da sie vom Zeitpunkt der Rezidivdiagnose berechnet wurden. Vergleicht man dagegen die Werte berechnet ab dem Zeitpunkt der Primärtumordiagnose so entsprechen sie - die 5-Jahresüberlebensrate beträgt dann in unserm Kollektiv 90% für T1, 33,3% für T2, 23,3% für T3 und 5,5% für T4.

Das Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert die Prognose des Rektumkarzinoms bzw. dessen Rezidiv. (42,80) In einer Studie von Flentje et al kam es nach einem mittleren Intervall von 15,1 Monaten nach der Primärtumordiagnose zum Auftreten von Metastasen. Auch er berichtet, dass systemischen Metastasen bei der Rezidivdiagnose als wichtigen Prognosefaktor zu werten sind. In dieser Studie betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Metastasen 6 Monate und ohne Metastasen 15 Monate, berechnet ab der Rezidivdiagnose. (42) In einer Studie von Knol et al wird ebenfalls von einer Verlängerung der Überlebenszeit nach einer Strahlentherapie mit oder ohne chirurgische Intervention berichtet, wenn keine Fernmetastasen vorhanden waren.

Bei Patienten die lediglich ein Rezidiv aufwiesen wurde ein medianes Überleben von 14 Monaten erreicht, dabei betrug die 5-Jahresüberlebensrate 12%. Bei Patienten, die simultane Metastasen zum Rezidiv aufwiesen, betrug das mediane Überleben nur 8 Monate, keiner der Patienten erlebte das 5. Jahr. (66) In unserem Kollektiv betrug die 5-Jahresüberlebensrate nur 0,2 % bei Patienten mit Fernmetastasen, Patienten die keine Metastasierung aufwiesen zeigten eine Rate von 10% und entsprechen somit den Werten in der Literatur. Das mediane Überleben in unserem Kollektiv betrug bei Fernmetastasen 19,8 Monate, Patienten ohne Fernmetastasen überlebten median 22,5 Monate.

Der Zeitraum bis zur Diagnose des Rezidivs erweist sich ebenfalls als nicht signifikant (p = 0,4533) für das Überleben der Patienten im Kollektiv. Die mediane Überlebenszeit war in unserem Kollektiv mit 21,4 Monaten bei einem Auftreten des Rezidivs in weniger als 12 Monate nach Primärtumordiagnose, und 21,2 Monaten, wenn das Rezidiv 12 Monate nach der Primärdiagnose auftrat, annähernd identisch. Lediglich bei der 5-Jahresüberlebensrate mit 5,5% vs. 2% bei der Diagnose innerhalb der ersten 12 Monate gegenüber der Diagnose nach dem ersten Jahr zeigt sich ein Unterschied. Die bessere 5-Jahresüberlebensrate bei einer Diagnosestellung innerhalb des ersten Jahres kann auf einen weniger ausgeprägten Befund zurückgeführt werden. Dass der Zeitpunkt der Rezidivdiagnose keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, konnte in der Literatur bestätigt werden. Mohiuddin et al betrachtete den Einfluss der krankheitsfreien Zeit vor und nach den ersten 24 Monaten und fand dabei keinen signifikanten Unterschied im Überleben der beiden Gruppen. (88) Yamada et al fand mit einem p-Wert von 0,22 ebenfalls keine signifikante Korrelation im Überleben für die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in seinem Patientenkollektiv. Er teilte sein Patientenkollektiv bis zum Auftreten des Rezidivs vor und nach 600 Tagen (zirka 1,6 Jahre) ein. (137) In einer anderen Studien konnte dieser fehlenden Zusammenhang weiterhin bestätigt werden. (74) Dagegen zeigte sich in einer Studie (136) eine Abhängigkeit des Überlebens hinsichtlich des Zeitraums zwischen der Initialtherapie und einer Radiotherapie des Rezidivs. Allerdings betrachtet Wong et al andere Zeitintervalle von: weniger 1 Jahr, 1-2 Jahre und mehr als 2 Jahre. Er fand dabei 5-Jahresüberlebensraten von

0,04%, 0,07% und 0,05% für die Einteilung weniger 1 Jahr, 1-2 Jahre, mehr als 2 Jahre. Das mediane Überleben betrug für weniger 1 Jahr 0,82 Jahre, für 1-2 Jahre 1,02 Jahre und für mehr als 2 Jahre 1,38 Jahre. Diese Werte waren mit einem p-Wert von 0,0117 signifikant.

Die Behandlung des Rezidivs stellt die behandelnden Ärzte oft vor eine schwierige Aufgabe, je nach Behandlung des Primärtumors, ist eine Operation oder Bestrahlung nicht mehr, oder nur in eingeschränkten Rahmen durchführbar. So muss z. B. berücksichtigt werden, ob bei einem Patienten mit einem Rezidiv bereits eine umfassende Operation durchgeführt wurde und das Rezidiv somit inoperabel sein kann. Trotzdem ist die vollständige Entfernung des Rezidivs die beste Chance auf ein Langzeitüberleben. Wilutzky et al stützt dies auf eine 0%ige 5-Jahresüberlebensrate bei den nicht resizierten Patienten seiner Studie. Bei Patienten mit einer R0-Resektion betrug die 5-Jahresüberlebensrate dagegen 43% ± 10%. (134)

Bei Mohiuddin et al konnte ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,001) im Überleben der Patienten festgestellt werden, die eine Operation des Rezidivs hatten, im Gegensatz zu den Patienten mit alleiniger Strahlentherapie. Es konnten 5-Jahresüberlebensraten von 22% und einem medianen Überleben von 44 Monaten für Patienten mit Operation und Bestrahlung und 15% und 14 Monate für Patienten mit alleiniger Bestrahlung beobachtet werden. (88)

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich keine Signifikanz (p = 0,0627) bezüglich einer Operation des Rezidivs. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Patienten ohne Operation des Rezidivs 2% und bei Patienten mit Operation des Rezidivs 7%. Beim medianen Überleben waren die Werte mit 19,8 Monate ohne Operation und 21,7 Monaten mit Operation ähnlich und weichen von den Angaben in der Literatur ab.

