

Aus der Klinik für
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. S. Croner)
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei lokoregional
lymphangisch metastasiertem Rektumkarzinom – Analyse der onkologischen
Surrogate und onkologischen Langzeitergebnisse für das cT2 -
Rektumkarzinom**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

An der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von:

David Jacob

aus:

Rüdersdorf bei Berlin

Magdeburg:

2019

Bibliografische Beschreibung

Jacob, David:

Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei lokoregional lymphangisch metastasiertem Rektumkarzinom – Analyse der onkologischen Surrogate und onkologischen Langzeitergebnisse für das cT2 - Rektumkarzinom – 90 Seiten, 15 Abbildungen, 22 Tabellen, 1 Anhang

Die Relevanz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei nicht wandüberschreitend wachsenden Rektumkarzinomen der unteren zwei Drittel, mit fraglichem, lokoregionärem Lymphknotenbefall ist bisher nicht klar. 1.756 Patienten mit einem R0-resezierten cT2-M0-Rektumkarzinom der unteren zwei Drittel wurden in Abhängigkeit vom (y)pN-Status und einer erfolgten nRCTx hinsichtlich des früh-postoperativen und onkologischen Langzeit-Outcomes verglichen. Im vom Nodalstatus unabhängigen Vergleich der primär operierten Patienten gegen die vor Operation radiochemotherapierten Patienten, zeigten sich weder in der 5-J-LR- (4,6 % vs. 3,7%; $p = 0,459$) noch in der 5-J-Fernmetastasierungsrate (18,8% vs. 12,0%; $p = 0,076$) noch im 5-J-Gesamtüberleben (77,1 % vs. 84,5%; $p = 0,059$) signifikante Unterschiede. In den Nodalstatus abhängigen Vergleichen zeigten nodal positive Patienten mit und ohne Vorbehandlung keine Unterschiede in den 5-J-LRR (7,2 % vs. 7,3%; $p = 0,096$) jedoch eine signifikant höhere 5-J-LRR als die Gruppen der nodal negativen Patienten mit (2,8 %) und ohne Vorbehandlung (3,7 %). In der multivariaten Analyse blieb der histopathologisch definierte positive Nodalstatus der einzige prognostisch relevante Parameter hinsichtlich eines lokalen Tumorrezidivs (HR: 2,56). Ein genereller Vorteil durch Einsatz einer nRCTx lässt sich in der vorliegenden Analyse nicht nachweisen. Lediglich die nodal positiven Untergruppen scheinen von der Neoadjuvanz zu profitieren. Jedoch ist angesichts der eingeschränkten Genauigkeit der aktuell zur Verfügung stehenden Diagnostik eine sichere prätherapeutische Selektion dieser Patienten nicht möglich.

Schlüsselwörter: cT2-Rektumkarzinom, Nodalstatus, Lokalrezidivrate, neoadjuvante Therapie, onkologische Langzeitergebnisse

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Einleitung	
2.1.	Epidemiologische Daten des Rektumkarzinoms	7
2.2.	Entwicklung der aktuellen Therapiekonzepte des Rektumkarzinoms	9
2.3.	Aktuelle Therapie des Rektumkarzinoms/ Leitlinienempfehlungen	12
2.4.	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	14
3.	Methode	
3.1.	Studienbeschreibung / Datenerhebung	15
3.2.	Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien)	18
3.3.	Definitionen	20
3.4.	Datenanalyse/ Definition der zu vergleichenden Gruppen	20
3.4.1.	Vergleich von Patienten mit und ohne neoadjuvante Radiochemotherapie	20
3.4.2.	Vergleich von Patienten mit und ohne neoadjuvante Radiochemotherapie in Abhängigkeit vom postoperativen Nodalstatus	21
3.5.	Biometrische Analyse / Statistik	25
3.6.	Abschluss	25
4.	Ergebnisse	
4.1.	Analyse-Patienten	27
4.2.	Verteilung der Patienten auf die Analyse-Gruppen	29
4.3.	Vergleiche der Patientengruppen	30
4.3.1.	Vergleich der primär resezierten Patienten gegen Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Resektion (Zwei-Gruppen-Vergleich)	30
4.3.1.1.	Patientencharakteristika	31
4.3.1.2.	Tumorhöhe und OP-Verfahren	32
4.3.1.3.	Tumorcharakteristika	33
4.3.1.4.	Postoperativer Verlauf	34
4.3.1.5.	Früh-postoperative Surrogate	35
4.3.1.6.	Onkologische Langzeitergebnisse	36
4.3.1.6.1.	Lokalrezidivraten (primOP- vs. neoOP-Patienten)	36
4.3.1.6.2.	metachrone Fernmetastasierung (primOP- vs. neoOP-Patienten)	38
4.3.1.6.3.	Gesamtüberleben (primOP- vs. neoOP-Patienten)	39

4.3.2.	Vergleich der primär operierten Patienten gegen die neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten mit anschließender Resektion unter Berücksichtigung des postoperativen Nodalstatus (Vier-Gruppen-Vergleich) _____	40
4.3.2.1.	Patientencharakteristika _____	40
4.3.2.2.	Tumorhöhe und OP-Verfahren _____	41
4.3.2.3.	Tumorcharakteristika _____	44
4.3.2.4.	Intraoperative Komplikationen _____	48
4.3.2.5.	Postoperativer Verlauf _____	48
4.3.2.6.	Früh-postoperative Surrogat-Parameter _____	49
4.3.2.7.	Adjuvante Chemotherapie _____	49
4.3.2.8.	Onkologische Langzeitergebnisse _____	51
4.3.2.8.1.	5-Jahres-Lokalrezidivrate _____	52
4.3.2.8.2.	Metastasenfreies Überleben _____	54
4.3.2.8.3.	5-Jahres-Gesamtüberleben _____	57
5.	Diskussion _____	60
5.1.	Lokale Tumorkontrolle _____	64
5.2.	Metastasenfreies Überleben _____	71
5.3.	Gesamtüberleben _____	74
5.4.	Methodische Limitierungen der vorgestellten Analyse _____	75
6.	Zusammenfassung und Ausblick _____	77
7.	Literaturverzeichnis _____	78
8.	Danksagungen _____	85
9.	Ehrenerklärung _____	86
10.	Curriculum _____	87
11.	Anhang	
11.1.	Liste der Abbildungslegenden _____	88
11.2.	Liste der Tabellenlegenden _____	89

1 Abkürzungsverzeichnis

ACL	-	Anokutanlinie
APR	-	abdomino-perineale Rektumresektion
ASA	-	American Society of Anesthesiologists
BED	-	biologisch effektive Dosis
BMI	-	Body mass index
CED	-	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRM	-	circumferential resection margin
cT	-	klinische Tumorinvasionstiefe (bildgebend bestimmt)
CT	-	Computertomographie
ERUS	-	endorektaler Ultraschall
FAP	-	familiäre adenomatöse Polyposis
5-FU/FA	-	5-Fluorouracil/Folinic acid
HNPCC	-	Hereditäres Nicht Polypöses Kolonkarzinom
KH-VD	-	Krankenhausverweildauer
LCRCT	-	Long Course Radiochemotherapy (konventionell fraktionierte Bestrahlung [50,4 Gy] + Chemotherapie)
MIC	-	Minimal invasive Chirurgie
MRT	-	Magnetresonanztomographie
neoOP	-	neoadjuvante Behandlung vor Operation
neoOP-nn	-	neoadjuvante Behandlung vor Operation – nodal negativ
neoOP-np	-	neoadjuvante Behandlung vor Operation – nodal positiv
primOP	-	primäre Operation
primOP-nn	-	primäre Operation – nodal negativ
primOP-np	-	primäre Operation – nodal positiv
pL	-	histopathologische Lymphgefäßinvasion
pV	-	histopathologische Veneninvasion
pN	-	histopathologischer Lymphknotenstatus

pT	-	histopathologische Tumorinvasionstiefe
RC	-	rectal cancer / Rektumkarzinom
(n)RCTx	-	(neoadjuvante) Radiochemotherapie
RT	-	Radiotherapie
SCRT	-	Short Course Radiotherapy (Kurzzeitbestrahlung)
TAR	-	tiefe anteriore Rektumresektion
TME	-	Totale Mesorektale Exzision
LRR	-	Lokalrezidivrate
5-J-LRR	-	5-Jahres-Lokalrezidivrate
TFÜ/DFS	-	tumorfrees Überleben / Disease-free survival
5-J-TFÜR/ -y-DFS	-	5-Jahres-tumorfrees Überleben
MTFÜ/MFS	-	metastasenfreies Überleben/ Metastasis-free survival
5-J-MTFÜ/ -y-MFS	-	5-Jahres-metastasenfreies Überleben
GÜ/OS	-	Gesamtüberleben/ Overall survival
5-J-ÜR/-y-OS	-	5-Jahres-Gesamtüberleben

2 Einleitung

2.1. Epidemiologische Daten des Rektumkarzinoms

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 476.120 Menschen an einer bösartigen Neubildung. Bei 27.890 Frauen und 33.120 Männern handelte es sich dabei um ein kolorektales oder Analkarzinom. Damit ist Darmkrebs bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern die dritthäufigste, neu auftretende Tumorerkrankung in Deutschland und das häufigste gastrointestinale Malignom.¹ Für die Normalbevölkerung ohne familiäre Belastungen wird das Lebenszeitrisiko mit ca. 6 %, die aktuelle Neuerkrankungsrate mit 81/100.000 Einwohner angegeben.^{1,2}

Weltweit erkranken jährlich ca. 1,4 Millionen Menschen an Darmkrebs. Dabei gehört Deutschland zu den Ländern mit besonders hohen Neuerkrankungsraten.

Das Risiko einer Erkrankung steigt mit fortschreitendem Alter an. Nahezu drei Viertel der Karzinome werden im Alter zwischen 50 und 80 Jahren diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Patienten mit unauffälliger Familienanamnese bei ca. 65 Jahren, wobei Männer bei einem höheren Risiko häufiger und früher als Frauen erkranken. In Deutschland verstarben 2014 knapp 26.000 Patienten an Darmkrebs. Weltweit erliegen ca. eine halbe Million Menschen jährlich den Folgen eines kolorektalen Karzinoms.³

Der Anteil der Rektumkarzinome an allen Darmkrebserkrankungen liegt in Deutschland bei Männern bei ca. 40,6 %, bei Frauen bei ca. 34,2 %.⁴ Entsprechend wurde in Deutschland 2012 bei schätzungsweise 13.700 Männern und 9.740 Frauen ein Rektumkarzinom neu diagnostiziert. Seit 2002 zeigt sich – altersstandardisiert betrachtet – die Inzidenz sowohl beim Dickdarm- als auch bei Mastdarmkrebs etwas rückläufig (**Abb. 1**).

