

Aus der Strahlenklinik  
des Klinikums Offenbach  
Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

**Interstitielle Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup> bei Patienten mit  
Rektumkarzinomrezidiven in palliativer Indikation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vorgelegt von  
Alice Lange  
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2003

Aus der Strahlenklinik  
des Klinikums Offenbach  
Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

**Interstitielle Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup> bei Patienten mit  
Rektumkarzinomrezidiven in palliativer Indikation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vorgelegt von  
Alice Lange  
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2003

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: PD Dr. med. C. Kolotas

Korreferent: Prof. Dr. med. D. Böttcher

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2004

# Inhaltsverzeichnis

Seite Kapitel

---

7	1 Einleitung
7	1.1 Epidemiologie
7	1.2 Lokalisation
7	1.3 Histologie und Stadieneinteilung
9	1.4 Tumorbilogie
9	1.5 Prognoseindikatoren
10	1.6 Lokalrezivide und deren Therapieoptionen
13	2 Methoden
13	2.1 Patientenkollektiv
13	2.1.1 Patientencharakteristika
14	2.1.2 Tumorcharakteristika
15	2.1.3 Vorherige onkologische Therapien
15	2.1.3.1 Perkutane Strahlentherapie
15	2.1.3.3 Operative Therapie
15	2.1.4 Schmerzsymptomatik
18	2.2 Implantationstechniken
18	2.2.1 Intraoperative Implantationstechnik
19	2.2.2 CT-gesteuerte perkutane Implantationstechnik
19	2.2.2.1 Transsakrale Technik
20	2.2.2.2 Transperineale Technik
25	2.3 Planung der Brachytherapie
26	2.4 Statistische Methoden

27	3 Ergebnisse
27	3.1 Interstitielle Bestrahlungscharakteristika
27	3.1.1 Anzahl der Patienten und Applikationen
27	3.1.2 Zielvolumenerfassung (PTV Coverage)
27	3.1.3 Dosis
28	3.1.4 Anzahl der Applikationen pro Patient
28	3.1.5 Zusammenfassung der Zielparameter
28	3.2 Patientenbezogene Ergebnisse
28	3.2.1 Überleben
29	3.2.2 Ursachen der Todesfälle
29	3.3 Lokale Tumorkontrolle
30	3.4 Akute Nebenwirkungen der Therapie
31	3.5 Therapiedauer
31	3.5.1 Therapiedauer in Abhängigkeit von der Implantationstechnik
31	3.5.2 Krankenhausverweildauer
32	3.6 Schmerzsymptomatik und Analgetikabedarf
32	3.6.1 Schmerzsymptomatik
32	3.6.2 Analgetikabedarf
32	3.6.3 Opiatpflichtige Medikation
32	3.6.4 Dauer der Schmerzreduktion in Monaten
33	3.6.5 Effektive Schmerzlinderungsrate
33	3.6.6 Gesamte effektive Schmerzlinderungsrate

34	4 Diskussion
34	4.1 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von Tumorstadium und Primärtherapie
34	4.1.1 Operative Primärtherapie
35	4.1.2 Operative Primärtherapie und adjuvante perkutane Bestrahlung
37	4.1.3 Primärtherapie kombiniert mit adjuvanter Chemotherapie
38	4.1.4 Empfehlung zur stadiengerechten Therapie des Rektumkarzinoms
39	4.2 Behandlung des lokoregionären Rezidivs
39	4.2.1 Operative Therapie
40	4.2.2 Perkutane Bestrahlungstherapie
42	4.2.3 Kombinierte Chemotherapie und perkutane Strahlentherapie
43	4.2.4 Intraoperative Radiotherapie
44	4.2.5 Systemische Chemotherapie
44	4.3 Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung
45	4.4 Implantationstechnik und Dosis der interstitiellen Brachytherapie
49	5 Zusammenfassung
50	6 Literaturverzeichnis

# **1 Einleitung**

## ***1.1 Epidemiologie***

Karzinome des Kolons und Rektums gehören zu den häufigsten Tumoren, sie stehen an der vierten Stelle der jährlichen Krebsneuerkrankungen. Es kann von 55.000-60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ausgegangen werden (20).

## ***1.2 Lokalisation***

Die häufigste Lokalisation des kolorektalen Karzinoms findet sich im Rektum (23%) und im rektosigmoidalen Übergang (9%), sowie im Colon sigmoideum (25%) (20).

## ***1.3 Histologie und Stadieneinteilung***

In der weit überwiegenden Mehrzahl der kolorektalen Karzinome handelt sich um Adenokarzinome (85-90%), in absteigender Häufigkeit um muzinöse Adenokarzinome, Siegelringzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, adeno-squamöse Karzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome.

Noch seltener (< 0,5%) finden sich Karzinoide, Lymphome oder maligne Bindegewebstumoren (20).

Die Stadieneinteilung folgt entweder der TNM-Klassifikation oder dem UICC-Stadium.

**Tab. 1 Stadieneinteilung nach UICC/ TNM**

<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>I</b>	T2	N0	M0
<b>II</b>	T3	N0	M0
<b>II</b>	T4	N0	M0
<b>III</b>	T1-2	N1-3	M0
<b>III</b>	T3	N1-3	M0
<b>III</b>	T4	N1-3	M0
<b>IV</b>	T1-4	N0-3	M1

**TNM-Einteilung kolorektaler Karzinome (UICC 1987)**

- T Primärtumor  
Tis Carcinoma in situ  
T1 Tumor infiltriert Submucosa  
T2 Tumor infiltriert Muscularis propria  
T3 Tumor infiltriert Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe  
T4 Tumor infiltriert viszerales Peritoneum oder infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen
- N regionäre Lymphknoten  
NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden  
N1 keine regionären Lymphknoten  
N2 Metastasen in 1-3 perikolischen oder perirektalen Lymphknoten  
N3 Metastasen in  $\geq 4$  perikolischen oder perirektalen Lymphknoten  
N4 Metastasen in Lymphknoten entlang eines benannten Gefäßstammes
- M Metastasen  
MX das Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden  
M0 keine Fernmetastasen  
M1 Fernmetastasen vorhanden

### **1.4 Tumorbiologie**

Das Rektumkarzinom breitet sich lokal (entsprechend dem T-Stadium) in das perirektale Fettgewebe, daneben über die Lymphbahnen und bei Einbruch in die Blutgefäße auf hämatogenem Wege aus.

### **1.5 Prognoseindikatoren**

Neben dem primären T-Stadium und der Lymphknotenmetastasierung gibt es weitere Prognoseindikatoren für die Entwicklung von Lokoregionären Rezidiven oder Metastasen: dies sind das Ausmaß der regionalen Ausbreitung über die Serosa, das Grading, die Radikalität der Operation (Resektionsränder frei oder noch Residualtumor nachweisbar), sowie die adjuvante Therapie.

**Tab. 2 Postoperative Resektionsstadien**

<b>RX</b>	Resektionsstadium nicht beurteilbar
<b>R0</b>	bei Resektion mikroskopisch tumorfrei
<b>R1</b>	mikroskopischer Residualtumor
<b>R2</b>	makroskopischer Residualtumor

Entscheidend für die weitere Prognose ist der Versuch, eine R0-Resektion zu erreichen.

Ein weiterer Faktor betrifft das Grading, eine Verschlechterung der Prognose tritt von G1 bis G4 ein.

**Tab. 3 Grading**

<b>GX</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
<b>G1</b>	gut differenziert
<b>G2</b>	mäßig differenziert
<b>G3</b>	schlecht differenziert
<b>G4</b>	undifferenziert

Entsprechend dem Metasierungsweg finden sich beim Rektumkarzinom neben Leber- und Lungenmetastasen häufig lokoregionäre Rezidive mit Peritonealkarzinose und ossärer Infiltration, z.B. in das Os sacrum. Die Überlebenschance ist insgesamt streng stadienabhängig; im fortgeschrittenen metastasierten Stadium über Lymphknotenstationen hinaus sind Heilungen so gut wie ausgeschlossen (20).

**Tab. 4 5-Jahres-Überlebensraten bei verschiedenen Tumorstadien des Rektumkarzinoms (20)**

<b>Stadium (UICC)</b>	<b>Männer (%)</b>	<b>Frauen (%)</b>
I-II	85	85
III	51	51
IV	5	6
Gesamt	57	57

### ***1.6 Lokalrezidive und deren Therapieoptionen***

Nach primärer, überwiegend chirurgischer Therapie, sowie gegebenenfalls adjuvanter Chemo- und / oder perkutaner Strahlentherapie stellen Lokalrezidive von Rektumkarzinomen ein bedeutendes onkologisches Problem dar.

Abhängig vom primären Tumorstadium, der Operationstechnik und der Durchführung einer adjuvanten Therapie werden sie in 5-30% der Fälle beschrieben (1,2).

Klinische Symptome, die in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten auftreten (24), sind vorwiegend Schmerzen im kleinen Becken, perianale Blutabgänge, Fisteln oder Stenosen. Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität.

Die therapeutischen Optionen sind aufgrund der zumeist vorangegangenen Therapie (Operation, Radiatio und / oder Chemotherapie) eingeschränkt.

Eine erneute operative Behandlung in kurativer Intention ist nur eingeschränkt möglich, da das Lokalrezidiv häufig mit Infiltrationen in die Nachbarorgane und Fernmetastasen einhergeht (22,24,26,27,28,29).

Die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil gilt als Therapie der Wahl bei metastasierten Kolon- und Rektumkarzinomen (20,32). Die Wirkung der systemische Gabe beim Lokalrezidiv ist aber aufgrund der Fibrose bei stattgehabter Bestrahlung und Operation stark eingeschränkt.

Ebenfalls als Standardtherapieverfahren im palliativen Behandlungskonzept bei nicht operablen Rektumkarzinomrezidiven ist die Strahlentherapie anzusehen (3,4,5,6).

Das Erreichen einer effizienten Dosis bei der perkutanen Radiatio ist allerdings bei den zumeist vorbestrahlten Patienten aufgrund der eingeschränkten Toleranz der umgebenden Gewebe limitiert. Bei Überschreitung einer Schwellendosis von 50 Gy können schwere Nebenwirkungen am Dünndarm sowie Fibrosen und Stenosen an den Nachbarorganen (z.B. Ureterstenosen) entstehen.