In der Literatur differieren die Meinungen, ob die applizierte Gesamtdosis sich auf das Überleben auswirkt.

Einige Studien sehen einen Zusammenhang, beurteilen diesen aber kritisch. Wong et al vermerkte ein medianes Überleben von 0,33 Jahre bei weniger als 20 Gy, 0,72 Jahre bei 20 – < 30 Gy, 1,05 Jahre bei 30 - <40 Gy, 1,46 Jahre bei 40 - <50 Gy und 1,98 Jahre bei mehr als 50 Gy. Er sieht den Bezug zwischen Gesamtdosis

und Überleben aber indirekt, dass Patienten mit einem besseren Performencestatus eine höhere Dosis erhalten und es aufgrund der günstigeren körperlichen Voraussetzungen zu dem längeren Überleben kommt. (136) Dieser Beurteilung folgt auch Lybeert et al, der einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einer Gesamtdosis von über 50 Gy sieht, einschränkend aber ebenfalls anmerkt, dass diese Patienten in einem besseren Allgemeinzustand waren, damit die höhere Dosis appliziert werden konnte. (79) Dem gegenüber stehen Studien, bei welchen kein Effekt der Gesamtdosis auf das Überleben der Patienten zu erkennen ist.

Pacini et al sieht keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten bei einer Bestrahlung des Rezidivs mit ≤ 40 Gy, 41 – 49 Gy und ≥50 Gy. Dabei fanden sich 2-Jahresüberlebensraten von 15%, 15,9% und 21,7%. (94)

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Zusammenhang von applizierter Gesamtdosis und Überleben. Bei weniger als 50 Gy (Gruppe1) betrug das mediane Gesamtüberleben 11,4 Monate, bei 60 Gy und mehr (Gruppe 3) betrug es dagegen 26 Monate. Die 5-Jahresüberlebensrate zeigt das gleiche Bild. Bei Patienten mit weniger als 50 Gy betrug sie 0 % bei den mit 60 Gy und mehr dagegen 8 %. Es zeigte sich im Vergleich der einzelnen Gruppen immer eine statistische Signifikanz. Im Vergleich der Gruppe 1 und 2 zeigte sich ein p-Wert von 0,0017, bei der Gruppierung 2 und 3, ein p-Wert von 0,0035 und im Vergleich der Gruppen 1 und 3 ein p-Wert von < 0,0001. Auch in unserem Kollektiv profitierten die Patienten von einer höheren Gesamtdosis (50 Gy und mehr). Und geht damit konform zur Literatur, dass eine höhere Gesamtdosis einen Überlebensvorteil bringt. Den größten Benifit konnte in der Gruppe 3 mit einer Gesamtdosis von 60 Gy und mehr erreicht werden. In unserem Kollektiv kann keine Aussage über den Peformencestatus des einzelnen Patienten gemacht werden und deshalb kann es auch in unserem Kollektiv diesen indirekten Zusammenhang zwischen Allgemeinzustand des Patienten und der Höhe der Gesamtdosis geben.

Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten mit einer Pause in der Bestrahlungssequenz 15,9 Monate, bei den Patienten, die ohne Unterbrechung bestrahlt wurden dagegen 21 Monate. Eine Unterbrechung der Bestrahlung war von geringer Bedeutung für die 5-Jahresüberlebensrate. Bei der 5-Jahresüberlebensrate zeigte sich ein Prozentsatz von 0% bei Patienten ohne

Unterbrechung, bei Patienten mit Unterbrechung waren es nur 3%. Ebenfalls von untergeordneter Bedeutung für die 5-Jahresüberlebensrate war die Dauer der Pause. Was in unserem Kollektiv auf die geringe Patientenzahl zurückgeführt werden kann. Da die mediane Überlebenszeit mit 17,2 Monaten bei Patienten mit einer kurzen Unterbrechung (2-9 Tage) deutlich besser war, als bei einer längeren Unterbrechung (10-21 Tage) mit nur 6,2 Monaten. Eine taiwanesische Forschergruppe betrachtete die Überlebensrate und die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem nasopharyngealen Karzinom, bei welchen es zu einer Unterbrechung der Bestrahlung gekommen ist. Dabei zeigte sich, dass 42,4% weniger als ein Jahr überlebten und lediglich 10% länger als 5 Jahre überlebten. Die mediane Überlebenszeit betrug 1,2 Jahre. (29)

Alle Patienten unseres Kollektivs entwickelten ein Rezidiv, wobei dies nach median 18,1 Monaten auftrat, was den Werten in der Literatur entspricht. Mit einer 5-Jahres rezidivfreien Rate von 4,4% ist der Wert etwas schlechter als die Angaben in der Literatur. Lokalrezidive treten meist innerhalb der ersten Jahre nach Primärtumordiagnose auf. In einer koreanischen Studie wurde der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines Rezidivs untersucht. Dabei traten innerhalb der ersten zwei Jahre bei ca. 65% der Patienten Rezidive auf, nach fünf Jahren entwickelt sich nur bei ca. 5% der Patienten ein Rezidiv. (31) In einer weiteren Studie betrug der Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven 1 bis 118 Monate, was einem Mittel von 28,7 Monaten entspricht. (22) Des Weiteren finden sich Werte von median 14 (119), 15 (18),15,5 (129), 17,3 (12) Monaten und 5-Jahres rezidivfreien Rate von 5% (79), 6,9%, (119), 9,7% (18) . Die Werte der Literatur stammen aus Studien, die zum Teil auch Patienten ohne Rezidiv betrachteten.

