

**Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie
mit Poliklinik Tübingen**

**Regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit
neoadjuvanter Radiochemotherapie des lokal
fortgeschrittenen Rektumkarzinoms**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Ziegler, Alexander

2017

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Zips
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Bitzer
Tag der Disputation:	11.05.2017

Inhaltsverzeichnis	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
EINLEITUNG	2
1.1 Das Rektumkarzinom	2
1.2 Die multimodale Therapie und das Ziel Komplettremission	4
1.2.1 Chirurgie	5
1.2.2 Radiotherapie und Chemotherapie	6
1.2.3 Hyperthermie	7
1.3 Zielsetzung	11
PATIENTEN UND METHODEN	13
2.1 Patientenrekrutierung	13
2.2 Ausbreitungsdiagnostik	14
2.3 Tumorlokalisation	14
2.4 Initialer Status	15
2.5 Therapie	16
2.5.1 Radiotherapie	16
2.5.2 Chemotherapie	17
2.5.3 Hyperthermie	17
2.5.4 Chirurgie	20
2.5.5 Adjuvante Chemotherapie	20
2.6 Toxizität	21
2.6.1 Radiochemotherapie	21
2.6.2 Hyperthermie	21
2.7 Wirksamkeit und Resektionsstatus	22
2.8 Datenerhebung und Auswertung	23
ERGEBNISSE	25
3.1 Machbarkeit	25
3.1.1 Radiochemotherapie	25
3.1.2 Hyperthermie	25
3.1.3 Thermometrie	27
3.1.4 Adjuvante Chemotherapie	36
3.2 Toxizität	37
3.2.1 Radiochemotherapie	37

3.2.2	Hyperthermie	37
3.3	Wirksamkeit	40
3.3.1	Chirurgie	40
3.3.2	Sphinktererhalt	40
3.3.3	Postoperatives Staging	42
3.3.4	Pathologische Komplettremission und Tumorregression	44
DISKUSSION		48
4.1	Machbarkeit	48
4.1.1	Radiochemotherapie	48
4.1.2	Hyperthermie	49
4.1.3	Thermometrie	51
4.2	Toxizität	54
4.2.1	Radiochemotherapie	54
4.2.2	Hyperthermie	55
4.3	Wirksamkeit	56
4.3.1	Chirurgie und Sphinktererhalt	56
4.3.2	Ergebnis nach neoadjuvanter trimodaler Therapie	57
4.4	Schlussfolgerung	65
ZUSAMMENFASSUNG		68
LITERATURVERZEICHNIS		70
TABELLENVERZEICHNIS		75
ABBILDUNGSVERZEICHNIS		76
ANHANG		77
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL		79
DANKSAGUNG		80
LEBENS LAUF		81

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
cCR	Clinical complete response, dt: klinische Komplettremission
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomografie
CTV	Clinical target volume, dt: klinisches Zielvolumen
DNA	Deoxyribonucleic acid, dt: Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
GTV	Gross Tumor Volume, dt: makroskopisches Tumolvolumen
Gy	Gray
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, dt: hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HT	Hyperthermie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MLC	Multi Leaf Collimator, dt: Multilamellenkollimator
MRT	Magnetresonanztomografie
pCR	Pathological complete response, dt: Pathologische Komplettremission
PTV	Planning target volume, dt: Planungszielvolumen
QMHT	Qualitätsmanagement Hyperthermie
SD	Standard deviation, dt: Standardabweichung
TEM	Transanale Endoskopische Mikrochirurgie
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer
UKT	Universitätsklinikum Tübingen

Einleitung

1.1 Das Rektumkarzinom

Im Jahre 2010 erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland 63 000 Menschen an Tumorerkrankungen des Dickdarms und Enddarms. In etwa 34 000 Fällen waren Männer und in 29 000 Fällen Frauen betroffen. Darmkrebs ist damit bei Männern nach Prostata- und Lungenkrebs die dritthäufigste und bei Frauen nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebsneuerkrankung. Etwa 30% der Karzinome liegen im Rektum, der Rest verteilt sich auf das Colon und den Übergang zwischen beiden (Rektosigmoid). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 bzw. 75 Jahren für Männer und Frauen. Etwa 10% der Betroffenen sind jünger als 55 Jahre. Die absolute Zahl der Neuerkrankungen hat zwischen 1999 und 2010 leicht zugenommen, was wohl dem demografischen Wandel geschuldet ist, da die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in der gleichen Zeit leicht zurückgegangen ist. Die altersstandardisierten Sterberaten waren in diesem Zeitraum um mehr als 20% rückläufig. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65% für Männer und Frauen zählt das kolorektale Karzinom zu den Krebserkrankungen mit einer mittleren Prognose. Aufgrund der oft fehlenden oder unspezifischen Symptomatik werden ca. 70% der kolorektalen Karzinome erst in fortgeschrittenen T3- und T4-Stadien diagnostiziert. [1]

Das kolorektale Karzinom ist ein maligner epithelialer Tumor der Darmschleimhaut. In den allermeisten Fällen handelt es sich um ein Adenokarzinom, welches anhand seiner Tubulusbildung in unterschiedliche Differenzierungsgrade eingeteilt werden kann. Die Tumorzellen reichen dabei mindestens bis in die Submukosa, in tiefere Wandschichten, in das perirektale Fettgewebe oder infiltrieren Nachbarorgane. Die Mehrzahl der Karzinome entsteht im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz. Dabei kommt es zu chromosomaler Instabilität und häufig zu Mutationen in den Genen APC, KRAS, DCC/SMAD4 und TP53. Makroskopisch zeigt sich dies in Form kolorektaler Adenome, die intra-epitheliale Neoplasien darstellen und sich über einen längeren Zeitraum zu invasiven Karzinomen entwickeln können (fakultative Präkanzerosen). Weniger Karzinome entstehen dagegen durch einen Defekt der DNA-Mismatch-

Reparatur mit Mikrosatelliteninstabilität. Dies ist sowohl bei einigen sporadischen Karzinomen der Fall als auch bei hereditären Karzinomen im Sinne eines HNPCC. [2]

Bei der Mehrzahl der kolorektalen Karzinome handelt es sich um sporadische Tumoren, wobei genetische und umweltbedingte Faktoren an der Entstehung beteiligt sind. Etwa 5–10% der Karzinome entstehen im Rahmen der definierten hereditären Krebs syndrome FAP (familiäre adenomatöse Polyposis coli) und HNPCC (hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom) und weitere 1–2% bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [3]. Die Abgrenzung des Rektumkarzinoms vom Kolonkarzinom ist international nicht einheitlich. Laut UICC werden Tumoren als Rektumkarzinome klassifiziert, die mit ihrem distalen Ende bis weniger als 16 cm ab ano reichen. Am zuverlässigsten ist die Messung der Höhe mithilfe eines starren Rektoskops [4]. Überschreitet das Karzinom die Organgrenzen, findet eine Penetration des umliegenden Gewebes und der Nachbarorgane statt. Adhäsionen zu Nachbarorganen können sich jedoch bei histologischer Aufarbeitung als rein entzündlich darstellen. Zusätzlich stellt jedoch die diskontinuierliche Tumorausbreitung in Form kleiner Tumorabsiedlungen in Lymphbahnen, Venen oder einer perineuralen Invasion ein Problem für das chirurgische Vorgehen dar, da diese extramuralen Satelliten weiter vom makroskopischen Tumorrand entfernt liegen und den Ursprung von Rezidivtumoren darstellen können [5]. Um die anatomische Ausbreitung der Erkrankung zu klassifizieren, wird das TNM-System in der aktuellen 7. Auflage verwendet. Es bestimmt anhand der Infiltrationstiefe des Primärtumors den T-Status, durch das Vorhandensein und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen den N-Status und anhand des Vorhandenseins von Fernmetastasen den M-Status. Die postoperative histopathologische Klassifikation wird mit einem „p“ versehen und als pTNM bezeichnet. Um eine repräsentative pN-Kategorie zu beschreiben, sollten mehr als 12 Lymphknoten untersucht werden. Zusätzlich versieht man neoadjuvant vorbehandelte Primärtumoren und Lymphknoten mit einem „y“ [6]. Anhand der TNM-Klassifikation werden von der UICC die Stadiengruppierungen vorgenommen. Vom lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wird sinngemäß

dann gesprochen, wenn die Tumorerkrankung Stadium II oder III erreicht hat, also die Tunica muscularis propria durchbrochen ist oder Lymphknotenmetastasen vorliegen.

1.2 Die multimodale Therapie und das Ziel Komplettremission

Wie bei Karzinomen im UICC-Stadium I ist das Ziel der Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (Stadium II und III) die Heilung des Patienten. Dazu sind sowohl die vollständige Entfernung des Primärtumors als auch die Verhinderung eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung des Tumors wichtig. Die chirurgische Therapie spielt dabei derzeit die zentrale Rolle. Die Begründung für den Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie liegt in der Senkung des Lokalrezidivrisikos. Zudem kann sie durch eine Rückbildung des Tumors die vollständige Resektion auch bei T4-Tumoren erleichtern und bei tief sitzenden Tumoren eine Schließmuskel erhaltende Operation ermöglichen. Zudem legt eine holländische Studie nahe, dass bei bestimmten Subgruppen auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann [7]. Ein weiteres Therapieziel der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist das Erreichen einer vollständigen Regression des Tumors, wobei keine vitalen Tumorzellen im Organismus übrigbleiben sollen. Dies wird als pathologische Komplettremission (pCR) bezeichnet (ypT0ypN0M0). Zum einen scheint eine pCR ein günstiger prognostischer Faktor bezüglich des Langzeitresultats zu sein [8-10], zum anderen könnte zukünftig bei Patienten mit kompletter Tumorremission auf eine chirurgische Behandlung verzichtet und dafür eine strenge „Wait and See“-Strategie angewandt werden. Eine niederländische Kohortenstudie untersuchte diese Strategie und zeigt vielversprechende Follow-up-Ergebnisse für Patienten, bei denen nach Feststellung einer cCR (Clinical complete response) in der präoperativen Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie auf eine Operation verzichtet wurde [11]. Weitere Studien verfolgten diesen Ansatz. So konnten Renehan et al. zeigen, dass bei einem wesentlichen Anteil der Patienten mit cCR auf den chirurgischen Eingriff verzichtet werden konnte, ohne das onkologische Ergebnis nach drei Jahren zu verschlechtern [12]. Appelt et al. zeigen ebenfalls gute Ergebnisse der Lokalrezidivrate nach einem Jahr bei Patienten mit cCR mit gleichzeitig sehr guten

Ergebnissen der Sphinkterfunktion [13]. Smith et al. entwickeln dieses Vorgehen in einer aktuellen Phase II-Studie weiter und führen zusätzlich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie eine präoperative Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie durch, um bei einem möglichst hohen Anteil an cCR-Patienten eine verbesserte Lebensqualität durch nicht-operatives Vorgehen und bessere Überlebensraten zu erreichen [14]. Unabhängig von therapeutischen Entscheidungen beim Erreichen einer cCR scheint auch eine partielle Tumorregression einen positiven prognostischen Marker für krankheitsfreies Überleben darzustellen [15, 16]. Zeigen die Tumoren eine sehr gute Regression nach der neoadjuvanten Therapie, bietet sich zukünftig möglicherweise ebenfalls die Chance eines vermehrten Einsatzes lokaler Resektionsmethoden wie der transanal endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) bei Tumoren, welche im Initialen Staging aufgrund des höheren Stadiums hierfür nicht infrage kamen [17]. Die Vorteile der genannten Verfahren liegen mit niedrigeren peri- und postoperativen Morbiditäten auf der Hand, müssen ihre onkologische Ebenbürtigkeit jedoch noch in randomisierten Studien beweisen. Um die lokale Kontrolle fortgeschrittener Tumoren mit erhöhtem Lokalrezidivrisiko zu verbessern, Schließmuskel erhaltende Operationen zu erleichtern und höhere pCR-Raten zu erzielen, lässt sich zusammenfassend festhalten, dass weitere therapeutische Fortschritte nötig sind. Die regionale Hyperthermie bietet hier eine zusätzliche Option, deren Machbarkeit, Toxizität und Wirksamkeit sich in klinischen Studien beweisen muss.

1.2.1 Chirurgie

Bei Radikaloperationen des Rektumkarzinoms steht die vollständige Entfernung des tumortragenden Abschnittes mit dem dazugehörigen Lymphabflussgebiet im Vordergrund. Dazu hat sich die Technik der totalen mesorektalen Exzision (TME) etabliert, welche die Entfernung des Mesorektums mitsamt potenziell Metastasen tragender Lymphknoten, Tumorausläufern und Satellitenmetastasen beinhaltet und mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate einhergeht [18, 19]. Dabei besitzen der zirkumferenzielle Absetzungsrand und die Intaktheit des Mesorektums besondere prognostische Bedeutung bezüglich Lokalrezidivrisiko und Gesamtüberleben [19, 20]. Bei der tiefen anterioren Rektumresektion bleibt

das Kontinenzorgan erhalten. Infiltriert der Tumor den Sphinkterapparat, den Beckenboden oder liegt sehr nahe an der Linea dentata, ist eine abdominoperineale Rektumexstirpation notwendig. Hierbei wird das Colon sigmoideum als endständiges Stoma ausgeleitet und das Perineum verschlossen. Die endgültige Entscheidung für eines der beiden Verfahren kann bei Tumoren im unteren und mittleren Rektumdrittel manchmal erst intraoperativ getroffen werden. Die onkologisch radikale Operation hat jedoch eine höhere Priorität als der Kontinenzersatz. [5]

1.2.2 Radiotherapie und Chemotherapie

Die neoadjuvante oder adjuvante Radiotherapie führt zu signifikant niedrigeren Lokalrezidivraten, während das Vorkommen von Fernmetastasen im Vergleich zu alleiniger OP nicht reduziert wird [21, 22]. Dabei stehen zwei Standardverfahren zur Verfügung: Zum einen die konventionell fraktionierte Bestrahlung mit 45 bis 50,4 Gy in 25 bis 28 Fraktionen, wobei die Operation 4–6 Wochen nach Bestrahlungsende angestrebt wird, zum anderen eine Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy, verteilt auf fünf Tagesdosen mit je 5 Gy. Die zusätzliche Gabe einer 5-FU-haltigen Chemotherapie führt zu einer weiteren Verbesserung der Lokalrezidivrate, ohne das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen [23]. Die präoperative ist der postoperativen Radiochemotherapie dabei mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate und geringerer Toxizität überlegen [24]. Ein Problem der neoadjuvanten Therapie stellt jedoch die Gefahr des *Overstaging* und eine damit einhergehende Überbehandlung fälschlicherweise mit wanddurchsetzendem (T3) oder lymphknotenpositivem Tumor (N+) diagnostizierten Patienten dar [4].

Zusammenfassend ist für Karzinome im UICC-Stadium II und III in Deutschland laut aktuellen S3-Leitlinien derzeit eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil indiziert, durch welche die Lokalrezidivrate auf bis zu 6% verringert werden kann [24]. Bei angestrebter Verkleinerung von T4-Tumoren zur besseren Operabilität oder Tumoren, die keinen ausreichenden Sicherheitsabstand zur mesorektalen Faszie aufzeigen bzw. Tumoren im unteren Drittel, deren Sphinktererhalt fraglich ist, soll eine präoperative Radio-

chemotherapie angestrebt werden [4]. Moderne Radiochemotherapieprotokolle erreichen aktuell pCR-Raten zwischen 8 und 20% [24-28]. Zusätzlich wird in der aktuellen Leitlinie die Gabe einer adjuvanten 5-FU-basierten Chemotherapie empfohlen. Der Nutzen dieser adjuvanten Chemotherapie wird kontrovers diskutiert. Zwar konnte in Studien außer für die Subgruppe der Tumoren zwischen 10 bis 15 cm ab ano kein signifikanter Benefit bei onkologischen Endpunkten nachgewiesen werden, allerdings lassen die schlechte Compliance und der Umstand, dass die Studien teils noch vor der „TME-Ära“ durchgeführt wurden, kein finales Fazit zu [4, 29, 30]. Weiterhin steht eine Intensivierung der Radiochemotherapie mittels Oxaliplatin zur Debatte, welche in Phase III-Studien geprüft wurde, jedoch abgesehen von der CAO/ARO/AIO-04-Studie keine Verlängerung des erkrankungsfreien Überlebens erreichen konnte [26, 27, 31].

1.2.3 Hyperthermie

Die Patienten können anhand wichtiger prognostischer Faktoren wie T-/N-Status und dem zirkumferenziellen Resektionsrand in unterschiedliche Risikogruppen bezüglich Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben eingeteilt werden. T3N2- und T4N1–2-Tumoren zeigen dabei das höchste Lokalrezidivrisiko, aber auch T1-2N2-, T3N1- und T4N0-Tumoren haben ein moderat hohes Risiko und bedürfen weiterer therapeutischer Maßnahmen, um deren Prognose zu verbessern [32]. Hierfür sowie für die Erhöhung der pCR-Raten stellt die regionale Tiefenhyperthermie eine zusätzliche Therapiemodalität dar.

Wirkmechanismen

Hyperthermie wird heute vor allem in der Behandlung maligner Tumoren eingesetzt. Temperaturen zwischen 40 und 44 °C zeigen einen zytotoxischen Effekt auf Zellen in einem Milieu mit niedrigem pH und pO₂, wie er beispielsweise in Tumoren aufgrund der schlechten Blutversorgung vorliegt. Der zytotoxische Effekt wird dabei durch die erreichte Temperatur und deren Dauer beeinflusst [33]. Unklar ist, ob die notwendigen Temperaturen hierfür im klinischen Alltag erreicht werden [34]. Indes findet die Thermosensitivierung des Tumors gegenüber Radiotherapie bereits bei Temperaturen unter 41 °C statt [34]. Die

Tumoroxygenierung verbessert sich, die Radiosensitivität steigt und die Reparatur während der Radiotherapie entstandener DNA-Schäden wird gestört [35, 36]. Dieser Effekt nimmt mit steigenden Temperaturen und längerer Dauer zu und ist im hypoxischen Milieu stärker ausgeprägt, während er mit zunehmendem zeitlichen Abstand der beiden Modalitäten abnimmt [33]. Schließlich zeigt Hyperthermie auch einen additiven Effekt auf eine zeitnahe Gabe von Chemotherapeutika. Dieser leitet sich von der höheren Aufnahme des Pharmakons in die Zelle, einer höheren Konzentration im Tumor und einem ausgeprägten DNA-Schaden ab [33]. Zusätzlich gehen speziell durch die Gabe von 5-Fluoruracil mehr Tumorzellen in die S-Phase des Zellzyklus über und sind damit gegenüber Hitzestress besonders sensitiv [37]. Am effektivsten scheint die Gabe des Chemotherapeutikums direkt vor der Applikation der Hyperthermie [37, 38]. Hyperthermie hat zusätzlich einen Einfluss auf das Immunsystem. Zum einen werden Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Makrophagen direkt gegen Tumorzellen aktiv. Zum anderen werden auch dendritische Zellen aktiviert, welche Tumorantigene für das spezifisch erworbene Immunsystem prozessieren. Durch eine Kombination mit weiteren, die Tumorzellen schädigenden Therapiemodalitäten, wie Radiotherapie oder Chemotherapie, sammeln sich verstärkt Tumorantigene von nekrotischen oder geschädigten Tumorzellen, welche dann von dendritischen Zellen aufgenommen werden, woraufhin eine spezifische Immunantwort eingeleitet werden kann [39].

Anwendungsformen

Regionale Hyperthermie kann entweder extern, intraluminal oder interstitiell appliziert werden. Die externe Applikation lässt sich weiter in Oberflächen- und Tiefenhyperthermie unterteilen. Zur Behandlung des Rektumkarzinoms wird heute die regionale Tiefenhyperthermie angewendet, bei welcher der Tumor und das umgebende Gewebe von einem externen Applikator mittels elektromagnetischer Strahlung erwärmt werden. Die erreichte Temperatur resultiert aus der Einstellung des Applikators, der thermischen Eigenschaften des Gewebes und des Blutflusses. Ein reduzierter Blutfluss im Tumorgewebe ist dabei von Vorteil, da er dessen Erwärmung erleichtert [33].

Studienlage zur Hyperthermie in der Onkologie

Randomisierte klinische Studien konnten durch Hinzunahme der Hyperthermie zur Strahlentherapie und/oder Chemotherapie bei einigen Tumorentitäten eine Verbesserung verschiedener Endpunkte belegen.

Tab. 1 Studien zur Hyperthermie in der Onkologie		
Studie	Tumorentität	Endpunkt mit signifikantem Ergebnis
Valdagni et al. (1988) [40]	Cervicale Lymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren	lokale Kontrolle
Sugimachi et al. (1992) [41]	Adenokarzinome des Ösophagus	Therapieansprechen
Overgaard et al. (1995) [42]	Malignes Melanom	lokale Kontrolle
Vernon et al. (1996) [43]	Thoraxwandrezidive bei Mammakarzinom	Komplettremissionsrate
Sneed et. al (1998) [44]	Glioblastom	Progressionsfreies und Gesamtüberleben
Van der Zee et al. (2000) [45]	Zervixkarzinome, Blasenkarzinome, Rektumkarzinome	Komplettremissionsrate bei Zervix-/Blasenkarzinomen, lokale Kontrolle und Gesamtüberleben bei Zervixkarzinomen
Colombo et al. (2003) [46]	Blasenkarzinome	Lokalrezidivrisiko
Jones et al. (2005) [47]	oberflächliche Tumoren (v. a. Brust, Thoraxwand, Kopf/Hals und Melanome)	Komplettremissionsrate
Franckena et al. (2008) [48]	Zervixkarzinome	Langzeitergebnisse für lokale Kontrolle und Gesamtüberleben
Issels et al. (2010) [49]	Weichteilsarkome	lokal-progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben

Weitere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse für die kombinierte Behandlung mit Radiotherapie plus Hyperthermie und Chemotherapie plus Hyperthermie [33].

Studienlage zur Hyperthermie beim Rektumkarzinom

Insgesamt sechs randomisierte Studien zur Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wurden 2009 in einer Cochrane Metaanalyse ausgewertet [50]. Dabei ergaben sich ein verbessertes Ansprechen des Tumors und ein Überlebensvorteil nach zwei Jahren, welcher aber nach drei, vier und fünf Jahren nicht mehr sichtbar war. Die Toxizität wurde in zwei der Studien dokumentiert und unterschied sich nicht signifikant durch die zusätzliche Applikation von Hyperthermie. In den Studien,

welche einen positiven Effekt der Hyperthermie zeigten, lag die Temperatur zwischen 40 und 41 °C für 40–60 min. Dabei ist die Vorgehensweise der Thermometrie sehr unterschiedlich. Auch entsprechen die verwendeten Radiotherapieprotokolle nicht dem aktuellen Stand und wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ ohne Chemotherapie durchgeführt. Ein trimodaler Einsatz von Hyperthermie und Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wurde 1998 in einer Phase II-Studie erstmals von Rau et al. publiziert [51]. Die regionale Tiefenhyperthermie wurde einmal wöchentlich über fünf Wochen parallel zur präoperativen Radiotherapie (25 Fraktionen à 1,8 Gy, Zieldosis 45 Gy) und Chemotherapie (300–350 mg/m² 5-FU und 50 mg Leucovorin) appliziert. Die Therapie wurde als gut durchführbar und mit einer pCR Rate von 14% und einer Grad III-Toxizität von 16% als vielversprechend befunden. Außerdem wurde eine nicht-invasive Thermometrie entlang endoluminaler Katheter im Rektum durchgeführt und Indextemperaturen alle 5–10 min gemessen [52]. Ein Zusammenhang zwischen den Parametern *T90* (Temperatur in °C, die 90% der tumorbezogenen Messpunkte erreicht oder überschritten haben) und *cum min T90* ≥ 40,5 (kumulativen Minuten, an welchen die *T90* über 40,5 °C lag) und dem Therapieansprechen wurde dabei festgestellt. Auch andere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Thermometrieparametern und dem Ansprechen des Tumors auf die Therapie [53-56]. Eine weitere Phase II-Studie mit intensivierter Radiochemotherapie und Hyperthermie von Maluta et al. erzielte eine pCR Rate von 23,6% und fand eine Korrelation zwischen maximaler Tumortemperatur T_{max} und *T90* und dem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie [57]. Kang et al. veröffentlichten 2011 ihre Ergebnisse zur trimodalen Therapie des Rektumkarzinoms. Die Radiotherapie wurde in zwei Gruppen bis 39,6 und 45 Gy angewendet, parallel zur 5-FU-haltigen Chemotherapie plus Leucovorin und Mitomycin C und einer medianen Anzahl von neun Hyperthermieapplikationen. Die intrarektale Temperatur wurde nicht bei allen Patienten gemessen. Die Studie zeigt ein besseres Ansprechen sowohl des Primärtumors als auch der Lymphknotenmetastasen der Patienten in der Gruppe mit Hyperthermie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie. [58]

Eine retrospektive Auswertung der Behandlungsergebnisse einer präoperativen Radiochemotherapie mit Hyperthermie an der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen wurde 2012 von Schroeder et al. publiziert [59]. 61 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie mit Hyperthermie, 45 Patienten in einer Vergleichsgruppe eine alleinige Radiochemotherapie. Die Radiotherapie erfolgte in 28 Fraktionen à 1,8 Gy bis zu einer Zieldosis von 50,4 Gy und die Chemotherapie in Form einer kontinuierlichen 5-FU-Infusion mit 1000 mg/m²/d über fünf Tage während der ersten und fünften Behandlungswoche. Die Hyperthermie wurde 1- bis 2-mal wöchentlich direkt nach der Bestrahlung appliziert. Es ergaben sich pCR-Raten von 16,4% in der Hyperthermiegruppe und 6,7% bei alleiniger Radiochemotherapie. Wurden nur Patienten ausgewertet, die mindestens vier Hyperthermiebehandlungen erhielten, lag deren pCR-Rate bei 22,5%. Zusätzlich schien bei Patienten in der Hyperthermiegruppe mit tief sitzenden Karzinomen durch eine Tumorschrumpfung eine Schließmuskel erhaltende Operation eher möglich. Die Langzeitergebnisse zeigten bezüglich lokaler Kontrolle und Überleben der Patienten einen Trend zu Vorteilen in der Hyperthermiegruppe. In dieser lag nach fünf Jahren die lokale Kontrolle bei 98% im Vergleich zu 87% in der Gruppe ohne Hyperthermie (p=0,09) und das Gesamtüberleben bei 88% im Vergleich zu 76% in der Gruppe ohne Hyperthermie (p=0,08). Lediglich ein Patient der Hyperthermiegruppe entwickelte ein Lokalrezidiv, bei Patienten der Vergleichsgruppe war dies bei vier Patienten der Fall. [60]

1.3 Zielsetzung

Insgesamt gibt es einige Hinweise, dass die Hyperthermie beim Rektumkarzinom den Effekt der präoperativen Radiochemotherapie verbessert. Allerdings stimmen bisher durchgeführte Studien zur Hyperthermie beim Rektumkarzinom aufgrund veralteter Therapieprotokolle nicht mit den aktuellen Empfehlungen der Radiochemotherapie überein oder haben retrospektiven Charakter. Daher soll in der prospektiven UKT-HT01-Studie die neoadjuvante hypertherme Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms im Stadium UICC II + III an der Klinik für Radioonkologie am Universitätsklinikum Tübingen geprüft werden. Diese nicht-randomisierte Phase II-Studie soll die Hyperthermie

nach aktuellen Qualitätsrichtlinien mit einer State-of-the-art-Radiochemotherapie verbinden. Als Studienziele werden Machbarkeit, Wirksamkeit und Toxizität einer hyperthermen Radiochemotherapie überprüft. Als primärer Endpunkt wurde die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) im Sinne eines frühen und prognostisch relevanten Parameters der Wirksamkeit und möglichen Ansatzpunkt für zukünftige sphinkter- und organerhaltende Strategien festgelegt. Als sekundäre Endpunkte werden lokoregionär-progressionsfreies, krankheitsspezifisches und metastasenfreies Überleben sowie das Gesamtüberleben untersucht. Die Anzahl der Hyperthermiebehandlungen pro Patient und die Rate an akuter und chronischer Toxizität und postoperativer Morbidität werden als Parameter der Qualität und Verträglichkeit geprüft. Die hier vorliegende Arbeit enthält eine Zwischenanalyse der Studie. Der Fokus liegt hierbei auf der Kontrolle der Qualitäts- und Verträglichkeitsparameter sowie einer Auswertung der Thermometriedaten. Hier sollen mögliche Subgruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika und Therapieergebnisse identifiziert und untersucht werden.