Neue Entwicklungen in der perkutanen Radiatio verfolgen das Ziel, unter maximaler Schonung des umliegenden Gewebes höhere Dosen im Tumorbett mit Hilfe von 3D-Planung, Stereotaxie und IMRT applizieren zu können.

Dies ist mit der interstitiellen Brachytherapie aufgrund des steilen Dosisabfalls mit geringem Aufwand möglich. Im Vergleich zur perkutanen Therapie ist zudem die Applikation von höheren Einzeldosen und somit schnellerem Wirkungseintritt möglich.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Behandlung von 38 konsekutiven Patienten zwischen 1994 und 1998 mit einer alleinigen interstitiellen Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup> in palliativer Indikation.

In einigen Fällen wurden die Applikatoren intraoperativ implantiert, zumeist allerdings mit Hilfe von neuentwickelten, computertomographisch gesteuerten Implantationstechniken gezielt transsakral oder transperineal platziert.

Ziel der palliativen Therapie war eine nebenwirkungsarme, rasche Symptomkontrolle, insbesondere eine Schmerzreduktion, zusätzlich sollte die lokale Tumorkontrolle untersucht werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Es wurden zwischen 1994 und 1999 38 konsekutive Patienten mit einem histologisch gesicherten Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms mit einer interstitiellen Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup> in der Strahlenklinik der Städtischen Kliniken Offenbach behandelt.

Deren Krankheitsverlauf wurde in der vorliegenden Studie retrospektiv untersucht. Die Patientendaten wurden sowohl den stationären Behandlungsakten als auch den ambulanten Krankenakten, inklusive eines regelmäßigen schriftlichen Rapports der entsprechenden Daten, bei den Nachbeobachtungsterminen entnommen.

#### 2.1.1 Patientencharakteristika

Im Patientenkollektiv befanden sich 12 Frauen und 26 Männer. Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 63 Jahre (Range 46–84 Jahre).

Eine lokale Krankheitsprogression wurde 3-134 Monate nach primärer chirurgischer und/oder adjuvanter Therapie festgestellt, die mittlere Dauer zwischen Primärtherapie und HDR-Brachytherapie betrug 47 Monate.

Bei 36,8% der Patienten handelte es sich um das erste Rezidiv nach der Primärbehandlung, während 63,2 % der Patienten an Zweit- oder Drittrezidiven litten (Tab. 5). Zum Zeitpunkt der Brachytherapie hatten daher alle Patienten eine nachweisbare Tumormanifestation im kleinen Becken, 28/38 Patienten (62%) mit Infiltration des Os sacrum. 20/38 Patienten wiesen bereits Fernmetastasen auf.

**Tab. 5 Einteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Brachytherapie**

<b>Rezidive</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten in %</b>
Erstes Rezidiv	14	36,8
Zweites Rezidiv	19	50,0
Drittes Rezidiv	5	13,2

### 2.1.2 Tumorzvolumen

Das mittlere Tumorzvolumen wurde zum Zeitpunkt der interstitiellen Brachytherapie mit 3 D und computertomographischer Planung gemessen. Es betrug 336,5 cm<sup>3</sup> (Range 41-2103 cm<sup>3</sup>).

**Tab. 6 Tumorzvolumen**

<b>Tumorzvolumen in cm<sup>3</sup></b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten in %</b>
<100	5	13,1
100-200	16	42,1
200-300	5	13,1
300-400	4	10,5
400-500	2	5,3
500-600	1	2,6
600-700	2	5,3
700-800	1	2,6
> 800	2	5,2

### 2.1.3 Vorherige onkologische Therapien

#### 2.1.3.1 *Perkutane Strahlentherapie*

32 Patienten waren bis zu diesem Zeitpunkt mit einer perkutanen Strahlentherapie vorbehandelt. Die mittlere Dosis betrug 56,9 Gy (Range 39,6 bis 90 Gy), 6 Patienten waren nicht vorbestrahlt.

**Tab. 7 Vorherige perkutane Strahlentherapie**

<b>Dosis Gy</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten in %</b>
<40	1	3,1
40-50	5	15,6
50-60	19	59,4
> 60	7	22,9

#### 2.1.3.2 *Chemotherapie*

Eine adjuvante oder palliative Chemotherapie hatten zuvor 31 Patienten (81,5%) erhalten.

#### 2.1.3.3 *Operative Therapie*

37 von 38 Patienten (97,3%) waren zum Zeitpunkt der Brachytherapie chirurgisch vorbehandelt, ein Patient mit einer anterioren Resektion, drei Patienten mit einer Operation nach Hartmann und die restlichen mit einer abdomino-perinealen Resektion.

**Tab. 8      Operationsstatus zum Zeitpunkt der Brachytherapie**

<b>Operation</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten in %</b>
keine	1	2,6
anteriore Resektion	1	2,6
abdomino-perineale Resektion	33	86,0
Diskontinuitäts- Operation nach Hartmann	3	8,6

Bei einem der oben genannten Patienten wurde aufgrund des Alters und eingeschränkten Allgemeinzustands keine Operation, sondern lediglich eine histologische Sicherung mittels Biopsie durchgeführt und anschließend palliativ bestrahlt.

Bei 10 Patienten war als Primärtherapie eine anteriore Resektion durchgeführt worden, bei einem Zweiteingriff wegen eines Rezidivs dann eine abdomino-perineale Resektion.

#### 2.1.4 Schmerzsymptomatik

Alle Patienten litten zum Zeitpunkt der interstitiellen Brachytherapie unter einer lokalen Schmerzsymptomatik. Die Gabe von Analgetika war in allen Fällen erforderlich. In 26 Fällen wurden zum Zeitpunkt der Brachytherapie Opiate eingenommen, in 12 Fällen ausschließlich peripher wirksame Analgetika.

**Tab. 9      Analgetikatherapie**

<b>Therapie</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil der Patienten in %</b>
Keine Therapie	0	0
peripher wirksame Analgetika	12	31,5
Opiate	26	68,5

## 2.2 Implantationstechniken

Insgesamt erfolgten bei 38 Patienten 44 Schleusenimplantationen. Bei vier Betroffenen wurden die Katheter intraoperativ platziert, bei 34 Patienten wurden insgesamt 40 Implantationen CT-gesteuert durchgeführt.

Vier Patienten erhielten zwei (10 Gy pro Implantat), ein Patient erhielt drei Applikationen (10 Gy pro Implantat).

Die Implantationsmerkmale der Patienten, die mit der neuen klinischen Anwendung der interstitiellen HDR-Brachytherapie behandelt wurden, zeigt Tabelle 10.

**Tab. 10 Applikationsmodus**

<b>Implantations- techniken</b>	<b>Anzahl der Applikationen</b>	<b>Anteil der Applikationen in %</b>
Intraoperativ	4	9,0
Transsakral	20	45,5
Transperineal	20	45,5

### 2.2.1 Intraoperative Implantationstechnik

Bei 4 von 38 Patienten erfolgte die gezielte Platzierung von Kunststoffkathetern intraoperativ unter Sicht über Führungsnadeln in den Tumor.

Die Bauchdecke wurde nach Markierung der Tumorregion durch Metallclips schichtweise um die herausragenden Kunststoffkatheter verschlossen. Die Konnektoren der Applikatoren wurden an der Haut fixiert.

Bereits ab dem ersten postoperativen Tag konnte die fraktionierte Brachytherapie mit 2 x 5 Gy täglich bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy nach individueller computertomographisch gestützter Planung begonnen werden.

### 2.2.2 Computertomographisch gesteuerte perkutane Implantationstechnik

Bei 34 von 38 Patienten erfolgte eine computertomographisch gesteuerte Implantation der Katheter für die interstitielle Strahlentherapie.

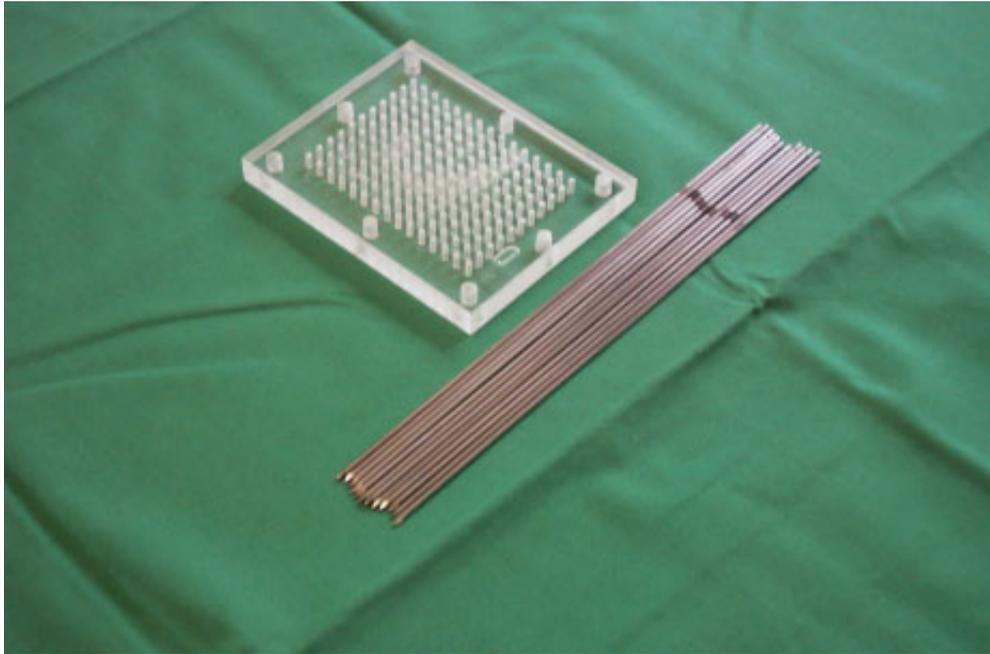
Es erfolgte zum einen eine Lokalanästhesie mit 30-50 ml Lidocain 0,5%, zum anderen eine Sedoanalgesie mit Pethidin 30-100 mg i.v. und Midazolam 1-5 mg i.v. Die Katheter wurden in Bauchlage computertomographisch gesteuert auf dem CT-Tisch implantiert.

Es wurden zwei unterschiedliche CT- gesteuerte Implantationstechniken entwickelt, die transsakrale und die transperineale Technik.

