



Fakultät für Medizin

**Analyse der Ergebnisse bei Patienten mit Rektumkarzinom nach
erfolgter Radio(chemo)therapie mittels VMAT (volumetric modulated
arc therapy) -basierter oder konventioneller Bestrahlungstechnik**

Jana Katharina Ulbrich

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs
2. Priv.-Doz. Dr. Dirk Wilhelm

Die Dissertation wurde am 12.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.10.2020 angenommen.

Widmung

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.3 Anatomie.....	2
1.4 Symptome und Klinik.....	2
1.5 Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung	2
1.6 Diagnostik.....	3
1.7 Klassifikationen und pathologische Begutachtung.....	4
1.8 Therapiemöglichkeiten	6
1.8.1 Neoadjuvante Therapie	6
1.8.2 Operation.....	8
1.8.3 Adjuvante Therapie	9
1.9 Nebenwirkungen und Therapiefolgen	10
1.9.1 Strahlentherapie.....	10
1.9.2 Chemotherapie.....	11
1.9.3 Operation.....	11
1.9.4 Lebensqualität.....	11
1.10 Nachsorge	12
2 Fragestellung und Zielsetzung.....	13
3 Patienten und Methoden	14
3.1 Studiendesign	14
3.1.1 Einschlusskriterien	14
3.1.2 Datenerhebung	14
3.1.3 Nachsorge und Follow-Up	15
3.2 Therapiedurchführung	16
3.2.1 Strahlentherapie.....	16
3.2.2 Chemotherapie.....	17
3.2.3 Operation.....	18
3.3 Statistik.....	18
3.3.1 Definitionen der Endpunkte und Überlebenszeiten.....	18
3.3.2 Statistische Auswertung	20
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Patientendaten.....	21
4.1.1 Soziodemografische Daten und Tumorlokalisation.....	21
4.1.2 Tumorstaging.....	22

4.2	Therapie.....	26
4.2.1	Strahlentherapie.....	26
4.2.2	Chemotherapie.....	27
4.2.3	Operation.....	28
4.3	Akute Nebenwirkungen	29
4.4	Spättoxizitäten und -nebenwirkungen.....	35
4.5	Follow-Up.....	41
4.6	Lebensqualität (EORTC QLQ-CR29).....	44
4.6.1	Funktionale Skala.....	45
4.6.2	Symptomskala.....	49
4.6.3	Patienten mit Stoma	55
4.6.4	Patienten ohne Stoma.....	58
5	Diskussion.....	61
5.1	Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	61
5.1.1	Strahlentherapie.....	61
5.1.2	Akute Nebenwirkungen	65
5.1.3	Späte Nebenwirkungen	67
5.1.4	Follow-Up onkologischer Endpunkte.....	69
5.1.5	Lebensqualität.....	72
5.2	Methodische Aspekte	77
6	Zusammenfassung.....	78
7	Literaturverzeichnis	81
Anhang	IV
Bewertung der Akutreaktionen		IV
Fragebogen zur Lebensqualität.....		V
Danksagung		IX
Lebenslauf		X

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation des kolorektalen Karzinoms	4
Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC.....	5
Tabelle 3: Patientenmerkmale.....	22
Tabelle 4: Tumorklassifikation	24
Tabelle 5: Absolute Dosis und PTV	26
Tabelle 6: Dosis Risikoorgane.....	27
Tabelle 7: Chemo- und OP-Schemata.....	28
Tabelle 8: Akute Nebenwirkungen.....	32
Tabelle 9: Akute Nebenwirkungen, hochgradig vs. nicht-hochgradig.....	34
Tabelle 10: Langzeitnebenwirkungen	38
Tabelle 11: Langzeitnebenwirkungen, hochgradig vs. nicht hochgradig	40
Tabelle 12: Lokalrezidiv und Metastasierung	41
Tabelle 13: Funktionale Skala	47
Tabelle 14: Einzelne funktionelle Parameter.....	48
Tabelle 15: Fragebogen Symptomskala gesamt	52
Tabelle 16: Einzelne Parameter der Symptomskala.....	53
Tabelle 17: Fragebogen Symptomskala Stoma-bezogen.....	56
Tabelle 18: Fragebogen einzelne Parameter der Patienten mit Stoma.....	57
Tabelle 19: Fragebogen Symptomskala Patienten ohne Stoma	59
Tabelle 20: Fragebogen einzelne Parameter Patienten ohne Stoma.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des krankheitsfreien Überlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven	42
Abbildung 2: Darstellung des progressionsfreien Überlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven	43
Abbildung 3: Darstellung des Gesamtüberlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven	44

Abkürzungsverzeichnis

3D-Rtx	3D-Radiotherapie
5-FU	5-Fluoruracil
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Conformity Index
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume = klinisches Zielvolumen
CTX	Chemotherapie
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand
DFS	disease-free survival = krankheitsfreies Überleben
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FOBT	fäkaler okkultur Bluttest
GI	gastrointestinal
GTV	Gross Tumor Volume = Tumolvolumen
HI	Homogeneity Index
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KIS	Krankenhausinformationssystem
LARS Score	Low Anterior Resection Syndrome Score
MRT	Magnetresonanztomographie
MU	Monitor Units
OP	Operation
OS	overall survival = allgemeine Überlebenschancen
PFS	progression-free survival = progressionsfreies Überleben
PTV	Planning target volume = Planungszielvolumen
QoL	Quality of Life
TME	totale mesorektale Exzision
V.	Vena
V_{10}	Prozentsatz eines Organs, der 10 Gy Strahlung erhält
V_{20}	Prozentsatz eines Organs, der 20 Gy Strahlung erhält
V_{30}	Prozentsatz eines Organs, der 30 Gy Strahlung erhält
V_{40}	Prozentsatz eines Organs, der 40 Gy Strahlung erhält
VMAT	Volumetric modulated arc therapy
vs.	Versus
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Mit ca. 60.000 Neuerkrankungen im Jahr zählt das kolorektale Karzinom zum dritthäufigsten Karzinom des Mannes und zum zweithäufigsten der Frau, wobei es sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland darstellt (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019). Hier von ist die Hälfte der Tumoren im Rektum lokalisiert, wobei in Europa als Grenze zwischen Rektum- und Kolonkarzinom ein Abstand von 16 cm zwischen Anokutanlinie und aboralem Tumorrund (mit starrer Rektoskopie gemessen) gilt. Die Auftretenswahrscheinlichkeit hängt stark vom Alter des Patienten ab, so treten über 90 % der Tumoren erst nach dem 50. Lebensjahr auf. Die 5-Jahresüberlebensraten hängen maßgeblich vom Tumorstadium ab. Beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium I leben nach 5 Jahren noch bis zu 95 % der Patienten. Im Stadium II sind es noch bis zu 85 %, im Stadium III bis zu 55 % und im Stadium IV noch 5 %. Beeinflusst wird die Prognose auch stark durch die Qualität der Operation (Herold, 2015).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms sind unter anderem genetischen Ursprungs. Hierbei liegt ein Augenmerk auf familiären Polyposis-Syndromen, kolorektalen Karzinomen in der Familienanamnese sowie im Vorhandensein eines hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinom-Syndroms (HNPCC). Des Weiteren spielt der Lebensstil eine wichtige Rolle. Hierbei sind vor allem Adipositas, Rauchen, Alkoholkonsum sowie eine fett- und fleischreiche, ballaststoffarme Ernährung tumorbegünstigend. Außerdem gibt es diverse Krankheiten, bei denen ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome besteht, wie z.B. das Vorhandensein kolorektaler Adenome, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie das Vorhandensein weiterer Tumore. Auch das Alter von über 40 Jahren stellt einen prädisponierenden Faktor dar. Hingegen sind körperliche Aktivität, eine schnelle Stuhlpassage sowie eine ballaststoff- und gemüsereiche, fleisch- und fettarme Ernährung protektive Faktoren (Herold, 2015).

Die meisten kolorektalen Karzinome entstehen aus Adenomen (sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz in 70-80 % der Fälle), weshalb koloskopische Vorsorgeuntersuchungen von großer Bedeutung in der Prävention sind (Herold, 2015).

1.3 Anatomie

Rektum und Analkanal folgen im Dickdarm auf das Colon sigmoideum und sorgen durch ein Sphinktersystem aus glatter und quergestreifter Muskulatur sowohl für die Defäkation als auch für die Gewährleistung der Stuhlkontinenz. Das Rektum wird in Drittel eingeteilt, wobei eine Distanz von 12 - 16 cm ab Anokutanlinie, gemessen mittels starrer Rektoskopie, als oberes Drittel gewertet wird. Sechs bis weniger als 12 cm zählen zum mittleren Drittel und bis zu 6 cm von der Anokutanlinie entfernt befindet sich das untere Drittel.

Der venöse Blutabfluss erfolgt durch drei Venen. Die Vena rectalis superior drainiert in die V. mesenterica inferior und stellt somit eine Verbindung zur Portalvene dar. Sowohl die V. rectalis media als auch die V. rectalis inferior drainieren in die V. iliaca interna und somit in die untere Hohlvene. Hierdurch lässt sich die hämatogene Metastasierung, die vorwiegend in Leber und Lunge stattfindet, erklären. Lymphogen metastasiert das Rektumkarzinom je nach Tumorsitz in bis zu drei Metastasenstraßen. Bei Sitz im oberen Rektumdrittel betrifft dies die paraaortalen Lymphknoten. Im mittleren Rektumdrittel findet sich zusätzlich eine lymphogene Ausbreitung Richtung Beckenwand und im unteren Drittel noch dazu in die inguinalen Lymphknoten.

Im Rektum findet sich histologisch Zylinderepithel, was erklärt, weshalb die große Mehrheit der Rektumkarzinome Adenokarzinome sind. Spezielle histopathologische Typen sind muzinöse Adenokarzinome, Siegelringkarzinome, kleinzellige Karzinome und adenosquamöse Karzinome.

1.4 Symptome und Klinik

Beim Rektumkarzinom gibt es keine zuverlässigen Frühsymptome. Uncharakteristische Symptome sind Blutbeimengungen zum Stuhl und plötzliche Änderungen der Stuhlgewohnheiten. Außerdem kann eine B-Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Gewichtsverlust und Fieber vorliegen. Auch ein Ileus kann als Spätsymptom eines Rektumkarzinoms auftreten (Herold, 2015).

1.5 Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung

Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ empfiehlt Vorsorgeuntersuchungen für die asymptomatische Bevölkerung ab einem Alter von 50 Jahren, da die Inzidenz für kolorektale Karzinome ab diesem Alter deutlich ansteigt. Ob es auch in höherem Alter noch sinnvoll ist diese Untersuchungen durchzuführen wird kontrovers diskutiert, wobei es in Deutschland keine obere Altersbegrenzung hierfür gibt. Jedoch sollte stets das Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2017).

Zur Früherkennung gibt es verschiedene Möglichkeiten, zu denen endoskopische sowie radiologische Verfahren und Stuhltests gehören. Als Goldstandard zählt die komplette Koloskopie, die nicht nur diagnostisch sondern auch therapeutisch durch die Möglichkeit zur Polypenentfernung wirksam ist und die größte Sensitivität und Spezifität der Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen liefert. Hierbei ist eine digital-rektale Untersuchung obligat. Zeigt sich in der Koloskopie ein unauffälliger Befund wird die nächste in 10 Jahren empfohlen. Personen, die eine Koloskopie ablehnen, sollte eine Sigmoidoskopie angeboten werden. Von einer Kapsel-Koloskopie rät die S3-Leitlinie zur Früherkennung von kolorektalen Karzinomen der asymptomatischen Bevölkerung ab. Außerdem sollte bei Personen, die eine Koloskopie ablehnen jährlich ein fäkaler okkultter Bluttest (FOBT) durchgeführt werden. Radiologische Verfahren zur Darmkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Patienten werden in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Lediglich bei inkompletter Koloskopie und dem Wunsch des Patienten nach kompletter Darmbeurteilung sollte eine CT- oder MR-Kolonographie erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Für Personen, die aufgrund familiärer oder genetischer Faktoren oder vor dem Hintergrund einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen, gelten andere Empfehlungen. Bezüglich der Primärprävention werden momentan keine besonderen Maßnahmen (z.B. spezielle Essgewohnheiten oder Medikamenteneinnahmen) geraten. Insgesamt werden zur Früherkennung meist bereits in jüngerem Alter und in geringerem Zeitabstand Koloskopien, zum Teil mit speziellen genetischen, gynäkologischen und/oder endoskopischen Untersuchungen empfohlen, jedoch variiert dies je nach Risikofaktoren (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

1.6 Diagnostik

Zur Diagnostik von Rektumkarzinomen gehören laut S3-Leitlinie die digital rektale Untersuchung, eine komplette Koloskopie mit Biopsieentnahme (da in 5 % der Fälle weitere Tumore bestehen) sowie die Bestimmung des Tumormarkers CEA (carcinoembryonales Antigen). Des Weiteren sollten eine Sonographie des Abdomens und eine Röntgendiagnostik des Thorax in 2 Ebenen zur Metastasensuche erfolgen. Finden sich hier verdächtige Läsionen oder besteht schon anfangs der Verdacht auf eine Fernmetastasierung, soll eine Computertomographie (CT) des Abdomens und / oder Thorax durchgeführt werden. Außerdem sollte eine starre Rektoskopie durchgeführt werden, um den aboralen Abstand des Tumors zur Linea dentata zu messen, wovon weitere Therapieentscheidungen abhängen. Hinsichtlich des lokalen Stagings sollte bevorzugt eine Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz kommen, da diese den Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie und somit einen wichtigen prognostischen Faktor am sensitivsten nachweist. Die Erfassung des Lymphknotenstatus ist mit den aktuellen

Bildgebungsmodalitäten noch mit großer Unsicherheit behaftet. Bei Verdacht auf eine Infiltration der Nachbarorgane können gynäkologische und urologische Untersuchungen sinnvoll sein. Auch eine Sphinktermanometrie kann vereinzelt durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

1.7 Klassifikationen und pathologische Begutachtung

Rektumkarzinome werden wie die meisten Tumore nach TNM klassifiziert. Hierbei steht das T für die Tumorausdehnung, N für Lymphknotenbefall und M für Fernmetastasen. Anhand der TNM-Klassifikation werden die Tumore in UICC-Stadien eingeteilt, die für die Therapie von entscheidender Bedeutung sind (Brierley, Gospodarowicz, Wittekind, 2017).

Tabelle 1: TNM Klassifikation des kolorektalen Karzinoms

TNM	Ausdehnung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa (intraperitoneale Anteile), Infiltration des perikolischen, perirektalen Fettgewebes (sekundär retroperitoneale Anteile)
T4a	Infiltration des viszeralen Peritoneums
T4b	Infiltration anderer Organe/Strukturen
N1a	1 regionärer Lymphknoten befallen
N1b	2 oder 3 regionäre Lymphknoten
N1c	Tumorabsiedlungen, z.B. Satellitenmetastasen, in die Subserosa oder in das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Fettgewebe ohne regionären Lymphknotenbefall
N2a	4–6 regionäre Lymphknoten
N2b	≥7 regionäre Lymphknoten
M1a	Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen
M1b	Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen
M1c	Peritonealkarzinose mit oder ohne Organbefall

(Brierley et al., 2017)

Tabelle 2: Stadieneinteilung der UICC

UICC-Stadium	TNM	
0	Tis, N0, M0	
I	T1/T2, N0, M0	
II	IIa IIb IIc	T3, N0, M0 T4a, N0, M0 T4b, N0, M0
III	IIIa IIIb IIIc	T1/T2, N1, M0 oder T1, N2a, M0 T1/T2, N2b, M0 oder T2/T3, N2a, M0 oder T3/T4a, N1, M0 T3/T4a, N2b, M0 oder T4a, N2a, M0 oder T4b, N1/N2, M0
IV	IVa IVb IVc	Jedes T, jedes N, M1a Jedes T, jedes N, M1b Jedes T, jedes N, M1c

(Brierley et al., 2017)

Auch das Grading, was den Differenzierungsgrad der Tumorzellen angibt, spielt eine wichtige Rolle. Des Weiteren ist nach der Operation der Resektionsgrad von entscheidender Bedeutung. Es sollen mindestens 12 Lymphknoten entfernt und untersucht werden, um den Lymphknotenstatus beurteilen zu können (Herold, 2015; Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Außerdem hat die Invasion der mesorektalen Faszie einen Einfluss auf das onkologische Ergebnis. Son et al. zeigten, dass Patienten, die im präoperativen MRT einen Abstand von ≤ 1 mm zu dieser aufwiesen, auch signifikant häufiger einen positiven zirkumferentiellen Resektionsrand besaßen. Das 3-Jahres-Überleben der Patienten, deren mesorektale Faszie infiltriert war, war signifikant schlechter (Son et al., 2017). Weiterhin konnten Birbeck et al. eine signifikant höhere Lokalrezidivrate sowie ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben der Patienten nachweisen, die postoperativ einen Abstand vom Tumor zum CRM von ≤ 1 mm aufzeigten (Birbeck et al., 2002).

Nach neoadjuvanter Therapie wird außerdem der Regressionsgrad angegeben. Dieser wird meist nach Dworak, im Klinikum rechts der Isar allerdings oft auch nach Becker graduiert. Ersterer beschreibt das Verhältnis von Tumorgewebe zu fibrotischem Gewebe, während die Einstufung nach Becker den Prozentsatz von vitalem Tumorgewebe in Bezug zum makroskopisch identifizierbaren Tumorbett, das histologisch evaluiert wurde, setzt (Becker et al., 2003; Thies & Langer, 2013).

1.8 Therapiemöglichkeiten

Zur kurativen Therapie des Rektumkarzinoms gehören die chirurgische Resektion sowie je nach Krankheitsstadium eine Strahlen- und/oder Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Van Gijn et al. konnten darlegen, dass eine präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy gefolgt von einer totalen mesorektalen Exzision im Vergleich zur alleinigen Operation bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen auch nach 10 Jahren Beobachtungsdauer noch eine signifikante Minderung der lokalen Rezidivrate bewirkte ($p < 0,0001$), jedoch ohne einen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (van Gijn et al., 2011).

1.8.1 Neoadjuvante Therapie

Die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie, also einer Radio- oder Radiochemotherapie vor der Operation, hängt beim Rektumkarzinom vom UICC-Stadium ab. Im Stadium I wird sie nicht empfohlen, in den Stadien II und III ist sie indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Bereits 1997 konnte im „Swedish Rectal Cancer Trial“ für präoperativ bestrahlte Patienten sowohl ein signifikant besseres 5-Jahres Gesamtüberleben ($p = 0,004$) als auch eine geringere Lokalrezidivrate ($p < 0,001$) gezeigt werden (Swedish Rectal Cancer Trial, 1997). Letzteres konnte die „Dutch Colorectal Cancer Group“ für die 2-Jahres Auftretenswahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven bestätigen ($p < 0,001$) (Kapiteijn et al., 2001). Sauer et al. zeigten im deutschen „CAO/ARO/AIO-94 randomised phase 3 trial“ im Jahre 2004, dass die lokale Kontrolle nach 5 Jahren durch eine präoperative Radiochemotherapie signifikant besser als durch eine postoperative ($p = 0,006$) und sowohl die akuten, als auch die späten hochgradigen Nebenwirkungen im neoadjuvanten Therapiekonzept signifikant geringer waren ($p = 0,001$ und $p = 0,01$) (R Sauer et al., 2004). Auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren, war die statistisch signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle der neoadjuvant behandelten Patienten noch nachzuweisen, wobei sich dies jedoch nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte (R. Sauer et al., 2012). Bei cT1/2 Karzinomen, bei denen der Lymphknotenstatus fraglich ist, kann auch ein primär chirurgisches Vorgehen mit eventuell adjuvanter Radiochemotherapie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Das onkologische Vorgehen bei Tumoren des oberen Rektumdrittels wird noch kontrovers diskutiert. Laut S3-Leitlinie sollen diese, sofern keine Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv vorliegen, mit einer primären Operation und adjuvant wie Kolonkarzinome behandelt werden. Als Risikofaktoren werden hier zum Beispiel ein durch bildgebende Verfahren gesicherter ausgehnter Lymphknotenbefall, das Tumorstadium T4 und ein mittels MRT positiv eingeschätzter zirkumferentieller Resektionsrand gesehen. Beim Vorliegen dieser, kann eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie wie bei den Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels vorgenommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Bei fortgeschrittenen Tumoren kommen als neoadjuvante Therapie sowohl eine Radiochemotherapie als auch eine Kurzzeitstrahlentherapie in Betracht. Bei T4-Tumoren, ungenügendem Abstand zur mesorektalen Faszie ($< 1-2$ mm) oder erwünschtem Sphinktererhalt bei tief liegenden Tumoren, soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Letztere soll laut Leitlinie eine 5-FU-Monochemotherapie als Infusion oder orales Capecitabin enthalten (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). So konnten z.B. Rödel et al. als Erweiterung des deutschen „CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trials“ bei der Hinzunahme von Oxaliplatin zum normalen Schema mit 5-FU eine höhere Rate an pathologischen Complete Responses sehen ($p = 0,038$) (Rödel et al., 2012).

Die Strahlentherapieschemata sehen wie folgt aus: Eine Kurzzeitradiotherapie besteht aus einer Gesamtdosis von 25 Gy, bei der an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Einzeldosis von 5 Gy appliziert wird. Bei der konventionellen Form erhalten die Patienten eine Gesamtdosis von 45 bis 50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy, d.h. insgesamt in 25 - 28 Fraktionen. Die Operation folgt bei letzterer in der Regel 6 - 10 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, während sie sich beim Kurzzeitschema entweder unmittelbar (innerhalb von 10 Tagen) oder verzögert anschließt (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Ngan et al. konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Schemata bezogen auf Lokalrezidivraten, Fernmetastasierung, Gesamtüberleben und Langzeitnebenwirkungen nach 5 Jahren feststellen (Ngan et al., 2012). Wird ein Downsizing des Tumors angestrebt, kann die Kurzzeitbestrahlung auch mit einem längeren Intervall bis zur Operation (bis zu 12 Wochen) verabreicht werden (Bujko et al., 2016; Pettersson et al., 2015). Bei Erlandsson et al. zeigten sich weniger postoperative Komplikationen, wenn die Operation, die sich auf das kurze Bestrahlungsschema anschloss, erst nach 4 - 8 Wochen anstatt nach einer durchgeführt wurde ($p = 0,001$) (Erlandsson et al., 2017).

Die Zielvolumina werden standardisiert anhand der ICRU-Reporte 50, 62, 83 definiert. Das GTV beschreibt das „Gross Tumor Volume“, was für den bildgebend sicht- und / oder tastbaren makroskopischen Tumoranteil steht. Das CTV („clinical target volume“) enthält das GTV plus einen umgebenden Risikobereich, in dem makroskopisch keine Tumorzellen sichtbar sind, diese jedoch anhand klinischer Erfahrung erwartet werden, da es die Bereiche einschließt, in denen Rezidive gehäuft auftreten. Ein geometrisches Volumen stellt das PTV („planning target volume“) dar, welches das CTV und einen es umgebenden Sicherheitsaum beinhaltet, was dem Ausgleich von Ungenauigkeiten hinsichtlich der Lagerung des Patienten oder der unterschiedlichen Blasen- und Darmfüllungen dient und daher der Gewährleistung der Dosisabdeckung des CTV (Burnet, Noble, Paul, Whitfield, Delorme, 2018).

Die Strahlentherapie kann beim Rektumkarzinom mit verschiedenen Techniken durchgeführt werden. Hierzu gehören die konventionelle 3D-Radiotherapie (3D-Rtx), die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und die Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). Die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine statische Bestrahlungsform, bei der der Radioonkologe nach Anfertigung eines Planungs-CT's die Zielvolumina sowie die Risikoorgane definiert. Das Bestrahlungsfeld wird dann durch verschiedene Einstrahlrichtungen des Linearbeschleunigers – meistens 4 – individuell angepasst und mittels Kollimatoren konformal. Bei der IMRT werden verschiedene Einstrahlrichtungen und unterschiedliche Intensitäten während der Bestrahlung verwendet, wobei die Feldformung durch prozessgesteuerte Lamellenkollimatoren erfolgt. Dadurch gelingt eine gute Anpassung der Dosisverteilung an das dreidimensionale Zielvolumen des Tumors und die Möglichkeit der besseren Schonung der Risikoorgane (Arbea, Ramos, Martinez-Monge, Moreno, Aristu, 2010; Fogliata et al., 2015; Gong et al., 2013; Samuelian et al., 2012; Zhang et al., 2015). Die VMAT ist eine Bestrahlungstechnik, die am Klinikum rechts der Isar seit 2010 etabliert ist und eine Erweiterung der Intensitäts-modulierten Radiotherapie (IMRT) darstellt (Infusino, 2015). Sie vereint die Vorteile der IMRT hinsichtlich der guten Dosisverteilungen und der Risikoorganschonung mit den Vorteilen der konventionellen Strahlentherapie hinsichtlich der kürzeren Bestrahlungszeit (Cilla et al., 2014). Der Linearbeschleuniger dreht sich während der Bestrahlungssitzung – im Kollektiv dieser Studie mit 2 oder 3 Arcs – wodurch alle Richtungen der Einstrahlung möglich sind und die einzelnen Sitzungen schneller von statten gehen als bei der gewöhnlichen IMRT.

1.8.2 Operation

Bei der chirurgischen Behandlung von Rektumkarzinomen ist zu beachten, dass es meist nicht ausreicht den Primärtumor vollständig zu reseziieren, sondern dass zusätzlich das regionäre Lymphabflussgebiet mit entfernt werden muss, was durch eine partielle oder totale mesorektale Exzision erreicht werden kann. Als operativ gleichwertige Verfahren sind laut aktueller S3-Leitlinie die (tiefe) anteriore Rektumresektion, die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) und die intersphinktere Rektumresektion anzusehen. Hinsichtlich der späteren Lebensqualität ist laut Leitlinie – wenn möglich – ein kontinenserhaltendes chirurgisches Verfahren zu wählen (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Laut How et al. sollte die abdominoperineale Exzision in Hinblick auf die Lebensqualität jedoch nicht als minderwertig im Vergleich zur tiefen anterioren Resektion gesehen werden (How et al., 2012). Auch Marijnen et al. fanden ähnliche Auswirkungen der zwei OP-Verfahren auf die Lebensqualität ihrer Patienten (Marijnen et al., 2005).

Bei hochsitzenden Tumoren wird eine kontinenserhaltende anteriore Rektumresektion mit Resektion des zugehörigen Mesorektums und 5 cm Sicherheitsabstand nach aboral empfohlen. Der Schließmuskel bleibt hierbei erhalten und eine End-zu-End Anastomose wird hergestellt.

Bei mittleren Rektumkarzinomen wird das gesamte Mesorektum bis zur Puborektalschlinge komplett entfernt (= totale mesorektale Resektion, TME), wobei meist noch die Formation einer tiefen koloanalen End-zu-End Anastomose möglich ist (Müller, 2017). Bei der radikalchirurgischen Therapie sowohl der hochsitzenden als auch der mittleren Rektumkarzinome sollte ein vorübergehendes protektives Stoma angelegt werden, wobei das Ileostoma und das Klostoma als gleichwertig anzusehen sind (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Bei ausgedehnten tiefsitzenden Tumoren (< 2 cm Abstand zur Anokutanlinie) wird eine Rektumamputation durchgeführt, auch abdominoperineale Rektumextirpation (APR) genannt. Hierbei kann die Kontinenz des Patienten nicht erhalten werden, sodass ein permanenter künstlicher Darmausgang nötig wird und der aborale Schenkel blind endend verschlossen wird (Müller, 2017).

Ein lokales Operationsverfahren kommt beim Rektumkarzinom nur bei pT1 Tumoren infrage, die einen Durchmesser von maximal 3 cm, keine Lymphgefäßinvasion und eine gute oder mäßige Differenzierung aufweisen, sofern es vollständig (R0) entfernt werden kann. Im Vergleich zur radikalen Resektion ist ein lokales Vorgehen mit einer höheren Lokalrezidivwahrscheinlichkeit behaftet (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Liegen resektable Leber- oder Lungenmetastasen vor, können diese bei ausgewählten Patienten mit kurativer Zielsetzung entfernt werden.

1.8.3 Adjuvante Therapie

Auch in Hinblick auf die Empfehlungen zu einer Adjuvanz ist die jeweilige Therapie-Empfehlung stadienabhängig.