Patienten und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Die vorliegende klinische Studie lag der Ethikkommission der medizinischen Fakultät unter der Projektnummer 289/2012B01 zur Beratung vor und erhielt am 14.08.2012 deren finales Votum. Daraufhin wurde die Patientenrekrutierung über die Ambulanz der Universitätsklinik für Strahlentherapie Tübingen gestartet. Es wurden die in Tab. 2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt.

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien der UKT-HT01-Studie
Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> – Histologisch nachgewiesenes Adenokarzinom des Rektums bis 10 cm ab ano – UICC Stadien II + III (cT3–4 cN0/cN+ M0) – Alter > 18 Jahre und < 80 Jahre – ECOG Performance Score 0–2 – Informed consent – Blutbild: Leukozyten > 3500/ml, neutrophile Granulozyten > 1500/ml; Thrombozyten > 100 000/ml – Leberfunktion: Bilirubin < 2 mg/ml, GOT, GPT, AP, gGT nicht über den dreifachen Normalwert erhöht – Nierenfunktion: Serumkreatinin < 1,6 mg, GFR > 50 ml/min
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> – Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) – Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten – AV-Block III° – Hüftendoprothese oder großflächige Metallimplantate im Hüft- und Beckenskelett – Herzschrittmacher – Andere Kontraindikation gegen die Standardchemotherapie – Kontraindikationen gegen die anschließende onkologische Tumorresektion – Vorbestrahlung des Beckens – Klinisch manifeste chronisch entzündliche Darmerkrankung – Kollagenose – Kongenitale Erkrankungen mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit – Schwangerschaft oder Stillzeit – Vorausgegangene Chemotherapie – Zweitkarzinome (außer lokal kontrollierte Basaliome oder in situ-Karzinome) – Infiltration des Analkanals

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung haben 39 Patienten die neoadjuvante und chirurgische Therapie abgeschlossen. Hiervon sind 15 Patienten weiblich (38%) und 24 Patienten männlich (62%). Das mediane Alter betrug 63 Jahre und reichte von 39–79 Jahren.

2.2 Ausbreitungsdiagnostik

Nach der aktuellen S3-Leitlinie zum Rektumkarzinom sollten zur Ausbreitungsdiagnostik der Tumorerkrankung eine komplette Koloskopie, ein CEA-Wert, eine starre Rektoskopie, eine MR- und/oder CT-Aufnahme des Beckens und eine rektale Sonografie bei lokal begrenzten Tumoren erfolgen. Bezüglich der Fernmetastasierung sollte eine Abdomensonografie und ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden. Ergeben sich dabei unklare Befunde oder Hinweise auf eine Fernmetastasierung, wird ein Mehrzeilen-CT des Abdomens hinsichtlich fraglicher Lebermetastasen oder ein Thorax-CT zum Ausschluss von Lungenmetastasen veranlasst. [4]

Bei allen Patienten wurde zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik eine CT- bzw. MRT-Bildgebung des Beckens und bei einigen Patienten zusätzlich eine rektale Endosonografie durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte Abklärung einer möglichen Fernmetastasierung.

2.3 Tumorlokalisierung

Die starre Rektoskopie liefert die zuverlässigsten Angaben bezüglich der Tumorlokalisierung in der präoperativen Diagnostik [4]. Sie wurde bei 28 Patienten (72%) angewandt. Bei elf Patienten (28%) wurde die Tumorlokalisierung mittels flexibler Endoskopie bestimmt. Die Höhenangabe des Tumorunterrandes wird standardmäßig in *cm ab ano* bestimmt. Bei acht Patienten (21%) erfolgte die Angabe in *cm ab linea dentata*. Um die Angaben bezüglich verschiedener Referenzpunkte vergleichbar zu machen, wurden bei diesen Patienten 3 cm für die Strecke zwischen Linea dentata und Linea anocutanea addiert. Schließlich erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Subgruppen: Patienten mit tief sitzenden Tumoren, deren aborales Tumorende zwischen 0 und 5 cm ab ano liegt, und Tumoren des mittleren Rektumdrittels mit einem aboralem Tumorende zwischen 5,1 und 10 cm ab ano. Dies entspricht einer allgemein üblichen Einteilung [24, 28]. In den Befunden wurden bei zwei Tumoren keine Höhenangaben in *cm* angegeben. Einer davon wurde als „direkt oberhalb der Anokutanlinie beginnend“ und ein anderer als „Fistelkonglomerat im unteren Drittel“ beschrieben. Beide wurden der Gruppe zwischen 0 und 5 cm

ab ano zugeteilt. Insgesamt befanden sich 15 Patienten (38%) in der Gruppe zwischen 0–5 cm ab ano und 24 Patienten (62%) in der Gruppe zwischen 5,1–10 cm ab ano.

2.4 Initialer Status

Tab. 3 zeigt zusammengefasst den initialen Status der Patienten. Die individuellen Patientendaten sind in Tab. 25 im Anhang aufgelistet. Hinsichtlich des Nodalstatus wurden 30 Tumoren (77%) als N+ eingestuft. Hiervon wurden sieben Tumoren näher spezifiziert, vier als N1 und drei als N2. Bezüglich des Gradings konnte ein Tumor nicht eindeutig zwischen G2 und G3 differenziert werden und bei zwei Tumoren fehlte eine Beschreibung des initialen Gradings im pathologischen Befund.

Tab. 3 Initialer Status der Patienten (in Klammern Prozentwerte)	
Alter in Jahren	
Mittelwert	63
Spannweite	39–79
Geschlecht	
männlich	24 (62%)
weiblich	15 (38%)
T-Stadium	
T2	2 (5%)
T3	34 (87%)
T4	3 (8%)
N-Stadium	
N0	9 (23%)
N+	23 (59%)
N1	4 (10%)
N2	3 (8%)
UICC-Stadium	
II	9 (23%)
III	30 (77%)
Tumorlokalisation ab ano	
0–5 cm	15 (38%)
5,1–10 cm	24 (62%)
Grading	
G1	1 (3%)
G2	32 (82%)
G3	3 (8%)
G2/G3	1 (3%)
nicht dokumentiert	2 (5%)

2.5 Therapie

Das trimodale Konzept sieht eine parallele neoadjuvante Durchführung von Radiotherapie, Chemotherapie und Hyperthermie über sechs Wochen vor.

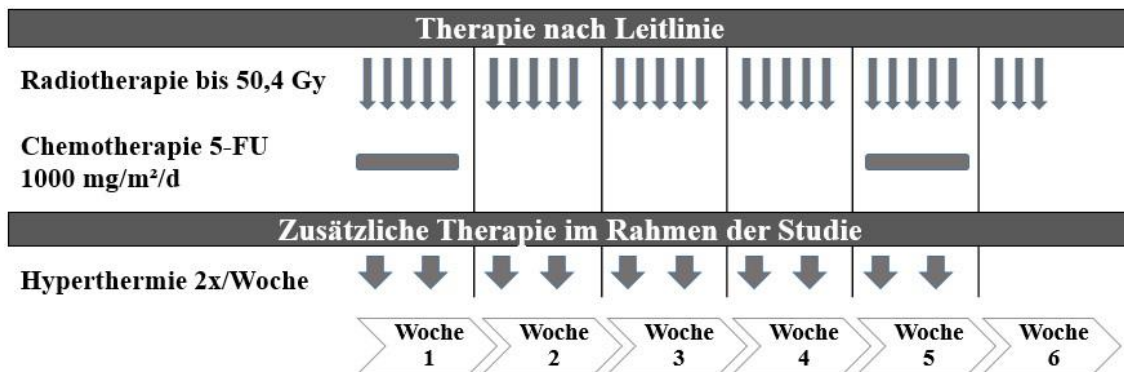


Abb. 1 Schema der neoadjuvanten trimodalen Therapie

2.5.1 Radiotherapie

Die Bestrahlung erfolgte in 28 Fraktionen à 1,8 Gy bis zu einer Zieldosis von 50,4 Gy (ICRU). Dem voraus ging eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung und eine Definition des Zielvolumens in 5 mm-Schichten. Das klinische Zielvolumen (CTV) umfasste dabei den Primärtumor und die Lymphknotenmetastasen (GTV), den präsakralen Raum sowie den pelvinen Lymphabstrom. Der Patient wurde zur Dünndarmschonung in Bauchlage mit Lochbrett gelagert. Aus dem CTV wurde zur Kompensation der Lagerungsunsicherheit ein PTV (Planning Target Volume) generiert, welches je nach zu erwartender Lagerungsunsicherheit zwischen 1–1,5 cm lag. Als Risikoorgane wurden Hüftköpfe, Dünndarm, Colon und Blase konturiert. Die Bestrahlungsplanung erfolgte dreidimensional. Bei 36 Patienten wurden mittels MLC drei bis vier isozentrische, kollimierte Stehfelder mit 15 MV Photonen am Linearbeschleuniger verwendet, bei drei Patienten wurde aufgrund des Einschlusses inguinaler Lymphknoten die intensitätsmodulierte Radiotherapie angewandt. Entsprechend der ICRU50-Empfehlung wurde eine PTV-Erfassung und Dosishomogenität von 95–107% der verschriebenen Dosis angestrebt.

2.5.2 Chemotherapie

Leitliniengerecht wurden die Patienten mit einer 5-Fluoruracil-Chemotherapie behandelt. Die Tagesdosierung lag bei 1000 mg/m^2 Körperoberfläche und wurde als kontinuierliche Infusion in der 1. und 5. Behandlungswoche über jeweils fünf Tage verabreicht.

2.5.3 Hyperthermie

Die Tiefenhyperthermie des Rektums wurde nach den Qualitätsrichtlinien des Atzelsberger Kreises für Klinische Hyperthermie angewandt, die von der *European Society for Clinical Oncology* (ESHO) und der *Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie* (IAH), einem Organ der Deutschen Krebsgesellschaft, empfohlen werden [61]. Das Behandlungsteam besteht dabei aus einem Arzt, der die medizinische Gesamtverantwortung trägt, einem Medizinphysiker und einer Pflegekraft. Die Behandlung erfolgte in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen an zwei verschiedenen Geräten. Zum einen als regionale Tiefenhyperthermie an einem konventionellen BSD-2000/3D-System mit den Applikatoren Sigma-Eye oder Sigma-60, zum anderen als Teilkörperhyperthermie am MRT-HT-Hybridsystem BSD-2000/3D-MR mit dem Applikator Sigma-Eye (Firma BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, USA). Die Wahl des Applikators wurde nach anatomischen Gegebenheiten des Patienten getroffen. Hierbei war der Bauchumfang bestimmend dafür, ob die Patienten mit dem kleineren Sigma-Eye- oder mit dem größeren Sigma-60-Applikator behandelt wurden. Bestanden Kontraindikationen gegen eine Behandlung am MRT-HT-Hybridsystem, wie beispielsweise Metallimplantate oder Klaustrophobie, wurde am konventionellen System therapiert.

Wöchentlich erfolgten zwei Hyperthermiebehandlungen über die gesamte Bestrahlungszeit bis zu einem Maximum von zehn Applikationen. Ein Erreichen von mindestens acht Hyperthermiebehandlungen galt dabei als im Studienprotokoll vorab definierte Zielgröße. Die Zieltemperatur an den tumorbezogenen Messpunkten sollte dabei zwischen $41\text{--}42 \text{ }^\circ\text{C}$ liegen. Die Behandlungszeit betrug 90 min. Die therapeutische Zeit begann, sobald der Tumor $41 \text{ }^\circ\text{C}$ erreicht hatte oder spätestens nach einer maximal 30-minütigen Aufwärmphase. Die

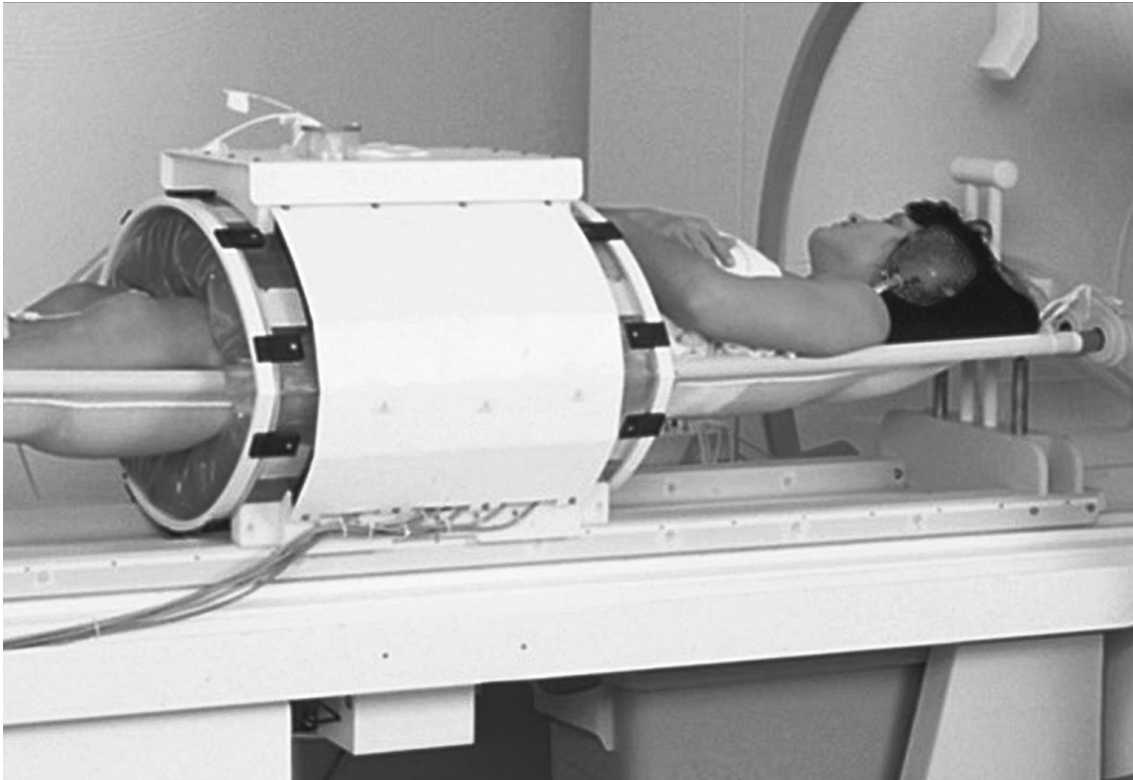


Abb. 2 Beispielhaftes Setting vor dem Start einer Hyperthermiebehandlung am BSD-2000/3D-MR-Gerät. Das Foto wurde freundlicherweise von der Firma Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH bereitgestellt.

Behandlung wurde in einem Zeitfenster von einer Stunde vor bis eine Stunde nach der Radiotherapie durchgeführt. Zwischen den einzelnen Applikationen sollten mindestens 48 Stunden Pause liegen. Die maximale Temperatur im Normalgewebe sollte 42 °C nicht überschreiten. Falls dies doch eintrat, musste eine Spülung der Blase mit einer Kochsalzlösung mit Raumtemperatur erfolgen oder die Hyperthermieleistung reduziert werden. Die systemische Temperatur sollte 39 °C nicht überschreiten. Stieg diese zu stark an, wurden Maßnahmen zur externen Kühlung des Patienten getroffen oder die Hyperthermieleistung reduziert. Traten subkutane thermische Gewebeveränderungen im Sinne einer Hot-Spot-Symptomatik auf, wurde durch den verantwortlichen Arzt über eine Weiterführung oder Beendigung der Hyperthermie mit Fortführung der alleinigen Radiochemotherapie entschieden. Während der Hyperthermieapplikation erfolgte die kontinuierliche Überwachung des Blutdruckes und Pulses der Patienten. Die systemische Temperatur wurde stets vor Beginn der Therapie gemessen.

Die kraniokaudale Ausdehnung des Hyperthermiefeldes sowie die entsprechende Applikatorposition und Zieleinstellung anhand von CT-Aufnahmen wurde durch den zuständigen Arzt bestimmt. Bei Patienten, die am Hybridgerät behandelt wurden, erfolgte eine MR-basierte Hyperthermieplanung. Hierbei konturierte der Arzt die für die Wärmeverteilung relevanten Strukturen (Fett, Muskel und Knochen) in der Schnittbildgebung und bestimmte anhand dieser Daten die erforderliche Leistung. Um die Temperatur im Zielbereich während der Therapie zu messen, wurden spezielle Messsonden vom Typ Bowman-Probe (Firma BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, USA) in Messkatheter in Rektum, Blase, Rima ani und bei Frauen zusätzlich in die Vagina eingeführt. Für die Blase wurden Ballonkatheter der Fa. Rüschi mit einem Extralumen zur Temperaturmessung und für Rektum, Vagina und Rima ani Hyperthermiekatheter der Fa. Medimplant verwendet. Diese brachte der Arzt oder die Pflegekraft prätherapeutisch nicht-invasiv ein. Mögliche Komplikationen sind lokale Schmerzen, Blutung oder Infektion. Ein alle fünf Minuten ablaufendes Mapping-Verfahren wurde dazu verwendet, einen Temperaturverlauf der Messpunkte entlang der ca. 16 cm langen Messsonden aufzuzeichnen. Mittels nicht-invasiver MR-Thermometrie wurden am MRT-HT-Hybridssystem zusätzlich Temperaturdifferenzen gemessen, welche jedoch in der hier vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet werden. Eine standardisierte Auswertung der physikalischen und technischen Kenndaten der Hyperthermiebehandlung wurde mit dem Programm RHyTHm (Rotterdam Hyperthermia Thermal Modulator) [62] durchgeführt. Dieses erstellt die wesentlichen thermischen Parameter. Hierunter waren die maximalen Temperaturwerte (T_{\max}) in Blase, Rektum, Vagina und Rima Ani bedeutsam, anhand derer eine Überhitzung des Normalgewebes festgestellt und darauf reagiert werden konnte. Außerdem wurde auch die mittlere Leistung P_{mean} in Watt berechnet. Zusätzlich wurden die tumorbezogenen Messpunkte der rektalen Temperatursonde, die den Messpunkten der intraluminalen Strecke des Messkatheters entsprechen, während der therapeutischen Zeit mithilfe von RHyTHm ausgewertet und weitere Werte erstellt (siehe Tab. 4). Die T_{\max} und T_{\min} entsprechen also dem maximalen und minimalen Temperaturwert, der nach der Aufwärmphase während der

therapeutischen Zeit an einem tumorbezogenen Messpunkt gemessen wurde. Die T_{mean} ist der durchschnittliche Temperaturwert dieser Messpunkte. Die T20/50/90-Werte entsprechen der Temperatur, die von 20/50/90% der tumorbezogenen Messpunkte während der therapeutischen Zeit erreicht oder überschritten wurden. Eine andere Art, um verschiedene Temperaturen über eine unterschiedliche Zeitdauer vergleichbar zu machen, ist das Konzept der Äquivalenzminuten bei 43 °C [63]. Werden diese Äquivalenzminuten auf Grundlage der T90 berechnet, erhält man den CEM43T90-Wert, welcher von Oleson et al. als Parameter für die Wärmedosis vorgeschlagen wurde und mit dem Ansprechen des Tumors assoziiert war [64]. Die CEM43T90-Werte aller Hyperthermiebehandlungen eines Patienten werden zu einem kumulativen Wert addiert, welcher die Temperatur und die Zeitdauer der gesamten Hyperthermie in einem Wert integriert.

Tab. 4 Temperaturparameter der tumorbezogenen Messpunkte während der therapeutischen Zeit

T_{max}	maximale Temperatur an einem Messpunkt in °C
T_{min}	minimale Temperatur an einem Messpunkt in °C
T_{mean}	durchschnittliche Temperatur an einem Messpunkt in °C
T20/50/90	Temperatur in °C, die von 20/50/90% der tumorbezogenen Messpunkte erreicht oder überschritten wurde
CEM43T90	Äquivalenzminuten bei 43 °C basierend auf der T90

2.5.4 Chirurgie

Die Operation nach onkologischen Kriterien sollte 4–6 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie erfolgen. Je nach Sitz des Tumors und Einschätzung des Operateurs wurden entweder eine Schließmuskel erhaltende tiefe anteriore Rektumresektion oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation durchgeführt, beide mit totaler mesorektaler Exzision.

2.5.5 Adjuvante Chemotherapie

Wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen [4] und dem seit der CAO/ARO/AIO-94-Studie etablierten Vorgehen üblich [24] wurden postoperativ vier Zyklen Chemotherapie in Form eines 5-FU i. v. Bolus in der Dosis 500 mg/m² über fünf Tage alle vier Wochen geplant. Wurde eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen auf weniger als 80% der geplanten Dosis notwendig, galt die

Therapie als nicht planmäßig durchgeführt. Patienten mit neu aufgetretenen Fernmetastasen erhielten eine der Situation angepasste intensiviertere Systemtherapie.

2.6 Toxizität

2.6.1 Radiochemotherapie

Die Toxizität der Radiochemotherapie wurde nach den Kriterien der CTCAE v4.03 klassifiziert [65]. Zusätzlich wurden behandlungsbedürftige Harnwegsinfekte dokumentiert. Bei Patienten ohne Toxizitätsbogen in der Patientenakte wurde aufgrund aller verfügbaren Informationen aus den Therapieverlaufsprotokollen und Arztbriefen auf das Vorkommen von Toxizitäten geschlossen.

