

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
des onkologischen Zentrums  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Kommissarischer Direktor  
Priv. Doz. Dr. med. Andreas Krüll

# **Prognosefaktoren bei der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms in der Rezidivsituation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Hildegard Kuhn

aus Pfungstadt

Lübeck, 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 16.03.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. D. Rades

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. A. Krüll

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. J. Dahm-Daphi

## 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis.....	1
2.	Arbeitshypothese und Fragestellung .....	2
3.	Einleitung .....	3
3.1	Epidemiologie.....	3
3.2	Tumorhistologie und -lokalisierung .....	5
3.3	Tumorklassifikation.....	6
3.4	Tumorthherapie .....	8
4.	Patienten und Methode .....	11
5.	Ergebnisse .....	18
5.1	Gesamtüberleben.....	18
5.2	Lokale Kontrolle.....	25
5.3	Krankheitsfreies Überleben .....	32
5.4	Metastasenfreies Überleben .....	39
5.5	Subgruppenanalyse in Bezug auf den Resektionsstatus .....	46
6.	Diskussion.....	52
7.	Zusammenfassung.....	57
8.	Literaturverzeichnis .....	59
9.	Danksagung .....	62
10.	Erklärung.....	63

## **2. Arbeitshypothese und Fragestellung**

Gegenstand dieser retrospektiven Studie ist die Untersuchung potentieller Prognosefaktoren, die mit dem Gesamtüberleben, der lokalen Kontrolle und dem krankheitsfreien- und metastasenfrem Überleben bei Patienten mit einem vorher nicht bestrahlten Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms einhergehen.

Es sollen das Alter der Patienten, das Geschlecht, der Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status), das AJCC-Stadium, das Grading, die Operation, die Gabe einer Chemotherapie, die Bestrahlungsdosis und der Hämoglobinwert vor und während der Bestrahlung untersucht werden. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Wertigkeit der Hämoglobinwerte vor und während der Bestrahlung gelegt.

Die Wertigkeit des Resektionsstatus wird gesondert in einer Subgruppenanalyse ausgewertet.

Es wird davon ausgegangen, dass es eindeutige Faktoren gibt, die es ermöglichen, die Prognose eines Patienten genauer einzuschätzen, eine zielgerichtete Therapie zu verabreichen und das Ergebnis vorhersehbarer zu machen.

### **3. Einleitung**

#### **3.1 Epidemiologie**

Das kolorektale Karzinom ist der zweithäufigste bösartige Tumor für beide Geschlechter weltweit, wobei man darunter Kolonkarzinome und Rektumkarzinome subsummiert.

Schätzungen gehen von 875.000 Neuerkrankungen weltweit pro Jahr aus. Das entspricht zirka 8,5 % aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr [18]. Ungefähr 500.000 tumorbedingte Todesfälle, entsprechend etwa 7,2 % aller krebsbedingten Todesfälle, sind durch kolorektale Tumoren bedingt. Sie stellen somit die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Es ist jedoch bei weiterhin leicht ansteigender Inzidenz der Erkrankung eine stetig abnehmende Sterberate in den letzten Jahrzehnten zu beobachten [15].

Insgesamt ist die Inzidenz kolorektaler Karzinome in den Industrieländern höher als in den Entwicklungsländern. In Deutschland liegt die Inzidenz bei Männern bei etwa 68 pro 100.000, bei Frauen bei 52 pro 100.000. Dies entspricht einer jährlichen Neuerkrankung von etwa 73.000 Menschen und 44.500 Todesfällen pro Jahr.

Am Rektumkarzinom erkranken in Deutschland jährlich ungefähr 15.000 Menschen. Dies entspricht einer Inzidenz von 15 bis 20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in der Bundesrepublik.

Obwohl etwa 80-90 % aller Rektumkarzinome mit kurativer Zielsetzung operiert werden, versterben bereits nach 5 Jahren etwa 30 % der Patienten an einem Rezidiv der Tumorerkrankung. Das Auftreten eines Lokalrezidivs verschlechtert die 5-Jahresüberlebensrate signifikant auf 23 % im Vergleich zu 85 % bei Patienten ohne Lokalrezidiv. Fernmetastasierungen treten bei 25-30 % aller Patienten auf.

Der Altersgipfel der Ersterkrankung liegt etwa bei 68 Jahren. Bei Erstdiagnose sind 90 % der Erkrankten über 50 Jahre alt. Es überwiegt leicht das männliche Geschlecht.

Es besteht eine genetische Disposition. Generell haben Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko, selbst an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist das Auftreten von neoplastischen Darmadenomen (intraepitheliale Neoplasien), wobei das Risiko mit der Anzahl, der Größe und vermehrter villöser Histologie zunimmt.

Auch Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Erkrankung wie der Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn haben ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

Seltenere Risikofaktoren sind die erblich bedingten Adenomatosen, wie die familiäre Polyposis oder das hereditär erblich bedingte, nichtpolypöse kolorektale Krebsyndrom (HNPCC).

Neben diesen positiven persönlichen und familiären Risikofaktoren spielen für die Entstehung des sporadischen kolorektalen Karzinoms mehrere exogene Risikofaktoren eine Rolle: geringe körperliche Aktivität, Übergewicht und individuelle Ernährungsfaktoren (ballaststoffarme Kost, große Mengen an tierischen Fetten, große Mengen an rotem Fleisch, Alkoholzufuhr).

Daraus lässt sich die Beobachtung erklären, dass in den Industrieländern eine im Vergleich zu Entwicklungsländern erhöhte Inzidenz für Rektumkarzinome besteht.

### 3.2 Tumorhistologie und -lokalisation

Man unterscheidet:

- Adenokarzinome (85 %)
- Muzinöse Adenokarzinome (10-15 %)
- Siegelringzell-Karzinome (1 %)
- Plattenepithelkarzinome (Rarität)
- Adenosquamöse Karzinome (Rarität)
- Undifferenzierte Karzinome (<1 %)
- Neuroendokrine Tumoren (Rarität)
- Karzinoide (Rarität)

Rektumkarzinome sind Tumoren des Enddarms, die auf Höhe des Promotoriums beginnen und am anorektalen Übergang enden. Entsprechend ihres Abstands zur Anokutanlinie werden sie nach AJCC eingeteilt in

- Karzinome des unteren Drittels (<6 cm)
- Karzinome des mittleren Drittels (6-12 cm)
- Karzinome des oberen Drittels (12-16 cm)

Die lymphatische Ausbreitung erfolgt je nach Tumorlokalisation vor allem in zwei Richtungen:

- Tumoren des oberen und mittleren Rektumdrittels drainieren überwiegend
- entlang der Arteriae rectalis-superior-Gefäße in die paraaortalen Lymphknoten,
- Tumoren im unteren Rektumdrittels drainieren v.a. nach kranial und nach
- lateral entlang der Arteriae rectalis-media-Gefäße in die iliakalen und später
- paraaortalen Lymphknoten.

### 3.3 Tumorklassifikation

Maßgeblich für die Tumorklassifikation ist die TNM-Einteilung und die Stadieneinteilung der UICC/AJCC für Kolon- und Rektumkarzinome.

#### Primärtumor (T)

- **TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- **T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- **Tis** Carcinoma in situ
- **T1** Tumor infiltriert Submukosa
- **T2** Tumor infiltriert Muscularis propria
- **T3** Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht-peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- **T4** Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

#### Lymphknoten (N)

- **NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- **N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- **N1** Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- **N2** Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

#### Fernmetastasen (M)

- **MX** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- **M0** Keine Fernmetastasen
- **M1** Fernmetastasen



## Grading (G)

- **GX** Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
- **G1** Gut differenziert
- **G2** Mäßig differenziert
- **G3** Schlecht differenziert
- **G4** Undifferenziert

## Resttumor (R)

- **R0** Kein Residualtumor
- **R1** Nur mikroskopisch nachzuweisender Residualtumor
- **R2** Makroskopisch feststellbarer Residualtumor

## UICC/AJCC Stadiengruppierung

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
<b>Stadium III</b>	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	N2	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	jedes N	M1

### 3.4 Tumorthherapie

Obwohl die Lokalrezidivrate nach multimodaler Therapie eines Rektumkarzinoms nach der Einführung der totalen mesorektalen Excision erheblich gesunken ist, entwickeln zirka 33 % der Patienten ein lokales Rezidiv [17, 27]. Die optimale Behandlung eines Lokalrezidivs wird immer noch kontrovers diskutiert. Eine komplette Resektion wird für ein lange lokale Kontrolle, für ein verlängertes krankheitsfreie Überleben und längeres Gesamtüberleben als wichtig angesehen. Jedoch ist eine ausgedehnte Operation, die in vielen Fällen notwendig ist, um eine komplette Resektion zu erreichen, wegen der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate und einer 5-Jahresüberlebensrate von nur 16-31 % nicht sehr verbreitet [17].

Das Ergebnis nach Resektion eines Rezidivtumors kann durch zusätzliche Radiotherapie oder Radiochemotherapie verbessert werden. Radiotherapie kann sowohl als alleinige perkutane Radiatio (external beam radiotherapy, EBRT) als auch mit einer speziellen Boost-Bestrahlung, wie die intraoperative Bestrahlung (IORT) oder Brachytherapie, erfolgen (s. Abb. 3.4.1 und 3.4.2).



**Abb. 3.4.1** Linearbeschleuniger, 6-18 MV-Photonenenergie



**Abb. 3.4.2** Behandlungsraum für Brachytherapie

IORT kann nur in wenigen hochspezialisierten Strahlentherapiezentren durchgeführt werden und kann mit erheblichen Komplikationen wie periphere Neuropathie und Uretherstenose assoziiert sein [7], während die Brachytherapie, d.h. die genaue, computertomographiegestützte perkutane Implantierung von Afterloadingschläuchen, zu kleinen Darmverletzungen und Fistelbildungen führen kann [17].

Dementsprechend ist weltweit die alleinige EBRT die bevorzugte Bestrahlungstechnik für das nicht vorbestrahlte Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms. Die Ergebnisse der Radiotherapie kann durch Hinzufügen einer 5-Fluorouracil (5 FU) basierenden Chemotherapie verbessert werden. Dieser Effekt wurde bereits vor 20 Jahren für die Behandlung des primären Rektumkarzinoms nachgewiesen [14, 25].

Viele Patienten mit Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms können aufgrund erheblicher Komorbiditäten oder zu ausgedehnter Tumoren nicht operiert werden. Tepper et al. untersuchte 500 Patienten mit lokalen bzw. fernmetastasierten Rezidiven [23]. Nur 171 Patienten (34 %) konnten potentiell kurativ reseziert werden.

Patienten mit inoperablen Tumorrezidiven können definitiv mit einer Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt werden.

Das optimale Regime sowohl für die definitive Radio(chemo)therapie als auch für die adjuvante Radio(chemo)therapie ist nicht klar definiert. Die Auswahl des optimalen Regimes basiert hauptsächlich auf der Tumorresektabilität und der körperlichen und psychischen Fähigkeit des Patienten, eine anstrengende Therapie auszuhalten. Ein klares Verständnis der Prognosefaktoren ist sehr wichtig, um die richtige Therapiewahl zu treffen und ein Ergebnis vorhersehbar zu machen.

In dieser Studie werden 10 Prognosefaktoren in Hinblick auf das Überleben, die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das metastasenfremie Überleben bei 94 Patienten, die eine Strahlentherapie bei Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms erhielten, ausgewertet. So wird in dieser Studie auch der potentielle Prognosefaktor Hämoglobinwert vor und während der Radiotherapie untersucht. Anämie, die sich in einen niedrigen Hämoglobinwert niederschlägt, verursacht eine geringere Tumoroxygenierung, was zu einer Tumorphoxie, einer verstärkten Tumorzellresistenz gegenüber der Bestrahlung und einem schlechteren Ergebnis nach der Radiotherapie führt [4].

Die Frage, inwieweit sich ein tumorfreier Resektionsrand auf die Prognose des Patienten auswirkt, wird in einer Subgruppenanalyse untersucht.

## 4. Patienten und Methode

Zwischen 1995 und 2006 wurden 94 Patienten wegen eines Lokalrezidivs eines Rektumkarzinoms im UK-SH-Lübeck, UK-SH-Kiel, UKE und in der Praxis Nebenhofstrasse, Lübeck bestrahlt. Ein Lokalrezidiv wurde als Auftreten eines Karzinoms im unteren Becken definiert. Die Tumorhistologie war bei allen Patienten ein Adenokarzinom. Weil es keine etablierte Methode des Stagings bei Patienten mit lokalen Rezidiven eines Rektumkarzinoms gibt, wurde zur Einteilung der Rezidive das American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Stagingsystem verwendet, welches auf der TNM-Klassifikation basiert [6, 23]. Wenn die TNM-Klassifikation bei Lokalrezidiven verwendet wurde, wurde der Buchstabe „r“ vor das T, N und M gestellt. Zum Beispiel: „rT4“ meint „lokoregionärer Tumor mit Infiltration anderer Strukturen“, und „rN0“ meint „kein Lymphknotenbefall zur Zeit des Lokalrezidivs“. Das AJCC-Stadium < 2 steht für „kein Lymphknotenbefall und keine Fernmetastasierung“, das AJCC-Stadium 3 für „Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasen, unabhängig vom rT-Stadium“, und das AJCC-Stadium 4 steht für „Fernmetastasierung, unabhängig vom rT- und rN-Stadium“.

Die Endpunkte wurden wie folgt definiert:

- Überlebenszeit (ÜL) – Gesamtüberleben
- Lokale Kontrolle (LK) – Nicht-Vorhandensein eines erneuten Lokalrezidivs
- Krankheitsfreies Überleben (KFÜ) – weder ein erneutes Lokalrezidiv noch Fernmetastasen
- Metastasenfreies Überleben (MFÜ) – Nicht-Vorhandensein von Fernmetastasen

Die Primärtherapie war bei 77 Patienten die alleinige Operation, bei 17 Patienten die Operation kombiniert mit einer Chemotherapie.

Die folgenden Prognosefaktoren sind hinsichtlich des Überlebens, der lokalen Kontrolle und des krankheits- bzw. metastasenfrenen Überlebens untersucht worden: Alter ( $\leq 68$  Jahre versus  $\geq 69$  Jahre, medianes Alter: 68 Jahre), Geschlecht, Allgemeinzustand des Patienten (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (0-1 versus 2-3), AJCC-Stadium des Lokalrezidivs (Stadium  $\leq 2$  versus Stadium 3 versus Stadium 4), histologisches Grading (G1-2 versus G3), Operation (ja versus nein), Chemotherapie (ja versus nein), Bestrahlungsdosis (EQD2 = Equivalent Dose in „ Gy Fractions):  $\leq 50$  Gy versus  $> 50$  Gy), und die Hämoglobinwerte vor ( $<12$  g/dl versus  $\geq 12$  g/dl) und während (Mehrzahl der gemessenen Hämoglobinwerte  $<12$  g/dl versus  $\geq 12$  g/dl) der Radiotherapie. In einer Subgruppenanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des tumorfreien Resektionsrandes untersucht.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

<b>Potentielle Prognosefaktoren</b>	<b>N Patienten</b>	<b>Verhältnisse (%)</b>
<b>Alter</b>		
≤ 68 Jahre	47	50
≥ 69 Jahre	47	50
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	38	40
männlich	56	60
<b>ECOG Performance Status</b>		
0-1	61	65
2-3	33	35
<b>Histologischer Grad</b>		
G1-2	64	68
G3	30	32
<b>AJCC-Stadium des Rezidivs</b>		
Stadium ≤2	43	46
Stadium 3	20	21
Stadium 4	31	33
<b>Operation</b>		
nein	48	51
ja	46	49
<b>Chemotherapie</b>		
nein	31	33
ja	63	67
<b>Bestrahlungsdosis (EQD2)</b>		
≤ 50 Gy	55	59
> 50 Gy	39	41
<b>Hämoglobinwert vor RT</b>		
< 12 g/dl	37	39
≥ 12 g/dl	57	61
<b>Hämoglobinwert während RT</b>		
< 12 g/dl	48	51
≥ 12 g/dl	46	49

**Tabelle 4.1** Patiententencharakteristika

Die Radiotherapie erfolgte mit einer täglichen Dosis von 1,8 oder 2,0 Gy, fünfmal pro Woche. Die Gesamtdosis war bei 6 Patienten < 50Gy, bei 49 Patienten 50–50,4 Gy, bei 14 Patienten 54 Gy, bei 7 Patienten 55,8 Gy, bei 14 Patienten 59,4-60 Gy und bei 4 Patienten > 60 Gy. Bei der Analyse der potentiellen Prognosefaktoren wurde die Bestrahlungsdosis als Äquivalentdosis in 2 Gy-Fraktionen (EQD2) angegeben, so dass ein Vergleich von Behandlungsplänen mit unterschiedlicher Gesamt – und Einzeldosis möglich war [3, 10]. Der EQD2 kann mit folgender Gleichung berechnet werden:

$$\text{EQD2} = D \times [(d + a/\beta) / (2 \text{ Gy} + a/\beta)]$$

**D** = Gesamtdosis, **d** = Einzeldosis, **a** = lineare (first-order dosisabhängig) Komponente der Zellzerstörung, **β** = quadratische (second-order dosisabhängig) Komponente der Zellzerstörung, **a/β**- Verhältnis = die Dosis, bei der beide Komponenten der Zellzerstörung gleich sind.

Das a/β- Verhältnis für Tumorzellzerstörung beträgt 10 Gy. Die Radiotherapie erfolgte nach computergestützter 3D- Bestrahlungsplanung am Linearbeschleuniger mit 15-18MV Photonen. Es wurde eine 3-Felder- ( 2 seitliche Felder und ein 180°-Feld) oder 4-Feldertechnik verwendet. Das initiale Bestrahlungsvolumen (bis zu einer Dosis von 50-50,4 Gy) umschloß den Rezidivtumor und die pelvinen Lymphknoten. Danach wurde eine Boostdosis von 9-16 Gy auf den Rezidivtumor mit 2 cm Sicherheitssaum und auf die erweiterte Lymphknotenregion mit mindestens 1 cm Sicherheitssaum appliziert. Die Abbildungen 4.1 und 4.2 zeigen einen Bestrahlungsplan zur Bestrahlung eines Rektumrezidivs in je einem Coronar- und Transversalschnitt. Die Verifikationsaufnahmen sind in der Abbildung 4.3 zu sehen.