Ein Karzinom des Rektums, sowie das Rezidiv davon, kann die Lebensqualität des einzeln zum Teil sehr stark beeinflussen. Dies betrifft vor allem den physischen Bereich, mit zum Teil massiver Schmerzsymptomatik. (27) So steht bei der Behandlung des Karzinomrezidivs nicht nur der kurative Ansatz der Therapie im Vordergrund, sondern auch der palliative Aspekt der Behandlung, um die verbleibende Lebenszeit der Patienten mit infauster Prognose zu verbessern. In diesem Bereich wird mit einer Bestrahlung eine gute Reduktion der Schmerzsymptomatik erreicht, auch wenn diese nicht von Dauer ist. Den sehr guten Schmerzeffekt bei 41,5% unserer Patienten wurde bei einer Studie von

Mohiuddin et al mit 55% der Patienten übertroffen, wobei in dieser Studie der palliative Effekt einer Zweitbestrahlung untersucht wurde. Bei 28% der Patienten konnte eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik beobachtet werden. Dabei hielt die Palliation der Schmerzen für median 9 Monate an, 39% der Patienten waren bis zu ihrem Tod schmerzfrei. Eine erneute Bestrahlung kann zur Kontrolle der Symptome, vor allem der Schmerzsymptomatik führen und so die Lebensqualität des Einzelnen verbessern. (88) Schmidt et al konnte bei ca. 60% seiner Patienten eine Verbesserung der Schmerzen feststellen. Bei der Hälfte dieser Patienten sogar eine deutliche Besserung. Bei 20% der Patienten konnte keine Verbesserung festgestellt werden und bei 18% kam es zu einer Verschlechterung der Schmerzsymptomatik. Hinsichtlich der Palliation war zu erkennen, dass erst ab einer Dosis von 30 Gy ein Effekt auftrat. Erhöhte man die Dosis auf 50 Gy und mehr waren auch schwer zu beeinflussende Schmerzen zu lindern. (116)

Bohndorf et al bestrahlte die Rezidive seiner Patienten hoch dosiert. Die Schmerzlinderung trat nach einer Applikation von 25 – 30 Gy ein. Nach einer Bestrahlung von 40 - 50 Gy wurde ein „nachhaltiger Effekt" erzielt, bei welchem über die Hälfte der Patienten schmerzfrei waren oder nur noch leichte Schmerzen aufwiesen. Nach 6 Wochen waren 80,6% der Patienten schmerzfrei, nach 4 Monaten waren 64,2% der Patienten ohne Schmerzen. Die Bestrahlung der Rezidive führte bei den meisten Patienten zu völligen Schmerzfreiheit, wobei der Effekt dosisabhängig war. (16)

Auch Flentje et al berichtet über ähnliche Zahlen. Ein sehr guter palliativer Effekt bei der Mehrzahl der Patienten wenn mit einer Dosis über 50 Gy bestrahlt wurde. Doch er schränkt ein, dass es zu keiner anhaltenden Schmerzkontrolle kommt. Er beschreibt erneut auftretende Schmerzen sechs bis zwölf Monate nach Radiatio. (42) In einer Studie von Herzog et al wurde bei der Mehrzahl der Patienten ein sehr guter (beschwerdefrei) und guter (deutliche Besserung) Schmerzeffekt erreicht. Dabei blieb die palliative Wirkung bei zirka einem Drittel der Patienten länger als ein Jahr erhalten. Ein Zusammenhang zwischen der Palliationsdauer und der Bestrahlungsdosis wurde aber nicht gefunden. (58) Auch bei Wong et al kam es mit steigender Bestrahlungsdosis zu einer Steigerung der Palliation. So kam es bei 13 von 27 Patienten (48%) bei einer Dosis von unter 20 Gy zu einer

Schmerzreduktion. Bei einer Dosis von 20 bis <45 Gy waren es 240 von 308 Patienten (78%) und bei einer Dosis von 45 Gy oder mehr waren es 75 von 84 Patienten (89%). (136) In einer japanischen Studie wurde die Schmerzreduktion zwischen Patienten mit Radiochemotherapie und alleiniger Radiatio verglichen. Greift man die Ergebnisse der alleinigen Bestrahlung heraus, so zeigt sich bei 77% dieser Patienten einer partielle Reduktion. Zu einer vollständigen Schmerzausschaltung, bzw. zu einem Progress der Schmerzen kam es bei keinem Patienten. Ohne Veränderung der Beschwerden waren 15% der Patienten. Die mediane Dauer der Palliation wurde mit 4 Monaten verzeichnet. (60) In unserem Kollektiv besteht der schmerzlindernde Effekt der Bestrahlung vor allem innerhalb der ersten 11 Monate nach der Therapie. Danach sinkt die Anzahl an schmerzfreien Patienten rapide ab. Innerhalb der ersten 11 Monate sind prozentual am meisten Patienten schmerzfrei unabhängig von der applizierten Gesamtdosis. Die Palliationsdauer unserer Patienten entspricht den Werten in den Studien, dort wurde sie mit 4 – 12 Monate angegeben.
Wie verschiedenen Studien gezeigt haben, korreliert der Schmerzeffekt direkt mit der Gesamtdosis. Zusammenfassend kann festhalten, dass der palliative Effekt bei einer Gesamtdosis von 20 – 30 Gy beginnt, die beste Wirkung aber ab einer Gesamtdosis von 50 Gy zu erwarten ist. Dieser Zusammenhang fand sich auch in unserem Patientenkollektiv. Dort wurde überwiegend bei einer Gesamtdosis von über 50 Gy ein guter oder sogar sehr guter Effekt erzielt. Bei einer Gesamtdosis von weniger als 50 Gy trat nur bei 15,4% ein sehr guter und bei 8,8% ein guter Schmerzeffekt ein. Dagegen stand ein schlechter Schmerzeffekt mit 50% bei dieser Gesamtdosis. Allerdings konnte keine Steigerung der Palliation bei einer Steigerung der Gesamtdosis auf über 60 Gy erkannt werden.