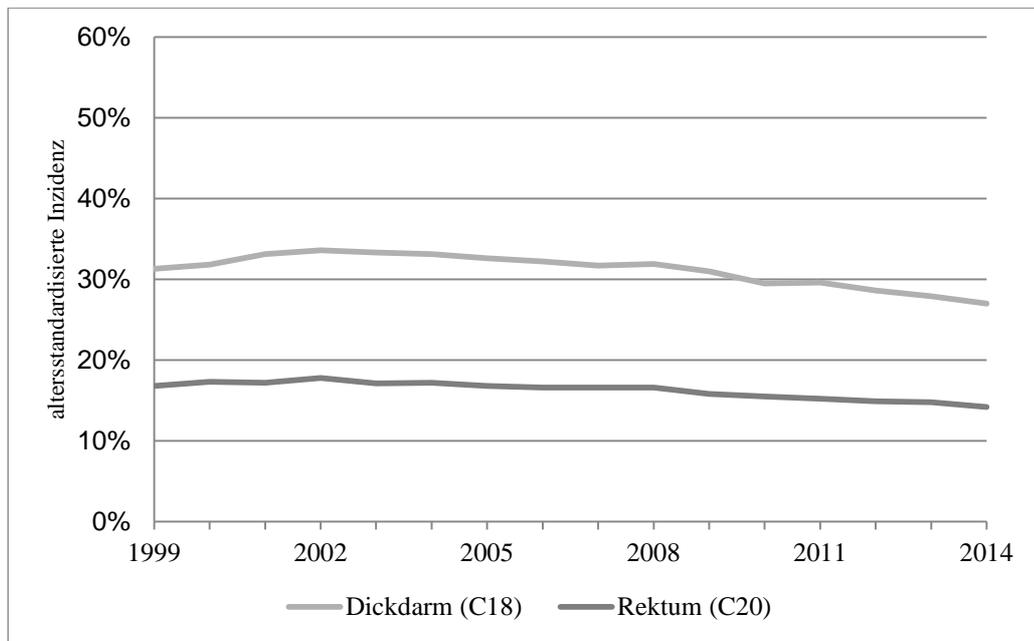


Abbildung 1: altersstandardisierte Inzidenz pro 100.000 Einwohner in Deutschland¹

In Deutschland wurden im Jahr 2002 Vorsorgekoloskopien ab dem 55. Lebensjahr in das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm aufgenommen. Jedoch werden trotz der flächendeckend angebotenen, endoskopischen Screening-Untersuchungen über ein Viertel aller Rektumkarzinome bereits mit lokal fortgeschrittenen Tumorbefund und in über 15 % der Fälle im metastasierten Stadium diagnostiziert.^{1,5}

Darmkrebs zählt zu den Krebserkrankungen mittlerer Prognose. Ca. 63 % der Männer und Frauen mit einem kolorektalen Karzinom überleben die behandelte Tumorerkrankung 5 Jahre. Die altersstandardisierte Sterberate (Standard: Europabevölkerung) ist damit in den letzten Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20 % gesunken.⁶ Betrachtet man jedoch Patienten mit Kolonkarzinom und Rektumkarzinom getrennt, zeigt sich im Ergebnis der heute etablierten multimodalen Behandlungsoptionen eine deutliche Verbesserung des Überlebens für Patienten mit einem Kolonkarzinom, während dieser Trend für Rektumkarzinom-Patienten bisher deutlich geringer ausgeprägt ist (**Abb. 2**).¹

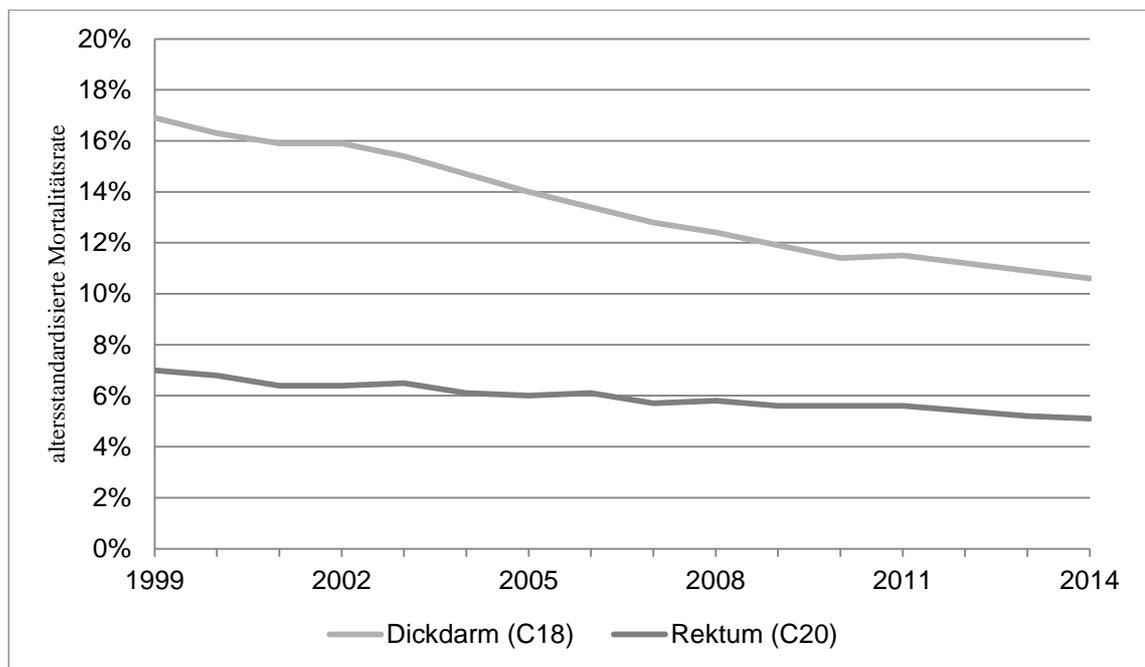


Abbildung 2: altersstandardisierte Mortalität pro 100.000 Einwohner in Deutschland¹

2.2. Entwicklung der aktuellen Therapiekonzepte des Rektumkarzinoms

Detaillierte historische Ausführungen im Rahmen einer Dissertation sind in der Regel obsolet. Aus der geschichtlichen Entwicklung der Behandlung des Rektumkarzinoms resultieren jedoch dessen aktuelle, Leitlinien empfohlene, multimodale Therapiekonzepte, die im Rahmen dieser Arbeit hinterfragt werden sollen. Für eine bessere Veranschaulichung der vorliegenden Problematik erfolgt somit bewusst eine kurze Darstellung der Historie der Behandlung des Rektumkarzinoms.

Bereits im 14. Jahrhundert als Erkrankung beschrieben⁷, galt Mastdarmkrebs lange Zeit als unheilbar. Erste medizinische Behandlungen beschränkten sich auf lindernde Maßnahmen. Erst während des 19. Jahrhunderts wurden verschiedene chirurgische Verfahren entwickelt, die vorrangig dem Ziel der Entfernung des Primärtumors dienen. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts präsentierte der englische Chirurg William Ernest Miles eine radikale, kombiniert abdomino-perineale Mastdarmresektion erstmals mit bewusster *en bloc* Entfernung aller umgebenden Lymphknoten und gilt damit als Begründer der kurativen Rektumchirurgie. Die von ihm vorgestellte Methode war das Ergebnis von eigenen Untersuchungen, initiiert durch eine unbefriedigend hohe, fünfundneunzigprozentige Lokalrezidivrate innerhalb von drei Jahren nach erfolgtem Eingriff. In postmortalen

Untersuchungen an den eigenen Patienten fand Miles eine Tumorreklurrenz am Peritoneum und im kleinen Becken sowie in die Lymphknoten im Bereich der linken Bifurkation der Beckenarterie. In Kombination seiner Ergebnisse und operativen Erfahrungen mit den Erkenntnissen der modernen Anatomie und Pathologie deklarierte er „the zone of upward spread“ und schlussfolgerte die notwendige Mitentfernung der umgebenden Lymphknoten inklusive kompletter, anatomisch korrekter Exzision von Rektum und Anus mit Anlage eines abdominellen, endständigen Darmausganges.^{8,9}

Durch die vorgestellte operative Methode gelang es Miles in den folgenden Jahren Lokalrezidivraten von 29,5 % erreichen.¹⁰ In den nachfolgenden sechs Jahrzehnten ließen sich die Lokalrezidivraten nicht weiter senken.¹¹

Etwa zeitgleich zu Miles Forschungen entdeckte Wilhelm Conrad Röntgen 1895 die heute nach ihm benannte ionisierende Strahlung, aus der sich zügig neben der diagnostischen auch ihre therapeutische Nutzung entwickelte. Angesichts der hohen, operationsbegleitenden Sterberaten wurde die neue Behandlungsform als Alternative zur chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms erprobt. Die Bestrahlung zeigte bei der Tumorreduktion durchaus Erfolge, ging jedoch ebenfalls mit einer hohen strahlenbedingten Mortalität und Morbidität einher.

Die raschen Fortschritte der perioperativen medizinischen Versorgung machten operative Eingriffe zunehmend sicherer, was zum einen die Anzahl der Patienten, die eine Karzinomresektion am Rektum überlebten, deutlich ansteigen ließ und dadurch zur Aufgabe der weiterhin stark problembehafteten Bestrahlungen führte.^{12,13} Zum anderen rückten durch die deutliche Abnahme der operationsbedingten Sterblichkeit Lokalrezidiv- und Langzeitüberlebensraten mehr und mehr in den Fokus. Trotz verschiedener Weiterentwicklungen der operativen Verfahren schienen diese in den 1960er und 70er Jahren ihren Machbarkeitszenit erreicht zu haben. Unverändert hohe Lokalrezidivraten ließen sich durch die zur Verfügung stehenden operativen Standards nicht weiter senken¹⁴ und lagen trotz vermeintlich kurativer Eingriffe im Bereich zwischen 30-50 %.^{15,16} Zwar profitierten frühe Tumorstadien von den chirurgischen Eingriffen, jedoch wurden zu dieser Zeit die meisten Rektumkarzinome erst in fortgeschrittenen Stadien erstdiagnostiziert.¹⁷ Die Strahlentherapie als alternative Behandlungsoption rückte somit erneut in den Therapiefokus des Rektumkarzinoms und erlebte in Folge ihrer technischen Verbesserungen und den damit verbundenen Leistungssteigerungen bei deutlich erniedrigter strahlenbedingter Morbidität¹⁸ in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine Renaissance.¹⁹⁻²¹

Auf der Suche nach dem optimalen Behandlungsregime, wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Großen Einfluss auf die weitere Therapie des Rektumkarzinoms hatten die

Ergebnisse skandinavischer Arbeitsgruppen, bei denen durch die Applikation einer 5 x 5 Gy Kurzzeitbestrahlung unmittelbar vor dem operativen Eingriff eine deutliche Reduzierung der Lokalrezidivraten auf bis zu 11 % erreicht wurde.^{22,23} Die Ergebnisse des Swedish Rectal Cancer Trial zeigten zudem einen signifikanten Überlebensgewinn ohne dabei die postoperative Mortalität signifikant zu erhöhen.²³ Neben den reinen Bestrahlungsansätzen konnte sich, auf der Basis eines von Nigro *et al.* Mitte der 70er Jahre vorgestellten Therapieschemas, eine Kombination aus Applikation einer 50 Gy Strahlendosis über mehrere Wochen und simultaner 5-FU Chemotherapie, etablieren.²⁴

Aus dem zunehmenden Verständnis der funktionellen anatomischen Strukturen des kleinen Beckens und der pathologischen Veränderungen bei Entwicklung eines Rektumkarzinoms folgten weitere Verbesserungen der operativen Techniken. So waren beispielsweise die Arbeiten Friedrich Stelzners mit Beschreibung einer krebsdichten rektalen Grenzlamelle^{25,26}, später als perirektale bzw. mesorektale Faszie bezeichnet, Grundlage zur Entwicklung einer funktionserhaltenden, anatomisch präzisen Entfernung des Mastdarmes entlang der sogenannten ‚holy plane‘, einer zarten Separationsschicht²⁷, die später als sogenannte Totale Mesorektale Exzision (TME) von Heald propagiert und etabliert wurde. Heald und Kollegen publizierten 1982 erste Ergebnisse nach Rektumkarzinomresektion entsprechend dem TME-Konzept und berichteten über eine Lokalrezidivrate von 0 % innerhalb von zwei Jahren postoperativ.²⁸ In späteren Publikation wurden 5- und 10-Jahres-LRR von 5 % und 8 % gezeigt.^{29,30} Diese hervorragenden Ergebnisse waren allein Resultat der optimierten Chirurgie. Bei lediglich 49 (9,4 %) der insgesamt 519 Patienten erfolgte auf Grund eines primär als inoperabel eingeschätztem Karzinom eine präoperative Bestrahlung.