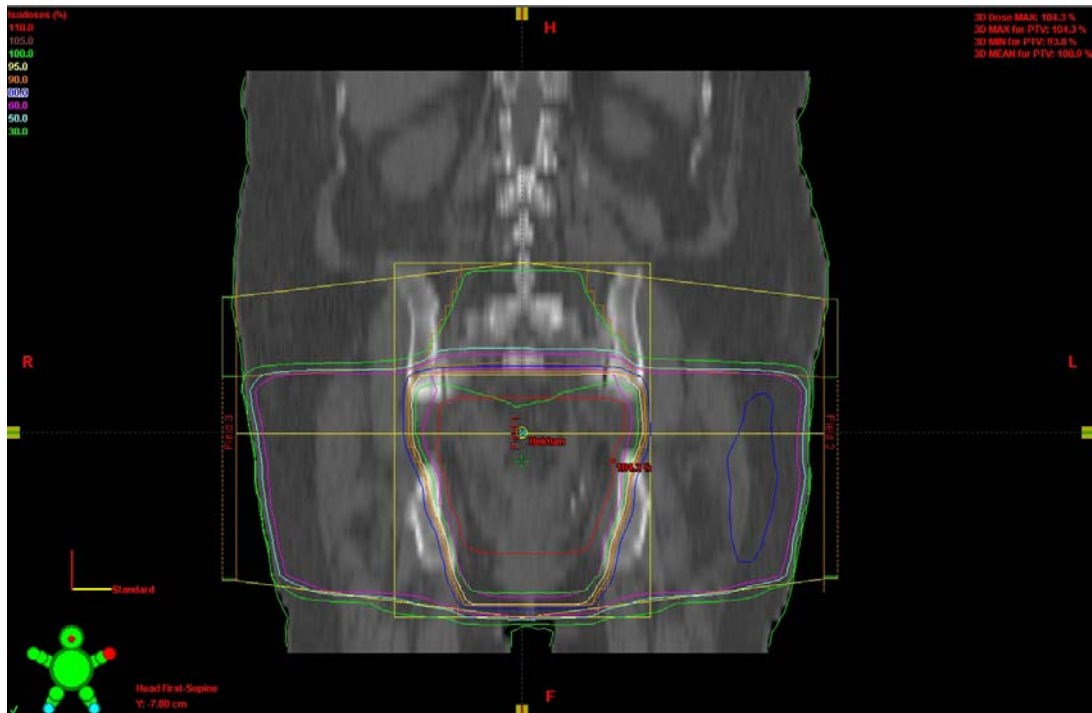


Abb. 4.1 Bestrahlungsplan im Coronarschnitt

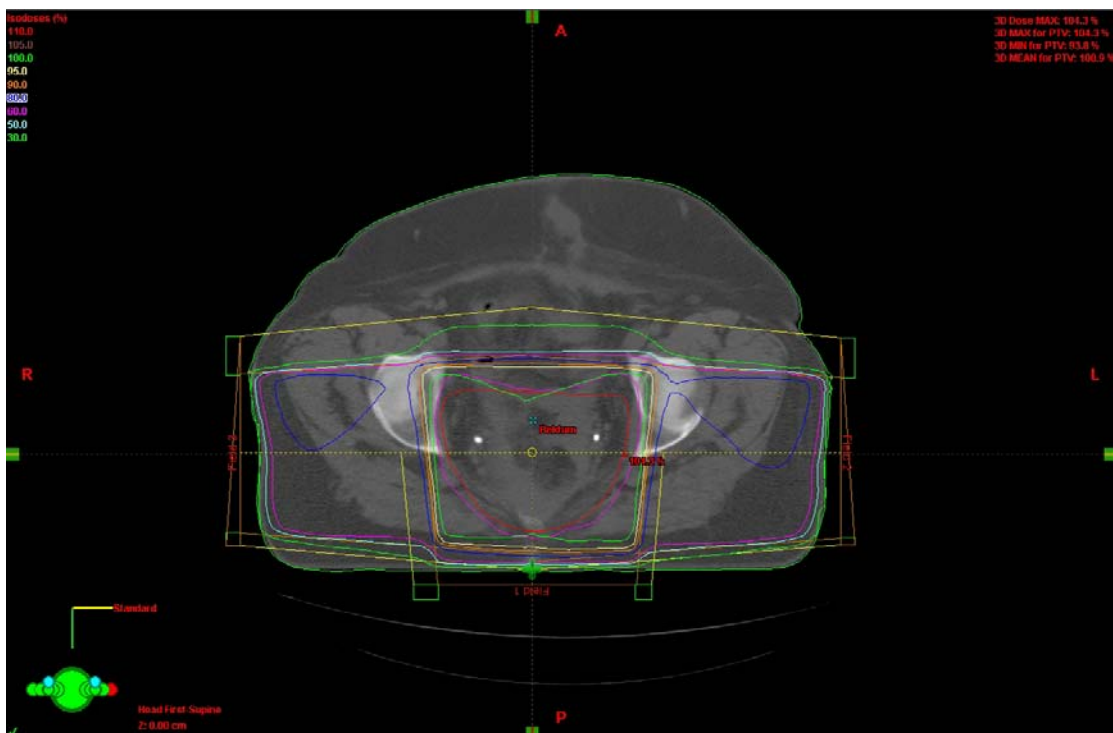
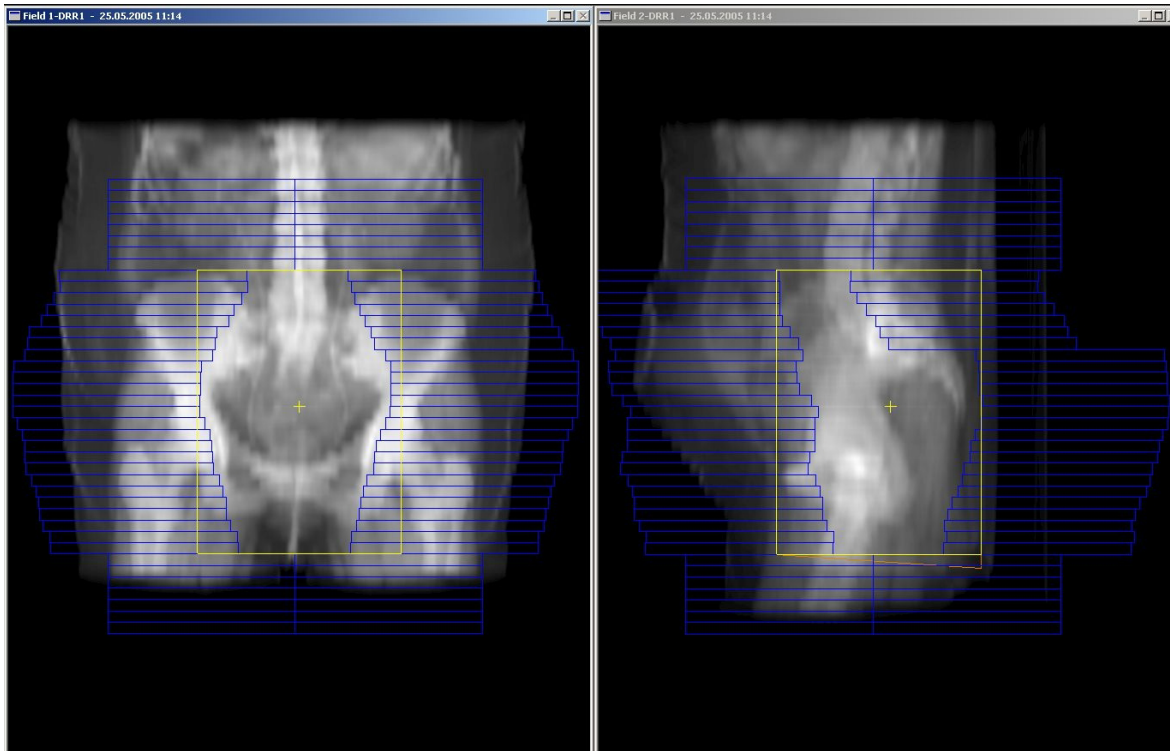


Abb. 4.2 Bestrahlungsplan im Transversalschnitt



**Abb.4.3** Verifikationsaufnahmen der Bestrahlungsfelder

Zusätzlich zur Radiotherapie erhielten 63 Patienten eine Chemotherapie. 56 Patienten bekamen 5-Fluorouracil (5-FU) alleine und 7 Patienten 5-FU kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan. 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/die) wurde in der Regel als kontinuierliche Infusion über 120 Stunden (Tag 1-5 bei jedem Kurs) verabreicht. Die Patienten erhielten 2 bis 6 Kurse, 2 davon simultan zur Radiotherapie. 46 Patienten wurden vor der Strahlentherapie am Lokalrezidiv einschließlich der regionalen Lymphknoten operiert. Bei 24 Patienten handelte es sich um eine komplette Resektion (R0). Einen mikroskopischen Resttumor fand man bei 15 Patienten (R1), einen makroskopischen Resttumor bei 7 Patienten (R2).

Das Überleben, die lokale Kontrolle und das krankheits- bzw. metastasenfremie Überleben wurden vom Ende der Radiotherapie an gemessen und für jeden Prognosefaktor mit der Kaplan-Meier-Methode [12] kalkuliert. Unterschiede in den Kaplan-Meier-Kurven wurden in einer Univarianzanalyse mittels Log-rank-Test berechnet. Die Ergebnisse wurden bei  $p < 0,05$  als signifikant gewertet. Zusätzlich wurde mit dem Cox proportional hazard Modell

eine multivariante Analyse durchgeführt, um die Unabhängigkeit der in der Univarianzanalyse als signifikant beurteilten möglichen Prognosefaktoren zu überprüfen. Die Ergebnisse wurden auch hier bei einem  $p < 0,05$  als signifikant gewertet. Weil bei der Datensammlung die Hämoglobinwerte vor und während der Radiotherapie als unterschiedliche Variablen geführt wurden, wurden für das Überleben, die lokale Kontrolle und das krankheits- bzw. metastasenfremde Überleben zwei getrennte Multivarianzanalysen durchgeführt. Es wurden jeweils nur die Hämoglobinwerte vor der Radiotherapie oder während der Radiotherapie eingeschlossen, aber nicht beide Variablen zusammen.

## 5. Ergebnisse

Das Follow up der Patienten erfolgte 6-66 Monate (median: 19 Monate) oder bis zu ihren Tod. Das mediane Überleben der Gesamtkohorte betrug 28 Monate. 49 der 94 Patienten (52 %) entwickelten während der Nachbeobachtungszeit ein erneutes Rezidiv. 31 Patienten hatten beim Auftreten des Lokalrezidivs eine unter Therapie kontrollierte Fernmetastasierung (AJCC-Stadium IV). Von den 63 Patienten, die beim Auftreten des Lokalrezidivs metastasenfrem waren (AJCC-Stadium  $\leq 2$  oder 3), entstanden bei 26 Patienten (41 %) im weiteren Krankheitsverlauf Fernmetastasen.

### 5.1 Gesamtüberleben

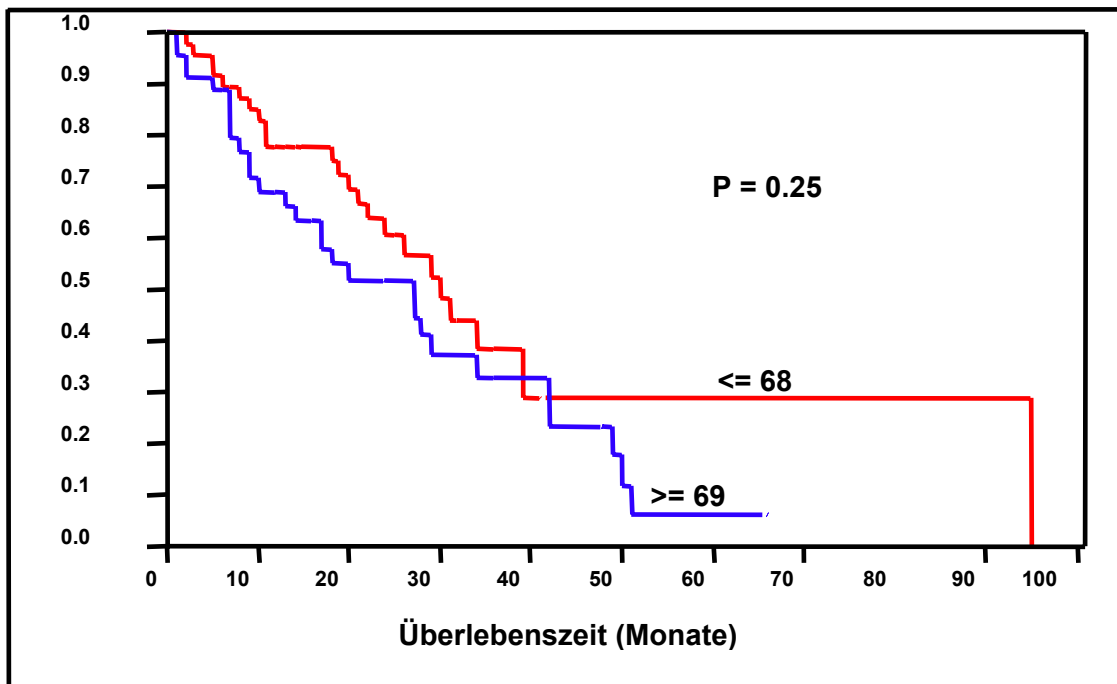
In der Univarianzanalyse war das verbesserte Überleben mit besserem ECOG-Status ( $p < 0.001$ ), niedrigerem AJCC-Stadium ( $p = 0.023$ ), Operation ( $p = 0.011$ ), Chemotherapiegabe ( $p = 0.003$ ) und Hämoglobinwerten  $\geq 12$  g/dl vor Radiatio ( $p = 0.031$ ) und während der Radiatio ( $p < 0.001$ ) assoziiert.

Die Ergebnisse der Univarianzanalyse auf das Überleben sind in der Tabelle 5.1 zusammenfassend und in den Abbildungen 5.1.1 bis 5.1.10 einzeln dargestellt.

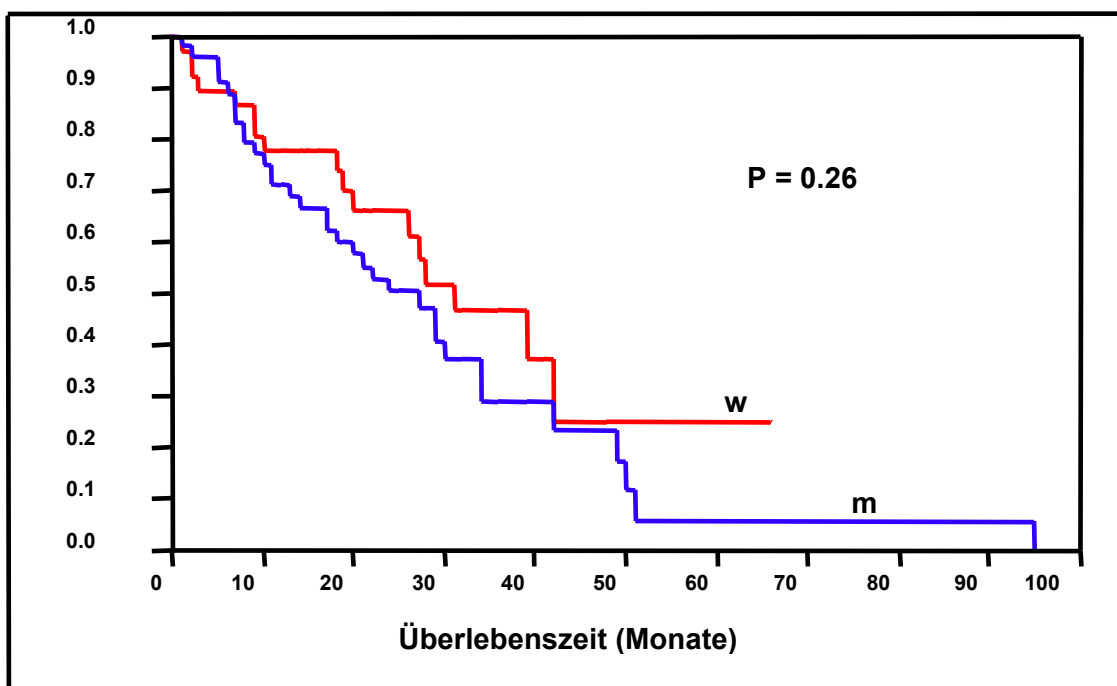
In der Multivarianzanalyse des Überlebens blieben der ECOG-Status (RR: 2.24; 95 %-CI: 1.25-4.03;  $p = 0.007$ ), das AJCC-Stadium (RR: 1.58; 95 %-CI: 1.13-2.20;  $p = 0.007$ ) und der Hämoglobinwert während der Radiotherapie (RR: 2.78; 95 %-CI: 1.47-5.39;  $p = 0.001$ ) signifikant. Die Operation (RR: 1.08; 95 %-CI: 0.56-2.13;  $p = 0.82$ ), die Chemotherapie (RR: 1.71; 95 %-CI: 0.86-3.33;  $p = 0.12$ ) und der Hämoglobinwert vor der Radiotherapie (RR: 1.73; 95 %-CI: 0.94-3.16;  $p = 0.08$ ) waren in der Multivarianzanalyse nicht signifikant.

Potentielle Prognosefaktoren	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten	P
<b>Alter</b>				
≤ 68 Jahre	78	60	38	0.25
≥ 69 Jahre	69	52	33	
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	78	66	47	0.26
männlich	71	50	29	
<b>ECOG Performance Status</b>				
0-1	85	69	50	<b>&lt;0.001</b>
2-3	53	33	12	
<b>Histologischer Grad</b>				
G1-2	82	62	40	0.08
G3	56	46	27	
<b>AJCC-Stadium des Rezidivs</b>				
Stadium ≤2	90	73	47	<b>0.023</b>
Stadium 3	67	59	32	
Stadium 4	54	30	22	
<b>Operation</b>				
nein	64	44	21	<b>0.011</b>
ja	84	69	51	
<b>Chemotherapie</b>				
nein	58	37	23	<b>0.003</b>
ja	81	65	41	
<b>Bestrahlungsdosis (EQD2)</b>				
≤ 50 Gy	71	55	34	0.76
> 50 Gy	77	56	38	
<b>Hämoglobinwert vor RT</b>				
< 12 g/dl	64	46	20	<b>0.031</b>
≥ 12 g/dl	80	62	44	
<b>Hämoglobinwert während RT</b>				
< 12 g/dl	58	39	17	<b>&lt;0.001</b>
≥ 12 g/dl	89	73	53	

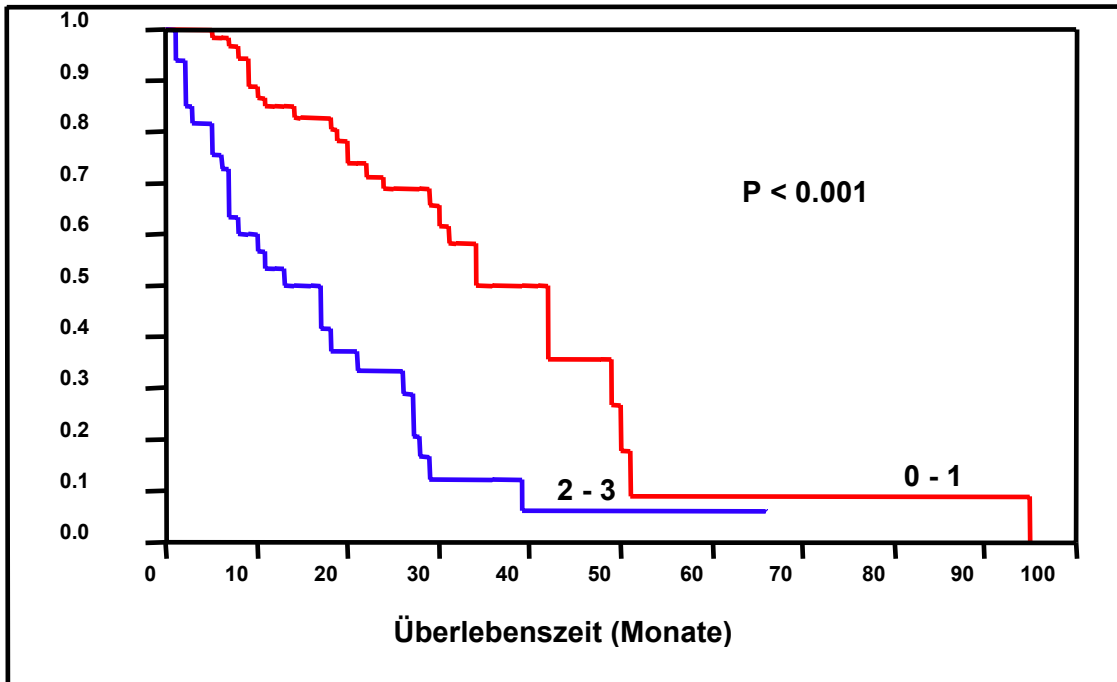
**Tabelle 5.1** Univarianzanalyse für das Überleben (%)



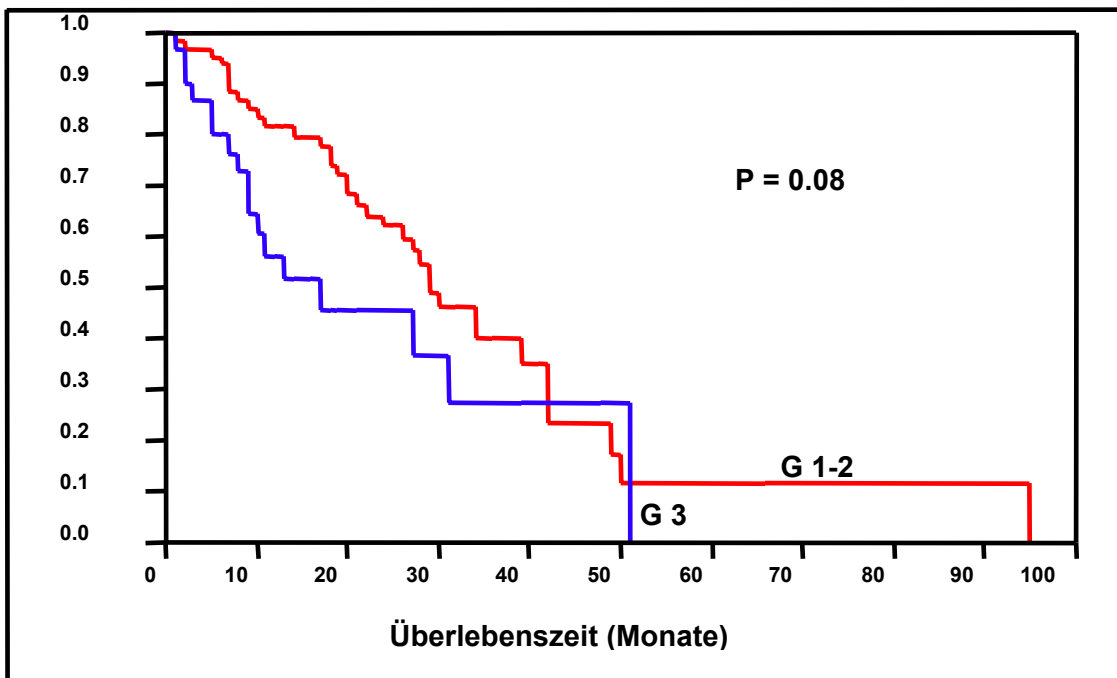
**Abb. 5.1.1** kein signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.2** kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.3** signifikanter Einfluss des ECOG Stadiums auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.4** kein signifikanter Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben

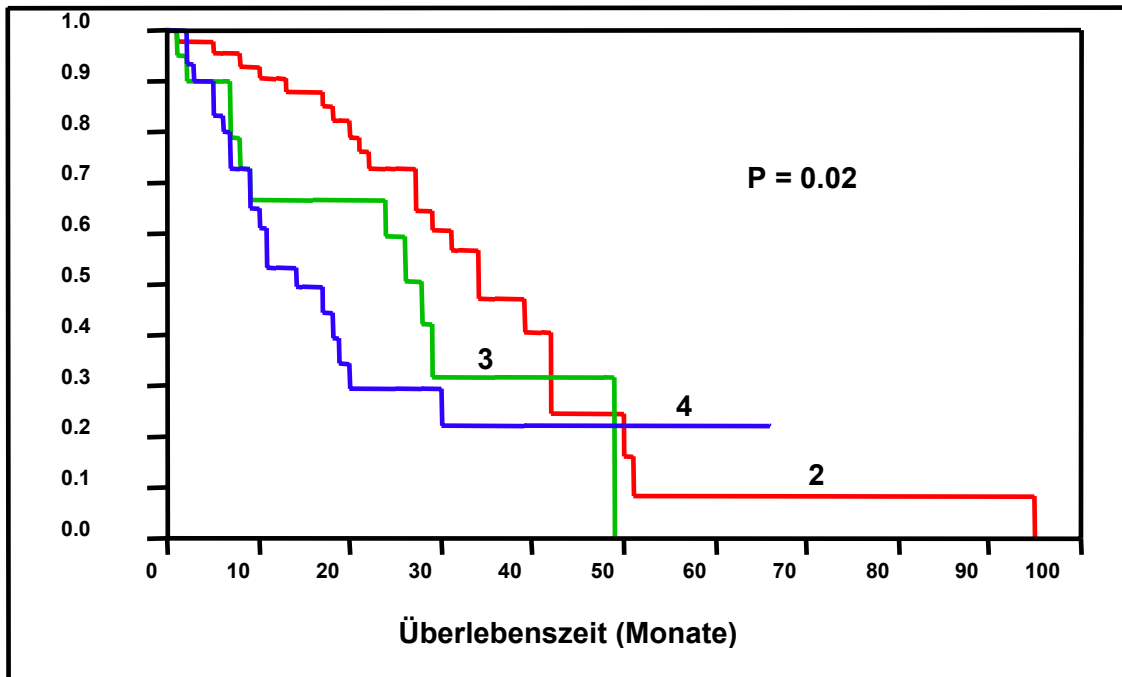


Abb. 5.1.5 signifikanter Einfluss des AJCC Stadiums auf das Gesamtüberleben

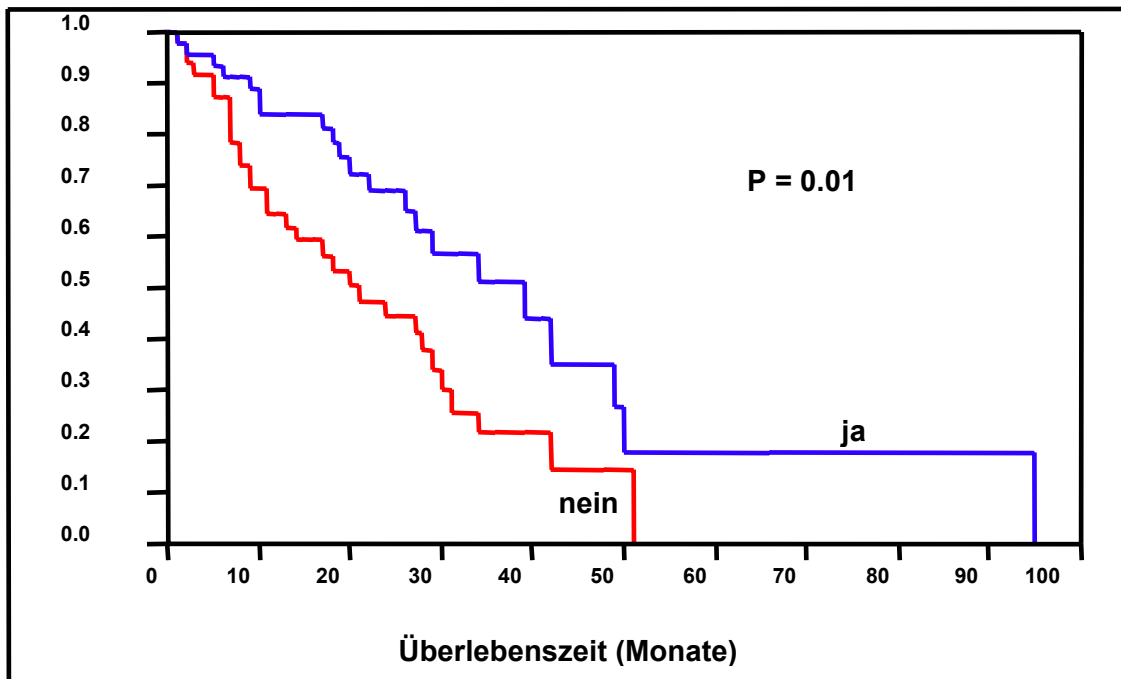
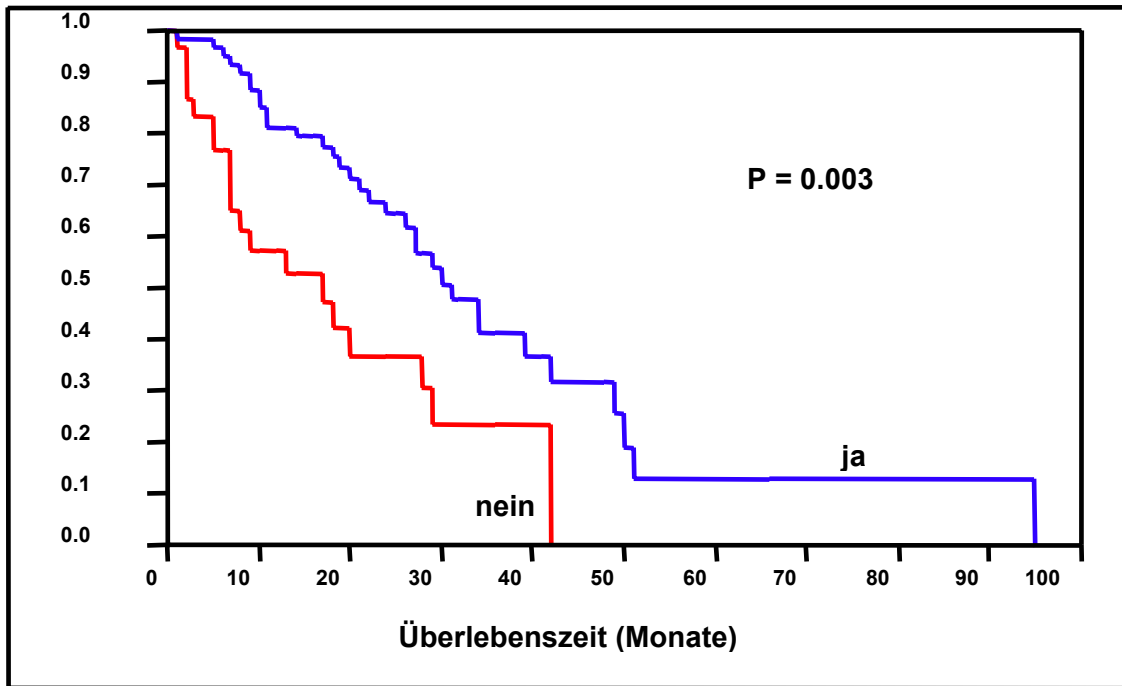
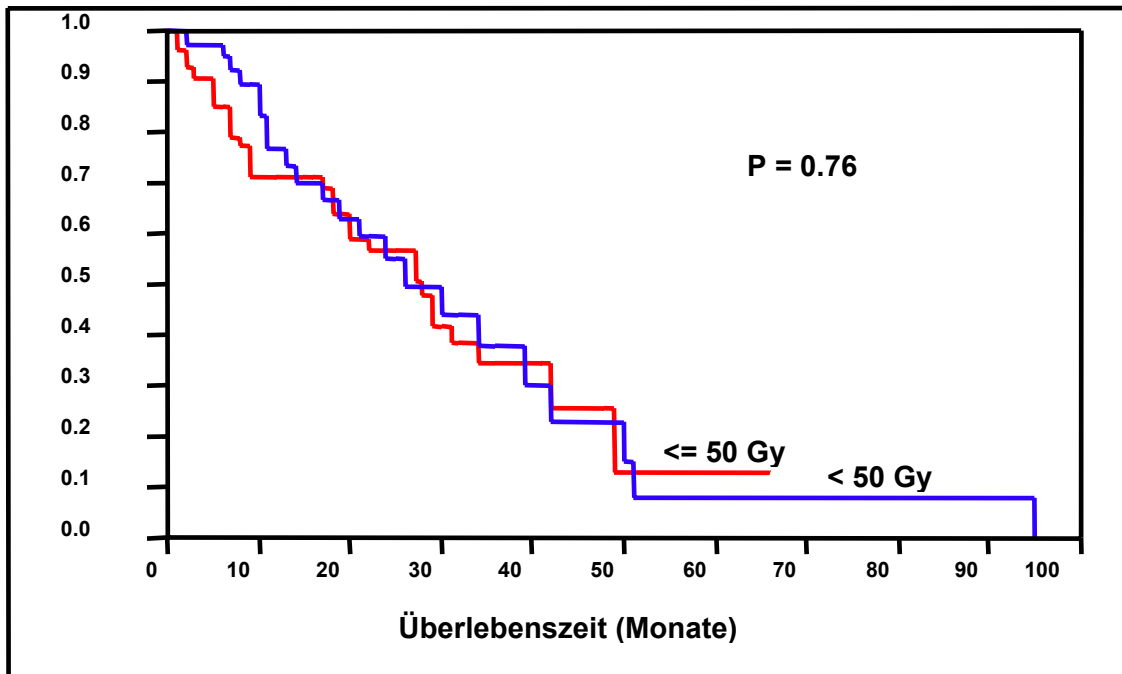


Abb. 5.1.6 signifikanter Einfluss der Operation auf das Gesamtüberleben

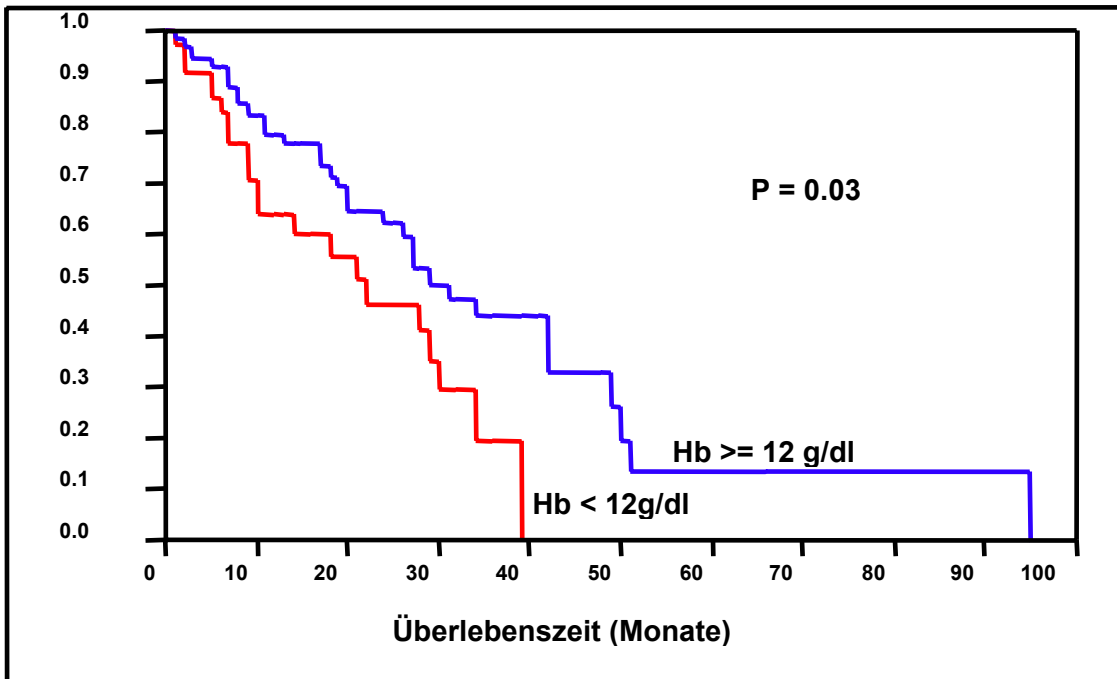




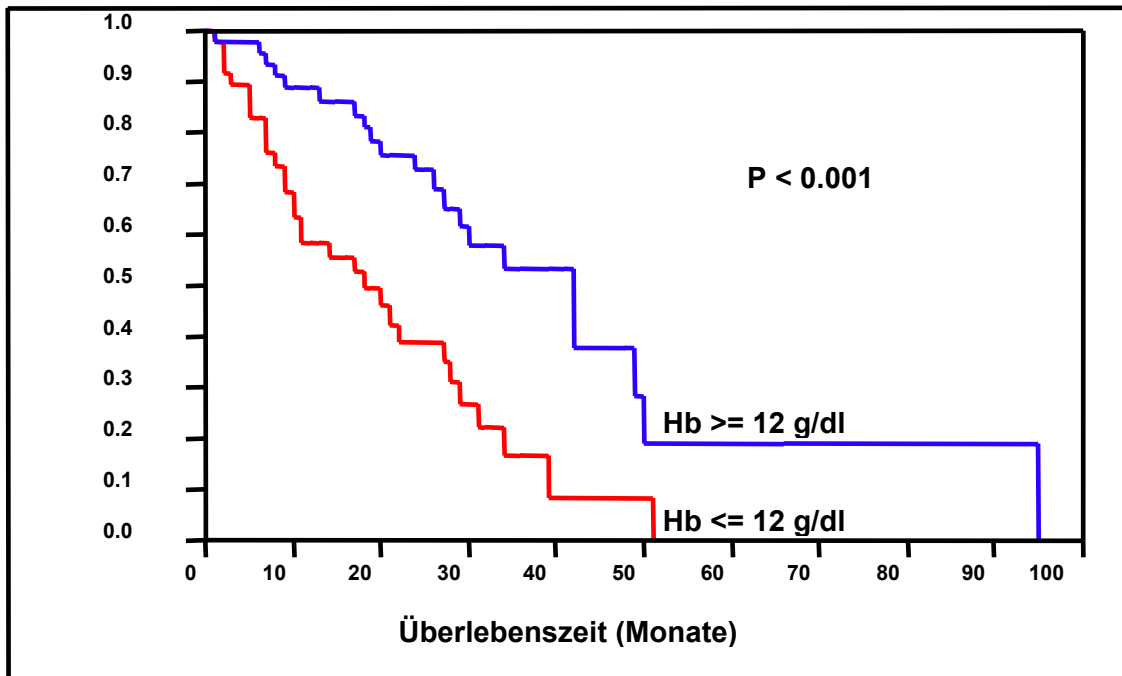
**Abb. 5.1.7** signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.8** kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.9** signifikanter Einfluss des Hb's vor der RT auf das Gesamtüberleben



**Abb. 5.1.10** signifikanter Einfluss des Hb's während der RT auf das Gesamtüberleben

## 5.2 Lokale Kontrolle

Ein erneutes Lokalrezidiv wurde bei 49 von 94 Patienten (52 %) beobachtet.

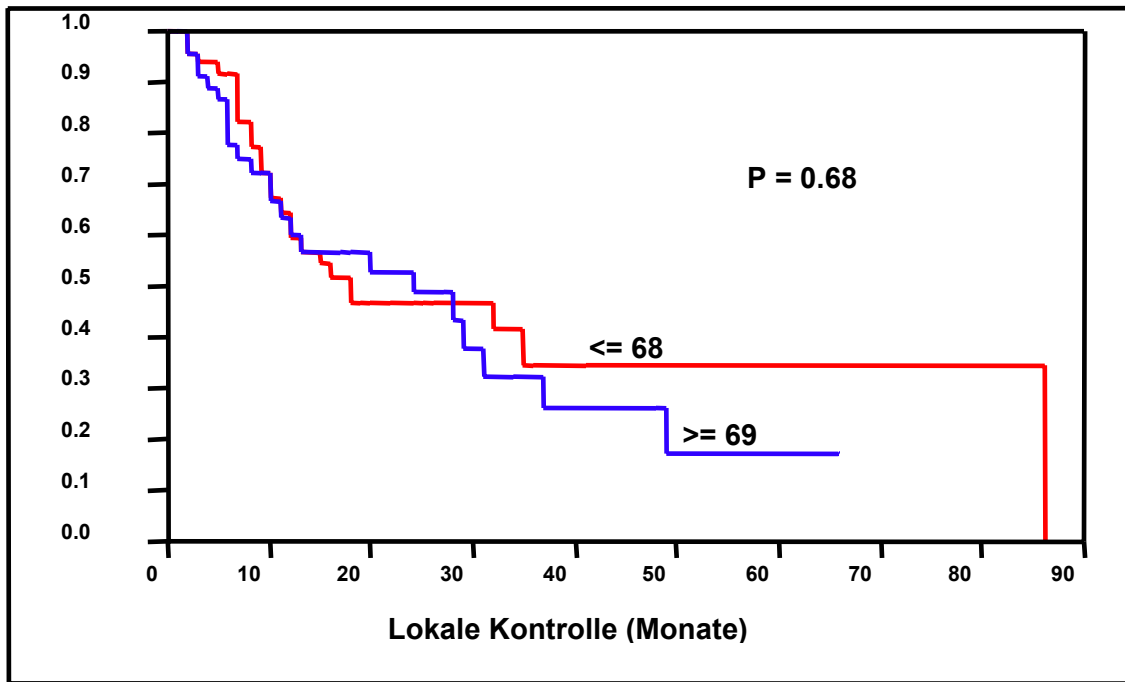
In der Univarianzanalyse war die verbesserte lokale Kontrolle mit einem besseren ECOG-Status ( $p=0.040$ ), einem niedrigerem histologischen Grading ( $p=0.012$ ), einem niedrigerem AJCC-Stadium ( $p=0.010$ ), der Operation ( $p<0.001$ ), der Chemotherapie ( $p<0.001$ ) und dem Hämoglobinwert  $\geq 12$  g/dl vor ( $p=0.001$ ) und während ( $p<0.001$ ) der Radiotherapie verbunden.

Die Ergebnisse der Univarianzanalyse hinsichtlich der lokalen Kontrolle sind in der Tabelle 5.2 zusammengefasst und in den Abbildungen 5.2.1 bis 5.2.10 einzeln aufgelistet

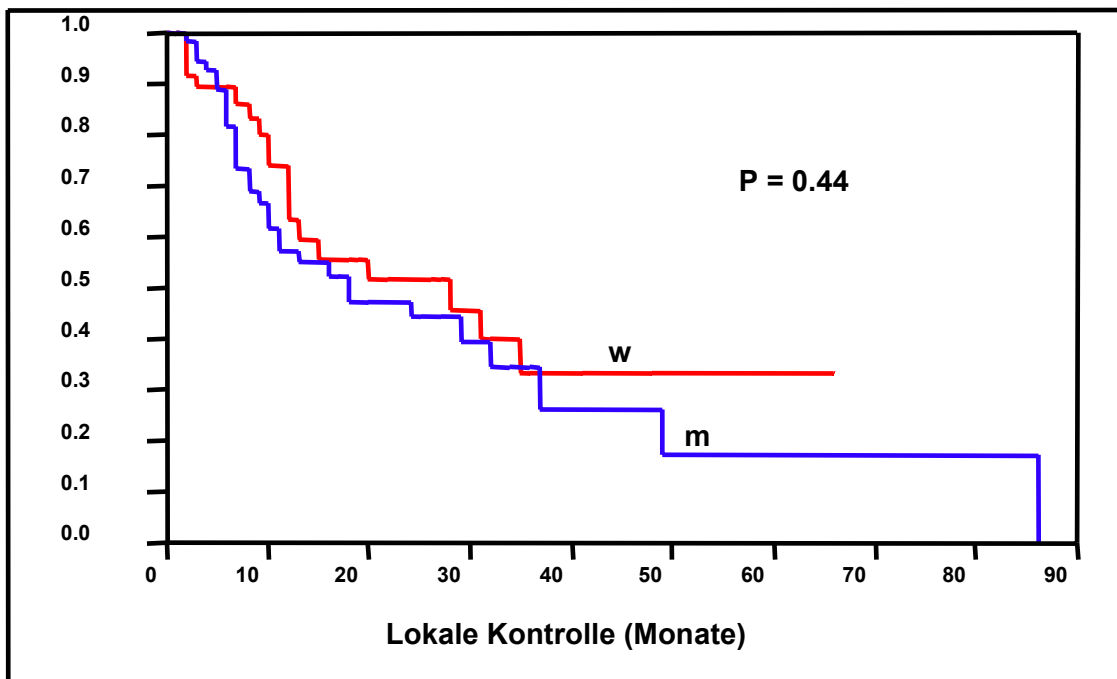
In der Multivarianzanalyse der lokalen Kontrolle blieben die Chemotherapie (RR: 2.50; 95 %-CI: 1.28-4.85;  $p=0.008$ ), das histologische Grading (RR: 1.93; 95 %-CI: 1.01-3.63;  $p=0.048$ ), der Hämoglobinwert vor (RR: 3.13; 95 %-CI: 1.71-5.64;  $p<0,001$ ) und der Hämoglobinwert während der Bestrahlung (RR: 3.36; 95 %-CI: 1.76-6.67;  $p<0.001$ ) signifikant. Ein Trend bezüglich der Signifikanz wurde für die Operation (RR: 1.85; 95 %-CI: 0.56-2.13;  $p=0,08$ ) beobachtet. Der ECOG-Status (RR: 1.23; 95 %-CI: 0.65-2.27;  $p=0.051$ ) und das AJCC-Stadium (RR: 1.25; 95 %-CI: 0.88-1.6778;  $p=0.21$ ) waren in der Multivarianzanalyse zur lokalen Kontrolle nicht signifikant.