Tab. 5 Toxizitäten der Radiochemotherapie nach CTCAE v4.03 [65]				
	CTC I	CTC II	CTC III	CTC IV
Haut: Erythem, Epitheliolyse, Schwellung	leichtes Erythem oder trockene Epitheliolyse	moderates Erythem oder feuchte Lyse, Ödem	konfluierende Lyse > 1,5 cm, Ödem ausgeprägt	Hautnekrose oder Ulzeration, mit Blutungen
Darm: Diarrhoe	Stuhl bis 3x/d	4–6x/d	> 7x/d oder Inkontinenz	Massive Diarrhoe, stat. Betreuung
Blase: Miktion	bis 2x höhere Frequenz	mehr als 2x höher	stündlich, mit Drang	–
Schmerz	mild	moderat	stark	–

2.6.2 Hyperthermie

Die akute Verträglichkeit der Hyperthermiebehandlung wurde anhand der Kriterien der CTCAE v4.03 [65] und der Kriterien des QMHT (Quality Management in Hyperthermia) klassifiziert [61]. Für die unerwünschten Ereignisse Hautschmerzen und abdominale Schmerzen wurde nach CTCAE v4.03 wöchentlich während der neoadjuvanten Therapie eine Einteilung in vier Grade vorgenommen (siehe Tab. 6). Für die unerwünschten Ereignisse Hot Spots/Wärmestau, Bolusdruck und Klaustrophobie wurde nach dem QMHT wöchentlich während der neoadjuvanten Therapie eine Einteilung in fünf Grade (siehe Tab. 7) vorgenommen. Als Grad I-Klaustrophobie wurde hierbei auch die Gabe eines Sedativums jeweils vor der Therapie klassifiziert.

Tab. 6 Klassifikation der unerwünschten Ereignisse Hautschmerzen und abdominale Schmerzen nach CTCAE v4.03	
Grad 0	keine Beschwerden
Grad I	leichter Schmerz
Grad II	moderater Schmerz, der die Aktivitäten des täglichen Lebens limitiert
Grad III	schwerer Schmerz, der die zur Selbstversorgung nötigen Aktivitäten des täglichen Lebens einschränkt

Tab. 7 Klassifikation der unerwünschten Ereignisse Hot Spots/Wärmestau, Bolusdruck und Klaustrophobie nach den Kriterien des QMHT	
Grad 0	keine Beschwerden
Grad I	einfach behebbar, Therapie planmäßig durchführbar
Grad II	Leistungsreduktion notwendig, Fortführung der Therapie möglich
Grad III	vorzeitiger Therapieabbruch, Einschränkung der Therapiezeit und der erreichten Temperatur
Grad IV	Verweigerung/Unmöglichkeit der Durchführung der Therapie

Sollten sich thermisch bedingte Gewebereaktionen der Haut und Unterhaut oder tieferer Schichten wie Ödeme oder Nekrosen gezeigt haben, wurde nach Entscheidung des Arztes die Hyperthermiebehandlung abgebrochen. Die Toxizität der Hyperthermie wurde anhand der Case Report Forms und der Behandlungsprotokolle ausgewertet.

2.7 Wirksamkeit und Resektionsstatus

Anhand des chirurgischen Präparates wurden vom Pathologen sowohl Makroskopie als auch Mikroskopie beurteilt. Makroskopisch von besonderer Bedeutung war dabei die Intaktheit des Mesorektums und der mesorektalen Faszie. Sowohl Lokalrezidivrate als auch tumorfreies Überleben sind hierbei je nach Qualität des Resektats verbessert [20, 66]. Deswegen wurde diese, wie in Tab. 8 ersichtlich, nach den M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien klassifiziert [4].

Tab. 8 Qualität des TME-Präparats bei anteriorer Rektumresektion	
Grad I (gut)	mesorektale Faszie erhalten
Grad II (moderat)	intramesorektale Einrisse
Grad III (schlecht)	Erreichen der Muscularis propria oder des Tumors

Im Falle einer Rektumexstirpation ist zusätzlich die Beschreibung der Radikalität im Bereich der Levatormuskulatur notwendig [4]. Es wurde deswegen die in Tab. 9 dargestellte Einteilung vorgenommen.

Tab. 9 Qualität des TME-Präparats bei Rektumexstirpation	
Grad I (gut)	Levator-muskulatur mitreseziert, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors
Grad II (moderat)	Muscularis propria erhalten, keine Eröffnung des Darmes oder des Tumors
Grad III (schlecht)	Teile der Muscularis propria fehlen oder Eröffnung des Darmes oder des Tumors

In der mikroskopischen Aufarbeitung des Präparates wurden sowohl Primärtumor als auch Lymphknoten untersucht und hierbei unter anderem die Tumorregression und der Resektionsstatus nach der Klassifikation in Tab. 10 bestimmt [6].

Tab. 10 Lokale Residualtumor-Klassifikation	
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor

Um das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie weiter zu differenzieren, wurde eine mikroskopische Einteilung anhand der Regressionsgrade nach Dworak durchgeführt (siehe Tab. 11) [67]. Fehlte diese im pathologischen Befund, wurde sie nachgefordert.

Tab. 11 Tumorregressionsgrade nach Dworak	
Grad 0	keine Regression
Grad I	Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
Grad II	Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar
Grad III	Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
Grad IV	Absenz von Tumorzellen

2.8 Datenerhebung und Auswertung

Alle aufgeführten Daten wurden bis zum 15. Januar 2015 erhoben. Die im Verlauf der Therapie standardmäßig dokumentierten Daten, wie Behandlungsprotokolle und -verläufe inklusive Angaben zu Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüchen, entstammen den Patientenakten der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen. Andere projektspezifische Daten wurden in pseudonymisierten Case Report Forms (CRFs) festgehalten. Außerhalb der hiesigen Klinik durchgeführte Untersuchungen und Befunde wurden bei den

jeweiligen Kliniken und niedergelassenen Ärzten angefordert. Hierbei handelte es sich meist um Staging-Befunde, prä- und postoperative pathohistologische Untersuchungen und chirurgische Befunde. Alle Daten wurden in eine zentrale Microsoft Excel-Tabelle übernommen und mit Statistiksoftware (IBM SPSS Statistics 22) deskriptiv ausgewertet.

Bezüglich des primären Endpunktes der HT01-Studie gilt laut Studienprotokoll eine pCR-Rate von $\leq 10\%$ als ineffektiv (p_0) und eine pCR-Rate von $\geq 20\%$ als vielversprechend bezüglich der Durchführung einer zukünftigen Phase III-Studie (p_1). Bei $\alpha = 0.05$ und $1-\beta = 80\%$ ergibt sich hieraus für einstufige Phase II-Studien die benötigte Fallzahl von 78 Patienten [68]. Zum Zeitpunkt der hier vorliegenden Auswertung hat genau die Hälfte der Patienten die Therapie durchlaufen. Als Zielgröße der Machbarkeit gilt laut Studienprotokoll zum einen die Durchführung von \geq acht Hyperthermiebehandlungen pro Patient, zum anderen eine Rate protokollgemäßer Durchführung der Radiotherapie $\geq 95\%$, protokollgemäßer Durchführung der Chemotherapie $\geq 80\%$ und protokollgemäßer Durchführung der gesamten neoadjuvanten Therapie $\geq 70\%$ (akzeptabel) bzw. $\geq 85\%$ (vielversprechend).

Zusätzlich wurden zur Beurteilung bestimmter Einflussfaktoren (beispielsweise Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation etc.) auf Machbarkeit, Toxizität und Wirksamkeit Subgruppen gebildet und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede der Häufigkeitsverteilung nominaler Variablen untersucht. Lag die erwartete Häufigkeit in einer Zelle unter fünf, wurde der Exakte Test nach Fisher angewendet. Die metrisch skalierten Temperaturwerte wurden bei Annahme einer Normalverteilung mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. eines Mann-Whitney-U-Tests bei nicht normal verteilten Werten auf Unterschiede untersucht. Als Signifikanzniveau wurde hierbei $p < 0,05$ festgelegt. Auf eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde verzichtet, da es sich um eine explorative und hypothesengenerierende Evaluation sekundärer Parameter handelt.

Ergebnisse

3.1 Machbarkeit

3.1.1 Radiochemotherapie

Alle Patienten starteten mit der Strahlentherapie, 38 Patienten (97%) beendeten diese planmäßig bei einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Ein Patient schied bei einer Dosis von 14,4 Gy aufgrund einer ausgeprägten Neutropenie mit Sepsis als Nebenwirkung der Chemotherapie aus. Alle Patienten erhielten den ersten Zyklus der Chemotherapie planmäßig. 35 Patienten (90%) schlossen mit dem 2. Zyklus die Chemotherapie planmäßig ab. Vier Patienten beendeten die Chemotherapie vorzeitig, hierunter ein Patient aufgrund der o. g. ausgeprägten Grad IV-Neutropenie und ein weiterer aufgrund einer Grad II-Neutropenie, ein Patient aufgrund kardialer Symptome und einer aufgrund eines verzögerten Chemotherapiebeginns wegen einer kardialen Abklärung und eines Atemwegsinfektes.

3.1.2 Hyperthermie

Die mittlere Behandlungszeit betrug 90,4 min mit einer Standardabweichung von 2,8 min und die mittlere therapeutische Zeit 60,4 min, ebenfalls mit einer Standardabweichung von 2,8 min. Als Kriterium für den Beginn der therapeutischen Zeit galt meist das Ende der Aufwärmzeit nach 30 min. Insgesamt 31 Patienten (79%) erhielten acht bis zehn Hyperthermiebehandlungen und erfüllten damit die Vorgaben des Studienprotokolls (Abb. 3). Die Abbruchgründe der acht Patienten, welche die Hyperthermiebehandlung vorzeitig beendeten, werden in Tab. 12 angegeben.

Tab. 12 Gründe für die vorzeitige Beendigung der Hyperthermiebehandlung und Anzahl der betroffenen Patienten	
Entzündung der Harnblase	2
Campylobacter-Infektion	1
Nebenwirkung der Chemotherapie	1
Platzangst im Rahmen der Hyperthermieplanung	1*
Thorakales Druckgefühl ohne organisches Korrelat	2
Patientenablehnung ohne nähere Angabe von Gründen	1

* für diesen Patienten konnten keine Thermometriedaten erhoben werden

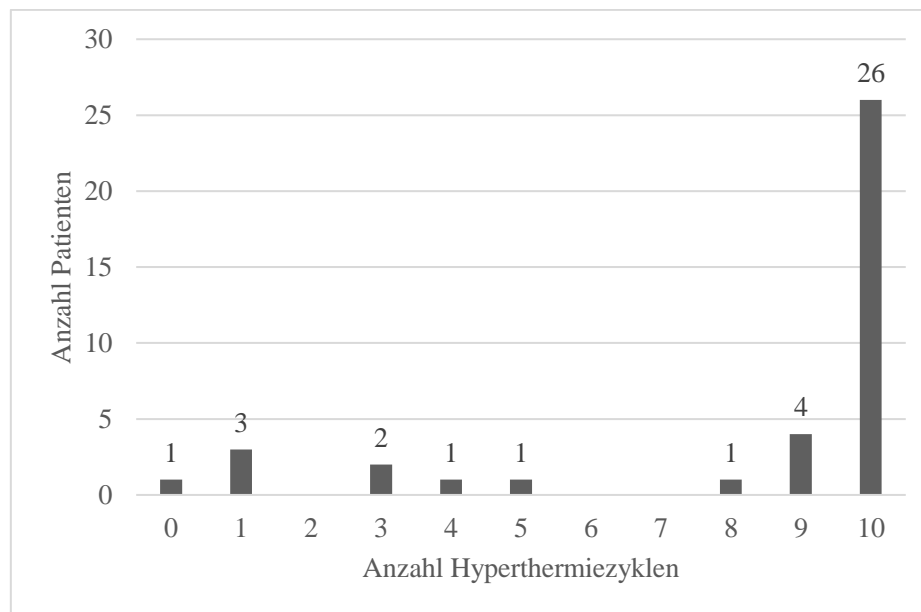


Abb. 3 Häufigkeiten der applizierten Hyperthermiebehandlungen

Tab. 13 zeigt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Hyperthermiegeräte und -applikatoren. Die Gründe für einen Gerätewechsel lagen sowohl im Auftreten von subjektivem Engegefühl im Hybridsystem und der Präferenz des konventionellen Systems als auch in logistischen Umständen. Von den acht Patienten, welche die Hyperthermiebehandlung vorzeitig beendeten, wurden drei Patienten am BSD-2000/3D-System, drei am BSD-2000/3D-MR-System und zwei an beiden Geräten therapiert.

Tab. 13 Verteilung der Patienten auf die Hyperthermiegeräte, in Klammern verwendeter Applikator	
Konventionelles BSD-2000/3D-System	17 Patienten (4 Sigma-Eye, 13 Sigma-60)
hybrides BSD-2000/3D-MR-System	16 Patienten (alle Sigma-Eye)
wechselnd an beiden Geräten	6 Patienten (alle Sigma-Eye)

Hinsichtlich möglicher Prädiktoren für die planmäßige Durchführbarkeit der Therapie ergaben sich die in Tab. 14 angegebenen Ergebnisse. Größere Unterschiede lagen bei den Einflussfaktoren Geschlecht, Harnwegsinfektion und Tumorlokalisierung vor. Diese zeigten sich in einer schlechteren Durchführbarkeit bei weiblichen Patienten, bei Auftreten eines Harnwegsinfektes sowie bei tief sitzenden Tumoren. Zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung auf Unterschiede wurden Chi-Quadrat-Tests bzw. bei einer erwarteten Zelhäufigkeit von unter fünf ein Exakter Test nach Fisher durchgeführt. Der einzige

Faktor, der eine signifikante Abweichung der Häufigkeitsverteilung von der zu erwartenden zeigt, ist das Geschlecht mit einem p-Wert von 0,04.

Tab. 14 Rate der planmäßigen Durchführbarkeit der Hyperthermie in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren				
		planmäßige Durchführbarkeit Hyperthermie	%	p-Wert
Gesamt		31 von 39	79	
Tumorlokalisation (ab ano)	0–5 cm	10 von 15	67	NS
	5,1–10 cm	21 von 24	88	
Geschlecht	männlich	22 von 24	92	0,04
	weiblich	9 von 15	60	
Alter	< 63 Jahre	15 von 19	79	NS
	≥ 63 Jahre	16 von 20	80	
Initiales Tumorstadium	II	7 von 9	78	NS
	III	24 von 30	80	
Hyperthermiegerät	BSD2000/3D	14 von 17	82	NS
	BSD2000/3D-MR	13 von 16	81	
	beide	4 von 6	67	
Harnwegsinfekt	ja	6 von 10	60	NS
	nein	25 von 29	86	
Grad III/IV-Toxizitäten der Radiochemotherapie	ja	7 von 10	70	NS
	nein	24 von 29	83	
Toxizität Hyperthermie	Grad 0/I	16 von 20	80	NS
	Grad II/III/IV	15 von 19	79	

NS = nicht signifikant

3.1.3 Thermometrie

Bei 38 Patienten wurde die Temperaturmessung mittels Mapping-Verfahren der Messsonden durchgeführt, somit standen Daten zur Auswertung zur Verfügung. Bei einem Patienten, welcher schon während der Vorbereitung der ersten Hyperthermieapplikation die weitere Behandlung ablehnte, wurde keine Thermometrie durchgeführt. Nach der Plausibilitätsprüfung wurden bei den einzelnen Applikationen ein Ausreißerwert für die T_{\max} der Rektumsonde (44,4 °C) sowie zwei Ausreißerwerte der T_{\max} der Rima Ani-Sonde (44,0 und 45,5 °C) aus der Auswertung entfernt, da es sich höchstwahrscheinlich um technisch bedingte Messfehler handelte, die stark von den zeitlich kurz vorher und nachher gemessenen Werten abwichen.

Tumorbezogene Temperatursonde

Ein kontinuierliches Mapping der intrarektalen Temperaturmesssonde während der Hyperthermiebehandlung konnte bei allen 38 Patienten durchgeführt werden. Hieraus wurden mit dem Softwareprogramm RHyTHm [62] anhand der intrarektalen, also tumorbezogenen Messstrecke die Temperaturkennwerte berechnet. Bei einem Patienten ist während einer Hyperthermieapplikation das Mapping-Verfahren ausgefallen. Deswegen wurden zur Auswertung dieser Sitzung der Mittelwert der Temperaturkennwerte der anderen neun Applikationen bei diesem Patienten verwendet. Zusätzlich kam es bei einem Patienten während einer Applikation zu einem technischen Defekt der Rektumsonde, weswegen einmalig die Werte der Blasensonde zur Berechnung der Temperaturkennwerte verwendet wurden.

Tab. 26 im Anhang führt die vollständigen Thermometriedaten des Patientenkollektivs auf. Tab. 15 und 16 zeigen die statistischen Kennwerte, wobei annähernd normalverteilte Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung beschrieben werden. Parameter mit abweichender Verteilung werden mittels Median und Interquartilsbereich beschrieben. Abb. 4 und 5 zeigen die grafische Verteilung der Werte.

Tab. 15 Statistische Kennwerte der Thermometriedaten (1)			
	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
T _{mean}	40,0 °C	0,6 °C	38,5–41,0 °C
T _{max}	41,6 °C	0,8 °C	39,3–43,6 °C
T90	39,4 °C	0,7 °C	37,9–40,4 °C

Tab. 16 Statistische Kennwerte der Thermometriedaten (2)			
	Median	Interquartilsbereich	Spannweite
meanCEM43T90	0,53 min	0,88 min	0,05–1,86 min
kumCEM43T90	4,49 min	6,53 min	0,05–18,58 min
P _{mean}	567 Watt	190 Watt	327–952 Watt

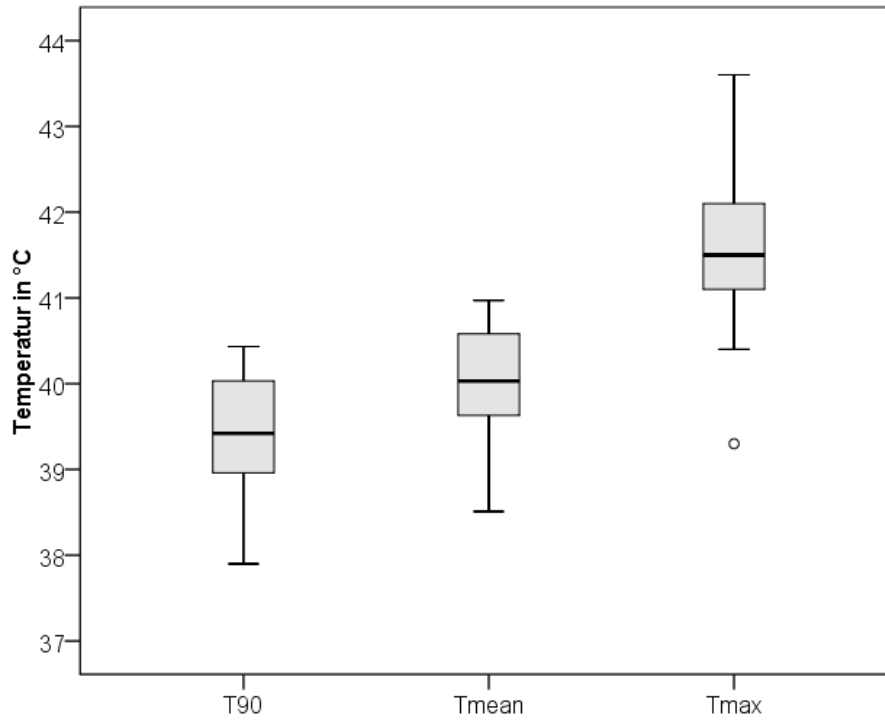


Abb. 4 Verteilung der T90-, T_{mean}- und T_{max}-Werte der Patienten

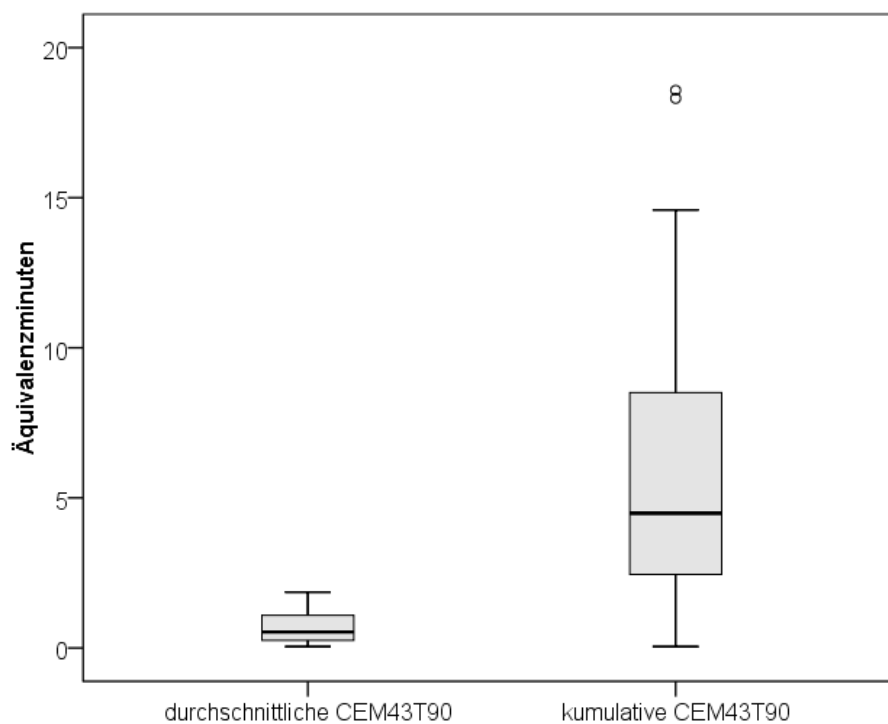


Abb. 5 Verteilung der CEM43T90-Werte der Patienten in min. Durchschnittliche Werte je Hyperthermieapplikation und kumulative Werte aller Applikationen eines Patienten

Die mittlere Leistung P_{mean} variiert hinsichtlich des verwendeten Hyperthermiegerätes und Applikators (siehe Abb. 6).

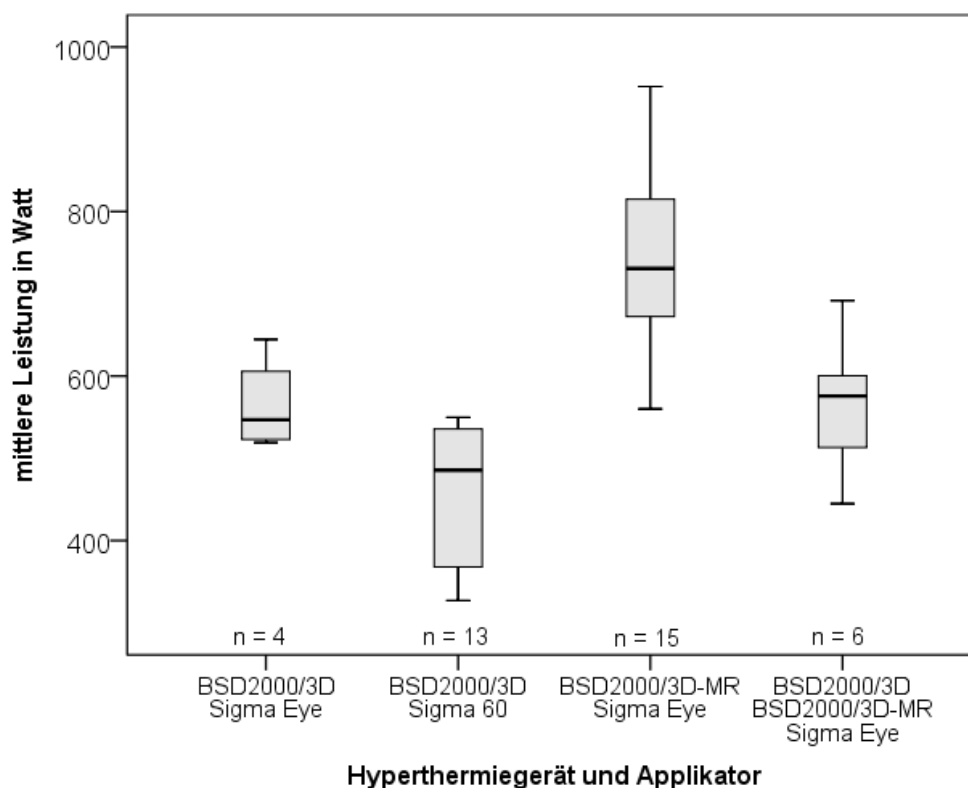


Abb. 6 Mittlere Leistung P_{mean} der Hyperthermie gruppiert nach verwendetem Hyperthermiegerät und Applikator (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe). Ganz rechts die Werte der Patienten, welche wechselnd an beiden Geräten behandelt wurden.

Die Patienten wurden anschließend bezüglich ihres Geschlechts, ihres Alters, der Tumorlokalisation, dem initialen Tumorstadium, der planmäßigen Durchführbarkeit der Hyperthermie und dem Hyperthermiegerät und Applikator gruppiert (siehe Tab. 18). Hinsichtlich der erreichten Temperaturen zeigten sich hierbei vor allem Unterschiede bezüglich des Alters. Bei den ≥ 63 Jahre alten Patienten lagen sowohl T_{mean} , T_{90} , T_{max} als auch CEM43T90 höher.

Auch in Abhängigkeit des verwendeten Hyperthermiegerätes und Applikators variierten die erreichten Temperaturen (siehe Abb. 8). Patienten, die am konventionellen BSD2000/3D therapiert wurden, erzielten im Mittel höhere T_{mean} -, T_{90} -, T_{max} - und CEM43T90-Werte.