Seit den 1980er Jahren entwickelten sich also zwei Strategien zur weiteren Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle parallel – die optimierte Chirurgie im Sinne der TME und die neoadjuvante Anwendung der Bestrahlung. Mit der zeitgleichen Entwicklung liegen Ergebnisse aus der unizentrischen Fallserie von Heald^{27,28,31} zur optimierten TME sowie Ergebnisse großer prospektiv randomisierter Studien mit dem Vergleich der TME gegen die neoadjuvante Bestrahlung mit TME vor.^{22,23,32,33} Die 2001 erstmals publizierten Ergebnisse der Dutch Colorectal Cancer Group vergleichen die Effektivität einer neoadjuvanten Bestrahlung in Kombination mit TME gegen alleinige TME bei primär resektablen Rektumkarzinomen³⁴ und zeigten einen prognostischen Vorteil für die neoadjuvant behandelten Patienten. Allerdings zeigten spätere, histopathologische Subgruppenanalysen von Nagtegaal *et al.*³⁵ das in nur 56,6 % der nicht neoadjuvant behandelten TME-Präparate eine als „complete“ klassifizierte TME und bei 23,9 % eine als „incomplete“ klassifizierte

TME vorlag. Wie eine Analyse der onkologischen Langzeitergebnisse von Quirke *et al.* für die Patienten der MRC CR07 und NCIC-CTG CO16-Studien zeigt, steigt die Lokalrezidivrate signifikant bei schlechter TME-Qualität an.³⁶ Bisher liegen keine Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zum Vergleich alleiniger Chirurgie entsprechend dem Konzept der TME gegen eine Radiochemotherapie vor.

Durch moderne operative Verfahren und neoadjuvante Therapien kann heute in den meisten Fällen das Karzinom kontinuieritätserhaltend kurativ entfernt werden.^{37,38} Operative Standardverfahren sind dabei die anteriore Rektumresektion, vor allem für Karzinome mit Lokalisation im oberen Rektumdrittel, sowie die tiefe anteriore Rektumresektion bis hin zur intersphinkteren Resektion, in der Regel mit Anlage eines protektiven Ileostomas, für Malignome der unteren Drittel. Durch den präoperativen Einsatz einer Radio-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ließ sich, basierend auf den Ergebnissen von Sauer *et al.*³⁹ die Rate der abdominoperinealen Rektumexstirpationen mit Verlust des Kontinenzorgans deutlich reduzieren und ist nur noch bei sehr tief sitzenden Karzinomen erforderlich. Werden biologisch effektive Bestrahlungsdosen von mindestens 30 Gy⁴⁰ erreicht, zeigt sich die präoperative Tumorbestrahlung sowohl als Kurzzeit- sowie als Langzeitradiotherapie mit simultanem Einsatz einer Chemotherapie effektiv und der postoperativen Anwendung deutlich überlegen.

Vor allem im skandinavischen Raum war die Indikation zur neoadjuvanten Therapie allein das Vorliegen eines histologisch gesicherten Rektumkarzinoms oder basierte, wie in anderen Studien, primär auf der Infiltrationstiefe des Malignoms und seiner Beziehung zu Nachbarstrukturen.⁴¹ Aktuell gelten jedoch neben der Tumordinfiltrationstiefe und dem zirkumferenziellen Resektionsrand unter anderem auch die Anzahl metastatisch befallener Lymphknoten als wichtiger prognostischer Faktor für die Entwicklung eines Lokalrezidives.⁴² Die mit zunehmender Infiltrationstiefe auch wahrscheinlicher werdende lokoregionäre lymphonodale Metastasierung wurde hinsichtlich der Indikation zur Radio-(Chemo)therapie nie isoliert betrachtet. Daher liegen praktisch keine Daten vor, die den Nutzen einer neoadjuvanten Radiatio oder Radiochemotherapie bei lokoregionärer lymphonodaler Metastasierung unabhängig von der Infiltrationstiefe des Rektumkarzinoms definieren.

2.3. Aktuelle Therapie des Rektumkarzinoms / Leitlinienempfehlungen

Durch das onkochirurgische Prinzip der TME werden allein durch die kurative Rektumkarzinomresektion in den UICC-Stadien I-III 5-Jahres-Lokalrezidivraten unter 5 %

und tumorfreie 5-Jahres-Überlebensraten von nahezu 85 % erreicht.³⁸ Liegen fortgeschrittene, wandüberschreitende Karzinome vor, ist es durch moderne, neoadjuvante Therapien möglich eine Größenreduktion des Malignoms („Downsizing“) zu induzieren. Dadurch ist es deutlich häufiger möglich auch lokal fortgeschrittene Karzinome kurativ, Sphinkter erhaltend zu resektieren. Die neoadjuvante RT oder RCT beinhalten die Bestrahlung des Primärtumors sowie des lokoregionären Lymphabstroms und sind in der Lage, die lokale Tumorwiederkehr zu reduzieren. Allerdings hat die Radiation auch ein nachweislich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Akut- und vor allem Langzeitfolgen. Ein klarer Überlebensvorteil (OS) kann für den Einsatz einer lokalen Neoadjuvanz nicht nachgewiesen werden.

Basierend auf der Entwicklung der chirurgischen und (neo-)adjuvanten Therapieverfahren gibt die aktuelle Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ für Rektumkarzinome der UICC Stadien I (cT1-2N0) und UICC II/III (cT3/4 und/oder cN+) Grad-A-Empfehlungen für eine perioperative Zusatzbehandlung. So sollten Tumore im Stadium UICC I nicht und Tumore im Stadium II/III (cT3/4 und/oder cN+) vorbehandelt werden. Für Patienten mit im unteren und mittleren Drittel diagnostiziertem Rektumkarzinom der Stadien UICC II/III (cT1/2) mit bildgebend fraglichem Lymphknotenbefall gibt die Leitlinie, bei aktuell nicht eindeutig geklärter Fragestellung, jedoch nur eine konsensbasierte Empfehlung zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie.⁴³ Während bei wandüberschreitendem RC ein positiver Nodalstatus in ca. 50 % der Fälle vorliegt⁴⁴⁻⁴⁶, liegt die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall bei T2-Karzinomen um ca. 20 %, bei T1-Karzinomen um ca. 6 %.⁴⁷ Jedoch ist eine genaue präoperative Vorhersage des Lymphknotenstatus mit den aktuellen bildgebenden Verfahren sehr problembehaftet.⁴⁸ Zwar wird die Prognose durch den metastatischen Befall lokoregionärer Lymphknoten signifikant negativ beeinflusst⁴² jedoch ist bei erfolgter TME mit guter Qualität des TME-Präparates die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven auch ohne neoadjuvante Therapie nach CRM-negativer Resektion gering und es werden Lokalrezidivraten unter 5 % erreicht.^{30,49-51}

Ausgehend von den genannten diagnostischen Einschränkungen hinsichtlich der Beurteilung des Nodalstatus, der spärlichen Datenlage zum onkologischen Benefit einer neoadjuvanten Bestrahlung allein aufgrund eines Lymphknotenbefalls unter den Bedingungen der TME und deren möglichen unerwünschten Effekten ergibt sich die Frage, ob Patienten mit histologisch gesichertem, nicht wandüberschreitend wachsendem, jedoch lokoregionär lymphonodal metastasiertem Rektumkarzinom vom Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie onkologisch profitieren.

2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Hypothese:

Im Rahmen der Behandlung des nicht wandüberschreitend wachsenden Karzinoms der unteren zwei Rektumdrittel lässt sich bei prätherapeutisch definiertem Nodalstatus, durch den neoadjuvanten Einsatz einer Radiochemotherapie unter den Bedingungen einer qualitativ guten totalen mesorektalen Exzision des Rektumkarzinoms kein onkologischer Vorteil erreichen.

Zur Bestätigung oder Widerlegung der genannten Hypothese soll mit der vorliegenden retrospektiven Analyse multizentrisch prospektiv erhobener Daten zur Behandlung des Rektumkarzinoms der onkologische Vorteil der neoadjuvanten Bestrahlung in Abhängigkeit vom Nodalstatus bei tief-sitzendem, nicht wandüberschreitend wachsendem Rektumkarzinom evaluiert werden.

3 Methode

3.1. Studienbeschreibung / Datenerhebung

Seit dem 01.01.2000 werden im Rahmen der prospektiven, multizentrischen Observationsstudie "Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) - elektiv Operation", organisiert und durchgeführt am "AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH" an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Daten operativ behandelte Patienten mit einem primären, histologisch gesicherten Rektumkarzinom erfasst. Die Datenerfassung erfolgt über einen in Papierform und elektronisch zur Verfügung stehenden standardisierte Fragebogen, der 68 Abfragepunkte zu demografischen Daten der Patienten, Daten zur prätherapeutischen Diagnostik, zur Behandlung, zur Tumorphistologie sowie zu den früh-postoperativen Ergebnissen bis zur Entlassung enthält. Die Teilnahme an der Beobachtungsstudie ist für die Kliniken freiwillig. Es können Kliniken aller Versorgungsstufen teilnehmen, die Patienten mit Rektumkarzinomen behandeln. Bei Teilnahme ist eine vollständige Dokumentation der behandelten Patienten verpflichtend, sofern das schriftliche Einverständnis der Patienten zur Datenübermittlung vorliegt. Die dazu notwendigen Aufklärungsgespräche über Inhalt und Nutzen der Studie sowie über den weiteren, pseudonymisierten Umgang mit den erhobenen Daten werden in den jeweiligen Kliniken durchgeführt. Um die Vollständigkeit der Patientenerfassung zu prüfen, erfolgt jährlich ein Abgleich der dokumentierten Fälle mit den jeweiligen Krankenhausstatistiken.

Neben der Erfassung der Primärdaten werden durch das "AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH" in minimal jährlichem Abstand „Follow-up“-Informationen über Hausärzte, nachbehandelnde Onkologen oder die klinikeigenen Tumorsprechstunden eingeholt und über eine im "AN-Institut" vergebene Patienten-ID den Primärdaten zugeordnet. Über die Nachbeobachtung und „Follow-up“-Datenerfassung wird separat aufgeklärt. Auch in diese müssen die Patienten nach Aufklärung einwilligen. Diese Einwilligung ist unabhängig von der Primärdatenerfassung und kann jederzeit widerrufen werden.