Ist der Operation keine neoadjuvante Radio(chemo)therapie vorangegangen, so besteht im UICC-Stadium I nach einer standardmäßigen R0-Resektion auch keine Indikation zu einer adjuvanten Therapie. Patienten, die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidivs zeigen, sollen eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

In der älteren Version der Leitlinie (2014) hieß es, dass bei Patienten, die bereits eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten, eine adjuvante Chemotherapie ohne Rücksicht auf das postoperative Tumorstadium indiziert war, die als 5-FU-Monotherapie oder als Kombination aus 5-FU/Folinsäure durchgeführt werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2014). Allerdings gibt die aktualisierte Leitlinie aufgrund der aktuellen Datenlage keine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvant erfolgter Radiochemotherapie mehr. Für letztere spricht laut Leitlinie, dass sie eine gut etablierte Behandlungsmodalität darstellt. Anhand der

vorhandenen Daten wäre Capecitabin oder infusionales 5-FU zu bevorzugen und die Verwendung von Oxaliplatin in einer multidisziplinären Tumorkonferenz zu diskutieren (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

1.9 Nebenwirkungen und Therapiefolgen

1.9.1 Strahlentherapie

Durch eine Strahlentherapie können wie bei jeder anderen Therapie sowohl akute als auch Langzeitnebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen treten individuell in unterschiedlichen Ausprägungen auf und hängen unter anderem von der Größe des Bestrahlungsvolumens und der Höhe der applizierten Dosis ab. Beim Rektumkarzinom sind insbesondere der Darm, die Harnblase und die Hüftköpfe als Risikoorgane im Strahlenfeld. Dröge et al. konnten bereits bei mit VMAT behandelten Patienten weniger hochgradige akute sowie langfristige Nebenwirkungen als bei konventionell Bestrahlten nachweisen (Droge et al., 2015). Als Akutreaktionen werden alle Erscheinungen bezeichnet, die während und innerhalb der ersten drei Monate nach Strahlentherapieabschluss auftreten. Bei einer Bestrahlung im Beckenbereich kann es zur Reizung der Haut und des Subkutangewebes kommen, der Darm kann sowohl mit Durchfall als auch mit Obstipation reagieren, wobei letztere im schlimmsten Fall bis zum Ileus führt. Außerdem kann es zur Stuhlinkontinenz kommen, die Konsistenz des Stuhls kann sich ändern und Beimengungen wie Schleim oder Blut können auftreten. Bauchschmerzen und intestinale Fisteln sind ebenfalls möglich. Des Weiteren können Nebenwirkungen wie eine gesteigerte Miktionsfrequenz, Harninkontinenz oder Harnverhalt, Dysurie und Hämaturie vorkommen. Daneben kann es zu Nebenwirkungen im Bereich der Geschlechtsorgane kommen. So können sich bei Frauen vaginale Beschwerden wie Juckreiz, Ausfluss, Brennen, Blutungen und/oder Schmerzen zeigen, während es bei Männern zu Potenzstörungen kommen kann.

Die Langzeitfolgen einer Strahlentherapie sind ähnlich der akuten Nebenwirkungen. Unter anderem können bleibende Veränderungen der Haut und des Subkutangewebes im Bestrahlungsfeld gefunden werden. So kann es zu bleibendem Haarverlust, Änderungen der Pigmentierung, Teleangiektasien, Atrophien und Ulzera kommen. Auch Proktitiden, Änderungen der Stuhlfrequenz mit Durchfällen oder Obstipation, Bauchkrämpfe und Schleim- oder Blutabgang beim Stuhlgang können auftreten. Im schlechtesten Fall können sich hier Nekrosen, Perforationen oder Fisteln bilden. Auch die Blase kann verschiedene Langzeitnebenwirkungen durch die Bestrahlung wie eine Änderung der Miktionsfrequenz, Harninkontinenz, Harnverhalt, Blutbeimischung sowie Schmerzen beim Wasserlassen erleiden. Außerdem kann es zu einer Schrumpf- oder Senkblase kommen und es können vermehrt Blasenentzündungen auftreten. An den Knochen kann es zu einer reduzierten Dichte, Schmerzen, Sklerosierungen, und im

schlechtesten Fall zu Nekrosen und Frakturen kommen. Auch die Gelenke können mit Veränderungen wie Versteifungen und Einschränkungen des Bewegungsausmaßes sowie Schmerzen reagieren.

1.9.2 Chemotherapie

Zytostatika besitzen eine zellschädigende Wirkung, die nicht nur auf die Tumorzellen gerichtet ist, sondern sich auf alle Zellen des Körpers auswirken kann. Hierbei sind besonders sich schnell teilende Zellen wie Blut-, Schleimhaut- und Haarzellen betroffen, was erklärt, dass die verschiedenen Chemotherapeutika zum Teil sehr ähnliche Nebenwirkungen haben. So kommt es gehäuft zu Blutbildungsstörungen, Schleimhautentzündungen, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue (Ermüdungssyndrom). Während einer Chemotherapie werden deshalb regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt und supportive Maßnahmen eingeleitet, wie z.B. die Gabe von Medikamenten gegen Übelkeit.

1.9.3 Operation

Wie bei allen Operationen bestehen auch bei Operationen des Enddarmes gewisse Risiken, die durch etwaige Begleiterkrankungen z.B. des Herzens oder der Lunge erhöht werden und die durch eine ordentliche OP- und Anästhesieaufklärung und -Vorbereitung minimiert werden sollen. Beispielsweise ist nach einer OP durch postoperative Bettlägerigkeit mit einer erhöhten Thrombose- und Emboliegefahr zu rechnen, was durch Frühmobilisation, Tragen von Kompressionsstrümpfen und das Verabreichen von Heparinspritzen zu vermeiden versucht wird.

Als Komplikationen einer Operation können Blutungen, Schmerzen und Wundinfektionen auftreten. Diese sind meist eher in zeitlich kurzem Abstand zur OP, können aber auch nach einer längeren Zeit auftreten oder v.a. beim Thema Schmerzen zu chronischen Beschwerden werden. Des Weiteren kann es zu einer Anastomoseninsuffizienz kommen, was eine Undichtigkeit der zwei aneinander genähten Darmenden beschreibt und meist durch eine Minderdurchblutung in diesem Bereich verursacht wird. Auch ein paralytischer Ileus, der eine Darmlähmung darstellt, ist eine mögliche Komplikation. Eher auf längere Sicht kann es zu Änderungen der Stuhlgewohnheiten, wie vermehrtem Stuhldrang und Stuhlinkontinenz kommen. Verwachsungen im Operationsgebiet können zu einem Darmverschluss, dem Bridenileus, führen. Bei Nervenverletzungen können Blasenentleerungsstörungen sowie Störungen der Sexualfunktion auftreten.

1.9.4 Lebensqualität

Neben den körperlichen Nebenwirkungen sollten bei einer Krebserkrankung auch immer die psychischen und seelischen Umstände, sowie die neue soziale Situation der Patienten be-

rücksichtigt werden. Hieraus ergibt sich die vom Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität. Zu deren Erfassung kann sowohl nach dem generell körperlichen sowie krankheitsbezogenen körperlichen und psychisch-seelischen Zustand des Patienten gefragt werden.

Um den Patienten eine optimale und ganzheitliche Therapie anbieten zu können, besteht die Möglichkeit, dass Depressionen und ähnliche Zustände während und nach Therapie von psychoonkologischer Seite mitbetreut werden. So gibt es in einigen Einrichtungen, wie auch am Klinikum rechts der Isar, eine psychoonkologische Betreuung sofern der Patient dies wünscht. Außerdem können Medikamente zur psychischen Unterstützung verabreicht werden.

1.10 Nachsorge

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach kurativer Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder einen Zweitumor. Deshalb sollte die Nachsorge mindestens fünf Jahre dauern. Danach ist eine jährliche Kontrolle in der radioonkologischen Ambulanz möglich. Ziel der Nachsorge ist ihr früher Nachweis eines Rezidivs sowie das Erkennen und Behandeln therapiebedingter Nebenwirkungen. Außerdem soll die Nachsorge dazu führen, dass der Patient sich gut aufgehoben fühlt, was seine Lebensqualität verbessern soll (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Die S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome empfiehlt stadienabhängig verschiedene Nachsorgeintervalle und -untersuchungen. Im UICC Stadium II und III sollen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, wenn sich therapeutische Konsequenzen ableiten lassen, während im Stadium I nach einer R0-Resektion lediglich die koloskopische Nachsorge empfohlen wird. Grundsätzlich gehören eine Anamneseerhebung sowie die körperliche Untersuchung zu jeder Nachsorge. Des Weiteren können eine CEA-Bestimmung, Abdomensonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie und endoskopische Verfahren wie die Kolo-, Sigmoido- bzw. Rektoskopie notwendig sein. Außerdem kann z.B. eine Endosonographie bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv indiziert sein (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017). Welche Untersuchungen durchgeführt werden hängt auch von der Fachrichtung des nachsorgenden Arztes ab, so werden in der radioonkologischen Nachsorge z.B. keine Tumormarker bestimmt. Welche Untersuchungen in vorliegender Studie wann durchgeführt wurden, sind im Material- und Methodenteil beschrieben.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Da sich durch neue Therapiemöglichkeiten das Überleben von Krebspatienten verlängert, werden zunehmend Aspekte der Langzeittoxizität und Lebensqualität wichtiger.

Durch neuere Bestrahlungstechniken wie die IMRT und die VMAT wird das den Tumor umgebende gesunde Gewebe besser geschont werden, wodurch man sich erhofft, weniger akute und chronische Nebenwirkungen und konsekutiv eine bessere Lebensqualität, bei gleich guter oder besserer Tumorkontrolle zu erreichen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die VMAT als neue Therapiemöglichkeit bei der Bestrahlung von Rektumkarzinompatienten mit der etablierten konventionellen Radiotherapie zu vergleichen. Bei dieser retrospektiven Auswertung werden sowohl dosimetrische Parameter als auch Nebenwirkungen, Lebensqualität der Patienten nach Therapie und das onkologische Outcome verglichen werden.

Am Ende sollen die Ergebnisse mit der aktuellen Literatur verglichen werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die zwischen 2007 und 2014 bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom in der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar mittels neoadjuvanter Radio(chemo)therapie folgend einem Langzeitschema behandelt wurden und deren Diagnose histologisch durch Probengewinnung bei starrer Rektoskopie oder im Rahmen einer Koloskopie gesichert wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sie alle die Strahlentherapie abgeschlossen hatten und anschließend operiert wurden. Alle bis auf einen Patienten bekamen simultan zur Strahlentherapie eine Chemotherapie. Im Zeitraum von 2010 bis 2014 waren dies 48 VMAT-Patienten und zwischen 2007 und 2014 weitere 37 Patienten, die mit konventioneller 3D-Radiotherapie bestrahlt wurden und die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten.

3.1.2 Datenerhebung

Das Votum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München erhob keine Einwände gegen die vorliegende Studie (Projektnummer 313/15).

Als Grundlage zur Datenerhebung dienten die Patientenakten der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, die Informationen zu Anamnese, vorangegangener Diagnostik, Planungs- und Behandlungsverlauf der Strahlentherapie, sowie der unter Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen und den weiteren Verlauf nach Therapie beinhalten. Zudem wurde die krankenhausinterne Datenbank (KIS) gesichtet und andere klinikinterne Abteilungen und mitbehandelnde Krankenhäuser und Arztpraxen kontaktiert. Anhand der von uns regelmäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen, konnte festgestellt werden, ob der Tumor sich in Remission oder Progression befand. Außerdem wurden der Allgemeinzustand des Patienten, etwaige Nebenwirkungen der Therapie sowie weiter durchgeführte Maßnahmen eruiert. Kam ein Patient nicht zu unserer Nachsorge, wurden die weiterbehandelnden Ärzte kontaktiert und um Auskunft gebeten.

Weiterhin wurden Informationen zum weiteren Verlauf über das Tumorregister München, die Einwohnermeldeämter sowie durch Telefonate mit dem Patienten persönlich eingeholt. Auch die Todesdaten der bereits verstorbenen Patienten konnten dadurch ermittelt werden. An alle lebenden Patienten wurden die EORTC QLQ-CR29 Fragebögen pseudonymisiert per Post verschickt. Erfolgte keine Beantwortung des Fragebogens wurde versucht die Patienten telefonisch zur Beantwortung zu motivieren und den aktuellen Erkrankungsstatus zu erfragen.

In den meisten Fällen konnte in Zusammenschau dieser Recherchen der Verlauf der Erkrankung gut erschlossen werden, sodass Daten zu folgenden Punkten vorliegen:

- Name, Alter und Geschlecht des Patienten
- Allgemeinzustand und Vorerkrankungen des Patienten vor und nach der Strahlentherapie
- Datum der Erstdiagnose und das Tumorstaging
- Datum der Diagnose bei etwaigen Metastasen
- Einzelheiten zur Strahlentherapie wie Zeitraum, Radiotherapietechnik, technische Details, Risikoorganbelastung, Gesamtdosis und Fraktionierung der Einzeldosen
- Einzelheiten zum Chemotherapieschema und zu dessen Verträglichkeit sowie zur Operation
- Angaben zur lokalen Kontrolle bzw. zum etwaigen Lokalrezidiv oder Progress der Erkrankung, aus der krankheitsfreies (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) berechnet wurden
- Angaben zum Lebensstatus des Patienten, woraus sich das Gesamtüberleben (OS) ergab
- Akute und chronische Nebenwirkungen, eingeteilt nach der klinikeigenen Bewertungsskala (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie), ähnlich der National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 (U.S. Department of Health and Human Services, 2010)
- Letzter Termin der Nachsorgeuntersuchung
- Datum der Beantwortung des Fragebogens mit Angaben des Patienten zu seiner aktuellen Lebensqualität

3.1.3 Nachsorge und Follow-Up

Die erste strahlentherapeutische Nachsorgeuntersuchung wurde drei Monate nach Abschluss der Radiotherapie durchgeführt, danach in sechsmonatigem Abstand und bei Remission anschließend nur noch einmal jährlich. Sie dienten vor allem dem Erkennen eines Krankheitsprogresses, weiter bestehender akuter Nebenwirkungen bzw. neu aufgetretener chronischer Nebenwirkungen. Wurde vom Patienten keine radioonkologische Nachsorge gewünscht, wurde die Tumornachsorge von niedergelassenen Ärzten durchgeführt und diese für die benötigten Informationen kontaktiert.

Die Untersuchungen beinhalteten in der Regel eine aktuelle Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Ein Routinelabor und eine Bildgebung wurden meist über den Onkologen veranlasst. Letztere war zumeist ein CT Thorax/Abdomen/Becken, im späteren Nachsorgeverlauf auch auf individueller Basis eine MRT des Beckens plus eine Oberbauchsonographie, vereinzelt auch ein PET-CT zur Abklärung bei auffälligen Befunden. Außerdem wurden regelmäßige Koloskopien durchgeführt.

Diese Informationen halfen oben genannte Informationen zum Erkrankungsverlauf des Patienten zu vervollständigen.

3.2 Therapiedurchführung

3.2.1 Strahlentherapie

3.2.1.1 Planung

Vor Therapiebeginn musste die Strahlentherapie geplant werden, wobei folgende Planungsschritte vorgenommen wurden:

1. Die Patienten wurden von einem radioonkologischen Arzt bzw. Facharzt für Strahlentherapie und Radioonkologie über die Durchführung der Bestrahlung und gegebenenfalls einer Chemotherapie aufgeklärt.
2. Es folgten die Simulation bzw. das Planungs-CT. Dadurch wurden die Zielvolumina festgelegt, der Radioonkologe konturierte den Tumor sowie die Risikoorgane in Tumornähe, sodass
3. der Medizinphysiker den Bestrahlungsplan erstellen konnte.
4. Anschließend wurde der Plan von Ärzten und Physikern gemeinsam besprochen, um zu gewährleisten, dass dieser bestmöglich auf den Patienten angepasst war.

Während der Therapie wurden die Patienten - wenn möglich - in Bauchlage gelagert und die korrekte Lage des Patienten mit einem Cone-beam CT regelmäßig überprüft. Bei den mittels VMAT bestrahlten Patienten erfolgten diese Kontrollen in den ersten drei Tagen täglich und danach mindestens einmal wöchentlich. In der 3D-Radiotherapie-Gruppe variierten die Lagekontrollaufnahmen zwischen keinem und achtmal während Therapie.

Das clinical target volume (CTV) schloss den Primärtumor, die mesorektalen, präsakralen und internen iliakalen Lymphknoten ein. Um das planning target volume (PTV) zu erhalten, wurde das CTV in alle Richtungen um 10 mm vergrößert. Bei den mittels VMAT-bestrahlten Patienten wurde zur Planung das Eclipse System (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) benutzt, während dies bei den mit konventioneller Radiotherapie bestrahlten Patienten mit Oncentra MasterPlan (ursprünglich Nucletron B.V., Veenendaal, Niederlande; inzwischen Elekta AB, Stockholm, Schweden) durchgeführt wurde.

Die Optimierung des Bestrahlungsplans wurde gemäß der „International Commission on Radiation Units & Measurements“ (ICRU) Richtlinien vorgenommen. Die 95%-Isodose musste das PTV vollständig ausfüllen, während die maximale Dosis auf das PTV auf <107% der verschriebenen Dosis beschränkt war.

Die am stärksten belasteten Risikoorgane im Bestrahlungsfeld waren die Harnblase, der Darm, sowie die Hüftköpfe. Um deren Belastung zu minimieren wurden in der Regel folgende

Dosiseinschränkungen als Vorgabe getroffen: Blase $V_{40} < 50\%$ Volumen; Hüftköpfe $V_{50} < 5\%$ Volumen.

Die applizierten Dosen betragen standardmäßig 45 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy pro Tag. 4 Patienten der VMAT- und 5 Patienten der 3D-Radiotherapie Gruppe erhielten eine Gesamtdosis von 50,4 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy und eine Patientin 50 Gy mit 2 Gy Einzeldosis. Bestrahlt wurde in der Regel fünf Tage pro Woche.

3.2.1.2 Techniken

Konventionelle 3D-Radiotherapie

Zwischen 2007 und 2014 wurden 37 Patienten im Klinikum rechts der Isar mit konventioneller Radiotherapie bestrahlt.

Die 3D-Strahlentherapie ist eine Form der statischen Bestrahlung. Die Patienten wurden zu meist mit einer Mehrfeldertechnik bestrahlt. Es wurden vier bis acht Felder verwendet, wobei es sich in der Mehrzahl der Fälle auf vier oder fünf beschränkte. Zur Anwendung kamen Photonenergien von 6 - 15 MeV.

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)

Die VMAT ist am Klinikum rechts der Isar seit 2010 etabliert. Von diesem Zeitpunkt an bis 2014 wurden 48 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden mittels VMAT behandelt.

Die Therapie wurde mittels RapidArc® (Varian medical systems) mit einer Photonenergie von 6 oder meist 15 MeV durchgeführt.

3.2.2 Chemotherapie

Zu der multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom gehört in der Regel zur neoadjuvanten Radiotherapie auch eine Chemotherapie. Um diese optimal verabreichen zu können, wurde den Patienten ein intravenöses Portsystem angelegt, das entweder im Unterarm und somit mit Zugang zur Cubitalvene oder in den ventralen oberen Thorax mit Zugang zur Vena subclavia implantiert wurde. Über diesen herznahen Katheter konnte dem Patienten das Chemotherapeutikum gegeben werden. In der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten - bis auf einen Patienten der 3D-Gruppe - eine Chemotherapie. In der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, sowie im städtischen Klinikum München Bogenhausen enthielt das Standardchemotherapieschema die kontinuierliche Infusion von 5-FU 250mg/m² KOF/d simultan zur Strahlentherapie. Vereinzelt wichen Schemata davon ab und beinhalteten 5-FU nur zu festgelegten Zeiträumen, 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin, oder Capecitabine. In einigen Fällen wurde nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie fortgeführt.

3.2.3 Operation

Ebenfalls zur kurativen multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom gehört die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. Diese sollte in aller Regel 4 - 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie bei Patienten, die mit einem Langzeitschema bestrahlt werden, erfolgen. Die Art der Operation unterscheidet sich je nach Lage des Tumors.

3.3 Statistik

Die Datenverwaltung erfolgte mit Microsoft Excel 2013, während die statistische Auswertung mit Hilfe dieses und des Statistikprogramms SPSS (Version 18, IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt wurde.

3.3.1 Definitionen der Endpunkte und Überlebenszeiten

Die Endpunkte dieser Arbeit umfassen die Früh- und Spättoxizitäten der Therapie sowie die Lebensqualität der Patienten nach Abschluss der Therapie. Des Weiteren wurden das progressionsfreie Überleben (PFS), das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) berechnet.

3.3.1.1 Toxizitäten

Die Toxizitäten wurden mit Hilfe von standardisierten Bewertungskriterien aus den Daten der Patientenakten retrospektiv erhoben. Für die Früh- sowie die Spättoxizitäten wurde der klinikeigene Bewertungsbogen „Akutreaktionen Abdomen/Becken“ (Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie) verwendet, welcher sich im Anhang dieser Arbeit findet. Er ist angelehnt an den National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 (U.S. Department of Health and Human Services, 2010) und klinikintern adaptiert. Ersterer wurde verwendet, da er in den Patientenakten des Öfteren schon ausgefüllt war und dadurch besser verwertbare Angaben vorlagen. Auch zur Darstellung der Langzeitnebenwirkungen wurde er benutzt, da er genauer zwischen den einzelnen Problemen differenziert als der „RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme“ und durch die Verwendung derselben Skala für die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Verlauf besser deutlich wurde. Als akute Nebenwirkungen werden alle auftretenden Toxizitäten während und in den ersten drei Monaten nach Therapieabschluss gewertet. Alles, was danach noch vorhanden ist, zählt als Langzeitnebenwirkung.

Die Skala enthält Werte von 0 bis 5, wobei 0 keine Nebenwirkung und 5 den Tod bedeuten. Eine 1 bedeutet „geringe/leichte“, 2 „mäßige/deutliche“, 3 „starke/ausgeprägte“ und 4 „lebensbedrohliche“ Beschwerden. Nicht alle Subskalen reichen bis 5, so kann z.B. die Stuhlinkontinenz nicht als lebensbedrohlich gewertet werden.

3.3.1.2 Überlebenszeiten

Alle Zeiten wurden ab der ersten Radiotherapiesitzung berechnet.

Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wurde folgendermaßen definiert: Als Ereignis wurden sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Metastasierung gewertet. Hatte ein Patient keinen Progress seiner Tumorerkrankung wurde dies als „Ereignis nicht eingetreten“ gezählt, auch wenn er zum Zeitpunkt unserer Erhebung schon verstorben war. Dann floss in das DFS der Zeitpunkt der letzten tumorfreien Nachsorge ein.

Progressionsfreies Überleben

In das progressionsfreie Überleben (PFS) flossen ein aufgetretenes Lokalrezidiv, eine Metastasierung sowie der Tod, egal aus welchen Gründen, ein. Als „nicht eingetretenes Ereignis“ wurden lediglich lebende Patienten gezählt, die tumorfrei waren.

Gesamtüberleben

Als Gesamtüberleben (OS) wurde der Zeitraum von der ersten Strahlentherapiesitzung bis zum Todesdatum bzw. bei lebenden Patienten bis zum Datum, an dem der Patient zum letzten Mal nachweislich gelebt hat gewertet. Dies wurde anhand der Einwohnermeldeämter, des Tumorregisters und ärztlichen Nachsorgeuntersuchungen festgestellt.

3.3.1.3 Fragebogen zur Lebensqualität

Zur Evaluation der aktuellen Lebensqualität wurde der „Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer“ (QLQ-CR29) Fragebogen der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) in der Version 2.1 verwendet, dessen Validität schon an einigen Patienten getestet wurde (Whistance et al., 2009) und im Anhang dieser Arbeit zu finden ist. Er ist speziell für Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickelt worden und beinhaltet Fragen zu etwaigen funktionellen Einschränkungen der Patienten sowie zu Symptomen, an denen die Patienten potentiell nach der Therapie leiden könnten. Zu den funktionellen Aspekten zählen hierbei das Körpergefühl, Besorgnis über den künftigen Gesundheitszustand, das Gewicht und sexuelles Interesse. Die Symptomskala befasst sich mit Fragen zu Schmerzen, Problemen beim Urinieren sowie mit dem Stuhlgang, Nebenwirkungen der Chemotherapie und Problemen beim Geschlechtsverkehr. Insgesamt beinhaltet der Fragebogen 35 Fragen (Items), wobei bei einem Teil auch zwischen Patienten mit und ohne Stoma unterschieden wird. Fragen bezüglich der Sexualität sind geschlechterspezifisch getrennt. Die Antwortmöglichkeiten reichen bei 34 Fragen von 1 bis 4, wobei 1 „überhaupt nicht“, 2 „wenig“, 3 „mäßig“ und 4 „sehr“ bedeutet. Lediglich eine Frage, die nach der Existenz eines Stomas fragt, soll mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden.

Die einzelnen Items werden zu 5 Funktions- und 18 Symptomskalen zusammengefasst. Anhand der Antworten der einzelnen Fragen werden mit Hilfe einer Formel die Scores der Subskalen errechnet. Diese können Werte von 0 bis 100 annehmen. Bei den funktionalen Skalen bedeuten hohe Werte ein gutes und gesundes Funktionslevel, während bei den Symptomskalen hohe Werte einem hohen Level von Symptomen und Problemen entsprechen. Ein hoher QoL-Score impliziert eine gute Lebensqualität. Die jeweiligen Berechnungen der Scores erfolgten nach den Vorgaben der EORTC (Fayers et al., 2001).

3.3.2 Statistische Auswertung

Folgende statistische Tests wurden zur Auswertung der Ergebnisse verwendet. Als signifikant wurden alle Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ gewertet.

3.3.2.1 Qualitative Daten

Für die Berechnung der qualitativen Daten wie z.B. die Geschlechterverteilung der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

3.3.2.2 Quantitative Daten

Um die quantitativen Daten wie z.B. das Alter der Patienten zu vergleichen, kam der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

3.3.2.3 Ordinale Daten

Zur Auswertung der ordinal verteilten Daten wie z.B. der Nebenwirkungen, die von 1 bis 4 graduiert wurden, wurde der Fisher's Exact Test benutzt.

3.3.2.4 Kaplan-Meier Kurven

Die Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und mit Hilfe des Log-rank Tests verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

4.1.1 Soziodemografische Daten und Tumorlokalisation

In der mittels VMAT behandelten Gruppe sind 28 männliche und 20 weibliche Patienten vertreten, deren Durchschnittsalter zum Behandlungszeitpunkt 61 Jahre betrug (Tabelle 3). In der mit konventioneller Strahlentherapie behandelten Gruppe sind es 22 Männer und 15 Frauen, deren Durchschnittsalter bei 67 Jahren lag. Der Karnofsky-Index vor Therapie war in beiden Gruppen im Median bei 90 (Spanne 60-100).

Die Tumorlokalisationen werden in Tabelle 3 dargestellt. In der VMAT-Gruppe waren 3 der Tumore (6,3 %) im oberen Drittel (12-16 cm ab ano) lokalisiert. 25 (52,1 %) fanden sich im mittleren (6-12 cm ab ano) und 20 (41,7 %) im unteren Drittel. Bei den 3D-Patienten waren 4 (10,8 %) im oberen, 24 (64,9 %) im mittleren und 9 (24,3 %) im unteren Drittel lokalisiert. Mittel- und Medianwert entsprachen hinsichtlich der Tumurlängsausdehnung der VMAT-Gruppe 5 cm. Eine geringfügige Abweichung davon zeigte sich in der 3D-Gruppe im Median von 4 cm.

Tabelle 3: Patientenmerkmale

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Anzahl der Patienten	48		37		
Geschlecht					1,000
weiblich	20	41,7	15	40,5	
männlich	28	58,3	22	59,5	
Alter					0,004
Mittel*	60,98		66,57		
Median	60		66		
IQR	53 - 69		64 - 71		
Min	43		52		
Max	81		81		
Karnofsky-Index					0,649
Mittel	90		90		
Median	90		90		
Tumorart					0,420
bekannt	47		34		
Adenokarzinom	47	100,0	33	97,1	
Siegelringkarzinom	0	0,0	1	2,9	
Tumorlokalisation					0,222
oberes Drittel	3	6,3	4	10,8	
mittleres Drittel	25	52,1	24	64,9	
unteres Drittel	20	41,7	9	24,3	

* „Mittel“ bezeichnet den Mittelwert bzw. das arithmetische Mittel und wird in allen folgenden Tabellen so bezeichnet.

4.1.2 Tumorstaging

Prätherapeutisch

Die meisten der behandelten Patienten hatten ein prätherapeutisches Tumorstadium T3 (Tabelle 4): In der VMAT-Gruppe sind dies 42 Patienten (87,5 %), in der 3D-Gruppe 32 Patienten (86,5 %). Knapp 10 % in beiden Gruppen befanden sich im Tumorstadium T2. Am niedrigsten war die Zahl der Patienten im T4-Stadium.

6 VMAT-Patienten (12,8 %) hatten einen negativen und 41 (87,2 %) einen prätherapeutisch positiven Lymphknotenstatus, während es in der 3D-Gruppe 9 Patienten (25 %) mit negativem und 27 (75 %) mit positivem Nodalstatus gab.

Bereits prätherapeutische Fernmetastasen zeigten jeweils 3 Patienten (VMAT: 7 %; 3D: 8,6 %). Bei den VMAT-Patienten waren dies pulmonale Metastasen, während die Patienten der 3D-Rtx Gruppe Lebermetastasen aufwiesen.

In beiden Gruppen waren vier Fünftel der Tumoren als G2 graduiert. Ein G1 Grading hatten 4 (9, 1%) und ein G3 Grading 6 Patienten (13,6 %) in der VMAT-Gruppe. Bei den mittels konventioneller Strahlentherapie behandelten Tumoren, waren 4 (13,3 %) als Stadium G1 und 2 (6,7 %) als G3 eingestuft.

Postoperativ

Die postoperative Verteilung unterschied sich von der prätherapeutischen. Mehr als ein Drittel der Patienten beider Gruppen wies ein ypT3-Stadium auf, wobei sich knapp ein weiteres Drittel im ypT2-Stadium befand. 10,4 % (n = 5) der VMAT- und 23,5 % (n = 8) der 3D-Patienten zeigten postoperativ histologisch das Stadium ypT0 (Tabelle 4).