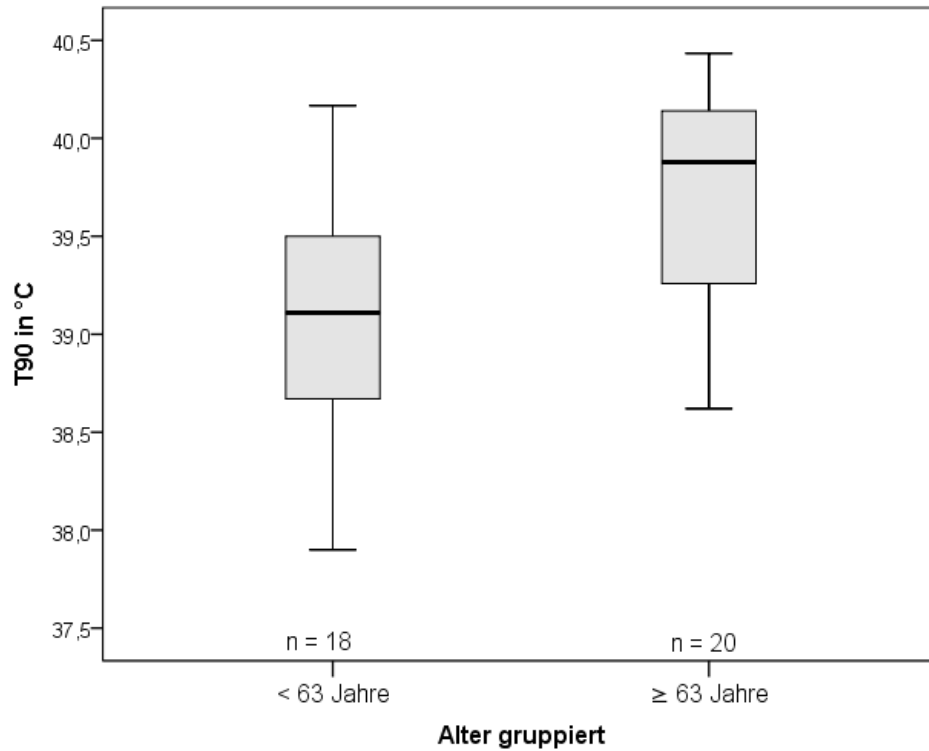


Abb. 7 T90-Werte in °C gruppiert nach dem Alter der Patienten (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe), p-Wert = 0.004

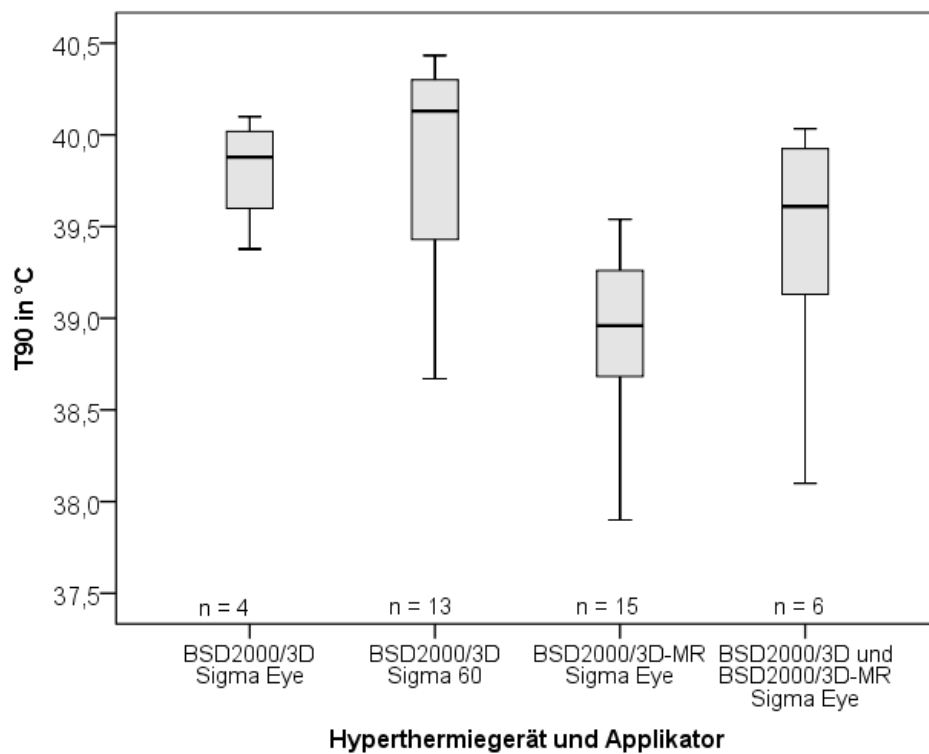


Abb. 8 T90-Werte in °C gruppiert nach dem verwendeten Hyperthermiegerät und Applikator (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe), p-Wert < 0,001 (bezüglich Hyperthermiegerät)

In der Zusammenschau ist die unterschiedliche Verteilung der Altersgruppen bezüglich der Hyperthermiegeräte (siehe Tab. 17) sowie der T90-Werte dieser Subgruppen (siehe Abb. 9) erwähnenswert. Am BSD2000/3D-MR-Gerät wurden mehr jüngere und am konventionellen BSD2000/3D-Gerät mehr ältere Patienten behandelt. Die älteren Patienten am konventionellen Gerät erzielten höhere T90-Werte als die jüngeren am gleichen Gerät, bei allerdings ungleicher Größe der Subgruppen.

Tab. 17 Häufigkeiten der Altersgruppen an den verwendeten Hyperthermiegeräten (zeilenweise Prozentwerte)

	< 63 Jahre	≥ 63 Jahre
BSD2000/3D-MR	10 (63%)	6 (38%)
BSD2000/3D	4 (24%)	13 (76%)
wechselnd	5 (83%)	1 (17%)

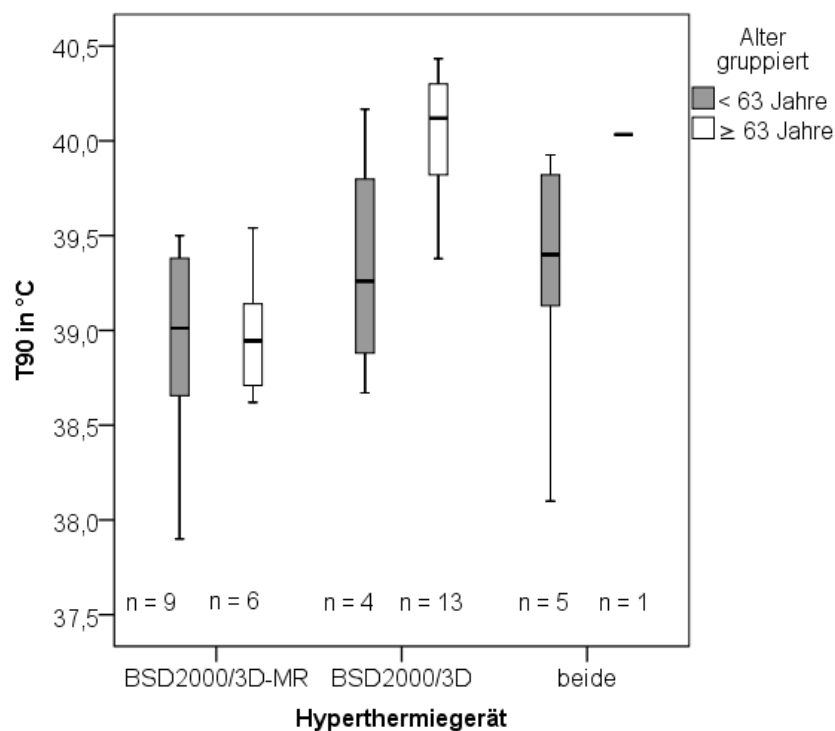


Abb. 9 T90-Werte in °C, gruppiert nach Hyperthermiegerät und Alter (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe)

Bezüglich der planmäßigen Durchführbarkeit der Hyperthermie zeigten sich nur bei dem Wert der CEM43T90 Unterschiede. Hier haben Patienten, die mehr Hyperthermiebehandlungen durchliefen, folgerichtig einen höheren kumulativen

Wert der CEM43T90. Nun wurden die Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf den Mittelwert der T90 mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Hinsichtlich des Alters und des Hyperthermiegeräts ergeben sich hierbei signifikante p-Werte (siehe Tab. 18). Für die Untersuchung in Bezug auf das verwendete Hyperthermiegerät und den Applikator wurden die Patienten, welche am konventionellen BSD2000/3D mit den Applikatoren Sigma-Eye und Sigma-60 behandelt wurden, zusammengefasst, da diese, wie in Abb. 8 ersichtlich, ähnliche Temperaturwerte erzielten, und mit denjenigen, die am BSD2000/3D-MR behandelt wurden, verglichen. Patienten, die wechselnd an beiden Geräten behandelt wurden, sind bei der Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Mittelwerte mithilfe des t-Tests nicht berücksichtigt worden.

Tab. 18 Analyse der Temperaturwerte in Abhängigkeit gruppierter Einflussfaktoren				
	Mittelwert T90 und p-Wert °C	Mittelwert T _{mean} °C	Mittelwert T _{max} °C	Median CEM43T90 min
gesamt	39,4	40,0	41,6	4,49
Geschlecht	NS			
männlich (n=23)	39,4	40,0	41,7	5,02
weiblich (n=15)	39,4	40,0	41,4	4,18
Alter*	*p = 0,004			
< 63 (n=18)	39,1	39,7	41,2	3,25
≥ 63 (n=20)	39,7	40,3	41,9	5,50
Tumorlokalisation	NS			
0–5 cm ab ano (n=14)	39,4	40,0	41,5	4,99
5,1–10 cm ab ano (n=24)	39,4	40,1	41,7	3,59
Tumorstadium	NS			
II (n=8)	39,7	40,3	41,7	5,76
III (n=30)	39,4	40,0	41,5	3,63
Hyperthermie planmäßig	NS			
ja (n=31)	39,4	40,0	41,6	5,02
nein (n=7)	39,5	40,2	41,3	2,71
Hyperthermiegerät*	*p < 0,001			
BSD2000/3D-MR (n=15)	38,9	39,6	40,9	2,54
BSD2000/3D (n=17)	39,9	40,5	42,2	8,51
beide (n=6)	39,4	39,9	41,4	3,77

p-Werte für t-Test, NS = nicht signifikant

Den Zusammenhang zwischen mittlerer Leistung und T90 betreffend verdeutlicht Abb. 10, dass zwar Patienten, deren Hyperthermie mit höherer Leistung

durchgeführt wurde, niedrigere Werte für T90 erzielten, dies jedoch vorwiegend von dem verwendeten Hyperthermiegerät abhängig ist. Patienten am konventionellen BSD2000/3D-Gerät erzielten im Mittel bei niedrigeren Leistungen höhere Temperaturen.

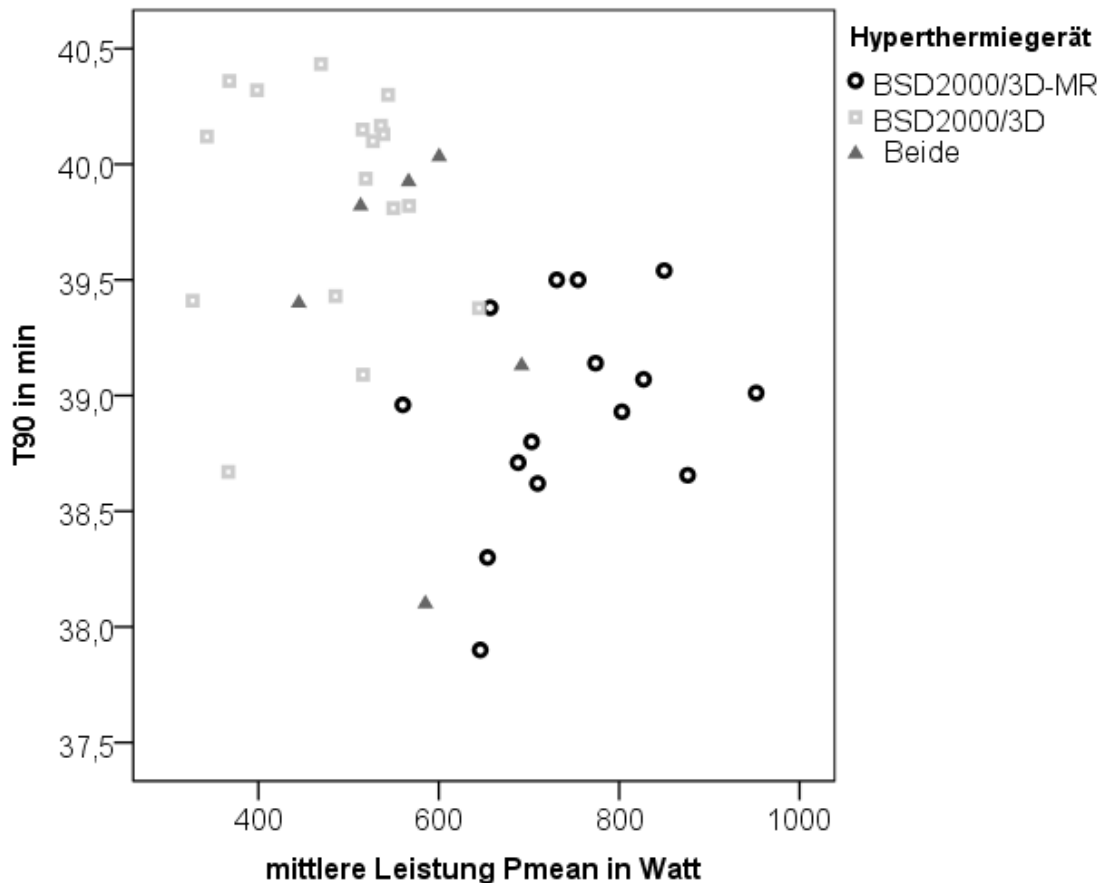


Abb. 10 Zusammenhang zwischen mittlerer Leistung und erreichter T90 der einzelnen Patienten, gruppiert nach dem verwendeten Hyperthermiegerät

Abb. 11 zeigt das Verhältnis der T90 zur T_{max} . Dies dient als Maß für die Gleichmäßigkeit der Erwärmung der tumorbezogenen Messpunkte. Je niedriger die T90 im Vergleich zur T_{max} liegt, desto größer ist der Unterschied zwischen dem wärmsten tumorbezogenen Messpunkt und der von 90% der tumorbezogenen Messpunkte erreichten Temperatur. Durchschnittlich beträgt die Differenz zwischen T_{max} und T90 2,2 °C mit einer Standardabweichung von 0,5 °C.

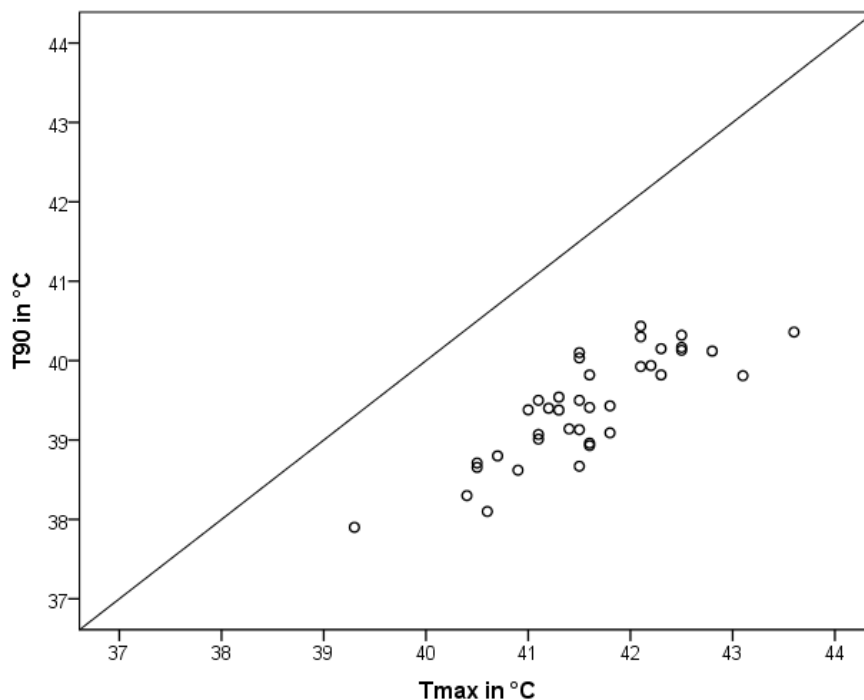


Abb. 11 Verhältnis der T₉₀ zur T_{max} der einzelnen Patienten. Zusätzlich eingezeichnet die theoretische Gerade, an der 90% der tumorbezogenen Messpunkte gleich warm wie die Maximaltemperatur wären (T₉₀ = T_{max}). Dies wäre der Idealfall einer homogenen Erwärmung.

Harnblasensonde

Bei 32 Patienten (84%) wurde während jeder Applikation die Temperatur in der Blase gemessen. Bei sechs Patienten (16%) war die Blasenkatheterisierung technisch erschwert und aufgrund anatomischer Gegebenheiten frustan oder führte zur schmerzbedingten Ablehnung wiederholter Katheterisierungen. In diesen Fällen fand eine Temperaturmessung nur während der ersten Hyperthermiebehandlung statt oder es wurde ganz darauf verzichtet. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Männer. Bei drei der Patienten wurde wenigstens eine Temperaturmessung ermöglicht, sodass dieser Wert als Schätzwert für die Blasentemperatur bei den weiteren Applikationen zur Leistungssteuerung verwendet wurde und in die Auswertung der Temperaturdaten einfluss. Bei den anderen drei Patienten standen keine Temperaturdaten bezüglich der Blase zur Verfügung. Zusätzlich waren bei zwei Patienten an einer bzw. zwei Hyperthermieapplikationen keine Messwerte der Blasensonde verfügbar, sodass hier die Mittelwerte der übrigen neun bzw. acht Applikationen verwendet wurden.

Aus den Temperaturwerten der Blasensonde wurde die maximale Temperatur in der Blase während der kompletten Therapie bestimmt. Der Mittelwert der T_{\max} der Blase liegt bei 41,6 °C mit einer Standardabweichung von 0,6 °C. Die Spannweite beträgt 40,3–42,7 °C.

Sonden in Vagina, Rima ani und Leiste

Bei allen 15 weiblichen Patienten wurden Temperaturmesssonden in die Vagina eingelegt und ausgewertet. Der Mittelwert dieser hier gemessenen T_{\max} aller 15 weiblichen Patienten beträgt 41,8 °C mit einer Standardabweichung von 0,8 °C und einer Spannweite von 40,4–43,1 °C. Zusätzlich platzierte man bei 36 Patienten (95%) eine weitere Messsonde. Während bei den ersten beiden Studienpatienten noch wechselnd eine Messsonde in Rima ani und Leiste gelegt wurde, erfolgte dies bei den folgenden Patienten nur noch in die Rima ani. Bei einem Patienten wurde nur während einer Applikation eine Rima ani-Sonde gelegt und diese als Schätzwert für die Temperatur bei den weiteren Applikationen zur Leistungssteuerung verwendet und floss als einziger Wert für diesen in die Auswertung der Temperaturdaten der Rima ani ein. Der Mittelwert der maximal gemessenen Temperatur in dieser zusätzlichen Sonde liegt bei 42,6 °C mit einer Standardabweichung von 1,6 °C und einer Spannweite von 35,7–45,1 °C. Der minimale Wert von 35,7 °C stellt einen Ausreißer dar, der auf Plausibilität in Zusammenschau mit den anderen Messsonden überprüft wurde. Es handelte sich wahrscheinlich um einen Messfehler aufgrund einer falschen Lage der Messsonde.

3.1.4 Adjuvante Chemotherapie

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten 29 Patienten die adjuvante Therapie abgeschlossen. Hiervon erhielten 16 Patienten (55%) die laut Studienprotokoll vorgegebene 5-FU-Chemotherapie, entweder in Form eines 5-FU-Bolus von 450 oder 500 mg/m² über fünf Tage alle vier Wochen für vier Zyklen oder in Form von oralem Capecitabin, einem Prodrug, welches im Körper enzymatisch zu 5-FU umgewandelt wird und eine vergleichbare Wirksamkeit besitzt. Vier Patienten (14%) begannen mit der adjuvanten Therapie, führten diese aber nicht planmäßig zu Ende. Ein Patient erhielt mit 225 mg/m² 5-FU nicht die

adäquate Dosis, ein anderer erhielt eine Dosisreduktion auf 72% aufgrund einer Neutropenie, ein weiterer eine Dosisreduktion auf 50% ab dem dritten Zyklus wegen eines Hand-Fuß-Syndroms Grad III und bei einem Patienten wurde auf die Gabe des vierten Zyklus aufgrund einer Neutropenie verzichtet. Sieben Patienten (24%) erhielten aufgrund von postoperativen Komplikationen, 5-FU-Unverträglichkeit oder Patientenablehnung keine adjuvante Chemotherapie. Zwei Patienten (7%) hatten zum Zeitpunkt der Operation Metastasen entwickelt und erhielten ein palliatives Chemotherapieprotokoll nach dem FOLFOX-Schema (Oxaliplatin, Folinsäure und 5-FU).

3.2 Toxizität

3.2.1 Radiochemotherapie

Bei zehn Patienten (26%) entwickelten sich im Laufe der neoadjuvanten Therapie Grad III/IV-Nebenwirkungen, bei fünf (13%) waren dies Grad III-Nebenwirkungen der Haut (Epitheliolyse), bei vier (10%) Grad III-Nebenwirkungen des Darms (Diarrhoe) und bei einem (3%) eine Grad IV-Neutropenie. Akute Grad III/IV-Nebenwirkungen der Blase (Miktion) und Schmerzen traten nicht auf.

3.2.2 Hyperthermie

Der maximale Grad an aufgetretenen Nebenwirkungen während der Hyperthermiebehandlung wird in Tab. 19 und Abb. 12 veranschaulicht. Insgesamt zeigten sich bei vier Patienten (10%) Hyperthermie-spezifische Nebenwirkungen von Grad III/IV.

	Tab. 19 Anzahl an Patienten (in Klammern Prozentwerte), bei welchen Nebenwirkungen der jeweiligen Kategorie und Graduierung auftraten			
	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hautschmerzen	–	1 (3%)	–	–
Abdominalschmerzen	4 (10%)	1 (3%)	–	–
Hot Spots	4 (10%)	17 (44%)	1 (3%)	–
Bolusdruck	8 (21%)	–	1 (3%)	–
Klaustrophobie	6 (15%)	–	1 (3%)	1 (3%)

Während der neoadjuvanten Therapie wurde bei zehn Patienten (26%) ein Harnwegsinfekt mit Keimnachweis diagnostiziert, vier davon bei weiblichen und

sechs bei männlichen Patienten. Es zeigte sich außerdem, dass Patienten ohne Hyperthermietoxizitäten durchschnittlich mit einer höheren Leistung behandelt wurden, während man bei Patienten mit Nebenwirkungen Grad I, II und III niedrigere Leistungen verwendete (siehe Abb. 13).