#### *2.2.2.1 Transsakrale Technik*

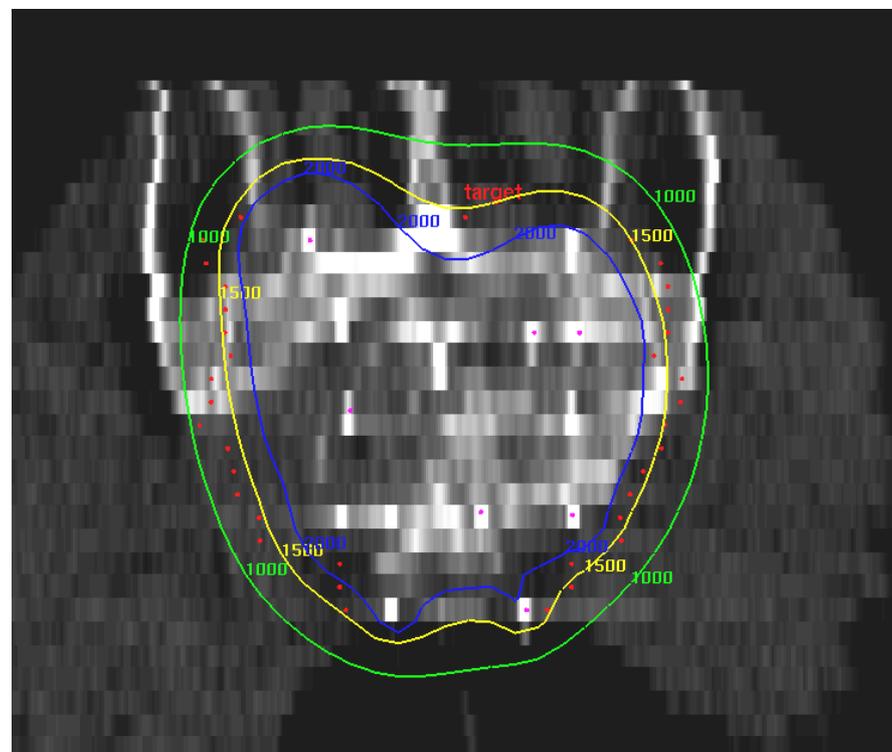
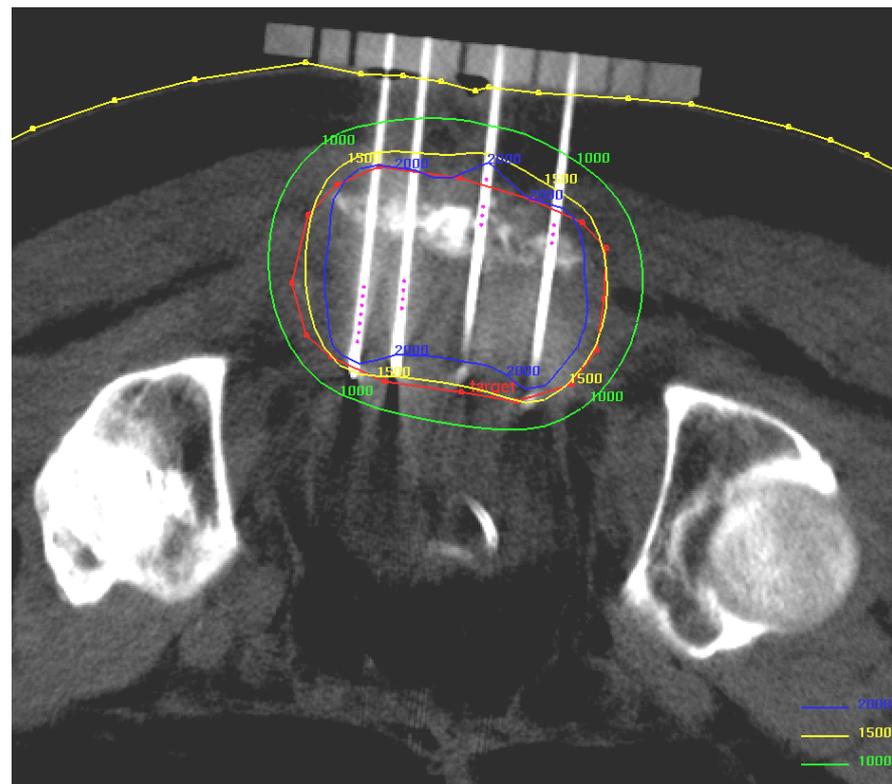
Die transsakrale Technik wurde im Falle einer osteolytischen Destruktion des Os sacrum angewendet.

Hierbei verwendeten wir Metallnadeln, die senkrecht durch das Os sacrum in den Tumor eingeführt wurden. Um eine parallele Anordnung zu gewährleisten, wurden Plexiglasschablonen zur Hilfe genommen (Abb.1).



**Abb. 1** Schablone und Metallnadeln für die transsacrale Implantationstechnik.

Die hierfür nötigen spitzen Metallnadeln konnten wegen der Verletzungsgefahr während der Nachtruhe nicht verbleiben, weshalb bei dieser Technik eine Einzelfraktion von 10-15 Gy appliziert wurde (Abb. 2).



**Abb. 2** Transsacrale Technik. CT Schnittbild mit der Isodosenverteilung und Applikatoren in der transversalen und koronaren Schichtebene.

### 2.2.2.2 *Transperineale Technik*

Bei der transperinealen Technik wurden Kunststoffkatheter freihändig in die Sakralhöhle verbracht. Als technisches Hilfsmittel wurde ein Führungsstab aus Metall verwendet (Abb. 3). Abschließend wurden die verbleibenden flexiblen Kunststoffapplikatoren an der Haut fixiert.



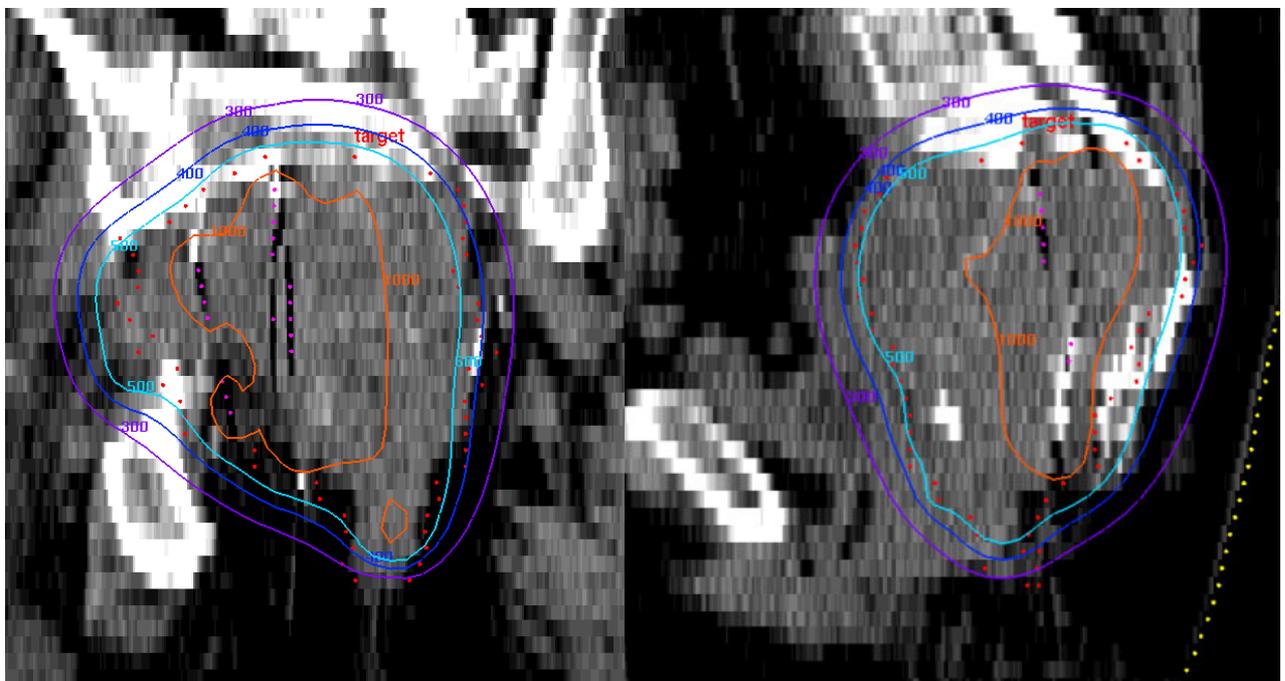
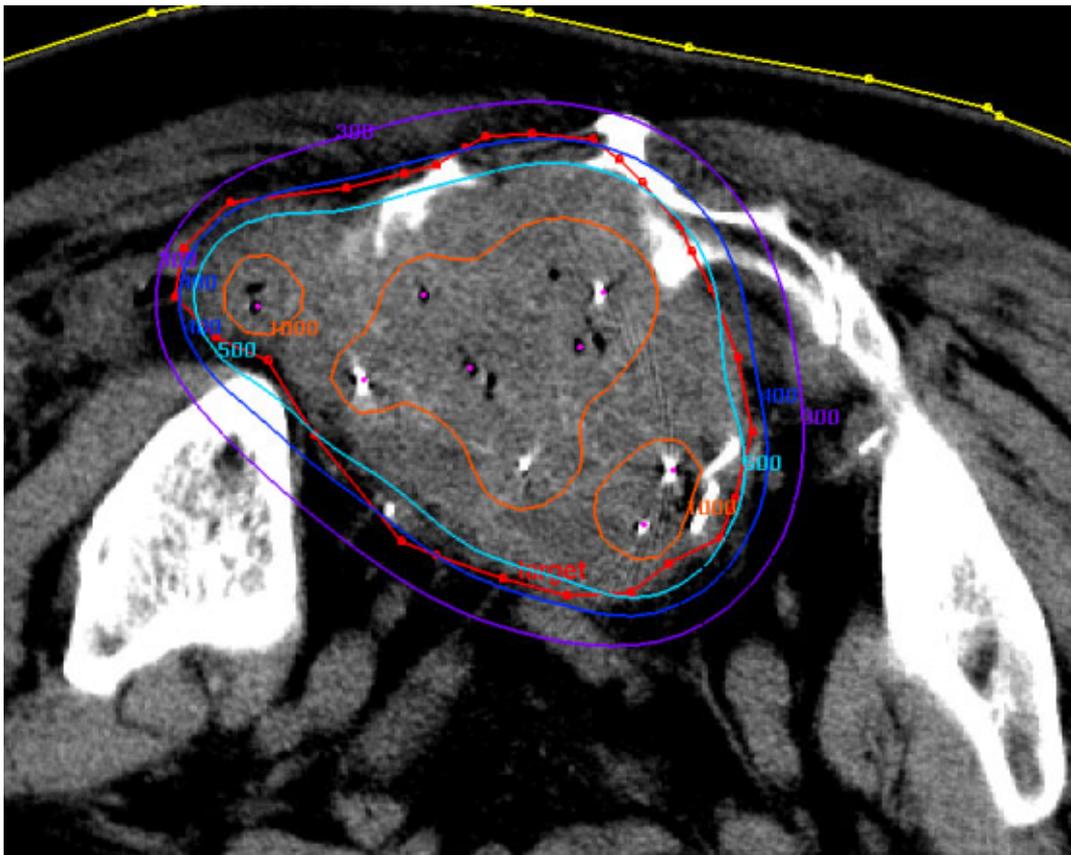
**Abb. 3** Führungsstab und Kunststoffapplikatoren für die transperineale Implantationstechnik.