Potentielle Prognosefaktoren	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten	P
<b>Alter</b>				
≤ 68 Jahre	60	47	35	0.68
≥ 69 Jahre	60	49	32	
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	63	51	33	0.44
männlich	57	45	35	
<b>ECOG Performance Status</b>				
0-1	67	54	41	<b>0.040</b>
2-3	44	33	16	
<b>Histologischer Grad</b>				
G1-2	69	54	39	<b>0.012</b>
G3	36	30	20	
<b>AJCC-Stadium des Rezidivs</b>				
Stadium ≤2	75	61	47	<b>0.010</b>
Stadium 3	63	47	43	
Stadium 4	33	28	9	
<b>Operation</b>				
nein	41	29	12	<b>&lt;0.001</b>
ja	80	67	55	
<b>Chemotherapie</b>				
nein	40	21	10	<b>&lt;0.001</b>
ja	69	58	43	
<b>Bestrahlungsdosis (EQD2)</b>				
≤ 50 Gy	55	48	23	0.68
> 50 Gy	62	47	38	
<b>Hämoglobinwert vor RT</b>				
< 12 g/dl	43	22	8	<b>&lt;0.001</b>
≥ 12 g/dl	69	62	48	
<b>Hämoglobinwert während RT</b>				
< 12 g/dl	42	23	13	<b>&lt;0.001</b>
≥ 12 g/dl	77	71	55	

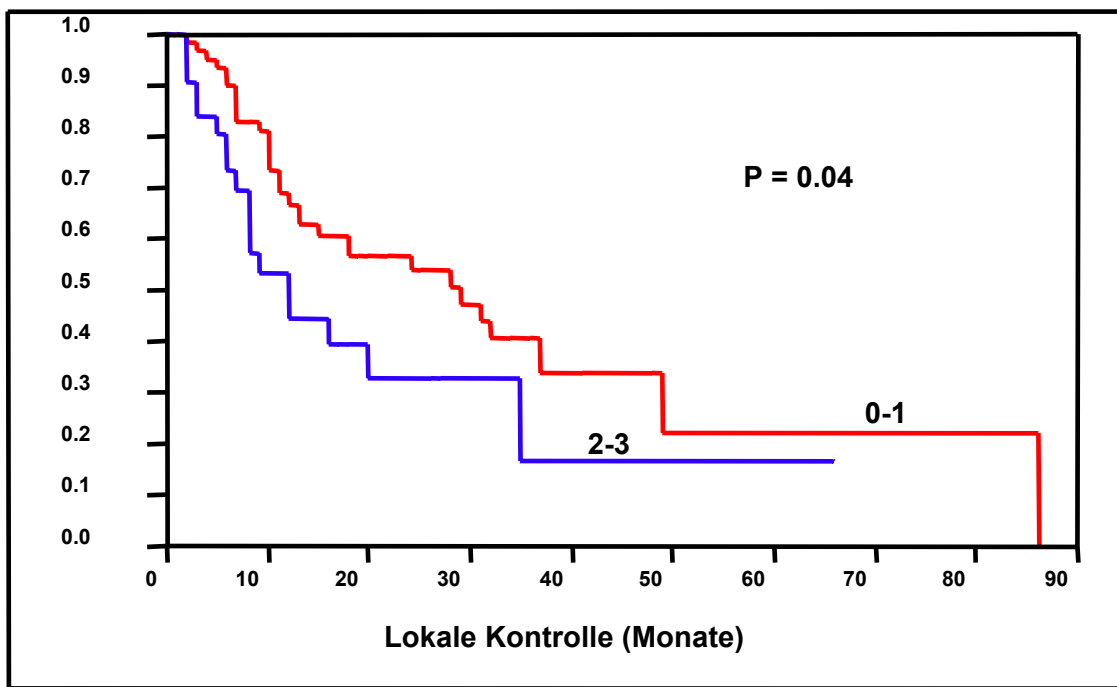
**Tabelle 5.2** Univarianzanalyse für die lokale Kontrolle (%)



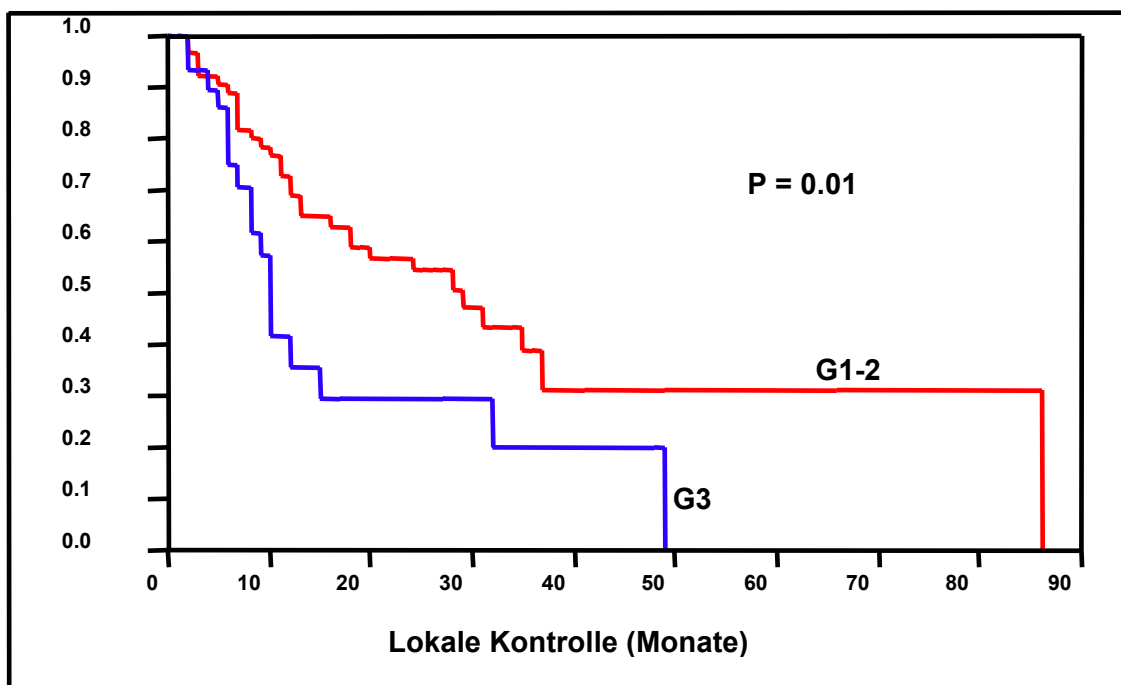
**Abb. 5.2.1** kein signifikanter Einfluss des Alters auf die lokale Kontrolle



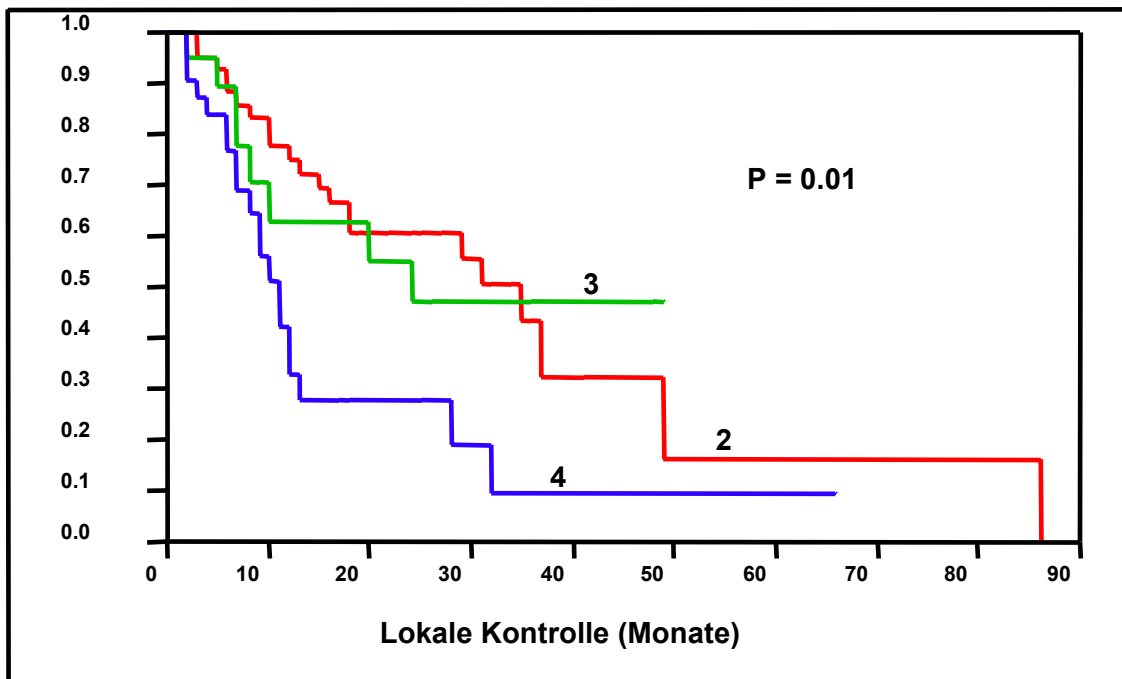
**Abb. 5.2.2** kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die lokale Kontrolle



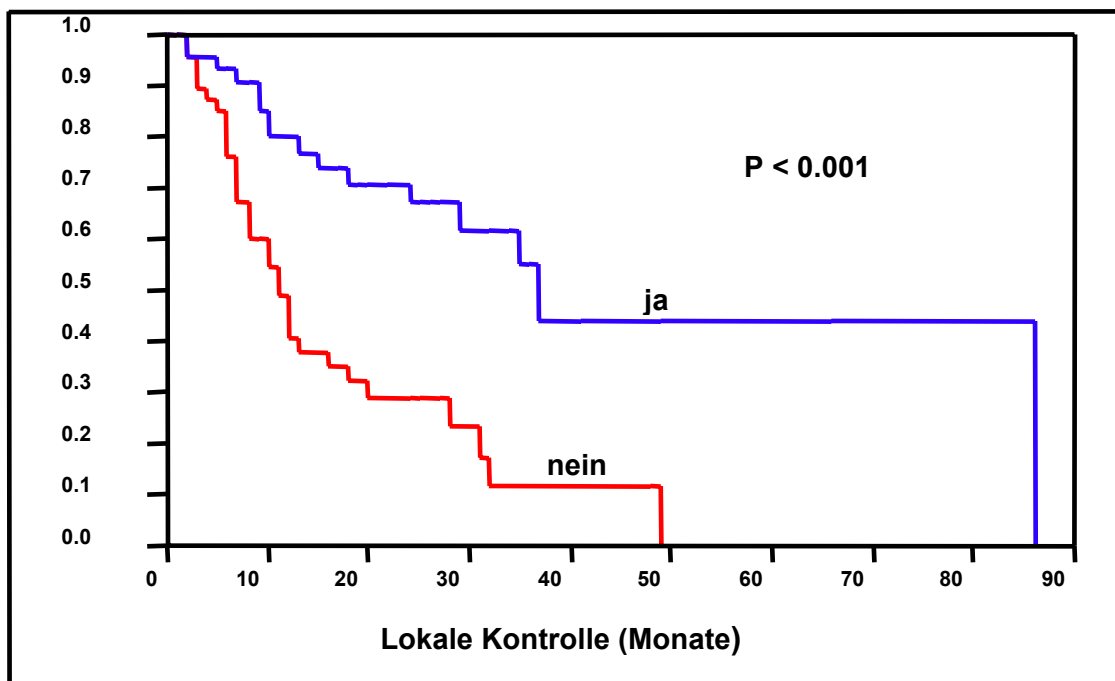
**Abb. 5.2.3** signifikanter Einfluss des ECOG Status auf die lokale Kontrolle



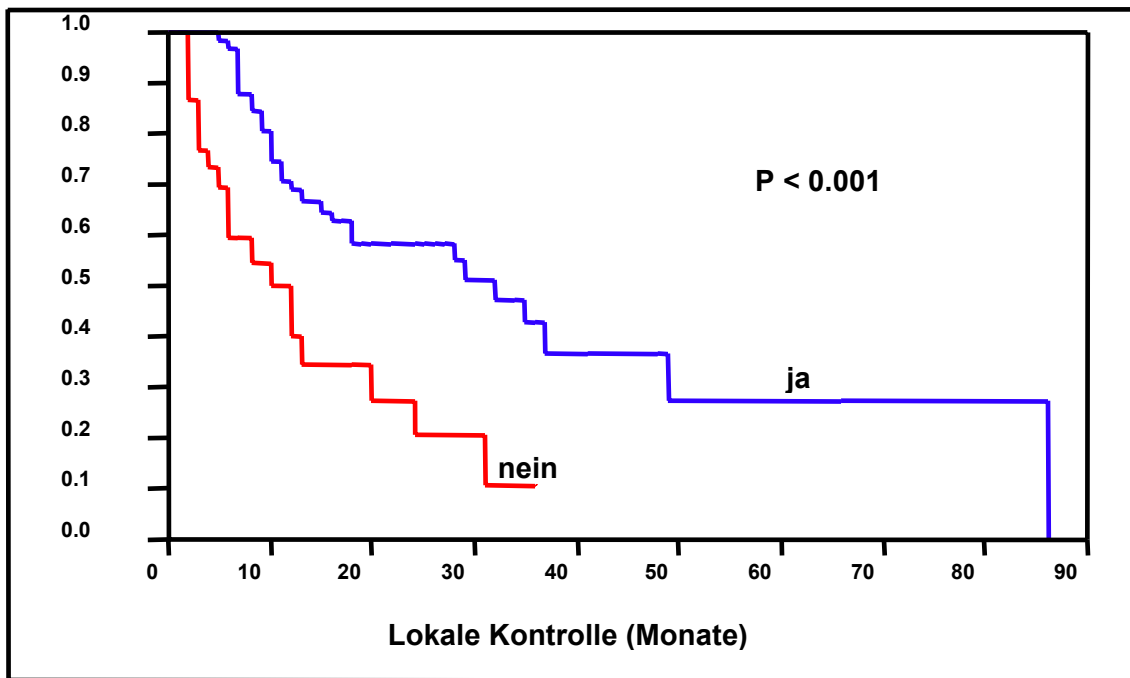
**Abb. 5.2.4** signifikanter Einfluss des Gradings auf die lokale Kontrolle



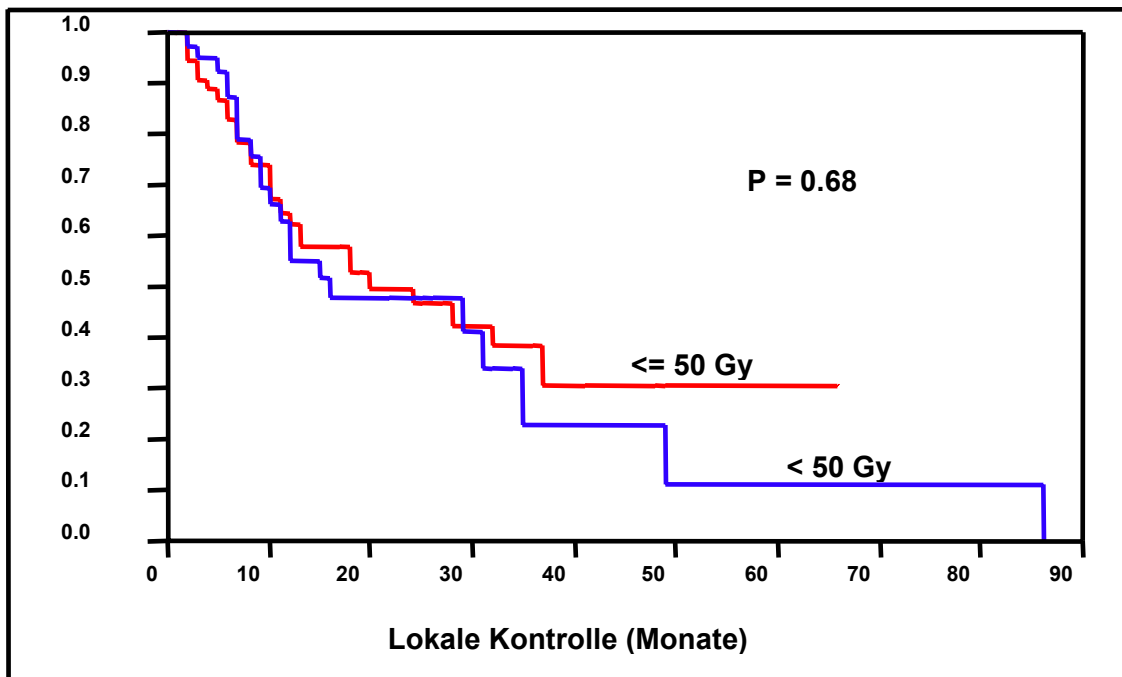
**Abb. 5.2.5** signifikanter Einfluss des AJCC Stadiums auf die lokale Kontrolle



**Abb. 5.2.6** signifikanter Einfluss der Operation auf die lokale Kontrolle

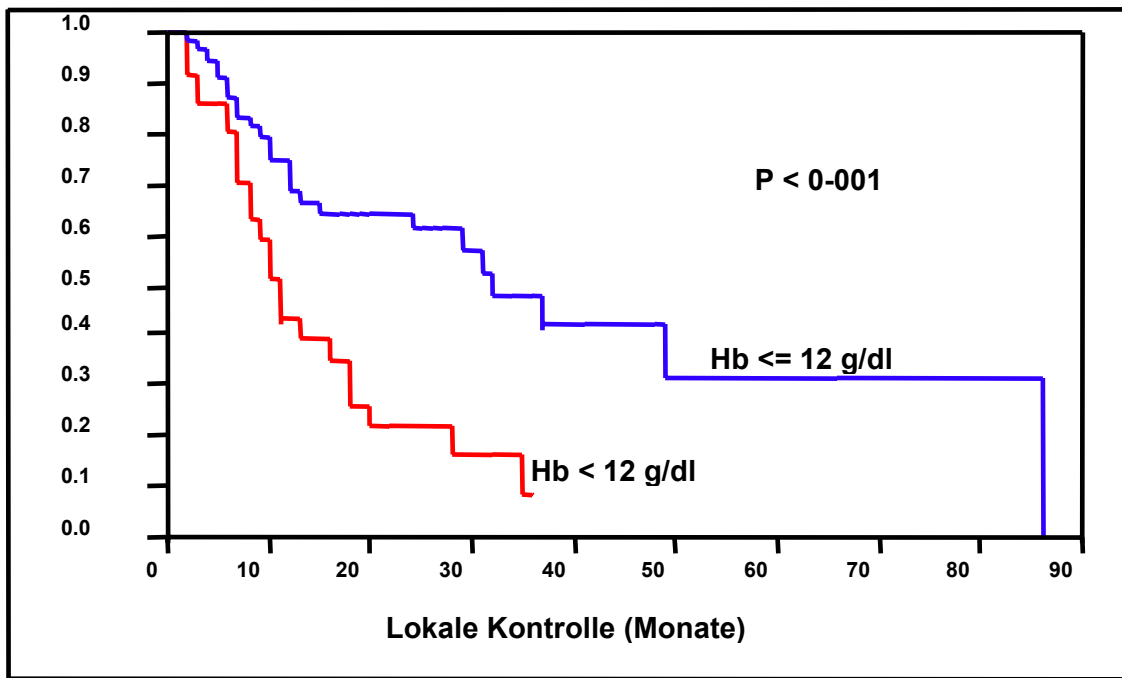


**Abb. 5.2.7** signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf die lokale Kontrolle

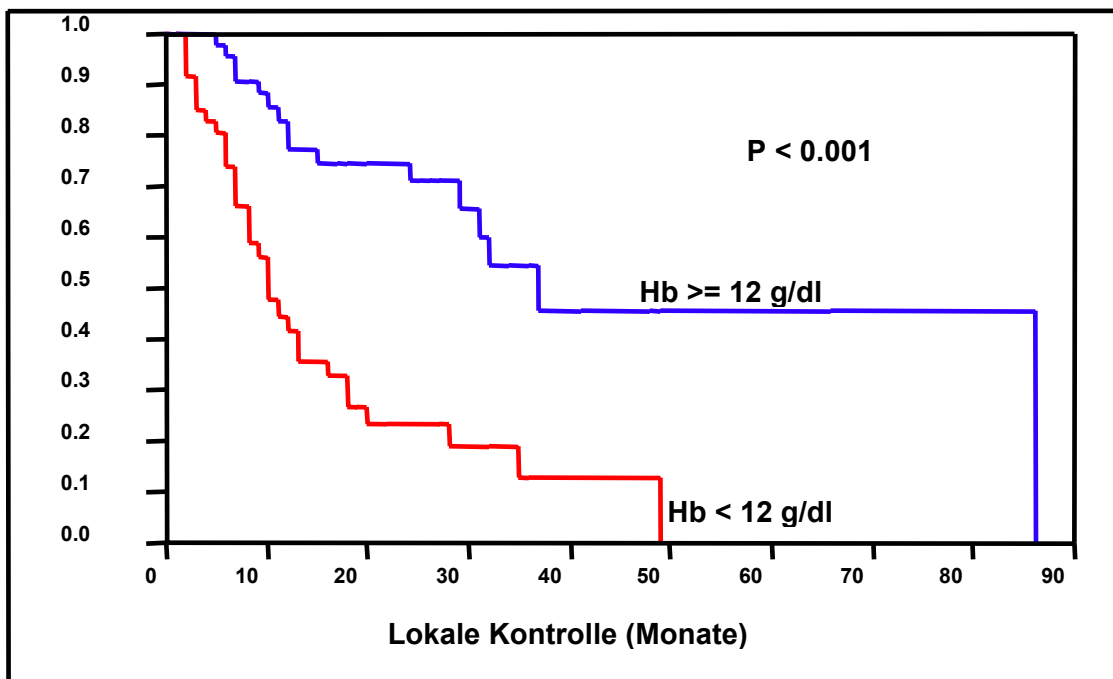


**Abb. 5.2.8** kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die lokale Kontrolle





**Abb. 5.2.9** signifikanter Einfluss des Hb's vor RT auf die lokale Kontrolle



**Abb. 5.2.10** signifikanter Einfluss des Hb's während der RT auf die lokale Kontrolle

### 5.3 Krankheitsfreies Überleben

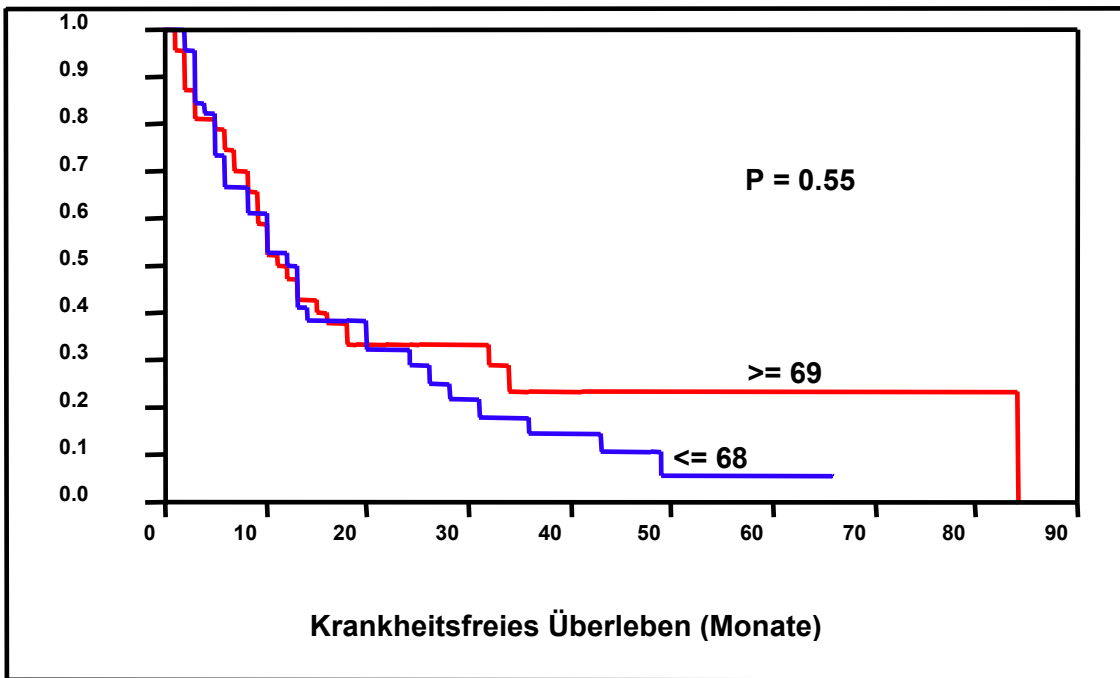
Die längere krankheitsfreie Überlebenszeit war in der Univarianzanalyse mit dem ECOG-Status ( $p < 0.001$ ), dem histologischen Grading ( $p = 0.009$ ), dem AJCC-Stadium ( $p = 0.002$ ), der Operation ( $p = 0.002$ ), der Chemotherapie ( $p = 0.002$ ), dem Hämoglobinwert vor ( $p = 0.015$ ) und dem Hämoglobinwert während der Bestrahlung ( $p = 0.002$ ) assoziiert.