Die Belastung des Körpers durch die Bestrahlung spiegelt sich in dem Auftreten von Nebenwirkung wieder.
Valentini et al. konnte durch die Verwendung von hyperfraktionierter Bestrahlung (zweimal täglich mit 1,2 Gy, bis zu einer Gesamtdosis von 40,8 Gy) eine nur geringe Toxizität, und damit weniger Nebenwirkungen erzielen. Dabei wurde eine Besserung der Symptomatik berichtet. (129) Das Auftreten von Nebenwirkungen korreliert mit der Höhe der Gesamtdosis. Schmidt et al registrierte eine Zunahme

der Beschwerden, wenn mit mehr als 50Gy bestrahlt wurde. (116) So schließt Pacini et al, dass eine palliative Bestrahlung von mehr als 50 Gy nicht angewendet werden soll, da bei diesen Dosen keine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden kann und nur die Gefahr der Nebenwirkungen steigt. Er beobachtete in seinem Patientenkollektiv nur geringe Nebenwirkungen in Form von Diarrhö und Epitheliolyse, wobei diese mit der applizierten Dosis korrelierten. (94)

In unserem Kollektiv traten bei dreiviertel der Patienten Nebenwirkungen auf. Wenn mit einer Gesamtdosis von über 60 Gy bestrahlt wurde kam es bei 89,2% der Patienten vermehrt zu Nebenwirkungen. Dies deutet auf eine Korrelation von Höhe der Gesamtdosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen hin. Die Auswirkungen der Gesamtdosis auf die einzelnen Strukturen zeigen, dass die Haut, das gastrointestinale System und das urologischen System bei einer Gesamtdosis von unter 50 Gy weniger angegriffen werden als bei einer höheren Strahlendosis.

5. Zusammenfassung

Die 200 in die Untersuchung eingegangenen Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms, die von 1980 bis 2003 in der Abteilung für Strahlentherapie an der Universität Ulm mit einer Radiatio behandelt wurden, waren im Mittel über 60 Jahre alt und vorwiegend männlichen Geschlechts.

Die meisten Patienten wiesen beim Primärtumor das UICC (Union internationale contre le cancer) Stadium III (45,5%) auf und zeigten histologisch ein Adenokarzinom (98%). Therapiert wurde der Primärtumor überwiegend mit einer Rektumamputation (51%) oder Rektumresektion (46%) in meist kurativer Intention, trotzdem erkrankten diese Patienten an einem Rezidiv.

Bei über der Hälfte der Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Ein Rezidiv trat in unserem Kollektiv nach zirka eineinhalb Jahren auf und wurde mit einer Bestrahlung therapiert, wobei oftmals eine zusätzliche Operation stattfand. Als Symptomatik des Rezidivs traten Schmerzen und Blutungen hervor.

Die Bestrahlung erfolgte bei den meisten Patienten (94,5%) mit einer Gesamtdosis von über 40 Gray, dabei kam es bei fast allen Patienten zu einer Remission der Symptomatik. Die Nebenwirkungen der Radiatio zeigten sich in unserm Kollektiv vor allem an der Haut mit einer Epitheliolyse, im gastrointestinalen System mit Übelkeit und Diarrhö und im urologischen System mit einer Cystitis.

Die Prognose hinsichtlich des Überlebens verschlechtert sich bei Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms. Im Vergleich mit der Literatur war die 5-Jahresüberlebensrate nach Rezidivdiagnose mit 5,5% ähnlich bzw. schlechter. Zusätzlich verschärft das Tumorstadium T (Tumor) des Primärtumors die Situation.

Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms leiden nicht nur unter dem psychischen Druck der allgemein schlechten Prognose der Erkrankung, sondern erschwerend kommt die Symptomatik des Rezidivs, meist in Form von schwer beherrschbaren Schmerzen, hinzu. Hier bietet die Bestrahlung des Rezidivs eine gut wirksame Therapiemöglichkeit mit einem akzeptablen Spektrum an Nebenwirkungen. Bei 75% der Patienten kam es zu einem sehr guten und guten Schmerzeffekt der Bestrahlung. Wobei der sehr gute bzw. gute Schmerzeffekt meist ab einer Gesamtdosis von 50 Gray und mehr einsetzt, auch dies ist ähnlich

im Vergleich mit der Literatur. Leider ist die Palliationsdauer der Beschwerden limitiert und meist treten nach zirka einem Jahr die Schmerzsymptomatik wieder auf, zusätzlich belasten Nebenwirkungen bei steigender Gesamtdosis das Befinden des Patienten. Auch von diesen Effekten wird in der Literatur berichtet.

Die Strahlentherapie ist eine gut wirksame palliative Therapie des Rezidivs eines Rektumkarzinoms, die zusammen mit einer Operation die Lebensqualität des einzelnen Patienten verbessern kann. Deshalb stellt die Bestrahlung trotz Nebenwirkungen eine wichtige Therapieoption für diese Patienten dar und ist aus der Rezidivtherapie nicht mehr wegzudenken.

6. Literaturverzeichnis

1. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH
   Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas?
   Gut 52: 747-751 (2003)

2. Andre N, Schmiegel W
   Chemoradiotherapy for colorectal cancer
   Gut 54: 1194-1202 (2005)

3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland
   Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI
   Krebs in Deutschland 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe
   Saarbrücken, 14-17 (2006)

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
   Prinzipien der chirurgischen Tumortherapie
   Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage
   www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/on_pchtt.htm
   Stand: 03/2004

5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
   Prinzipien der modernen Strahlentherapie (Radioonkologie)
   Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage
   www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/on_radio.htm
   Stand: 03/2004

6. Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft (CAO, AIO, ARO, AEK-P)
Aktualisierter Konsensus der CAO/AIO/ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom
Onkologie 22: 154-156 (1999)

7. Arnold CN, Blum HE
Kolonkarzinom: Molekulare Pathogenese und klinische Relevanz
Dtsch Med Wochenschr 130: 809-811 (2005)

8. Astler VB, Coller FA
The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and the rectum
Ann Surg 139: 846-852 (1954)

9. Avital S, Haddad R, Troitsa A, Kashtan H, Brazovsky E, Gitstein G, Skornick Y, Schneebaum S
Radioimmunguided surgery for recurrent colorectal cancer manifested by isolated CEA elevation
Cancer 89: 1692-1698 (2000)