Der Nodalstatus war postoperativ bei 1 VMAT- und bei 3 3D-Patienten nicht bekannt. Von den Patienten mit bekanntem Status hatten mehr als drei Viertel der VMAT-Patienten (76,6 %; 3D-Gruppe 70,6 %) einen negativen Status. Zudem bestand ein Unterschied zwischen VMAT- und 3D-Patienten hinsichtlich des N1-Status (17 % vs. 29,4 %), während sich in der VMAT-Gruppe außerdem 6,4 % mit einem N2-Status fanden. Insgesamt wurden bei den VMAT-Patienten im Median 12 und bei den 3D-Patienten 13 Lymphknoten operativ entfernt und untersucht.

Bei einem Patienten aus der VMAT-Gruppe wurde unter Therapie das Auftreten einer Fernmetastase in der Leber sowie den paraaortalen und mediastinalen Lymphknoten beobachtet, während dies bei keinem der 3D-Patienten der Fall war.

Der Resektionsstatus war bei 3 VMAT- (6,3 %) und bei 7 3D-Patienten (18,9 %) nicht bekannt. Insgesamt hatten 44 VMAT-Patienten (91,7 %) einen R0 Resektionsstatus, was bedeutet, dass der Tumor im Gesunden reseziert wurde. 1 VMAT-Patient (2,1 %) wurde R1-reseziert. Neunundzwanzig 3D-Patienten (78,4 %) wurden R0 und 1 Patient (2,7 %) R2-reseziert.

Der Regressionsgrad wurde in den verschiedenen Institutionen unterschiedlich angegeben. Allerdings wurden 34 der mittels VMAT behandelten und 14 der mittels konventioneller Strahlentherapie behandelten Tumoren histologisch nach Becker graduiert. Hierbei zeigte sich in beiden Gruppen bei über 40 % der Tumoren eine Regression zweiten Grades. Mehr als ein Viertel der mittels 3D-Radiotherapie bestrahlten Tumoren wiesen einen Regressionsgrad 1a auf, während dies unter 10 % der mit VMAT-bestrahlten Tumoren taten. Dafür zeigten über ein Drittel der mit VMAT behandelten Tumoren den Regressionsgrad 1b nach Becker.

Tabelle 4: Tumorklassifikation

	Prätherapeutisch						Postoperativ						
	VMAT			3D			VMAT			3D			p-Wert
	Absolut	Prozent		absolut	Prozent		absolut	Prozent		absolut	Prozent		
T	48		0,415	37		0,415	48		0,415	34		0,194	
T0	0	0,0		0	0,0		5	10,4		8	23,5		
T1	0	0,0		0	0,0		6	12,5		2	5,9		
T2	1	2,1		3	8,1		16	33,3		10	29,4		
T3	42	87,5		32	86,5		21	43,8		12	35,3		
T4	5	10,4		2	5,4		0	0,0		2	5,9		
N	47		0,249	36		0,249	47		0,249	34		0,199	
N-	6	12,8		9	25,0		36	76,6		24	70,6		
N+	41	87,2		27	75,0		8	17,0		10	29,4		
N1							3	6,4		0	0,0		
N2													
M	43		1,000	35		1,000	14		1,000	9		0,199	
M0	40	93,0		32	91,4		13	0,9		9	1,0		
M1	3	7,0		3	8,6		1	0,1		0	0,0		
G	44		0,592	30		0,592							
G1	4	9,1		4	13,3								
G2	34	77,3		24	80,0								
G3	6	13,6		2	6,7								

Tabelle 4: Tumorklassifikation

Tabelle 4: (weiter)	Prätherapeutisch				Postoperativ				p-Wert	
	VMAT		3D		VMAT		3D			
	Absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent		
R										
R0					48	91,7	37	78,4		0,509
R1					44	2,1	29	0,0		
R2					1	0,0	0	2,7		
Unbekannt					0	6,3	1	18,9		
					3		7			
Regressi- onsgrad n. Becker					34		14			0,388
Grad 1a					3	8,8	4	28,6		
Grad 1b					12	35,3	3	21,4		
Grad 2					15	44,1	6	42,9		
Grad 3					4	11,8	1	7,1		

4.2 Therapie

4.2.1 Strahlentherapie

Gesamtdosis und PTV

Sowohl die absolut verabreichte Dosis als auch das PTV zeigten keine auffälligen Gruppenunterschiede (Tabelle 5). Erstere betrug in beiden Gruppen im Median 45 Gy, was der verschriebenen Dosis entspricht. Lediglich hinsichtlich der Minimaldosis im PTV konnte ein signifikanter Unterschied entdeckt werden, der zeigte, dass dieses in der 3D-Gruppe etwas höher war als in der mittels VMAT bestrahlten Gruppe.

Tabelle 5: Absolute Dosis und PTV

	VMAT				3D				p-Wert
	Mittel	Median	Perzentile		Mittel	Median	Perzentile		
			25	75			25	75	
absolute Dosis [Gy]	45,55	45,00	45,00	45,00	45,78	45,00	45,00	45,00	0,470
PTV [Gy]									
Minimum	36,55	38,49	37,30	39,49	39,43	42,29	40,81	42,99	0,000
Maximum	49,11	48,34	47,56	49,53	48,62	48,02	47,43	48,51	0,158
Mittel	46,17	45,04	44,93	46,73	46,20	45,63	45,27	45,95	0,400
Median	46,44	45,57	45,00	46,81	46,24	45,67	45,28	46,03	0,773

Dosisverteilung der Risikoorgane

Harnblase

Die mittlere Dosis der Blase betrug 36,32 Gy in der VMAT-Gruppe und 37,50 Gy in der 3D-Gruppe (Tabelle 6). Die V_{20} (Prozentsatz der Blase, der 20 Gy Dosis erhält) unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. Es lag in der mittels VMAT behandelten Gruppe durchschnittlich bei 91,85 %, während es in der 3D-Gruppe 98,17 % betrug. Die V_{30} lag in beiden Gruppen bei knapp 70 % und die V_{40} bei knapp 50 %, wobei sich diesbezüglich keine Unterschiede feststellen ließen.

Darm

Hinsichtlich des Risikoorgans Dünndarm/Darm konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dosisverteilungen aufgezeigt werden.

Hüftköpfe

Die Dosisverteilungen beider Hüftköpfe unterschieden sich signifikant. Der rechte Hüftkopf war in der VMAT-Gruppe im Durchschnitt einer Dosis von 25,23 Gy und der linke 25,21 Gy ausgesetzt. In der 3D-Gruppe trafen den rechten im Mittel 28,76 Gy und den linken 29,40 Gy.

Tabelle 6: Dosis Risikoorgane

	VMAT		3D		p-Wert
	Mittel	Median	Mittel	Median	
Blase					
Mittel (Gy)	36,32	37,21	37,50	37,42	0,709
V ₂₀ (%)	91,85	99,99	98,17	100,00	0,004
V ₃₀ (%)	74,16	74,10	69,69	71,56	0,419
V ₄₀ (%)	49,66	48,67	53,58	52,98	0,334
Darm					
V ₁₀ (%)	81,41	86,68	67,16	78,94	0,306
V ₂₀ (%)	63,50	68,56	55,92	61,08	0,584
V ₃₀ (%)	39,51	36,21	32,86	28,32	0,496
V ₄₀ (%)	20,29	17,56	17,54	18,24	0,960
Hüftkopf Mittel					
rechts (Gy)	25,23	24,67	28,76	28,45	0,002
links (Gy)	25,21	24,67	29,40	28,78	0,000

4.2.2 Chemotherapie

In der VMAT-Gruppe bekamen alle Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie, während ein Patient, der mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt wurde, diese nicht erhielt. Mehr als vier Fünftel beider Gruppen erhielten ein Chemotherapie-Schema, das die alleinige Gabe von infusionalem 5-Fluoruracil beinhaltete. In der VMAT-Gruppe erhielten etwas mehr Patienten ein Schema mit Capecitabine, während in der 3D-Gruppe mehr als 10 % eine Kombinationstherapie aus 5-FU und Oxaliplatin erhielten.

Auch hinsichtlich des Abbruch-Verhaltens der Chemotherapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede aufdecken. Die Therapie musste lediglich bei 4 (12,5 %) der 3D- und 1 (2,1 %) der VMAT-Patienten kurzzeitig pausiert werden.

Adjuvant erhielten 28 Patienten (62,2 %) der VMAT-Gruppe und 19 (59,4 %) der 3D-Gruppe eine Chemotherapie.

4.2.3 Operation

Der zeitliche Abstand vom Ende der Bestrahlung bis zur Operation betrug in der VMAT-Gruppe im Mittel 6,8 Wochen, während es in der mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlten Gruppe durchschnittlich 6,1 Wochen waren (p-Wert = 0,779).

Auch die OP-Techniken unterschieden sich nicht sonderlich, so wurden mehr als drei Viertel der Patienten beider Gruppen mit einer tiefen anterioren Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) behandelt. Knapp 20 % beider Gruppen erhielten eine abdominoperineale Rektumexstirpation (OP nach Miles). Andere Operationsverfahren wurden lediglich bei 3 Patienten insgesamt angewandt. Bei 2 Patienten der mittels 3D-Strahlentherapie behandelten Patienten war das Operationsverfahren nicht mehr herauszufinden.

Tabelle 7: Chemo- und OP-Schemata

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
neoadj. CTX	48		37		0,318
keine	0		1	2,7	
5-FU	41	85,4	30	81,1	
5-FU + Oxaliplatin	3	6,3	5	13,5	
Capecitabine	4	8,3	1	2,7	
neoadj. CTX	48		32		0,234
komplett erhalten	39	81,3	23	71,9	
Abbruch	8	16,7	5	15,6	
Pause	1	2,1	4	12,5	
adj. CTX	45		32		0,817
ja	28	62,2	19	59,4	
nein	17	37,8	13	40,6	
OP	48		35		0,904
TAR / TME	38	79,2	27	77,1	
APR	8	16,7	7	20,0	
andere	2	4,2	1	2,9	

TAR= tiefe anteriore Rektumresektion; TME = totale mesorektale Exzision; APR= abdominoperineale Rektumexstirpation (OP nach Miles); CTX = Chemotherapie

4.3 Akute Nebenwirkungen

Alle prozentualen Berechnungen beziehen sich nur auf die Patienten, bei denen Daten vorliegen, die Rückschlüsse auf die abgefragten Nebenwirkungen zuließen. Patienten ohne Angaben zu diesen Toxizitäten wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt. Dies betraf die Kriterien Gewichtsverlust, Erbrechen, Obstipation, Dys- und Hämaturie sowie vaginale Symptomatik.

Alle Zahlen sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt. Als High-Grade-Toxizitäten wurden Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 gewertet.

Haut und Subkutangewebe

Hinsichtlich der Frühtoxizitäten der Haut und des Subkutangewebes war auffällig, dass in der VMAT-Gruppe mehr als dreimal so viele Patienten im Vergleich zur 3D-Gruppe keinerlei Nebenwirkungen während der Strahlentherapie und 3 Monate danach aufwiesen (21,2 % vs. 6,1 %). Hingegen zeigten sich in der mittels konventioneller Radiotherapie behandelten Gruppe höhergradige Nebenwirkungen am Integument, was bei 15,2 % der Patienten dieser Gruppe der Fall war, wobei nur bei 9,1 % der VMAT-Patienten hier High-Grade-Toxizitäten zu finden waren. Insgesamt waren die Unterschiede allerdings statistisch nicht signifikant.

Übelkeit

Übelkeit trat in beiden Gruppen fast gleich häufig auf. Als kleiner Unterschied ergab sich lediglich, dass etwas mehr 3D-Patienten nicht an Übelkeit litten (47,6 % vs. 37,5 %), während etwas mehr der VMAT-Patienten über leichte Übelkeit klagten, die allerdings noch eine normale Nahrungsaufnahme zuließ (37,5 % vs. 28,6 %).

Diarrhoe

Bezüglich Diarrhoen gab es folgende Auffälligkeiten: Lediglich unter 10 % der Patienten beider Gruppen überstanden die Therapie und die ersten drei Monate danach, ohne an Durchfall zu leiden (VMAT: 7,3 %; 3D-Rtx: 6,3 %). Im Gesamten zeigten sich hier höhergradige Akutnebenwirkungen in der 3D-Gruppe, wobei vor allem die als High-Grade gewerteten Toxizitäten bei über einem Drittel der 3D-Patienten auftraten. Einer dieser Patienten erlitt als lebensbedrohlich eingeschätzte Diarrhoen. In der mittels VMAT-bestrahlten Gruppe zeigten sich hochgradige Nebenwirkungen bei einem Viertel der Patienten.

Stuhlinkontinenz

Hinsichtlich Stuhlinkontinenz liegen Daten von 15 Patienten aus der VMAT- und 21 Patienten aus der 3D-Gruppe vor. Es fällt auf, dass es im Laufe der Behandlung bei 73,3 % (n = 11) der VMAT- und lediglich 38,1 % (n = 8) der 3D-Gruppe nicht zu einer passageren Beeinträchtigung der Stuhlinkontinenz kam. Stuhlschmierer nach Defäkation (Grad 1), sowie gelegentliche Stress- oder Dranginkontinenz (Grad 2) traten bei fast doppelt so vielen 3D- verglichen mit den VMAT-Patienten auf. An kompletter Stuhlinkontinenz litt keiner der VMAT-Patienten, während dies bei 14,3 % (n = 3) der 3D-Patienten auftrat.

Konsistenz und Beimengungen des Stuhls

Auch in Bezug auf die Konsistenz und Beimengung des Stuhls zeigen sich stärkere Nebenwirkungen in der mittels 3D-Radiotherapie behandelten Gruppe. Eine geringfügige Schleimbeimengung trat prozentual gesehen bei fast doppelt so vielen VMAT- wie 3D-Patienten auf. Allerdings waren dafür wesentlich mehr 3D-Patienten von schlimmeren Nebenwirkungen betroffen. So hatte die Hälfte der 3D-Patienten (n = 15) eine flüssige Stuhlkonsistenz, deutliche Schleimbeimengungen oder makroskopisch sichtbares Blut im Stuhl, was bei 37,2 % (n = 16) der VMAT-Patienten festzustellen war. Bei weiteren 13,3 % (n = 4) der mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlten Patienten zeigten sich High-Grade-Toxizitäten, während dies in der VMAT-Gruppe lediglich 2,3 % (n = 1) betraf.

Abdominelle Schmerzen

Andere Ergebnisse finden sich mit Blick auf abdominelle Schmerzen. Ein Viertel der VMAT- und mehr als die Hälfte der 3D-Patienten hatte keine akuten abdominellen Schmerzen. Bei allen anderen Graden waren die VMAT-Patienten stärker belastet, als die 3D-Patienten. Bei 36,4 % (n = 12) der VMAT- und nur 20,8 % (n = 5) der 3D-Patienten bestanden leichte, nicht behandlungsbedürftige Bauchschmerzen. Hochgradige, medikamentös nicht beherrschbare Schmerzen erlitten 12,1 % (n = 4) der VMAT-Patienten, während dies nur bei 4,2 % (n = 1) der 3D-Patienten der Fall war.

Miktionsfrequenz tagsüber

Große Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Wasserlassens tagsüber können nicht gezeigt werden. Zu sehen ist, dass diese bei etwas mehr VMAT-Patienten gering gesteigert war auf etwa alle 2-3 Stunden tagsüber (37,5 % vs. 26,9 %). Mehr als die Hälfte der Patienten beider Gruppen hatte hier keinerlei Probleme.

Harninkontinenz

Harninkontinenz ist eine Nebenwirkung, unter der weniger als 25 % der Patienten beider Gruppen litten. Zu sehen ist, dass relativ gesehen mehr als doppelt so viele 3D-Patienten Probleme mit imperativem Harndrang, Stressinkontinenz, Urgesymptomatik oder Nachträufeln beim Wasserlassen hatten (19 % vs. 8 %). Hochgradige Toxizitäten traten bei keinem Patienten auf.

Harnverhalt

Eine weitere seltene Nebenwirkung stellt der Harnverhalt dar. Ein abgeschwächter Harnstrahl war bei 3,7 % (n = 1) der VMAT-Patienten und bei 22,7 % (n = 5) der 3D-Patienten aufzufinden. Ein VMAT-Patient (3,7 %) benötigte einen Katheter zur Entleerung, während dies keiner der mittels konventioneller Strahlentherapie behandelten Patienten benötigte. Diese Werte zeigen einen Trend Richtung Signifikanz (p-Wert = 0,077).

Gesamte Frühtoxizitäten

Betrachtet man alle Akutnebenwirkungen zusammen, fällt auf, dass die Patienten der mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlten Gruppe deutlich häufiger an hochgradigen Nebenwirkungen litten. So waren 48,6 % der 3D- und 29,2 % der VMAT-Patienten hiervon betroffen (p = 0,075). Gewertet wurden hier bei der Auswertung alle Patienten, von denen mindestens eine Angabe bezüglich Akutnebenwirkungen bekannt war, da angenommen wurde, dass etwaige hochgradige Nebenwirkungen im Falle deren Auftretens dokumentiert worden wären.

Tabelle 8: Akute Nebenwirkungen

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Haut, Subkutan- Gewebe	33		33		0,281
0	7	21,2	2	6,1	
1	12	36,4	11	33,3	
2	11	33,3	15	45,5	
3	3	9,1	5	15,2	
Übelkeit	24		21		0,913
0	9	37,5	10	47,6	
1	9	37,5	6	28,6	
2	4	16,7	3	14,3	
3	2	8,3	2	9,5	
Diarrhoe	41		32		0,523
0	3	7,3	2	6,3	
1	15	36,6	7	21,9	
2	13	31,7	11	34,4	
3	10	24,4	11	34,4	
4	0	0,0	1	3,1	
Stuhlinkonti- nenz	15		21		0,206
0	11	73,3	8	38,1	
1	2	13,3	5	23,8	
2	2	13,3	5	23,8	
3	0	0,0	3	14,3	
Konsistenz, Beimengung	43		30		0,133
0	9	20,9	4	13,3	
1	17	39,5	7	23,3	
2	16	37,2	15	50,0	
3	1	2,3	4	13,3	
Abdominelle Schmerzen	33		24		0,207
0	9	27,3	13	54,2	
1	12	36,4	5	20,8	
2	8	24,2	5	20,8	
3	4	12,1	1	4,2	

Tabelle 8: (weiter)	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Miktionsfrequenz tagsüber					0,668
0	32		26		
1	17	53,1	17	65,4	
2	12	37,5	7	26,9	
	3	9,4	2	7,7	
Harninkontinenz					0,592
0	25		21		
1	22	88,0	16	76,2	
2	1	4,0	1	4,8	
	2	8,0	4	19,0	
Harnverhalt					0,077
0	27		22		
1	25	92,6	17	77,3	
2	1	3,7	5	22,7	
	1	3,7	0	0,0	

0 = keine; 1 = „gering“/„leicht“; 2 = „mäßig“/„deutlich“; 3 = „stark“/„ausgeprägt“; 4 = „lebensbedrohlich“

Tabelle 9: Akute Nebenwirkungen, hochgradig vs. nicht-hochgradig

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Haut, Subkutange- webe	33		33		0,708
0	30	90,9	28	84,8	
1	3	9,1	5	15,2	
Übelkeit	24		21		1,000
0	22	91,7	19	90,5	
1	2	8,3	2	9,5	
Diarrhoe	41		32		0,305
0	31	75,6	20	62,5	
1	10	24,4	12	37,5	
Stuhlinkontinenz	15		21		0,250
0	15	100,0	18	85,7	
1	0	0,0	3	14,3	
Konsistenz, Bei- mischung	43		30		0,152
0	42	97,7	26	86,7	
1	1	2,3	4	13,3	
Abdominelle Schmerzen	33		24		0,385
0	29	87,9	23	95,8	
1	4	12,1	1	4,2	
Miktionsfrequenz tagsüber	32		26		1,000
0	32	100,0	26	100,0	
1	0	0,0	0	0,0	
Harninkontinenz	25		21		1,000
0	25	100,0	21	100,0	
1	0	0,0	0	0,0	
Harnverhalt	27		22		1,000
0	27	100,0	22	100,0	
1	0	0,0	0	0,0	
Gesamte Frühtoxi- zitäten	48		37		0,075
0	34	70,8	19	51,4	
1	14	29,2	18	48,6	

0 = keine oder nicht hochgradige Toxizität; 1 = hochgradige Toxizität

4.4 Spättoxizitäten und -nebenwirkungen

Zu Spättoxizitäten bzw. Spätnebenwirkungen der Therapie werden alle Nebenwirkungen gezählt, die frühestens drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie auftraten. Hier wurden für die Statistik stets die höchsten Nebenwirkungsgrade gewertet, die im Laufe der Zeit auftraten. Außerdem wurden nur die Patienten einbezogen, von denen es definitive Angaben gibt. Dies könnte zur Verfälschung der Werte führen und wird weiter hinten diskutiert. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 und 11 dargestellt.

ECOG-Stadium

Evaluert wird hier das höchste und somit schlechteste Stadium, das ein Patient innerhalb unserer Nachsorgezeit erreicht hat.

Die Hälfte der VMAT- und mehr als die Hälfte der 3D-Patienten befanden sich stets im ECOG-Stadium 0, können also noch ihrem normalen Alltagsleben nachgehen. Die andere Hälfte der VMAT-Patienten kann sich noch selbst versorgen, zeigt aber deutliche Symptome oder Folgen der Krankheit, was auch bei knapp einem Fünftel der 3D-Patienten der Fall ist. Lediglich 12,5 % (n = 2) der 3D-Patienten erreichen Stadium 2.

Haut- und Subkutangewebe

Bei der Mehrheit der Patienten beider Gruppen können auf lange Sicht keine therapieassoziierten Nebenwirkungen an der Haut oder dem Subkutangewebe nachgewiesen werden. Unter leichten Nebenwirkungen leiden bzw. litten etwa 15 % der VMAT- und doppelt (relativ) so viele 3D-Patienten. Hochgradige Nebenwirkungen an der Haut und dem Subkutangewebe zeigen sich lediglich bei einem Patienten (6,3 %), der mittels konventioneller Radiotherapie behandelt worden war.

Diarrhoe

Nur wenige Patienten haben durchgehend einen normalen Stuhlgang, so litten während der Beobachtungszeit nur knapp ein Fünftel der Patienten nicht an Diarrhoe. Insgesamt ist auffällig, dass die 3D-Patienten hier stärkere Nebenwirkungen zu haben scheinen. Betrachtet man die hochgradigen Toxizitäten (Grad 3 und 4) zeigt sich, dass knapp 10 % mehr 3D-Patienten davon betroffen sind und oder waren (31,3 % vs. 20,0 %). Allerdings kam es bei 2 VMAT-Patienten (6,7 %) zu lebensbedrohlichen Diarrhoen, während dies in der 3D-Gruppe nicht vorkam.

Obstipation und Ileus-Symptomatik

Hinsichtlich Obstipation und Ileus-Symptomatik liegen wenige Daten vor.

Über 70 % der VMAT-Patienten zeigen keine Probleme, während dies in der 3D-Gruppe nur bei knapp der Hälfte ($n = 3$) der Fall ist, wobei sich bei Letzteren gehäuft leichte Beschwerden zeigen. Jeweils 2 Patienten beider Gruppen litten unter hochgradigen Nebenwirkungen, bei je einem kam es zu starker Obstipation mit beginnendem Subileus, während jeweils Einer an lebensbedrohlichen Beschwerden durch einen kompletten Ileus litt.

Stuhlinkontinenz

Auffällig in Hinblick auf Stuhlinkontinenz und statistisch signifikant ($p = 0,019$) ist, dass die Patienten, die mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt wurden, hier deutlich häufiger unter hochgradigen Nebenwirkungen leiden. Unter keiner oder leichter Stuhlinkontinenz im Sinne von Stuhlschmierern nach Defäkation, litten in der Beobachtungszeit mehr VMAT-Patienten. Dranginkontinenz und oder gelegentliche Stressinkontinenz war in den Gruppen gleich oft vertreten, während deutlich mehr 3D-Patienten über komplette Stuhlinkontinenz klagten (46,2 % vs. 9,1 %).

Stuhlkonsistenz und -beimengung

Knapp die Hälfte der Patienten beider Gruppen hat bzw. hatte einen normalen und geformten Stuhl, während ein Viertel der VMAT-Patienten eine breiige Stuhlkonsistenz oder geringfügige Schleimbeimengungen aufwies. Dafür hatten wesentlich mehr 3D-Patienten im Laufe der Nachsorgen makroskopische Blutbeimengungen, deutliche Schleimbeimengungen oder einen flüssigen Stuhl. Ausgeprägte Nebenwirkungen im Sinne von wässrigen Stühlen oder starker Schleim- oder Blutbeimengung, zeigte sich in beiden Gruppen nur bei unter 10 % der Patienten.

Abdominelle Schmerzen

Ebenso wie bei den akuten Nebenwirkungen zeigt sich hier, dass die mittels VMAT bestrahlten Patienten auch auf längere Sicht stärkere Probleme mit Bauchschmerzen haben. Ein Fünftel der VMAT- und ein Viertel der 3D-Patienten benötigten Analgetika zur Behandlung ihrer Schmerzen, während 10 % der VMAT-Patienten während der Beobachtungszeit ihre abdominalen Schmerzen auch medikamentös nicht beherrschen konnten.

Harninkontinenz

Bei weniger als einem Fünftel der VMAT-Patienten und fast der Hälfte der 3D-Patienten liegt eine Harninkontinenz vor. Bei 25 % der 3D-Patienten zeigt sich eine deutliche Harninkontinenz, was Stressinkontinenz, imperativen Harndrang, Urgesymptomatik und Nachträufeln einschließt. Ein kompletter Kontrollverlust über die Blasenfunktion als hochgradige Nebenwirkung zeigt sich bei 2 VMAT- und einem 3D-Patienten (10,5 % vs. 6,3 %).

Harnverhalt und Harnwegsobstruktion

Beschwerden bezüglich Harnwegsobstruktionen und Harnverhalt zeigen etwas mehr VMAT- als 3D-Patienten. So benötigen knapp 18 % (n = 3) der VMAT-Patienten gelegentlich oder immer einen Katheter zur Blasenentleerung, während dies nur bei 9,1 % (n = 1) der 3D-Patienten nötig ist. Außerdem war bei einem der VMAT-Patienten (5,9 %) hierfür ein operativer Eingriff nötig.

Gesamte Spättoxizitäten

Vergleicht man alle Langzeitnebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen, ist auffällig, dass während des Beobachtungszeitraums fast die Hälfte (44,0 %) der 3D-Patienten unter mindestens einer hochgradigen Nebenwirkung litt, was auch bei 28,2 % der VMAT-Patienten vorzufinden war. Insgesamt muss jedoch beachtet werden, dass bei der Auswertung alle Patienten, von denen mindestens eine Angabe bezüglich der Spättoxizitäten bekannt ist, gewertet wurden.

Tabelle 10: Langzeitnebenwirkungen

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
ECOG	18		16		0,063
0	9	50,0	11	68,8	
1	9	50,0	3	18,8	
2	0	0,0	2	12,5	
Haut, Subkutane- gewebe	21		16		0,296
0	17	81,0	9	56,3	
1	3	14,3	5	31,3	
2	1	4,8	1	6,3	
3	0	0,0	1	6,3	
Diarrhoe	30		16		0,245
0	6	20,0	3	18,8	
1	11	36,7	2	12,5	
2	7	23,3	6	37,5	
3	4	13,3	5	31,3	
4	2	6,7	0	0,0	
Obstipation, Ileussymptomatik	14		8		0,378
0	10	71,4	3	37,5	
1	2	14,3	3	37,5	
2	0	0,0	0	0,0	
3	1	7,1	1	12,5	
4	1	7,1	1	12,5	
Stuhlinkontinenz	22		13		0,067
0	8	36,4	3	23,1	
1	4	18,2	0	0,0	
2	8	36,4	4	30,8	
3	2	9,1	6	46,2	
Konsistenz, Beimengung	31		15		0,152
0	16	51,6	7	46,7	
1	8	25,8	1	6,7	
2	4	12,9	6	40,0	
3	3	9,7	1	6,7	
Abdominelle Schmerzen	29		12		0,794
0	15	51,7	6	50,0	
1	5	17,2	3	25,0	
2	6	20,7	3	25,0	
3	3	10,3	0	0,0	

Tabelle 10: (weiter)		VMAT		3D		p-Wert
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Harninkontinenz		19		16		0,077
	0	16	84,2	9	56,3	
	1	1	5,3	2	12,5	
	2	0	0,0	4	25,0	
	3	2	10,5	1	6,3	
Harnverhalt, Harnwegs- Obstruktion		17		11		0,741
	0	13	76,5	9	81,8	
	1	0	0,0	1	9,1	
	2	3	17,6	1	9,1	
	3	1	5,9	0	0,0	

0 = keine; 1 = „gering“/„leicht“; 2 = „mäßig“/„deutlich“; 3 = „stark“/„ausgeprägt“; 4 = „lebensbedrohlich“

Tabelle 11: Langzeitnebenwirkungen, hochgradig vs. nicht hochgradig

	VMAT		3D		p-Wert	
	absolut	Prozent	absolut	Prozent		
Haut, Subkutangewebe		21		16	0,432	
	0	21	100,0	15		93,8
	1	0	0,0	1		6,3
Diarrhoe		30		16	0,477	
	0	24	80,0	11		68,8
	1	6	20,0	5		31,3
Obstipation, Ileus-Symptomatik		14		8	0,602	
	0	12	85,7	6		75,0
	1	2	14,3	2		25,0
Stuhlinkontinenz		22		13	0,019	
	0	20	90,9	7		53,8
	1	2	9,1	6		46,2
Konsistenz, Beimengung		31		15	1,000	
	0	28	90,3	14		93,3
	1	3	9,7	1		6,7
Abdominelle Schmerzen		29		12	0,543	
	0	26	89,7	12		100,0
	1	3	10,3	0		0,0
Harninkontinenz		19		16	1,000	
	0	17	89,5	15		93,8
	1	2	10,5	1		6,3
Harnverhalt, Harnwegsobstruktion		17		11	1,000	
	0	16	94,1	11		100,0
	1	1	5,9	0		0,0
Gesamte Spättoxizitäten		39		25	0,281	
	0	28	71,8	14		56,0
	1	11	28,2	11		44,0

0 = keine oder nicht hochgradige Nebenwirkung; 1 = hochgradige Nebenwirkung

4.5 Follow-Up

Lokalrezidiv und Metastasierung

Insgesamt trat bei 2 der VMAT-Patienten (4,2 %) in der Beobachtungszeit nach Therapieabschluss ein lokoregionäres Rezidiv auf – bei einem 10, beim anderen 34 Monate nach der ersten Bestrahlungssitzung. Auch 2 der 3D-Patienten (6,1 %) entwickelten dies – einer 8 und einer 52 Monate nach Therapiebeginn. Außerdem konnten bei 10 VMAT-Patienten (20,8 %) im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen nachgewiesen werden. Davon hatten 9 Patienten kein Lokalrezidiv, während bei einem sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen gefunden wurden. Bei 8 3D-Patienten (24,2 %) wurden ebenfalls Fernmetastasen gefunden. Festzustellen war, dass beide der 3D-Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv auftrat, auch Fernmetastasen entwickelten.