Die Ergebnisse der Univarianzanalyse hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens sind in der Tabelle 5.3 summiert und in den Abbildungen 5.3.1 bis 5.3.10 einzeln aufgeführt.

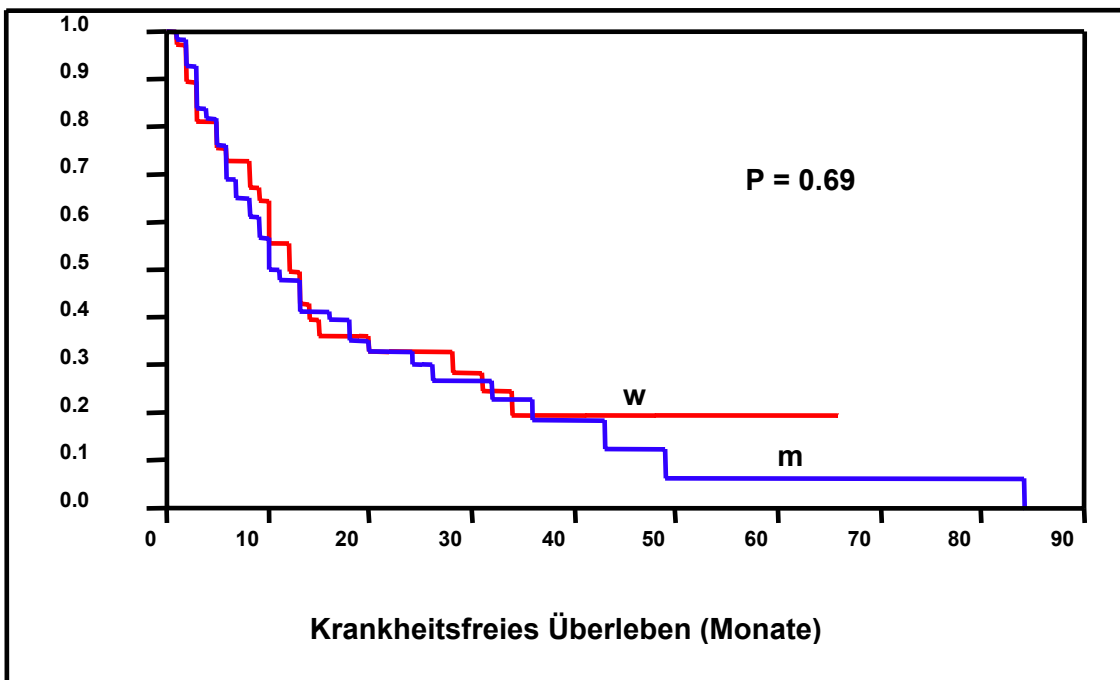
In der Multivarianzanalyse des krankheitsfreien Überlebens waren der ECOG-Status (RR: 1.75; 95 %-CI: 1.04-2.92;  $p = 0.03$ ), das histologische Grading (RR: 1.80; 95 %-CI: 1.04-3.07;  $p = 0.04$ ), das AJCC-Stadium (RR: 1.38; 95 %-CI: 1.34-1.85;  $p = 0.03$ ), der Hämoglobinwert vor RT (RR: 1.91; 95 %-CI: 0.32-0.88;  $p = 0.01$ ) und der Hämoglobinwert während der RT (RR: 1.83; 95 %-CI: 0.32-0.92;  $p = 0.02$ ) signifikant. Für die Chemotherapie konnte man eine Signifikanztendenz (RR: 1.82; 95 %-CI: 0.30-1.00;  $p = 0.052$ ) erkennen. Die Operation (RR: 1.16; 95 %-CI: 1.48-1.53;  $p = 0.59$ ) war nicht signifikant.

Potentielle Prognosefaktoren	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten	P
<b>Alter</b>				
≤ 68 Jahre	47	33	23	0.55
≥ 69 Jahre	50	29	14	
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	49	33	20	0.69
männlich	48	30	18	
<b>ECOG Performance Status</b>				
0-1	58	43	27	<b>&lt;0.001</b>
2-3	31	8	4	
<b>Histologischer Grad</b>				
G1-2	58	38	22	<b>0.009</b>
G3	26	15	10	
<b>AJCC-Stadium des Rezidivs</b>				
Stadium ≤2	68	48	28	<b>0.002</b>
Stadium 3	39	19	19	
Stadium 4	27	15	5	
<b>Operation</b>				
nein	34	18	7	<b>0.002</b>
ja	65	45	31	
<b>Chemotherapie</b>				
nein	33	11	0	<b>0.002</b>
ja	56	39	25	
<b>Bestrahlungsdosis (EQD2)</b>				
≤ 50 Gy	51	30	21	0.83
> 50 Gy	45	32	14	
<b>Hämoglobinwert vor RT</b>				
< 12 g/dl	34	17	6	<b>0.015</b>
≥ 12 g/dl	57	40	26	
<b>Hämoglobinwert während RT</b>				
< 12 g/dl	34	18	10	<b>0.002</b>
≥ 12 g/dl	63	44	28	

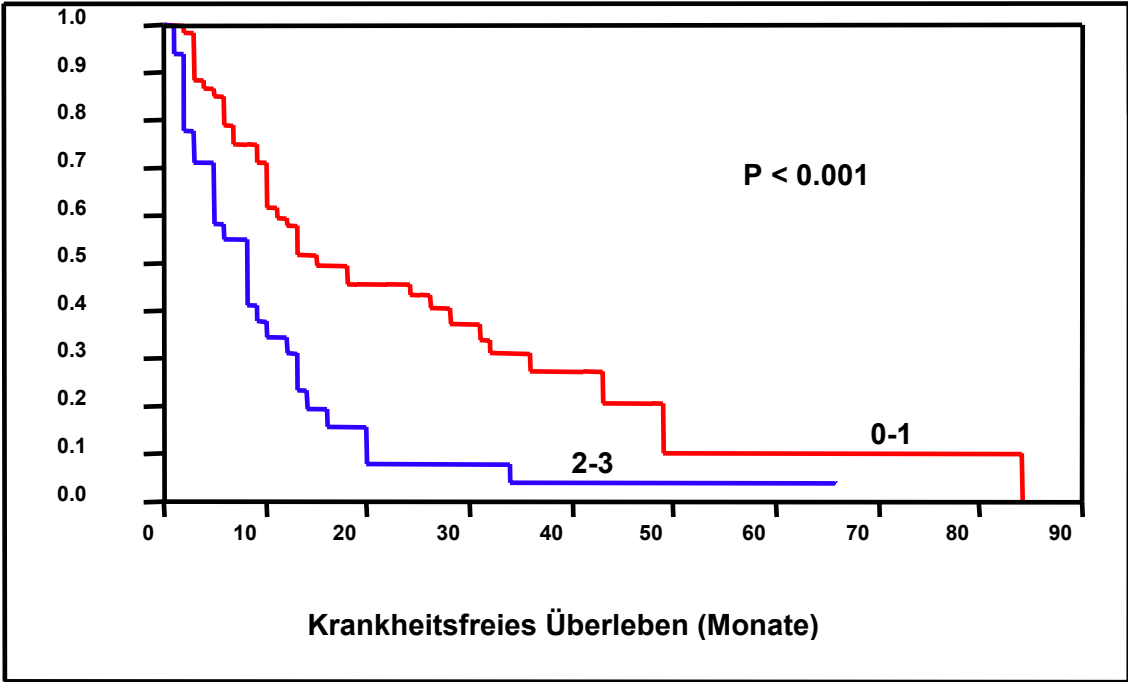
**Tabelle 5.3** Univarianzanalyse für das krankheitsfreie Überleben (%)



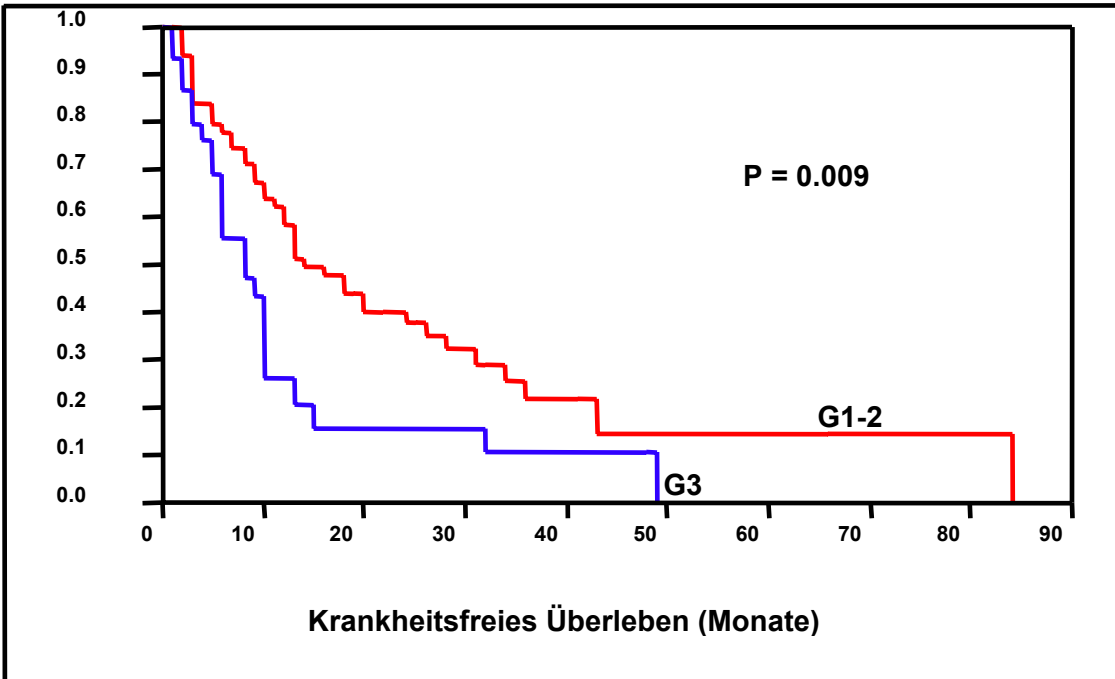
**Abb. 5.3.1** kein signifikanter Einfluss des Alters auf das krankheitsfreie Überleben



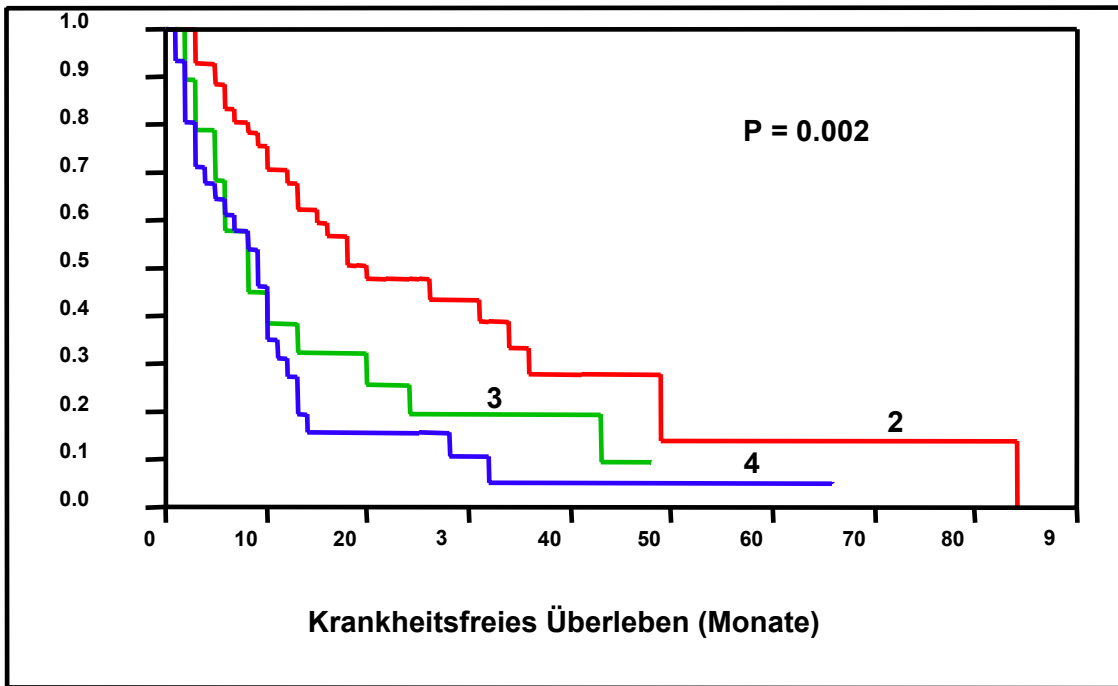
**Abb. 5.3.2** kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das krankheitsfreie Überleben



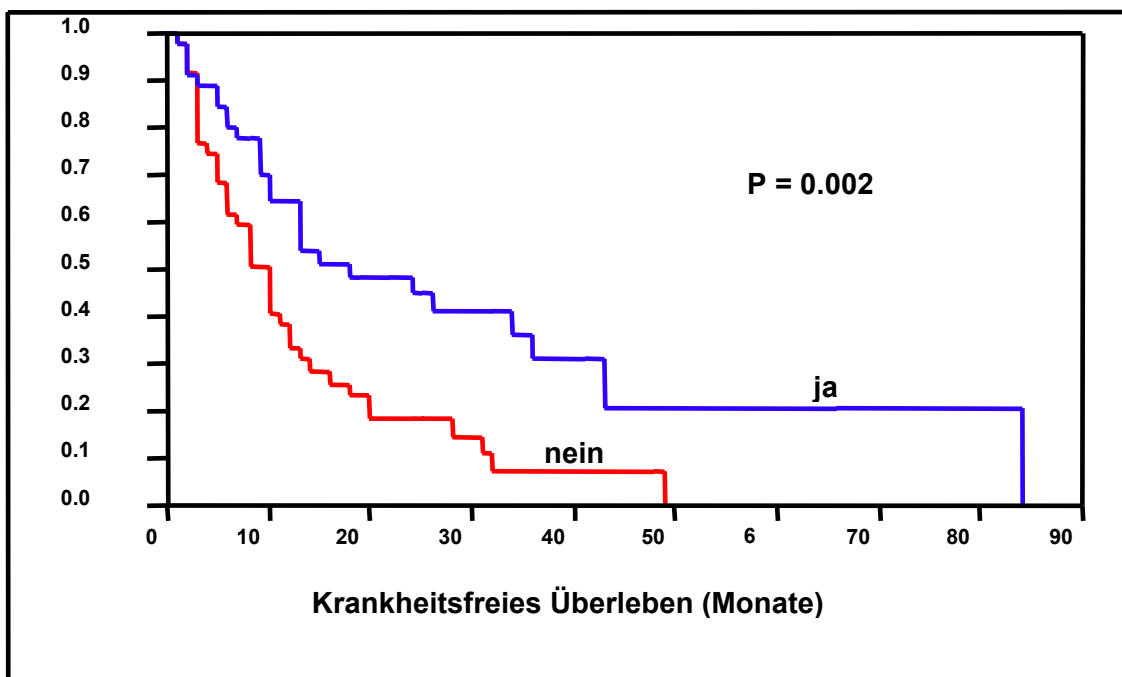
**Abb. 5.3.3** signifikanter Einfluss des ECOG Status auf das krankheitsfreie Überleben



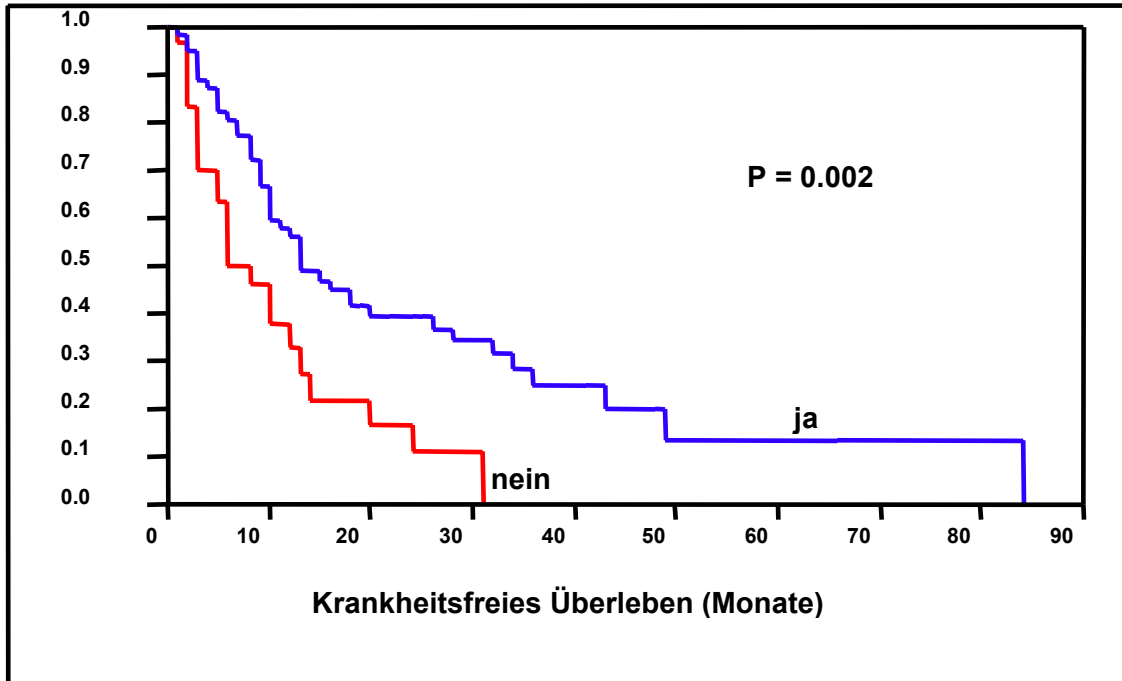
**Abb. 5.3.4** signifikanter Einfluss des Gradings auf das krankheitsfreie Überleben



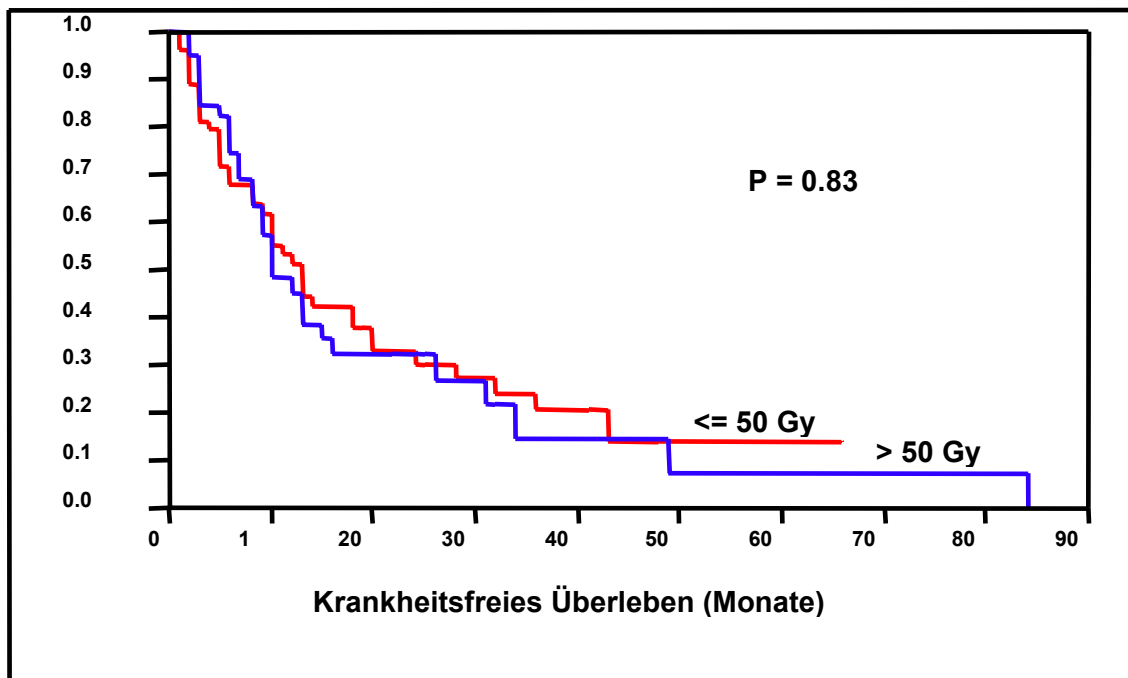
**Abb. 5.3.5** signifikanter Einfluss des AJCC Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben



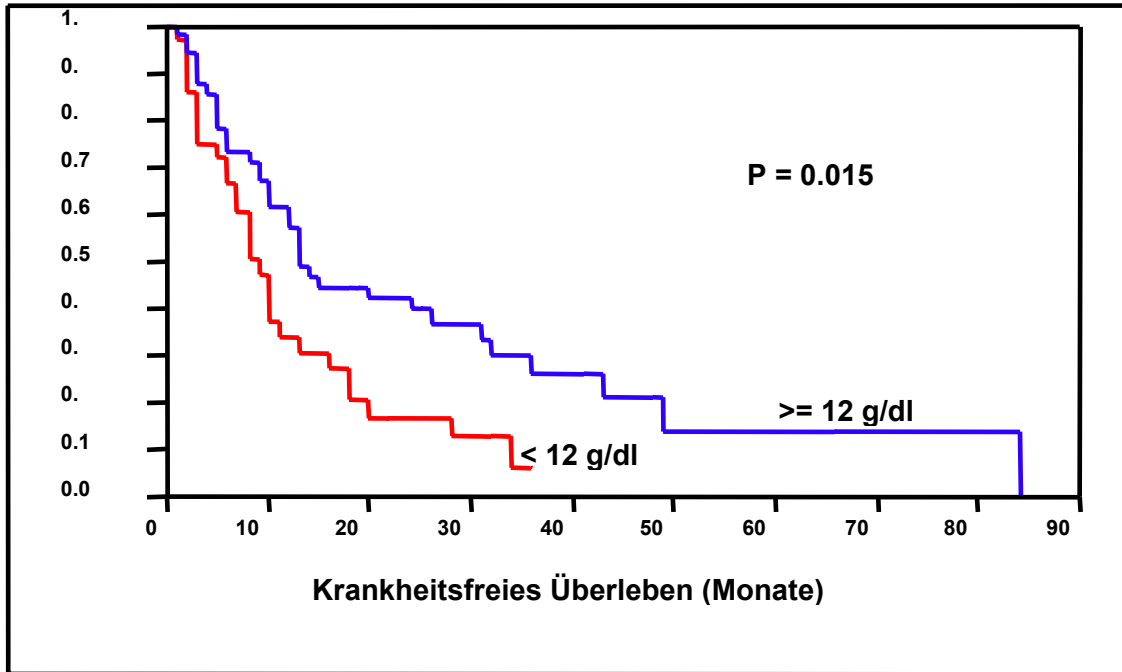
**Abb. 5.3.6** signifikanter Einfluss der Operation auf das krankheitsfreie Überleben



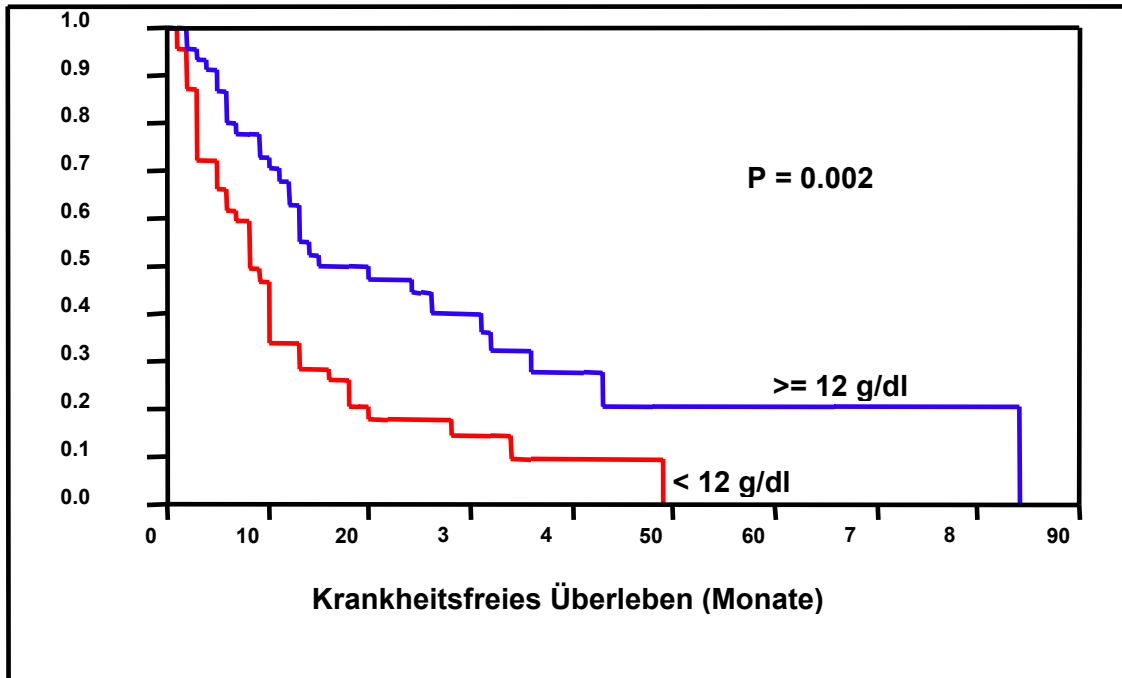
**Abb. 5.3.7** signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben



**Abb. 5.3.8** kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das krankheitsfreie Überleben



**Abb. 5.3.9** signifikanter Einfluss des Hb`s vor der RT auf das krankheitsfreie Überleben



**Abb. 5.3.10** signifikanter Einfluss des Hb`s während der RT auf das krankheitsfreie Überleben



## 5.4 Metastasenfreies Überleben

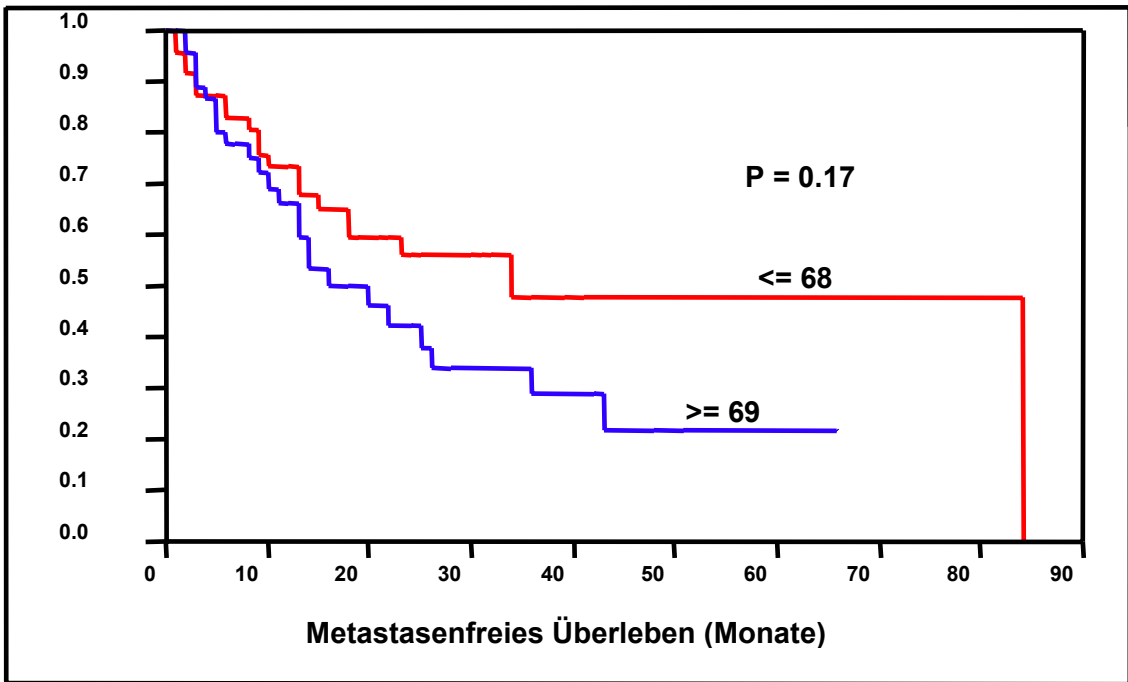
Eine längeres metastasenfreie Überleben war in der Univarianzanalyse mit dem ECOG-Status ( $p < 0.001$ ), dem AJCC-Stadium ( $p < 0.001$ ) und dem Hämoglobinwert während der RT ( $p = 0.049$ ) verbunden .

Die Ergebnisse der Univarianzanalyse hinsichtlich der metastasenfreien Überlebenszeit sind in der Tabelle 5.4 summiert und in den Abbildungen 5.4.1 bis 5.4.10 einzeln aufgeführt.

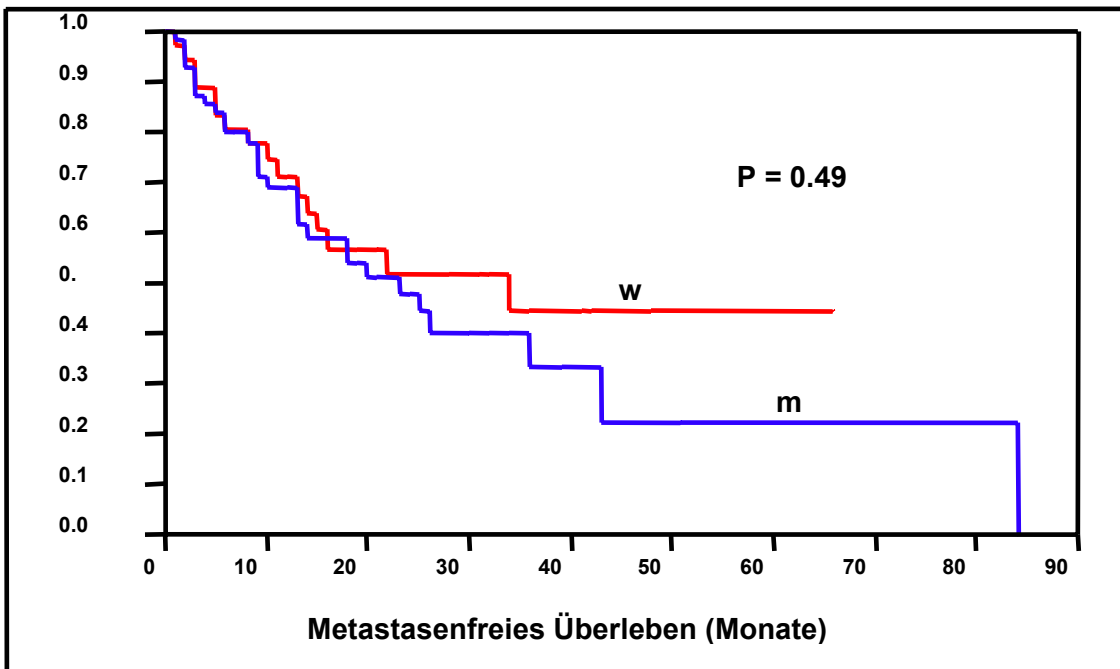
In der Multivarianzanalyse des metastasenfreien Überlebens wurden der ECOG-Status, das AJCC-Stadium, der Hämoglobinwert während der RT und der Lymphknotenstatus untersucht. Lediglich der ECOG-Status (RR: 2.81; 95 %-CI: 1.52-5.20;  $p = 0.001$ ) und das AJCC-Stadium (RR: 1.79; 95 %-CI: 1.24-2.57;  $p = 0.002$ ) waren signifikant. Ein Trend war für den Hämoglobinwert während der RT (RR: 1.84; 95 %-CI: 0.28-1.02;  $p = 0.06$ ) sichtbar. Für den Lymphknotenstatus (RR: 1.06; 95 %-CI: 0.88-1.23;  $p = 0.49$ ) bestand keine Signifikanz.

Potentielle Prognosefaktoren	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten	P
<b>Alter</b>				
≤ 68 Jahre	73	56	49	0.17
≥ 69 Jahre	66	42	29	
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	71	52	44	0.49
männlich	69	48	33	
<b>ECOG Performance Status</b>				
0-1	81	65	52	<b>&lt;0.001</b>
2-3	47	18	12	
<b>Histologischer Grad</b>				
G1-2	78	53	38	0.23
G3	50	45	45	
<b>AJCC-Stadium des Rezidivs</b>				
Stadium ≤2	90	74	54	<b>&lt;0.001</b>
Stadium 3	52	30	20	
Stadium 4	51	27	20	
<b>Operation</b>				
nein	59	39	39	0.25
ja	81	61	39	
<b>Chemotherapie</b>				
nein	65	33	22	0.19
ja	72	54	42	
<b>Bestrahlungsdosis (EQD2)</b>				
≤ 50 Gy	71	48	39	0.70
> 50 Gy	68	52	36	
<b>Hämoglobinwert vor RT</b>				
< 12 g/dl	62	37	25	0.24
≥ 12 g/dl	74	56	44	
<b>Hämoglobinwert während RT</b>				
< 12 g/dl	56	37	28	<b>0.049</b>
≥ 12 g/dl	82	60	47	

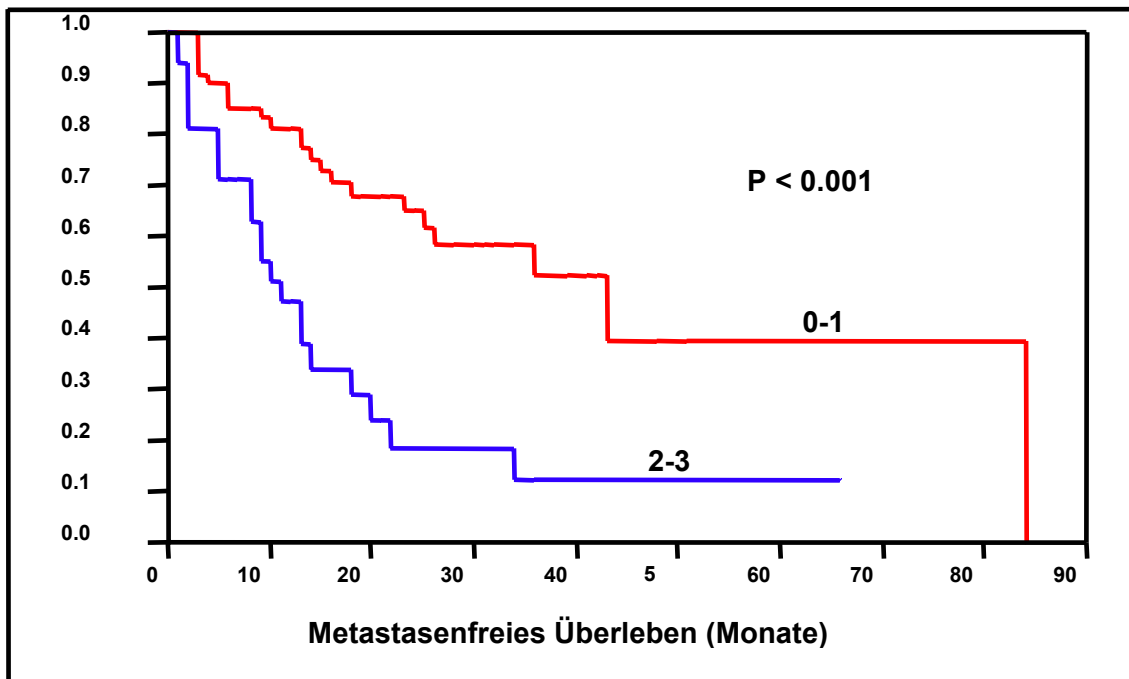
**Tabelle 5.4** Univarianzanalyse für das metastasenfremie Überleben (%)



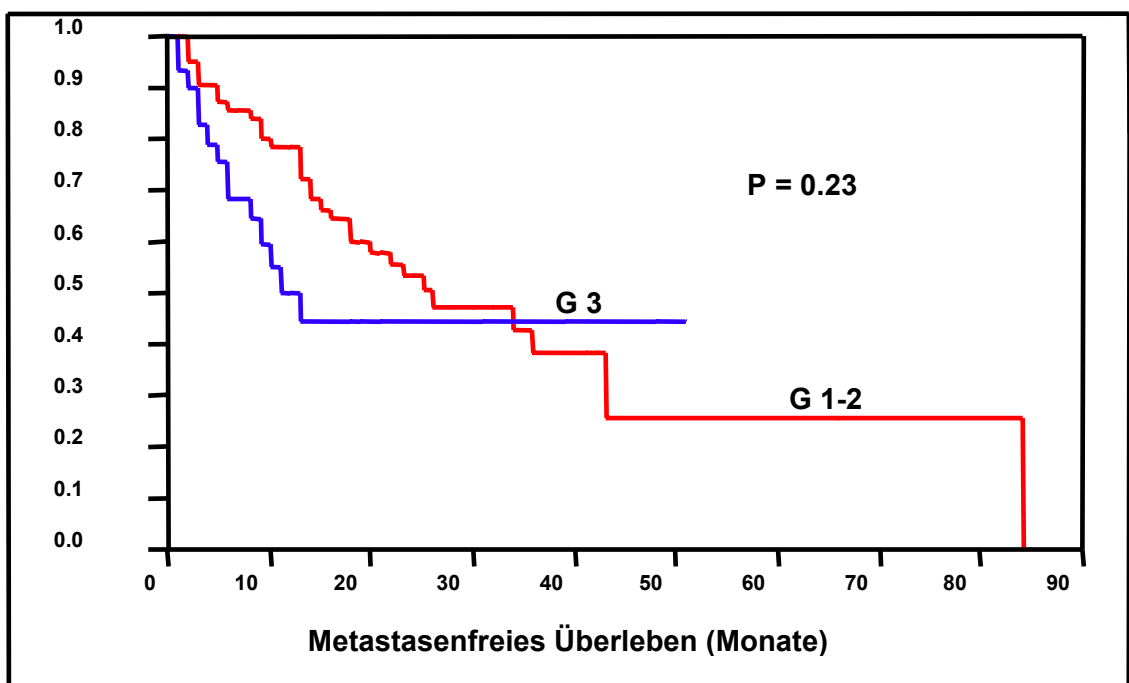
**Abb. 5.4.1** kein signifikanter Einfluss des Alters auf das metastasenfreie Überleben



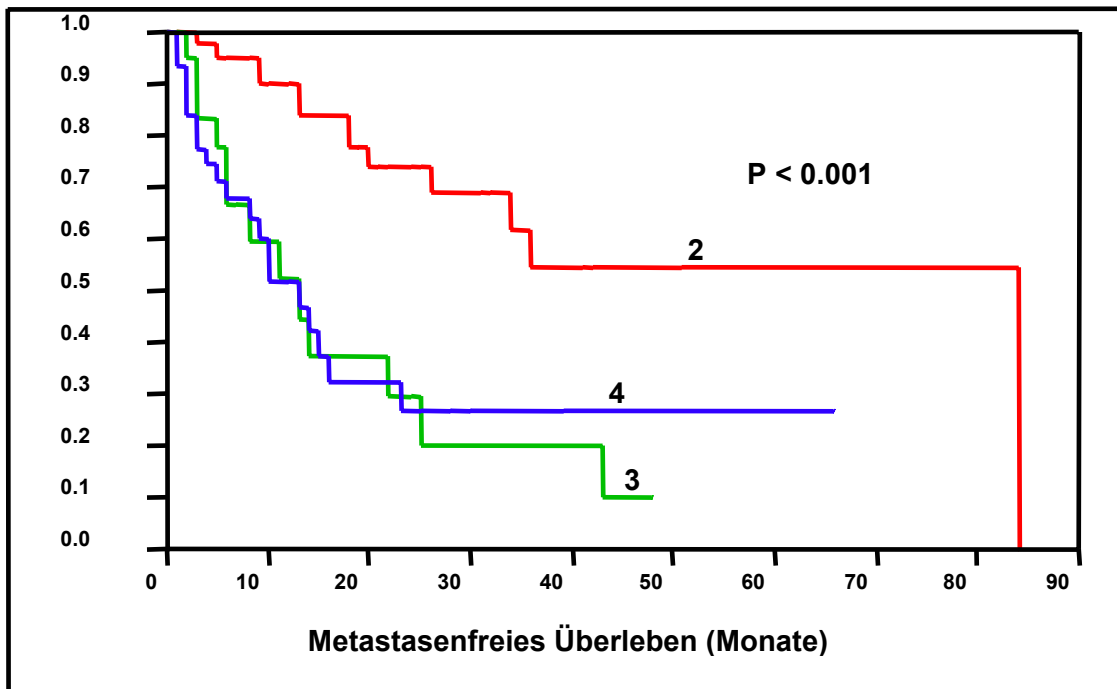
**Abb. 5.4.2** kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das metastasenfreie Überleben