Alle Einverständniserklärungen werden im “AN-Institut“ archiviert. Nach Eingang der ausgefüllten Bögen werden diese einer Prüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit unterzogen. Bei Dokumentationslücken oder nicht plausiblen Angaben erfolgt die Rücksprache mit den in den Kliniken benannten Dokumentaren. Soweit erforderlich, erfolgt eine Datenkorrektur, um Informationslücken möglichst zu beseitigen und bestmögliche(n) Erfassungsgrad bzw. Vollständigkeit sowie eine hohe Datenqualität abzusichern.

Die Erfassung der Follow-up-Informationen erfolgt ebenfalls über einen standardisierten separaten Nachsorgebogen. In diesen wird das Datum des letzten Patientenkontakts, der aktuelle Vitalstatus (Patient lebt/ verstorben) sowie der aktuelle onkologische Status (Auftreten eines lokalen Tumorrezidivs, ggf. mit Art der Diagnosesicherung, Auftreten von Fernmetastasen, ggf. mit Art der Diagnosesicherung und deren Lokalisation) erfragt (**Abb. 3**). Als Instrument der Datenkontrolle wurde der stichprobenartige Abgleich der Nachbeobachtungsdaten mit den parallel über die klinischen Tumorregister erhobenen „Follow-up“-Daten eingeführt. Bei Abweichungen zwischen den Datensätzen erfolgen gezielte Nachfragen. Der zweiseitige Informationsaustausch zwischen “AN-Institut“ und den klinischen Tumorregistern war Teil des schriftlichen Patienteneinverständnisses.

Klinikinterne Aufnahme-Nr.	<input type="text"/>	Krankenhaus
Patientenname:	<input type="text"/>	
Geb.-dat.:	<input type="text"/>	
OP-Datum (Primär-OP):	<input type="text"/>	

Spezielle Nachsorge onkologischer Patienten

Datum (letzter Patientenkontakt):	<input type="text"/>
--	----------------------

Vitalitätsstatus (letzter Patientenkontakt):	
<input type="checkbox"/> Patient lebt	<input type="checkbox"/> Patient ist verstorben
Datum des Todes:	<input type="text"/>
Todesursache:	<input type="checkbox"/> Patient am Tumorleiden verstorben <input type="checkbox"/> Patient mit bestehendem Tumorleiden aus anderer Ursache verstorben <input type="checkbox"/> Patient tumorfrei aus anderer Ursache verstorben <input type="checkbox"/> Patient an den Folgen der Tumorbehandlung verstorben <input type="checkbox"/> unbekannt

Krankheitsstatus:	
<input type="checkbox"/> Patient tumorfrei	
Lokalrezidiv (Wiederauftreten des Tumors an der Stelle des primären Karzinoms)	
<input type="checkbox"/> nein	
<input type="checkbox"/> ja	Datum (der Sicherung des Lokalrezidivs): <input type="text"/>
Sicherung:	
<input type="checkbox"/> bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT, PET)	<input type="checkbox"/> histologisch
<input type="checkbox"/> Endoskopie	<input type="checkbox"/> klinisch
Metastasierung:	
<input type="checkbox"/> nein	
<input type="checkbox"/> ja	Datum (der Sicherung der Metastasierung): <input type="text"/>
Lokalisation:	
<input type="checkbox"/> Leber	<input type="checkbox"/> Lunge
<input type="checkbox"/> Lymphknoten	<input type="checkbox"/> Knochen
<input type="checkbox"/> Peritonealkarzinose	<input type="checkbox"/> andere <input type="text"/>
Sicherung:	
<input type="checkbox"/> bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT, PET)	<input type="checkbox"/> histologisch
<input type="checkbox"/> klinisch	

Datum/Unterschrift:	<input type="text"/>
----------------------------	----------------------

Abbildung 3: Standardisierter „Follow-up“-Bogen des AN-Institutes für Qualitätssicherung in der operativen Medizin

3.2. Studienpopulation

Für die retrospektive Datenanalyse entsprechend der o.g. Fragestellung wurden die Datensätze der im Zeitraum 01.01.2005 - 31.12.2010 erfassten Patienten genutzt. Zu dieser Zeit war die Frequenz neoadjuvanter Behandlungen, insbesondere die der neoadjuvanten Radiochemotherapien beim Rektumkarzinom im Vergleich zu den Folgejahren noch vergleichsweise gering, sodass eine statistisch auswertbare Anzahl von Patienten ohne neoadjuvante Therapie zur Verfügung stand. Zudem ist eine minimal 5-jährige Nachbeobachtung sichergestellt.

Einschlusskriterien:

Es wurden die Daten aller Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom (sporadisch oder HNPCC) mit Abstand des aboralen Tumorrandes von weniger als 12 cm (starre Rektoskopie) ab der Anocutanlinie berücksichtigt. Patienten mit Karzinomentwicklung auf Grundlage einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) sowie Patienten mit einem Rektumkarzinom, dessen aboraler Tumorrand 12 cm oder mehr von der ACL entfernt lokalisiert war, wurden nicht mitbetrachtet. Ein weiteres Selektionskriterium für die Analyse war die Invasionstiefe des Rektumkarzinoms. Es wurden nur Patienten mit einem Rektumkarzinom berücksichtigt, bei denen das lokale Staging eine Tumorerkrankung bis in die Lamina muscularis propria entsprechend einer cT2-Kategorie definierte.

Ausschlusskriterien:

cT1-Karzinome wurden aufgrund der geringen Frequenz der lokalen lymphonodalen Metastasierung aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit wandüberschreitendem Tumorwachstum (\geq cT3) nicht in die Analysen einbezogen, um onkologische Interferenzen mit der Invasionstiefe zu vermeiden. Patienten mit fehlenden Befunden zur Tumoreindringtiefe wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Bei allen in die Analyse eingeschlossenen Patienten wurde eine onkologisch radikale und kurative Resektion entsprechend dem Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision (TME) durchgeführt. Eine histopathologisch definierte R0-Resektion war Voraussetzung für den Einschluss in die Analyse. Die Datensätze von Patienten, bei

denen eine lokale, nicht-radikale Tumorresektion erfolgte, wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Die Art der durchgeführten radikalen Resektion und Art der Rekonstruktion war für die Analyse ohne Relevanz. Im Hinblick auf die neoadjuvante Behandlung wurden nur Patienten mit einer konventionell fraktionierten (28 x 1,8 Gy) Radiochemotherapie in der Analyse berücksichtigt. Patienten mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung (5 x 5 Gy; Kurzzeit-Vorbestrahlung) gingen nicht in die Analyse ein.

Die Datensätze von Patienten mit einem synchronen Karzinom des Kolons, Patienten mit bildgebendem oder intraoperativem Nachweis von Fernmetastasen sowie Patienten, bei denen nach primärer Resektion eine adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie zur Anwendung kam, wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

Die prätherapeutische bildgebende Einschätzung des Nodalstatus wurde im Rahmen der Observationsstudie nicht erfasst und stand daher als Selektionsparameter für die Analyse nicht zur Verfügung.

Die der Analyse zu Grunde liegenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in der **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschluss-/Ausschlusskriterien Studienpopulation

	Einschluss	Ausschluss
Pathogenese	Adenokarzinom	Adenokarzinom bei CED, FAP
Tumorlokalisation	<12cm ab ACL	≥ 12cm ab ACL
cT-Kategorie	cT2	cT1, cT3, cT4, fehlendes lokales Staging, keine Abgrenzung
Histopathologischer Resektions-Status	R0	keine, lokal oder R1
Neoadjuvante Therapie	Keine, Radiochemotherapie	Alleinige Radiotherapie, alleinige Chemotherapie
Adjuvante Therapie	Keine, Chemotherapie	Radio- /Radiochemotherapie

3.3. Definitionen

TME-Qualität: Die histopathologische Qualitätsbeurteilung der TME erfolgte durch die Klassifikation in die Grade 1-3 anhand der M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien von 2002. Dabei standen jedem befundendem Pathologen die Kriterien direkt zur Verfügung.

CRM-Status: Ist der Tumor im histopathologischen Präparat 1mm oder weniger vom zirkumferenziellen Resektionsrand entfernt oder infiltriert diesen bereits, liegt entsprechend der Definition ein positiver CRM-Status vor (pCRM+).
Beträgt der Abstand des Tumors mehr als 1mm, liegt ein negativer histopathologischer CRM-Status vor (pCRM-)⁵²

CRM: histopathologisch ausgemessener, zirkumferenzieller Resektionsrand, Angabe in Millimeter, Bestandteil des histologischen Befundes

TNM-Klassifikation: TNM-Klassifikation der 6.Auflage (2002)⁵³

Letalität: Hospitalletalität

3.4. Datenanalyse / Definitionen zu vergleichender Gruppen

3.4.1. Vergleich von Patienten mit und ohne neoadjuvante Radiochemotherapie

Unter der Annahme, dass nur bei Patienten mit einem cT2-Rektumkarzinom eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde, bei denen bildgebend hinsichtlich einer lokalen lymphnodalen Metastasierung suspekta perirektale

Lymphknoten detektiert wurden, erfolgte zunächst der Vergleich von Patienten ohne neoadjuvante Therapie und primärer Resektion (Gruppe: "primOP") gegen Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und nachfolgender Resektion (Gruppe: "neoOP"). Verglichen wurden zunächst demographische (Alter, Geschlecht, ASA-Score, BMI, Komorbiditäten), tumorassoziierte (Tumorlokalisation), operationsassoziierte (OP-Verfahren, Zugangsweg) und postoperative histopathologische (pT-Kategorie, pN-Kategorie, Tumordurchmesser, pL-Status, pV-Status) Parameter sowie früh-postoperative Ergebnisse (Morbidität, Verweildauer, Letalität) und onkologische Surrogat-Parameter (Anzahl der untersuchten Lymphknoten, TME-Qualität, CRM). Im zweiten Schritt wurden die Gruppen hinsichtlich der onkologischen Langzeitergebnisse (5-Jahres-Lokalrezidivrate, medianes metastasenfreies Überleben oder metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate, medianes tumorfreies Überleben oder tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate, medianes Gesamtüberleben oder 5-Jahres-Überlebensrate) vergleichend gegenübergestellt. Der Vergleich der onkologischen Langzeitergebnisse erfolgte unter Berücksichtigung der für die Patienten in den jeweiligen Analyse-Gruppen geplanten adjuvanten Chemotherapien.