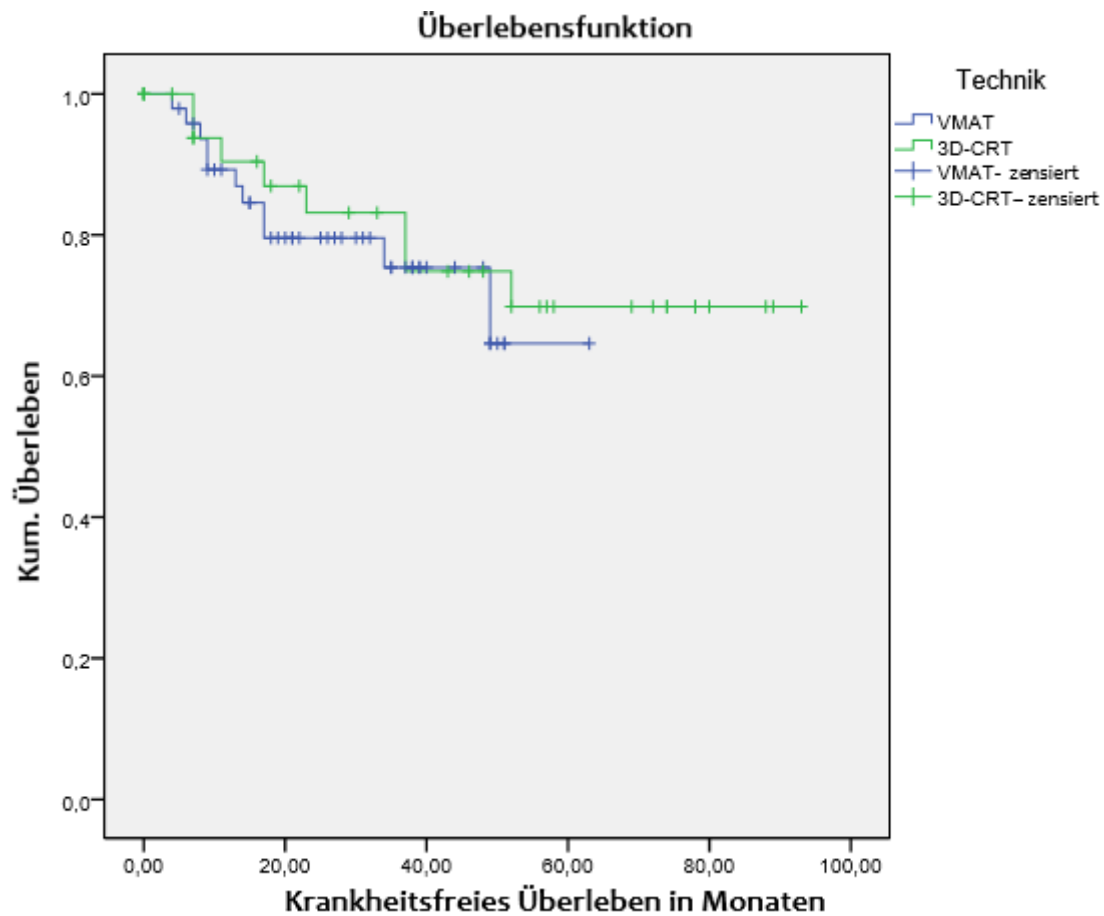
Tabelle 12: Lokalrezidiv und Metastasierung

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Lokalrezidiv	48		33		1,000
ja	2	4,2	2	6,1	
nein	46	95,8	31	93,9	
Fernmetastasen nach Therapieabschluss	48		33		0,789
ja	10	20,8	8	24,2	
nein	38	79,2	25	75,8	

Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) der Patienten der VMAT- und 3D-Radiotherapie-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant ($p = 0,601$). Nach einem Follow-Up von 60 Monaten sind 70 % der 3D- und 65 % der VMAT-Patienten tumorfrei. Die 3D-Patienten, die nach dieser Zeit tumorfrei waren, sind ebenfalls noch nach über 90 Monaten Beobachtungsdauer ohne nachgewiesene Tumorerkrankung. Das mediane Überleben wird nach einer Nachbeobachtungszeit von 63 Monaten in der VMAT- und 93 Monaten in der 3D-Rtx-Gruppe nicht erreicht.

Abbildung 1: Darstellung des krankheitsfreien Überlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven

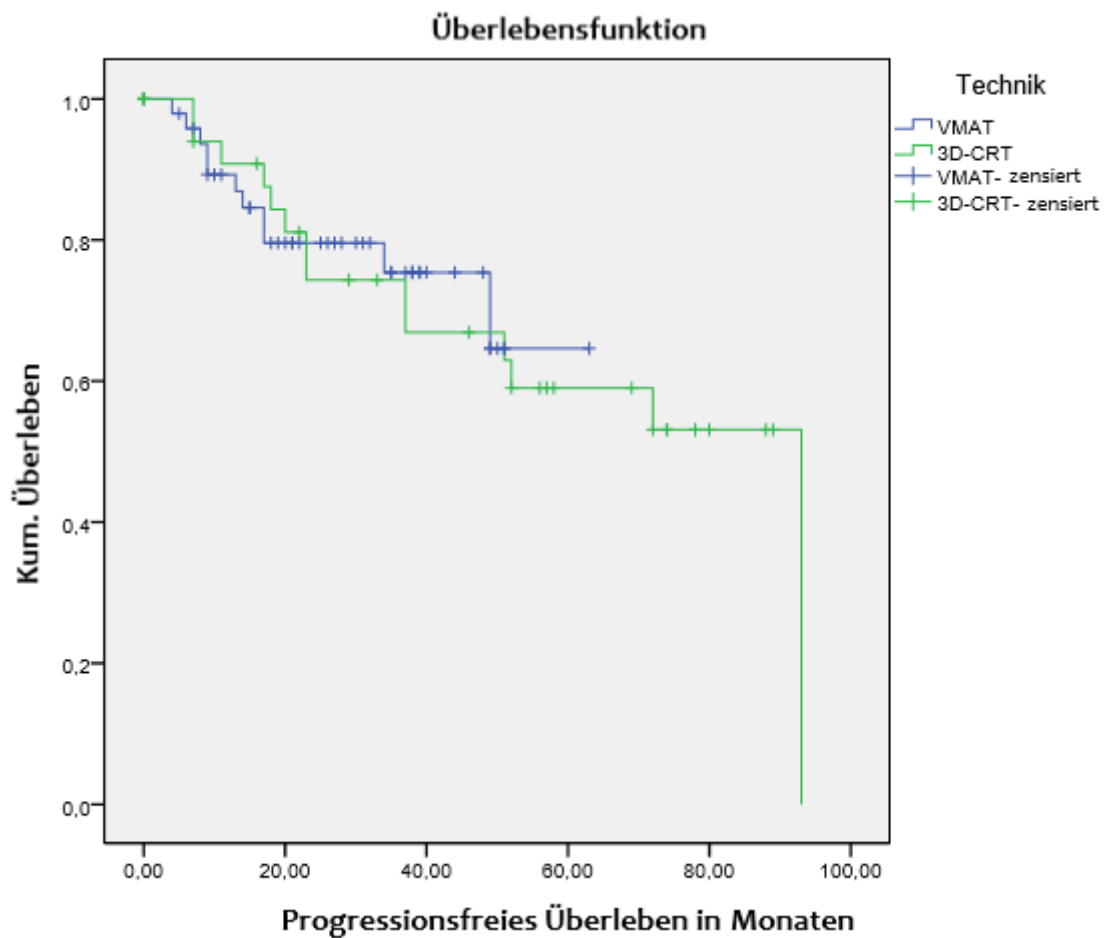


Progressionsfreies Überleben

Nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten zeigt sich im Gegensatz zum DFS ein etwas besseres progressionsfreies Überleben (PFS) der VMAT-Patienten, von denen zu diesem Zeitpunkt noch 65 % progressionsfrei waren und lebten. Dies entspricht in der mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlten Gruppe 60 %. Die Kaplan-Meier-Kurve der VMAT-Patienten verläuft ähnlich der DFS-Kurve, da lediglich zwei Patienten dieser Gruppe bis zum Beobachtungsende verstarben und diese beide Metastasen, also einen Progress der Erkrankung, aufwiesen. Durch den Tod des Patienten mit dem längsten Follow-Up (93 Monate) lässt sich der plötzliche Abbruch am Ende der Kaplan-Meier Kurve erklären. Das mediane krankheitsfreie Überleben beträgt dadurch in zuletzt genannter Gruppe 93 Monate, während es in der VMAT-Gruppe nach einem Follow-Up von 63 Monaten nicht erreicht wurde.

Es können ebenso wie beim DFS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufgezeigt werden ($p = 0,850$) (Abbildung 2).

Abbildung 2: Darstellung des progressionsfreien Überlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven

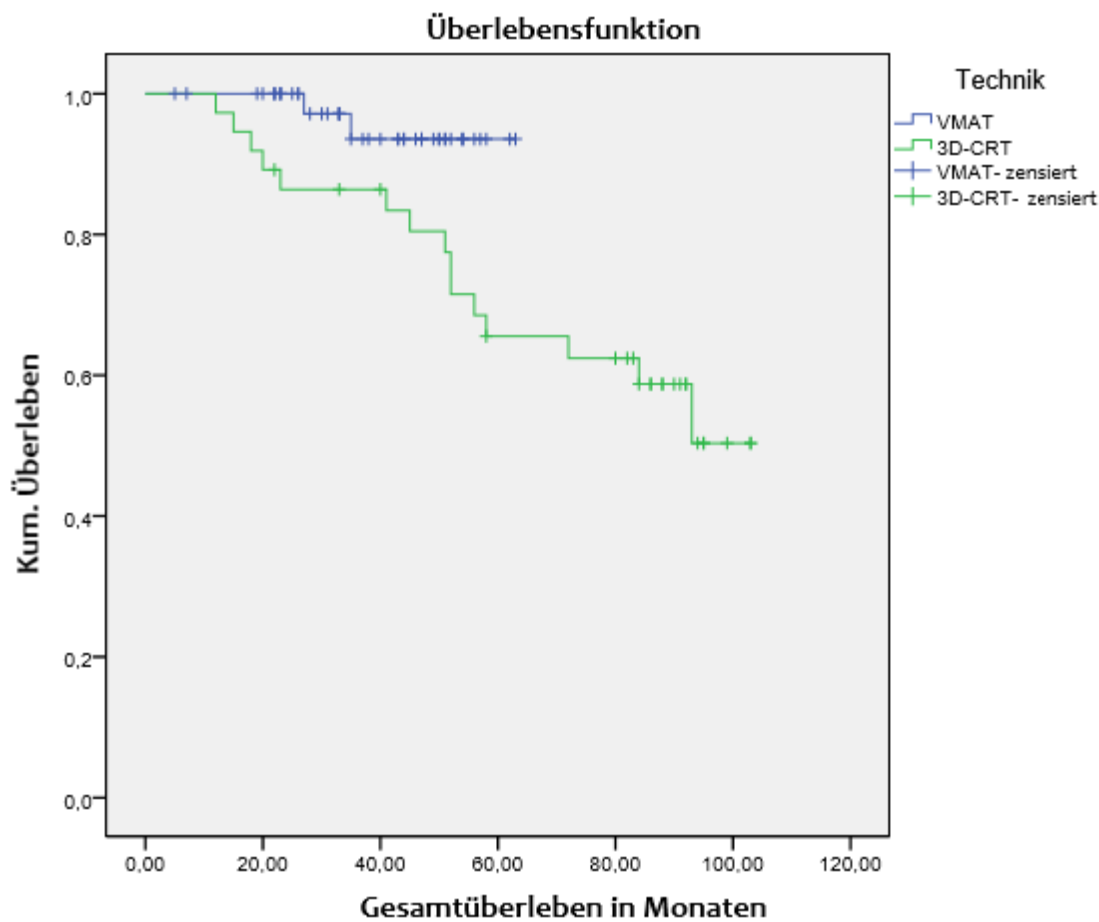


Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant ($p = 0,032$). Auffällig, dass lediglich zwei VMAT-Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Dies war einmal nach 27 und das andere Mal nach 35 Monaten der Fall. Der erste Patient der konventionell bestrahlten Gruppe starb bereits ein Jahr nach Therapieabschluss.

Insgesamt lebten nach einem Follow-Up von 60 Monaten noch 93,5 % der VMAT-Patienten, während dies in der Gruppe, die mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt worden war bei 65,5 % zutrif. Über 8 Jahre (100 Monate) nach Strahlentherapie-Abschluss lebte noch die Hälfte der Patienten der 3D-Gruppe. Allerdings muss hier der zwischen den Gruppen vorherrschende Altersunterschied ($p = 0,004$) beachtet werden.

Abbildung 3: Darstellung des Gesamtüberlebens beider Patientengruppen mittels Kaplan-Meier-Kurven



4.6 Lebensqualität (EORTC QLQ-CR29)

Insgesamt antworteten 25 der 48 VMAT-Patienten auf den Fragebogen, während dies in der 3D-Gruppe lediglich 12 der 37 Patienten taten, was am längeren Abstand zur Therapie liegen könnte. Es beantworteten nicht alle Patienten jede Frage, sodass diese bei einzelnen Fragen rausgerechnet wurden (Tabellen 13 bis 20).

Im Durchschnitt beantworteten die Patienten der VMAT-Gruppe den Fragebogen ca. 37 Monate nach Abschluss der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie. In der mittels konventioneller Strahlentherapie bestrahlten Gruppe war dieser Zeitabstand verständlicherweise größer. Dieser lag im Mittel bei 81 Monaten.

Im Folgenden sind die Ergebnisse sowohl in einer Skala von 0 – 100, die mit Hilfe der Vorgaben des EORTC QLQ C30 Scoring Manuals berechnet wurden und auch für den hier verwendeten Fragebogen gelten, als auch in der Form wie die Antworten vom Patienten angekreuzt wurden, nämlich von 1 bis 4, dargestellt.

4.6.1 Funktionale Skala

Zu den funktionalen Parametern des Fragebogens zählen das Körpergefühl bzw. die Körperwahrnehmung, welches sich aus den Fragen 45 bis 47 zusammensetzt, der Grad der Besorgnis um den zukünftigen Gesundheitszustand und das Gewicht sowie das sexuelle Interesse. Hierbei bedeuten hohe Werte bezogen auf die 100er Skala ein gutes und gesundes Funktionslevel.

Insgesamt fällt auf, dass die Patienten der VMAT-Gruppe außer in Bezug auf das Körpergefühl einen besseren Funktionslevel angegeben haben. Bezogen auf die Gesamtfunktionalität sowie auf die Unterkategorien, können jedoch kaum signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. Im Durchschnitt sind die Patienten der VMAT-Gruppe hinsichtlich ihrer Funktionalität auf 65,7 Punkten, während die Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe einen Schnitt von 57,4 aufweisen.

Wahrnehmung verminderter körperlicher Anziehungskraft

Fast die Hälfte der Patienten hat angegeben, sich durch die Erkrankung und oder Behandlung körperlich weniger anziehend zu fühlen. Während bei den Patienten der VMAT-Gruppe eher das leichte oder mäßig starke Gefühl vorherrscht, fühlen sich die Patienten der 3D-Gruppe noch weniger körperlich anziehend.

Wahrnehmung verminderter Weiblich- bzw. Männlichkeit

Insgesamt zeigen über 80 % der 3D- und über 50 % der VMAT-Patienten keine Probleme hinsichtlich des Gefühls verminderter Weiblich- bzw. Männlichkeit. Auffallend ist, dass die Patienten der VMAT-Gruppe sich erneut eher im Bereich der leichten und mäßig starken Probleme aufhalten. Lediglich jeweils ein Patient gab starke Beschwerden an (VMAT: 4 % vs. 3D: 9,1 %).

Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper

Eine nicht vollkommene Zufriedenheit mit dem eigenen Körper liegt bei der großen Mehrheit der Patienten vor. Im Gesamten kann festgestellt werden, dass zwar mehr 3D-Patienten mit ihrem Körper zufrieden (36,4 % vs. 28 %), allerdings auch mehr von ihnen sehr unzufrieden damit sind (18,2 % vs. 4 %). Bei den Patienten der VMAT-Gruppe überwiegt eine leichte bis mäßige Unzufriedenheit.

Körperwahrnehmung

Schaut man sich die ersten drei Unterpunkte gemeinsam an, so ergibt sich das Bild der Körperwahrnehmung der Patienten. Bezogen auf die Funktionalität ergeben sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Lediglich der Median der 3D-Gruppe liegt etwas höher mit 77,8 im Vergleich zu 66,7 in der VMAT-Gruppe.

Besorgt wegen des zukünftigen Gesundheitszustandes

Ein Drittel der VMAT- und nur unter 10 % ($n = 1$) der 3D-Patienten sind nicht über ihren zukünftigen Gesundheitszustand besorgt. Dafür bereitet dieses Thema mehr 3D-Patienten leichte Sorgen (41,7 % vs. 32 %). Des Weiteren fällt auf, dass ein Drittel der 3D-Patienten sich deutliche Sorgen macht, was nur bei einem Sechstel der VMAT-Patienten der Fall ist. Große Sorgen machen sich knapp 20 % aller Patienten. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede allerdings nicht ($p = 0,363$).

Besorgnis in Hinblick auf das Gewicht

In Hinblick auf ihr Gewicht sind die Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe besorgter als die Patienten der VMAT-Gruppe ($p = 0,019$). 60 % der VMAT-Patienten sind überhaupt nicht besorgt hierüber, während dies nur unter 30 % der 3D-Patienten von sich behaupten können. Auffällig ist, dass 27,3 % ($n = 3$) der 3D-Patienten deutlich und 9,1 % ($n = 1$) sogar stark besorgt sind, während letzteres lediglich 4 % ($n = 1$) der VMAT-Patienten äußerten. Insgesamt liegt damit die VMAT-Gruppe auf der funktionalen Skala deutlich höher mit 85,3 Punkten im Gegensatz zu 60,6 in der Gruppe, die eine konventionelle Radiotherapie erhalten hat.

Sexuelles Interesse der Männer

Das sexuelle Interesse der Männer unterscheidet sich nicht. Knapp 10 % mehr der 3D-Patienten haben überhaupt kein Interesse. Jeweils etwa ein Viertel gab wenig bis mäßiges Interesse an und nur je unter 15 % beider Patienten-Gruppen besitzen starke sexuelle Interessen.

Sexuelles Interesse der Frauen

Einige der befragten Frauen wollten auf Fragen nach ihrer Sexualität nicht antworten, sodass die Statistik hier nur anhand sehr weniger Angaben berechnet wurde. Unterschiede zwischen den Gruppen können nicht festgestellt werden (jeweils $p = 1,000$) (Tabelle 13 und 14). Sexuelles Interesse ist bei fast allen Frauen überhaupt nicht oder nur leicht vorhanden. Nur eine VMAT-Patientin (10 %) gab an, mäßiges Interesse zu verspüren.

Tabelle 13: Funktionale Skala

	VMAT		3D		p-Wert
	Mittel	Median	Mittel	Median	
Körperwahrnehmung (Body Image)	71,1	66,7	71,7	77,8	1,000
Besorgnis wegen des Gesundheitszustandes	58,7	66,7	47,2	50,0	0,294
Besorgnis wegen des Gewichts	85,3	100,0	60,6	66,7	0,019
Sexuelles Interesse Männer	42,9	33,3	37,5	33,3	0,781
Sexuelles Interesse Frauen	23,3	33,3	16,7	16,7	1,000
Funktionale Skala gesamt	65,7	66,7	57,4	61,1	0,330

Tabelle 14: Einzelne funktionelle Parameter

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Körperlich gefühlt weniger anziehend	25		11		0,568
1	13	52,0	6	54,5	
2	5	20,0	1	9,1	
3	6	24,0	2	18,2	
4	1	4,0	2	18,2	
Gefühlt weniger weiblich/männlich	25		11		0,213
1	13	52,0	9	81,8	
2	8	32,0	1	9,1	
3	3	12,0	0	0,0	
4	1	4,0	1	9,1	
Unzufrieden mit dem eigenen Körper	25		11		0,475
1	7	28,0	4	36,4	
2	9	36,0	3	27,3	
3	8	32,0	2	18,2	
4	1	4,0	2	18,2	
Besorgnis wegen des zukünftigen Gesundheitszustandes	25		12		0,363
1	8	32,0	1	8,3	
2	8	32,0	5	41,7	
3	4	16,0	4	33,3	
4	5	20,0	2	16,7	
Besorgnis über das Gewicht	25		11		0,039
1	15	60,0	3	27,3	
2	9	36,0	4	36,4	
3	1	4,0	3	27,3	
4	0	0,0	1	9,1	
Sexuelles Interesse Männer	14		8		1,000
1	4	28,6	3	37,5	
2	4	28,6	2	25,0	
3	4	28,6	2	25,0	
4	2	14,3	1	12,5	
Sexuelles Interesse Frauen	10		2		1,000
1	4	40,0	1	50,0	
2	5	50,0	1	50,0	
3	1	10,0	0	0,0	

1 = trifft überhaupt nicht zu; 2 = trifft wenig zu; 3 = trifft mäßig zu; 4 = trifft sehr zu

4.6.2 Symptomskala

Zur Symptomskala werden alle im Fragebogen abgefragten Punkte gezählt, die nicht in der funktionalen Skala erscheinen. Hierbei bedeuten Werte nahe 100 mehr Symptome, woraus eine schlechtere Lebensqualität abgeleitet wird.

Es können weder signifikante Unterschiede in Hinblick auf die Gesamtsymptome noch auf einzelne Parameter gefunden werden. Insgesamt liegen die Patienten der VMAT-Gruppe in der Symptomskala bei einer mittleren Punktzahl von 29,5 vs. einer durchschnittlichen Punktzahl von 28,1 in der 3D-Radiotherapie-Gruppe. Dennoch können bei einzelnen Kategorien Unterschiede nachgewiesen werden, die einer genaueren Untersuchung zugeführt werden sollten, da sich hier in einem größeren Kollektiv eventuell signifikante Unterschiede zeigen. Ausführlicher wird Letzteres in der Diskussion behandelt.

Miktionsfrequenz

Die Miktionsfrequenz am Tag und in der Nacht wurde von den mittels VMAT-bestrahlten Patienten auf einen Punktwert von 38,9 gewertet, während die Patienten der 3D-Strahlentherapie-Gruppe auf einem Wert von 45,8 landeten ($p = 0,556$).

Miktionsfrequenz tagsüber

Die Mehrheit der Patienten gab eine gesteigerte Frequenz des Wasserlassens tagsüber an. Knapp ein Drittel beider Gruppen gab wenige Probleme hiermit an und knapp ein weiteres Drittel berichtete über mäßige Beschwerden. Fast 20 % der 3D-Patienten gaben an, eine stark gesteigerte Miktionsfrequenz tagsüber zu haben, während dies unter 5 % der VMAT-Patienten taten.

Miktionsfrequenz nachts

Hinsichtlich der nächtlichen Miktionsfrequenz waren die Antworten der Patienten beider Gruppen fast identisch. Die Hälfte der Patienten hat nachts eine leicht erhöhte Frequenz und ein Viertel gab an, dass sie mäßig gesteigert ist. Jeweils ein Patient klagt über starke Beschwerden (VMAT: 4,2 % vs. 3D: 8,3 %).

Unwillkürlicher Harnabgang / Harninkontinenz

Der Großteil der befragten Patienten hat keine Probleme hinsichtlich eines unwillkürlichen Harnabgangs. Auch die weiteren Angaben unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Im Vergleich zur VMAT-Gruppe gaben relativ betrachtet mehr Patienten der 3D-Gruppe eine mäßige Harninkontinenz an (16,7 % vs. 4 %). Ein VMAT-Patient (4 %) gab an, starke Probleme mit ungewolltem Harnabgang zu haben, was auf keinen der Patienten der 3D-Gruppe zutraf.

Schmerzen beim Wasserlassen

Leichte Schmerzen beim Wasserlassen beklagen knapp 8 % beider Gruppen. Alle anderen gaben keinerlei Beschwerden an.

Abdominelle Schmerzen

60 % (n = 15) der VMAT- und 83,3 % (n = 10) der 3D-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung keine Bauchschmerzen. Allerdings waren hier – wie auch bei den akuten Nebenwirkungen – die VMAT-Patienten etwas stärker belastet. So gaben 32 % (n = 8) dieser Patienten leichte und 8 % (n = 2) mäßige Bauchschmerzen an, während in der 3D-Gruppe lediglich 16,7 % (n = 2) leichte Beschwerden beklagten. Kein Patient litt unter starken abdominellen Schmerzen. Insgesamt ergibt sich somit auf der Symptomskala ein Wert von 16,0 in der VMAT-Gruppe, während er in der konventionellen Radiotherapie-Gruppe bei 5,6 liegt.

Schmerzen im Gesäß, im Analbereich sowie im Rektum

Bezüglich Schmerzen im Gesäß, Analbereich und / oder Rektum sieht die Verteilung in den Gruppen annähernd gleich aus. Ein kleiner Unterschied besteht darin, dass etwas mehr VMAT-Patienten unter leichten Schmerzen litten und dafür etwas mehr 3D-Patienten keine Schmerzen verspürten. Jeweils 16,7 % hatten mäßige und 8,3 % starke Schmerzen.

Geblähter Bauch

Auffällig, jedoch nicht signifikant ($p = 0,616$), ist, dass fast 60 % der 3D-Patienten keinerlei Beschwerden mit einem geblähten Bauch hatten, was nur knapp 40 % der VMAT-Patienten von sich behaupteten. Dafür gaben diese häufiger einen leicht und ebenfalls häufiger einen stark geblähten Bauch an. Daraus ergibt sich insgesamt ein durchschnittlicher Wert von 31,9 in der VMAT-Gruppe vs. 19,4 in der 3D-Gruppe ($p = 0,285$).

Blut im Stuhl

Sowohl alle VMAT- als auch alle Patienten der 3D-Gruppe gaben keinerlei Beschwerden hinsichtlich Blut im Stuhl an.

Schleim im Stuhl

Schleim im Stuhl ist eine Beschwerde, die von mehr 3D-Patienten verneint werden konnte. Insgesamt waren es aber mehr als die Hälfte der Patienten beider Gruppen, die dies taten. Ein Drittel der VMAT-Patienten gab leichte Schleimbeimengungen an, während dies in der Gruppe, die mit konventioneller Radiotherapie behandelt worden war bei unter einem Fünftel der Patienten auftrat. Weniger als ein Zehntel der Patienten beider Gruppen litt unter mäßig starken Schleimbeimengungen.

Trockener Mund

Ein trockener Mund als Chemotherapie-Nebenwirkung trat bei der Hälfte der VMAT- und bei knapp einem Viertel der 3D-Patienten auf. Hierbei ist auffällig, dass deutlich mehr VMAT-Patienten leichte Beschwerden angegeben haben (37,5 % vs. 18,2 %). 12,5 % (n = 3) der VMAT-Patienten beklagten mäßige Probleme in dieser Hinsicht, während 9,1 % (n = 1) der Patienten der 3D-Gruppe starke Probleme hatte.