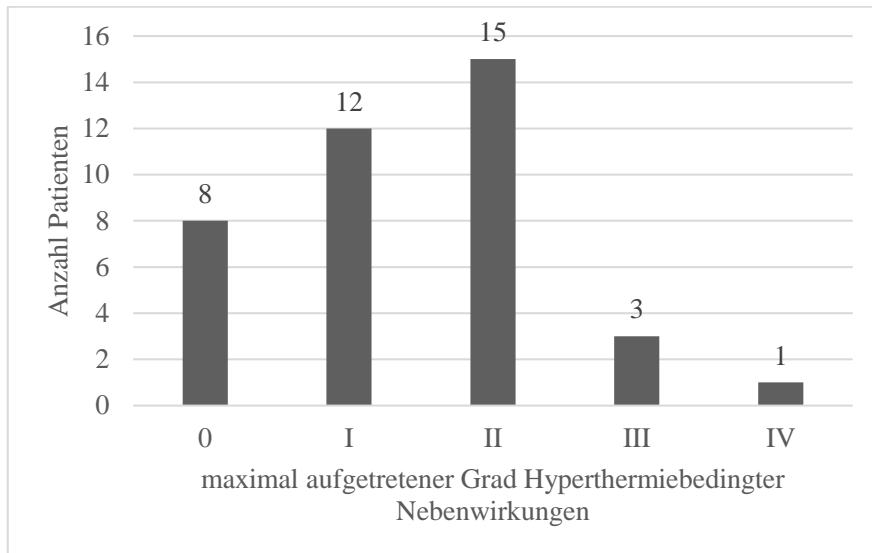


Abb. 12 Anzahl Patienten mit maximalem Grad aufgetretener hyperthermiebedingter Nebenwirkungen

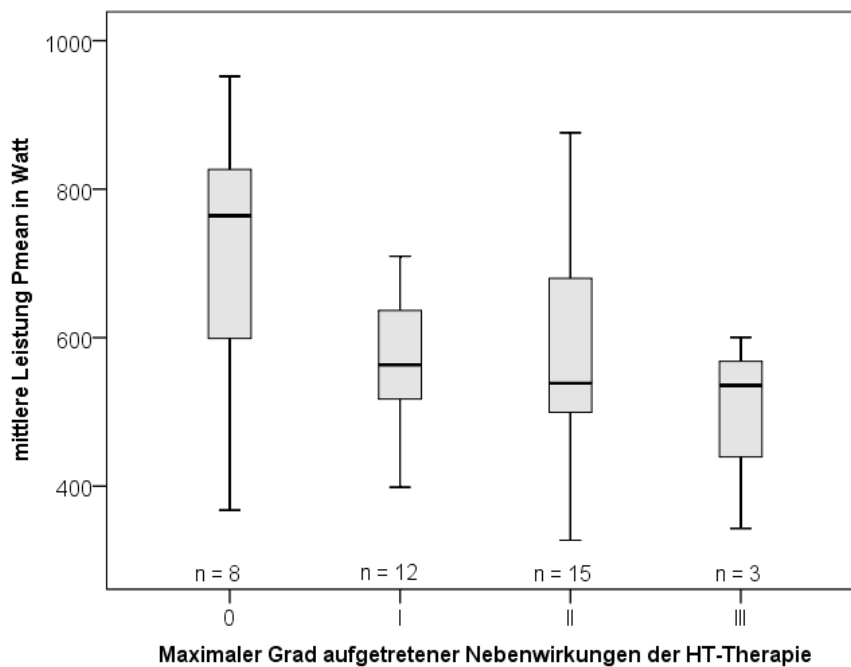


Abb. 13 Mittlere Leistung P_{mean} in Watt, gruppiert nach maximal aufgetretenem Grad an Nebenwirkungen der HT-Therapie (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe)

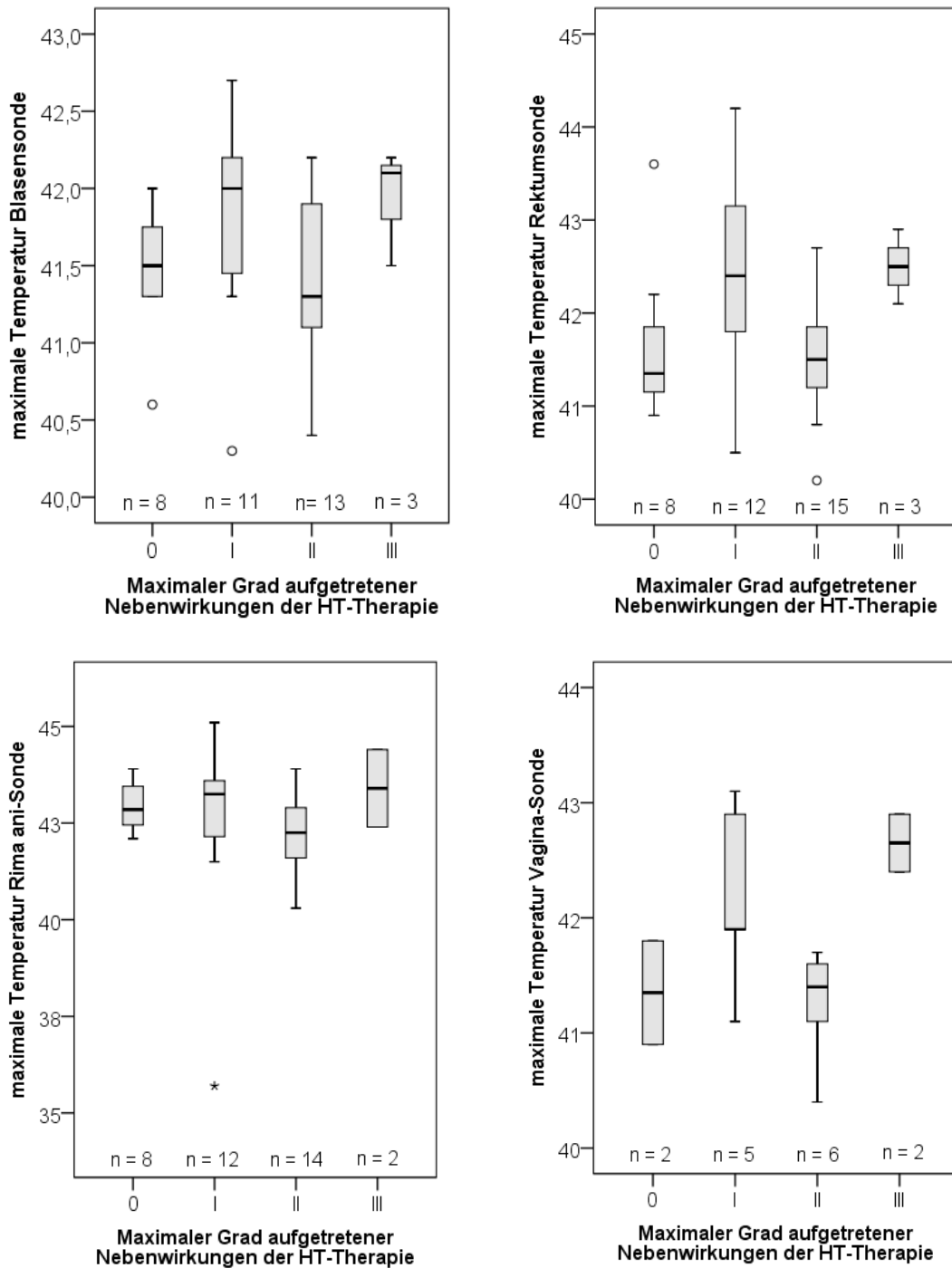


Abb. 14 a–d Maximale Temperatur der Sonden in Blase/Rektum/Rima ani/Vagina, gruppiert nach Patienten mit deren jeweilig maximal aufgetretenem Grad an Nebenwirkungen der HT-Therapie (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe)

Trägt man die maximalen Temperaturen der Sonden in Blase, Rektum, Vagina und Rima ani gegen den maximalen Grad an aufgetretenen Nebenwirkungen während der Hyperthermie auf, entstehen Schaubilder, wie sie in der

Abb. 14a–d zu sehen sind. Hier zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Maximaltemperaturen der Sonden und Toxizität.

3.3 Wirksamkeit

3.3.1 Chirurgie

Alle Patienten wurden operiert. Die Operation erfolgte im Mittel nach 44 Tagen mit einer Standardabweichung von zehn Tagen nach dem Ende der Radiotherapie. Die minimale Latenz betrug 27, die maximale 75 Tage.

3.3.2 Sphinktererhalt

Bei 26 Patienten (67%) wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt, bei 13 (33%) eine abdominoperineale Rektumexstirpation. Folglich war bei 26 Patienten (67%) mit tiefer anteriorer Rektumresektion ein Schließmuskelerhalt möglich. Bei einem Patienten musste intraoperativ jedoch trotz anatomischem Sphinktererhalt ein permanentes endständiges Stoma angelegt werden, da eine Anastomosierung der freien Darmenden nach Resektion des tumortragenden Darmanteils nicht möglich war. Dies wurde dennoch formal als Sphinktererhalt klassifiziert.

Abb. 15 zeigt, dass erwartungsgemäß ein Großteil der tief sitzenden Tumoren nicht sphinktererhaltend operiert werden konnten, immerhin bei vier Tumoren war dies jedoch möglich. Bei den höher liegenden Tumoren war ein Sphinktererhalt nur bei zwei Patienten nicht möglich (beide prätherapeutisch 6 cm ab ano).

Weiterhin zeigten Patienten mit planmäßiger Durchführung der Hyperthermie eine bessere Quote des Sphinktererhalts. Tab. 20 zeigt den Einfluss weiterer Faktoren auf den Sphinktererhalt. Zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung auf Unterschiede bezüglich des Sphinktererhalts wurden Chi-Quadrat-Tests bzw. bei einer erwarteten Zelhäufigkeit von unter fünf ein Exakter Test nach Fisher durchgeführt. Eine signifikante Abweichung der Häufigkeitsverteilung von der zu erwartenden zeigt sich hinsichtlich der Tumorlokalisation ($p < 0,001$) und der planmäßigen Durchführung der Hyperthermie ($p = 0,01$).

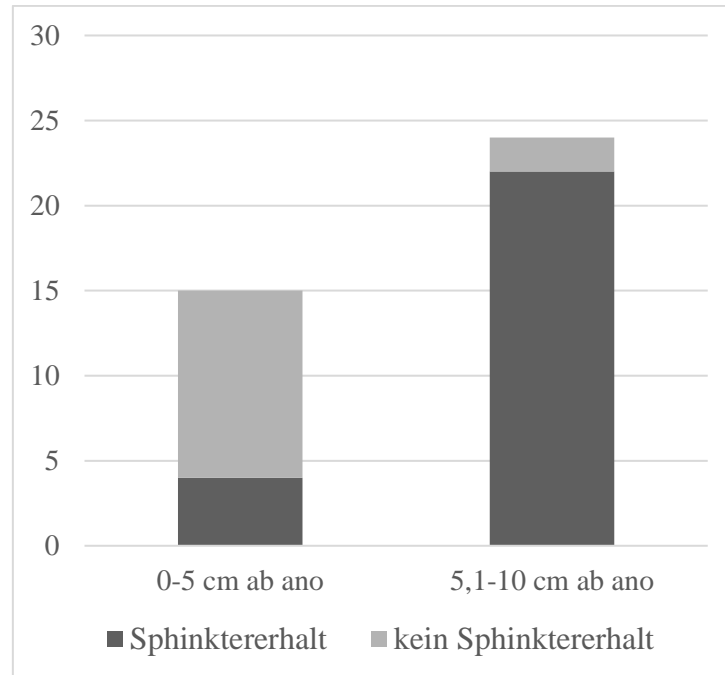


Abb. 15 Anzahl an Patienten mit Sphinktererhalt, gruppiert nach Tumorlokalisation in cm ab ano

Tab. 20 Rate an Sphinktererhalt in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren				
		Sphinkter- erhalt	%	p-Wert
Gesamt		26 von 39	67%	
Tumorlokalisation	0–5 cm	4 von 15	27%	< 0,001
	5,1–10 cm	22 von 24	92%	
Geschlecht	männlich	18 von 24	75%	NS
	weiblich	8 von 15	53%	
Alter	< 63 Jahre	15 von 19	79%	NS
	≥ 63 Jahre	11 von 20	55%	
Initiales Tumorstadium	II	4 von 9	44%	NS
	III	22 von 30	73%	
Hyperthermie planmäßig	ja	24 von 31	77%	0,01
	nein	2 von 8	25%	
Hyperthermiegerät	BSD2000/3D	11 von 17	65%	NS
	BSD2000/3D-MR	10 von 16	63%	
	beide	5 von 6	83%	
Downstaging	ja	14 von 20	70%	NS
	nein	12 von 19	63%	
Dworak Regression Grad III/IV	ja	12 von 14	86%	NS
	nein	14 von 25	56%	

p-Werte für Chi-Quadrat-Tests bzw. Fisher-Exact-Test, NS = nicht signifikant

3.3.3 Postoperatives Staging

T-Stadium

Die postoperativen T-Stadien sind in Abb. 16 den prätherapeutischen Stadien gegenübergestellt. 20 Patienten (51%) erreichten ein Downstaging des T-Stadiums.

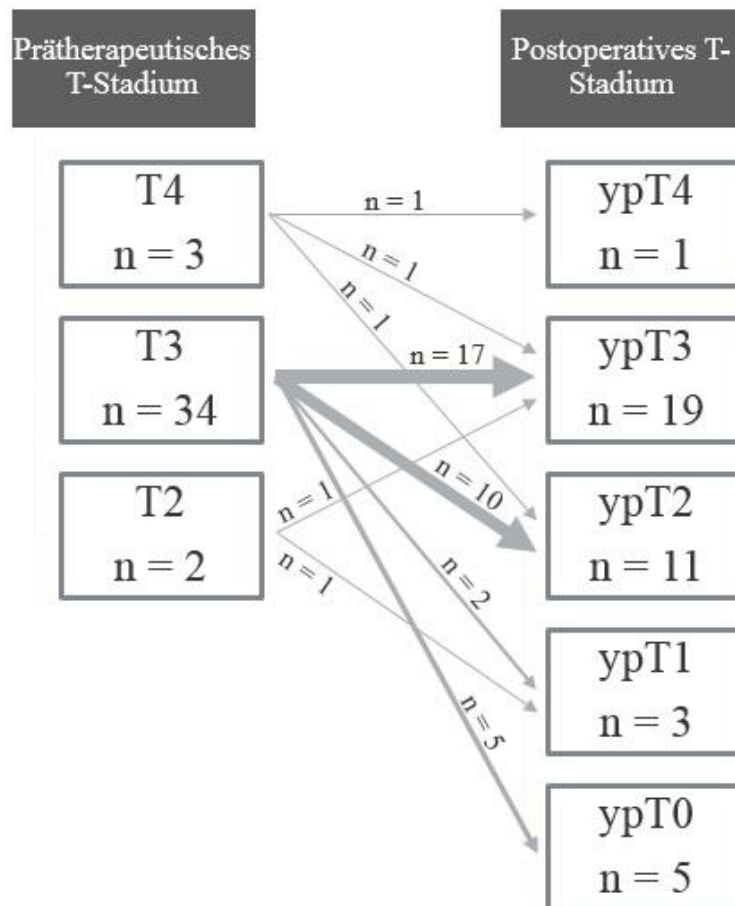


Abb. 16 T-Stadium prätherapeutisch und postoperativ

N-Stadium

Abb. 17 demonstriert die postoperativen N-Stadien im Vergleich zu den prätherapeutischen Stadien. 29 Patienten (74%) hatten postoperativ ein ypN0-Stadium.

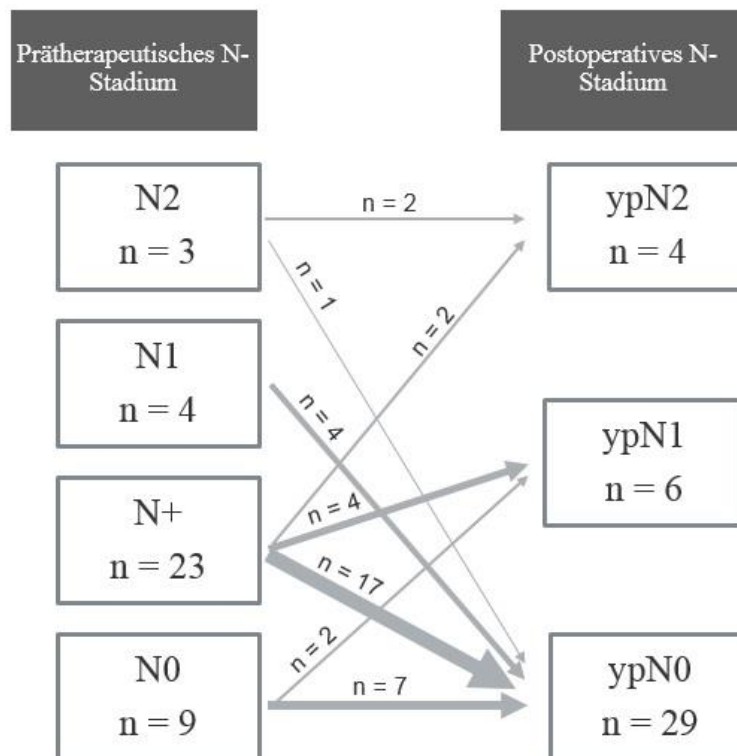


Abb. 17 N-Stadium prätherapeutisch und postoperativ

M-Stadium

Zwei Patienten (5%) hatten zum Zeitpunkt der Operation Metastasen entwickelt. Ein Patient zeigte in der präoperativen Bildgebung einen Progress pulmonaler Nodularitäten, welche sich schon im initialen Staging gezeigt hatten, jedoch nicht als Metastasen gewertet worden waren. Bei einem zweiten Patienten wurde intraoperativ eine hepatische Metastasierung festgestellt. Beide waren zusätzlich im fortgeschrittenen Lymphknotenstatus ypN2b, je mit einem ypT2- und ypT3-Primärtumorstadium.

UICC-Tumorstadium

In Abb. 18 werden die postoperativen UICC-Stadien dargestellt. 26 Patienten (67%) sind postoperativ in einem niedrigeren Tumorstadium, neun (23%) im gleichen Stadium und vier (10%) in einem höheren Stadium.

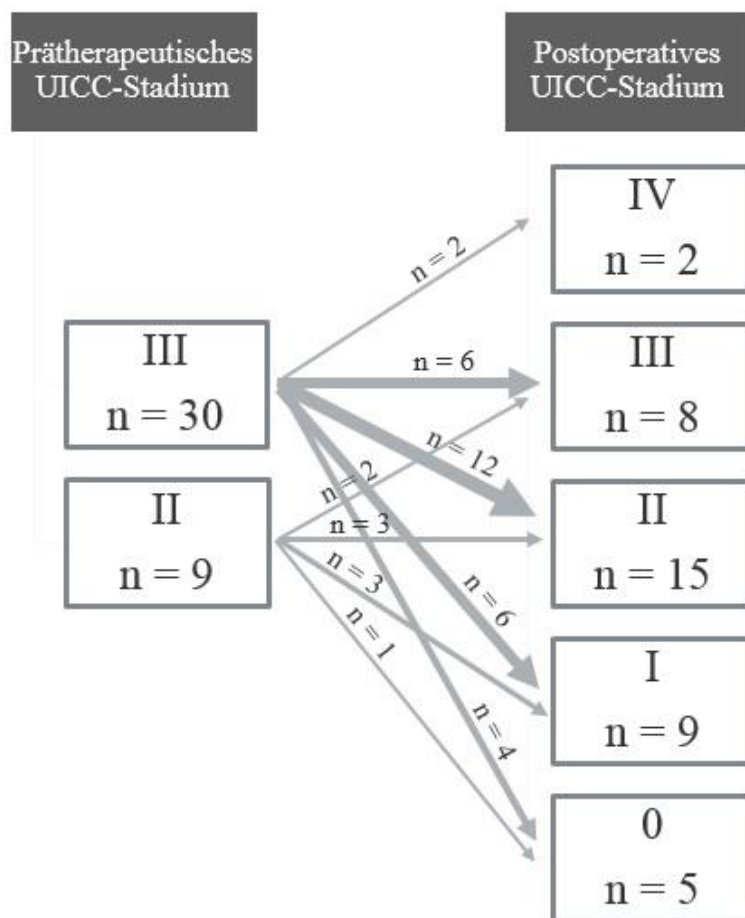


Abb. 18 UICC-Stadium prätherapeutisch und postoperativ

R-Status und TME-Qualität

Bei 38 Patienten (97%) wurde ein lokaler R0-Status erzielt. Lediglich ein Patient zeigte eine mikroskopische Infiltration des Tumors am Rand des Resektats. Tab. 21 zeigt die Ergebnisse der TME-Qualität insgesamt und in Abhängigkeit der Operationsart.

Tab. 21 Ergebnisse TME-Qualität			
TME-Qualität	insgesamt	AR (n = 26)	APR (n = 13)
Grad I (gut)	29 (74%)	22 (85%)	7 (54%)
Grad II (moderat)	5 (13%)	2 (8%)	3 (23%)
Grad III (schlecht)	5 (13%)	2 (8%)	3 (23%)

AR = Anteriore Rektumresektion, APR = Abdominoperineale Rektumexstirpation

3.3.4 Pathologische Komplettremission und Tumorregression

Fünf Patienten (13%) erzielten postoperativ eine pathologische Komplettremission (Tumorregressionsgrad IV nach Dworak).

Tab. 22 Charakteristika der Patienten, welche postoperativ eine pathologische Komplettremission aufzeigten	1	2	3	4	5
Alter	70	53	72	63	65
Initiales Staging	T3N+M0	T3N+M0	T3N0M0	T3N+M0	T3N+M0
Tumorlokalisation in cm ab ano	5–6	4–5	3	7,5	10
Radiochemotherapie planmäßig	ja	ja	ja	50,4 Gy, 1 Zy.5-FU	ja
HT-Applikationen	10	10	10	10	9
HT-Gerät	BSD2000 3D-MR	BSD2000 3D-MR	BSD2000 3D-MR	BSD2000 3D	BSD2000 3D
T90	38,7 °C	39,4 °C	39,5 °C	40,2 °C	39,4 °C
CEM43T90	1,89 min	4,8 min	5,52 min	14,31 min	4,03 min
OP-Art	AR	AR	AR	AR	AR

AR = Anteriore Rektumresektion, Zy = Zyklus

Weiterhin zeigten alle Tumoren histologische Veränderungen mit Zeichen der Regression im Sinne eines Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie. Abb. 19 stellt die Häufigkeit der jeweiligen Regressionsgrade dar.

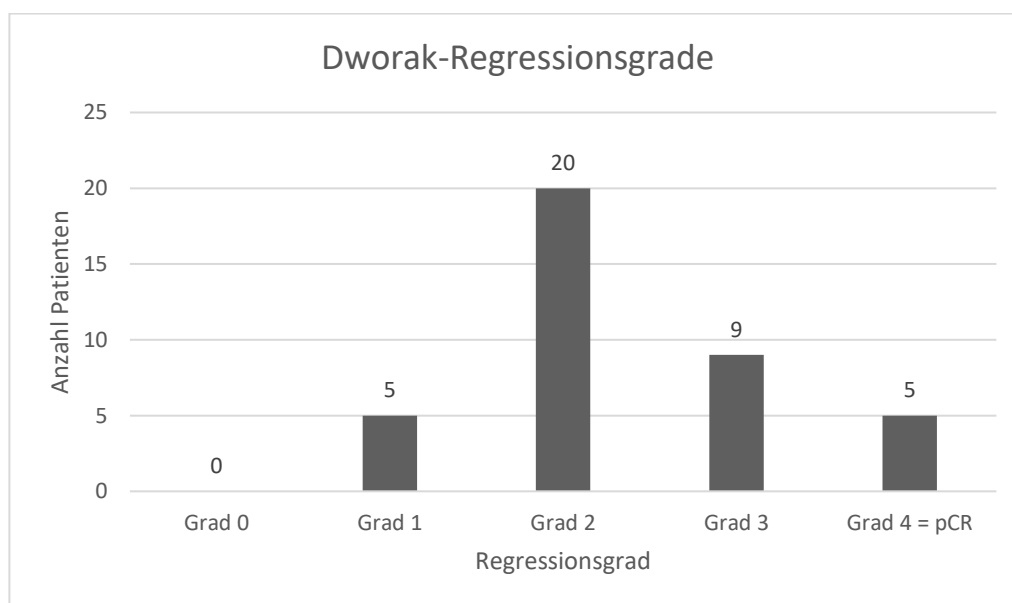


Abb. 19 Häufigkeiten der Regressionsgrade nach Dworak

Fasst man die Patienten mit Grad I- und II-Regressionen der Tumoren unter *schwache bis mittlere Regression* zusammen und solche mit Grad III und IV als *starke Regression*, ergeben sich zwei Subgruppen mit 25 Patienten (Grad I und II) und 14 Patienten (III und IV). Die Ergebnisse der Analyse möglicher klinischer Einflussfaktoren auf den Grad der Regression sind in Tab. 23 zusammen-

gefasst. Zur Untersuchung der Häufigkeitsverteilung auf Unterschiede wurden Chi-Quadrat-Tests bzw. bei einer erwarteten Zellohäufigkeit von unter fünf ein Exakter Test nach Fisher durchgeführt. Dabei zeigen sich das Geschlecht und die planmäßige Durchführung der Hyperthermie (mindestens 8 Behandlungen) als signifikante patienten- und therapiebezogene Parameter.

Tab. 23 Rate an Dworak-Regressionsgraden III/IV in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren				
		Regressions- grad III/IV		p-Wert
Gesamt		14 von 39	36%	
Tumorlokalisation	0–5 cm	4 von 15	27%	NS
	5,1–10 cm	10 von 24	42%	
Geschlecht	männlich	12 von 24	50%	0,02
	weiblich	2 von 15	13%	
Alter	< 63 Jahre	6 von 19	32%	NS
	≥ 63 Jahre	8 von 20	40%	
Initiales Tumorstadium	II	3 von 9	33%	NS
	III	11 von 30	37%	
Hyperthermie planmäßig	Ja	14 von 31	45%	0,03
	nein	0 von 8	0%	
Hyperthermiegerät	BSD2000/3D	9 von 17	53%	NS
	BSD2000/3D-MR	5 von 16	31%	
	beide	0 von 6	0%	

NS = nicht signifikant

Ebenfalls zeigen sich, wie in Tab. 24 ersichtlich, höhere Temperaturwerte bei Patienten mit ausgeprägter Tumorregression. Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der T_{mean} , T_{90} und T_{max} für die zwei Subgruppen auf Unterschiede getestet. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten p-Werte. Der Wert der kumulativen CEM43T90 wurde aufgrund der Abweichung von der Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test auf einen Unterschied der Regressionsgruppen geprüft. Hierbei ergab sich ein p-Wert von 0,02.

Die mediane Latenz der Operation, gemessen ab dem letzten Tag der Radiotherapie, betrug bei Patienten mit Grad I/II-Regressionen 47 Tage (Interquartilbereich 14 Tage) und bei denen mit Grad III/IV-Regressionen 44 Tage (Interquartilbereich 14 Tage).