3.4.2. Vergleich von Patienten mit und ohne neoadjuvante Radiochemotherapie in Abhängigkeit vom postoperativen Nodalstatus

Da eine Erfassung des prätherapeutisch bildgebend definierten Nodal-Status für die betrachteten Rektumkarzinompatienten im Rahmen der prospektiven Observationsstudie „Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) – elektiv Operation“ des An-Institutes für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg nicht erfolgte und somit dieser Parameter für die Analysen nicht zur Verfügung stand, wurden die Patienten ohne neoadjuvante Behandlung (Gruppe: "primOP") und Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (Gruppe: "neoOP") für eine detailliertere Betrachtung in Abhängigkeit vom postoperativen, histopathologisch definierten Nodal-Status (pN-Status; nodal-positiv vs. nodal-negativ) weiter unterteilt. Daraus ergaben sich 4 Patientengruppen (**Tab. 2**):

Gruppe 1 (“primOP-nn“):

Patienten mit primärer Resektion des Rektumkarzinoms ohne präoperative Radiochemotherapie und postoperativ histopathologisch definiertem negativen Nodalstatus

Gruppe 2 (“primOP-np“):

Patienten mit primärer Resektion des Rektumkarzinoms ohne präoperative Radiochemotherapie und postoperativ histopathologisch definiertem positiven Nodalstatus

Gruppe 3 (“neoOP-nn“):

Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Resektion des Rektumkarzinoms und postoperativ histopathologisch definiertem negativen Nodalstatus

Gruppe 4 (“primOP-np“):

Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Resektion des Rektumkarzinoms und postoperativ histopathologisch definiertem positiven Nodalstatus

Während der postoperative Nodalstatus bei den primOP-nn-, primOP-np- und neoOP-np-Patienten auf den prätherapeutischen, klinischen Nodalstatus (cN) rückschließen lässt, ist dies für die Patienten der neoOP-nn-Gruppe nicht möglich. Die Betrachtung dieser Gruppe erfolgte wiederum unter der Annahme, dass die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie basierend auf der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, also auf einem bildgebend hinsichtlich einer lymphnodalen Metastasierung suspekten Lymphknotenbefund basierte.

Die Gruppe der “prim-OP-nn“-Patienten wurde als Referenz-Gruppe für die Vergleiche hinsichtlich der onkologischen Langzeitergebnisse betrachtet. Mit dem Vergleich der primOP-nn-Patienten gegen die primOP-np-Patienten wird der Einfluss des Nodalstatus auf die Lokalrezidivrate näher untersucht. Der Vergleich der primOP-np-Patienten mit den neoOP-np-Patienten evaluiert den Einfluss der RCTx bei lokaler lymphnodulärer Metastasierung auf die onkologischen Langzeitergebnisse.

Tabelle 2: Definition der Analysegruppen

	Neoadjuvante RCTx	Nodalstatus
Gruppe "primOP"		
Gruppe "primOP-nn"	-	pN ⁻
Gruppe "primOP-np"	-	pN ⁺
Gruppe "neoOP"		
Gruppe "neoOP-nn"	+	ypN ⁻
Gruppe "neoOP-np"	+	ypN ⁺

Die vergleichende Analyse der Gruppen 1 – 4 erfolgte wiederum zunächst hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren (**Tab. 3**) und ASA-Score), sowie der tumorassoziierten (Tumoralokalisation), operationsassoziierten (OP-Verfahren, Zugangsweg) und postoperativen histopathologischen (pT-Kategorie, pN-Kategorie, Tumordurchmesser, pL-Status, pV-Status) Parameter sowie der früh-postoperativen Ergebnisse (Morbidität, Verweildauer, Letalität) und der onkologischen Surrogat-Parameter (Anzahl der untersuchten Lymphknoten, TME-Qualität, CRM). Im zweiten Schritt wurden die Gruppen hinsichtlich der onkologischen Langzeitergebnisse (5-Jahres-Lokalrezidivrate, medianes metastasenfreies Überleben oder metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate, medianes tumorfreies Überleben oder tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate, medianes Gesamtüberleben oder 5-Jahres-Überlebensrate) vergleichend gegenübergestellt. Der Vergleich der onkologischen

Langzeitergebnisse erfolgte unter Berücksichtigung der für die Patienten in den jeweiligen Analyse-Gruppen geplanten adjuvanten Chemotherapien.

Tabelle 3: detaillierte Darstellung der mittels Fragebogen „Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) – elektiv Operation“ (AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH, Magdeburg) eruierten Risikofaktoren

Risikofaktoren	
keine	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	chronisch ischämische Herzkrankheit Herzinfarkt Angina pectoris-Syndrom Hypertonus
Pulmonale Erkrankungen	COPD obstruktive/ restriktive Ventilationsstörungen respiratorische Partialinsuffizienz respiratorische Globalinsuffizienz
Renale Erkrankungen	Kompensierte Retention Chronische Insuffizienz Dialysepflichtigkeit
Hepatologische Erkrankungen	
Adipositas	BMI > 30kg/m ²
Diabetes mellitus	Insulinpflichtig Nicht insulinpflichtig
Nikotinabusus	
Alkoholabusus	
Varikosis	
Andere Risikofaktoren	

3.5. Biometrische Analyse / Statistik

Die explorative Datenanalyse erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® Statistics, Version 24.0, der Firma IBM (Armonk, New York, USA). Für die deskriptiven Statistiken erfolgten Häufigkeitstestungen für die verschiedenen kategorialen Variablen. Zur Prüfung der Unterschiede aller in den zweidimensionalen Kreuzvergleich (Kreuztabellen) einfließenden Variablen fand der χ^2 -Test Anwendung. Dabei wurden Unterschiede zwischen den Gruppen als signifikant betrachtet, wenn ein $p < 0,05$ im zweiseitigen Test ermittelt werden konnte. p -Werte, die kleiner als 0,001 waren, wurden als $p < 0,001$ ausgewiesen. Die Prüfung kontinuierlicher Variablen wie beispielsweise Alter oder Tumorchöhe erfolgte durch Einsatz des robusten t -Tests. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk getestet. Bei mehr als zwei Gruppen wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit anschließendem multiplen Vergleich nach Tukey durchgeführt. Punkte, die einer Rangfolge zugeordnet werden konnten, beispielsweise ASA-Klassifikation, wurden dem Kruskal-Wallis-Test unterzogen. Bei signifikanten Unterschieden erfolgte die nachfolgende Testung in den Gruppen mittels Wilcoxon-Test.

Die Gesamtüberlebensraten aus den Follow – up – Erhebungen wurden der Kaplan-Meier-Schätzung unterzogen und sind im Anhang grafisch dargestellt. Die Signifikanzanalyse erfolgte hier mittels Log-Rank-Test.

3.6. Abschluss

Die Studie wurde entsprechend der Richtlinien der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes für biomedizinische Forschung von 1964 und ihren Durchführungsbestimmungen sowie entsprechend der grundlegenden Vorgaben der jeweiligen institutionellen bzw. regionalen Ethikkommissionen durchgeführt. Die Erhebung und Übermittlung der Patientendaten sowie der Angaben des Hausarztes im Rahmen der Nachbeobachtung erfolgte ausschließlich nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses der Patienten.

Das "AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH" an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg verarbeitet die im Rahmen der wissenschaftlichen Studien erhobenen Patientendaten nach den Regeln der zum Erhebungszeitpunkt geltenden Vorgaben der europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO). Die Aufklärungs- und Einwilligungsbögen für die Patienten der prospektiven, multizentrischen Observationsstudie "Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) - elektiv Operation", entsprechen den Vorgaben der Datenschutz-Grundverordnung und wurden 2018 aktualisiert.

Möglich ethische Bedenken hinsichtlich Auswertung der erhobenen Daten wurden durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. geprüft, eine zustimmende Bewertung liegt vor (Registratur-Nr.: 196/18).

Allen Patienten wurden vor dem operativen Eingriff entsprechend gesetzlicher Vorgaben einer ausführlichen Operationsaufklärung mit Beantwortung der gestellten Patientenfragen sowie schriftlicher Dokumentation und Einholung des Einverständnisses per Unterschrift unterzogen.

4 Ergebnisse

4.1. Analyse-Patienten

Im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2010 wurden insgesamt 17.404 Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom im Rahmen der prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie “Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) - elektiv Operation“ erfasst. Aus dieser Gesamtpopulation wurden die hinsichtlich der genannten Fragestellung interessierenden Patienten entsprechend den definierten Ein- und Ausschluss-Parametern selektiert.

Aufgrund einer zum Diagnosezeitpunkt bereits bestehenden, synchronen Fernmetastasierung wurden 4.564 Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt. Von den verbleibenden 12.840 Patienten hatten 12.504 Patienten eine - unter onkologischem Gesichtspunkt betrachtet – radikale Tumorresektion. In 336 Fällen erfolgte diese nicht. Bei 2.399 (19,2 %) der 12.504 radikal resezierten Patienten ergab die im Rahmen des klinischen Stagings durchgeführte bildgebende Diagnostik eine Invasionstiefe des Rektumkarzinoms bis in die Lamina muscularis propria des Rektums entsprechend einer cT2-Kategorie. Bei 6.115 Patienten (48,9 %) entsprach die Invasionstiefe nicht einem cT2-Karzinom, bei 2.700 Patienten (21,6 %) wurde keine Aussage zur Invasionstiefe des Rektumkarzinoms getroffen und in 1.083 Fällen (8,7 %) war eine sichere Aussage zur Invasionstiefe nicht möglich. Zudem fehlte von 207 Patienten (1,7 %) jede Angabe zur Invasionstiefe im Dokumentationsbogen. Weitere 585 Patienten wurden auf Grund einer Tumorlokalisierung im oberen Rektumdrittel (≥ 12 cm ab ACL) in der Analyse nicht berücksichtigt. Bei 58 Patienten wurde präoperativ eine Kurzzeitbestrahlung (5 x 5 Gy) durchgeführt. Auch diese Patienten kamen für die Analysen nicht in Betracht. Entsprechend verblieben von den insgesamt erfassten 17.404 Rektumkarzinom-Patienten Datensätze von 1.756 Patienten, die den definierten Einschluss- und Ausschluss-Parametern entsprachen und für die geplanten Analysen zur Verfügung standen (**Abb. 4**).