Die HDR-Brachytherapie erfolgte mit einer Fraktionierung von 2 x 5 Gy täglich bis zu einer Summendosis von 30 bis 40 Gy (Abb.4).

Um Verletzungen der umliegenden Strukturen zu vermeiden, wurde bei beiden Methoden während der Implantation die maximale Eindringtiefe sowie die Katheterposition und die Katheterrichtung mit Hilfe von aktuellen Computerbildinformationen festgelegt.

Die Implantation konnte zeitgleich auf einem Monitor im CT-Schaltraum vom behandelnden Arzt nachvollzogen werden. Die Lage der Katheter wurde dann durch computertomographische Aufnahmen verifiziert.

Ziel war die regelmäßige Anordnung der Katheter mit einem Abstand von 0,5 bis 2,0 cm, jeweils in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Tumorlokalisation.



**Abb. 4** Transperineale Implantationstechnik: Isodosenverteilung i  
transversalen sowie koronar und sagittal rekonstruierten CT Bildern.

### 2.3 Planung der Brachytherapie

Die Brachytherapieplanung erfolgte am Ende der Implantation der entsprechenden Applikatoren und wurde mit Hilfe einer Sequenz von computertomographischen Bildern durchgeführt.

Diese wurden mit einer Schichtdicke von 0,2 bis 0,4 cm und einem Tischvorschub von 0,2 bis 0,5 cm angefertigt, wie sie für die computertomographisch gestützte Brachytherapie erforderlich ist (8,7).

Die Konturen des Zielvolumens und relevanter kritischer Strukturen wurden in diesen Postimplantationsaufnahmen festgelegt. Die Katheterrekonstruktionen wurden unter Verwendung der Nucletron BPS CT-brachy-Software durchgeführt. Es wurden aktive Aufenthaltspositionen des Strahlers (dwell positions) gewählt, diese befanden sich sicher innerhalb des Tumors und 0,5 bis 1 cm unterhalb der Tumeroberfläche.

Danach erfolgte die auf der Anatomie basierende Optimierung der Dosisverteilung auf Dosispunkte (dose points), die auf die Tumeroberfläche generiert wurden, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Applikatorgeometrie.

Die Dosispezifikation wurde relativ zu der ermittelten mittleren Dosis auf der Tumeroberfläche normiert. Die Referenzdosis wurde als 100%-Wert definiert.

Abschließend konnten die dreidimensionale Dosisverteilung und die Dosis-Volumen-Histogramme errechnet und für Evaluationszwecke gespeichert werden.

## **2.4 Statistische Methoden**

Die lokale Tumorkontrolle bei Rektumkarzinomrezidiven wurde nach der interstitiellen Brachytherapie anhand von computertomographisch gestützten Bildvergleichen ermittelt.

Die effektive Schmerzlinderungsrate (net pain relief) wurde nach der Formel von Salazar et al. (9) errechnet. Diese berechnet sich aus der Zeitdauer der Schmerzlinderung, dividiert durch die Überlebenszeit, multipliziert mit 100.

Zudem wurde die gesamte effektive Schmerzlinderungsrate (net pain relief overall) laut Rathanatarathorn et al. (10) bemessen. Diese errechnet sich aus der Multiplikation der effektiven Schmerzlinderungsrate mit der Ansprechrate. Dann wurde Veränderung der Einnahme von Analgetika analysiert.

Die Berechnung der Überlebenskurven erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier(40).

Die Nebenwirkungen wurden gemäß der Nebenwirkungsklassifikation Common Toxicity Criteria (CTC) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren beurteilt (41).

Die Notwendigkeit der stationären oder ambulanten Therapie sowie die durchschnittliche Krankenhausverweildauer wurden analysiert.

## **3 Ergebnisse**

### ***3.1 Bestrahlungsparameter der interstitiellen Brachytherapie***

#### 3.1.1 Anzahl der Patienten und Applikationen

Es wurden bei 38 Patienten insgesamt 44 Applikationen durchgeführt. Die mittlere Anzahl der implantierten Applikatoren lag bei neun (3-34).

#### 3.1.2 Zielvolumenerfassung (PTV Coverage)

Es wurde eine bessere Zielvolumenerfassung mit den computertomographisch gesteuerten Applikationen (PTV-Coverage 87,8 und 88,5) als mit den intraoperativ platzierten Kathetern erreicht (PTV Coverage 82%).

#### 3.1.3 Dosis

Die Patienten mit intraoperativ gelegten Applikatoren wurden fraktioniert mit 10-20Gy, im Mittel 15,8 Gy bestrahlt.

Patienten mit transsakral implantierten Applikatoren wurden mit einer Einzeldosis von 10-15 Gy, im Mittel 10,4Gy behandelt.

Die Patienten, die mittels der transperinealen Technik behandelt wurden, erhielten eine fraktionierte Bestrahlung mit 15-40 Gy, im Mittel 33,3 Gy.

### 3.1.4 Anzahl der Applikationen pro Patient

**Tab. 11 Anzahl der Applikationen**

Anzahl der Patienten	Anzahl der Applikationen
35	1
1	2
1	3
1	4

### 3.1.5 Zusammenfassung der Zielparameter

**Tab. 12 Zusammenfassung der Zielparameter**

Implantationstechnik	Anzahl der Applikationen	Dosis (Gy)	Mittlere Anzahl der Applikatoren	Zielvolumen-erfassung in (%) PTV Coverage
<b>Intraoperativ</b>	4	15,8 (10-20)	7,7 (4-15)	82,0 (78-86)
<b>Transsakral</b>	20	10,4 (10-15)	12,4 (3-34)	87,8 (84-91)
<b>Transperineal</b>	20	33,3 (15-40)	7,7 (3-23)	88,5 (84-93)

PTV-Coverage = Zielvolumenerfassung mit der Referenzdosis (siehe Methodik)

## ***3.2 Patientenbezogene Ergebnisse***

### 3.2.1 Überleben

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 23,4 Monate (Range 1-60 Monate).

Danach waren 13 von 38 Patienten (34%) noch am Leben. 18 der 25 Todesfälle waren Folge der Fernmetastasierung.

Die mediane Überlebenszeit nach der Brachytherapie betrug 15 Monate. Die Berechnungen wurden nach Kaplan Meier durchgeführt.

### 3.2.2 Ursachen der Todesfälle

**Tab. 13 Todesfälle**

	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten in %</b>
Tod durch Fernmetastasen	18	72
Tod durch lokalen Progress	7	28
Tod gesamt	25	100

### **3.3 Lokale Tumorkontrolle**

Eine lokale Tumorprogression wurde bei 4 von 38 Patienten in der bildgebenden Verlaufsbeobachtung festgestellt. 28 von 38 zeigten "stable disease", 6 von 38 eine partielle Remission.

**Tab. 14 Lokale Tumorkontrolle**

<b>Lokale Tumorentwicklung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten in %</b>
Progression	4	10,6
unverändert („stable disease“)	28	73,7
partielle Remission	6	15,7

**Tab.15 Bewertung der Tumorremission (Definition modifiziert nach World Health Organization [34])**

<b>Bezeichnung</b>	<b>Meßbare Erkrankung</b>	<b>Skelettmetastasierung</b>
<b>komplette Remission</b>	vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen	vollständiger Rückgang sämtlicher Tumorbefunde (radiologisch und/oder szintigrafisch) für mindestens 4 Wochen
<b>partielle Remission</b>	>50% Verkleinerung der Tumordimensionen für mindestens 4 Wochen, keine neuen Metastasen, keine Progression einer Läsion	Größenreduktion osteolytischer Läsionen, Rekalzifizierung osteolytischer Läsionen, radiologische Dichteabnahme osteoblastischer Läsionen für mindestens 4 Wochen
<b>stable disease</b>	< 50% Verkleinerung der Tumordimensionen, <25% Vergrößerung der Tumordimensionen von einer oder mehreren Läsionen für mindestens 4 Wochen	unveränderter Befund für mindestens 4 Wochen
<b>Progression</b>	> 25% Vergrößerung der Tumordimensionen von einer oder mehreren Läsionen oder Auftreten neuer Läsionen	Größenzunahme der ossären Läsionen (radiologisch) oder Auftreten neuer Läsionen

### ***3.4 Akute Nebenwirkungen der Therapie***

Nebenwirkungen der Therapie gemäß den Kriterien der Common Toxicity Criteria der Deutschen Krebsgesellschaft. Gemäß diesen Kriterien fanden sich keine akuten Nebenwirkungen.

Es fand sich keine behandlungsassoziierte Letalität, die Morbidität war gering (2/38). Bei einem Patienten mit Diskontinuitätsresektion nach Hartmann kam es zu einer Fistelbildung. Ein weiterer Patient mit einer tumorbedingten,

perinealen Ulzeration, die bereits vor der Brachytherapie bestand, entwickelte im klinischen Verlauf eine Abszedierung.

Blutungen, Sepsis oder Strahlennekrosen des umgebenden Gewebes wurden nicht beobachtet. Radiogene Neuropathien und Ureterstenosen traten nicht auf. Die Blasenfunktion war in keinem Fall nachweisbar beeinträchtigt.