Tab. 24 Temperaturwerte, gruppiert nach Grad der Tumorregression. Mittelwert und Standardabweichung für T_{mean} , T_{90} , T_{max} in °C. Median und Interquartilsbereich für die kumulative CEM43T90 in min			
	Dworak Grad I/II	Dworak Grad III/IV	p-Wert
T_{mean}	39,9 ± 0,7	40,3 ± 0,6	NS
T_{90}	39,3 ± 0,7	39,6 ± 0,5	NS
T_{max}	41,4 ± 0,8	41,9 ± 0,9	NS
CEM43T90	2,97 (4,15)	5,37 (10,38)	0,02

NS = nicht signifikant

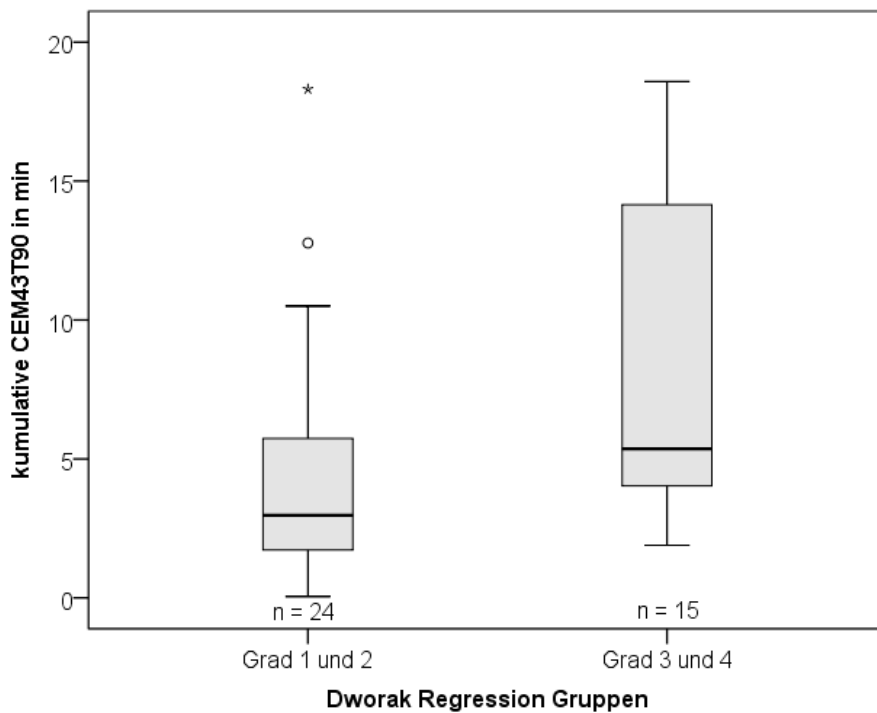


Abb. 20 Kumulierte CEM43T90-Werte der Patienten, gruppiert nach Regressionsgraden (n = Anzahl der Patienten der Subgruppe)
* p = 0,02

Diskussion

Die im vorherigen Kapitel genannten Ergebnisse der Machbarkeit, Toxizität und Wirksamkeit der Hyperthermie beim Rektumkarzinom sollen nun interpretiert, bewertet und in Zusammenschau mit vergleichbaren Daten der Literatur betrachtet werden.

4.1 Machbarkeit

4.1.1 Radiochemotherapie

Eine protokollgemäße Durchführung scheint wichtig für die niedrige Rate an Lokalrezidiven zu sein. Sauer et al. beispielsweise deuten die bessere Compliance als einen der Hauptgründe für das bessere Ergebnis der präoperativen gegenüber der postoperativen Radiochemotherapie [69]. Die leitliniengerechte Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom konnte gut durchgeführt werden. Besonders die Radiotherapie konnte in 97% der Patienten bis zur Zieldosis von 50,4 Gy appliziert werden. Im Studienprotokoll wird als Zielgröße eine Rate an protokollgemäßer Durchführung der Radiotherapie von 95% genannt, welche auch erreicht wurde. Der Wert liegt dabei in einer Größenordnung der CAO/AIO/ARO-94-Studie. Hier wurden im präoperativen Radiochemotherapie-Arm 92% der Patienten mit der empfohlenen Dosis von 50,4 Gy Radiotherapie behandelt [24]. In der EORTC 22921-Studie erreichten im Radiochemotherapie-Arm 95,5% der Patienten planmäßige 45 Gy, parallel zur 5-FU/Leucovorin-Chemotherapie [70]. Die Radiotherapie zeigte in der hier aufgeführten Arbeit also eine sehr gute Durchführbarkeit.

Die in der ersten und fünften Woche parallel zur Radiotherapie applizierte neo-adjuvante 5-FU-Chemotherapie wurde bei 90% der Patienten protokollgemäß durchgeführt. Auch diese Rate lag über der im Studienprotokoll festgelegten Zielgröße von mindestens 80% planmäßiger Durchführung und ist vergleichbar mit 89% im präoperativen Radiochemotherapie-Arm der CAO/AIO/ARO-94-Studie [24]. Sie ist damit als gut zu bewerten.

Insgesamt wurde die neoadjuvante Radiochemotherapie durch die parallel durchgeführte Hyperthermie nicht beeinträchtigt, sondern konnte leitliniengerecht mit guter Qualität durchgeführt werden.

Die adjuvante Chemotherapie wurde bei 62% der Patienten planmäßig durchgeführt. Generell ist die Durchführbarkeit der adjuvanten Chemotherapie schlechter als die der neoadjuvanten Therapie. Patienten zeigen eine niedrigere Compliance oder leiden unter postoperativen Komplikationen und Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie. So erhielten in der bereits erwähnten EORTC-Studie nur 42,9% der Patienten 95–105% der geplanten 5-FU-Dosis [23]. In der CAO/ARO/AIO-04-Studie erhielten immerhin 65% der Patienten im 5-FU-Radiochemotherapie-Arm die komplette Dosis in der vorgegebenen Anzahl an Zyklen, bei weiteren 12% waren Dosisreduktionen notwendig [28]. Die hier erzielten Ergebnisse der Interimsanalyse befinden sich also im Bereich anderer Studien. Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie ist umstritten. Wie einleitend erwähnt, deutet eine Metaanalyse prospektiver Daten auf keinen Überlebensvorteil durch die postoperative Chemotherapie, außer für Patienten mit Tumoren zwischen 10–15 cm ab ano, hin [30]. Eine gepoolte Analyse von Maas et al. kommt jedoch zu dem Schluss, dass Patienten mit residualem Tumor nach neoadjuvanter Therapie durch die Applikation einer adjuvanten Therapie profitieren [71]. Die adjuvante Therapie ist von hoher Relevanz, da weiterhin die Fernmetastasierung ein entscheidender Faktor des Langzeitüberlebens darstellt und der lokalen Therapie nicht zugänglich ist.

4.1.2 Hyperthermie

Für die Durchführbarkeit der Hyperthermie ist vor allem die erreichte Anzahl an Hyperthermiebehandlungen von Interesse. Laut Studienprotokoll sind zehn Applikationen pro Patient angestrebt, ein Erreichen von mindestens acht erfüllt die Bedingungen der planmäßigen Durchführbarkeit. Dies war bei 79% der Patienten der Fall. Vier der acht Patienten, die vor Erreichen von acht Applikationen eine weitere Hyperthermiebehandlung ablehnten, taten dies aufgrund von Nebenwirkungen, die nicht oder nicht direkt der Hyperthermie zugeordnet werden können.

Harnwegsinfekte könnten möglicherweise durch die therapiebedingt häufige Katheterisierung der Harnblase für die Hyperthermiebehandlung verursacht werden und die Durchführung beeinträchtigen. Des Weiteren spielen Klaustrophobie und hyperthermiebedingter Wärme- und Kreislaufstress bei subjektiver Verträglichkeit eine Rolle. Es zeigt sich, dass die Patientenmotivation und die Motivierung durch das behandelnde Team hier eine wichtige Rolle spielen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der retrospektiven Analyse Tübinger Patienten, bei der 21 von 61 Patienten die Hyperthermie-Therapie während der ersten drei Hyperthermiebehandlungen abbrachen, ergibt sich im Rahmen dieser Phase II-Studie eine gute Durchführbarkeit der Hyperthermie [59]. Auch in einer Studie aus den Niederlanden beendeten 41% der Patienten mit fortgeschrittenen Beckentumoren die geplante fünfmalige Hyperthermieapplikation vorzeitig. Auch wenn die objektive Toleranz gut war, könnte diese hohe Abbruchrate durch das Wissen der Patienten bedingt sein, dass es sich um eine noch in Erprobung befindende optionale Therapiemodalität handelt [45].

Eine als akzeptabel für die Durchführung einer Phase III-Studie angesehene Rate an protokollgemäßer Gesamtbehandlung, die mindestens acht Applikationen Hyperthermie und eine vollständige Radiochemotherapie voraussetzt, liegt laut Studienprotokoll bei mindestens 70%, während 85% als vielversprechend angesehen werden. In der Interimsanalyse ergibt sich eine protokollgemäße Gesamtbehandlung bei 29 Patienten (74%). Es bleibt festzuhalten, dass mit der momentanen Rate an protokollgemäßer Gesamtbehandlung eine Phase III-Studie durchführbar wäre.

Bei der Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die planmäßige Durchführbarkeit fällt das Geschlecht mit einem p-Wert von 0,04 auf. Es scheint also eine Assoziation zwischen diesen beiden Variablen zu geben. Worin diese begründet liegt, bleibt ungewiss. Diese Tatsache sollte bei den restlichen Probanden der Studie weiter beobachtet werden.

Die Standardisierung der Hyperthermietherapie im Rahmen dieser Studie führt zu guten Ergebnissen bezüglich der Einheitlichkeit der Therapiedauer bei nur sehr gering ausgeprägter Variabilität. Nur in Einzelfällen lag die mittlere

Behandlungszeit höher (Maximum 101 min) oder niedriger (Minimum 82,2 min). Dies war zum einen darin begründet, dass technische Probleme, wie ein geplatzter Wasserbolus oder ein defektes Mapping, die Wärmeapplikation verzögerten oder vorzeitig beendeten, und zum anderen, dass Patienten eine Applikation aufgrund von Grad III-Nebenwirkungen vorzeitig beendeten.

4.1.3 Thermometrie

Eine Temperaturmessung mit bis zu vier Temperatursonden während der Hyperthermiebehandlung konnte zufriedenstellend durchgeführt werden. Lediglich das Legen eines Blasenkatheters zur Messung der intravesikalen Temperatur stellte sich bei sechs männlichen Patienten als schwierig oder für den Patienten belastend heraus. Die maximalen Temperaturen im Normalgewebe, die 42 °C nicht überschreiten sollten, taten dies nur in wenigen Fällen. Durchschnittlich zeigten sich an der Rima ani die höchsten maximalen Temperaturen bei bis zu vier Sonden. Hier erreichten auch drei Patienten maximale Temperaturen über 44 °C. Dementsprechend ist an dieser Stelle die Gefahr der Entstehung von Hotspots hoch. Temperaturspitzen treten schnell auf und sind schwierig zu vermeiden. Um Verbrennungen zu verhindern, muss hier das Temperatur-Mapping genau überwacht werden, um gegebenenfalls schnell zu reagieren.

Die Temperaturen der tumorbezogenen Messsonde wurden in Form der verschiedenen Parameter dargestellt. Zur Einordnung der Effektivität der Therapie sind diese nun mit den Werten anderer Hyperthermiestudien zu vergleichen. Für die Vergleichbarkeit ist deren Vorgehen bei der Temperaturmessung wichtig. Die Berliner und die Italienische Studie zeigten dabei ein sehr ähnliches Vorgehen wie in dieser Arbeit. Entlang des Verlaufs eines rektalen Katheters wurden alle 5–10 min die Temperaturen der tumorbezogenen Messpunkte gemessen und T_{\max} und T90 (bzw. zusätzlich CEM43T90) berechnet [52, 57]. Bei den Patienten der retrospektiven Studie des Tübinger Kollektivs ging man gleich vor wie bei der jetzigen prospektiven Studie und ermittelte die T90 und CEM43T90 [59]. Kang et al. maßen bei 72 von 98 Patienten 1–9-mal

die intrarektale Temperatur. Da keine kontinuierliche Messung stattfand, konnten die Temperaturparameter nicht ausgewertet werden [58].

Die tumorbezogenen Messpunkte der Patienten in dieser Arbeit erreichten eine durchschnittliche Temperatur T_{mean} von $40,0\text{ °C}$. Keine der Vergleichsstudien geben Werte für T_{mean} an. Die durchschnittliche T_{90} beträgt $39,4\text{ °C} \pm \text{SD } 0,7\text{ °C}$. Die mittlere T_{90} der Berliner Phase II-Studie beträgt $40,2 \pm 1,2\text{ °C}$ und die der italienischen Studie $40,8\text{ °C}$ [52, 57]. Die Ergebnisse der medianen T_{90} der Tübinger retrospektiven Analyse liegen bei $39,3\text{ °C}$ [59]. Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen also weitgehend den Ergebnissen bei Tübinger Patienten in früheren Jahren, die Temperaturen liegen aber niedriger als in vergleichbaren Studien. Die T_{90} ist deswegen von besonderer Bedeutung, da sie die Temperatur in einem Großteil der tumorbezogenen Messpunkte einschließt und nicht wie T_{mean} oder T_{max} fälschlicherweise hohe Werte aufgrund einer inhomogenen Erwärmung des Tumors angibt. Unklar ist die genaue Vorgehensweise von Maluta et al. bei der Bestimmung der T_{90} [57]. Möglicherweise wurde dort nur eine bestimmte Länge der intraluminalen Messsonde ausgewertet, z. B. nur der Bereich des vermuteten Tumorkontakts. Das genaue Vorgehen ist hierbei nicht bekannt. Bei zumeist heterogener Temperaturverteilung im Rektum haben abweichende Vorgehensweisen Einfluss auf das Ergebnis der T_{90} und damit auf die Vergleichbarkeit zwischen den Studien. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die gesamte intraluminale Strecke der Messsonde zur Berechnung der Temperaturparameter verwendet.

Die maximal erreichte Temperatur der tumorbezogenen Messpunkte T_{max} ist bei den Patienten dieser Studie $41,6\text{ °C} \pm \text{SD } 0,8\text{ °C}$ und vergleichbar mit der T_{max} der Berliner Studie mit $41,4 \pm 0,6\text{ °C}$ und der italienischen Studie mit $41,6\text{ °C}$ [52, 57]. Fraglich ist allerdings, wie diese ermittelt wurden. Je nachdem, ob für den einzelnen Patienten der höchste oder der Mittelwert der maximalen Temperaturen aller Hyperthermieapplikationen verwendet wird, unterscheidet sich das Ergebnis. Für die T_{max} in dieser Arbeit wurde für jeden Patienten die maximal erreichte Temperatur während aller Applikationen verwendet. Gehen wir davon aus, dass auch bei den beiden anderen Studien so vorgegangen wurde, ist die T_{max} der hier vorliegenden Arbeit vergleichbar mit den anderen Studien.

Addiert man die CEM43T90-Werte der einzelnen Hyperthermieapplikationen jedes Patienten, ergibt sich eine mediane kumulierte CEM43T90 von 4,49 min mit einem Interquartil-bereich von 6,53 min. Die Berliner Studie erreichte hierfür einen höheren Wert von $7,7 \pm 5,6$ min bei einer durchschnittlichen Anzahl von 4,8 Hyperthermieapplikationen [52]. Aufgrund der höheren T90 der Patienten der Berliner Studie erzielten diese also trotz geringerer Anzahl an Hyperthermiebehandlungen höhere CEM43T90-Werte. In der retrospektiven Analyse Tübinger Patienten liegt der kumulierte CEM43T90-Wert bei 1,1 min bei einer medianen Anzahl von vier Hyperthermieapplikationen niedriger [59]. Inwieweit die Thermometriedaten zwischen unterschiedlichen Studien verglichen werden können, bleibt ungewiss, da sich vor allem durch die Definition der tumorbezogenen Messstrecke Unterschiede in den Werten ergeben können. Auffällig ist weiterhin die große Streuung der CEM43T90-Werte. Zum einen erzielen Patienten mit mehr Hyperthermieapplikationen folgerichtig meist höhere Werte, es gibt aber auch vereinzelt Patienten, die bis zu zehn Applikationen durchlaufen haben, aber aufgrund ihrer niedrigen T90 einen niedrigeren kumulierten CEM43T90-Wert erzielen als diejenigen mit wenigen Hyperthermiebehandlungen. Neben diesem zeigen auch die anderen erhobenen Temperaturparameter interindividuelle Schwankungen. Bei einigen Patienten scheint es Probleme beim Erreichen ausreichender Temperaturen zu geben. Es ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit der Hyperthermie bei niedrigen T90-Werten eingeschränkt ist.

Weiterhin finden sich, wie aus Tab. 18 ersichtlich, bei der Auswertung der Thermometriedaten signifikante Unterschiede ($p = 0,004$) bezüglich der T90 bei den zwei Altersgruppen der *< 63-Jährigen* und der *≥ 63-Jährigen*. So liegt die T90 der älteren Patienten im Durchschnitt um $0,6$ °C höher. Auch Rau et al. beobachteten höhere Temperaturen bei Patienten über 60 Jahren, obwohl diese mit niedrigerer Leistung behandelt wurden [52]. Die bessere Erwärmbarkeit könnte möglicherweise in einer schlechteren lokalen Perfusion bei zugrundeliegender Atherosklerose und veränderter Wärmeverteilung begründet liegen. Weitere signifikante Unterschiede in den erreichten Temperaturwerten zeigen sich bezüglich der Hyperthermiegeräte. Patienten, die am konven-

tionellen BSD2000/3D-Gerät mit den Applikatoren Sigma Eye und Sigma 60 behandelt wurden, erzielten bei niedrigeren Leistungspegeln im Durchschnitt eine um 1 °C höhere T90 ($p < 0,001$) (siehe Abb. 8). Dies liegt zum einen wohl in technischen Verschiedenheiten der Geräte und Applikatoren begründet. Zum anderen muss wahrscheinlich die Steuerung des neueren BSD2000/3D-MR-Geräts noch optimiert werden. Zusätzlich könnte das Alter hier einen Störfaktor darstellen, da der Anteil älterer Patienten am konventionellen BSD2000/3D-Gerät höher war (siehe Tab. 17) und diese, wie oben erwähnt, generell höhere Temperaturen erreichten. Die Kausalität der Unterschiede bleibt letztendlich also nicht endgültig geklärt. Abb. 9 deutet jedoch darauf hin, dass auch unabhängig vom Alter ein Temperaturunterschied der Geräte besteht, besonders bei älteren Patienten. Des Weiteren zeigt sich die Assoziation älterer Patienten mit höheren Temperaturen vor allem am konventionellen BSD2000/3D-Gerät, jedoch bei unterschiedlicher Größe der Subgruppen.

Wie Abb. 11 zeigt, korrelieren erwartungsmäßig die Werte für T_{max} und T90. Jedoch zeigt sich, dass die Werte der T90 um durchschnittlich 2,2 °C niedriger liegen als die T_{max} . Dies deutet darauf hin, dass sich die tumorbezogenen Messpunkte heterogen erwärmen und einige Stellen deutlich wärmer werden als andere. Diese Feststellung hebt die begrenzte Aussagekraft der Thermometrieparameter hervor, da diese sehr von der genauen Bestimmung der tumorbezogenen Messstrecke abhängig sind. Meist wird diese, wie in der hier vorliegenden Arbeit, der intraluminalen Strecke des Messkatheters gleichgesetzt. Schließt sie jedoch wärmere oder kältere Messpunkte ein, die nicht mit dem Tumor assoziiert sind, verfälscht dies die Aussagekraft der Parameter, wie beispielsweise bezüglich dem Ansprechen des Tumors. Als Ziel gilt eine möglichst homogene Erwärmung der tumorbezogenen Messpunkte.

4.2 Toxizität

4.2.1 Radiochemotherapie

Bei zehn Patienten (26%) entwickelten sich Grad III/IV-Akuttoxizitäten. Die CAO/ARO/AIO-94-Studie erzielte bei der Gruppe mit präoperativer Radiochemotherapie mit 27% Grad III/IV-Nebenwirkungen sehr ähnliche Ergebnisse

[24]. Im Detail betrafen die Toxizitäten in der vorliegenden Arbeit zu 13% die Haut, zu 10% den Darm und zu 3% das blutbildende System, während respektive in der Vergleichsstudie zu 11% die Haut, zu 12% der Darm und zu 6% das blutbildende System betroffen waren. Die leitliniengerechte neo-adjuvante Radiochemotherapie konnte im Rahmen dieser Studie also ohne erhöhte Toxizitäten durchgeführt werden. Die Hyperthermiebehandlung hat diese nicht negativ beeinflusst.

4.2.2 Hyperthermie

Da keine mit der Hyperthermiebehandlung direkt assoziierbare Grad III/IV-Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien an Haut und Abdomen auftraten, weist die Hyperthermie in dieser Studie eine gute Verträglichkeit auf. Lediglich die vom QMHT definierten Toxizitäten Hotspots, Bolusdruck und Klaustrophobie traten als Grad III/IV-Nebenwirkungen bei vier Patienten auf und führten bei zwei der Patienten zum Abbruch der Hyperthermiebehandlung. Geringgradige Toxizitäten traten bei einigen Patienten auf, sind jedoch als nicht schwerwiegend zu interpretieren, belasten den Patienten nicht wesentlich und konnten gut behoben werden. Neben subjektiver Belastung der Patienten hatten die Toxizitäten Einfluss auf die technische Steuerung der Hyperthermie und die erreichten Temperaturen. So wurden die Patienten mit Nebenwirkungen während der Hyperthermie, wie in Abb. 13 ersichtlich, mit niedrigeren mittleren Leistungspegeln therapiert. Dies ist wahrscheinlich durch ein zurückhaltendes Steuern der Leistung durch den behandelnden Kollegen zu erklären, der eine weitere Belastung durch höhere Temperaturen oder Hotspots und damit möglicherweise einhergehende schwerwiegendere Nebenwirkungen zu vermeiden versuchte. Ob dies tatsächlich mit niedrigeren Temperaturen im Zielgebiet und einem veränderten Therapieresultat einhergeht, bleibt offen, denn eine Korrelation zwischen den maximalen Temperaturen an den bis zu vier Sonden und dem Grad an eingetretenen Nebenwirkungen lässt sich, wie in Abb. 14a–d ersichtlich, nicht feststellen.

Die aktuelle Rate an Harnwegsinfekten ist mit 26% höher als in der retrospektiven Studie zur Hyperthermie beim Rektumkarzinom in Tübingen, in der 13%

der Patienten betroffen waren [59]. Die Rate an Harnwegsinfekten kann durch die wiederholte Katheterisierung der Harnblase bedingt sein und möglicherweise die Durchführbarkeit der Therapie gefährden. So schlossen nur sechs der zehn Patienten mit Harnwegsinfekt die Hyperthermie planmäßig ab. Allerdings lassen sich die Harnwegsinfekte nicht nur der Hyperthermie zuordnen. Auch eine alleinige Radiotherapie der Beckenregion geht mit einer höheren Rate einher [72]. Grundsätzlich verdeutlicht dies das Problem, dass die Nebenwirkungen nicht klar einer einzelnen Therapiemodalität zugeordnet werden können, da sie wahrscheinlich ebenso wie die Wirkungsweisen der Therapie interagieren.

4.3 Wirksamkeit

4.3.1 Chirurgie und Sphinktererhalt

Eine lokale R0-Rate von 97% ist als gutes operatives Ergebnis einzuschätzen. Bei 67% der Patienten war hierbei ein Schließmuskelerhalt möglich. Es bestätigte sich, dass naturgemäß viele der 0 bis 5 cm ab ano liegenden Tumoren nicht sphinktererhaltend operiert werden konnten. Die Lage des distalen Tumordes ist in dieser Studie wie in der Literatur der wichtigste Faktor, welcher die Rate an Sphinktererhalt beeinflusst [73]. Von Interesse ist weiterhin, ob Hyperthermie vermehrt sphinktererhaltende Operationen ermöglicht. In der CAO/ARO/AIO-94-Studie wurde durch alleinige präoperative Radiochemotherapie eine Rate an Schließmuskel erhaltenden Operationen von 69% erzielt. Hierbei lagen 39% weniger als 5 cm ab ano, 41% zwischen 5 und 10 cm ab ano und 12% mehr als 10 cm ab ano. Bei 9% ist die Lage des Tumors nicht angegeben. In der hier vorliegenden Arbeit lagen 38% der Tumoren 0–5 cm ab ano, 62% 5,1–10 cm ab ano und es gibt keine höher liegenden Tumoren. Sowohl die Rate der tiefen Tumoren als auch die Rate des Schließmuskelerhalts sind also in der aktuellen Arbeit sehr ähnlich wie bei alleiniger präoperativer Radiochemotherapie bei Sauer et al. [24]. Die EORTC 22921-Studie erzielte in der Gruppe mit präoperativer Radiochemotherapie einen Schließmuskelerhalt in 52,8% der Fälle, jedoch lagen hier auch 50% der Tumoren 0–5 cm ab ano [23]. Ähnlich erreichte die Berliner Studie mit trimodaler präoperativer Radiochemotherapie und Hyperthermie einen

Schließmuskelerhalt bei 51% der Patienten, aber auch hier lagen 48,6% der Tumoren 0–5 cm ab ano [51]. Auch wenn etwas weniger Tumoren der hier vorliegenden Arbeit zwischen 0–5 cm ab ano liegen, ist die höhere Rate an Schließmuskelerhalt von 67% als gut einzuschätzen. Sie liegt zudem im gleichen Bereich wie das Ergebnis der retrospektiven Arbeit aus Tübingen mit 66% und einem medianen Tumorabstand von 5,87 cm ab ano [59]. Nicht nur der Abstand des Tumors ab ano, sondern auch weitere Faktoren waren mit einer besseren Rate des Schließmuskelerhalts assoziiert. Einzig die planmäßige Hyperthermie zeigt jedoch mit einem p-Wert von 0,01 einen signifikanten Einfluss. Dabei scheint die Variable der planmäßigen Hyperthermie abhängig von der Tumorlokalisation zu sein und beeinflusst wahrscheinlich hierdurch den Sphinktererhalt. So liegen die Tumoren von Patienten ohne planmäßige Durchführung der Hyperthermie zu 63% zwischen 0–5 cm ab ano und haben deswegen eine schlechtere Rate des Sphinktererhaltes. Die Tumoren von Patienten mit planmäßiger Durchführung der Hyperthermie liegen nur zu 32% zwischen 0–5 cm ab ano und haben deswegen eine bessere Rate des Sphinktererhalt. Ob dies der einzige Grund ist oder möglicherweise die planmäßige Durchführbarkeit der Hyperthermie einen zusätzlichen Effekt auf den Sphinktererhalt über eine stärkere Tumorregression hat, lässt sich hier nicht abschließend klären. Schroeder et al. weisen in ihrer Veröffentlichung auf eine mögliche Verbesserung des Schließmuskelerhalts durch die zusätzliche Anwendung von Hyperthermie hin [59]. Dies könnte durch ein Downstaging des Tumors infolge einer intensivierten Lokalthherapie ermöglicht und in einer Phase III-Studie überprüft werden. Schließlich wäre ein Vergleich der Einschätzung des Chirurgen bezüglich des Schließmuskelerhalts vor der trimodalen Therapie und eine Wiedereinschätzung vor der Operation interessant, um zu zeigen, inwieweit die neoadjuvante Therapie Schließmuskel erhaltende Operationen ermöglicht, welche ursprünglich nicht machbar schienen.