Haarausfall aufgrund der Behandlung

Drei Viertel der Patienten hat keine Probleme mit Haarausfall aufgrund der Behandlung. Allerdings ist auffällig, dass ca. 20 % der VMAT-Patienten leichte Probleme damit haben, während dies keiner der 3D-Patienten hat. Mäßig starke Beschwerden gaben dahingegen ein Viertel der 3D-Patienten an, während dies keiner der VMAT-Patienten tat. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant ($p = 0,016$), wenn man die Skala von 1 bis 4 verwendet. Auf der Skala von 0 bis 100 wird in der VMAT-Gruppe ein Wert von 6,9 erreicht, während die 3D-Gruppe auf 16,7 kommt. Letzteres ist mit einem p-Wert von 0,508 allerdings statistisch nicht signifikant.

Probleme mit dem Geschmackssinn

Auch bei dieser chemotherapeutischen Nebenwirkung sind die 3D-Patienten etwas stärker belastet. So gaben 70,8 % (n = 17) der VMAT-, jedoch nur 58,3 % (n = 7) der 3D-Patienten keine Beschwerden mit ihrem Geschmackssinn an. Dafür klagten ein Fünftel der VMAT- und ein Drittel der 3D-Patienten über leichte Probleme. Unter 10 % beider Gruppen gaben mäßige Probleme an.

Erektionsprobleme / Impotenz

Erektionsprobleme sind eine weit verbreitete Beschwerde beider Gruppen. So gab über die Hälfte der Patienten starke Probleme diesbezüglich an (VMAT: 53,8 % vs. 3D: 62,5 %), während ein weiteres Viertel der VMAT- und ein Achtel der 3D-Patienten unter mäßig starken Problemen eine Erektion zu bekommen oder zu halten, leidet. Lediglich weniger als ein Sechstel der VMAT- und ein Viertel der 3D-Gruppe gab an, keinerlei Beschwerden diesbezüglich zu haben.

Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs

Die meisten Frauen gaben an, keine Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs zu haben, was in der VMAT-Gruppe 71,4 % (n = 5) und in der 3D-Gruppe 100 % (n = 1) entspricht. Allerdings litt eine Frau der VMAT-Gruppe unter leichten und eine weitere unter starken Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs.

Tabelle 15: Fragebogen Symptomskala gesamt

	VMAT		3D		p-Wert
	Mittel	Median	Mittel	Median	
Urinfrequenz	38,9	33,3	45,8	41,7	0,556
Harninkontinenz	13,3	0,0	19,4	0,0	0,443
Dysurie	2,7	0,0	2,8	0,0	1,000
Abdominelle Schmerzen	16,0	0,0	5,6	0,0	0,206
Schmerzen im Gesäß/ Analbereich/Rektum	30,6	33,3	27,8	16,7	0,774
Geblähter Bauch	31,9	33,3	19,4	0,0	0,285
Blut und Schleim im Stuhl	8,3	0,0	5,6	0,0	0,439
Trockener Mund	20,8	16,7	15,2	0,0	0,283
Haarausfall aufgrund der Behandlung	6,9	0,0	16,7	0,0	0,508
Probleme mit dem Geschmackssinn	12,5	0,0	16,7	0,0	0,645
Impotenz (Männer)	71,8	100,0	70,8	100,0	0,928
Dyspareunie (Frauen)	19,0	0,0	0	0,0	1,000
Symptomskala gesamt	29,5	26,3	28,1	29,6	0,904

Tabelle 16: Einzelne Parameter der Symptomskala

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Häufige Miktionsfrequenz tagsüber	24		11		0,656
1	6	25,0	2	18,2	
2	8	33,3	3	27,3	
3	9	37,5	4	36,4	
4	1	4,2	2	18,2	
Häufige Miktionsfrequenz nachts	24		12		1,000
1	5	20,8	2	16,7	
2	12	50,0	6	50,0	
3	6	25,0	3	25,0	
4	1	4,2	1	8,3	
Unwillkürlicher Harnabgang	25		12		0,546
1	18	72,0	7	58,3	
2	5	20,0	3	25,0	
3	1	4,0	2	16,7	
4	1	4,0	0	0,0	
Schmerzen beim Wasserlassen	25		12		1,000
1	23	92,0	11	91,7	
2	2	8,0	1	8,3	
Bauchschmerzen	25		12		0,397
1	15	60,0	10	83,3	
2	8	32,0	2	16,7	
3	2	8,0	0	0,0	
Schmerzen im Gesäß/ Anusbereich/ Rektum	24		12		0,948
1	10	41,7	6	50,0	
2	8	33,3	3	25,0	
3	4	16,7	2	16,7	
4	2	8,3	1	8,3	
Geblähter Bauch	24		12		0,616
1	9	37,5	7	58,3	
2	9	37,5	3	25,0	
3	4	16,7	2	16,7	
4	2	8,3	0	0,0	

Tabelle 16 (weiter)	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Blut im Stuhl	24		12		1,000
1	24	100,0	12	100,0	
Schleim im Stuhl	24		11		0,740
1	14	58,3	8	72,7	
2	8	33,3	2	18,2	
3	2	8,3	1	9,1	
Trockener Mund	24		11		0,198
1	12	50,0	8	72,7	
2	9	37,5	2	18,2	
3	3	12,5	0	0,0	
4	0	0,0	1	9,1	
Haarausfall aufgrund der Behandlung	24		12		0,016
1	19	79,2	9	75,0	
2	5	20,8	0	0,0	
3	0	0,0	3	25,0	
Probleme mit dem Geschmackssinn	24		12		0,739
1	17	70,8	7	58,3	
2	5	20,8	4	33,3	
3	2	8,3	1	8,3	
Erektionsprobleme	13		8		1,000
1	2	15,4	2	25,0	
2	1	7,7	0	0,0	
3	3	23,1	1	12,5	
4	7	53,8	5	62,5	
Dyspareunie (Frauen)	7		1		1,000
1	5	71,4	1	100,0	
2	1	14,3	0	0,0	
3	0	0,0	0	0,0	
4	1	14,3	0	0,0	

1 = trifft überhaupt nicht zu; 2 = trifft wenig zu; 3 = trifft mäßig zu; 4 = trifft sehr zu

4.6.3 Patienten mit Stoma

12,0 % (n = 3) der VMAT- und 41,7 % (n = 5) der 3D-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung noch ein Stoma. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich lediglich auf diese Patienten. Die stomaspezifischen Fragen und deren Beantwortung sind in Tabelle 17 und 18 dargestellt.

Insgesamt ist zu sehen, dass die Patienten der VMAT-Gruppe auf der Symptomskala bei allen Fragen außer hinsichtlich Problemen bei der Stomapflege einen höheren Wert erreichten, als vergleichbare Patienten, die mittels konventioneller Strahlentherapie bestrahlt wurden. Zu beachten ist hier allerdings die sehr kleine Patientenzahl.

Unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus dem Stomabeutel

Auffällig ist, dass bei allen mittels VMAT bestrahlten Patienten unfreiwillige Darmgasentweichungen bzw. Flatulenzen aus dem Stomabeutel auftraten, während bei 40 % der 3D-Patienten keinerlei Probleme bestanden. Hingegen hatten die restlichen 60 % der 3D-Patienten mäßig starke Probleme hiermit, während diese Stärke nur bei einem Drittel der VMAT-Patienten auftrat. Auf der Symptomskala liegen beide Patientengruppen auf einem sehr ähnlichen durchschnittlichen Wert.

Ungewollte Stuhlabgänge aus dem Stoma

Ungewollte Stuhlabgänge aus dem Stoma traten bei der Mehrheit der Patienten auf. So waren es lediglich ein Drittel der VMAT- und zwei Fünftel der 3D-Patienten, die keine Probleme hatten. Ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht darin, dass bei den restlichen Patienten der Gruppe, die mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt wurden, leichte bis mäßige Beschwerden anzutreffen waren, während die übrigen zwei Drittel der VMAT-Patienten stark belastet waren. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Wert von 66,7 in der VMAT-Gruppe und ein Wert von 26,7 in der 3D-Gruppe ($p = 0,357$).

Wunde Haut um das Stoma

Auch hinsichtlich wunden Haut um das Stoma zeigt sich, dass mehr 3D-Patienten keine Problematik hatten, während bei der Hälfte (n = 1) der VMAT-Patienten starke Probleme auftraten. Lediglich ein Fünftel (n = 1) der 3D-Patienten klagte über leichte Hautirritationen. Aufgrund der kleinen Patientenzahl liegen die VMAT-Patienten somit auf der Symptomskala bei 50,0 im Schnitt, während die mittels 3D-Radiotherapie bestrahlten Patienten bei 6,7 sind.

Häufigkeit der Beutelwechsel tagsüber

Die Mehrheit beider Gruppen führt eher keine bis selten häufige Stoma-Beutelwechsel tagsüber durch. Lediglich ein VMAT-Patient (33,3 %) muss seinen Beutel tagsüber sehr häufig wechseln.

Häufigkeit der Beutelwechsel nachts

Kein VMAT-Patient muss seinen Stoma-Beutel nachts häufig wechseln, was auch auf fast alle (80 %) der 3D-Patienten zutrifft. Ein Patient (20 %) der 3D-Gruppe gab an, eine leicht erhöhte Frequenz der Beutelwechsel nachts zu haben.

Stuhlfrequenz

Anhand der beiden vorletzten Unterpunkte konnte auf die Stuhlfrequenz geschlossen werden. Diese ist auf der Skala für belastende Symptome bei den VMAT-Patienten höher (38,9 im Durchschnitt) als bei den Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe (13,3). Der Median liegt allerdings bei beiden Gruppen bei 16,7.

Schamgefühl durch Vorhandensein des Stomas

In Hinblick auf die Frage, ob es ihnen peinlich sei ein Stoma zu haben, antworteten alle VMAT- und die Mehrheit der 3D-Patienten mit „mäßig“ oder „stark“. Lediglich 40 % der 3D-Patienten ist es überhaupt nicht peinlich. Hier ist dadurch im Schnitt der Wert von 88,9 in der VMAT-Gruppe im Gegensatz zu 53,3 in der 3D-Gruppe deutlich höher, jedoch statistisch nicht signifikant.

Probleme mit der Stomapflege

Größere Probleme mit der Pflege des Stomas hat keiner der Patienten. In beiden Gruppen gab die Mehrheit sogar an, diesbezüglich überhaupt keine Probleme zu haben.

Tabelle 17: Fragebogen Symptomskala Stoma-bezogen

	VMAT		3D		p-Wert
	Mittel	Median	Mittel	Median	
Flatulenzen	44,4	33,3	40,0	66,7	1,000
Stuhlinkontinenz	66,7	100,0	26,7	33,3	0,357
Wunde Haut ums Stoma	50,0	50,0	6,7	0,0	0,762
Stuhlfrequenz	38,9	16,7	13,3	16,7	0,839
Scham wegen des Stomas	88,9	100,0	53,3	66,7	0,429
Probleme bei der Stomapflege	11,1	0,0	13,3	0,0	1,000

Tabelle 18: Fragebogen einzelne Parameter der Patienten mit Stoma

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
Unfreiwillige Darmgasentweichungen/ Flatulenzen aus Stoma	3		5		0,286
1	0	0,0	2	40,0	
2	2	66,7	0	0,0	
3	1	33,3	3	60,0	
Unfreiwillige Stuhlabgänge aus Stoma	3		5		0,286
1	1	33,3	2	40,0	
2	0	0,0	2	40,0	
3	0	0,0	1	20,0	
4	2	66,7	0	0,0	
Haut ums Stoma wund	2		5		0,524
1	1	50,0	4	80,0	
2	0	0,0	1	20,0	
3	0	0,0	0	0,0	
4	1	50,0	0	0,0	
tagsüber häufige Beutelwechsel	3		5		0,679
1	1	33,3	2	40,0	
2	1	33,3	3	60,0	
3	0	0,0	0	0,0	
4	1	33,3	0	0,0	
nachts häufige Beutelwechsel	2		5		1,000
1	2	100,0	4	80,0	
2	0	0,0	1	20,0	
Peinlich, ein Stoma zu haben	3		5		0,714
1	0	0,0	2	40,0	
2	0	0,0	0	0,0	
3	1	33,3	1	20,0	
4	2	66,7	2	40,0	
Probleme mit der Stomapflege	3		5		1,000
1	2	66,7	3	60,0	
2	1	33,3	2	40,0	

1 = trifft überhaupt nicht zu; 2 = trifft wenig zu; 3 = trifft mäßig zu; 4 = trifft sehr zu

4.6.4 Patienten ohne Stoma

88,0 % (n = 22) der VMAT- und 58,3 % (n = 7) der 3D-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung kein Stoma.

Unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus dem Darmausgang

Mit unfreiwilligen Darmgasentweichungen bzw. Flatulenzen haben fast alle Patienten zu kämpfen. Hier ist zu sehen, dass die Patienten der 3D-Gruppe prozentual gesehen weniger Probleme haben (leichte Probleme 3D: 57,1 %, VMAT: 23,8 %). Sehr starke Beschwerden gaben annähernd gleich viele Patienten in beiden Gruppen an. Insgesamt ergeben sich hierdurch durchschnittliche Werte auf der Symptomskala von 61,9 in der VMAT-Gruppe und 52,4 in der 3D-Gruppe.

Ungewollte Stuhlabgänge / Stuhlinkontinenz

Im Gegensatz zu unfreiwilligen Darmgasentweichungen bzw. Flatulenzen, zeigen die 3D-Patienten in Bezug auf unfreiwillige Stuhlabgänge etwas stärkere Probleme als die VMAT-Patienten. So gaben jeweils 10 % mehr VMAT-Patienten an, keine oder wenige Beschwerden zu haben, während mehr als die Hälfte der Patienten, die mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt worden waren, mäßige bis starke Beschwerden angab. Auf der Symptomskala ist dies mit einem Unterschied von knapp 10 Punkten zu sehen (VMAT: 42,9 vs. 3D: 52,4). Statistisch signifikant ist das Ergebnis nicht.

Wunde Haut im Analbereich

Auch bezüglich wunden Haut im Analbereich, gaben die 3D-Patienten etwas häufiger Beschwerden an. Dieser Unterschied findet sich vor allem hinsichtlich der leichten bis mäßigen Beschwerden (jeweils 28,6 % vs. 19 %). Stärkste Probleme gaben allerdings annähernd gleich viele Patienten an (VMAT: 19 % vs. 3D: 14,3 %).

Stuhlfrequenz

Probleme hinsichtlich der Stuhlfrequenz unterscheiden sich zwischen Tag und Nacht. Insgesamt sind die Patienten, die eine konventionelle Strahlentherapie bekommen haben stärker von Symptomen betroffen. Sie erzielen einen Wert von 64,3 auf der Symptomskala, während die Patienten, die mittels VMAT bestrahlt wurden, auf einen Wert von 55,6 kommen.

Häufigkeit der Stuhlgänge tagsüber

Bezüglich der Häufigkeit der Stuhlgänge tagsüber ist auffällig, dass die große Mehrheit beider Gruppen angab, dass diese mäßig bis sehr häufig sind. So ist es knapp die Hälfte der VMAT- und etwas mehr als ein Viertel der 3D-Patienten, die diese als mäßig häufig beschreibt. Des Weiteren litt ein Drittel der VMAT- und mehr als die Hälfte der Patienten der 3D-Gruppe an einer stark erhöhten Häufigkeit ihrer Stuhlgänge tagsüber.

Häufigkeit der Stuhlgänge nachts

Die Verteilung der Häufigkeit der Stuhlgänge nachts unterscheidet sich von der Häufigkeit der Stuhlgänge tagsüber. Im Allgemeinen haben die Patienten nachts weniger Probleme. Mehr als die Hälfte der VMAT- und ca. ein Viertel der 3D-Patienten gab lediglich eine niedrige Häufigkeit an. Dennoch hatte immerhin ein Drittel der VMAT-Patienten eine mäßig erhöhte Frequenz, und über die Hälfte der 3D-Gruppe gab an, dass diese mäßig oder stark erhöht ist.

Schamgefühl hinsichtlich der Stuhlgänge

Der größte Unterschied bezüglich der Frage, ob sie ihre Stuhlgänge als peinlich empfinden, besteht darin, dass fast die Hälfte der VMAT-Patienten sich überhaupt nicht dafür schämt, während dies nur bei 14,3 % (n = 1) der 3D-Patienten zutrifft. Dahingegen empfinden jeweils 42,9 % der 3D-Patienten diese als leicht oder sehr peinlich, was auf weniger als ein Fünftel der VMAT-Patienten zutrifft. Auf der Symptomskala zeigt sich daher 57,1 in der 3D-Gruppe im Durchschnitt, während dieser in der VMAT-Gruppe bei 33,3 liegt.

Tabelle 19: Fragebogen Symptomskala Patienten ohne Stoma

	VMAT		3D		p-Wert
	Mittel	Median	Mittel	Median	
Flatulenzen	61,9	66,7	52,4	33,3	0,325
Stuhlinkontinenz	42,9	33,3	52,4	66,7	0,507
Wunde Haut im Analbereich	38,1	33,3	42,9	33,3	0,759
Stuhlfrequenz	55,6	50,0	64,3	66,7	0,206
Scham aufgrund der Stuhlgänge	33,3	33,3	57,1	33,3	0,167

Tabelle 20: Fragebogen einzelne Parameter Patienten ohne Stoma

	VMAT		3D		p-Wert
	absolut	Prozent	absolut	Prozent	
n gesamt	21		7		
Unfreiwillige Darmgasentweichungen aus Darmausgang					0,450
1	1	4,8	0	0,0	
2	5	23,8	4	57,1	
3	11	52,4	2	28,6	
4	4	19,0	1	14,3	
Unfreiwillige Stuhl- abgänge aus Darm- ausgang					0,868
1	5	23,8	1	14,3	
2	8	38,1	2	28,6	
3	5	23,8	3	42,9	
4	3	14,3	1	14,3	
Wunde Haut im Analbereich					0,875
1	9	42,9	2	28,6	
2	4	19,0	2	28,6	
3	4	19,0	2	28,6	
4	4	19,0	1	14,3	
tagsüber häufige Stuhlgänge					0,175
1	0	0,0	1	14,3	
2	4	19,0	0	0,0	
3	10	47,6	2	28,6	
4	7	33,3	4	57,1	
nachts häufige Stuhlgänge					0,312
1	3	14,3	1	14,3	
2	11	52,4	2	28,6	
3	7	33,3	3	42,9	
4	0	0,0	1	14,3	
Stuhlgänge als peinlich empfunden					0,116
1	10	47,6	1	14,3	
2	4	19,0	3	42,9	
3	4	19,0	0	0,0	
4	3	14,3	3	42,9	

1 = trifft überhaupt nicht zu; 2 = trifft wenig zu; 3 = trifft mäßig zu; 4 = trifft sehr zu

5 Diskussion

5.1 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

5.1.1 Strahlentherapie

5.1.1.1 Zielvolumenabdeckung

In vorliegender Studie zeigen sich keine medizinisch relevanten Unterschiede in der Zielvolumenabdeckung. Ebenso finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der PTV- und CTV-Abdeckung von VMAT- und 3D-Rtx Plänen bei Stuyck et al. bei Rektumkarzinomen (Stuyck, Wegge, Bulens, Joye, Haustermans, 2017), sowie bei Navarra et al. bei Gliomen (Navarra et al., 2016).

Beim Vergleich von VMAT- und IMRT-Plänen konnten Shang et al. bei double arc VMAT-Plänen von Rektumkarzinompatienten eine signifikant höhere Minimaldosis und niedrigere Maximaldosis im PTV feststellen (Shang et al., 2014), während Cozzi et al. bei Karzinomen des Zervix uteri keine Unterschiede sahen (Cozzi et al., 2008).

Vorteile der IMRT gegenüber der 3D-Radiotherapie in Bezug auf die Abdeckung des Zielvolumens, konnten mehrere Studien feststellen (Arbea et al., 2010; Wolff et al., 2009), zum Beispiel waren in der Studie von Arbea et al. die mittlere Dosis im GTV, CTV und PTV bei Karzinomen des Rektums statistisch signifikant geringer bei den IMRT- im Vergleich mit 3D-konformalen Plänen (Arbea et al., 2010).

Durch diese Vorteile der IMRT gegenüber der 3D-Radiotherapie und die eventuellen Vorteile der VMAT gegenüber der IMRT, lässt sich schlussfolgern, dass die VMAT im Vergleich mit der konventionellen Technik mindestens als gleichwertig betrachtet werden darf und wahrscheinlich sogar Vorteile birgt.

In der Literatur werden des Weiteren der Homogenitäts- (HI) und Konformitätsindex (CI) verglichen, was in vorliegender Studie nicht gemacht wurde. Insgesamt fällt auf, dass diesbezüglich gegensätzliche Meinungen vorhanden sind (Cilla et al., 2012; Shang et al., 2014; Stuyck et al., 2017).

Ein ebenfalls wichtiger Punkt beim Vergleich der Bestrahlungstechniken ist die Zeit, die pro Einheit benötigt wird. Dies ist nicht nur von finanzieller Bedeutung, sondern auch in Hinblick auf die Präzision, mit der die verschriebene Dosis auf das Zielvolumen oder auf umgebende gesunde Strukturen trifft. Je länger diese Zeit, desto eher können sich Verschiebungen im Bestrahlungsgebiet ergeben und Einschränkungen im Sinne von höheren Risikoorganbelastungen mit sich bringen. Dies wiederum kann evtl. zu stärkeren Nebenwirkungen sowie zu

einer geringeren Effektivität der Strahlentherapie auf den Tumor führen. Bei Cilla et al. variierten die Bestrahlungszeiten der Rektumkarzinome von 14,1 min bei der IMRT, über 5,0 min bei der 3D-Radiotherapie zu 4,9 min bei der double arc VMAT (Cilla et al., 2012). Inwiefern es bei der Strahlentherapie von Rektumkarzinomen zu einer signifikanten Verkürzung der einzelnen Bestrahlungssitzungen kommt, kann durch die vorliegende Studie nicht ausreichend geklärt werden, da es nicht im Speziellen untersucht wurde. Dennoch sagt die aktuelle Literatur, dass es durch die VMAT nicht zu einer Verlängerung kommt und bei anderen Tumorentitäten schon nachgewiesene Zeiteinsparungen vorliegen (McGrath et al., 2010). Bekannt ist außerdem, dass mittels VMAT deutliche Zeitersparnisse im Vergleich zur IMRT erreicht werden können (Cilla et al., 2012; Shang et al., 2014; Zhang et al., 2015).

5.1.1.2 Risikoorganbelastung

Vorliegende Studie legt den Schluss nahe, dass die VMAT die geeignetere Behandlungsmethode ist, um die Risikoorganbelastung der Blase und der Hüftköpfe möglichst gering zu halten. Dies gilt vorliegend nicht für die Dünndarmbelastung. Verschiedene Studien bestätigen diese Vermutung mehr oder weniger eindeutig, was im Folgenden für jedes Risikoorgan einzeln mit Blick auf die Dosis betrachtet wird.

In Bezug auf die Blase zeigen sich in vorliegender Studie signifikante Unterschiede nur hinsichtlich der V_{20} (%), welche in der VMAT-Gruppe geringer ist als in der mittels 3D-konformaler Radiotherapie behandelten Gruppe ($p = 0,004$). Stuyck et al. fanden einen signifikanten Vorteil bei der V_{40} (Stuyck et al., 2017). Auch bei Cilla et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Blasenbelastung. Bei allen Dosen über 30 Gy bemerkten sie signifikante Vorteile der VMAT gegenüber der 3D-Radiotherapie, allerdings keine Vorteile gegenüber der IMRT (Cilla et al., 2012). Hingegen konnten Arbea et al. auch signifikante Einsparungen der V_{40} bei der IMRT im Vergleich zur 3D-Strahlentherapie in Bezug auf die Blasen- sowie auf die Dünndarm-Belastung feststellen (Arbea et al., 2010). Dies suggeriert einen Vorteil der VMAT und der IMRT gegenüber der 3D-Radiotherapie bei Rektumkarzinomen in Hinblick auf die Blasenbelastung im Bereich höherer Isodosen.

Hinsichtlich der Dünndarmbelastung konnten vorliegend keine signifikanten Unterschiede zwischen der VMAT und der 3D-konformalen Strahlentherapie gefunden werden. Zu beachten sind hier allerdings die verschiedenen Konturierungstechniken im Kollektiv. Bei Richetti et al. zeigte sich demgegenüber eine Dosisersparung durch den gesamten Bereich, welche allerdings nur bei der maximalen Dosis statistisch signifikant war ($p = 0,03$) (Richetti et al., 2010). Cilla et al. fanden deutlichere Unterschiede: Mit Hilfe der VMAT konnte bei ihnen das absolute Volumen des Dünndarms, das mit 30, 40 und 50 Gy belastet wurde im Vergleich mit der 3D-Bestrahlung signifikant reduziert werden (Reduktion um: 40%, 53%, 58%). Im Vergleich zur IMRT wurde nur die V_{15} signifikant reduziert (Cilla et al., 2012). Im Gegensatz dazu konnten

Shang et al. beim Vergleich von double arc VMAT- mit IMRT-Plänen eine signifikant höhere mittlere Dosis, eine höhere V_{15} und V_{30} des Dünndarms mittels VMAT feststellen (Shang et al., 2014).

Neben der geringeren Dosisbelastung der Blase kann vorliegend in der VMAT-Gruppe eine geringere durchschnittliche Belastung der Hüftköpfe festgestellt werden (rechts $p = 0,002$; links $p = 0,000$), wodurch sich insbesondere die Langzeitnebenwirkungen am Gelenk verringern könnten. Zu einer ebenfalls signifikanten Reduktion der durchschnittlichen und maximalen Strahlenbelastung des Femurs durch VMAT kamen Richetti et al. (p jeweils $< 0,01$) (Richetti et al., 2010). Bei der Gegenüberstellung von double arc VMAT- mit IMRT-Plänen fanden Shang et al. hingegen eine höhere mittlere Strahlenbelastung der Hüftköpfe bei Verwendung der VMAT (Shang et al., 2014).

Stuyck et al. konnten bei allen Risikoorganen (Dünndarm, Dickdarm, Blase, Sakrum, Hüftköpfe) eine signifikant niedrigere mittlere Dosis der VMAT- verglichen mit 3D-Plänen feststellen (Stuyck et al., 2017). Des Weiteren zeigten Dapper et al. für die VMAT-IMRT gegenüber der 3D-konformalen Radiotherapie eine signifikante Dosisreduktion auf den analen Sphinkterapparat bei Rektumkarzinomen des mittleren Drittels (Dapper et al., 2018), die ggfs. zu Vorteilen hinsichtlich Nebenwirkungen wie Stuhlinkontinenz führen könnte, wie sie die vorliegende Studie zeigt.

Des Weiteren verglichen einige der Studien die gesamte Risikoorganbelastung bei der Bestrahlung des Rektumkarzinoms. So stellten Cilla et al. bei ihrem Vergleich von VMAT-, IMRT- und 3D-Plänen fest, dass die V_{20} der VMAT-Pläne signifikant niedriger war, als die der anderen. Allerdings waren die V_5 und die V_{10} der 3D-Pläne signifikant geringer als das der VMAT- und IMRT-Pläne (Cilla et al., 2012). Bei Shang et al. zeigte sich beim Vergleich von VMAT mit IMRT, eine statistisch signifikant höhere V_5 und V_{10} , sowie eine niedrigere V_{20} der VMAT-Pläne (Shang et al., 2014). Arbea et al. verglichen die IMRT mit der 3D-Rtx und zeigten, dass mit der IMRT ein größeres Körpervolumen mit 5 Gy bestrahlt wurde als bei der konformalen Strahlentherapie, dafür aber das Volumen, das 20 Gy und mehr erreichte, signifikant verringert wurde (Arbea et al., 2010). Gerade im Bereich der Volumina, die einer niedrigen Dosis ausgesetzt sind, lässt sich somit schlussfolgern, dass die VMAT-Pläne denen der IMRT und diese ggfs. denen der 3D-konformalen Radiotherapie unterlegen sind, es sich im Bereich der höheren Dosen allerdings andersherum verhält.

Andere Studien verglichen nicht die gesamte Risikoorgan-Belastung sondern betrachteten das gesamte gesunde Gewebe, das die Tumoren umgab. Beim Rektumkarzinom fanden Richetti et al. eine signifikant niedrigere mittlere Dosis in der VMAT-Gruppe, als bei Patienten, die mit 3D-Rtx bestrahlt wurden (Richetti et al., 2010), was Macchia et al. beim Endometriumkarzinom ebenfalls sahen (Macchia et al., 2014).

Bei anderen im Becken lokalisierten Tumoren zeigte sich z. B. bei der Gegenüberstellung von 9 Datensätzen von Patienten mit Prostatakarzinom von VMAT versus serialer Tomotherapie, IMRT und 3D-konformaler Therapie, dass von allen Plänen, die 3D-geplanten hinsichtlich Risikoorganbelastung am ungünstigsten waren. Letztere zeigten zwar eine gute Zielvolumenabdeckung, resultierten allerdings in höheren Strahlenbelastungen des Rektums. Als effizienteste Variante wurde die VMAT angesehen (Wolff et al., 2009). Mit VMAT konnten Macchia et al. bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Vergleich zu konformal bestrahlten statistisch signifikante Dosisreduktionen des bestrahlten Dünndarms bei allen Dosen > 10 Gy und beim gesamten Dosisbereich der Blase und des Rektums erreichen (Macchia et al., 2014).