### **3.5 Therapiedauer**

12 der 20 Untersuchten, die mit der transsakralen Technik behandelt wurden, bedurften keiner stationären Therapie. Die Krankenhausverweildauer betrug für die Patienten, denen eine fraktionierte Bestrahlung über die transperineale Technik verabreicht wurde, im Mittel 7 Tage, bei jenen Patienten mit intraoperativ platzierten Kathetern im Mittel 3 Wochen.

#### 3.5.1 Therapiedauer in Abhängigkeit von der Implantationstechnik

**Tab.16 Therapiedauer in Abhängigkeit von der Implantationstechnik**

<b>Applikationsart</b>	<b>ambulant</b>	<b>stationär</b>
transsakral	12 Patienten	8 Patienten
transperineal	0 Patienten	32 Patienten
intraoperativ	0 Patienten	4 Patienten

#### 3.5.2 Krankenhausverweildauer

**Tab. 17 Krankenhausverweildauer**

<b>Applikationsart</b>	<b>mittlere Verweildauer stationär in Tagen</b>
transsakral	4
transperineal	7
intraoperativ	21

### **3.6 Schmerzsymptomatik und Analgetikabedarf**

#### 3.6.1 Schmerzsymptomatik

**Tab. 18 Schmerzsymptomatik**

<b>Schmerz-symptomatik</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten in %</b>
unverändert	4	10,5
Besserung	26	68,5
völlige Schmerzfreiheit	8	21,0

#### 3.6.2 Analgetikabedarf

**Tab. 19 Analgetikabedarf**

<b>Anagetikabedarf</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten in %</b>
gesteigert	1	2,6
unverändert	9	23,6
verringert	26	68,0

#### 3.6.3 Opiatpflichtige Medikation

Bei 26 von 38 Patienten mit opiatpflichtigen Schmerzen war eine Dosisreduktion im Mittel um 45% nach applizierter Brachytherapie im Vergleich zur Initialdosis möglich.

#### 3.6.4 Dauer der Schmerzreduktion in Monaten

Der palliative Effekt der Schmerzreduktion hielt im Mittel 5 Monate (Range 1-13 Monate) an.

### 3.6.5 Effektive Schmerzlinderungsrate

Definition der effektiven Schmerzlinderungsrate („net pain relief“) nach Salazar et al.(9):

Zeitdauer der Schmerzlinderung, dividiert durch die Überlebenszeit, multipliziert mit 100.

Die effektive Schmerzlinderungsrate betrug 66%.

### 3.6.6 Gesamte effektive Schmerzlinderungsrate

Gesamte effektive Schmerzlinderungsrate („net pain relief overall“) nach Ranaatharathorn et al. (10) setzt die effektive Schmerzlinderungsrate in Beziehung zur Ansprechrate.

Definition: effektive Schmerzlinderungsrate multipliziert mit der Ansprechrate.

Die gesamte effektive Schmerzlinderungsrate betrug 59%.

## **4 Diskussion**

### ***4.1 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von Tumorstadium und Primärtherapie***

Die Mortalität an Kolon- und Rektumkarzinomen hat im Verlauf der letzten 40 Jahre trotz steigender Inzidenz abgenommen. Dies ist durch intensive Maßnahmen zur Früherkennung, Vorverlegung der Diagnostik und Behandlung in früheren Stadien aufgrund modernerer Diagnostik zu erklären (20). Trotzdem ist das lokoregionäre Rezidiv nach vermeintlich kurativer Resektion ein bedeutendes onkologisches Problem.

Die Rezidivhäufigkeit schwankt in der Literatur zwischen 5 und 30%, abhängig von der chirurgischen Technik, der histo-pathologischen Klassifikation und der adjuvanten Therapie (1,2,23).

Problematisch ist ein Vergleich der einzelnen Daten insofern, als daß unterschiedliche Definitionen von Lokalrezidivraten in der Literatur besprochen werden. Zum einen wird das Lokalrezidiv als Erstereignis definiert (meist in den nicht randomisierten Studien), zum anderen als Kumulativrezidiv (meist in randomisierten Studien) (35). Das erklärt unter anderem die breite Streuung der Lokalrezidivraten in der Literatur.

#### **4.1.1 Operative Primärtherapie**

Die Lokalrezidivraten nach vermeintlich kurativer Resektion bei Rektumkarzinom (26) nach alleiniger chirurgischer Intervention liegen zwischen 7-33%:

**Tab. 20 Ergebnisse nach chirurgischer Intervention**

Autor	Anzahl der Patienten	ohne Rezidiv (%)	Lokalrezidiv (%)	Lokal- und systemisches Rezidiv (%)	Systemisches Rezidiv (%)
Berge et al. (51)	231	53	7	24	16
Gunderson und Sosin (52)	75	30	33	30	7
Rao et al. (53)	204	62	15	17	6
Philipsen et al. (54)	382	56	14	13	17
Mc Dermott et al. (55)	1008	61	11	9	19
Carlsson et al. (56)	101	65	13	7	15

#### 4.1.2 Operative Primärtherapie und adjuvante perkutane Bestrahlung

Bei kombinierter operativer und adjuvanter postoperativer perkutaner Bestrahlungstherapie liegen unter anderem folgende Zahlen vor (35,43,44,45):

**Tab.21 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Primärtherapie**

Serien	Tumorstadium	Chir. Intervention		Chir. Intervention und Bestrahlung	
		Anzahl der Patienten (N)	Lokalrezidivrate (%)	Anzahl der Patienten (N)	Lokalrezidivrate (%)
Massachusetts General Hospital (43)	T3 N0	44	23	53	9
	T4 N0	15	53	7	0
	T1-2 N1-2	4	50	10	20
	T3 N1-2	34	17	77	21
	T4 N1-2	6	67	15	53
M.D. Anderson Hospital (44,45)	T3 N0	nicht angegeben	13	24	4
	T4 N0	nicht angegeben	26	13	21
	T1-2 N1-2	-	-	12	8
	T3 N1-2	nicht angegeben	30	45	18
	T4 N1-2	nicht angegeben	49	5	20

Die perkutane Bestrahlungsdosis lag bei den Patienten des Massachusetts Hospital zwischen 45 und 50,4 Gy, beim M.D.Anderson Hospital zwischen 40 und 50 Gy.

Vom Massachusetts General Hospital wurden zudem 261 Patienten über 5 Jahre nachverfolgt, die Lokalrezidivrate war nach operativer Therapie und postoperativer Bestrahlung streng stadienabhängig (Tab. 22)

Eine lokale Tumorkontrolle konnte wie folgt beobachtet werden:

**Tab. 22 Lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit vom Tumorstadium (35)**

Tumorstadium	lokale Tumorkontrolle in % nach 5 Jahren
T3 N0 M0	87
T4 N0 M0	83
T1-2 N1-2 M0	76
T3 N1-2 M0	77
T4 N1-2 M0	23

Neuere chirurgische Verfahren wie die totale mesorektale Exzision nach Heald und Enker, teils kombiniert mit einer präoperativen perkutanen Strahlentherapie, scheinen eine Reduktion der Lokalrezidivrate unter 10% zur Folge zu haben (38,42).

Diese optimierte chirurgische Technik scheint insbesondere bei höhersitzenden Rektumkarzinomen einen Vorteil zu zeigen, so daß die Stellung der adjuvanten Radiochemotherapie in diesem speziellen Fall weiter geklärt werden muß (39).

#### 4.1.3 Primärtherapie kombiniert mit adjuvanter systemischer Chemotherapie

**Tab. 23 Primärtherapie unter Einbeziehung der Chemotherapie (39)**

<b>Behandlungsmodalität</b>	<b>Lokalrezidivrate in %</b>	<b>5-Jahresüberlebensrate in %</b>
<b>GITSG 7175 (46,47)</b>		
OP	24	44
OP und RT	20	52
OP und Chx	27	50
OP und RT/Chx	11	59
<b>NCCTG 79-47-51 (48)</b>		
OP und RT	25	48
OP und RT/Chx	14	57
<b>NCCTG 86-47-51 (49,50)</b>		
OP und RT/Chx	9	77*

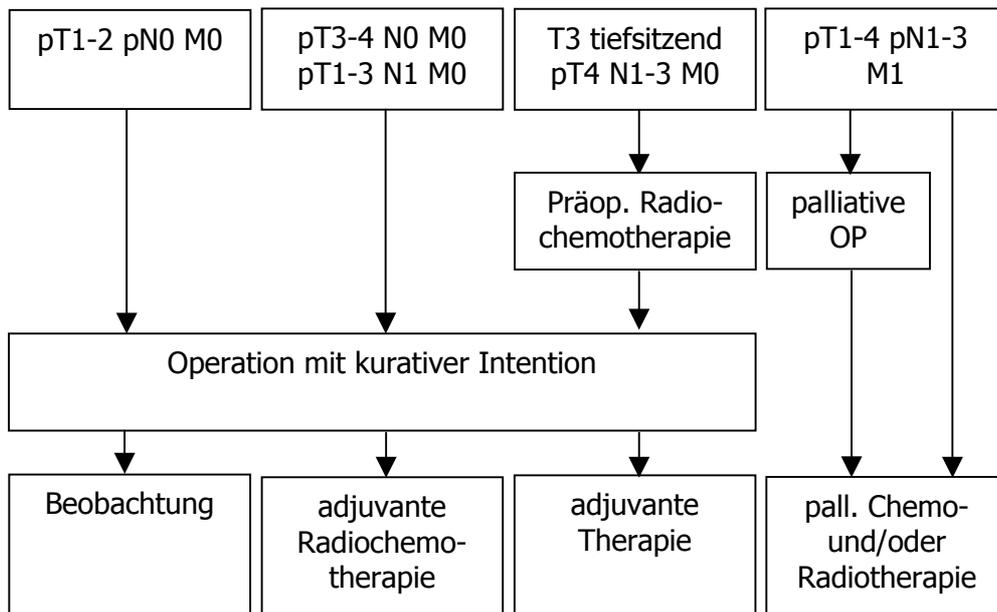
OP = Operation RT=perkutan Bestrahlungstherapie Chx = Chemotherapie  
\* 3 Jahre

Diese randomisierten Studien zur postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie beim Rektumkarzinom zeigten unter bestimmten Voraussetzungen eine Reduktion der Lokalrezidivrate (36,37,39).