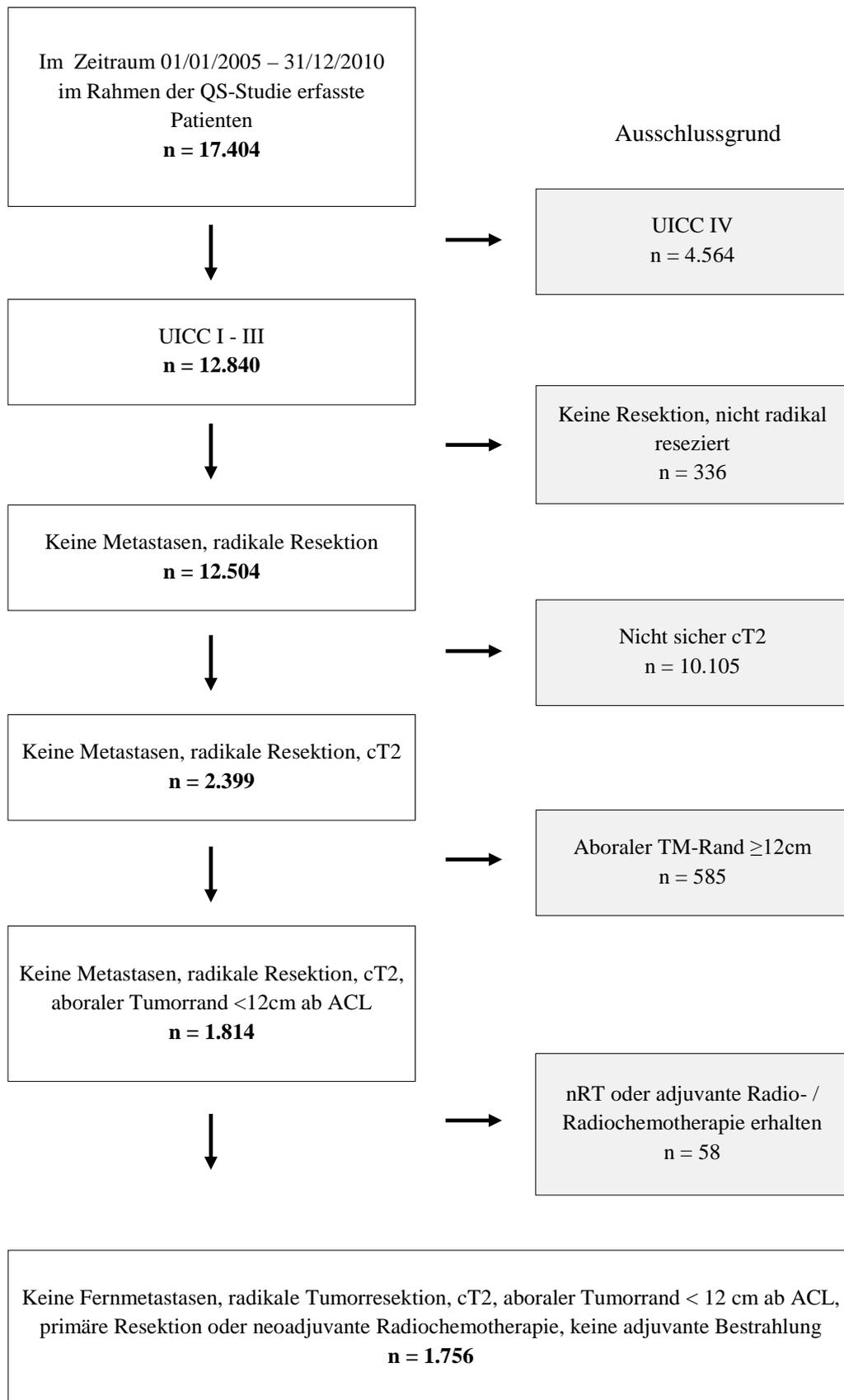


Abbildung 4: „Flow-chart“- Selektion der letztendlichen Analyse-Patienten

4.2. Verteilung der Patienten auf die Analyse-Gruppen

Die Datensätze von 1.756 Patienten standen für die Analysen zur Verfügung. Bei 1.464 Patienten (83,4 %) erfolgte eine primäre Tumorresektion (primOP-Gruppe), bei 292 Patienten (16,6 %) wurde die Primärtumorresektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie durchgeführt (neoOP-Gruppe).

Die Patienten der primOP-Gruppe und Patienten der neoOP-Gruppe wurden in Abhängigkeit vom posttherapeutischen, histopathologisch definierten Nodal-Status weiter unterteilt in die primOP-nn-Gruppe (n = 1.112 Patienten; 63,3 %), die primOP-np-Gruppe (n = 352 Patienten; 20,0 %), die neoOP-nn-Gruppe (n = 231 Patienten; 13,2 %) und die neoOP-np-Gruppe (n = 61 Patienten; 3,5 %) (**Abb. 5**).

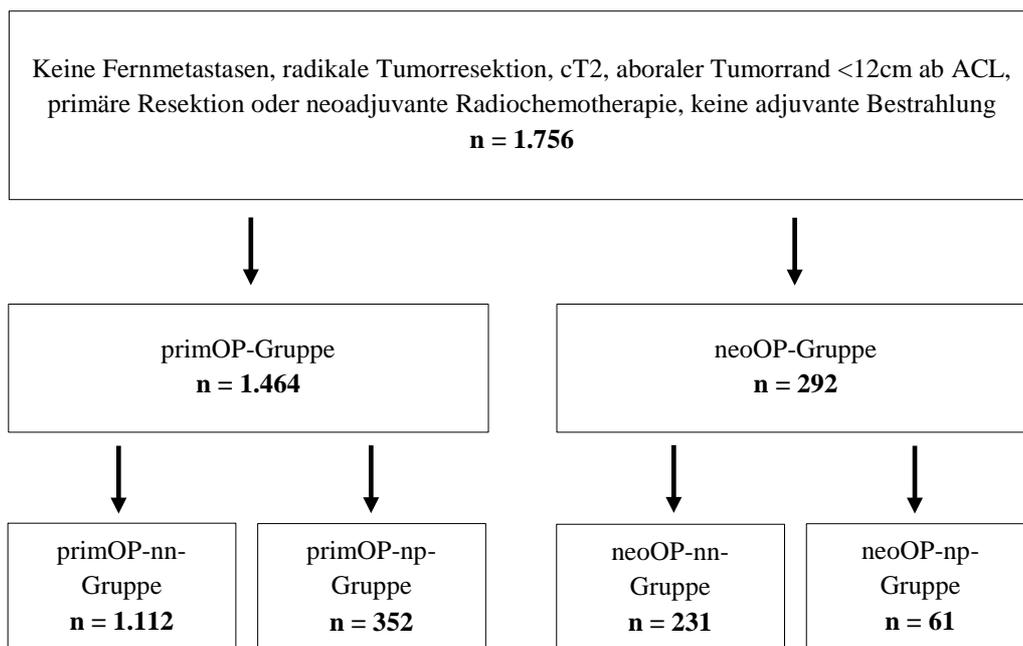


Abbildung 5: „Flow-chart“- Bildung Analyse- /Behandlungsgruppen

4.3. Vergleiche der Patientengruppen

4.3.1. Vergleich der primär resezierten Patienten gegen Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Resektion (Zwei-Gruppen-Vergleich)

Von den 1.756 Patienten, die für die Analysen zum onkologischen Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei lokal lymphonodal metastasiertem Rektumkarzinom der unteren zwei Drittel zur Verfügung standen, wurden 1.464 Patienten (83,4 %) primär operiert (primOP) und bei 292 Patienten (16,6 %) wurde zunächst eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie (50,4 Gy) durchgeführt und anschließend operiert (neoOP).

4.3.1.1. Patientencharakteristika

Im Vergleich der primOP-Patienten gegen die neoOP-Patienten zeigt sich, dass die primär operierten Patienten mit durchschnittlich 4 Jahren signifikant älter waren, signifikant häufiger kardiovaskuläre, renale und pulmonale Risikofaktoren aufwiesen und damit signifikant häufiger einem höheren ASA-Score (ASA III) zugeordnet wurden (**Tab. 4**).

Tabelle 4: 2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich Patientencharakteristika

Parameter	primOP (n = 1.464)	neoOP (n = 292)	p
Alter [Jahre] [Mittelwert (95% -KI)]	68,3 (67,7 – 68,8)	64,3 (63,1 – 65,5)	< 0,001
Geschlechterverhältnis	1,41 : 1	1,78 : 1	0,078
ASA-Score [n (%)]			0,022
	I 121 (8,3)	30 (10,3)	
	II 800 (54,9)	182 (62,3)	
	III 523 (35,9)	78 (26,7)	
	IV 14 (1,0)	2 (0,7)	
BMI [Mittelwert (95% -KI)]	26,8 (26,6 – 27,0)	26,3 (25,9 – 26,8)	0,087
kardiale RF [n (%)]	935 (64,4)	158 (55,2)	0,004
renale RF [n (%)]	90 (6,2)	9 (3,1)	0,049
pulmonale RF [n (%)]	167 (11,5)	2 (7,0)	0,028

4.3.1.2. Tumorhöhe und OP-Verfahren

Vergleicht man die primOP- gegen die neoOP-Patienten hinsichtlich der Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms, so ist festzustellen, dass die Karzinome in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten signifikant häufiger einen geringeren Abstand zur ACL zeigten. Im Durchschnitt betrug der Abstand der Rektumkarzinome von der ACL in der primOP-Gruppe 6,8 cm (Median: 7,0 cm) und in der neoOP-Gruppe 6,0 cm (Median: 6,0 cm; Tabelle 4).

Bezüglich des Zugangsweges (offen vs. minimal-invasiv) und der Art der Resektion (kontinenserhaltende tiefe anteriore Resektion vs. tiefe anteriore Diskontinuitätsresektion nach Hartmann vs. abdominoperineale Rektumexstirpation) fanden sich im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5).

Tabelle 5: 2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich Tumorlokalisierung und OP-Verfahren

Parameter	primOP (n = 1.464)	neoOP (n = 292)	p
Tumorhöhe ab ACL [cm] [n (%)]			< 0,001
8 – 11,9	695 (47,5)	96 (32,9)	
4 – 7,9	528 (36,1)	136 (46,6)	
< 4,0	241 (16,5)	60 (20,5)	
Abstand des distalen Tumorrandes zur ACL [cm] [Mittelwert (95% -KI)]	6,84 (6,70 – 7,00)	6,03 (5,73 – 6,34)	< 0,001
Anteil MIC [n (%)]	216 (14,8)	40 (13,7)	0,828
Resektionsverfahren [n(%)]			0,153
TAR	1.046 (71,4)	206 (70,5)	
tiefer Hartmann	61 (4,2)	6 (2,1)	
APR	357 (24,4)	80 (27,4)	

4.3.1.3. Tumorcharakteristika

Der Vergleich der Rektumkarzinome zwischen den beiden Therapie-Gruppen basierend auf dem histopathologischen Staging (**Tab. 6**) zeigt sowohl für die Invasionstiefe (pT), die Lymphangioinvasion (pL), die Gefäßinvasion (pV) als auch für den durchschnittlichen Tumordurchmesser signifikante Unterschiede. In der neoOP-Gruppe fanden sich signifikant häufiger Karzinome mit einer geringeren Invasionstiefe ($p < 0,001$). In der primOP-Gruppe waren signifikant häufiger eine Lymphangioinvasion ($p < 0,001$) und eine Haemangioinvasion ($p = 0,022$) nachweisbar. Der maximale Tumordurchmesser der Rektumkarzinome in der primOP-Gruppe betrug im Durchschnitt 35,5 mm. Die Rektumkarzinome in der neoOP-Gruppe waren mit einem maximalen Durchmesser von durchschnittlich 24,7 mm signifikant kleiner ($p < 0,001$). Hinsichtlich des pN-Status ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,061$).

Tabelle 6: 2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOp) hinsichtlich Tumorcharakteristika

Parameter	primOP (n = 1.464)	neoOP (n = 292)	<i>p</i>
(y)pT-Kategorie [n (%)]			< 0,001
ypT0	-	41 (14,0)	
(y)pT1	270 (18,5)	38 (13,0)	
(y)pT2	816 (55,7)	136 (46,6)	
(y)pT3	367 (25,1)	75 (25,7)	
(y)pT4	11 (0,8)	2 (0,7)	
(y)pN-Kategorie [n (%)]			0,061
(y)pN0	1112 (76,0)	231 (79,1)	
(y)pN1	247 (16,9)	51 (17,5)	
(y)pN2	105 (7,2)	19 (3,4)	
Lymphangioinvasion [n (%)]			< 0,001*
(y)pL0	932 (63,7)	229 (78,4)	
(y)pL1	411 (28,1)	32 (11,0)	
nicht untersucht	121 (8,3)	31 (10,6)	
Haemangioinvasion [n (%)]			0,022*
(y)pV0	1218 (83,2)	247 (84,6)	
(y)pV1	113 (7,7)	11 (3,8)	
nicht untersucht	133 (9,1)	34 (11,6)	
Tumordurchmesser [mm] [Mittelwert (95% -KI)]	35,5 (34,4 – 36,6)	24,7 (22,6 – 26,7)	< 0,001

* nicht untersuchte Präparate nicht berücksichtigt

4.3.1.4. Postoperativer Verlauf

In der analysierten Patientenklientel betrug die postoperative Gesamtmorbidität 42,3 %, die Krankenhaus-Letalität 2,1 % und die postoperative Krankenhausverweildauer im Durchschnitt 17,4 Tage (Median: 14 Tage).