Außerdem gibt es einige Studien, die die Dosisbeziehungen bei anderen nicht im Becken lokalisierten Tumoren zwischen VMAT und 3D-Radiotherapie vergleichen. Im Hinblick auf die Volumina, die hohen Strahlendosen ausgesetzt sind, sind sich diese Studien einig. Hier zeigten sich Vorteile der VMAT gegenüber der 3D-konformalen Bestrahlung (McGrath et al., 2010; Munch et al., 2016; Navarria et al., 2016). Allerdings gibt es im Bereich der Volumina, die niedrigen Dosen ausgesetzt sind, noch Uneinigkeiten, die unbedingt weiterverfolgt werden sollten. Hier haben zwei der oben genannten Studien (Munch et al., 2016; Navarria et al., 2016) größere Volumina mittels VMAT-Bestrahlung gefunden, die nicht vernachlässigt werden dürfen.

Des Weiteren gibt es einige Studien, die VMAT und IMRT Bestrahlungen miteinander vergleichen. Hier gilt ebenfalls zu beachten, dass die VMAT im Bereich der Volumina, die einer niedrigen Dosis ausgesetzt sind, nachteilig zu sein scheint, ihren Vorteil allerdings im Hinblick auf höhere Dosen hat (Cozzi et al., 2008; Zhang et al., 2015).

5.1.1.3 Relation zwischen Risikoorganbelastungen und Nebenwirkungen

Trotz der vorliegenden signifikanten Unterschiede der Risikoorganbelastung der Blase und Hüftköpfe, ließen sich keine Unterschiede hinsichtlich der akuten und späten Nebenwirkungen dieser Organe feststellen.

Da sich die Strahlenbelastung des Darms zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied, können keine Rückschlüsse auf Zusammenhänge gezogen werden. Dagegen implizieren verschiedene Studien eine Verbindung zwischen der Dünndarmbelastung und gastrointestinalen Nebenwirkungen. So besteht laut Banerjee et al. eine stark signifikante Korrelation zwischen Strahlenbelastung des Dünndarms und den darmbezogenen Nebenwirkungen. Sie konnten in ihrer Studie mit Patienten, die alle mittels 3D-Radiotherapie bestrahlt wurden, zeigen, dass sowohl für die Konturierungen der einzelnen Darmschlingen als auch des gesamten Peritonealraumes die beste Vorhersagekraft der Toxizitäten im Volumen liegt, das 15 bis 25 Gy Strahlung ausgesetzt ist (Banerjee, Chakraborty, Nygren, Sinha, 2013). Auch weitere Studien zum Rektumkarzinom zeigten eine stärkere Korrelation von akuten GI-Nebenwirkungen zwischen

exponiertem Darmvolumen, das eine Dosis von 15 Gy abbekam, als zwischen dem Volumen, das die maximale Dosis erhielt (Baglan et al., 2002; Gunnlaugsson et al., 2007; Robertson, Lockman, Yan, Wallace, 2008). Betrachtet man die oben beschriebene Studienlage, so fällt auf, dass gerade bezüglich der V_{15} beim Rektumkarzinom noch keine Vorteile einer Technik beschrieben wurden, sodass hier noch weitere Studien nötig sind. Allerdings konnte der Vorteil der VMAT ab der V_{20} sowohl beim Rektumkarzinom (Cilla et al., 2012), als auch bei anderen Tumorentitäten schon gezeigt werden (McGrath et al., 2010; Munch et al., 2016; Navarra et al., 2016). Olsen et al. fanden ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dünndarmdosis und den akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei der IMRT von Analkarzinomen (Olsen et al., 2017). Auf der anderen Seite konnten White et al. bei der Beckenbestrahlung von gynäkologischen Patienten mittels VMAT keinen statistisch signifikanten Einfluss des bestrahlten Dünndarmvolumens auf die darmbezogenen Nebenwirkungen finden (White et al., 2018), während Xu et al. bei 63 IMRT-Patienten auch keine Zusammenhänge zwischen Dünndarmbelastung und akuten GI Toxizitäten nachweisen konnten, sondern den Zusammenhang zwischen den Nebenwirkungen und dem Tumolvolumen sahen ($p = 0,0001$) (Xu et al., 2015).

5.1.2 Akute Nebenwirkungen

Angaben hinsichtlich akuter Nebenwirkungen waren nicht bei allen Patienten zu finden. Es wurden nur die Patienten in der Berechnung berücksichtigt, bei denen eine klare Aussage bezüglich des Vorliegens oder Nichtvorliegens getroffen werden konnte, wodurch sich die teils sehr unterschiedlichen Patientenzahlen erklären lassen.

Die Patienten der 3D-Radiotherapie Gruppe waren in vorliegender Studie signifikant älter ($p = 0,004$), mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren (52 - 81). Ein Altersunterschied hat bei François et al. beim Vergleich von Rektumkarzinompatienten unter 70 Jahren und im Alter von 70 bis 80 mehr hochgradige Nebenwirkungen ($p = 0,01$) der Älteren gezeigt. Dies äußerte sich insbesondere bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ($p = 0,03$), während sich keine Unterschiede hinsichtlich Diarrhoen ergaben. Außerdem wurde bei den älteren Patienten häufiger das in der Operation angelegte Stoma belassen ($p = 0,014$) (Francois et al., 2014). Bei Dröge et al. dagegen zeigten sich mit signifikant älteren Patienten in der VMAT-Gruppe mehrere Unterschiede zugunsten der hier Älteren. Bei den jüngeren Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe traten signifikant mehr hochgradige (\geq Grad 3) Hautreaktionen ($p = 0,019$) und hochgradige proktitische Beschwerden auf ($p = 0,0153$) (Droge et al., 2015).

Auch wenn in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der akuten Toxizitäten gefunden werden konnten, so fällt auf, dass die Patienten der 3D-Rtx Gruppe sowohl hinsichtlich Diarrhoen, Stuhlinkontinenz als auch bei der Frage nach flüssigerem oder schleimigem bzw. blutigem Stuhlgang jeweils häufiger Nebenwirkungen zeigten.

Diese Ergebnisse werden durch mehrere Studien mit signifikanten Unterschieden bestätigt: Bei Stuyck et al. litten die 3D-Patienten stärker unter Diarrhoe ($p = 0,017$) und Flatulenzen ($p = 0,007$) (Stuyck et al., 2017). Auch beim Endometriumkarzinom wurden von Macchia et al. mehr gastrointestinale Nebenwirkungen bei der 3D- im Gegensatz zur VMAT-Gruppe gefunden (Macchia et al., 2014). Lediglich abdominelle Schmerzen wurden von den VMAT-Patienten in der vorliegenden Studie stärker angegeben, wofür kein ersichtlicher Grund gefunden werden konnte.

Beim Vergleich von IMRT- mit 3D-bestrahlten Patienten mit Rektumkarzinom konnten Samuelian et al. feststellen, dass erstere signifikant weniger akute \geq Grad 2 GI-Nebenwirkungen ($p = 0,006$) hatten, wobei sich vorrangig hinsichtlich Diarrhoe ($p = 0,02$) und enteritischen Symptomen ($p = 0,015$) signifikante Unterschiede fanden. Anderweitige akute Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant (Samuelian et al., 2012). Letztere Forschungsgruppe hatte vorher schon bei Dosisvergleichen zwischen der IMRT und der 3D-Rtx-Technik eine signifikante Reduktion der Darmbelastung hinsichtlich des V_{45} und der durchschnittlichen Dosis mit IMRT nachgewiesen (Callister, Ezzell, Gunderson, 2006). Diese Studienlage suggeriert einen Vorteil der VMAT und der IMRT gegenüber der 3D-konformalen Strahlentherapie.

Hinsichtlich der Blase konnten keine stärkeren Nebenwirkungen der 3D-Rtx Patienten festgestellt werden, obwohl – wie bereits weiter oben erwähnt – die Dosisbelastung (V_{20} (%)) dieser in der 3D-Rtx Gruppe signifikant höher war. Stuyck et al. konnten allerdings statistisch signifikante Nebenwirkungen der 3D-Patienten im Sinne einer nicht-infektiösen Zystitis ($p = 0,019$) sowie einer gesteigerten Harnfrequenz zeigen ($p = 0,001$) (Stuyck et al., 2017).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie alle Frühtoxizitäten gemeinsam, so fällt auf, dass bei fast 50% der Patienten, die mittels 3D-konformaler Strahlentherapie bestrahlt wurden, hochgradige Nebenwirkungen in irgendeiner Form auftraten, während das bei den Patienten der VMAT-Gruppe bei nur knapp 30% der Fall war. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,075$), zeigt jedoch eine klare Tendenz. In der Studie von Dröge et al. ergaben sich signifikante Unterschiede unter anderem auch in Hinblick auf die Gesamt-Frühtoxizitäten. Hier litten 20% der mittels 3D-Radiotherapie bestrahlten Patienten unter hochgradigen Nebenwirkungen, während dies auf 13% der VMAT-Patienten – die noch dazu in dieser Studie signifikant älter waren – zutraf ($p = 0,0081$) (Droge et al., 2015), obwohl bekannt ist, dass das Alter ≥ 70 einen eigenen Risikofaktor für hochgradige akute Nebenwirkungen bei der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms darstellt (Francois et al., 2014). Bei Lee et al. traten nur bei 21,7% aller konventionell bestrahlten Patienten hochgradige akute Nebenwirkungen auf, welche hauptsächlich aus Diarrhoe und hämatologischen Symptomen bestanden (Lee et al., 2012). Der doch deutliche Unterschied der Häufigkeit von hochgradigen Nebenwirkungen zwischen den Patienten vorliegender Studie und denen anderer

Studien könnte dadurch bedingt sein, dass vorliegend alle Befunde nach Angaben zu Nebenwirkungen durchsucht wurden und dadurch mehr Informationen als bei vergleichbaren Studien vorlagen. Dabei ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Chemotherapie mit 5-FU ebenfalls einen negativen Einfluss auf die hochgradigen akuten Nebenwirkungen hat, während dies auf die Langzeitnebenwirkungen laut Cochrane Review von McCarthy et al. nicht zuzutreffen scheint (McCarthy, Pearson, Fulton, Hewitt, 2012).

5.1.3 Späte Nebenwirkungen

Wichtigster und einzig statistisch signifikanter Unterschied der Langzeitnebenwirkungen bei der vorliegenden Studie war die Stuhlinkontinenz, welche sich nachvollziehbar negativ auf die Lebensqualität auswirkt (Bedard, Heymen, Palsson, Bharucha, Whitehead, 2018). Hier konnte eine signifikant höhere Rate der hochgradigen Symptomatik bei den Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe nachgewiesen werden ($p = 0,019$). Andere Studien, die Spättoxizitäten von VMAT und 3D-Rtx Patienten vergleichen, sind rar. Zum Rektumkarzinom gibt es keine Studie, die die beiden Gruppen mit der gleichen Skala wie in dieser Studie vergleicht. Ein signifikant schlechterer Wexner Stuhlinkontinenz Score fand sich bei Arias et al. lediglich bei Patienten, deren Sphinkter eine $V_{20} > 0$ erhalten hatte ($p = 0,008$), was ebenfalls auf Patienten mit einer Tumornähe von kleiner 7 cm Abstand zum Sphinkter ($p = 0,027$) zutraf (Arias et al., 2017), wobei sich beide Merkmale in vorliegender Kohorte nicht unterschieden. Außerdem belegten Ozgen et al. bei ihrer Studie mit Patienten, die mittels 3D-konformaler Strahlentherapie therapiert wurden, einen signifikant schlechteren Wert bei Männern als bei Frauen hinsichtlich Inkontinenz für festen Stuhl ($p = 0,029$) und der Belastung im täglichen Leben ($p = 0,012$) (Ozgen et al., 2015). Letztere Beobachtung konnten Arias et al. allerdings nicht bestätigen (Arias et al., 2017) und in der vorliegenden Studie besteht im Hinblick auf die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen kein Unterschied, sodass die höhere Rate an Stuhlinkontinenz auch nicht darauf zurückzuführen ist. Da keine anderweitigen Gründe hierfür vorliegen, kann an dieser Stelle ein Vorteil der VMAT angenommen werden. Beim Prostatakarzinom sowie beim uterinen Zervixkarzinom konnte bereits ein signifikanter Vorteil der IMRT gegenüber der 3D-Strahlentherapie in Bezug auf Langzeit-GI-Toxizitäten nachgewiesen werden (Isohashi et al., 2015; Viani et al., 2016). Durch die ähnlichen Vorteile der Dosisverteilungen von VMAT und IMRT gegenüber der 3D-Rtx (Cilla et al., 2012), könnten daher in zukünftigen Studien eventuell auch weitere signifikante Vorteile der VMAT gegenüber der 3D-Rtx nachgewiesen werden. Hierzu konnten Dapper et al. bereits zeigen, dass der anale Sphinkterapparat bei Patienten mit Rektumkarzinomen des mittleren Drittels mittels VMAT im Vergleich zur konformalen Bestrahlung einer signifikant geringeren Dosis ausgesetzt wird (Dapper et al., 2018).

Unterschiede hinsichtlich Langzeitnebenwirkungen auf die Blase konnten trotz der signifikant höheren V_{20} (%) der Blase der 3D-Rtx Patienten nicht gezeigt werden, sondern es zeigte sich

ein leicht schlechteres jedoch nicht signifikant unterschiedliches Outcome hinsichtlich Harnverhalt und Harnwegsobstruktionen bei den VMAT-Patienten. Im Gegensatz dazu, fanden Dröge et al. mehr hochgradige Toxizitäten in Hinblick auf die letztgenannten Punkte bei den mittels 3D-Strahlentherapie behandelten Patienten ihrer Studie. Statistisch signifikant waren ihre Ergebnisse jedoch ebenfalls nicht (Droge et al., 2015).

Außerdem zeigten die VMAT-Patienten etwas häufiger abdominelle Schmerzen, was in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Ansonsten ergaben sich in allen Kategorien mehr höhergradige Langzeitnebenwirkungen bei den Patienten der 3D-Rtx Gruppe. Keine davon war statistisch signifikant, dennoch sollten hier in Zukunft weitere Bemühungen unternommen werden, um eine größere Patientenzahl betrachten zu können, wodurch sich eventuell signifikante Unterschiede aufdecken lassen, wie z. B. bei Dröge et al. (Droge et al., 2015).

Vergleicht man in vorliegender Studie die gesamten Spättoxizitäten der Gruppen, so sieht man, dass insgesamt bei fast der Hälfte (44%) der Patienten der 3D-Gruppe hochgradige Nebenwirkungen auftraten, während dies nur bei unter 30% der VMAT-Gruppe vorkam. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen – anders als bei Dröge et al. – nicht signifikant. Bei letzteren zeigten sich bei 22% der Patienten der 3D-Gruppe vs. 6% der VMAT-Gruppe hochgradige Toxizitäten ($p = 0,0039$) (Droge et al., 2015). Beim Vergleich dieser Studie mit vorliegender, fallen sofort – wie auch schon bei den akuten Nebenwirkungen – die deutlichen Unterschiede der Auftretenswahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass vorliegend alle Arztbriefe – auch externe – untersucht und alle jemals dort genannten Nebenwirkungen mit jeweils der höchsten jemals aufgetretenen Stufe gewertet wurden.

Auch bei anderen Tumorentitäten finden sich diesbezüglich nur wenige publizierte Arbeiten. Bei einer Studie zum Ösophaguskarzinom fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Langzeitnebenwirkungen zwischen Patienten, die mit VMAT oder 3D-Rtx bestrahlt worden waren (Munch et al., 2016), während Frederic-Moreau et al. beim sinonasalen Karzinom signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der nach zwei Jahren vorliegenden Mukositis und okulären Schäden der 3D-bestrahlten Patienten im Vergleich zu mittels VMAT-bestrahlten zeigten (Frederic-Moreau et al., 2018). Insgesamt wird klar, dass durch die noch nicht so lang existierende VMAT auch noch nicht viele Langzeitergebnisse vorliegen und der Vergleich daher aktuell schwer ist.

Um die potentiellen Langzeitnebenwirkungen der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie verglichen mit alleiniger Operation zu erforschen, haben Loos et al. 2012 eine Metaanalyse mit 25 Studien, die insgesamt 6548 Patienten einschlossen, durchgeführt. Hierbei fanden sie heraus, dass der Großteil der Studien über einen höheren Anteil von anorektalen Problemen

(14/18) und sexuellen Funktionsstörungen bei Männern (9/10) in den Gruppen, die eine Bestrahlung erhalten hatten, berichteten. Auch Stuhlinkontinenz trat bei bestrahlten Patienten häufiger auf ($p < 0,0001$) und manometrische Tests fielen schlechter aus (mean resting pressure $p = 0,04$; maximum squeeze pressure $p < 0,0001$). Insgesamt zeigte sich bei ihrer Auswertung der erektilen Dysfunktion keine signifikante Verschlechterung ($p = 0,3$), was ebenfalls auf Probleme bezüglich der Blasenfunktion zutraf ($p = 0,82$) (Loos et al., 2013). Eine Studie von Bruheim et al., die ebenfalls Patienten mit prä- oder postoperative Radio(chemo)therapie mit Patienten, die mit alleiniger Operation behandelt wurden verglich, zeigte, dass die bestrahlten Patienten eine erhöhte Stuhlfrequenz hatten ($p < 0,001$) und sie vermehrt unter Urininkontinenz tagsüber litten ($p = 0,001$). Von den Patienten ohne Stoma waren die bestrahlten vermehrt inkontinent für flüssigen Stuhl ($p < 0,001$), brauchten häufiger Einlagen ($p < 0,001$) und schafften es schlechter, ihre Defäkation hinaus zu zögern ($p < 0,001$). Dies hatte negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und wird dort besprochen (Bruheim et al., 2010). Auch Canda et al. fanden statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse der neoadjuvant behandelten Patienten in Hinblick auf Stuhlinkontinenz, gemessen mit dem Wexner Inkontinenz Score ($p = 0,006$). Auch der maximale Pressdruck war bei diesen Patienten verglichen mit den Patienten, die nur operiert wurden, niedriger ($p = 0,018$) (Canda et al., 2010). Insbesondere weil es durch die ergänzende Radio(chemo)therapie, wie in oben genannten Studien, zu vermehrten Nebenwirkungen kommt, ist es Gegenstand aktueller Untersuchungen, die einzelnen Therapieverfahren zu optimieren und neue Verfahren mit älteren zu vergleichen, wie es in vorliegender Studie gemacht wurde.

5.1.4 Follow-Up onkologischer Endpunkte

Vorliegende Studie konnte keine Unterschiede bezüglich der lokalen Kontrolle und Metastasierung zwischen VMAT und 3D-konformaler Strahlentherapie nachweisen. Dennoch war die Lokalrezidiv- sowie die Fernmetastasierungsrate in der 3D-Rtx Gruppe mit 6,1 % und 24,2 % geringfügig höher als in der VMAT-Gruppe mit 4,2 % und 20,8 %, was auch an der längeren Nachbeobachtungszeit ersterer liegen kann. Dies stimmt gut mit der Studie von Yamashita et al. überein, in deren Studie 8 % der 3D- und 10 % der SIB-VMAT Gruppe ein Lokalrezidiv und jeweils 22 % beider Gruppen eine Fernmetastasierung entwickelten (Yamashita et al., 2017).

Ansonsten gibt es momentan keine Studie, die beim Rektumkarzinom diese beiden Strahlentherapietechniken vergleicht, weshalb an dieser Stelle auch die Datenlage bei anderen Tumorentitäten betrachtet wird. Insgesamt fällt auf, dass diese indifferent ist: In einer Studie zum Ösophaguskarzinom zeigte sich eine stärkere Tendenz als in vorliegender Studie. Dort wurde bei 30 % der Patienten der 3D-Gruppe und bei 6 % der VMAT-Gruppe ein Lokalrezidiv ($p = 0,097$) und bei 30 % der 3D-Gruppe vs. 24 % der VMAT-Gruppe eine Fernmetastasierung gefunden ($p = 0,725$) (Munch et al., 2016). In einer größeren Kohorte könnten sich eventuell

signifikante Differenzen aufzutun. Allerdings fanden andere Studien keine signifikanten Unterschiede der Parameter des Follow-Ups (Munch et al., 2016; Yamashita et al., 2017).

Auch die Chemotherapie mit 5-FU hat sich als günstigen Einfluss auf die lokale Kontrolle bei Rektumkarzinomen im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie plus Operation bewährt (McCarthy et al., 2012), welche sich in vorliegender Studie jedoch nicht zwischen den Gruppen unterscheidet.

Das krankheitsfreie Überleben, also die Zeit, in der weder ein Lokalrezidiv noch Metastasen auftraten, unterschied sich in vorliegender Studie nicht ($p = 0,601$). Nach einem Follow-Up von 60 Monaten waren knapp zwei Drittel aller Patienten (3D: 70 %; VMAT: 65 %) tumorfrei. Interessant ist, dass die 3D-Patienten, die nach dieser Zeit tumorfrei waren, ebenfalls noch nach über 90 Monaten Beobachtungsdauer ohne Rezidiv waren. Letzteres suggeriert, dass die Patienten nach 5 Jahren Tumorfreiheit eine wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit der erneuten Progression ihrer Erkrankung haben, was von anderen Studien bestätigt wird (Merkel, Meyer, Göhl, Hohenberger, 2002).

Nach einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten zeigte sich ein etwas besseres progressionsfreies Überleben der VMAT-Patienten, was im Gegenteil zum DFS steht. Von ihnen waren zu diesem Zeitpunkt noch 65 % progressionsfrei und lebten, was 60 % in der 3D-Rtx-Gruppe entsprach. Durch den Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen könnte der Unterschied zwischen DFS und PFS erklärt werden, da beim PFS das Sterben egal aus welchem Grund einfließt und die mittels 3D-bestrahlten Patienten durch ihr höheres Alter hiervon eher betroffen sind. Bei Lee et al. lag das DFS der 3D-Rtx Patienten, was wie das PFS in vorliegender Studie definiert war, bei 66 %, was gut mit den Ergebnissen korreliert und die Aussage zu den Ähnlichkeiten der beiden Techniken unterstützt (Lee et al., 2012). Einen statistisch signifikanten Unterschied im PFS (dessen genaue Definition allerdings nicht klar wird) ließ sich bei Navarria et al. beim Vergleich von VMAT und 3D-Radiotherapien bei hochgradigen Gliomen finden. Hier zeigten sich bei den VMAT-Patienten sowohl beim 1-, 3- und 5-Jahres PFS deutlich bessere Werte (1-Jahres PFS: 60,8% vs. 49,6%; 3-Jahres PFS: 29,7% vs. 19,1%; 5-Jahres PFS: 29,7% vs. 11,2%) (Navarria et al., 2016). Obwohl die zwei vorhandenen Studien zum Rektumkarzinom keine Vorteile der VMAT zeigen, könnte es sein, dass durch neuere Studien und längere Nachbeobachtungszeiten auch hier Unterschiede aufgezeigt werden können.

Die signifikante Überlegenheit der VMAT gegenüber der 3D-Rtx ergab sich im Follow-Up hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,032$), was auch schon letztgenannte Studie bei hochgradigen Gliomen nachweisen konnte, bei der kein Altersunterschied zwischen den Gruppen bestand (Navarria et al., 2016). Das 2- und 3-Jahres-Überleben in vorliegender Studie betrug bei den 3D-Rtx Patienten (medianes Alter: 66 J.) jeweils 86,4 %, während es 100 % und 93,5

% bei den VMAT-Patienten (medianes Alter: 60 J.) entsprach. Bei Yamashita et al. ergab sich ein 2- und 3-Jahres-Überleben von 98,1 % und 95,7 % der 3D-Radiotherapie Patienten und von 98,3 % und 96,0 % der VMAT-Patienten, wobei die Patienten der beiden Gruppen keinen signifikanten Altersunterschied aufwiesen (3D: 64 Jahre median; VMAT: 66 Jahre median) (Yamashita et al., 2017). Die Patienten der 3D-Rtx Gruppe vorliegender Studie und die VMAT-Patienten der Studie von Yamashita et al. waren im Median gleich alt. Vergleicht man diese miteinander, könnte der Schluss gezogen werden, dass der Unterschied im Gesamtüberleben nicht nur aufgrund des Altersunterschiedes in vorliegender Studie besteht, sondern ggfs. auf die VMAT als favorisierte Technik zurückzuführen ist. Auch in einer Studie zum Ösophaguskarzinom, in der ebenfalls keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen bestanden, zeigte sich ein 3-Jahres Overall Survival von 65% in der VMAT- vs. 45% in der 3D-Gruppe. Somit zeigte sich eine deutliche Tendenz zum Vorteil der VMAT, der zwar nicht statistisch signifikant ($p = 0,493$) war (Munch et al., 2016), was allerdings durch die geringe Patientenzahl von 37 begründet sein könnte.

Fünf Jahre nach Therapiebeginn lebten in vorliegender Studie noch 93,5 % der VMAT-Patienten, während dies in der Gruppe, die mittels konventioneller Radiotherapie bestrahlt worden war, bei 65,5 % zutraf. Bei Lee et al. lag das 5-Jahres OS der 3D-Radiotherapie Patienten bei 75,3% (Lee et al., 2012), was knapp 10 % mehr sind, als in dieser Studie, dennoch einen deutlichen Unterschied zu den hiesigen VMAT-Patienten aufweist, was oben genannte Hypothese unterstützt.

Inwiefern neue Bestrahlungstechniken wie die IMRT und die VMAT das onkologische Outcome beeinflussen und bei welchen Tumoren dies von besonderem Vorteil ist, ist noch Bestand aktueller Forschung. Combs et al. konnten bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen keinen Unterschied des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zwischen IMRT- und 3D-Radiotherapie-Patienten feststellen (Combs et al., 2013). Beim Magenkarzinom konnten Boda-Heggemann et al. Vorteile der IMRT plus Xelox im Gegensatz zur 3D-Rtx plus 5-FU/Folinsäure feststellen. Das mediane OS betrug 43 Monate in der IMRT- verglichen mit 18 Monaten in der 3D-Gruppe ($p = 0,0602$), während das mediane DFS (was so definiert war wie in vorliegender Studie das PFS) bei 35 Monaten in der IMRT- und 14 Monaten in der 3D-Gruppe lag ($p = 0,0693$) (Boda-Heggemann et al., 2013). Auch wenn die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren, erscheinen aufgrund der deutlichen Unterschiede im OS und DFS weitere Studien angezeigt. Des Weiteren wird durch die Tendenzen zum Vorteil der IMRT gegenüber der 3D-Rtx der Verdacht erhärtet, dass die VMAT diese auch birgt.

Als statistisch signifikante prognostische Faktoren für das DFS fanden Lee et al. bei konventioneller Strahlentherapie das ypT Stadium, während das ypN Stadium und das histologische Grading sowohl das DFS als auch das Overall Survival beeinflussten (Lee et al., 2012). Hingegen zeigte sich bei Gunderson et al. in einer großen gepoolten Analyse von 3791 Patienten

ein statistisch signifikanter Einfluss des T und N Stadiums auf das DFS, die lokale Kontrolle, Fernmetastasen und das OS (Gunderson et al., 2004). In vorliegender Studie bestanden allerdings keine Unterschiede zwischen den histologischen Merkmalen, sodass der Grund für die gefundene Abweichung in vorliegender Studie eventuell auf die Strahltherapietechniken und oder auf den Altersunterschied der Patienten zurückzuführen ist.

5.1.5 Lebensqualität

Während in zurückliegender Forschung die Frage im Vordergrund stand, ob überhaupt eine Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom angewandt und wie diese fraktioniert werden sollte, steht nun die Frage nach der verbleibenden Lebensqualität für die Patienten bei Anwendung der verschiedenen Strahltherapietechniken im Vordergrund. Gleiches trifft auch auf die verschiedenen Chemotherapie-Schemata und Operationsverfahren zu. Aktuell gibt es noch keine Studie, die die Lebensqualität von Patienten, die mittels 3D-konformer Therapie bestrahlt wurden mit der von solchen, die mittels VMAT bestrahlt wurden, vergleicht. Daher ist der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur an dieser Stelle nicht möglich.

Da die Lebensqualität ein subjektives Empfinden widerspiegelt, soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass es laut Osoba et al., die Patienten mit Brust- oder Lungenkrebs dreimal mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie jeweils einem Fragebogen zu ihrem persönlichen Empfinden der Änderung der Lebensqualität im Vergleich zum vorigen Ausfüllen befragten, durchaus Unterschiede gibt, die zwar nicht statistisch signifikant sind, aber subjektiv als signifikant wahrgenommen werden. Die Patienten gaben „ein wenig Veränderungen“ bei durchschnittlichen Abweichungen von 5 bis 10 Punkten, „moderate Veränderungen“ bei 10 bis 20 und „sehr starke Veränderungen“ bei über 20 Punkten Abweichung an (Osoba, Rodrigues, Myles, Zee, Pater, 1998). Gerade wenn es um die Optimierung der neuen Therapietechniken geht, sollten daher auch die Unterschiede, die subjektiv als signifikant wahrgenommen werden, beachtet werden, da diese durchaus eine klinische Relevanz haben können.