Als Standardchemotherapie - in den Stadien wie unten angegeben - wird eine Therapie, die 5-Fluorouracil beinhaltet, angegeben (36,37,39).

#### 4.1.4. Empfehlung zur stadiengerechten Therapie des Rektumkarzinoms

Zusammenfassend wird eine stadiengerechte Therapie des Rektumkarzinoms wie folgt empfohlen (36):



## ***4.2 Behandlung des lokoregionären Rezidivs***

Die klinischen Leitsymptome beim lokoregionären Rezidiv sind Schmerzen im kleinen Becken, Blutverlust und Fistelbildung.

Die therapeutischen Optionen beim lokoregionären Rezidiv sind aufgrund der zumeist vorausgegangenen chirurgischen Eingriffe, der Radio- und/oder Chemotherapie begrenzt.

Bei Vorliegen von starken lokalen Schmerzen wird vielfach eine anästhesierende Therapie vorgeschlagen (11).

### 4.2.1 Operative Therapie

Die operative Behandlung von lokoregionären Rezidiven ist bei früh entdeckten Anastomosenrezidiven in kurativer Absicht sinnvoll.

Häufiger sind die lokoregionären Rezidive jedoch ausgedehnter, mit Infiltration von Beckenwandstrukturen, regionalem Peritoneum oder Organen wie Blase, Uterus und knöchernen Strukturen. Weniger als 10% dieser Patienten sind durch eine erneute Radikaloperation mit zum Teil notwendig werdender Exenteration des Beckens kurativ behandelbar, in Einzelfällen ist ein Versuch möglich (20,14,21).

So berichten Wanebo et al. (21) über eine Langzeitüberlebensrate von 25% bei 28 Patienten, die bei einem Rezidiv mit einer abdominosakralen Resektion mit oder ohne Beckenexenteration therapiert wurden. Es handelt sich jedoch um eine sehr eingreifende Methode, die nur bei ausgewählter Klientel durchführbar ist.

Der durchschnittliche Blutverlust bei 6000 ml (zwischen 1000 und 48.000 ml Blut mußten pro Operation ersetzt werden). Die mittlere Operationsdauer betrug 18,5 Stunden. Die Patienten wurden im Mittel 60 Tage stationär betreut (20-90 Tage).

Es bestand eine ausgeprägte postoperative Morbidität und Mortalität. Von den 28 Patienten waren 4 in palliativer Indikation operiert worden, diese verstarben alle innerhalb des ersten Jahres (2,4,8 und 12 Monate Überlebenszeit).

Ebenso von Wanebo et al. wurde eine andere Serie mit 47 Patienten vorgestellt (14), die Überlebensrate betrug hier 33% nach 4 Jahren.

Bei diesen Patienten, die sich alle einer abdominosakralen Resektion unterzogen, hatten die Patienten mit einer vorausgegangenen abdominoperinealen Resektion eine schlechtere Prognose als solche mit einer früheren anterioren Rektumresektion.

Patienten mit nachgewiesener Invasion am Resektionsrand oder Beckenlymphknotenmetastasen hatten ebenfalls nur eine mittlere Überlebensdauer von 10 Monaten.

Diese Ergebnisse entsprechen tendenziell denen von Yeung et al. (22), die in einer retrospektiven Studie 50 Patienten mit Rektumkarzinom untersuchten (43 mit Rezidiven und 7 mit primärem Rektumkarzinom), die operativ mit einer Beckenexenteration therapiert worden waren.

Die perioperative Mortalität betrug 14%, bei den 20 Patienten, die in palliativer Indikation operiert wurden, sogar 25%.

Komplikationen waren häufig, insgesamt 71 Ereignisse. Die mittlere Überlebenszeit betrug 19 Monate. Für die Patienten, die in palliativer Indikation operiert wurden, betrug sie 10 Monate, die perioperative

Mortalität nicht eingerechnet. 89% der in kurativer Absicht behandelten Patienten hatten eine wirksame Schmerzlinderung, 67% der palliativ Therapierten.

**Tab. 24 Ergebnisse der operativen Therapie**

<b>Serien</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Überlebensrate in %</b>	<b>Mortalität perioperativ in %</b>	<b>mittlere Überlebenszeit in Monaten</b>
Wanebo et al. (21)	28	25 (5 Jahre)	12	36
Wanebo et al. (14)	47	33 (4 Jahre)	8,5	39
Yeung et al. (22)	50	6 (5 Jahre)	14	19

Auch in der Veröffentlichung von Schumpelick et al. (24) wird nochmals darauf hingewiesen, daß 72% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Lokalrezidives symptomatisch waren, d.h. über massive pelvine Schmerzen klagten.

Von 101 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt 51 einer Operation in kurativer Intention unterzogen werden, 26 einer palliativen Operation. Weitere 24 Patienten hatten einen so weit fortgeschrittenen Lokalbefund, daß größere chirurgische Resektionen nicht mehr möglich waren.

Auch hier hatten die Patienten, die sich als Primäreingriff einer abdomino-perinealen Resektion unterzogen hatten, eine deutlich schlechtere Prognose als solche, die mit einer tiefen anterioren Resektion behandelt worden waren. Nach abdomino-perinealer Resektion sind nur 10% isoliert lokal resektabel.

Laut Willet et al (25) sind nach abdomino-perinealer Resektion 27% der Patienten radikal resezierbar, nach tiefer anteriorer Resektion hingegen 52%. In anderen Serien wurden kurative Ansatzmöglichkeiten nach abdomino-perinealer Resektion als Primäroperation nur in 9-14% der Fälle gesehen (26,27,28,29).

#### 4.2.2 Perkutane Strahlentherapie

Die Radiotherapie hat ihren festen Platz in der palliativen Therapie, allerdings ist ihr Einsatz bei vorausgegangener Bestrahlung aufgrund der begrenzten Toleranz des umgebenden Gewebes limitiert (3,4,5,6), so daß die therapeutischen Optionen für vorbestrahlte Patienten in der Sakralregion mit nicht resezierbaren Rezidiven stark eingeschränkt sind.

#### 4.2.3 Kombinierte Chemotherapie und perkutane Strahlentherapie

Es gibt nur wenige Berichte über eine erneute perkutane Bestrahlung des Beckens (10,18).

Wie Lyngareddy et al. (18) berichteten, kann eine erneute palliative Radiatio mit 30,6 Gy, kombiniert mit einer Chemotherapie (5-Fluorouracil) verabreicht werden.

Die 52 behandelten Patienten hatten eine vorausgegangene Bestrahlung im Becken von durchschnittlich 50,4 Gy erhalten, so daß eine Kumulativdosis von 66,6 bis 104,9 Gy (im Mittel 84,4 Gy) erreicht wurde.

47 Patienten (90%) erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil. Die mittlere Überlebenszeit der 52 beobachteten Patienten

betrug 12 Monate, ein komplettes Sistieren von Blutungen wurde in 100%, der Schmerzen in 65% und des Fremdkörpergefühls in 24% der Fälle erreicht. Allerdings wurden in 31% der Fälle eine Akuttoxizitätsrate Grad 3 nach RTOG beobachtet, die Spättoxizitätsraten Grad 3 betragen 23%, Grad 4 10%. Diese Spättoxizitätsraten scheinen durch ein hyperfraktioniertes Behandlungsschema reduzierbar.

Eine kombinierte Radiochemotherapie zeigte keinen nachweisbaren Behandlungs-vorteil gegenüber der alleinigen Radiotherapie (12,13).

#### 4.2.4 Intraoperative Radiotherapie

Bei der intraoperativen Radiotherapie wird mittels Elektronenbeschleuniger oder auch in Afterloading-Flab-Methode eine hohe Strahlendosis im Tumorbett verabreicht (15,16,25).

Die intraoperative Radiotherapie (IORT) stellt dann eine aussichtsreiche Option dar, wenn tumorfreie Resektionsränder erreicht werden können (15,30).

Harrison et al. (15) berichten bei Patienten mit Primärtumor und negativen Resektionsrändern und anschließender IORT über eine lokale Tumorkontrolle von 81%, bei Invasion in die Resektionsränder von 38%.

Verabreicht wurden bei der Behandlung der Lokalrezidive intraoperative Dosen von 10-20 Gy, wobei bei nicht tumorfreien Resektionsrändern eine IORT-Dosis von über 17,5 Gy zur lokalen Tumorkontrolle nötig ist. Diese Dosis ist allerdings mit einer Schädigung von Normalgewebe, insbesondere mit konsekutiven Ureterstenosen und radiogenen Neuropathien verbunden. (31).

#### 4.2.5 Systemische Chemotherapie

Ebenfalls zur Standardtherapie zählt der palliative Einsatz von 5-Fluorouracil/Folinsäure als systemische Chemotherapie. Aufgrund der Fibrose nach chirurgischen Eingriffen und adjuvanter Radiotherapie ist der Erfolg allerdings häufig eingeschränkt (12,17,32).

Neuere Substanzgruppen in der Palliativsituation beinhalten 5-Fluorouracil mit Irinotecan. Als Alternative sind orale Chemotherapien mit Capecitabin oder Tegafur/Uracil in Erprobung. Weiterhin als wirksam könnten sich Oxiplatin oder Raltitrexed (in Deutschland noch nicht zugelassen) erweisen (36).

#### ***4.3 Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung***

In unserem Patientengut, das in palliativer Absicht behandelt wurde, befand sich nur ein Patient, der zum Zeitpunkt der Brachytherapie mit einer tiefen anterioren Resektion operiert worden war, so daß die Aussicht auf einen Nutzen eines radikalen chirurgischen Eingriffs gering waren.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwischen 1994 und 1998 38 konsekutive Patienten mit Rektumkarzinomrezidiven in ausschließlich palliativer Indikation mit einer interstitiellen HDR-Brachytherapie behandelt.

Bei unseren Patienten lagen zum Zeitpunkt der Behandlung in 20 von 38 Fällen (53%) bereits Fernmetastasen vor, und in 28 von 38 Fällen (74%) war eine Sakruminfiltration mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen.