4.3.2 Ergebnis nach neoadjuvanter trimodaler Therapie

Postoperatives Staging

Die Ergebnisse des postoperativen pathologischen Stagings zeigen ein deutliches Downstaging bezüglich T- und N-Stadium im Vergleich zum prä-

therapeutischen Staging, was aufgrund deren positiver Auswirkung auf die Prognose als sehr gut zu bewerten ist. Fünf Patienten (13%) zeigten eine komplette Remission, neun waren im UICC-Stadium I (23%), 15 (39%) im Stadium II, acht (12%) im Stadium III und zwei (5%) im Stadium IV. Die Patienten im präoperativen Arm der CAO/ARO/AIO 94-Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Operation zu 8% in Komplettremission, zu 25% im Stadium I, zu 29% im Stadium II, zu 25% im Stadium III und zu 6% im Stadium IV. Bei 6% fehlen die Angaben. Vergleicht man die Werte, befinden sich in der vorliegenden Arbeit mehr Patienten zum Zeitpunkt der Operation in niedrigen Tumorstadien und dies, obwohl prätherapeutisch mehr Patienten im Stadium III und weniger in Stadium II waren (77% im Stadium III und 23% im Stadium II, verglichen mit 54% im Stadium III, 41% im Stadium II und 5% ohne Angabe bei Sauer et. al.) [24]. Insgesamt war ein Großteil der Patienten in einem niedrigeren UICC-Tumorstadium als prätherapeutisch. Da das prätherapeutische Staging aber gewissen Ungenauigkeiten unterliegt, lässt sich nicht genau quantifizieren, welche Anteile auf die neoadjuvante Therapie und welche auf ein prätherapeutisches Overstaging zurückgehen. Sensitivität und Spezifität hängen dabei zum einen von den technischen Voraussetzungen der Geräte und der lokalen Expertise ab [4]. Während für die Differenzierung von T2- und T3-Tumoren die Endosonografie momentan die höchste Sensitivität aufweist, ist die MRT besonders zur Beurteilung der mesorektalen Faszie und deren Beziehung zum Tumor geeignet [4]. Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung ist aufgrund moderater Sensitivität (55–73%) und Spezifität (74–78%) der diagnostischen Verfahren deren prätherapeutische Aussagekraft vorsichtig zu interpretieren [4, 74]. Die Lymphknoten können nur anhand ihrer Größe und Form beurteilt werden, wobei einerseits reaktive Vergrößerungen auf dem Boden eines lokalen Entzündungsvorganges als falsch positiv gewertet werden könnten, andererseits bereits kleine Lymphknoten Metastasen enthalten können [4]. Ein präzises Staging regionärer Lymphknoten ist jedoch wegen des Einflusses auf Prognose und Therapie sehr wichtig. Schließlich geht der Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit einer Erhöhung des relativen Risikos therapieassoziierteter Akuttoxizitäten und chronischer anorektaler

Dysfunktion um 50% einher, sodass die Therapie präzise bei Patienten eingesetzt werden sollte, die aufgrund ihres Tumorstadiums einem erhöhten Lokalrezidivrisiko ausgesetzt sind [75].

Bei fünf Patienten (13%) waren bei der pathohistologischen Untersuchung keine vitalen Tumorzellen mehr auffindbar, es lag somit eine pathologische Komplettremission vor. Wie in Tab. 22 gezeigt, erhielten alle pCR-Patienten 9–10 Hyperthermieapplikationen und die geplante Dosis Radiotherapie. Drei wurden am BSD2000/3D-MR-Gerät und zwei am konventionellen BSD2000/3D-Gerät therapiert. Die Werte der T90 und kumulativen CEM43T90 zeigten keinen Trend zu höheren Temperaturen. Alle pCR-Patienten konnten Schließmuskel erhaltend operiert werden, obwohl zwei der Tumoren im unteren Drittel lagen (3 bzw. 4–5 cm ab ano). Der Literaturvergleich zeigt bei alleiniger neoadjuvanter Radiochemotherapie mit dem gleichen Therapieprotokoll eine pCR-Rate von 8% in der CAO/ARO/AIO-94-Studie [24]. In der EORTC-Studie wurde nach einem anderen Protokoll (Radiotherapie bis 45 Gy, Chemotherapie 350 mg/m²/d 5-FU + 20 mg/m²/d Leukovorin) eine pCR-Rate von 13,7% im präoperativen Radiochemotherapie-Arm festgestellt [25]. Mit zusätzlicher Hyperthermie wurde in der Berliner Studie (Radiotherapie bis 45 Gy, Chemotherapie 300–350 mg/m²/d 5-FU + 50 mg/d Leucovorin, eine Hyperthermie/Woche) eine pCR-Rate von 13,5% erzielt [51]. Die italienische Studie (Radiotherapie bis 50 Gy + 10 Gy Boost, Chemotherapie kontinuierlich 200 mg/m² 5-FU + 45 mg/m² Oxaliplatin Bolus wöchentlich, eine Hyperthermie/Woche) erzielte eine hohe pCR-Rate von 23,6%. In der retrospektiven Analyse aus Tübingen mit gleichem Radiochemotherapie-Protokoll wie in dieser prospektiven Studie (Radiotherapie bis 50,4 Gy, Chemotherapie 1000 mg/m² in der ersten und fünften Woche, Hyperthermie 1–2/Woche) lag die pCR-Rate in der Hyperthermiegruppe bei 16,4% [59]. Der aktuelle Wert der Interimsanalyse liegt mit 13% etwas unter diesem, ist aber höher als in der CAO/ARO/AIO-94-Studie mit dem gleichen Radiochemotherapie-Protokoll, aber ohne Hyperthermie, und ähnlich dem Wert der Berliner Studie. Möglicherweise kann die Wirksamkeit der Hyperthermie durch höhere Temperaturen weiter gesteigert werden, dies könnte jedoch auf Kosten der momentan sehr guten Verträglichkeit gehen.

Die Relevanz der pCR-Rate liegt unter anderem darin begründet, dass sie ein Indikator für eine bessere Prognose mit längerem krankheitsfreien Überleben für die Patienten zu sein scheint. Diesbezüglich lag lange eine unklare Datenlage vor. Allerdings konnte eine niederländische Metaanalyse individueller Patientendaten eine Hazard-Ratio von 0,54 (95% KI 0,40–0,73) hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens für Patienten zeigen, die eine pCR erreicht hatten, was bedeutet, dass die Patienten mit pCR eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines längeren krankheitsfreien Überlebens haben [8].

Auch der zeitliche Abstand der Operation von der neoadjuvanten Therapie scheint laut mehreren Studien Einfluss auf die pCR-Rate zu haben, welche bei größerem Intervall höher liegt [76]. In der hier vorliegenden Arbeit zeigt dieser zeitliche Abstand zwar eine gewisse Spannweite, es deutet sich aber kein Trend eines Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer pCR oder höhergradiger Regressionen bei größerem Intervall an. Eine Erhöhung der pCR-Rate und des krankheitsfreien Überlebens kann aber auch durch eine Intensivierung der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie erreicht werden. Neben der in dieser Arbeit zusätzlich eingesetzten Hyperthermiebehandlung ist die Verwendung neuer Chemotherapieprotokolle ein weiterer Weg. Vor allem die zusätzliche Verwendung von Oxaliplatin wurde in Phase II-Studien Erfolg versprechend getestet [77, 78]. Daraufhin wurden mehrere randomisierte Phase III-Studien gestartet. Die STAR 01-Studie zeigte bei Patienten, die zusätzlich zur Radiotherapie 5-FU und Oxaliplatin erhielten, eine erhöhte Rate Grad III/IV-Toxizitäten, ohne eine Verbesserung der pCR-Rate im Vergleich zur Standard 5-FU-Radiochemotherapie. Beide Gruppen erzielten eine pCR-Rate von 16% [27]. Auch die ACCORD-12-Studie zeigte keine signifikant verbesserte pCR-Rate durch die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin gegenüber alleiniger Capecitabin-Radiochemotherapie (19,2 bzw. 13,9%) und ebenso wenig eine verbesserte Lokalrezidiv- und Überlebensrate [26]. Demgegenüber lag die pCR-Rate in der CAO/ARO/AIO-04-Studie in der Gruppe mit zusätzlichem Oxaliplatin mit 17% höher als in der Vergleichsgruppe mit alleiniger 5-FU-Radiochemotherapie und einer Rate von 13% [28]. Es bleibt also offen, ob sich die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin in Zukunft etablieren wird. Eine Steigerung der

pCR-Rate scheint nicht nur aufgrund der guten prognostischen Eigenschaften geboten, sondern auch, weil sich daraus neue therapeutische Optionen ergeben könnten. Eine niederländische Kohortenstudie von Maas et al. führte bei Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne sichtbaren residualen Tumor in Bildgebung und Endoskopie (clinical complete reponse, cCR) eine strenge Wait-and-See-Strategie ohne Operation durch. Während des Follow-up wurden drei- bis sechsmonatlich bildgebende und endoskopische Kontrollen durchgeführt. Die Ergebnisse der Überlebensraten waren vielversprechend und vergleichbar mit der Kontrollgruppe, welche nach der Operation eine pCR aufzeigte [11]. Eine brasilianische Studie untersuchte ebenfalls die Watch-and-wait-Strategie bei 90 Patienten mit cCR. 31% der Patienten entwickelten frühe oder späte Lokalrezidive, wovon 93% noch operiert werden konnten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines regelmäßigen Follow-up, es wurden jedoch gute Langzeitergebnisse erzielt [79]. Eine Weiterentwicklung der vorliegenden Ansätze könnte also zu Therapiealternativen bei Patienten mit vollständigem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie führen, womit diesen perioperative Morbidität und Folgeschäden bei gleichzeitigem Organerhalt erspart blieben. Neben einem vollständigen Verzicht auf eine operative Therapie bietet eine starke Tumorregression bis hin zur pCR durch ein Downstaging zukünftig möglicherweise die Chance eines vermehrten Einsatzes lokaler Resektionsmethoden wie der Transanal Endoskopischen Mikrochirurgie (TEM) [17].

Tumorregression nach Dworak

Wie zu erwarten, zeigte der größere Anteil der Patienten postoperativ keine pCR. Jedoch sprachen auch diese Patienten mit zum Teil deutlichem Downstaging des Tumors auf die Therapie an. Dies ist deshalb relevant, weil das endgültige pathologische Stadium mehr als das prätherapeutische Stadium das Lokalrezidivrisiko bestimmt. Dieses beinhaltet nämlich zusätzlich das Ansprechen auf die Therapie, welches eben auch prognostische Aussagekraft besitzt [80]. So zeigte sich beispielsweise in einer Matched-Pair-Analyse zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom, dass ein niedrigeres histopathologisches Tumorstadium nach Downstaging durch die neoadjuvante

Therapie mit ähnlichen Langzeitergebnissen einhergeht wie die Kontrollgruppe mit postoperativer Radiochemotherapie und initial günstigerem Tumorstadium [81]. In einer Metaanalyse zeigt sich zudem eine deutliche Assoziation zwischen einer partiellen Tumorregression und einer besseren Rate an krankheitsfreiem Überleben [15]. Um das Ansprechen zu quantifizieren, gibt es unterschiedliche Methoden. Neben der Angabe des vitalen Tumoranteils in Prozent und dem Downstaging ist eine Möglichkeit der genaueren Aufschlüsselung des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie die Verwendung des Regressionsgrads nach Dworak, welcher in dieser Studie von allen Patienten erhoben wurde [67]. Dieser scheint mit dem krankheitsfreien Überleben zu korrelieren. So lag in der ACCORD 12-Studie die Drei-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne oder mit nur sehr geringer Regression im Mittel nur bei 48%, bei Patienten mit nur wenigen residualen Zellen bei 83% und bei Komplettremission bei 89% [26]. Auch Rödel et al. fanden in den Daten der CAO/ARO/AIO-94-Studie ein verbessertes krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit Regressionsgrad IV und II/III [82]. Interessanterweise scheint die lokale Tumorregression, ursprünglich zur Bewertung der Therapieeffizienz bezüglich des Primärtumors entstanden, wohl neben dem krankheitsfreien Überleben auch mit dem Risiko einer Fernmetastasierung assoziiert zu sein. Fokas et al. äußern sich hierzu, dass möglicherweise ein geringer Grad an Tumorregression im Sinne eines schlechten Ansprechens auf die lokale Therapie einen biologisch aggressiveren Phänotyp eines Tumors repräsentiert, welcher gleichzeitig eine höhere Neigung zur Metastasierung zeigt [16]. Dies würde den prognostischen Wert der Tumorregression unterstreichen. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei 14 Tumoren (36%) starke regressive Veränderungen vom Grad III und IV und bei 25 (64%) schwache bis mittlere Veränderungen vom Grad I und II. Die ACCORD 12-Studie zeigte bei 28,9% der Tumoren Komplettremissionen oder wenige residuale Zellen in der Gruppe mit Capecitabin-Chemotherapie und Radiotherapie, was den Dworak-Graden III und IV entspricht [83]. In der Gruppe mit Capecitabin plus Oxaliplatin und Radiotherapie war dies bei 39,4% der Fall. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit ähneln mit 36% eher der Gruppe mit intensiverter Radiochemotherapie

und sind als gut zu werten. In der STAR01-Studie zeigten 56% der Tumoren der Gruppe mit einer 5-FU-Radiochemotherapie Grad III- und IV-Regressionen [27]. Dieser Anteil ist als sehr hoch zu werten und der Wert der hier vorliegenden Arbeit liegt deutlich niedriger. Fraglich ist jedoch, ob möglicherweise andere Kriterien zur Differenzierung zwischen Grad II und III verwendet wurden. Die Ergebnisse der CAO/ARO/AIO 04-Studie liegen bei 44% Grad III- und IV-Regressionen in der 5-FU plus Oxaliplatin-Radiochemotherapiegruppe und 39% Grad III und IV in der alleinigen 5-FU-Radiochemotherapiegruppe und damit etwas höher als in dieser Interimsanalyse [31]. Insgesamt liegen die Ergebnisse der Tumorregression also im Rahmen aktuell durchgeführter Phase III-Studien.

Auffällig war im Rahmen der Datenanalyse, dass vor allem das Geschlecht mit dem Anteil an Grad III/IV-Regressionen korrelierte. Bei männlichen Patienten lag der Anteil an Grad III/IV-Regressionen bei 50%, bei weiblichen nur bei 13% ($p = 0,02$). Außerdem zeigten von den Tumoren der Patienten mit planmäßiger Hyperthermie 45% Grad III/IV-Regressionen. Bei den Patienten mit vorzeitigem Abbrechen der Hyperthermie war dies bei keinem der Fall ($p = 0,03$). Welcher dieser beiden Faktoren ursächlich für die Unterschiede der Regressionsgrade ist bzw. ob einer der beiden einen Confounder darstellt, lässt sich nicht bestimmen, da männliche Patienten auch deutlich häufiger eine planmäßige Durchführung der Hyperthermie zeigten. Dieses Ergebnis könnte jedoch darauf hinweisen, dass eine Durchführung von 8–10 Applikationen Hyperthermie zu einem besseren Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie führt. Bereits Schroeder et al. wiesen in ihrer Arbeit auf eine höhere pCR-Rate bei Patienten mit mehr Hyperthermiebehandlungen hin [59]. Ob dies im vorliegenden Fall durch eine bessere Wirkung der Hyperthermie durch wiederholte Anwendung oder aber durch unterschiedliche Tumor- und Patientencharakteristika bedingt ist, bleibt vorerst offen.

Zusammenhang zwischen Tumorregression und Hyperthermie

Es zeigt sich weiterhin in den Ergebnissen, dass die Patienten mit Grad III/IV-Regressionen der Tumoren höhere Temperaturwerte der Hyperthermie aufweisen. Vor allem der CEM43T90-Wert deutete mit einem p-Wert von 0,02

einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen an. Dies führt zu dem Schluss, dass möglicherweise eine bessere Tumorregression durch höhere Temperaturen während der Hyperthermie ausgelöst werden könnte, was durch die theoretischen Grundlagen der Hyperthermie und deren Effekte bezüglich Zytotoxizität, Radiosensitivierung, Chemosensitivierung und Immunmodulation durchaus als möglich erscheint. Eine positive Korrelation zwischen Höhe der Temperaturparameter und dem Ansprechen des Tumors wurde in verschiedenen Studien bestätigt. Die Auswahl des Parameters und die Stärke der Korrelation unterschieden sich jedoch dabei. Bei oberflächlichen Brustkrebsrezidiven wurde ein Zusammenhang zwischen Parametern, die das untere Ende der Temperaturverteilung beschreiben, und einer Komplettremission sowie dem Langzeitergebnis gefunden [55]. In einer weiteren Studie zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Ansprechen oberflächlicher Malignome und deren kumulativen Behandlungsdauer bei einer $T_{90} \geq 40 \text{ °C}$ [53]. Ähnlich wurde bei einer Studie zur Hyperthermie bei metastasierten zervikalen Lymphknoten verfahren, wo sowohl die T_{90} als auch die $CEM_{43T_{90}}$ und die kumulativen Minuten der T_{90} über $40,5 \text{ °C}$ mit dem Ansprechen des Tumors korrelierten [56]. Eine niederländische Studie zum fortgeschrittenen Zervixkarzinom zeigte in der multivariaten Analyse u. a. einen Einfluss der $CEM_{43T_{90}}$ auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben der Patientinnen [84]. In der Berliner Studie zur trimodalen Therapie des Rektumkarzinoms wiederum konnte eine Korrelation zwischen der T_{90} und dem Ansprechen des Tumors gezeigt werden [52]. Währenddessen wurde in der retrospektiven Analyse zur Hyperthermie beim Rektumkarzinom in Tübingen kein signifikanter Einfluss von T_{90} und $CEM_{43T_{90}}$ auf die Verteilung der Regressionsgrade gefunden [59]. Letztendlich verdeutlicht dies, dass es derzeit unterschiedliche Parameter gibt, welche versuchen, die applizierte Dosis an Wärmeenergie und deren Verteilung im Gewebe zuverlässig zu messen und mit dem Effekt der Therapie zu korrelieren. Dies ist auch essenziell, um eine Zielgröße der Hyperthermie festzulegen, bei welcher die Therapie einen gewünschten Effekt zeigt und um die Therapie entlang dieser Zielgröße zu steuern. So verfolgten Maguire et al. den Ansatz, dass sie für Patienten mit einem Weichteilsarkom nach der

initialen Hyperthermieapplikation den CEM43T90-Wert bestimmten [85]. Tumoren von Patienten, deren Wert über 0,5 min lag, wurden als gut erwärmbar klassifiziert und weiter mit Hyperthermie behandelt. So sollten nur Patienten, die von der Therapie zu nutzen schienen, behandelt und dadurch eine höhere pCR-Rate von 75% erzielt werden. Das Studienziel wurde mit einer pCR-Rate von 55% nicht erreicht. Trotzdem ist der Ansatz interessant, nach Unterschieden der Patienten bezüglich der Temperaturentwicklung während der Hyperthermie zu suchen und dementsprechend Therapieentscheidungen zu treffen. Sollte die Theorie korrekt sein, dass mit höheren Temperaturen im Tumor der Effekt der Hyperthermie steigt, scheint das Ziel gerechtfertigt, möglichst hohe Temperaturen anzustreben. Auf all dies gibt es Hinweise, die aber von weiteren Studien bestätigt werden müssen. Schließlich soll daran erinnert werden, dass die tumorbezogenen Messpunkte in dieser Arbeit als jene entlang der intraluminalen Strecke der rektalen Messsonde definiert wurden. Idealerweise stellen sie die tatsächliche Temperatur des Tumors gut dar, können sich aber auch von dieser unterscheiden, wenn Fehler während der Bestimmung der intraluminalen Strecke oder der Lage des Messkatheters gemacht werden. In diesem Falle wird ein möglicher Effekt der Temperatur auf das Ansprechen des Tumors verschleiert. Die intraluminale Temperaturmessung hat die invasive intratumorale Temperaturmessung jedoch weitgehend ersetzt, da sie zum einen leichter durchführbar ist und deswegen eine bessere Akzeptanz bei Patienten und Ärzten zeigt, und zum anderen weitreichendere Informationen zum umliegenden Gewebe bietet [86].

4.4 Schlussfolgerung

Die vorläufige Zwischenauswertung zeigt eine gute Machbarkeit der neo-adjuvanten trimodalen Therapie, wobei die studienbedingte Hyperthermie bei keinem Patienten die Durchführung der leitliniengerechten Radiochemotherapie beeinträchtigte. Die adjuvante Chemotherapie zeigte bei der momentanen Patientenanzahl mit 55% planmäßiger Durchführung eine niedrige Rate. Die Hyperthermie und Thermometrie konnten standardisiert durchgeführt werden. Dabei erreichte Temperaturen unterschieden sich bezüglich des verwendeten Hyperthermiegeräts und des Alters der Patienten und liegen teilweise etwas

niedriger als in anderen Phase II-Studien. Es zeigten sich nur bei vier Patienten (10%) Grad III/IV-Nebenwirkungen der Hyperthermie nach QMHT-Kriterien [61]. Die Therapie kann also als gut verträglich bezeichnet werden und es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Maximaltemperaturen und dem Auftreten von Toxizitäten, jedoch wurde dann durchschnittlich mit niedrigeren Leistungspegeln therapiert. Die Toxizität der Radiochemotherapie war mit 26% Grad III/IV-Nebenwirkungen vergleichbar mit derer anderer Studien. Harnwegsinfekte traten bei 26% der Patienten auf. Eine Verbesserung dieser Rate ist anzustreben, da sie die Durchführbarkeit der Therapie wahrscheinlich behindert und die Patienten belastet. Eine eindeutige kausale Zuordnung zur Hyperthermiebehandlung ist jedoch nicht möglich.

Alle 39 Patienten konnten operiert werden und ein Schließmuskelerhalt war bei 67% der Patienten möglich. Die Rate an pathologischen Komplettremissionen beträgt in der Zwischenauswertung 13%. Sie ist der primäre Endpunkt der Studie und von besonderer Bedeutung, da sie mit einem besseren Langzeitergebnis assoziiert ist und möglicherweise in Zukunft weitere Therapieoptionen eröffnet, wie z. B. den Verzicht auf einen chirurgischen Eingriff oder den Einsatz lokaler Resektionsmethoden bei vollständiger Regression des Tumors [8, 11, 17]. Die aktuelle Rate liegt dabei vergleichbar hoch wie in einer ähnlich durchgeführten Studie zur Hyperthermie beim Rektumkarzinom [51] und in den Kontrollgruppen aktueller Phase III-Studien zur Radiochemotherapie mit/ohne Oxaliplatin [28, 83].