Die funktionalen Parameter des Fragebogens, also Fragen, die sich vorrangig auf psychische und emotionale Aspekte bezogen, wurden von den Patientengruppen vorliegender Studie ähnlich beantwortet. Die Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe gaben ein statistisch signifikant größeres Besorgnis um ihr Körpergewicht an ($p = 0,019$) und zeigten moderate Abweichungen (Osoba et al., 1998) hinsichtlich der Besorgnis um ihren zukünftigen Gesundheitszustand. Insgesamt ergab sich ein etwas schlechteres Ergebnis der 3D-Patienten. Ob dies auf ihr Tumorerleiden und die verschiedenen Strahltherapietechniken oder auf ihr höheres Alter zurückzuführen ist, sollte Bestand zukünftiger Forschung sein, allerdings konnten Thong et al. bei neoadjuvant Bestrahlten keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen von unter und über 75 Jahren finden (Thong et al., 2011).

Hervorstechend hinsichtlich der Symptomskala des Fragebogens ist, dass die Patienten der VMAT-Gruppe insgesamt leicht stärkere Beschwerden anführten. Interessant ist hier, dass vor allem auf die Fragen nach gastrointestinalen Symptomen, die allerdings nicht die direkten Defäkationsprobleme wie Stuhlinkontinenz und -frequenz sowie Flatulenzen einschlossen, diese Patienten im Durchschnitt stets schlechtere Werte als die Patienten der 3D-Radiotherapie-Gruppe erkennen ließen. Insbesondere bei abdominalen Schmerzen und einem geblähten Bauch sind Tendenzen zu finden, die laut Osoba et al. (Osoba et al., 1998) „moderate Unterschiede“ darstellen und bei einer größeren Fallzahl zu statistisch signifikanten Unterschieden führen könnten. Die stärkeren Probleme der VMAT-Patienten hinsichtlich abdominaler Schmerzen sind ebenfalls bei den akuten sowie auch bei den Spättoxizitäten zu erkennen.

Betrachtet man in vorliegender Studie die Drangsymptome bzw. Defäkationsprobleme, so fällt auf, dass die Patienten der 3D-Rtx Gruppe, die bei Befragung kein Stoma mehr hatten, jeweils im Schnitt knapp 10 Punkte schlechter hinsichtlich Stuhlinkontinenz und -frequenz waren, als vergleichbare VMAT-Patienten. Dies spricht für eine leichte bis moderate subjektive Signifikanz (Osoba et al., 1998) und deckt sich gut mit den statistisch signifikant stärkeren Langzeitnebenwirkungen in diesem Punkt. Schaut man sich allerdings die Ergebnisse der Patienten mit Stoma an, ist zu erkennen, dass diese als subjektiv sehr stark zu wertende Unterschiede (Osoba et al., 1998) mit schlechteren Ergebnissen der VMAT-Patienten aufzeigten. Letzteres könnte darauf zurückzuführen sein, dass die VMAT-Patienten das Stoma noch nicht so lange hatten wie vergleichbare Patienten der 3D-Rtx Gruppe und sich noch nicht so gut daran gewöhnt hatten, was auch die vermehrte Scham über das Stoma erklären kann. Hierbei sei allerdings an die geringe Patientenzahl in dieser Gruppe erinnert. Vorliegende Studie hat die eventuellen Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Stoma- und Nicht-Stoma Patienten nicht verglichen, allerdings zeigten sich bei Allal et al. dahingehend keine Signifikanzen (Allal et al., 2005), während bei Rauch et al. die Patienten, die auch zwei Jahre nach der Diagnose noch ein Stoma hatten, ein signifikant besseres social functioning ($p = 0,005$) als die Patienten ohne Stoma angaben und weniger ängstlich ($p = 0,008$) mit mehr Selbstwertgefühl ($p = 0,0002$) waren. Den stärksten negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatten bleibende abdominale Schmerzen und Verstopfungssymptome (Rauch, Miny, Conroy, Neyton, Guillemin, 2004). Abdominale Schmerzen waren bei vorliegender Studie, sowie bei der Auswertung der Langzeitnebenwirkungen bei den VMAT-Patienten stärker ausgeprägt, wohingegen sich eine Obstipation vermehrt bei den Patienten der 3D-Radiotherapie Gruppe fand. Das bessere social functioning der Patienten mit Stoma bei Rauch et al. (Rauch et al., 2004) könnte dadurch begründet sein, dass diese nicht so stark von Stuhlinkontinenz geplagt waren bzw. es durch das Stoma besser unter Kontrolle hatten. Ozgen et al. fanden in ihrer Studie, in der alle Patienten mittels 3D-Strahlentherapie behandelt wurden, einen signifikanten Einfluss von Drangsymptomen auf

die Lebensqualität, die mit Hilfe des EORTC QLQ-CR38 Fragebogens erhoben wurde. Patienten mit Drangsymptomen gaben schlechtere Zukunftsperspektiven ($p = 0,01$) und stärkere sexuelle Funktionsstörungen ($p = 0,016$) an und äußerten mehr Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen ($p = 0,023$). Des Weiteren hatten sowohl Drangsymptomatik ($p = 0,039$) als auch Stuhlschmierer ($p = 0,008$) eine signifikante Reduktion der Gesamtlebensqualität zur Folge. Erstere beeinflussten die Rollenfunktion negativ ($p = 0,02$) und letztere die emotionale Funktion ($p = 0,032$) (Ozgen et al., 2015). Auch bei Pietrzak et al. erklärten die Patienten, dass die anorektalen Funktionseinschränkungen einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatten (Pietrzak et al., 2007), während es bei Bruheim et al. solche mit mehr als 8 Stuhlgängen pro Tag angaben und sich dies außerdem negativ auf das social functioning auswirkte (Bruheim et al., 2010). Nicht nur Defäkationsprobleme, sondern auch Stoma-bezogene Probleme sowie die Art der Anastomose schienen bei Allal et al. die Faktoren zu sein, die bestimmte Aspekte der Lebensqualität am meisten beeinflussten (Allal et al., 2005). Ob und inwiefern sich die oben genannten stärkeren Defäkationsprobleme der 3D-Rtx Patienten ohne Stoma, sowie der VMAT-Patienten mit Stoma auf die Lebensqualität auswirken, bleibt künftigen Studien mit mehr Patienten überlassen.

Da – wie bereits oben erwähnt – in der Literatur häufig auch darüber diskutiert wird, wie sich die verschiedenen Bestrahlungsschemata, eine Strahlentherapie in Kombination mit einer Operation oder eine alleinige OP und die OP-Technik auf die Lebensqualität auswirken, soll an dieser Stelle die Literatur kurz zusammengefasst werden.

Beim Vergleich des kurzen mit dem langen Bestrahlungsschema konnten bisher nur wenige Unterschiede aufgezeigt werden. Guckenberger et al. fanden mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29 ein signifikant besseres „physical functioning“ in der Gruppe, die ein Langzeitschema erhalten hatte (Guckenberger et al., 2013), während sich in dieser Gruppe bei Wiltink et al. eine geringere Zufriedenheit hinsichtlich der Harnfunktion zeigte (Wiltink et al., 2016). Pietrzak et al. fanden keine Unterschiede (Pietrzak et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Studien suggerieren, dass die Differenzen zwischen den zwei Schemata nicht so groß sind, dass man aufgrund der Lebensqualität eines von beiden bevorzugen sollte. Inwiefern allerdings Unterschiede auftreten würden, wenn man jeweils noch die 3D-konformale Radiotherapie mit der VMAT vergleicht, bleibt offen. Hier gilt es zuerst ein Kollektiv zu untersuchen, in dem sich statistisch signifikante Abweichungen auftun, die dann ggfs. auch Unterschiede zwischen den Schemata mit sich bringen könnten.

Des Weiteren wird häufig über die Auswirkungen einer Strahlentherapie in Kombination mit einer Operation im Vergleich zur alleinigen OP debattiert. Canda et al. konnten zwar einen signifikant schlechteren Wexner Inkontinenz Score der neoadjuvant behandelten Patienten zeigen, was jedoch nicht zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Lebensqualität führte, die mit dem FIQL (fecal incontinence quality of life scale) erhoben wurde (Canda et al., 2010).

Dahingegen besaßen die Patienten, die bestrahlt worden waren bei Chen et al. eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an einem „major Low Anterior Resection Syndrome (LARS)“ nach dem LARS Score, der Fragen zur Inkontinenz von Stuhl und Wind, zur Frequenz und zu Drangsymptomatik einschließt, zu haben. Ein schlechter LARS Score war auch mit einer schlechteren Lebensqualität behaftet (Chen et al., 2015). Gemessen mit dem SF-36 (Short Form-36) Health Survey Questionnaire zeigten Thong et al. signifikant bessere Werte der bestrahlten Patienten hinsichtlich Schmerzen. Allerdings zeigte diese Gruppe beim EORTC QLQ-CR38 Fragebogen ein signifikant schlechteres Körpergefühl, mehr gastrointestinale Probleme und Defäkationsprobleme und mehr sexuelle Dysfunktion der Männer (Thong et al., 2011), wobei bei Marijnen et al. letztere nicht nur bei Männern sondern auch bei Frauen signifikant war (Marijnen et al., 2005). In vorliegender Studie zeigten sich sowohl bei den männlichen VMAT, als auch bei den 3D-Patienten durchaus hohe Werte, während aufgrund der geringen Antworten keine Aussage für das weibliche Geschlecht getroffen werden kann. Die VMAT-Patienten kamen auf einen durchschnittlichen Wert von 71,8 und die 3D-Rtx-Patienten auf 70,8. Verglichen mit Thong et al. zeigen sich diese Werte zur Therapie und Beobachtungsdauer passend. Gemessen mit dem EORTC QLQ-CR38 – der ähnlich dem vorliegend verwendeten EORTC QLQ-CR29 ist – zeigten sich in der bestrahlten Gruppe bei Thong et al. Werte von 61,3 bei einer Beobachtungszeit unter 5 Jahren nach Therapie und 66,0 wenn diese Zeit länger war, während in der operierten Gruppe zugehörige Werte bei 49,5 und 39,5 lagen (Thong et al., 2011). Der negative Einfluss der sexuellen Funktionsstörungen auf eine Beziehung und die Lebensqualität des Patienten mit potentiell stärkeren Neigungen zu depressiven Symptomen und Angst in Hinblick auf den Sexualakt, sollte keinesfalls unterschätzt werden (Yafi et al., 2016). Daher ist es von großer Bedeutung die Technik der Strahlentherapie zu optimieren. Des Weiteren fand eine Studie ein schlechteres social functioning der bestrahlten Patienten (Bruheim et al., 2010). Insgesamt lässt sich durch die Ergebnisse dieser Studien schlussfolgern, dass eine Strahlentherapie bei Rektumkarzinompatienten vor allem vermehrt zu gastrointestinalen und sexuellen Funktionseinschränkungen führt, die auf jeden Fall mit den Patienten vorher besprochen werden sollten, da sie zum Teil zu großen Einschränkungen der Lebensqualität führen können. Insbesondere bei den durch optimierte Behandlungskonzepte länger überlebenden Patienten, rückt diese nunmehr verstärkt in den Vordergrund. Allerdings darf keinesfalls vergessen werden, dass es in diesem Abschnitt alleine um die Lebensqualität und nicht um das gesamte onkologische Outcome geht und die neoadjuvante Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2017).

Ein ebenfalls weit verbreiteter Diskussionsgrund ist die Operationstechnik. Meistens wird beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom entweder eine tiefe anteriore Resektion oder eine ab-

dominoperineale Resektion durchgeführt. Der Einfluss der Operationstechniken auf die Lebensqualität ist in der Literatur uneinheitlich. Maslyankov et al. sahen ein signifikant besseres social functioning und Body Image in der Gruppe, die eine tiefe anteriore Resektion erhalten hatten (Maslyankov, Penchev, Todorov, Vladov, 2015), während eine andere Studie eine bessere Gesamtlebensqualität, physical functioning und die sexuelle Funktion fand (Thong et al., 2011). Bei Maslyankov litten diese Patienten allerdings vermehrt unter Verstopfungssymptomen (Maslyankov et al., 2015). Allerdings gibt es auch Studien, die keine Unterschiede feststellen konnten (Allal et al., 2005; Marijnen et al., 2005). In vorliegender Studie unterschieden sich die Therapiegruppen nicht hinsichtlich der durchgeführten OP-Techniken, sodass diese keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Um einen Überblick über die Lebensqualität von ehemaligen (disease-free) Rektumkarzinompatienten zu bekommen, haben Rauch et al. diese mit der norwegischen und deutschen Population verglichen. Die meisten ihrer Patienten hatten eine Strahlentherapie (meist neoadjuvant) und ca. die Hälfte eine Chemotherapie bekommen. Auffällig war, dass die Patienten statistisch signifikant weniger Schmerzen und ein besseres physical functioning als die Allgemeinbevölkerung zeigten (Rauch et al., 2004). Dass das physical functioning der ehemaligen Tumorpatienten bei Rauch et al. (Rauch et al., 2004) besser war, als das der Allgemeinbevölkerung, ist verwunderlich. Eventuell könnte es dadurch erklärt werden, dass die Patienten den Tiefpunkt ihrer Krankheit vor der Befragung hatten und sich zum Zeitpunkt der Befragung wieder deutlich besser fühlten, was dazu führte, dass sie sich subjektiv besser fühlten als die Allgemeinbevölkerung, die keinen solchen Tiefpunkt hatte. Des Weiteren verglich die Studie von Guckenberger et al. ihre gesamte Patientenkohorte (langes und kurzes Radiotherapie-Schema) mit einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kohorte der deutschen Allgemeinbevölkerung. Hier zeigten sich als subjektiv relevant (nach Osoba et al. (Osoba et al., 1998)) zu wertende schlechtere Ergebnisse der Patienten in Bezug auf Diarrhoe, Rollenwahrnehmung, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten (Guckenberger et al., 2013). Die finanziellen Schwierigkeiten könnten darauf zurück zu führen sein, dass die Patienten durch ihre funktionellen Einschränkungen durch den Tumor und dessen Therapie, größere Probleme haben am Arbeitsmarkt mitzuhalten.

Insbesondere durch neuere Therapieoptionen von Tumoren und das damit verbundene längere Überleben der Patienten wären in den kommenden Jahren größere Untersuchungen zum Thema Lebensqualität und damit verbundene Einflussfaktoren wünschenswert.

5.2 Methodische Aspekte

Retrospektive Studien zum Vergleich von Behandlungsmethoden ermöglichen einerseits Aussagen zu Wirkungen und Nebenwirkungen, andererseits haben sie Nachteile im Hinblick auf die Fülle der Daten. Die Patientenakten waren nicht alle vollständig, da es sich lediglich um die Akten der Abteilung für Strahlentherapie handelte. So wurde bei allen Patienten die klinikinterne Datenbank SAP nach Befunden durchsucht, sowie Hausärzte, Onkologen und Chirurgen kontaktiert. Die ausführlichen Fragen über die extern durchgeführten Chemotherapien und Operationen und deren Nebenwirkungen und Komplikationen erwiesen sich als sehr schwierig. Für weitere Informationen wurden die Einwohnermeldeämter kontaktiert und das Tumormregister gesichtet, was nicht immer vollständig war.

Des Weiteren sind auch in den vorliegenden Akten einige Lücken in der Dokumentation der Nebenwirkungen vorhanden und es muss berücksichtigt werden, dass gerade hinsichtlich der Strahlendosen eine gewisse Heterogenität gegeben ist, da die Konturierung des Tumors und der Risikoorgane von verschiedenen Personen erfolgte. Letztendlich handelt es sich aber um ein realistisch und tatsächlich behandeltes Patientenkollektiv.

Ein weiterer Nachteil ist möglicherweise, dass die untersuchten Personen bei einer retrospektiven Untersuchung nicht nach dem Zufallsprinzip ausgewählt werden, wodurch die Ergebnisse verzerrt sein können. In der vorliegenden Studie ist zudem die Zahl der Befragten mit insgesamt 85 Personen gering, verteilt auf die beiden Gruppen konnten 48 Patienten in der VMAT-Gruppe und 37 in der 3D-Radiotherapie-Gruppe zugeordnet und befragt werden. Es kann ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden, der darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Vorsorgeuntersuchungen für Darmkrebs in den letzten Jahren vermehrt beworben wurden, Ärzte ihren Patienten vermehrt dazu rieten und die diagnostischen Möglichkeiten genauer wurden.

Eine grundlegende Fragestellung war die Wirkung beider Untersuchungsmethoden auf die Lebensqualität der Patienten. Insgesamt kamen wenige Antworten auf den Fragebogen, sodass sich zwar zum Teil größere Unterschiede der Werte zeigen, diese jedoch statistisch keine Signifikanz zeigen. Zukünftig wäre es wünschenswert, dass größere Patientenkollektive diesbezüglich untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die 3D-konformale Strahlentherapie und die VMAT bei 85 Patienten mit Rektumkarzinom, die im Zeitraum von 2007 und 2014 am Klinikum rechts der Isar in München behandelt wurden, zu untersuchen. Hierbei lag ein besonderes Augenmerk auf möglichen Unterschieden in Bezug auf die Dosisbeziehungen, das onkologische Outcome, die Nebenwirkungen und letztendlich auf der Lebensqualität der Patienten.

Während sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, des Karnofsky-Index vor Therapie, der Tumorart und -lokalisierung sowie des Tumorstaging prä- und posttherapeutisch nicht unterschieden, war das mediane Alter mit 60 Jahren in der mittels VMAT bestrahlten Gruppe im Vergleich zu 66 Jahren in der 3D-Radiotherapie Gruppe signifikant niedriger ($p = 0,004$). Die Chemotherapie-Schemata sowie die Operationsverfahren waren vergleichbar.

Dosimetrische Unterschiede der Zielvolumenabdeckung waren lediglich hinsichtlich der Minimaldosis im PTV signifikant geringer in der VMAT-Gruppe. Mit Blick auf die Risikoorgane zeigte sich ein niedrigeres V_{20} (%) der Blase, sowie geringere durchschnittliche Hüftkopfbelastungen mittels VMAT, während sich keine Unterschiede bei der Darmbelastung ergaben. Andere Studien konnten auch im Hinblick auf letzteren Punkt Vorteile der VMAT nachweisen und unterstützten durch ähnliche Ergebnisse der restlichen Risikoorganbelastung vorliegende Aussagen zum Potenzial der VMAT (Cilla et al., 2012; Richetti et al., 2010; Stuyck et al., 2017).

In Bezug auf die akuten Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn sind bei der Therapie des Rektumkarzinoms insbesondere die darmbezogenen Toxizitäten von großer Bedeutung. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in vorliegender Studie nicht, was sich mit der Studie von Richetti et al. deckt (Richetti et al., 2010). Vorliegend zeigte sich, dass in beiden Gruppen über 90 % der Patienten Diarrhoen entwickelten, die bei 24,4 % der VMAT- und bei 37,5 % der Patienten der 3D-Gruppe hochgradig waren. Auch in Bezug auf Stuhlinkontinenz waren die Patienten, die eine 3D-konformale Radiotherapie erhalten hatten, vermehrt betroffen (VMAT: 26,6 %, 3D-Rtx: 61,9 %), wobei diese bei fast 15 % der konformal Bestrahlten als hochgradig eingestuft wurde. Allerdings litten die Patienten der VMAT-Gruppe vermehrt unter abdominellen Schmerzen, welche bei fast drei Viertel der Patienten dieser Gruppe zu sehen waren, was bei weniger als der Hälfte der 3D-Patienten der Fall war. Auffällig war auch der Vergleich zwischen den gesamten Frühtoxizitäten: Dabei zeigte sich, dass fast die Hälfte der Patienten der 3D-Radiotherapie Gruppe unter hochgradigen Nebenwirkungen litten, während dies nur bei etwas mehr als einem Viertel der VMAT-Patienten zutraf. Bei anderen Studien konnten dahingehend auch signifikant weniger akute Nebenwirkungen durch die VMAT nachgewiesen werden (Droge et al., 2015; Stuyck et al., 2017).

Auch wenn der Unterschied hinsichtlich Stuhlinkontinenz bei den akuten Nebenwirkungen statistisch nicht signifikant war, so ergab sich dieser bei den Spättoxizitäten. Hier zeigte sich bei fast der Hälfte der 3D-Rtx Patienten hochgradige Toxizitäten, während dies nur bei weniger als einem Zehntel der VMAT-Patienten dokumentiert wurde ($p = 0,019$). Ansonsten konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden. Hinsichtlich der Diarrhoen verhielt es sich ähnlich wie bei den akuten Nebenwirkungen, da diese bei 80% der Patienten beider Gruppen noch auftraten. Es war zu sehen, dass die Patienten der 3D-Rtx Gruppe tendenziell häufiger betroffen waren. Dagegen traten abdominelle Schmerzen stärker in der VMAT-Gruppe auf, was mit den Ergebnissen der akuten Nebenwirkungen übereinstimmt. Insgesamt ließ sich auch hier feststellen, dass die Patienten der 3D-Rtx Gruppe mit 44% häufiger an hochgradigen Langzeittoxizitäten litten, als die Patienten der VMAT-Gruppe (28,2%), was in einer Studie von Dröge et al. statistisch signifikant war (Droge et al., 2015).

Ein Lokalrezidiv trat bei weniger als 10 % beider Gruppen auf, während sich die Fernmetastasierungsrate zwischen 20 % und 25 % befand. Je nachdem, ob man das PFS oder das DFS betrachtete, fanden sich unterschiedliche Ergebnisse, die sich allerdings nicht großartig unterschieden. Der statistisch signifikante Unterschied in der Nachbeobachtungszeit der Patienten, zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,004$). In der VMAT-Gruppe lag das 5-Jahres-Überleben bei 93,5%, während dies in der 3D-Strahlentherapie Gruppe bei lediglich 65,5% lag. Bei der Betrachtung dieses Ergebnisses, sollte allerdings unbedingt der statistisch signifikante Unterschied im Alter der Patienten der beiden Gruppen berücksichtigt werden. Nach 100 Monaten lebte noch die Hälfte der Patienten der 3D-konformal bestrahlten Gruppe, während diese Nachbeobachtungszeit bei den Patienten der VMAT-Gruppe nicht erreicht wurde.

Die Lebensqualität der Patienten wurde anhand des EORTC QLQ-CR29 Fragebogens erhoben, den die Patienten per Post zugesandt bekamen und den 25 Patienten der VMAT- und 12 der 3D-Rtx Gruppe beantworteten. Es zeigte sich eine statistisch signifikant größere Besorgnis um das Gewicht der Patienten, die eine 3D-konformale Radiotherapie erhalten hatten ($p = 0,019$) und eine etwas größere Besorgnis wegen des zukünftigen Gesundheitszustandes. Insgesamt ergaben sich bei den Parametern der funktionellen Skala leicht schlechtere Ergebnisse der Patienten der 3D-Strahlentherapie Gruppe. Auf der Symptomskala ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings fanden sich schlechtere Outcomes der VMAT-Patienten hinsichtlich abdomineller Schmerzen und eines geblähten Bauches, die laut Osoba et al. (Osoba et al., 1998) als moderate Differenzen gewertet werden können. Hingegen gaben die Patienten der 3D-Rtx Gruppe stärkere Beschwerden bezüglich Haarausfall aufgrund der Behandlung an. Insgesamt betrachtet unterschied sich die Symptomskala jedoch nicht. Was des Weiteren nicht unbeachtet bleiben darf, sind die hohen Raten an Impotenz beider

Patientengruppen. Bei der Auswertung der Ergebnisse der Patienten mit Stoma, muss beachtet werden, dass dies lediglich 3 Patienten der VMAT- und 5 der 3D-Rtx Gruppe betraf. Hier zeigten sich in Hinblick auf Stuhlinkontinenz, Stuhlfrequenz, wunder Haut um das Stoma sowie Scham wegen des Stomas stärkere Beeinträchtigungen der VMAT-Patienten. Statistisch signifikant war allerdings keines der Ergebnisse. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung kein Stoma hatten, zeigten sich etwas weniger Probleme in der VMAT-Gruppe, die allerdings nicht als moderate Unterschiede (Osoba et al., 1998) gewertet werden können und auch nicht statistisch signifikant waren. Lediglich in Bezug auf Flatulenzen gaben diese VMAT-Patienten stärkere Beeinträchtigungen an. Im Hinblick auf die Lebensqualität gilt zu beachten, dass einige Studien als negative Einflüsse insbesondere Defäkationsprobleme beschreiben (Allal et al., 2005; Bruheim et al., 2010; Ozgen et al., 2015; Pietrzak et al., 2007), wobei vorliegende Studie bei den Langzeitnebenwirkungen vermehrt Stuhlinkontinenz bei den Patienten der 3D-Rtx Gruppe fand. Dieser Zusammenhang sollte weiter untersucht werden, da sich dadurch theoretisch deutliche Differenzen auftun könnten.

Im Gesamtergebnis ist festzustellen, dass die Ergebnisse der onkologischen Behandlung der VMAT bei Rektumkarzinomen mindestens gleichwertig zu dem der etablierten 3D-konformalen Radiotherapie waren. Vorliegende Studie konnte einige Vorteile der VMAT finden, wobei insbesondere das Gesamtüberleben von nachfolgenden Studien betrachtet werden sollte. Hier gilt es zu untersuchen, ob vorliegend lediglich ein Überlebensvorteil der VMAT-Patienten festzustellen war, weil diese signifikant jünger waren als vergleichbare Patienten, die mittels 3D-konformaler Radiotherapie bestrahlt wurden oder ob sich das Ergebnis reproduzieren lässt. Die teils statistisch signifikanten Vorteile der VMAT-Pläne hinsichtlich der Risikoorganbelastung suggerieren, dass die VMAT in Zukunft zu milderer Nebenwirkungen und dadurch zu einer besseren Lebensqualität führen könnte. Außerdem sollten die Unterschiede im Hinblick auf Stuhlinkontinenz weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- Allal, A. S., Gervaz, P., Gertsch, P., Bernier, J., Roth, A. D., Morel, P., Bieri, S. (2005). Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(4), 1129-1135. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.726
- Arbea, L., Ramos, L. I., Martinez-Monge, R., Moreno, M., Aristu, J. (2010). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol*, 5, 17. doi:10.1186/1748-717X-5-17
- Arias, F., Eito, C., Asin, G., Mora, I., Cambra, K., Maneru, F., Ibanez, B., Arbea, L., Viudez, A., Hernandez, I., Arraras, J. I., Errasti, M., Barrado, M., Campo, M., Visus, I., Flamarique, S., Ciga, M. A. (2017). Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study. *Clin Transl Oncol*, 19(8), 969-975. doi:10.1007/s12094-017-1627-0
- Baglan, K., Frazier, R., Yan, D., Huang, R., Martinez, A., Robertson, J. (2002). The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52(1), 176-183.
- Banerjee, R., Chakraborty, S., Nygren, I., Sinha, R. (2013). Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(5), 1225-1231. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.036
- Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Bottcher, K., Siewert, J. R., Hofler, H. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7), 1521-1530. doi:10.1002/cncr.11660
- Bedard, K., Heymen, S., Palsson, O. S., Bharucha, A. E., Whitehead, W. E. (2018). Relationship between symptoms and quality of life in fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil*, 30(3). doi:10.1111/nmo.13241
- Birbeck, K., Macklin, C., Tiffin, N., Parsons, W., Dixon, M., Mapstone, N., Abbott, C., Scott, N., Finan, P. J., D., Quirke, P. (2002). Rates of CRM Involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Annals of Surgery*, 235(4), 449-457.
- Boda-Heggemann, J., Weiss, C., Schneider, V., Hofheinz, R. D., Haneder, S., Michaely, H., Wertz, H., Ronellenfitch, U., Hochhaus, A., Wenz, F., Lohr, F. (2013). Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol*, 189(5), 417-423. doi:10.1007/s00066-013-0309-2
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C. (2017). *TNM classification of malignant tumours* (8th ed.): John Wiley & Sons.
- Bruheim, K., Guren, M. G., Skovlund, E., Hjermsstad, M. J., Dahl, O., Frykholm, G., Carlsen, E., Tveit, K. M. (2010). Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(4), 1005-1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.010
- Bujko, K., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Malinowska, M., Pietrzak, L., Krynski, J., Michalski, W., Oledzki, J., Kusnier, J., Zajac, L., Bednarczyk, M., Szczepkowski, M., Tarnowski, W., Kosakowska, E., Zwolinski, J., Winiarek, M., Wisniowska, K., Partycki, M., Beczkowska, K., Polkowski, W., Styliński, R., Wierzbicki, R., Bury, P., Jankiewicz, M.,