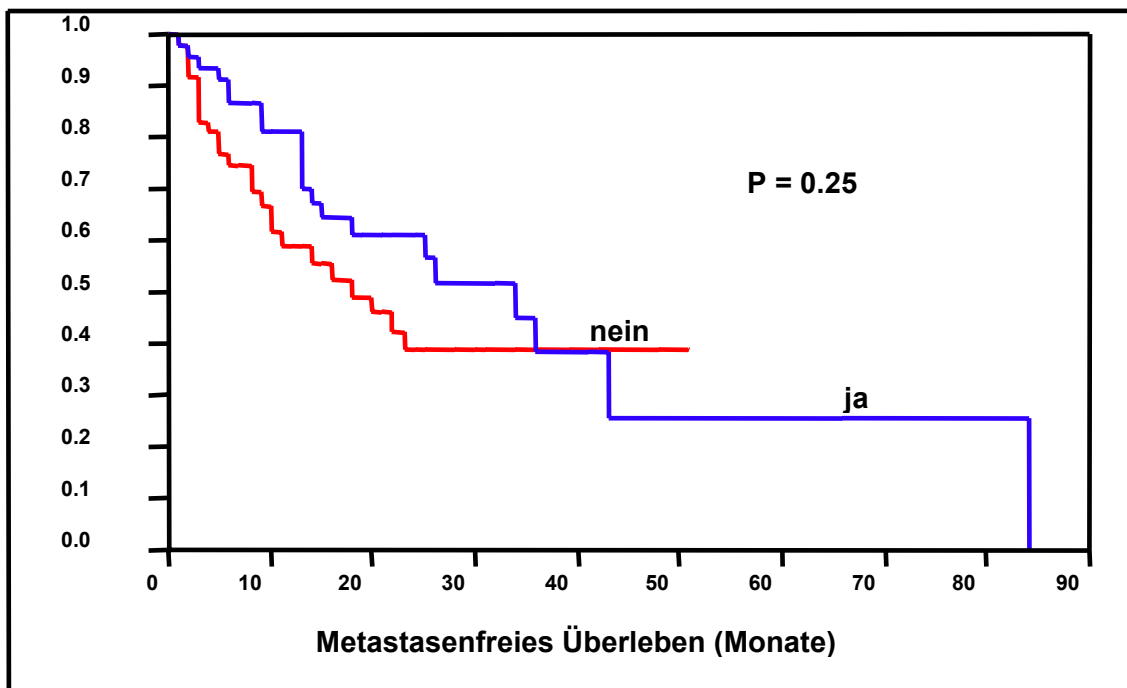
**Abb. 5.4.3** signifikanter Einfluss des ECOG Status auf das metastasenfreie Überleben



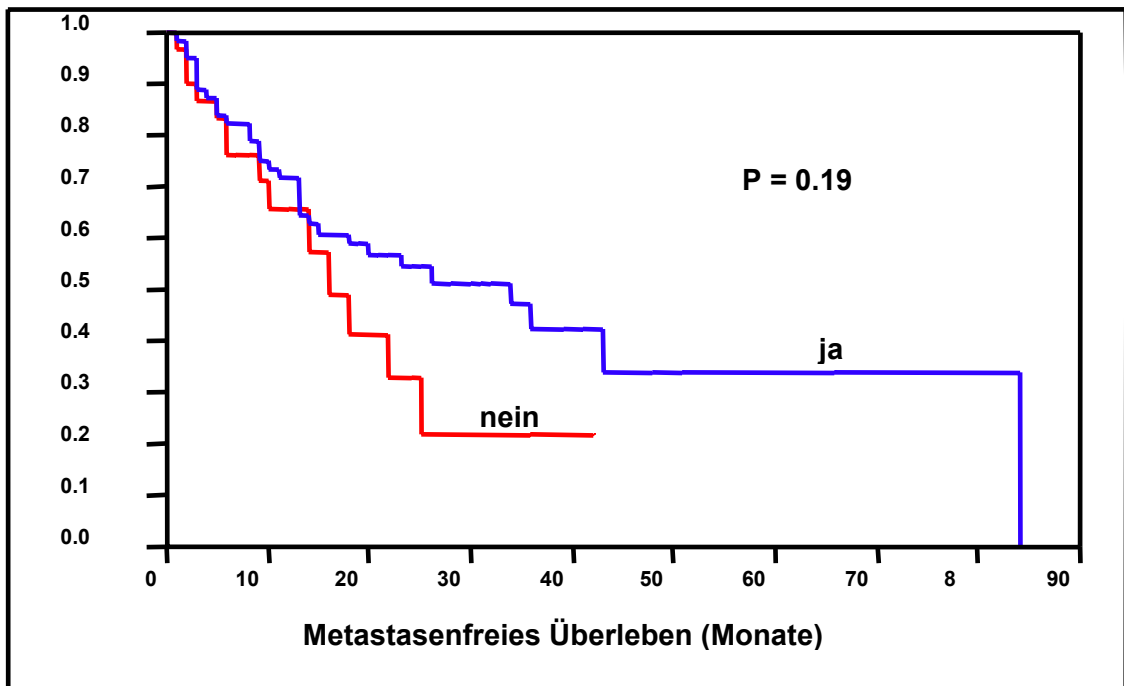
**Abb 5.4.4** kein signifikanter Einfluss des Gradings auf das metastasenfreie Überleben



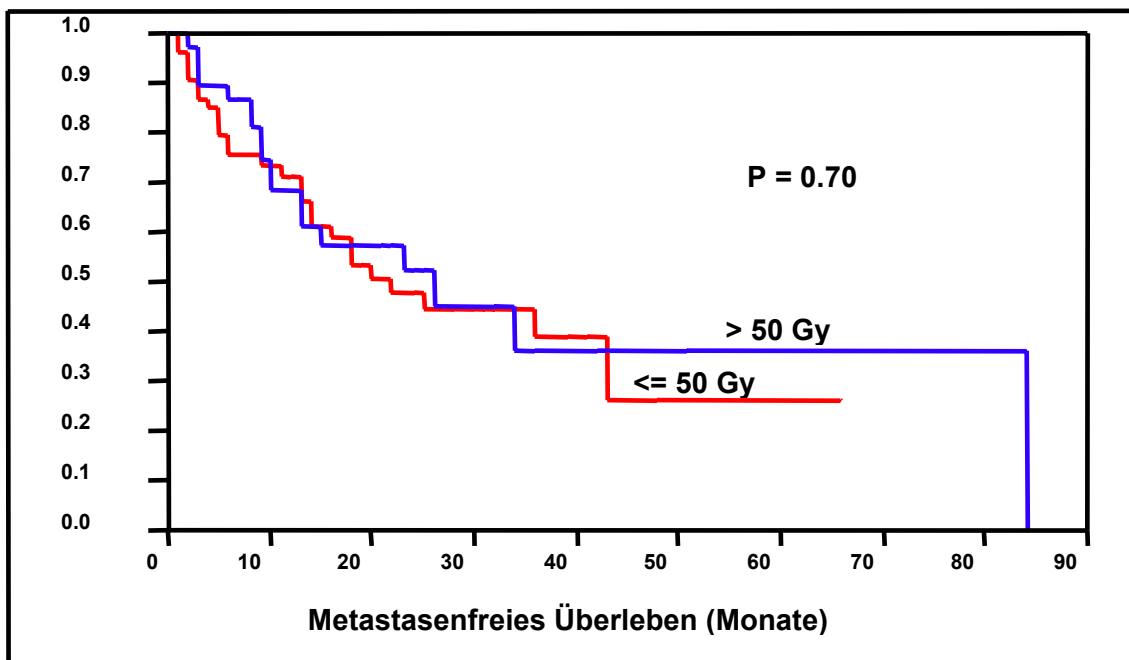
**Abb. 5.4.5** signifikanter Einfluss des AJCC Stadiums auf das metastasenfreie Überleben



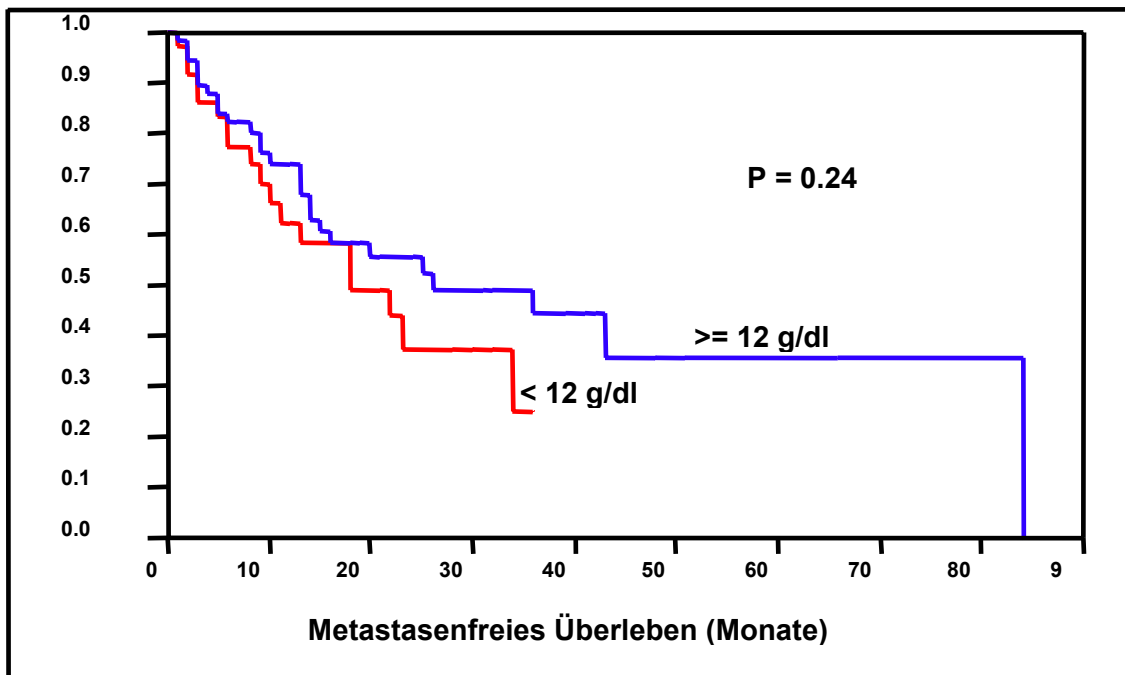
**Abb. 5.4.6** kein signifikanter Einfluss der Operation auf das metastasenfreie Überleben



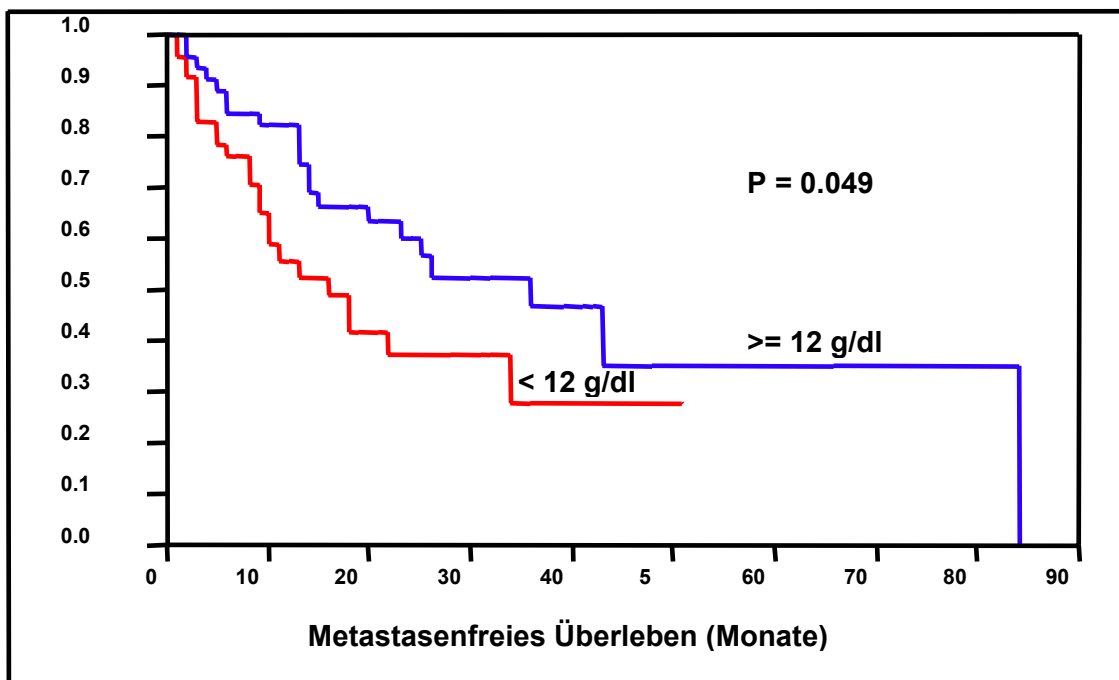
**Abb. 5.4.7** kein signifikanter Einfluss der Chemotherapie auf das metastasenfreie Überleben



**Abb. 5.4.8** kein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das metastasenfreie Überleben



**Abb. 5.4.9** kein signifikanter Einfluss des Hb`s vor der RT auf das metastasenfreie Überleben



**Abb. 5.4.10** signifikanter Einfluss des Hb`s während der RT auf das metastasenfreie Überleben

## 5.5 Subgruppenanalyse in Bezug auf den Resektionsstatus

Zum potentiellen Einfluss des Ausmaßes der Operation auf das Überleben, die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie und das metastasenfremie Überleben bei den operierten Patienten wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Der Resektionsstatus war definiert:

- R0 mikroskopisch vollständige Tumorentfernung
- R1 mikroskopisch unvollständige Tumorentfernung
- R2 makroskopisch unvollständige Tumorentfernung

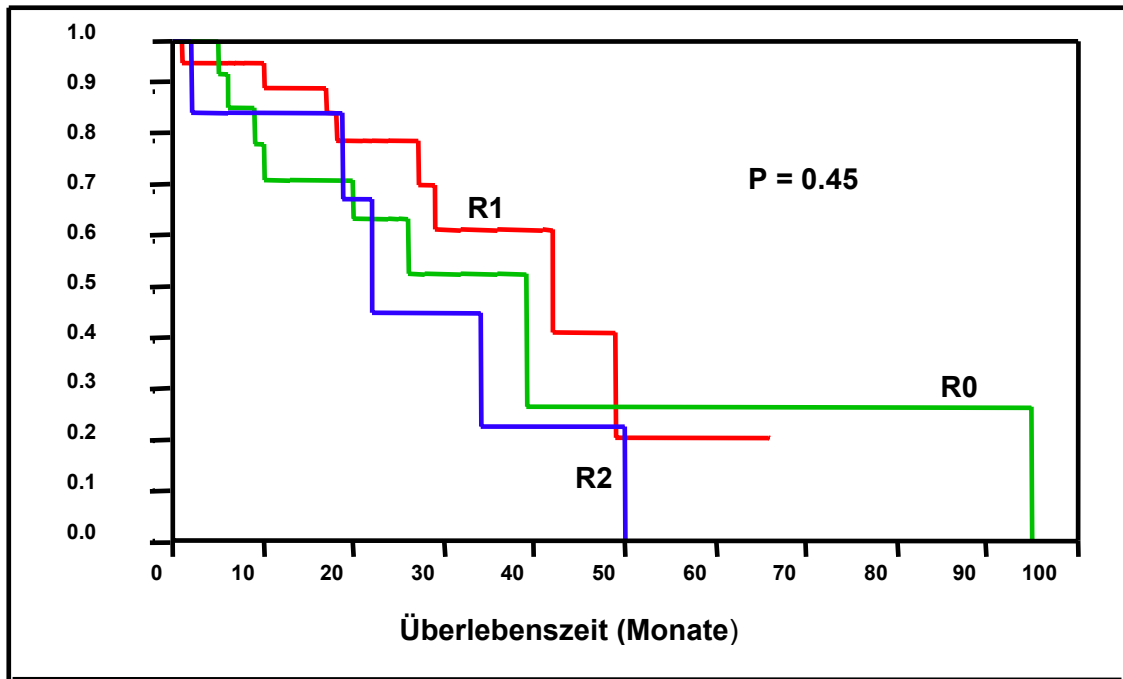
Wie Tabelle 5.5.1 zeigt, war die Überlebensrate nach 24 Monaten retrospektiv bei den R0-resezierten Patienten 80 %, bei den R1-resezierten Patienten 64 %, und 46 % bei den R2-resezierten Patienten ( $p=0,45$ ). 36 Monate überlebten entsprechend 62 %, 54 % und 23 %.

<b>Resektionsstatus</b>	<b>nach 24 Monaten</b>	<b>nach 36 Monaten</b>
R0	80	62
R1	64	54
R2	46	23

**Tabelle 5.5.1** Überlebensrate (%) in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus



Ein signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf die Überlebenszeit konnte nicht nachgewiesen werden, wie Abb. 5.5.1 verdeutlicht.



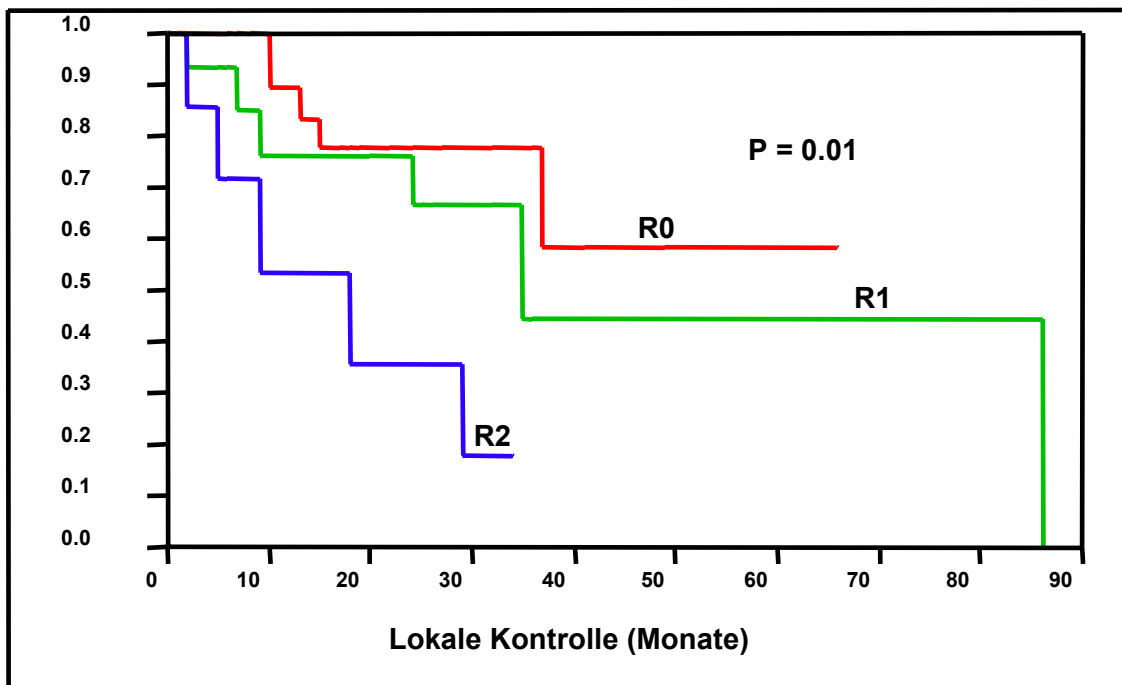
**Abb. 5.5.1** Kein signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben

Die lokale Kontrolle war retrospektiv nach 24 Monaten 78 %, 67 % und 36 % ( $p=0,011$ ) und nach 36 Monaten 78 %, 45 % und 18 %. (s. Tabelle 5.5.2)

Resektionsstatus	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten
R0	78	78
R1	67	45
R2	36	18

**Tabelle 5.5.2** Lokale Kontrolle (%) in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus

Abb. 5.5.2 verdeutlicht den signifikanten Einfluss des Resektionsstatus auf die lokale Kontrolle.



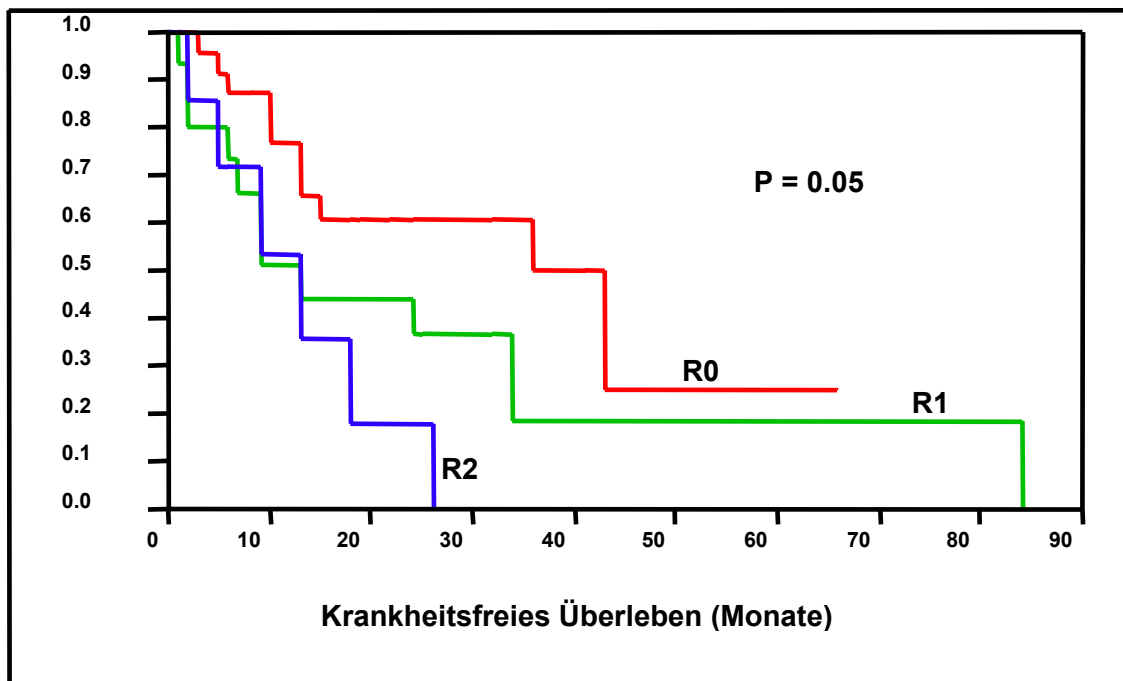
**Abb. 5.5.2** signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf die lokale Kontrolle

Tabelle 5.5.3 zeigt, dass nach 24 Monaten 60 % der R0-resezierten Patienten, 37 % der R1-resezierten Patienten und 18 % der R2-resezierten Patienten ( $p=0.047$ ) krankheitsfrei waren. Nach 36 Monaten waren es 50 %, 18 % und 0 %.