10. AWMF Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Kolorektales Karzinom
AWMF online Nr. 021/007
www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/021-007.htm
Stand: 04/2007

11. Bagatzounis A, Kölbl O, Müller G, Oppitz U, Willner J, Flentje M
Das lokoregionäre Rezidiv des Rektumkarzinoms
Strahlenther Onkol 173: 68-75 (1997)

12. Bakx R, van Tinteren H, van Lanschot JJB, Zoetmulder FAN
Surgical treatment of recurrent rectal cancer
Eur J Surg Oncol 30: 857-863 (2004)

13. Becker N, Wahrendorf J (Hrsg.)
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 3. Auflage
SpringerVerlag, Berlin Heidelberg 7-14, 43-48, 166-169 1998

14. Bernstein CN, Blanchard J F, Kliewer E, Wajda A
Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease
Cancer 91: 854-862 (2001)

15. Birgisson H, Pahlmann L, Gunnarsson U, Glimelius
Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer
J Clin Oncol 23: 6126-6131 (2005)

16. Bohndorf W, Richter E, Aydin H
CT-Diagnostik und Strahlentherapie lokaler Rezidive nach Operation eines Rektumkarzinoms
Strahlentherapie 160: 318-323 (1984)

17. Bölke E, Wettstein M, Budach W
Neoadjuvante und adjuvante Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzimon
Onkologe 11: 822-831 (2005)

18. Bonadeo RA, Vaccaro CA, Benati ML, Ojea Quintna CM, Garione XE, Telenta MT
Rectal Cancer – Local Recurrence after surgery without radiotherapy
Dis Colon Rectum 44: 374-379 (2002)

19. Bouvet M, Milas M, Giacco GG, Cleary KR, Janjan MA, Skibber JM
Predictors of recurrence after local excision and postoperative chemoradiation therapy of adenocarcinoma of the rectum
Ann Surg Oncol 6: 26-32 (1999)

20. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardey I
Surgery for locally recurrent rectal cancer
Dis Colon Rectum 48: 929-937 (2005)

21. Boyle P, Leon ME
Epidemiology of colorectal cancer
Br Med Bull 64: 1-25 (2002)

22. Braun L
Das Rektumkarzinom Analyse der 10-Jahre-Ergebnisse
Zentbl Chir 116: 453-460 (1991)

23. Brethauer SA, Magrino TJ, Riffenburgh RH, Johnstone PAS
Management or recurrent colorectal cancer
Colorectal Dis 4: 246-253 (2002)

24. Brierley J, Cummings BJ, Wong CS, Keane TJ, O´Sullivan B, Catton CN, Goodman P
Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 255-259 (1995)

25. Budach W
New aspects of adjuvant radiotherapy in primarily resectabel rectal cancer
Onkologie 25: 223-230 (2002)

26. Bussières E, Gilly F-N, Rouanet P, Mahè M-A, Roussel A, Delannes M, Gèrard J-P, Dubois, J-B, Richaud P
Recurrences of rectal cancers: Results of a multimodal approach with intraoperative radiation therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 49-56 (1996)

27. Camilleri-Brennan J, Steele RJC
The impact of recurrent rectal cancer on quality of life
Eur J Surg Oncol 27: 349-353 (2001)

28. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE
Meat consumption and risk of colorectal cancer
JAMA 293: 183-193 (2005)

29. Chen YP, Tsang NM, Tseng CK, Lin SY
Causes of interruption of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients in Taiwan
Jpn J Clin Oncol 30: 230-234 (2000)

30. Christoforidis E, Kanellos I, Tsachalis T, Angelopoulos S, Blouhos K, Betsis D
Is TNM classification related to early postoperative morbidity and mortality after colorectal cancer resection?
Tech Coloproctol 8: 89-92 (2004)

31. Cho YB, Chun HK, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Lee WY
Clinical and pathologic evaluation of patients with recurrence of colorectal cancer five or more years after curative resection
Dis Colon Rectum 8: 1204-1210 (2007)

32. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR
Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-Term follow-up
Cancer 100: 288-293 (2004)

33. Cox JD, Stetz J, Pajak TF
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: 1341-1346 (1995)

34. Dt. Krebsgesellschaft
Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2006
www.krebsgesellschaft.de
Stand: 04/2006

35. Dukes CE
The classification of cancer of the rectum
J Pathol 35: 323-332 (1932)

36. Durst J, Rohen JW (Hrsg.)
Bauchchirurgie, 2. Auflage
Schattauer, Stuttgart New York, 675-688 (1998)

37. Ebar P (Hrsg.)
Onkologie CompactLehrbuch, 4. Auflage
Schattauer, Stuttgart New York, 346- 363 (2002)

38. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO
Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-bases study.
N Eng J Med 323: 1228-1233 (1990)

39. Esnaola NF, Cantor SB, Johnson ML, Mirza AN, Miller AR, Curley SA, Crane CH, Cleeland CS, Janjan NA, Sibber JM
Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer
J Clin Oncol 20: 4361-4367 (2002)

40. Fielding, LP
Staging Systems
In: Cohen AM, Winawer SJ (Hrsg.) Cancer of the Colon, Rectum and Anus
Mc Graw-Hill Professional, 207-215 (1995)

41. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham D L, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, Gordon P , Feldman 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: 21-29 (1988)

42. Flentje M, Frey M, Kuttig H, Kimmig B
Strahlentherapie bei Lokalrezidiven kolorektaler Tumoren. Prognostische Faktoren, Verlaufsdiagnostik und Ergebnisse
Strahlenther Onkol 164: 402-407 (1988)

43. Folkesson J, Birgisson H, Pahlmann L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U
Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate
J Clin Oncol 23: 5644-5650 (2005)

44. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC
A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer
N Engl J Med 331: 1669-1674 (1994)

45. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC
Dietary fiber and the risk of colorectal cancer an adenoma in women
N Engl J Med 340: 169-176 (1999)