Insgesamt lag bei unseren Patienten entweder technisch oder aufgrund ihres Allgemeinzustandes eine Inoperabilität vor, zudem war aufgrund des

generalisierten Tumorleidens auch bei radikalstem Vorgehen keine kurative Behandlung möglich.

#### ***4.4 Implantationstechnik und Dosis der interstitiellen Brachytherapie***

Es wurden neue, CT-gesteuerte Implantationstechniken entwickelt, die es ermöglichen, Afterloadingsonden perkutan in tief im Becken liegenden Tumoren zu platzieren und somit den Patienten eine Laparatomie zu ersparen (7).

Unser Ziel war es daher, eine wenig invasive Technik zu entwickeln, die einen guten palliativen Effekt erzielt. In Hinblick auf den fehlenden kurativen Ansatz wurde bewußt auf ein Tumordebulking verzichtet.

Im Gegensatz zu Behandlungen mit perkutaner Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung von 5 x 1,8 Gy wöchentlich erhielten unsere Patienten mit einer Einzeldosis Brachytherapie von 10-15 Gy in einer Sitzung radiobiologisch äquivalente Dosen.

Patienten, die eine fraktionierte Brachytherapie erhielten, bekamen 30-40 Gy innerhalb von 3-4 Tagen appliziert und somit radiobiologisch erheblich höhere Dosen als bei der perkutanen Radiatio in 3 Wochen. Zudem traten bei unserem Verfahren keine akuten Komplikationen auf.

Bereits 1977 berichteten Goes et al. (19) erstmals über den Einsatz der Brachytherapie in Verbindung mit einem chirurgischen Eingriff bei 30 Patienten mit einem Rektumkarzinomrezidiv.

Die Patienten wurden intraoperativ mit einem temporären oder permanenten Implantat versorgt (Iridium<sup>192</sup>- oder Jod<sup>125</sup>-Strahler) und in Verbindung mit einer maximal radikalen Operation behandelt.

Bei mikroskopisch nachweisbarer Tumorinvasion an den Resektionsrändern lag die lokale Tumorkontrolle bei 66%, bei makroskopisch sichtbarem Resttumor bei 37,5%.

Es lagen keine therapieassoziierten Todesfälle vor, die Morbidität war gering (je ein Fall einer Dünndarmobstruktion, einer intestinalen und einer Blasenfistel), so daß die Methode der interstitiellen Brachytherapie bei Patienten mit ausgedehnten Rektumkarzinomrezidiven als erfolgsversprechend angesehen werden konnte.

Die in unserer Untersuchung verwendete Methode der interstitiellen Brachytherapie unterscheidet sich von der von Goes et al. (19) beschriebenen in der Implantationstechnik.

Es wurde bei fehlender kurativer Intention und multimorbiden Patienten bewußt auf ein Tumordebulking verzichtet.

Die CT-gesteuerte Katheterimplantation erlaubte eine zielgerechte Radiatio ohne die Notwendigkeit einer Laparotomie.

Durch die CT-gesteuerte Planung war die Beladung der Applikatoren gezielt im Tumorbett möglich, so daß eine Zielvolumenabdeckung von mehr als 85% in 42 von 44 Fällen erreicht werden konnte. Die Strahlendosis in den umliegenden Strukturen wurde dadurch minimiert.

Hierdurch ist die niedrige Komplikationsrate in unserem Kollektiv zu erklären. Akute Komplikationen traten nicht auf, ein Patient entwickelte eine Fistel 8 Monate nach interstitieller HDR-Brachytherapie.

Die Methode ersparte dem Großteil der Patienten somit einen chirurgischen Eingriff mit entsprechender Hospitalisierungsdauer und Morbidität, sowie eine perkutane Bestrahlung mit einer Aufsättigungsdauer von etwa 3 Wochen.

Die intraoperative Platzierung von Afterloading-Applikatoren oder von Strahlern (seeds) in den Tumor wird bei verschiedenen Tumoren und Operationsverfahren verwendet.

Hingegen wird eine CT-gesteuerte Implantation von Kathetern in das Os Sacrum oder in die Sakralhöhle, transsakral oder freihändig transperineal, bei Patienten mit manifesten Tumorrezidiven nur in wenigen Zentren durchgeführt.

Die hier beschriebene Implantationstechnik unterscheidet sich sowohl im Zugangsweg der Applikatoren als auch in der möglichen Fraktionierung der Strahlengesamtdosis.

Die transperineale Technik bietet die Möglichkeit der fraktionierten Radiatio und dadurch das Erreichen einer höheren Gesamtdosis. Dies ist entscheidend, da Patienten mit einem präsakralen Rezidiv, die mit der transperinealen Technik behandelt wurden, vor allem Schmerzen durch die Plexusinfiltration hatten und hier höhere Strahlendosen für einen adäquaten analgetischen Effekt nötig sind.

Patienten mit osteolytischen Destruktionen des Os sacrum wurden hingegen mit der einfacher durchzuführenden transsakralen Template-Technik behandelt. Hier war die einmalige Gabe von 10-15 Gy möglich und ausreichend, da aus der perkutanen Strahlentherapie bekannt ist, daß ein palliativer Effekt bei Knochenmetastasen bereits ab 8 Gy erreicht werden kann (33).

Durch die der individuellen Situation des Patienten angepassten Implantationstechnik und Strahlendosis konnte bei beiden Patientengruppen der gleiche palliative Effekt erzielt werden.

Eine symptomatische Schmerzlinderung wurde bei 34 von 38 Patienten beobachtet, wobei 8 von 38 vollständige Schmerzfreiheit erreichten. Eine Reduktion des Analgetikakonsums zur Schmerzbeherrschung konnte bei 25 von 38 Erkrankten erzielt werden. Bei 26/38 Betroffenen mit opiatpflichtigen Schmerzen war eine Dosisreduktion von im Mittel 45% gegenüber der Initialdosis nach applizierter Brachytherapie dokumentierbar.

Der palliative Effekt der Schmerzreduktion hielt 1-13 Monate (im Mittel 5 Monate) an. Die effektive Schmerzlinderungsrate („net pain relief“), berechnet aus der Zeitdauer der Schmerzlinderung, dividiert durch die Überlebenszeit und multipliziert mit 100, wie von Salazar et al. (120) vorgeschlagen, betrug 66%.

Die gesamte effektive Schmerzlinderungsrate („net pain relief overall“), die sich nach Ratanatharathorn et al. (118) durch die Multiplikation der effektiven Schmerzlinderungsrate mit der Ansprechrate ergibt, betrug 59%.

Im Gegensatz zu einer perkutanen palliativen Radiatio, die eine Aufwärtigung von circa drei Wochen benötigt, waren die hier applizierten Dosen in einer Einmalgabe, teils ambulant, oder in einer fraktionierten Gabe innerhalb von 3-4 Tagen möglich.

Die Schmerzlinderung trat also rasch und mit teils ambulantem oder nur kurzzeitigem stationären Aufenthalt auf.

## **5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend steht mit den oben beschriebenen Methoden der interstitiellen HDR-Brachytherapie ein technisch und organisatorisch gut durchführbares Therapiekonzept zur Verfügung, das gut verträglich, wenig invasiv und schnell bei Patienten mit inoperablen lokalen Rektumkarzinomrezidiven wirkt.

In Abhängigkeit der verwendeten Technik ist sogar eine ambulante Therapie möglich, ansonsten ist die therapieassoziierte Krankenhausverweildauer kurz.

Neben Methoden zur lokalen Tumorkontrolle ist jedoch auch die Weiterentwicklung von systemischen Therapieverfahren entscheidend, da sich tumorbedingte Todesfälle häufig aufgrund von Fernmetastasen ereignen, die sich der lokalen Therapie entziehen.

## **6 Literaturverzeichnis**

- 1.** Amato A.,Pescaroti M.,Butti A.,Local Recurrence Following Abdominoperineal Excision and Anterior Resection of Rectal Cancer. Dis.Colon Rect. 34 (1991),317-322
- 2.** Cass A.W.,Million R.R.,Pfaff W.W.,Patterns of Recurrence Following Surgery Alone for Adenocarcinoma of The Colon and Rectum. Cancer 37 (1976), 2861-2865
- 3.** Cohen A.,Gunderson L.,Welch C.,Radiation Therapy of Rectal Cancer. Wld.J.Surgery 6 (1982),560-568
- 4.** Pao A.R.,Kagan A.R.,Chan P.Y.,Gilbert H.A.,Nussbaum H.,Effectivness of Local Radiotherapy in Colorectal Carcinoma.Cancer 2 (1978),1082-1086
- 5.** Urdaneta-LaFee N.,Klingermann M.M.,Knwolton A.H.,Evaluation of Palliative Irradiation in Rectal Carcinoma. Radiology 104 (1972),673-677
- 6.** Whitely H.V.,Stearns M.W.,Leaming R.H.,Deddish M.R.,Palliative Radiation Therapy in Patients with Cancer of the Colon and Rectum. Cancer 25 (1970),343-346
- 7.** Kolotas C.,Blatas D.,Zamboglou C.,CT based Interstitial HDR Brachytherapy. Strahlenter.Onkol.175,1999
- 8.** Tsalpatouros A.,Baltas D.,Kolotas C.,vander Laarse R.,Koutsouris D.,Uzunoglou N. et al., CT based Software for 3D Localisation and Reconstruction in Stepping Source Brachytherapy. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine 1997, 1:229-242

- 9.** Salazar O.M.,Rubin P.,Hendrickson F. et al.,Single Dose Half-Body Irridiation of the Palliation of Multiple Bone Metastases from Solid Tumors : a Preliminary Report, Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1981,7:773-778
- 10.** Ratanatharathorn V.,Powers W.E.,Moss W.T.,Perez C.A.,Bone Metastases: Review and Critical Analysis of Random Allocation Trials of Local Field treatment.Int.J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 40(1):1-18
- 11.** Kaasalainen V.,Vainio A.,Ali-Melkkila T.,Developments in the Treatment of Cancer Pain in Finland: the Third Nation-Wide Survey.Pain 1997,70(2-3):175-183
- 12.** Wong C.S.,Cummings B.J.,Keane T.J.,Dobrowsky W., o` Sulliva B.,Catton C.N.,Combined Radiation Therapy,Mitomycin C and 5-Fluotouracil for locally Recurrent Rectal Carcinoma :Results of a Pilot Study.Int J Radiol Oncol Biol Phys 1991,21:1291-1296
- 13.** Knoll H.P.,Hanssens P.E.J.,Rutten H.J.T.,Wiggers T., Effect of Radiation Therapy Alone or in Combination with surgery and/or Chemotherapy on Tumor and Symptom Control of recurrent Rectal Cancer.Strahlenther.Onkol.173(1997),43-49(Nr.1)
- 14.** Wanebo H.J.,Kones R.J.,Vezeidis M.P.,Cohen S.I.,Wrobleski D.E.,Pelvic Resection of recurrent rectal Cancer.Ann.Surg.1994,220:586-597
- 15.** Harrison L.B.,Minsky B.D.,Enker W.E.,Mychalczak B.Guillem J.,Paty P.B.,Anderson L.,WhiteC.,Cohen A.M.,High Dose Rate Intraoperative radiation therapy (HRD-IORT) as a Part of the Managment strategy for Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer.Int j Radiation Oncol Biol Phys 1998,42(2):325-330