Resektionsstatus	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten
R0	60	50
R1	37	18
R2	18	0

**Tabelle 5.5.3** Krankheitsfreies Überleben (%) in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus

Der signifikante Einfluss des Resektionsstatus auf das krankheitsfreie Überleben ist in Abb. 5.5.3 veranschaulicht.



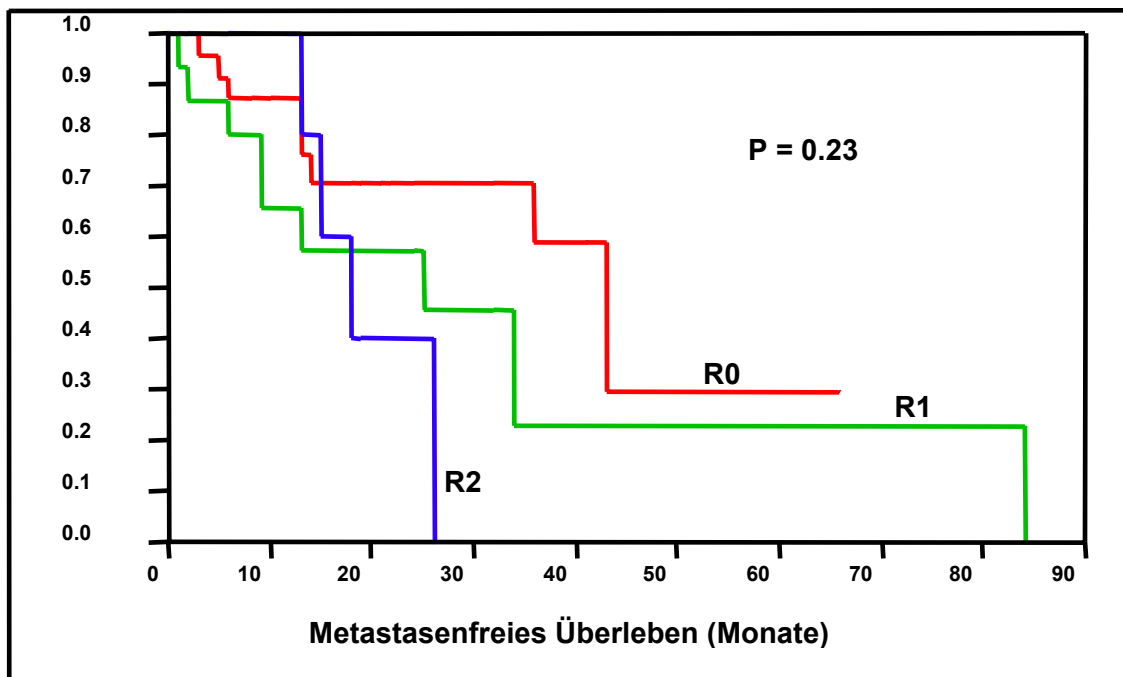
**Abb. 5.5.3** signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das krankheitsfreie Überleben

Die metastasenfreie Überlebenszeit betrug nach 24 Monaten bei den R0-resezierten Patienten 71 %, bei den R1-resezierten Patienten 57 % und bei den R2-resezierten Patienten 40 % (p=0.23). Nach 36 Monaten waren es 59 %, 23 % und 0 %.

Resektionsstatus	nach 24 Monaten	nach 36 Monaten
R0	71	59
R1	57	23
R2	40	0

**Tabelle 5.5.4** Metastasenfreies Überleben (%) in Abhängigkeit von dem Resektionsstatus

Ein signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das metastasenfreie Überleben konnte, wie Abb. 5.5.4 zeigt, nicht nachgewiesen werden.



**Abb. 5.5.4** kein signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das metastasenfreie Überleben

Zusammenfassend konnte somit für das Ausmaß der Operation eine Signifikanz für die lokale Kontrolle und das krankheitsfreies Überleben nachgewiesen werden.

Auf das Gesamtüberleben und die metastasenfreie Überlebenszeit hatte es keinen signifikanten Einfluss.

## 6. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 10 potentielle Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens, der lokalen Kontrolle, der krankheitsfreien und der metastasensfreien Überlebenszeit bei Patienten, die wegen eines Lokalrezidivs bestrahlt wurden, ausgewertet. Vor allem wurde der Einfluss der Hämoglobinwerte vor und während der Radiotherapie untersucht.

Ein prognostischer Einfluss der Hämoglobinwerte auf die Behandlungsergebnisse bei anderen Primärtumoren wie Kopf- und Halstumoren, Lungenkarzinomen, Zervixkarzinomen und Ösophaguskarzinomen wurde bereits beschrieben [13, 19, 20, 26]. Weiterhin haben radiobiologische Daten gezeigt, dass eine Hypoxie mit einer erhöhten Resistenz gegenüber Tumorzellzerstörung bei der Radiotherapie und daher mit einer schlechteren Prognose der Patienten einhergeht. Die Tumoroxygenierung kann durch verschiedene Faktoren wie Blutversorgung, Mikrozirkulation und Sauerstofftransportkapazität, repräsentiert durch den Hämoglobinwert, beeinflusst werden [4].

Der prognostische Wert des Hämoglobinswertes vor der Bestrahlung bei Rektumkarzinompatienten, insbesondere in der Situation eines Lokalrezidivs wurde bislang nicht untersucht. In der vorliegenden Studie wurden sowohl die Wertigkeit des Hämoglobins vor und während der Radiotherapie untersucht. Vaupel et al. nahmen an, dass Hämoglobinwerte zwischen 12-14 g/dl optimal für die Tumoroxygenierung seien. Es zeigte sich, dass bei Hämoglobinwerten >14 g/dl eine Verschlechterung der Tumoroxygenierung auftritt, verursacht durch einen Rückgang der Perfusion aufgrund einer Erhöhung der Blutviskosität. Bei Hämoglobinwerten <12 g/dl kann eine Verschlechterung der Tumoroxygenierung durch eine Verminderung der Sauerstoffkapazität des Blutes erklärt werden [26]. Ein Zusammenhang von Anämie und Tumoroxygenierung wurde bei Kopf-/Halstumoren bereits aufgezeigt [4].

Da nur vier Patienten in der vorliegenden Untersuchungsreihe während der Radiotherapie Hämoglobinwerte  $>14$  g/dl aufwiesen, wurden nur zwei Gruppen, Patienten mit Hämoglobinwerten zwischen  $<12$  g/dl sowie Patienten mit Hämoglobinwerten  $\geq 12$  g/dl, miteinander verglichen. Patienten mit Hämoglobinwerten  $\geq 12$  g/dl vor und während der Strahlentherapie hatten eine signifikant bessere lokale Kontrolle und krankheitsfreie Zeit als jene mit Hämoglobinwerten  $<12$  g/dl. Auch waren Hämoglobinwerte  $\geq 12$  g/dl während der Bestrahlung sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit einem längeren Überleben assoziiert, wohingegen die Hämoglobinwerte vor der Bestrahlung in der Multivarianzanalyse keine statistische Signifikanz erlangten. Hinsichtlich der metastasenfremen Zeit war der Hämoglobinwert während der Strahlentherapie lediglich in der Univarianzanalyse signifikant. In der Multivarianzanalyse konnte jedoch ein Trend zur Signifikanz erkannt werden. Der Hämoglobinwert vor der Bestrahlung war in beiden Analysen nicht signifikant.

Dementsprechend kann dem Hämoglobinwert während der Radiatio eine größere Relevanz für das Behandlungsergebnis zugeschrieben werden als dem Hämoglobinwert vor der Bestrahlung. Diese Erkenntnis unterstützt die Hypothese, dass die Tumoroxygenierung während der Radiotherapie sehr wichtig für das Behandlungsergebnis ist. Jedoch muss bei der Interpretation dieser Ergebnisse der retrospektive Charakter der Studie berücksichtigt werden.

Zusätzlich zu den Hämoglobinwerten vor und während der Radiotherapie wurden sechs weitere potentielle Prognosefaktoren untersucht.

In der bislang veröffentlichten Literatur ist wenig bekannt über die Prognosefaktoren bei der Behandlung von Patienten in der Situation eines Lokalrezidivs, insbesondere wenn diese eine Strahlentherapie erhielten.

Entsprechend der vorliegenden Studie war in der Multivarianzanalyse eine verbesserte Überlebenszeit mit einem besseren Allgemeinzustand und einem niedrigeren AJCC-Stadium assoziiert. Operation und Chemotherapie waren lediglich in der univariaten Analyse signifikant.

Die Daten für ein längeres krankheitsfreies Überleben verdeutlichten, dass der Allgemeinzustand, das AJCC Stadium und das Grading signifikant waren. Die Operation und die Chemotherapie waren lediglich in der Univarianzanalyse von Bedeutung, wobei hinsichtlich der Chemotherapie ein deutlicher Trend bestand.

Für die metastasenfrie Überlebenszeit waren sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse der ECOG-Status und das AJCC Stadium signifikant.

Eine verbesserte lokale Kontrolle war in der Univarianzanalyse mit dem Allgemeinzustand, dem AJCC Stadium, der Operation, der Verabreichung einer Chemotherapie und einem niedrigen histologischen Grading verbunden. In der Multivarianzanalyse bestätigte sich die Signifikanz für die Chemotherapie und den Einfluss des Gradings. Einen Trend für eine verbesserte lokale Kontrolle konnte für die operierten Patienten beobachtet werden.

Eine Subgruppe von operierten Patienten zeigte, dass die Patienten mit kompletter Resektion (R0) eine signifikant bessere lokale Kontrolle und ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben hatten als jene mit mikroskopischem (R1) oder makroskopischem (R2) Resttumor. Die Überlebenszeit und das metastasenfrie Überleben waren bei R0-Resektion ebenfalls verlängert, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Diese Erkenntnisse stimmen mit den vorliegenden Daten aus der Literatur überein. Der positive Effekt der Operation und des Ausmaßes der Resektion auf die Behandlungsergebnisse wurde bereits beschrieben. Tepper et al. untersuchte 500 Patienten mit lokal rezidiviertem oder fernmetastasiertem Rektumkarzinom [24]. Die Autoren wiesen eine



5-Jahresüberlebensrate von 27 % bei den operierten Patienten versus 6 % bei den nicht operierten Patienten nach. Mohiuddin et al. fanden heraus, dass eine Operation signifikant mit der Überlebenszeit der Patienten, die eine Re-Bestrahlung bei rezidivierten Rektumkarzinom erhalten hatten, verbunden ist [16]. Verschiedene Autoren haben ein verbessertes Ergebnis bei R0-Resektion im Vergleich zur R1/R2-Resektion beschrieben [1, 2, 5, 22].

Der prognostische Wert des Stadiums/des Ausmaßes des Lokalrezidivs wurde bereits für Patienten, die eine multimodale Behandlung erhalten hatten, beschrieben, ebenso für Patienten, die eine Zweitbestrahlung und Hyperthermie erhalten hatten [8, 11]. Hahnloser et al. berichteten über 3-Jahres-Überlebensraten von 54 % bei Patienten, deren Rezidiv an einer Seite des Beckens fixiert war, im Vergleich zu 38 % und 11 % bei jenen mit 2 und  $\geq 3$  Fixierungen im Becken [8].

Der Einfluss des Allgemeinzustands auf das Behandlungsergebnis wurde ebenfalls bereits beschrieben [11, 16]. Die Wirkung von 5-FU-basierter Chemotherapie bei nichtoperablen Lokalrezidiven eines Rektumkarzinoms wurden von Hu et al. in einer randomisierten Studie mit 48 Patienten untersucht. Es fanden sich verbesserte 2-Jahres-Überlebenszeiten für die Radiotherapie in Kombination mit einer intensivierten Chemotherapie mit 6 Kursen 5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX 4), verglichen mit der alleinigen Strahlentherapie (50 % versus 24 %,  $p < 0,05$ ) [9].

Berücksichtigt man die schlechte Überlebensrate von 21 % bei Patienten, die nicht am Lokalrezidiv operiert wurden, kann man die Operation, wenn sicher ausführbar, empfehlen. Diese Empfehlung stimmt mit der des Übersichtsartikels von Moriya, der 2006 veröffentlicht wurde, überein [17]. In ausgewählten Fällen mag jedoch ein multimodales Konzept mit präoperativer EBRT plus Chemotherapie, gefolgt von der Operation in Kombination mit IORT oder Brachytherapie, die bessere Option sein. Durch eine dieser speziellen Boosttechniken kann im Bereich des Lokalrezidivs eine höhere effektive Bestrahlungsdosis

sis appliziert werden, was möglicherweise eine bessere lokale Kontrolle zur Folge hat, oder die EBRT-Dosis und das Ausmaß der Operation reduzieren kann. Forscher der Mayo-Klinik berichteten über 5-Jahres-Überlebenszeiten von 20 % bei 123 Patienten, die mit Operation, EBRT und IORT behandelt wurden [7].

Diese 5-Jahres-Überlebenszeit ist ähnlich den 18 % der Patienten, die operiert und bestrahlt wurden (s. Abb. 5.1.6, S. 22). Die 3-Jahres-Überlebensrate bei unseren operierten Patienten betrug 51 % (s. Abb. 5.1.6 S. 22) verglichen mit 39 % der untersuchten Patienten der Mayo-Klinik. Da jedoch beide Studien retrospektiv sind, ist ein Vergleich der Studienergebnisse problematisch.

Die IORT kann mit signifikanten Spätschädigungen wie periphere Neuropathie und Uretherstenosen, die eine Harnleiterschienung notwendig machen, einhergehen [7].

Bei der Brachytherapie erfolgt überwiegend eine CT-gestützte perkutane Implantierung der Afterloadingschläuche, die zu Darmverletzungen und Fistelbildungen führen kann [17]. Somit sind weder die IORT noch die Brachytherapie eine Standardtherapie zur Behandlung des Lokalrezidivs eines Rektumkarzinoms.

Randomisierte Studien, die den Wert der Brachytherapie oder IORT berücksichtigen, existieren nicht [27]. Wegen der relativ geringen Lokalrezidivrate des Rektumkarzinoms ist es unwahrscheinlich, dass eine randomisierte Phase III-Studie über die Wirkung einer der beiden speziellen Boosttechniken aufgelegt wird.

Spezielle Boostbestrahlungen scheinen am sinnvollsten in Situationen, in denen die Dosis, die mit einer konventionellen perkutanen Radiatio appliziert werden kann, nicht zu einer Tumorerstörung im Tumorbett ausreicht. Die Tumordosis der externen Bestrahlung, die vom Dünndarm im Becken toleriert wird, beträgt etwa 50 Gy. Dies ist ausreichend für die adjuvante Therapie eines high risk-Tumorbettes, jedoch nicht ausreichend, um makroskopische bzw. mikroskopische Tumorreste zu zerstören [21].

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 94 Patienten mit einem nicht vorbestrahlten Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms hinsichtlich möglicher Prognosefaktoren für die vier Endpunkte Gesamtüberleben, lokale Kontrolle, krankheits- und metastasenfreies Überleben analysiert. Die untersuchten möglichen Prognosefaktoren waren das Alter, das Geschlecht und der Allgemeinzustand der Patienten, das histologische Grading, das AJCC-Stadium, die Durchführung einer Operation, die Applikation einer Chemotherapie, die Bestrahlungsdosis und die Hämoglobinwerte vor und während der Bestrahlung. Der Einfluss des Resektionsstatus wurde in einer Subgruppenanalyse analysiert

Zusammenfassend sind die Ergebnisse:

- Das Überleben ist mit dem ECOG-Status, dem AJCC-Stadium, und dem Hämoglobinwert während der Radiotherapie assoziiert.
- Die lokale Kontrolle ist mit der Chemotherapie, dem histologischen Grading, dem Hämoglobinwert vor und während der Bestrahlung und Resektionsstatus assoziiert.
- Das krankheitsfreie Überleben ist mit dem ECOG-Status, dem histologischen Grading, dem AJCC-Stadium, dem Hämoglobinwert vor und während der Bestrahlung und dem Resektionsstatus assoziiert.
- Das metastasenfreie Überleben ist mit dem ECOG-Status und dem AJCC-Stadium assoziiert.

Es ist von Bedeutung, die unabhängigen Prognosefaktoren zu kennen, um sie bei der Konzeption weiterer Studien zur Behandlung des Rezidivs eines Rektumkarzinoms einzuschließen. Die Prognose der Patienten lässt sich in Bezug auf die Endpunkte genauer bestimmen. Somit ist eine individuell besser abgestimmte Behandlung möglich.

Auch ist es von Bedeutung, den Hämoglobinwert in einem für die Tumoroxygenierung optimalen Bereich (12-14g/dl) zu halten und damit möglicherweise das Behandlungsergebnis der Strahlentherapie zu verbessern.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, et al. (2000) High-dose rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;48:219-226.
2. Bakx R, van Tinteren H, van Lanschot JJ, et al. (2004) Surgical treatment of locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*;30:857-863.
3. Barendsen GW. (1982) Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;8:1981-1997.
4. Becker A, Stadler P, Lavay RS, et al. (2000) Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;46:459-466.
5. Caricato M, Borzomati D, Ausania F, et al. (2006) Prognostic factors after surgery for locally recurrent cancer: an overview. *Eur J Surg Oncol*;32:126-132.
6. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (2002) *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> edition. New York: Springer.
7. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. (1996) Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*;39:1379-1395.
8. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. (2003) Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*;237:502-508.
9. Hu JB, Sun XN, Yang QC, et al. (2006) Three-dimensional conformal radiotherapy combined with FOLFOX 4 chemotherapy for unresectable recurrent rectal cancer. *World J Gastroenterol*;12:2610-2614.

10. Joiner MC, Van der Kogel AJ. (1997) The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG, editor. Basic clinical radiobiology. 2nd edition. New York: Oxford University Press:106-112.
11. Juffermans JHM, Hanssens PEJ, van Putten WLJ, et al. (2003) Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma. A retrospective study on palliative effect. *Cancer*;98:1759-1766.
12. Kaplan EL, Meier P. (1958) Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*;53:457-481.
13. Langendijk H, de Jong J, Wanders R, et al. (2003) The importance of pre-treatment hemoglobin level in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radical radiotherapy. *Radiother Oncol*;67:321-325.
14. Lise M, Gerard A, Nitti D, et al. (1987) Adjuvant therapy for colorectal cancer. The EORTC experience and a review of the literature. *Dis Colon Rectum*;30:847-854.
15. Miller BA, Gloeckler LA, Hankaiy WF et al. (1992) Cancer statistics review 1973-1989. Department of Health and Human Services, Bethesda/MD (Radioonkologie Bd. II, S 612).
16. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. (2003) Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer*;95:1144-1150.
17. Moriya Y. (2006) Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*;36:127-131.
18. Potter J D. (1999) Colorectal Cancer: molecules and populations. *J. Natl. Cancer Inst.* ;91,916-932.
19. Rades D, Schild SE, Bahrehand R, et al. (2005) Prognostic Factors in the Non-Surgical Treatment of Esophageal Cancer with Radiotherapy or Radiochemotherapy: The Importance of Pre-treatment Hemoglobin Levels. *Cancer*;103:1740-1746.

20. Rudat V, Dietz A, Schramm O, et al. (1999) Prognostic impact of total tumor volume and hemoglobin concentration on the outcome of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. *Radiother Oncol*;53:119-125.
21. Schild SE, Martenson J, Gunderson L, et al. (1989) Long-term survival and patterns of failure after postoperative radiation therapy for subtotally resected rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;16:459-463.
22. Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, et al. (2002) Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*;45:585-592.
23. Sobin LH, Wittekind C. (2002) *TNM: Classification of Malignant Tumours*. 6<sup>th</sup> edition. New York: Wiley-Liss.
24. Tepper JE, O'Connell M, Hollis D, et al. (2003) Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from intergroup study 0114. *J Clin Oncol*;21:3623-3628.
25. Thomas PR, Lindblad AS. (1988) Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol*;13:245-252.
26. Vaupel P, Thews O, Mayer A, et al. (2002) Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol*;178:727-731.
27. Wiggers T, Mannaerts GHH, Marinelli AWKS, et al. (2003) Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*;5:504-507.

## **9. Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. med Dirk Rades für die Überlassung des Themas. Seine Anregungen und freundliche Unterstützung waren immer sehr hilfreich und wertvoll für die Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Für die Möglichkeit aus den jeweiligen Patientenarchiven Daten für meine retrospektive Arbeit zu sammeln danke ich Prof. Dr. med Dunst, Klinik für Strahlentherapie UKSH-Lübeck, Dr. med Schultze, Klinik für Strahlentherapie, UKSH-Kiel, Dr. med. Brandenburg, strahlentherapeutische Gemeinschaftspraxis Nebenhofstraße, Lübeck und PD Dr. med Krüll, Klinik für Strahlentherapie UKE, Hamburg.

Ein weiterer Dank geht an Prof. Dr. med. Schild, Klinik für Strahlentherapie, Mayo Klinik Scottsdale, USA für die Hilfestellung bei der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit.

Ein großer Dank geht an meinen Vater und meine Mutter in memoriam, die mich immer unterstützt haben.



## **10. Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit

Prognosefaktoren bei der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms in der Rezidivsituation

unter der Leitung von:                   Herrn Prof. Dr. med. D. Rades

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Arbeit keine andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hildegard Kuhn

Hamburg, 16.03.2009