46. Gannon CJ, Zager JS, Chang GJ, Feig BW, Wood CG, Skibber JM, Ridriguez-Bigas MA
Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally adwanced rectal carcinoma
Ann Surg Oncol 14: 1870-1877 (2007)

47. Gèrad J-P, Ayzac L, Coquard R, Romestaing P, Ardiet J-M, Rocher F-P, Barbet N, Cenni J-L, Souquet J-C
Endocavitary irradiation for early rectal carcinomas T1 (T2). A series of 101 patients treated with the papillon´s technique
Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 775-783 (1996)

48. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC
Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men
J Natl Cancer Inst 84: 91-98 (1992)

49. Glimelius B
Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given?
Colorectal Dis 5: 501-503 (2000)

50. Glimelius B, Grönberg h, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E
A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer
Acta Oncol 42: 476-492 (2003)

51. Gosens MJEM, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJT, Martijn H, van den Brule AJC, Nieuwenhuijzen GAP, van Krieken JHJM, Nagtegaal ID
Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in Patients with locally advanced rectal carcinoma
Clin Cancer Res 13: 6617-6623 (2007)

52. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DG, Martenson JA, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, MacDonald JS, Willett CG, Goldberg RM
Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer
J Clin Oncol 22: 1785-1796 (2004)

53. Gunderson LL, Sosin H
Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum
Cancer 34: 1278-1292 (1974)

54. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM
Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer
Ann Oncol 16: 756-761 (2005)

55. Hartmann JT
Metastasiertes kolorektales Karzinom – Stand derzeitiger Therapieoptionen
TumorDiagn u Ther 25: 29-34 (2004)

56. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH
The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence
Br J Surg 69: 613-616 (1982)

57. Heriot AG, Kumar D
Rectal cancer recurrence: factors and mechanisms
Colorectal Dis 2: 126-136 (2000)

58. Herzog J, Schmidt B, Fassbender T, Hübener K-H
Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung von Lokalrezidiven bei Rektumkarzinomen
Strahlenther Onkol 164: 121-128 (1988)

59. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Göhl J
The influence of abdomino-peranal (intersphinteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence
Colorectal Dis 8: 23-33 (2005)

60. Ito Y, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Nihei K, Ogino T, Ikeda H
Efficacy of chemoradiotherapy on pain relief in patients with intrapelvic recurrence of rectal cancer
Jpn J Clin Oncol 33: 180-185 (2003)

61. Jatzko G, Herbst F, Hauser, H, Klimpfinger M, Lechner P, Pfeifer H, Zalaudek G, Karner-Hanuschm J, Berger A, Stanek Ch, Tuchmann A
Kolorektales Karzinom,
www. aco.at /manual 2004
Stand: 03/2004

62. Juffermans JHM, Hanssens PEJ, van Putten WLJ, van Rhoon GC, van der Zee J
Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma. A retrospective study on palliative effect
Cancer 98: 1758-1766 (2003)

63. Junginger Th, Lorenz W (Hrsg.)
Neoadjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinien
www.onkodin.de/zms/content
Stand: 03/2004

64. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH,
Preoperative radiotherapy combines with total mesorectal excision for resectable rectal cancer
N Engl J Med 345: 638-646 (2001)

65. Kemeny M, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, Sigurdson ER, O´Dwyer PJ, Benson AB
Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – An Intergroup Study
J Clin Oncol 20: 1499-1505 (2002)

66. Knol HP, Hanssens PEJ, Rutten HJT, Wiggers T
Effect of radiation therapy alone or in combination with sugery and/or chemotherapy on tumor and symptom control of recurrent rectal cancer
Strahlenther Onkol 173: 43-49 (1997)

67. Köckering F, Schug-Paß C, Scheidbach H
Laparoskopische Resektion beim kolorektalen Karzinom – aktueller Stand und Perspektiven
Chir Gastroenterol 21: 50-53 (2005)

68. Kockerling F, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W
Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer
www.jco.org/cgi/content/abstract/16/1/324
Stand: 02/2007

69. Köhne C-H
Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms
Onkologie 26(suppl 7): 41-47 (2003)

70. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA
The contribution of follow-up programs in the reduction or mortality of rectal cancer recurrences
Dig Surg 18: 403-408 (2001)

71. Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW, Nyam D
Stratifying risk factors for follow-up: A comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer
Dis Colon Rectum 44: 815-821 (2001)

72. Kuo T, Cho CD, Halsey J, Wakelee HA, Advani RH, Ford JM, Fisher GA, Sikic B
Phase II Study of Gefitinib, Fluorouracil, Leukovorin and Oxaliplatin therapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer
J Clin Oncol 23: 5613-5619 (2005)

73. Kyung K, Satoshi S, Tetsuya O, Tetsuya O
Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: A prospective cohort study
Int J Cancer 115: 790-798 (2005)

74. Law WL, Chu K-W
Resection of local recurrence of rectal Cancer: Results
World J Surg 24: 486-490 (2000)

75. Lehnert T, Golling M
Hintere Beckenexenteration bei lokoregionären Rezidiv des Rektumkarzinoms – Indikation, Technik und Ergebnisse
Chirug 72: 1393-1401 (2001)

76. Lehnert Th, Golling M, Buchholz J
Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms
Chirurg 75: 38-44 (2004)

77. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H
Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom
Chirug 76: 309-334 (2005)

78. Link K-H
Kolonkarzinom und adjuvante Chemotherapie: Schlüsselrolle des Chirurgen
www.baxter.de/downloads/ueber_baxter/presseforum/pressemappen/pressekonferenz2/abstract_**link**_folfusor.pdf
Stand: 03/2005

79. Lybeert MLM, Martijn H, De Neve W, Crommelin MA, Ribot JG
Radiotherapy for locoregional relapses of rectal carcinoma after initial radical surgery: Definite but limited influence on relapse-free survival and survival
Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 241-246 (1992)

80. Maetani S, Ondodera H, Nishikawa T, Morimoto H, Ida K, Kitamura O, Imamura M
Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseinted disease
Br J Surg 85: 521-525 (1998)

81. Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, Kavanagh B, Ota DM, Romsdahl M
Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid
Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 597-603 (1994)

82. Mangold E, Friedl P, Propping P
Erbliches kolorektales Karzinom: Prädiktive Diagnostik und genetische Beratung
Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher H-D, Schulte KW (Hrsg), Tumorzentrum Düsseldorf, Klinische Onkologie 2000/2001, 209-214

83. Marijnen CAM, Glimelius B
The role of radiotherapy in rectal cancer
Eur J Cancer 38: 943-952 (2002)

84. Marijnen CAM, Kapiteijn E, van de Velde CJH, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Klein Kranenbarg E, Leer JWH 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: 817-825 (2002)

85. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party
Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum
Lancet 348: 1610-1614 (1996)

86. Miner TJ, Jaques DP, Paty PB, Guillem JG, Wong WD
Symptom control in patients with locally recurrent rectal cancer
Ann Surg Oncol 10: 72-79 (2003)

87. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson E, Harrison LB
Radiation therapy for unresectable rectal cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 1283-1289 (1991)

88. Mohiuddin M, Marks G, Marks J
Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma
Cancer 95: 1144-1150 (2002)

89. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG
Adequacy of 1-cm distal margin after restorative recta cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy
Ann Surg Oncol 10: 80-85 (2003)

90. Möslein G
Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC): Chirugische Aspekte
Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher H-D, Schulte KW (Hrsg), Tumorzentrum Düsseldorf, Klinische Onkologie 2000/2001, 204-208

91. Myerson RJ, Michalskie JM, King ML, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, Kodner I, Lacey D, Lockett MA
Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: Predictors of outcome
Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 41-50 (1995)

92. Nakagawa WT, Rossi BM, Ferreira FdeO, Ferrigno R, Filho WJD, Nishimoto IN, Vieira RAC, Lopes A
Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: Is it safe?
Ann Surg Oncol 9: 568-573 (2002)

93. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C
Fiber intake and risk of colorectal cancer
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1998, 7: 667-671
Onkologe 11: 807-813 (2005)

94. Pacini P, Cionini L, Pirtoli L, Ciatto St, Tucci E, Sebaste L
Symptomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid.
The influence of radiotherapy on the quality of life
Dis Colon Rectum 29: 865-868 (1986)

95. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T
A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer
Ann Surg Oncol 14: 447-454 (2007)

96. Planck M, Anderson H, Bladström A, Möller T, Wenngren E, Olsson H
Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma
Cancer 89: 741-749 (2000)

97. Poremba C, Gabbert H E
Pathologische Klassifikation und molekulare Pathogenese des kolorektalen Karzinoms
Roth SL, Ackermann R, Bender HG, Bier H, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Knöfel WT, Röher H-D, Ruzicks T, Schmitt G, Schulte KW, Vögell T (Hrsg), Tumorzentrum Düsseldorf, Klinische Onkologie 2004/2005, 164-170

98. Poynter JN, Levine AJ, Haile RW
Postmenopausal hormone use and the risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study
Fifth AACR International Conferences on Frontiers in Cancer Prevention Research, Nov 12-15, 2006
AACR Meeting Abstracts Online, B180
www.aacrmeetingabstract.org/cgi/content/abstract/2006/3
Stand: 03/2007

99. Puccirelli S, Friso ML, Toppan P, Fornasiero A, Carnio S, Marchiori E, Lise M
Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for middle and lower rectal cancer: Preliminary results
Ann Surg Oncol 7: 38-44 (2000)

100. Rafla S, Turner S, Meleka F, Ghossein N
The role of radiotherapy in the definitive management of rectal carcinoma
Am J Roentgenol 127: 841-845 (1976)

101. Rao AR, Kagan AR, Chan PM, Gilbert HA, Nussbaum H, Hintz BL
Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon
Cancer 48: 1492-1495 (1981)

102. Rau B, Koswig S, Gebauer B, Hildebrandt B, Gellermann J
Therapieprinzipien beim Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms
Onkologe 11: 840-849 (2005)

103. Reerink O, Mulder NH, Botke G, Sluiter WJ, Szabó BG, Plukker JTM, Verschuerer RCJ, Hospers GAP
Treatment of locally recurrent rectal cancer, results and prognostic factors
Eur J Surg Oncol 30: 954-958 (2004)

104. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G
Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery
Cancer 52: 1317-1329 (1983)

105. Rödel C, Fietkau R, Keilholz L, Grabenbauer GG, Kessler H, Martus P, Sauer R
Akuttoxiziät der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms
Strahlenther Onkol 173: 415-421 (1997)

106. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D, U.S. Preventive Services Task Force
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review
Ann Intern Med 146: 376-389 (2007)

107. Rudat V, Flentje M, Engenhart R, Metzger M, Wannenmacher M
Lochbretttechnik zu Dünndarmschonung
Strahlenther Onkol 171: 437-443 (1995)

108. Ruf G, Farthmann EH, Engelhardt R, Dwenger A, Schaefer HE, Frommhold H, Henß H
Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Kolorektalen Karzinom
www.tumorzentrum–freiburg.de
Stand: 09/2000

109. Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M
Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection
Br J Surg 84: 525-528 (1997)

110. Salo JC, Pary PB, Guillem J, Minsky BD, Harrison LB, Cohen AM
Surgical salvage of recurrent rectal carcinoma after curative resection: a 10-year experience
Ann Surg Oncol 6: 171-177 (1999)

111. Sandler RS, Lyles CM, Peipins LA, McAuliffe CA, Woosley JT, Kupper LL
Diet and risk of colorectal adenomas: Macronutrients, cholesterol and fiber
J Natl Cancer Inst 85: 884-891 (1993)

112. Sarbia M
Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathologie des Rektumkarzinoms
Onkologe 11: 807-813 (2005)

113. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens J-H, Liersch T, Schmidberger H, Raab R
Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer
N Engl J Med 351: 1731-1740 (2004)