- 16.** Tonus C.,Appel A.,Kolotas C.,Martin T.,Zamboglou N.,Nier H.,Intraoperative Brachytherapy - a Method to reduce Rectal Cancer Relapses ? J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 11:71-76,1999
- 17.** Schnabel Th.,Zamboglou N.,Kuhn F.P.,Kolotas C.,Schmitt G.,Intraarterial 5-FU-Infusion and Simultaneous Radiotherapy as Palliative treatment of recurrent Rectal Cancer.Strahlenther Onkol 168(1992):584-587
- 18.** Lingareddy V.,Ahmad N.R.,Mohiuddin M.,Palliative Reirradiation for Recurrent Rectal cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997,38(4):785-790
- 19.** Goes R.N.,Beart R.W.Jr.Simons A.J.,Gundersson L.L.,Grado G., Streeter O.,Use of Brachytherapy in Managment of Locally Recurrent Rectal Cancer.Dis Colon Rectum 1997,40(10):1177-9
- 20.** Schmoll H.-J,Höffken K,Possinger K, et al Kompendium der internistischen Onkologie,Teil 2, 2.Auflage,Springer Verlag, Heidelberg 1997
- 21.** Wanebo H.-J.,Presentation at the 98<sup>th</sup> Annual Meeting of the Southern Surgigal Assosiation, Palm Beach, Florida, November 30.-December 3. 1986 Pelvic Reccurences of Rectal Cancer, Options for Curative Resection
- 22.** Yeung R.S.M.D.,Moffat F.L.M.D.,Falk R.E.M.D., Pelvic Exenteration for Reccurant and Extensive Primary Colorectal Adenocarcinoma. Cancer, September 15.1993, Vol.72 No.6
- 23.** Jungiger Th., et al, Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen (36),Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 11, 19.März 1999

- 24.** Schumpelick N., und Brauner J., Das Sakralrezidiv des Rektumkarzinoms, Chirurg 1995, 66:931-940
- 25.** Willet C.G.,Shellito P.C., Tepper S.E., Eliso R. et al, Intraoperative Electronic Beam Radiationtherapy for Reccurent Locally Advanced Rectal or Rectosigmoid Carcinoma, Cancer 1991, 67:1504
- 26.** Turk P.S.,Wanebo H.-J., Results of Surgical Treatment of Nonhepatic Reccurences of Colorectal Carcinoma, Cancer supp., June 15.1993, Volume 71, No.12, 4267-4277
- 27.** Schiessel R., Wunderlich M., Herbst F., Local Reccurence of Colorectal Cancer : Effect of Early Detection and Agressive Surgery, Br.J.Surg. 1986 73:342-4
- 28.** Sanella N.A.,et al Abdominoperineale Resection Following Anterior Resection Cancer 1976, 38 :378-81
- 29.** Segall M.M.,Goldberg S.M., Nivatwongs S.,Balcos E.G. et al Abdominoperineale Resection for Reccurent Cancer Following Anterior Resection, Dis Colon rectum 1981, 24:80-4
- 30.** Tonus C., Kolotas C., Appel P., Martin T. et al ,Kolorektales Karzinom- Behandlungsalternative durch intraoperative Radiotherapie mittels Afterloading-FlabTechnik ? Chirurg 1999, 70:43
- 31.** Ebel M.J., Kallinowski F., Wannemacher M.F. et al, Intraoperative Radiotherapie des lokal ausgedehnten und rezidivierten Rektumkarzinoms, Chirurg 1994, 65:585
- 32.** Moertel C.G.,Chemotherapy For Colorectal Cancer, N Engl J Med, April 21.1994, Vol. 330, No 16 1136:42

- 33.** Lindner H.,Kneschaurek P.,Radioonkologie,Schattauer1996
- 34.** Sahm S.,Caspary W.,Gastroenterologische Onkologie, Schattauer Verlagsgesellschaft 1998
- 35.** De Vita jr.V.T.,Hellmann S.,Reosenberger S., Cancer, Principles and Practice of Oncology Volume One, 5<sup>th</sup> EditionLippincott-Raven 1997 1197-1234
- 36.** Berger D.P. et al, Das Rote Buch, Hämatologie und internistische Onkologie 2.Auflage ecomed 2002
- 37.** Minsky Bruce D., Adjuvant Therapy for Rectal Cancer, American Society of Clinical Oncology Educational Book 2002
- 38.** Marijnen C.A.M et al., Acute Side Effects and Complications After Short-Term Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision in Primary Rectal Cancer : Report of a Multicenter Randomized Trial Journal of Clinical Oncology 2002
- 39.** Schiebe M.,et al., Stellenwert der prä- und postoperativen Strahlentherapie in der Primärbehandlung des Rektumcarzinoms, Der Onkologe 2001,7:391-399
- 40.** Kaplan E.L.,Meier P., Non-parametric estimation from incomplete observation, J.Amer.Stat.Assoc. 53,457-481,1958
- 41.** Seegenschmiedt M.H., et al., Common Toxicity Criteria (CTC): Klassifikation der akuten Nebenwirkungen

- 42.** Bruch H.-P., et al., Operative Therapie des Rektumkarzinoms, *Der Onkologe* 2001.;381-390 Springer Verlag 2001
- 43.** Tepper J.E., Cohen A.M. et al., Postoperative Radiation Therapy of Rectal Cancer, *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:5
- 44.** Romsdahl M.M., Withers H.R., Radiationtherapy combined with Curative Surgery : ist Use as Therapy for Carcinomas of the Sigmoid and Rectum, *Arch Surg.* 1978; 113:446
- 45.** Vigliotti A., Rich T.A. et al., Postoperative Adjuvant Radiotherapy for Adenocarcinoma of the Rectum and Rectosigmoid, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:999
- 46.** Gastrointestinal Tumor Study Group, Prolongation of Disease-free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma, *N Engl J Med* 1985; 312:1465
- 47.** Douglass H.O., Moertel C.G. et al., Survival after Postoperative Combination Treatment of Rectal Cancer, *N Engl J Med* 1986; 315:1294
- 48.** Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al., Effective Surgical Adjuvant Therapy for High Risk Rectal Carcinoma, *N Engl J Med* 1991; 324:709
- 49.** O'Connell M., Wienand H et al., Lack of Value for Methyl-CCNU as a Component of Effective Rectal Surgical Adjuvant Therapy: Interim Analysis of Intergroup Protocol 86-47-51 (Abstract), *Proc ASCO* 1991; 10:134

- 50.** O'Connell M., Martenson J.A., Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted Infusion Fluouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery; N Engl J Med 1994, 331:502
- 51.** Berge T., Ekelund G., Mellner C. et al., Carcinoma of the Colon and rectum in a defined Population; Acta Chir.Scand 1973, 438(Suppl) : 1-84
- 52.** Gunderson L.L., Sosin H., Areas of Failure found at Reoperation Following Curative Surgery for Adenocarcinoma of the Rectum; Cancer 1974,34: 1278-92
- 53.** Rao a.R., Kagan a.R., Chan P.M. et al., Patterns of Reccurence Following Curative Resection alone for Adenocarcinoma of the Rectum and Sigmoid Colon; Cancer 1981, 48: 1492-5
- 54.** Philipsen S.J., Heilweil M., Quan S.H. et al., Patterns of Pelvic Reccurence Following Defined Resections of Rectal Cancer; Cancer 1984, 53:1354-62
- 55.** Mc Dermott F.T., Huhes E.R.S. et al., Local Reccurence after potentially Curative Resection for Rectal Cancer in a Series of 1.008 Patients; Br J Surg 1985, 72: 34-7
- 56.** Carlsson U., Lason A., Ekelund G., Reccurence Rates after Curative Surgery for Rectal Carcinoma with Special References to their Accuracy; Dis Colon Revtum 1987, 30: 431-4

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. C. Kolotas für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die stets sehr hilfreiche Unterstützung bei der Ausfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann und meinen Eltern für ihre Unterstützung und Hilfe.

Vielen Dank!

## Lebenslauf

Persönliche Daten	<p>Alice Lange, geb. 18. April 1963 in Frankfurt am Main.</p> <p>Verheiratet, 2 Kinder.</p> <p>Wohnhaft Birkenweg 10, 63150 Heusenstamm</p>
Schulausbildung	<p>Georg-Büchner Gymnasium, Bad Vilbel</p> <p>Abitur 1982</p>
Studium	<p>Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main 1983-1990</p> <p>Tätigkeit in der Abt. für Onkologie und Knochenmarkstransplantation des Rush-Presbyterian St. Lukes Medical Center, Chicago, USA, 1989.</p> <p>ECFMGS/Clinical Part 1990.</p> <p>Ärztliche Prüfung 1990</p>
Berufsausbildung	<p>Ärztin im Praktikum Klinikum Offenbach, Medizinische Kliniken 1990-1992.</p> <p>Ab 1992 Ässistenzärztin Klinikum Offenbach.</p> <p>2000 Facharztprüfung Innere Medizin.</p> <p>Weiterbildung zur Diabetologin DDG am Klinikum Offenbach.</p>

Heusenstamm, 08.07.2003



## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Interstitielle Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup> bei Patienten mit Rektumkarzinomrezidiven in palliativer Indikation

in der Strahlenklinik des Klinikums Offenbach, Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christos Kolotas ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Heusenstamm, den 6.7.2003

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. Kolotas', written in a cursive style.