Wenn auch ohne Komplettremission, so sprach doch ein Großteil der Patienten auf die neoadjuvante Therapie an. Dies zeigt sich besonders an einem eindeutigen Downstaging zum Zeitpunkt des endgültigen pathologischen Stagings. Der tatsächliche Effekt der neoadjuvanten Therapie zeigt sich daran, dass mikroskopisch alle Tumoren Regressionen eines bestimmten Grades aufzeigen. Die bisherigen Daten geben Hinweise darauf, dass Patienten von der 8–10-maligen Anwendung der Hyperthermie durch eine bessere Tumorregression und eine höhere Rate an Sphinktererhalt aufgrund einer wiederholten Erwärmung profitieren. Dies würde dafür sprechen, dass die wiederholte Anwendung der Hyperthermie therapeutisch relevant ist. Es könnte sich hierbei

aber auch nur um einen Confounder handeln. Weiterhin zeigen auch in dieser Arbeit Patienten mit Grad III/IV-Tumoren höhere Temperaturwerte für T_{90} , T_{mean} , T_{max} und CEM_{43T90} . Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis jedoch nur für den kumulativen CEM_{43T90} -Wert. Welcher Wert am besten mit einem guten therapeutischen Ergebnis einhergeht, sollte weiterhin untersucht werden, da dieser dann als Zielgröße für die Therapie verwendet werden kann. Bestätigt sich nach wie vor der Zusammenhang zwischen der Höhe der Temperaturparameter und dem Ansprechen des Tumors, sollten folglich höhere Temperaturen bei den Patienten angestrebt werden, um die Effektivität der Therapie zu erhöhen. Hierbei muss jedoch die therapeutische Breite beachtet werden.

Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit widmet sich dem Thema der regionalen Tiefenhyperthermie im Kontext der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Ziele aktueller Bemühungen in der Therapieoptimierung beim Rektumkarzinom sind besonders eine weitere Senkung des Lokalrezidivrisikos sowie höhere Raten pathologischer Komplettremissionen im Sinne eines frühen und prognostisch relevanten Parameters der Therapiewirksamkeit und als möglicher Ansatzpunkt für zukünftige sphinkter- und organerhaltende Strategien. Hier bietet sich die Hyperthermie als zusätzliche Therapiemodalität zur neoadjuvanten Radiochemotherapie an.

Eine Zwischenauswertung der prospektiven Phase II-Studie HT01 der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen soll neben ersten Analysen zu Machbarkeit, Toxizität und Wirksamkeit der Hyperthermie vor allem Zusammenhänge zwischen thermometrischen Daten und dem Therapieansprechen untersuchen. In diesem Rahmen wurden 39 Patienten mit einem Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III, welches höchstens 10 cm ab ano beginnt, parallel zur neoadjuvanten Radiotherapie bis 50,4 Gy und einer 5-Fluoruracil-Chemotherapie (1000 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion in der 1. und 5. Behandlungswoche über jeweils fünf Tage) bis zu einem Maximum von zehn Sitzungen mit regionaler Tiefenhyperthermie behandelt. Dies erfolgte an den Geräten BSD2000/3D und BSD2000/3D-MR (Firma BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, USA) mit einer Behandlungszeit von 90 min pro Sitzung. Hierbei wurde eine Thermometrie entlang intraluminaler Temperatursonden in Rektum, Blase, Vagina und Rima ani durchgeführt. Nach operativer Entfernung des tumortragenden Darmabschnittes mittels totaler mesorektaler Exzision erfolgten eine pathologische Untersuchung des Präparats und ein erneutes lokales Staging sowie eine adjuvante 5-FU-basierte Chemotherapie. Als primärer Endpunkt der Phase II-Studie wurde die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) bestimmt. Sekundäre Endpunkte sind die Anzahl der Hyperthermieapplikationen pro Patient und die Rate akuter Toxizitäten. Die Therapie zeigte eine gute Durchführbarkeit mit 74% der Patienten, welche eine protokollgemäße Gesamtbehandlung erhielten. 79% durch-

liefen die planmäßige Anzahl von 8–10 Hyperthermiebehandlungen. Der Mittelwert der T90 aller Patienten lag bei 39,4 °C. Bei 26% der Patienten entwickelten sich Grad III/IV-Akuttoxizitäten der Haut oder des Darms und bei 10% hyperthermie-spezifische Nebenwirkungen vom Grad III/IV im Sinne einer lokalen Überwärmung oder Klaustrophobie. Des Weiteren trat bei 26% ein Harnwegsinfekt mit Keimnachweis auf. Eine Schließmuskel erhaltende Operation war bei 67% der Patienten möglich. Die pCR-Rate zum Zeitpunkt der Interimsanalyse betrug 13%. 64% der Patienten wiesen Tumorregressionen vom Grad I und II auf, 36% vom Grad III und IV. Patienten mit höhergradigen Regressionen wiesen auch höhere Thermometrie-Werte auf. 51% der Tumoren zeigten postoperativ ein niedrigeres T-Stadium, 56% ein niedrigeres N-Stadium als prätherapeutisch.

Es wurde eine gute Rate an planmäßiger Durchführbarkeit erzielt bei insgesamt guter Verträglichkeit. Als Ergebnis zeigte sich ein deutliches Downstaging der Tumorstadien. Die Auswertung der Thermometriedaten weist auf einen Einfluss der Temperaturhöhe sowie der Anzahl an Hyperthermiebehandlungen auf die Tumorregression hin. Besonders die CEM43T90 scheint dabei eine Assoziation mit höheren Regressionsgraden aufzuweisen. Endgültige Schlussfolgerungen zu den primären und sekundären Endpunkten sind erst nach Abschluss der Studie möglich.

Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9 ed. 2013, Berlin: Robert-Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
2. Böcker, W., *Pathologie*. 2012, Elsevier: München. p. 612-613.
3. Weitz, J., et al., *Colorectal cancer*. *Lancet*, 2005. 365(9454): p. 153-65.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, and AWMF. *S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, Registrierungsnummer: 021-0070L*. 2013; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
5. Siewert, J., R. Rothmund, and V. Schumpelick, *Rektumkarzinom*, in *Praxis der Viszeralchirurgie*. 2006, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 715-716.
6. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7 ed. 2010, Weinheim: UICC + John Wiley & sons, Ltd.
7. van Gijn, W., et al., *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial*. *Lancet Oncol*, 2011. 12(6): p. 575-82.
8. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. *Lancet Oncol*, 2010. 11(9): p. 835-44.
9. Martin, S.T., H.M. Heneghan, and D.C. Winter, *Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer*. *Br J Surg*, 2012. 99(7): p. 918-28.
10. Capirci, C., et al., *Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72(1): p. 99-107.
11. Maas, M., et al., *Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(35): p. 4633-40.
12. Renehan, A.G., et al., *Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis*. *Lancet Oncol*, 2016. 17(2): p. 174-83.
13. Appelt, A.L., et al., *High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study*. *Lancet Oncol*, 2015. 16(8): p. 919-27.
14. Smith, F.M., et al., *Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model*. *Dis Colon Rectum*, 2015. 58(2): p. 159-71.
15. Lee, Y.C., C.C. Hsieh, and J.P. Chuang, *Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis*. *Dis Colon Rectum*, 2013. 56(9): p. 1093-101.
16. Fokas, E., et al., *Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial*. *J Clin Oncol*, 2014. 32(15): p. 1554-62.
17. Smith, F.M., D. Waldron, and D.C. Winter, *Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy*. *Br J Surg*, 2010. 97(12): p. 1752-64.
18. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* *Br J Surg*, 1982. 69(10): p. 613-6.
19. Quirke, P., *Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough*. *Lancet Oncol*, 2003. 4(11): p. 695-702.

20. Quirke, P., et al., *Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial*. *Lancet*, 2009. 373(9666): p. 821-8.
21. Camma, C., et al., *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis*. *JAMA*, 2000. 284(8): p. 1008-15.
22. Colorectal Cancer Collaborative, G., *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials*. *Lancet*, 2001. 358(9290): p. 1291-304.
23. Bosset, J.F., et al., *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2006. 355(11): p. 1114-23.
24. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
25. Bosset, J.F., et al., *Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5620-7.
26. Gerard, J.P., et al., *Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. 30(36): p. 4558-65.
27. Aschele, C., et al., *Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(20): p. 2773-80.
28. Rödel, C., et al., *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*, 2012. 13(7): p. 679-687.
29. Bosset, J.F., et al., *Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study*. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 184-90.
30. Breugom, A.J., et al., *Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 200-7.
31. Rodel, C., et al., *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*. *Lancet Oncol*, 2012. 13(7): p. 679-87.
32. Gunderson, L.L., et al., *Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1785-96.
33. van der Zee, J., *Heating the patient: a promising approach?* *Annals of Oncology*, 2002. 13(8): p. 1173-1184.
34. Wust, P., et al., *Hyperthermia in combined treatment of cancer*. *Lancet Oncol*, 2002. 3(8): p. 487-97.
35. Kampinga, H.H. and E. Dikomey, *Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance*. *Int J Radiat Biol*, 2001. 77(4): p. 399-408.
36. Song, C.W., et al., *Improvement of tumor oxygenation status by mild temperature hyperthermia alone or in combination with carbogen*. *Semin Oncol*, 1997. 24(6): p. 626-32.
37. Kido, Y., et al., *Increased cytotoxicity of low-dose, long-duration exposure to 5-fluorouracil of V-79 cells with hyperthermia*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1991. 28(4): p. 251-4.
38. Issels, R.D., *Hyperthermia adds to chemotherapy*. *Eur J Cancer*, 2008. 44(17): p. 2546-54.

39. Frey, B., et al., *Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system*. *Int J Hyperthermia*, 2012. 28(6): p. 528-42.
40. Valdagni, R., M. Amichetti, and G. Pani, *Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 15(1): p. 13-24.
41. Sugimachi, K., et al., *Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus--a prospective randomized trial*. *Int J Hyperthermia*, 1992. 8(3): p. 289-95.
42. Overgaard, J., et al., *Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma*. *European Society for Hyperthermic Oncology*. *Lancet*, 1995. 345(8949): p. 540-3.
43. Vernon, C.C., et al., *Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials*. *International Collaborative Hyperthermia Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 35(4): p. 731-44.
44. Sneed, P.K., et al., *Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 40(2): p. 287-95.
45. van der Zee, J., et al., *Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial*. *The Lancet*, 2000. 355(9210): p. 1119-1125.
46. Colombo, R., et al., *Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2003. 21(23): p. 4270-6.
47. Jones, E.L., et al., *Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(13): p. 3079-85.
48. Franckena, M., et al., *Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(4): p. 1176-82.
49. Issels, R.D., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study*. *Lancet Oncol*, 2010. 11(6): p. 561-70.
50. De Haas-Kock, D.F., et al., *Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD006269.
51. Rau, B., et al., *Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial*. *Ann Surg*, 1998. 227(3): p. 380-9.
52. Rau, B., et al., *Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(2): p. 381-91.
53. Leopold, K.A., et al., *Cumulative minutes with T90 greater than Tempindex is predictive of response of superficial malignancies to hyperthermia and radiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 25(5): p. 841-7.
54. Dinges, S., et al., *Combined treatment of inoperable carcinomas of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia. Results of a phase II trial*. *Strahlenther Onkol*, 1998. 174(10): p. 517-21.
55. Sherar, M., et al., *Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 371-80.

56. Wust, P., et al., *Local hyperthermia of N2/N3 cervical lymph node metastases: correlation of technical/thermal parameters and response*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34(3): p. 635-46.
57. Maluta, S., et al., *Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemoradiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum*. Int J Hyperthermia, 2010. 26(2): p. 108-17.
58. Kang, M.K., M.S. Kim, and J.H. Kim, *Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy*. Int J Hyperthermia, 2011. 27(5): p. 482-90.
59. Schroeder, C., et al., *Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone*. Int J Hyperthermia, 2012. 28(8): p. 707-14.
60. Gani, C., et al., *Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer*. Int J Hyperthermia, 2016: p. 1-6.
61. Bruggmoser, G., et al., *Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: quality management in regional deep hyperthermia*. Strahlenther Onkol, 2012. 188 Suppl 2: p. 198-211.
62. Fatehi, D., et al., *RHyThM, a tool for analysis of PDOS formatted hyperthermia treatment data generated by the BSD2000/3D system*. Int J Hyperthermia, 2006. 22(2): p. 173-84.
63. Sapareto, S.A. and W.C. Dewey, *Thermal dose determination in cancer therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984. 10(6): p. 787-800.
64. Oleson, J.R., et al., *Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. 25(2): p. 289-97.
65. NCI, *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03*. NIH publication # 09-7473, 2010.
66. Leite, J.S., et al., *Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer*. Colorectal Dis, 2011. 13(4): p. 381-6.
67. Dworak, O., L. Keilholz, and A. Hoffmann, *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy*. Int J Colorectal Dis, 1997. 12(1): p. 19-23.
68. A'Hern, R.P., *Sample size tables for exact single-stage phase II designs*. Stat Med, 2001. 20(6): p. 859-66.
69. Sauer, R., et al., *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, 2012. 30(16): p. 1926-33.
70. Bosset, J.F., et al., *Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance*. European Journal of Cancer, 2004. 40(2): p. 219-224.
71. Maas, M., et al., *Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients*. Int J Cancer, 2015. 137(1): p. 212-20.
72. Bialas, I., et al., *A prospective study of urinary tract infection during pelvic radiotherapy*. Radiother Oncol, 1989. 16(4): p. 305-9.
73. Howard, J.H., et al., *Prognostic factors and preoperative radiation therapy associated with sphincter preservation in patients with resectable rectal cancer*. Am J Surg, 2008. 195(2): p. 239-43.

74. Puli, S.R., et al., *Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review*. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(5): p. 1255-65.
75. Fleming, F.J., L. Pahlman, and J.R. Monson, *Neoadjuvant therapy in rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54(7): p. 901-12.
76. Tulchinsky, H., et al., *An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(10): p. 2661-7.
77. Aschele, C., et al., *A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer*. *Ann Oncol*, 2005. 16(7): p. 1140-6.
78. Cancer, et al., *Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(16): p. 2557-62.
79. Habr-Gama, A., et al., *Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88(4): p. 822-8.
80. Quah, H.M., et al., *Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation*. *Cancer*, 2008. 113(1): p. 57-64.
81. Schiffmann, L., et al., *Prognosis of rectal cancer patients improves with downstaging by intensified neoadjuvant radiochemotherapy - a matched pair analysis*. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 388.
82. Rodel, C., et al., *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8688-96.
83. Gerard, J.P., et al., *Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(10): p. 1638-44.
84. Franckena, M., et al., *Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia*. *Eur J Cancer*, 2009. 45(11): p. 1969-78.
85. Maguire, P.D., et al., *A phase II trial testing the thermal dose parameter CEM43 degrees T90 as a predictor of response in soft tissue sarcomas treated with pre-operative thermoradiotherapy*. *Int J Hyperthermia*, 2001. 17(4): p. 283-90.
86. Wust, P., et al., *Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches*. *Int J Hyperthermia*, 2006. 22(3): p. 255-62.

Tabellenverzeichnis

	Seite	
Tab. 1	Studien zur Hyperthermie in der Onkologie	9
Tab. 2	Ein- und Ausschlusskriterien der UKT-HT01-Studie	13
Tab. 3	Initialer Status der Patienten	15
Tab. 4	Temperaturparameter der tumorbezogenen Messpunkte während der therapeutischen Zeit	20
Tab. 5	Toxizitäten der Radiochemotherapie nach CTCAE v4.03	21
Tab. 6	Klassifikation der unerwünschten Ereignisse Hautschmerzen und abdominale Schmerzen nach CTCAE v4.03	22
Tab. 7	Klassifikation der unerwünschten Ereignisse Hot Spots/Wärmestau, Bolusdruck und Klaustrophobie nach den Kriterien des QMHT	22
Tab. 8	Qualität des TME-Präparats bei anteriorer Rektumresektion	22
Tab. 9	Qualität des TME-Präparats bei Rektumexstirpation	23
Tab. 10	Lokale Residualtumor-Klassifikation	23
Tab. 11	Tumorregressionsgrade nach Dworak	23
Tab. 12	Gründe für die vorzeitige Beendigung der Hyperthermiebehandlung und Anzahl der betroffenen Patienten	25
Tab. 13	Verteilung der Patienten auf die Hyperthermiegeräte	26
Tab. 14	Rate der planmäßigen Durchführbarkeit der Hyperthermie in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren	27
Tab. 15	Statistische Kennwerte der Thermometriedaten (1)	28
Tab. 16	Statistische Kennwerte der Thermometriedaten (2)	28
Tab. 17	Häufigkeiten der Altersgruppen an den verwendeten Hyperthermiegeräten	32
Tab. 18	Analyse der Temperaturwerte in Abhängigkeit gruppierter Einflussfaktoren	33
Tab. 19	Anzahl an Patienten, bei welchen Nebenwirkungen der jeweiligen Kategorie und Graduierung auftraten	37
Tab. 20	Rate an Sphinktererhalt in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren	41
Tab. 21	Ergebnisse TME-Qualität	44
Tab. 22	Charakteristika der Patienten, welche postoperativ eine pathologische Komplettremission aufzeigten	45
Tab. 23	Rate an Dworak-Regressionsgraden III/IV in Abhängigkeit möglicher Einflussfaktoren	46
Tab. 24	Temperaturwerte gruppiert nach Grad der Tumorregression	47
Tab. 25	Beschreibung der Tumoren beim initialen Staging	77
Tab. 26	Thermometriewerte der einzelnen Patienten	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite	
Abb. 1	Schema der neoadjuvanten trimodalen Therapie	16
Abb. 2	Beispielhaftes Setting einer Hyperthermiebehandlung	18
Abb. 3	Häufigkeiten der applizierten Hyperthermiebehandlungen	26
Abb. 4	Verteilung der T ₉₀ -, T _{mean} - und T _{max} -Werte	29
Abb. 5	Verteilung der CEM43T ₉₀ -Werte der Patienten	29
Abb. 6	Mittlere Leistung P _{mean} der Hyperthermie, gruppiert nach verwendetem Hyperthermiegerät und Applikator	30
Abb. 7	T ₉₀ -Werte, gruppiert nach dem Alter der Patienten	31
Abb. 8	T ₉₀ -Werte, gruppiert nach Hyperthermiegerät und Applikator	31
Abb. 9	T ₉₀ -Werte, gruppiert nach Hyperthermiegerät und Alter	32
Abb. 10	Zusammenhang zwischen mittlerer Leistung und erreichter T ₉₀ der einzelnen Patienten, gruppiert nach dem verwendeten Hyperthermiegerät	34
Abb. 11	Verhältnis der T ₉₀ zur T _{max}	35
Abb. 12	Anzahl Patienten mit maximalem Grad aufgetretener hyperthermiebedingter Nebenwirkungen	38
Abb. 13	Mittlere Leistung, gruppiert nach maximal aufgetretenem Grad an Nebenwirkungen der HT-Therapie	38
Abb. 14	Maximale Temperatur in Blase/Rektum/Rima ani/Vagina, gruppiert nach maximal aufgetretenem Grad an Nebenwirkungen der HT-Therapie	39
Abb. 15	Anzahl an Patienten mit Sphinktererhalt, gruppiert nach Tumorlokalisierung	41
Abb. 16	T-Stadium prätherapeutisch und postoperativ	42
Abb. 17	N-Stadium prätherapeutisch und postoperativ	43
Abb. 18	UICC-Stadium prätherapeutisch und postoperativ	44
Abb. 19	Häufigkeiten der Regressionsgrade nach Dworak	45
Abb. 20	Kumulierte CEM43T ₉₀ -Werte, gruppiert nach Regressionsgraden	47

Anhang

Tab. 25 Beschreibung der Tumoren beim initialen Staging. Einteilung in tief liegende (0–5 cm ab ano) und mittlere Tumoren (5,1–10 cm ab ano)					
Patient	T-Stadium	N-Stadium	Grading	Tumorlokalisation in cm ab ano	Rektumdrittel
1	3	+	2	3	tief
2	3	+	2	8	mittel
3	2	0	2	9	mittel
4	3	+	k. A.	4	tief
5	3	+	2	6	mittel
6	3	+	2	10	mittel
7	3	0	3	3	tief
8	4	2	2	0	tief
9	3	+	2	6	mittel
10	3	+	2	5–6	mittel
11	3	0	2	3–4	tief
12	3	0	2	4*	tief
13	3	1	2	8	mittel
14	3	+	2	4–5	tief
15	2	+	2	8*	mittel
16	4	1	2	7,7	mittel
17	3	0	k. A.	6	mittel
18	3	1	2	6	mittel
19	3	+	2	7	mittel
20	3	2	2	1	tief
21	3	0	3	6–8*	mittel
22	3	+	2	7	mittel
23	3	+	2	5	tief
24	3	+	2	5	tief
25	3	0	2	4*	tief
26	3	+	2–3	6	mittel
27	3	+	1	8	mittel
28	4	+	2	0–5	tief
29	3	+	2	7,5	mittel
30	3	1	2	8	mittel
31	3	0	2	5*	tief
32	3	+	2	4,5*	tief
33	3	+	2	8	mittel
34	3	+	2	8	mittel
35	3	+	2	11*	mittel
36	3	2	3	3*	tief
37	3	+	2	10	mittel
38	3	+	2	9	mittel
39	3	0	2	10	mittel

* Befundangabe in cm ab Linea dentata wurde durch Addition von 3 cm umgerechnet in cm ab ano
k. a. = keine Angabe

Tab. 26 Thermometrierwerte der einzelnen Patienten						
Patienten-ID	P_{mean} in Watt	T_{mean} in °C	maximale T_{max} in °C	T90 in °C	mittlere CEM43T90 in min	kumulative CEM43T90 in min
1	567	40,4	42,1	39,9	1,05	4,18
2	445	39,9	41,2	39,4	0,54	5,41
3	513	40,3	41,6	39,8	0,98	9,82
4	—	—	—	—	—	—
5	536	40,8	42,5	40,2	1,32	11,92
6	516	40,0	41,8	39,1	0,30	3,02
7	539	40,8	42,5	40,1	1,42	14,15
8	560	39,4	41,6	39,0	0,25	2,54
9	585	38,5	40,6	38,1	0,08	0,78
10	688	39,2	40,5	38,7	0,19	1,89
11	327	39,9	41,6	39,4	0,60	6,00
12	754	40,0	41,1	39,5	0,52	5,21
13	367	39,5	41,5	38,7	0,17	1,74
14	657	39,8	41,0	39,4	0,48	4,80
15	654	39,6	40,4	38,3	0,10	0,10
16	368	40,9	43,6	40,4	1,86	18,58
17	527	40,8	41,5	40,1	1,09	1,09
18	703	39,3	40,7	38,8	0,18	1,84
19	803	39,8	41,6	38,9	0,26	2,55
20	567	40,4	42,3	39,8	1,04	5,18
21	731	40,1	41,5	39,5	0,64	6,35
22	600	40,5	41,5	40,0	0,90	2,71
23	774	39,9	41,4	39,1	0,32	3,23
24	876	39,2	40,5	38,7	0,16	1,48
25	850	40,2	41,3	39,5	0,55	5,52
26	710	39,2	40,9	38,6	0,17	1,71
27	486	40,1	41,8	39,4	0,50	5,02
28	544	40,9	42,1	40,3	1,83	18,31
29	516	40,8	42,3	40,2	1,43	14,31
30	399	41,0	42,5	40,3	1,46	14,59
31	692	39,8	41,5	39,1	0,34	3,35
32	646	38,6	39,3	37,9	0,05	0,05
33	952	39,7	41,1	39,0	0,27	2,45
34	519	40,5	42,2	39,9	1,31	10,50
35	550	40,6	43,1	39,8	0,85	8,51
36	469	40,8	42,1	40,4	1,82	5,47
37	645	39,9	41,3	39,4	0,45	4,03
38	827	39,6	41,1	39,1	0,31	3,14
39	343	40,6	42,8	40,1	1,28	12,77

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Daniel Zips durchgeführt.

Die Konzeption der UKT-HT01-Studie und die Verfassung des Studienprotokolls erfolgten von Dr. Cihan Gani, Dr. Vanessa Heinrich, Prof. Dr. Michael Bitzer, Prof. Dr. Alfred Königsrainer und Prof. Dr. Daniel Zips.

Die Daten-Recherche, die statistische Auswertung und die Erstellung der Schaubilder und Tabellen erfolgten durch mich in Betreuung durch Dr. Cihan Gani.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Esslingen, den 31.10.2016

Alexander Ziegler

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Zips für die freundliche Überlassung des Themas, die Vermittlung wichtiger wissenschaftlicher Aspekte, die guten inhaltlichen Anregungen und die produktive Betreuung.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Gani für die intensive Betreuung, Unterstützung, Freundlichkeit und ständige Ansprechbarkeit und Geduld danken.

Des Weiteren danke ich Frau PD Dr. Gellermann für die Einarbeitung in das Thema und die freundliche Hilfe bei den ersten Schritten sowie Herrn Ulf Lamprecht für die Hilfestellungen bei praktischen Fragen. Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. Fend und Frau Wenz aus dem Institut für Pathologie und Neuropathologie des UKT für die Unterstützung bei der Bewertung der histopathologischen Befunde.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die tägliche Unterstützung und den privaten Ausgleich bedanken, der mir die Durchführung dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name: Alexander Ziegler
Geburtsdatum: 23.03.1988
Geburtsort: Stuttgart

SCHULISCHE AUSBILDUNG

09/1994–07/1998 Grundschule Musberg
09/1998–07/2004 Immanuel-Kant Gymnasium Leinfelden, Unter- und Mittelstufe
07/2004–06/2005 Scottsdale High School und Launceston College, Australien
09/2005–07/2008 Immanuel-Kant Gymnasium Leinfelden, Oberstufe
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

ZIVILDIENTST / FSJ IM AUSLAND

09/2008–09/2009 Freiwilliges Soziales Jahr, Matagalpa, Nicaragua

STUDIUM

10/2009–05/2016 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
05.09.2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.10.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31.05.2016 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

KLINISCHE TÄTIGKEIT

Seit 09/2016 Assistenzarzt in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie am Klinikum Esslingen