114. Sauer R, Rödel C
Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms
Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher H-D, Schulte KW (Hrsg), Tumorzentrum Düsseldorf, Klinische Onkologie 2000/2001, 240-246

115. Scheele J Altendorf-Hofmann A
Indikationsstellung und Prognosefaktoren bei der Resektion kolorektaler Lebermetastasen
Chir Gastroenterol 19: 315-323 (2003)

116. Schmidt H, Müller R-P, Hildebrand D
Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Rezidiven kolorektaler Tumore
Strahlentherapie 160: 288-292 (1984)

117. Schuch C
Laparoskopische Resektion vs. Konventionelle offene Operation
Tumordiagn u Ther 25: 15 (2004)

118. Schumpelick V, Willis S, Kasperk R
Moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms: Sind adjuvante Maßnahmen notwendig?
Dtsch Ärztebl 97: A-1138-1146 (2000)

119. Secco G B, Fardelli R, Rovida S, Gianquinto D, Baldi E, Bonfante P, Derchi L, Ferraris R
Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer?
Ann Surg Oncol 7: 32-37 (2000)

120. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol MJ
Treatment of advanced colorectal carcinoma with Oxaliplatin and Capecitabine
Cancer 100: 531-537 (2004)

121. Simon D
Das Rektumkarzinom – die onkologisch adäquate Resektion
Roth SL, Ackermann R, Bock WJ, Gabbert HE, Ganzer U, Göbel U, Häussinger D, Haas R, Röher H-D, Schulte KW (Hrsg), Tumorzentrum Düsseldorf, Klinische Onkologie 2000/2001, 226-230

122. Slattery ML, Samowitz W, Hoffman M, Ma KN, Levin TR, Neuhausen S
Aspirin, NSAIDs and colorectal cancer: Possible involvement in an isulin-related pathway
Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev 4: 538-545 (2004)

123. Stacchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Kroak JE, Beart Jr R, and the North Central Cancer Treatment Group
Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: A Unites States Community and Cooperativ Group Report
J Clin Oncol 19: 3895-3902 (2001)

124. Steele, GD, Herndon JE, Bleday R, Russell A, Benson III A, Hussain M, Burgess A, Tepper JE, Mayer RJ
Sphinkter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma
Ann Surg Oncol 6: 433-44 (1999)

125. Stöhlmacher J, Bokemeyer C
Möglichkeiten der palliativen Therapie des Rektumkarzinoms
Onkologe 11: 850-855 (2005)

126. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson III AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ
Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local control – Final report of Intergroup 0114
J Clin Oncol 20: 1744-1750 (2002)

127. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmbert L, Wolk A
Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer
J Natl Cancer Inst 93: 525-533 (2001)

128. Thomschke D, Kyau-Ummen B, Halbfaß H J
Lokalrezidiv- und Überlebensraten nach Rektumkarzinomoperationen und multimodaler Therapie
Chirug 73: 245-254 (2002)

129. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta A, Mohiuddin M, Doglietto B, Coco C, De Paoli A, Rossi C, Di Russo A, Valvo F, Bolzicco G, Dalla Palma M, and "Study Group for Therapies of Rectal Malignancies"
Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study
Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 1129-1139 (2006)

130. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger Ac, Leppert M Nakamura Y, White R, Smits AMM, Bos JL
Genetic alterations during colorectal-tumor development
N Engl J Med 319: 525-532 (1988)

131. Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Sukhni W, Wunder J, Ferguson P, Lipa J, Last L, Simth AJ, Swallow CJ
Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer
Ann Surg Oncol 14: 390-395 (2007)

132. Wenz F, Tiefenbacher U, Willeke F, Weber K-J
Auf der Suche nach der therapeutischen Breite in der Radioonkologie
Onkologie 24(suppl5): 51-55 (2001)

133. Willeke F, von Gerstenbergk-Helldorf B
Significance of surgery in the multimodality treatment of rectal cancer
Onkologie 25: 324-332 (2002)

134. Wilutzky R, Altendorf-Hofmann A, Scheele J
Chirurgische Therapie des lokoregionären Rezidivs beim Rektumkarzinom – Therapiemöglichkeiten und Spätergebnisse
www. egms.de/en/meetings/dgch2005/05dgch762.shtml
Stand: 03/2006

135. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg)
UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage
Springer, Berlin Heidelberg New York, 2002

136. Wong CS, Cummings BJ, Brierley MB, Catton CN, Mc Lean M, Catton P, Hao Y
Treatment of locally recurrent rectal carcinoma – Results and prognostic factors
Int J Radiat Oncol Biol Phys 40: 427-435 (1998)

137. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T
Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer
Br J Surg 88: 988-993 (2001)

7. Anhang

7.1. Fragebogen

Sehr geehrter Dr.

Im Rahmen einer Studie führen wir eine fortlaufende Statistik über den Verlauf der Tumorerkrankung durch, und wären Ihnen dankbar, wenn Sie uns folgende Fragen über Ihren Patienten beantworten könnten:

Patient
Geb.:xx.xx.xxxx

Diagnose: Rektumkarzinom

Patient lebt		
	ohne Progress	J/N
	mit Progress	J/N
Patient ist verstorben		J/N
	An Rezidiv	J/N
	Sterbetag	.....
Progress der Erkrankung		
	Fernmetastasen	J/N
	Schmerzen	J/N
	Sonstige Beschwerden	.....

Therapie nach Progress
.....

Letzte Untersuchung bei Ihnen .....

Weiterbehandelnde Klinik: .....

Bemerkungen:.....
.....

Herzlichen Dank für Ihr Entgegenkommen

Mit freundlichen Grüßen

Zurück an Faxnummer:

7.2. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Thomas Wiegel, Ärztlicher Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Ulm danke ich für die unkomplizierte Weiterbetreuung dieser Dissertation.

Besonders danken möchte ich Herrn OA Dr. med. Peter Messer für die Betreuung und Beratung dieser Arbeit.

Danken möchte ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Ulm für ihre freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dies alles ermöglicht haben.