- Paprotka, K., Lewicka, M., Cisel, B., Skorzewska, M., Mielko, J., Bebenek, M., Maciejczyk, A., Kapturkiewicz, B., Dybko, A., Hajac, L., Wojnar, A., Lesniak, T., Zygulska, J., Jantner, D., Chudyba, E., Zegarski, W., Las-Jankowska, M., Jankowski, M., Kolodziejcki, L., Radkowski, A., Zelazowska-Omiotek, U., Czeremyszynska, B., Kepka, L., Kolb-Sielecki, J., Toczko, Z., Fedorowicz, Z., Dziki, A., Danek, A., Nawrocki, G., Sopylo, R., Markiewicz, W., Kedzierawski, P., Wydmanski, J., Polish Colorectal Study, G. (2016). Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*, 27(5), 834-842. doi:10.1093/annonc/mdw062
- Burnet, N. G., Noble, D. J., Paul, A., Whitfield, G. A., Delorme, S. (2018). Target volume concepts in radiotherapy and their implications for imaging. *Radiologe*, 58(8), 708-721. doi:10.1007/s00117-018-0420-6
- Callister, M. D., Ezzell, G. A., Gunderson, L. L. (2006). IMRT reduces the dose to small bowel and other pelvic in the preoperative treatment of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66(3), S290. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.07.547
- Canda, A. E., Terzi, C., Gorken, I. B., Oztop, I., Sokmen, S., Fuzun, M. (2010). Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*, 25(2), 197-204. doi:10.1007/s00384-009-0807-y
- Chen, T. Y., Wiltink, L. M., Nout, R. A., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Laurberg, S., Marijnen, C. A., van de Velde, C. J. (2015). Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*, 14(2), 106-114. doi:10.1016/j.clcc.2014.12.007
- Cilla, S., Caravatta, L., Picardi, V., Sabatino, D., Macchia, G., Digesu, C., Deodato, F., Massaccesi, M., De Spirito, M., Piermattei, A., Morganti, A. G. (2012). Volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24(4), 261-268. doi:10.1016/j.clon.2011.07.001
- Cilla, S., Deodato, F., Digesu, C., Macchia, G., Picardi, V., Ferro, M., Sallustio, G., De Spirito, M., Piermattei, A., Morganti, A. G. (2014). Assessing the feasibility of volumetric-modulated arc therapy using simultaneous integrated boost (SIB-VMAT): An analysis for complex head-neck, high-risk prostate and rectal cancer cases. *Med Dosim*, 39(1), 108-116. doi:10.1016/j.meddos.2013.11.001
- Combs, S. E., Habermehl, D., Kessel, K., Bergmann, F., Werner, J., Brecht, I., Schirmacher, P., Jager, D., Buchler, M. W., Debus, J. (2013). Intensity modulated radiotherapy as neoadjuvant chemoradiation for the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. Outcome analysis and comparison with a 3D-treated patient cohort. *Strahlenther Onkol*, 189(9), 738-744. doi:10.1007/s00066-013-0391-5
- Cozzi, L., Dinshaw, K. A., Shrivastava, S. K., Mahantshetty, U., Engineer, R., Deshpande, D. D., Jamema, S. V., Vanetti, E., Clivio, A., Nicolini, G., Fogliata, A. (2008). A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol*, 89(2), 180-191. doi:10.1016/j.radonc.2008.06.013
- Dapper, H., Rodriguez, I., Munch, S., Peecken, J. C., Borm, K., Combs, S. E., Habermehl, D. (2018). Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Radiat Oncol*, 13(1), 237. doi:10.1186/s13014-018-1187-7
- Droge, L. H., Weber, H. E., Guhlich, M., Leu, M., Conradi, L. C., Gaedcke, J., Hennies, S., Herrmann, M. K., Rave-Frank, M., Wolff, H. A. (2015). Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC Cancer*, 15, 750. doi:10.1186/s12885-015-1812-x

- Erlandsson, J., Holm, T., Pettersson, D., Berglund, Å., Cedermark, B., Radu, C., Johansson, H., Machado, M., Hjern, F., Hallböök, O., Syk, I., Glimelius, B., Martling, A. (2017). Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 336-346. doi:10.1016/s1470-2045(17)30086-4
- Fayers, P., Aaronson, N., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. (2001). The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*,.
- Fogliata, A., Nicolini, G., Clivio, A., Vanetti, E., Laksar, S., Tozzi, A., Scorsetti, M., Cozzi, L. (2015). A broad scope knowledge based model for optimization of VMAT in esophageal cancer: validation and assessment of plan quality among different treatment centers. *Radiat Oncol*, 10, 220. doi:10.1186/s13014-015-0530-5
- Francois, E., Azria, D., Gourgou-Bourgade, S., Jarlier, M., Martel-Laffay, I., Hennequin, C., Etienne, P. L., Vendrely, V., Seitz, J. F., Conroy, T., Juzyna, B., Gerard, J. P. (2014). Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: tolerance and efficacy. *Radiother Oncol*, 110(1), 144-149. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.019
- Frederic-Moreau, T., Piram, L., Bellini, R., Martin, F., Miroir, J., Saroul, N., Pham Dang, N., Lapeyre, M., Biau, J. (2018). Postoperative volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer: Improved survival compared with 3D conformal radiation therapy. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.25410
- Gong, G., Wang, R., Guo, Y., Zhai, D., Liu, T., Lu, J., Chen, J., Liu, C., Yin, Y. (2013). Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH. *Radiat Oncol*, 20(8), 291.
- Guckenberger, M., Saur, G., Wehner, D., Thalheimer, A., Kim, M., Germer, C. T., Flentje, M. (2013). Long-term quality-of-life after neoadjuvant short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol*, 108(2), 326-330. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.022
- Gunderson, L. L., Sargent, D. J., Tepper, J. E., Wolmark, N., O'Connell, M. J., Begovic, M., Allmer, C., Colangelo, L., Smalley, S. R., Haller, D. G., Martenson, J. A., Mayer, R. J., Rich, T. A., Ajani, J. A., MacDonald, J. S., Willett, C. G., Goldberg, R. M. (2004). Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 22(10), 1785-1796. doi:10.1200/JCO.2004.08.173
- Gunnlaugsson, A., Kjellen, E., Nilsson, P., Bendahl, P. O., Willner, J., Johnsson, A. (2007). Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol*, 46(7), 937-944. doi:10.1080/02841860701317873
- Herold, G. (2015). *Innere Medizin 2015*. Köln: Dr. med. Gerd Herold.
- How, P., Stelzner, S., Branagan, G., Bundy, K., Chandrakumaran, K., Heald, R. J., Moran, B. (2012). Comparative quality of life in patients following abdominoperineal excision and low anterior resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 55(4), 400-406. doi:10.1097/DCR.0b013e3182444fd1
- Infusino, E. (2015). Clinical utility of RapidArc radiotherapy technology. *Cancer Manag Res*, 7, 345-356. doi:10.2147/CMAR.S72775
- Isohashi, F., Mabuchi, S., Yoshioka, Y., Seo, Y., Suzuki, O., Tamari, K., Yamashita, M., Unno, H., Kinose, Y., Kozasa, K., Sumida, I., Otani, Y., Kimura, T., Ogawa, K. (2015). Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy with concurrent nedaplatin-based chemotherapy after radical hysterectomy for uterine cervical cancer: comparison of outcomes, complications, and dose-volume histogram parameters. *Radiat Oncol*, 10, 180. doi:10.1186/s13014-015-0486-5

- Kapiteijn, E., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Putter, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Pahlman, L., Glimelius, B., Van Krieken, J. H., Leer, J. W., Van de Velde, C. J. (2001). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, *345*, 638-646.
- Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Klinikum rechts der Isar, München. Akutreaktion Abdomen/Becken.
- Lee, J. H., Kim, D. Y., Nam, T. K., Yoon, S. C., Lee, D. S., Park, J. W., Oh, J. H., Chang, H. J., Yoon, M. S., Jeong, J. U., Jang, H. S. (2012). Long-term follow-up of preoperative pelvic radiation therapy and concomitant boost irradiation in locally advanced rectal cancer patients: a multi-institutional phase II study (KROG 04-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *84*(4), 955-961. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.045
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2014). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. Retrieved from <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [abgerufen am 10/11/2016]
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2017). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. Retrieved from <http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am 08/02/2018]
- Loos, M., Quentmeier, P., Schuster, T., Nitsche, U., Gertler, R., Keerl, A., Kocher, T., Friess, H., Rosenberg, R. (2013). Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, *20*(6), 1816-1828. doi:10.1245/s10434-012-2827-z
- Macchia, G., Cilla, S., Morganti, A. G., Deodato, F., Legge, F., Piermattei, A., Chiantera, V., Scambia, G., Valentini, V., Ferrandina, G. (2014). Adjuvant volumetric-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in endometrial cancer. Planning and toxicity comparison. *Acta Oncol*, *53*(2), 251-258. doi:10.3109/0284186X.2013.819997
- Marijnen, C. A., van de Velde, C. J., Putter, H., van den Brink, M., Maas, C. P., Martijn, H., Rutten, H. J., Wiggers, T., Kranenbarg, E. K., Leer, J. W., Stiggelbout, A. M. (2005). Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, *23*(9), 1847-1858. doi:10.1200/JCO.2005.05.256
- Maslyankov, S., Penchev, D., Todorov, G., Vladov, N. (2015). A Meta-Analysis of Quality of Life, Estimated by Questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) after Rectal Cancer Surgery. *Chirurgia (Bucur)*, *110*(4), 356-361.
- McCarthy, K., Pearson, K., Fulton, R., Hewitt, J. (2012). Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *12*(12), CD008368. . doi:10.1002/14651858.CD008368.pub2.
- McGrath, S. D., Matuszak, M. M., Yan, D., Kestin, L. L., Martinez, A. A., Grills, I. S. (2010). Volumetric modulated arc therapy for delivery of hypofractionated stereotactic lung radiotherapy: A dosimetric and treatment efficiency analysis. *Radiother Oncol*, *95*(2), 153-157. doi:10.1016/j.radonc.2009.12.039
- Merkel, S., Meyer, T., Göhl, J., Hohenberger, W. (2002). Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, *28*(7), 716-722. doi:10.1053/ejso.2002.1305
- Müller, M. (2017). *Chirurgie: Für Studium und Praxis - 2018/19* (Vol. 14). Breisach: Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste.
- Munch, S., Aichmeier, S., Hapfelmeier, A., Duma, M. N., Oechsner, M., Feith, M., Combs, S. E., Habermehl, D. (2016). Comparison of dosimetric parameters and toxicity in

- esophageal cancer patients undergoing 3D conformal radiotherapy or VMAT. *Strahlenther Onkol*, 192(10), 722-729. doi:10.1007/s00066-016-1020-x
- Navarria, P., Pessina, F., Cozzi, L., Ascolese, A. M., Lobefalo, F., Stravato, A., D'Agostino, G., Franzese, C., Caroli, M., Bello, L., Scorsetti, M. (2016). Can advanced new radiation therapy technologies improve outcome of high grade glioma (HGG) patients? analysis of 3D-conformal radiotherapy (3DCRT) versus volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in patients treated with surgery, concomitant and adjuvant chemo-radiotherapy. *BMC Cancer*, 16, 362. doi:10.1186/s12885-016-2399-6
- Ngan, S. Y., Burmeister, B., Fisher, R. J., Solomon, M., Goldstein, D., Joseph, D., Ackland, S. P., Schache, D., McClure, B., McLachlan, S. A., McKendrick, J., Leong, T., Hartoepanu, C., Zalberg, J., Mackay, J. (2012). Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*, 30(31), 3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597
- Olsen, J. R., Moughan, J., Myerson, R., Abitbol, A., Doncals, D. E., Johnson, D., Scheffer, T. E., Chen, Y., Fisher, B., Michalski, J., Narayan, S., Chang, A., Crane, C. H., Kachnic, L. (2017). Predictors of Radiation Therapy-Related Gastrointestinal Toxicity From Anal Cancer Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy: Secondary Analysis of NRG Oncology RTOG 0529. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98(2), 400-408. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.005
- Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1), 139-144.
- Ozgen, Z., Ozden, S., Atasoy, B. M., Ozyurt, H., Gencosmanoglu, R., Imeryuz, N. (2015). Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiat Oncol*, 10, 168. doi:10.1186/s13014-015-0479-4
- Pettersson, D., Lorinc, E., Holm, T., Iversen, H., Cedermark, B., Glimelius, B., Martling, A. (2015). Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*, 102(8), 972-978; discussion 978. doi:10.1002/bjs.9811
- Pietrzak, L., Bujko, K., Nowacki, M. P., Kepka, L., Oledzki, J., Rutkowski, A., Szmaja, J., Kladny, J., Dymecki, D., Wiczorek, A., Pawlak, M., Lesniak, T., Kowalska, T., Richter, P., Polish Colorectal Study, G. (2007). Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial. *Radiother Oncol*, 84(3), 217-225. doi:10.1016/j.radonc.2007.07.007
- Rauch, P., Miny, J., Conroy, T., Neyton, L., Guillemin, F. (2004). Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol*, 22(2), 354-360. doi:10.1200/JCO.2004.03.137
- Richetti, A., Fogliata, A., Clivio, A., Nicolini, G., Pesce, G., Salati, E., Vanetti, E., Cozzi, L. (2010). Neo-adjuvant chemo-radiation of rectal cancer with volumetric modulated arc therapy: summary of technical and dosimetric features and early clinical experience. *Radiat Oncol*, 5, 14. doi:10.1186/1748-717X-5-14
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Retrieved from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile
- Robertson, J. M., Lockman, D., Yan, D., Wallace, M. (2008). The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(2), 413-418. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.066

- Rödel, C., Liersch, T., Becker, H., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hothorn, T., Graeven, U., Arnold, D., Lang-Welzenbach, M., Raab, H.-R., Sülberg, H., Wittekind, C., Potapov, S., Staib, L., Hess, C., Weigang-Köhler, K., Grabenbauer, G. G., Hoffmanns, H., Lindemann, F., Schlenska-Lange, A., Folprecht, G., Sauer, R. (2012). Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13(7), 679-687. doi:10.1016/s1470-2045(12)70187-0
- Samuelian, J. M., Callister, M. D., Ashman, J. B., Young-Fadok, T. M., Borad, M. J., Gunderson, L. L. (2012). Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5), 1981-1987. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.051
- Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C., Karstens, J., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R., Group, G. R. C. S. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351(17), 1731-1740.
- Sauer, R., Liersch, T., Merkel, S., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hess, C., Becker, H., Raab, H. R., Villanueva, M. T., Witzigmann, H., Wittekind, C., Beissbarth, T., Rödel, C. (2012). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 30(16), 1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
- Shang, J., Kong, W., Wang, Y.-y., Ding, Z., Yan, G., Zhe, H. (2014). VMAT planning study in rectal cancer patients. *Radiat Oncol.*, 16(9), 219. doi:10.1186/s13014-014-0219-1
- Son, I., Kim, Y., Lee, K., Kang, S., Kim, D., Shin, E., Lee, K., Ahn, S., Kim, J., Kang, S. (2017). Oncologic relevance of magnetic resonance imaging-detected threatened mesorectal fascia for patients with mid or low rectal cancer: A longitudinal analysis before and after long-course, concurrent chemoradiotherapy. *Surgery*, 162(1), 152-163. doi:10.1016/j.surg.2017.01.011
- Stuyck, C., Wegge, M., Bulens, P., Joye, I., Haustermans, K. (2017). Moderate dose escalation with volumetric modulated arc therapy improves outcome in rectal cancer. *Acta Oncol*, 56(11), 1501-1506. doi:10.1080/0284186X.2017.1350286
- Swedish Rectal Cancer Trial. (1997). Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 336, 980-987.
- Thies, S., Langer, R. (2013). Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*, 3, 262. doi:10.3389/fonc.2013.00262
- Thong, M. S., Mols, F., Lemmens, V. E., Rutten, H. J., Roukema, J. A., Martijn, H., van de Poll-Franse, L. V. (2011). Impact of preoperative radiotherapy on general and disease-specific health status of rectal cancer survivors: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(3), e49-58. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.030
- U.S. Department of Health and Human Services. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. *National Institutes of Health*.
- van Gijn, W., Marijnen, C. A. M., Nagtegaal, I. D., Kranenbarg, E. M.-K., Putter, H., Wiggers, T., Rutten, H. J. T., Pålman, L., Glimelius, B., van de Velde, C. J. H. (2011). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet Oncology*, 12(6), 575-582. doi:10.1016/s1470-2045(11)70097-3
- Viani, G. A., Viana, B. S., Martin, J. E., Rossi, B. T., Zuliani, G., Stefano, E. J. (2016). Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with

- 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*, 122(13), 2004-2011. doi:10.1002/cncr.29983
- Whistance, R. N., Conroy, T., Chie, W., Costantini, A., Sezer, O., Koller, M., Johnson, C. D., Pilkington, S. A., Arraras, J., Ben-Josef, E., Pullyblank, A. M., Fayers, P., Blazeby, J. M., European Organisation for the R., Treatment of Cancer Quality of Life, G. (2009). Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 45(17), 3017-3026. doi:10.1016/j.ejca.2009.08.014
- White, K. L., Varrassi, E., Routledge, J. A., Barraclough, L. H., Livsey, J. E., McLaughlin, J., Davidson, S. E. (2018). Does the Use of Volumetric Modulated Arc Therapy Reduce Gastrointestinal Symptoms after Pelvic Radiotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 30(1), e22-e28. doi:10.1016/j.clon.2017.10.016
- Wiltink, L. M., Nout, R. A., van der Voort van Zyp, J. R., Ceha, H. M., Fiocco, M., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Marinelli, A. W., van de Velde, C. J., Marijnen, C. A. (2016). Long-Term Health-Related Quality of Life in Patients With Rectal Cancer After Preoperative Short-Course and Long-Course (Chemo) Radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer*, 15(3), e93-99. doi:10.1016/j.clcc.2016.02.012
- Wolff, D., Stieler, F., Welzel, G., Lorenz, F., Abo-Madyan, Y., Mai, S., Herskind, C., Polednik, M., Steil, V., Wenz, F., Lohr, F. (2009). Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer. *Radiother Oncol*, 93(2), 226-233. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.011
- Xu, B., Guo, Y., Chen, Y., Lu, H., Tang, T., Yue, Z., Guan, G., Chi, P., Lin, C. (2015). Is the irradiated small bowel volume still a predictor for acute lower gastrointestinal toxicity during preoperative concurrent chemo-radiotherapy for rectal cancer when using intensity-modulated radiation therapy? *Radiat Oncol*, 10, 257. doi:10.1186/s13014-015-0566-6
- Yafi, F. A., Jenkins, L., Albersen, M., Corona, G., Isidori, A. M., Goldfarb, S., Maggi, M., Nelson, C. J., Parish, S., Salonia, A., Tan, R., Mulhall, J. P., Hellstrom, W. J. (2016). Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16003. doi:10.1038/nrdp.2016.3
- Yamashita, H., Ishihara, S., Nozawa, H., Kawai, K., Kiyomatsu, T., Okuma, K., Abe, O., Watanabe, T., Nakagawa, K. (2017). Comparison of volumetric-modulated arc therapy using simultaneous integrated boosts (SIB-VMAT) of 45 Gy/55 Gy in 25 fractions with conventional radiotherapy in preoperative chemoradiation for rectal cancers: a propensity score case-matched analysis. *Radiat Oncol*, 12(1), 156. doi:10.1186/s13014-017-0894-9
- Zhang, W. Z., Zhai, T. T., Lu, J. Y., Chen, J. Z., Chen, Z. J., Li, D. R., Chen, C. Z. (2015). Volumetric modulated arc therapy vs. c-IMRT for the treatment of upper thoracic esophageal cancer. *PLoS One*, 10(3), e0121385. doi:10.1371/journal.pone.0121385

Anhang

Bewertung der Akutreaktionen



BYST_E00252

MST101_101020

Patientenetikett

AKUTREAKTIONEN Abdomen/Becken



Einschätzung:	0	1 = „gering“ / „leicht“	2 = „mäßig“ / „deutlich“	3 = „stark“ / „ausgeprägt“	4 = „lebensbedrohlich“	Score
AZ nach WHO-Skala, Karnofsky	KI 90% -100%	voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig; KI 70-80%	tags < 50% bettlägerig, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig; KI 50-60%	tags > 50% bettlägerig, begrenzt Selbstversorgung, pflegebedürftig; KI 30-40%	ständig bettlägerig, voll auf Hilfe angewiesen; KI < 30%	
Haut/ Subkutangewebe	normal	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliosen (<50%), mäßiges Ödem, lokale Therapie erforderlich	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliosen (>50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie erforderlich	
Übelkeit	keine	gering, normale Nahrungsaufnahme möglich	mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert	stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	-	
Erbrechen	kein	gering (1x/Tag)	mäßig (2 - 5x/Tag)	stark (6 - 10x/Tag)	bedrohlich (>10x/Tag)	
Diarrhoe	Stuhl 1x/die	gering erhöhte Stuhlfrequenz (2-3 Stühle /die)	mäßig vermehrt (4 - 6 Stühle/die) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	stark vermehrt (7 - 9 Stühle/die) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	bedrohlich (>10 Stühle/die) oder blutige Diarrhoe	
Obstipation	keine	geringe Obstipation, >3 Stühle/Woche	mäßige Obstipation, > 2 Stühle/Woche	starke Obstipation, > 1x/Woche, Beginnender Subileus	Ileus > 96 Stunden	
Stuhlinkontinenz	keine	Stuhlschmierern nach Defäkation	gelegentlich Streifinkontinenz, Dränginkontinenz	Komplette Stuhlinkontinenz	-	
Konsistenz/ Beimengung	geformt/ keine	breiig/ geringfügige Schleimbeimengung, (Hämoccult pos.)	flüssig/ deutliche Schleimbeimengung, makroskopische Blutbeimengung	wäßrig/ starke Schleim- oder Blutbeimengung (Laserkoagulation)	lebensbedrohliche Blutung, OP (Anus praeter)	
abdominale Schmerzen	keine	gering, nicht behandlungsbedürftig	Analgetika-/Sympatholytikabedarf	medikamentös nicht beherrschbar	-	
intestinale Fistel	keine	-	vorhanden, keine Therapie nötig	nicht-operative Intervention nötig	Operation erforderlich	
Miktionsfrequenz tagsüber	3-6x	gering gesteigert auf ca. alle 2-3h tagsüber (6-8x/die)	mäßig gesteigert auf ca. alle 1-2h tagsüber (9-11x/die)	stark gesteigert auf häufiger als stündlich (>12x/die)	-	
Nykturie	keine	gering, alle 4h (1 - 2x/Nacht)	mäßig, alle 2-3h, (3-6x/Nacht)	stark, alle 1-2h (> 6x/Nacht)	-	
Harminkontinenz	keine	Streifinkontinenz nur bei Bauchpresse (Niesen, Husten)	Streifinkontinenz, imperativer Harndrang, Urgeysymptomatik, Nachträufeln, <= 2 Vorlagen	kompletter Kontrollverlust bzw. Windel, >2Vorlagen, Kondomurinal	-	
Harnverhalt	kein	abgeschwächter Harnstrahl	Katheter gelegentlich oder immer zur Entleerung nötig	operativer Eingriff (TURP, Bougierung, Kerbung) nötig	-	
Dysurie	keine	geringe Schmerzen oder Brennen, keine Therapie erforderlich	starke Schmerzen oder Brennen, medikamentöse Therapie erforderlich	starke Schmerzen oder Brennen, medikamentös nicht beherrschbar	-	
Hämaturie	keine	Mikrohämaturie (nur falls Urinstatus untersucht wird)	spontan sibilierende Makrohämaturie	Geminsel, selten Therapie erforderlich	bedrohlich, Transfusion nötig, evtl. Cystektomie	
vaginale Symptomatik	keine	gelegentlich Juckreiz, geringer weißlicher Ausfluß	täglich Juckreiz, Brennen, deutlicher Ausfluß, geringe Blutbeimengung	medikamentös nicht beherrschte Symptome, erheblicher Ausfluß, Blutung	transfusionsbedürftige Blutung	
Impotenz	keine	Erektion beeinträchtigt, GV mgl.	Erektion beeinträchtigt, GV nicht mgl.	keine Erektion	-	
Schmerzen knöch. Becken	keine	gering/gelegentlich	periphere Analgetika erforderlich	Opiode erforderlich	medikamentös nicht beherrschbar	
Sonstiges						

Anhang

Fragebogen zur Lebensqualität



EORTC QLQ – CR29

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäß/Analfbereich/Rektum?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
39. Befand sich Schleim in Ihrem Stuhlgang?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie aufgrund Ihrer Behandlung Haarausfall?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
44. Haben Sie sich Sorgen über Ihr Gewicht gemacht?	1	2	3	4
45. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
46. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
47. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
48. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)? (Zutreffendes bitte ankreuzen)	ja		nein	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte NUR, WENN SIE EINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten weiter unten fort:					
49.	Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
51.	War die Haut um Ihr Stoma wund?	1	2	3	4
52.	Gab es im Tagesverlauf häufige Beutelwechsel?	1	2	3	4
53.	Fanden während der Nacht häufige Beutelwechsel statt?	1	2	3	4
54.	War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
55.	Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4

Beantworten Sie die folgenden Fragen NUR, WENN SIE KEINEN STOMABEUTEL TRAGEN:					
49.	Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
50.	Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
51.	Hatten Sie wunde Haut in Ihrem Analbereich?	1	2	3	4
52.	Gab es im Tagesverlauf häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
53.	Gab es während der Nacht häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
54.	Waren Ihnen die Stuhlgänge peinlich?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen:		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
<u>Nur für Männer:</u>					
56.	Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
57.	Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4
<u>Nur für Frauen:</u>					
58.	Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
59.	Verspürten Sie Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs?	1	2	3	4



Colorectal cancer module: QLQ-CR29

Scope

The colorectal cancer module is meant for use among colorectal cancer patients varying in disease stage and treatment modality (i.e. radiotherapy or chemoradiation, ultra-low anterior resection, minimal access surgery and new chemotherapy regimens). It should always be complemented by the QLQ-C30.

Scoring

	Scale name	Number of items	Item range	QLQ-CR29 item numbers
Functional Scales				
Body Image	BI	3	3	15 - 17
Anxiety	ANX	1	3	13
Weight	WEI	1	3	14
Sexual interest (men)	SEXM	1	3	26
Sexual interest (women)	SEXW	1	3	28
Symptom scales				
Urinary frequency	UF	2	3	1,2
Blood and mucus in stool	BMS	2	3	8,9
Stool frequency*	SF	2	3	22,23
Urinary incontinence	UI	1	3	3
Dysuria	DY	1	3	4
Abdominal pain	AP	1	3	5
Buttock pain	BP	1	3	6
Bloating	BF	1	3	7
Dry mouth	DM	1	3	10
Hair loss	HL	1	3	11
Taste	TA	1	3	12
Flatulence*	FL	1	3	19
Faecal incontinence*	FI	1	3	20
Sore skin*	SS	1	3	21
Embarrassment*	EMB	1	3	24
Stoma care problems	STO	1	3	25
Impotence	IMP	1	3	27
Dyspareunia	DYS	1	3	29



Remarks

- When scoring scales or single items that include questions 19 to 24, note the answer to question 18: 'Do you have a soma bag (colostomy/ileostomy)? Yes/No'
 - Ensure that answers are taken from the relevant box of questions
- Note that items 26 and 27 are for men only, and items 28 and 29 are for women only. Thus, these questions will be answered only by a subset of patients.
- In order for the two sexual interest scales to be interpreted as functional scales (ie. a higher score is better), they should be scored according to the symptom scale algorithm.

Reference

Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and Psychometric Validation of the EORTC QLQ-CR29 Questionnaire Module to Assess Health-Related Quality of Life in Patients with Colorectal Cancer. *Eur J Cancer* 45:3017-3026, 2009.

Reference values

Reference values: NA.
Normative data: NA.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Stephanie E. Combs, die als Direktorin der Abteilung diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar in München für die Ermöglichung und Hilfe bei vorliegender Studie.

Besonders hervorheben möchte ich PD Dr. Daniel Habermehl, der als Betreuer meiner Doktorarbeit immer tatkräftig an meiner Seite stand, Dr. Antonia Regnier, die mir als Mentorin engagiert geholfen hat sowie Dr. Stefan Münch, der mich hinsichtlich statistischer Fragestellungen beraten hat.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinem Freund für die langjährige emotionale und fachliche Unterstützung meines Studiums und der Verfassung dieser Dissertation. Ganz besonders möchte ich hier meine Mutter hervorheben, die mich immer wieder aufgebaut und zum Weitermachen angespornt hat.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

<i>Name</i>	Jana Katharina Ulbrich
<i>Geburtstag/-ort</i>	22.02.1993, Mannheim
<i>Staatsangehörigkeit</i>	Deutsch

Akademische Laufbahn

<i>Seit Mai 2019</i>	Assistenzärztin, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum rechts der Isar, München
<i>März 2019</i>	United States Medical Licensing Examination Step 2 CS
<i>Nov. 2018</i>	Approbation als Ärztin
<i>Nov. 2018</i>	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>Nov. 2017</i>	United States Medical Licensing Examination Step 1
<i>Okt. 2017</i>	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>Aug. 2017</i>	United States Medical Licensing Examination Step 2 CK
<i>Okt. 2014 – Nov. 2018</i>	Technische Universität München Humanmedizin (klinisch)
<i>Sept. 2014</i>	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<i>Okt. 2012 – Sept. 2014</i>	Ludwig-Maximilians-Universität München Humanmedizin (vorklinisch)

Schulbildung

<i>2003 – 2012</i>	Peter-Petersen-Gymnasium Mannheim Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
<i>Januar 2010 – Juli 2010</i>	Auslandsaufenthalt Warnbro Community High School, Rockingham, Australien
<i>1999 - 2003</i>	Alfred-Delp-Grundschule Mannheim

Veröffentlichungen

<i>Journal</i>	Frontiers in Oncology
<i>Artikeltyp</i>	Original Research
<i>Titel</i>	Comparative analysis of efficacy, toxicity and patient reported outcomes in rectal cancer patients undergoing preoperative 3D-conformal radiotherapy or VMAT
<i>Autoren/innen</i>	Antonia Regnier, Jana Ulbrich, Stefan Münch, Markus Oechsner, Dirk Wilhelm, Stephanie E. Combs, Daniel Habermehl