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich im früh-postoperativen Outcome nicht signifikant voneinander. Weder hinsichtlich der Gesamtmorbidität ($p = 0,119$), der spezifischen postoperativen Komplikationen ($p = 0,368$) und der allgemeinen postoperativen Komplikationen ($p = 0,131$), noch hinsichtlich der Letalität ($p = 0,073$) und der postoperativen Krankenhausverweildauer ($p = 0,287$) unterschieden sich die Gruppen (**Tab. 7**).

Separat wurde die Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen nach kontinenserhaltender Resektion analysiert. Hier fand sich weder für die Rate der nicht-operationspflichtigen Insuffizienzen (6,9 % vs. 7,4 %; $p = 0,789$), der operationspflichtigen Insuffizienzen (6,8 % vs. 5,9 %; $p = 0,653$), noch für die Gesamtrate an Anastomoseninsuffizienzen (13,6 % vs. 13,3 %; $p = 0,898$) ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 7: 2-Gruppenvergleich (pirmOP vs. neoOP) hinsichtlich postoperativem Verlauf

Parameter	primOP (n = 1.464)	neoOP (n = 292)	<i>p</i>
Morbidität			
[n (%)] Allg. p.o. Komplikationen	310 (21,2)	50 (17,1)	0,131
Spez. p.o. Komplikationen	463 (31,6)	84 (28,8)	0,368
Gesamt	631 (43,1)	111 (38,0)	0,119
Letalität [n (%)]	35 (2,4)	2 (0,7)	0,073
postoperative KH-VD [d] [Mittelwert (95% -KI)]	17,6 (16,8 – 18,4)	16,6 (15,2 – 18,0)	0,287

4.3.1.5. Früh-postoperative Surrogate

Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der in **Tabelle 8** aufgeführten onkologischen Surrogate fand sich kein Unterschied in der Qualität der TME-Präparate nach M.E.R.C.U.R.Y-Kriterien ($p = 0,449$) und im Anteil der CRM-positiven Resektionen. Wenngleich die dokumentierten CRM-positiven Resektionen ausschließlich in der primOP-Gruppe vertreten waren, ergab sich im Vergleich der Gruppen statistisch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,608$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch im Vergleich der durchschnittlich untersuchten Lymphknoten im Tumorpräparat. So wurden in der neoOP-Gruppe durchschnittlich $n = 3,5$ Lymphknoten weniger präpariert und untersucht. Mindestens 12 Lymphknoten wurden in 85,1 % der Präparate der primOP-Gruppe präpariert und untersucht. Hingegen waren es in der neoOP-Gruppe 67,6 % ($p < 0,001$). Für alle Patienten betrachtet wurden in 82,2 % der Fälle mindestens 12 Lymphknoten untersucht.

Tabelle 8: 2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich früh-postoperativer Surrogate

Parameter		primOP (n = 1.464)	neoOP (n = 292)	p
TME-Grad (MERCURY) [n (%)]	I	1277 (87,2)	253 (86,6)	0,449
	II	153 (10,5)	32 (11,0)	
	III	34 (2,3)	7 (2,4)	
CRM [n (%)]	negativ	1384 (94,5)	275 (94,2)	0,608*
	positiv	7 (0,5)	-	
	k.A.	73 (5,0)	17 (5,9)	
untersuchte Lymphknoten [Mittelwert (95% -KI)]		17,2 (16,8 – 17,6)	13,7 (13,0 – 14,5)	< 0,001
Anteil der Präparate mit mind. 12 untersuchten LK		85,1 %	67,6 %	< 0,001

* Präparate ohne Angabe nicht berücksichtigt

4.3.1.6. Onkologische Langzeitergebnisse

Die onkologischen Langzeitergebnisse basieren auf einer medianen Nachbeobachtungszeit der analysierten Patienten von 54 Monaten (95 %-KI: 52,2 – 55,7 Monate) bei einer Follow-up-Rate von 81,4 %. Der Vergleich der Patienten der primOP-Gruppe und der neoOP-Gruppen zeigt weder für die Follow-up-Rate (80,8 % vs. 84,2 %; $p = 0,188$) noch für die mediane Nachbeobachtungszeit (54 Monate [95 % -KI: 52,2 – 55,8] vs. 55 Monate [95 % -KI: 48,0 – 62,0]; $p = 0,181$) einen signifikanten Unterschied.

In der Gesamtpopulation der untersuchten cT2-Rektumkarzinompatienten betrug die 5-J-LRR 4,0 %, die kumulative metachrone Fernmetastasierungsrate nach 5 Jahren 17,6 % und die 5-J-Gesamtüberlebensrate 78,4 %.

4.3.1.6.1. Lokalrezidivraten (primOP- vs. neoOP-Patienten)

Im Vergleich der cT2-Rektumkarzinom-Patienten ohne und mit neoadjuvanter Radiochemotherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,459$). Unter den cT2-Karzinom-Patienten mit primärer Operation (primOP) fand sich eine 5-J-LRR von 4,6 %, während cT2-Karzinom-Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender Operation eine 5-J-LRR von 3,7 % zeigten (**Abb.6**).

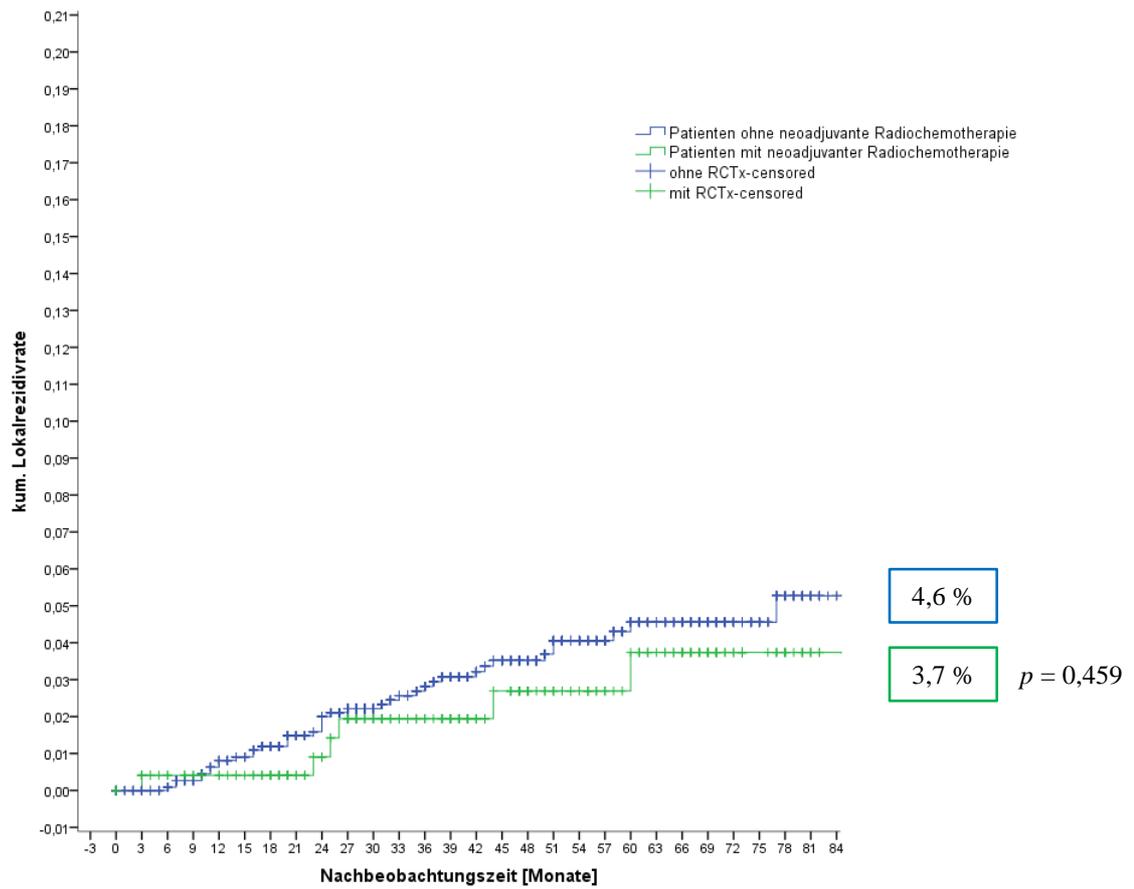


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Lokalrezidivraten der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe

4.3.1.6.2. metachrone Fernmetastasierung (primOP- vs. neoOP-Patienten)

Im Vergleich der primOP-Patienten gegen die neoOP-Patienten mit einem klinisch detektierten cT2-Rektumkarzinom in Bezug auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen zeigt sich, dass primOP-Patienten nach 5 Jahren eine kumulative Fernmetastasierungsrate von 18,8 % aufwiesen, neoOP-Patienten hingegen eine kumulative Metastasierungsrate von 12,0 % hatten. Während die Kaplan-Meier-Kurven für das metastasenfreie Überleben der beiden Patientengruppen in den ersten 3 Jahren deckungsgleich verlaufen, divergieren die Kurven nach einem Nachbeobachtungsintervall von über 36 Monaten (**Abb. 7**). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fernmetastasierungsrate ergab sich jedoch nicht ($p = 0,076$).

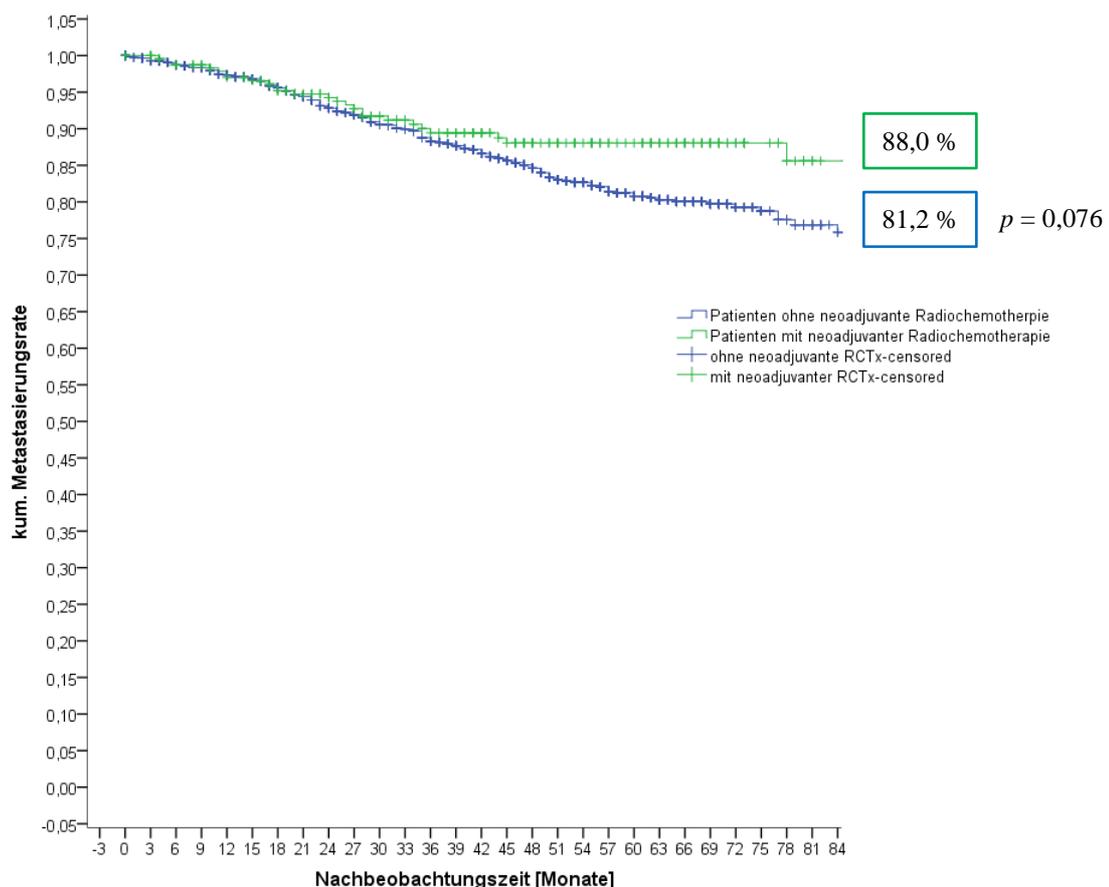


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Metastasierungsrate der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe

4.3.1.6.3. Gesamtüberleben (primOP -vs. neoOP-Patienten)

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens findet sich im Vergleich der primOP-Patienten gegen die neoOP-Patienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,059$), wenngleich die Kaplan-Meier-Kurven nach einem Nachbeobachtungsintervall von mehr als 24 Monaten einen zunehmend divergenten Verlauf nehmen. Die 5-J-ÜLR der primOP-Patienten betrug 77,1 %, die der neoOP-Patienten 84,5 % (**Abb. 8**).

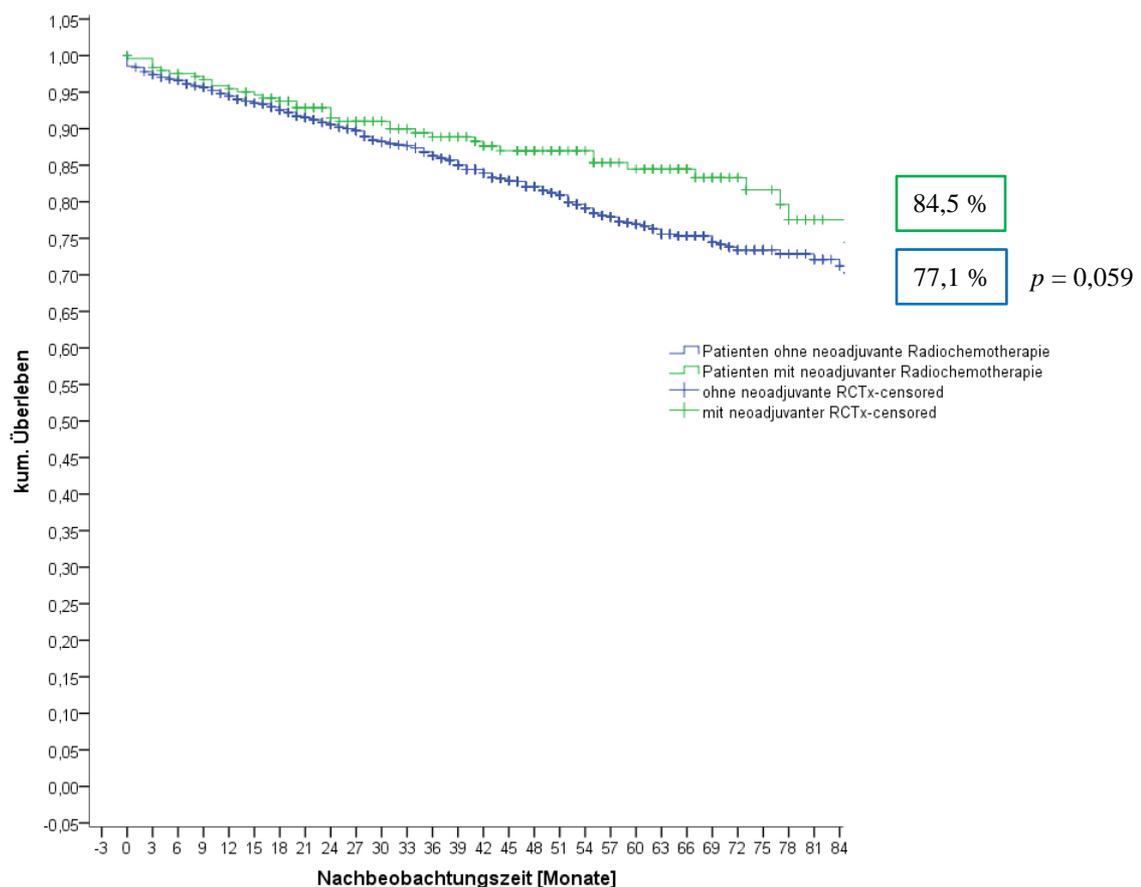


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Gesamtüberlebens der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe

4.3.2. Vergleich der primär operierten Patienten gegen die neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten mit anschließender Resektion unter Berücksichtigung des postoperativen Nodal-Status (Vier-Gruppen-Vergleich)

4.3.2.1. Patientencharakteristika

In **Tabelle 9** sind die in Abhängigkeit vom Behandlungsregime und vom postoperativen Nodal-Status in vier Analysegruppen unterteilten Patienten hinsichtlich der untersuchten demographischen Parameter vergleichend gegenübergestellt.

Auch im Vier-Gruppen-Vergleich zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Analysegruppen hinsichtlich des Patientenalters und der vorbestehenden Risikofaktoren. So unterscheiden sich die Gruppen im jeweils ermittelten Durchschnittsalter signifikant voneinander:

- primOP-nn vs. primOPnp: $p = 0,013$
- primOP-nn vs. neoOP-nn: $p < 0,001$
- primOP-nn vs. neoOP-np: $p < 0,001$
- primOP-np vs. neoOP-nn: $p = 0,024$
- primOP-np vs. neoOP-np: $p = 0,020$.

Lediglich die neoOP-nn-Patienten und neoOP-np-Patienten waren bei Betrachtung des Durchschnittsalters vergleichbar ($p = 0,678$). Hinsichtlich vorbestehender Risikofaktoren reduzieren sich die Unterschiede zwischen den Gruppen auf die bereits im Zwei-Gruppen-Vergleich dargestellten Unterschiede zwischen den primär resezierten und den neoadjuvant behandelten Patienten. Auffällig ist bei vergleichender Betrachtung des Geschlechtsverhältnisses in den einzelnen Gruppen, dass in der neoOP-np-Gruppe männliche Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant überwiegen (primOP-nn vs. neoOP-np: $p = 0,009$; primOP-np vs. neoOP-np: $p = 0,013$; neoOP-nn vs. neoOP-np: $p = 0,037$). Die Vergleiche der übrigen Gruppen untereinander zeigen keine signifikanten Unterschiede im Geschlechtsverhältnis zwischen den Gruppen.

Parameter	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)	p
Geschlecht [m:w]	1,40 : 1	1,41 : 1	1,57 : 1	3,07 : 1	0,063
Alter, [Jahre] [Mittel (95% -KI)]	68,8 (68,2 - 69,4)	66,9 (65,7 - 68,1)	64,4 (63,1 - 65,7)	62,8 (60,2 - 65,5)	< 0,001
BMI, (kg/m ²) [Mittel (95%-KI)]	26,7 (26,5 - 27,0)	26,9 (26,5 - 27,4)	26,2 (25,7 - 26,7)	26,8 (25,8 - 27,9)	0,243
ASA-Score, [n (%)] ¹⁾					0,204
	I 91 (8,2)	30 (8,5)	22 (9,5)	8 (13,1)	
	II 604 (54,6)	196 (55,7)	148 (64,1)	34 (55,7)	
	III 400 (36,2)	123 (34,9)	60 (26,0)	18 (29,5)	
	IV 11 (1,0)	3 (0,9)	1 (0,4)	1 (1,6)	
Risikofaktoren, [n (%)] ²⁾					
	keine 229 (20,7)	73 (21,1)	68 (30,1)	17 (28,3)	0,011
	kardial 716 (64,8)	219 (63,3)	123 (54,4)	35 (58,3)	0,026
	pulmonal 128 (11,6)	39 (11,3)	16 (7,1)	4 (6,7)	0,164
	renal 75 (6,8)	15 (4,3)	7 (3,1)	2 (3,5)	0,069

Tabelle 9: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Patientencharakteristika

¹⁾ fehlende Angaben bei n = 6 Patienten

²⁾ fehlende Angaben bei n = 19 Patienten

4.3.2.2. Tumorböhe und OP-Verfahren

Der Vergleich der Tumorböhen zeigt, dass in der primOP-np-Gruppe der durchschnittliche Abstand des distalen Tumorrandes von der ACL signifikant am größten ist. Den durchschnittlich geringsten Abstand weisen die Rektumkarzinome der neoOP-nn-Gruppe auf. Dieser Abstand ist im Vergleich zu den beiden primOP-Gruppen signifikant geringer (primOP-nn vs. neoOP-nn: $p = 0,003$; primOP-np vs. neoOP-nn: $p < 0,001$), unterscheidet sich jedoch von den neoOP-np-Patienten nicht ($p = 0,986$; **Abb. 9**).

Keine Unterschiede fanden sich im Hinblick auf den gewählten Zugangsweg in den einzelnen Patienten-Gruppen. Im Durchschnitt wurden 14,6 % der Patienten über den minimal-invasiven Zugangsweg operiert.

Der Vergleich der Gruppen in Bezug auf die gewählten OP-Verfahren zeigt keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die zu detektierenden gering unterschiedlichen Exstirpationsraten entsprechen den für die Gruppen ermittelten unterschiedlichen Tumorrhöhen mit der niedrigsten APR-Rate in der primOP-np-Gruppe und höheren Raten in der neoOP-nn- und der neoOP-np-Gruppe. (**Tab. 10**)

Tabelle 10: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumorlokalisation und OP-Verfahren

Parameter	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)	<i>p</i>
Tumorrhöhe ab ACL [cm]					< 0,001
[n (%)]					
8 - 11,9	514 (46,2)	181 (51,4)	73 (31,6)	23 (37,7)	
4 - 7,9	400 (36,0)	128 (36,4)	110 (47,6)	26 (42,6)	
< 4	198 (17,8)	43 (12,2)	48 (20,8)	12 (19,7)	
Abstand distaler Tumorrand zur ACL [cm]	6,73	7,20	6,00	6,15	< 0,001
[Mittelwert (95% -KI)]	(6,56 – 6,91)	(6,91 – 7,48)	(5,66 – 6,35)	(5,42 – 6,87)	
Anteil MIC					0,814
[n (%)]	165 (14,8)	51 (14,5)	31 (13,4)	9 (14,8)	
OP-Verfahren					0,054
[n (%)]					
TAR	776 (69,8)	270 (76,7)	164 (71,0)	42 (68,9)	
tiefer Hartmann	53 (4,8)	8 (2,3)	4 (1,7)	2 (3,3)	
APR	283 (25,4)	74 (21,0)	63 (27,3)	17 (27,9)	

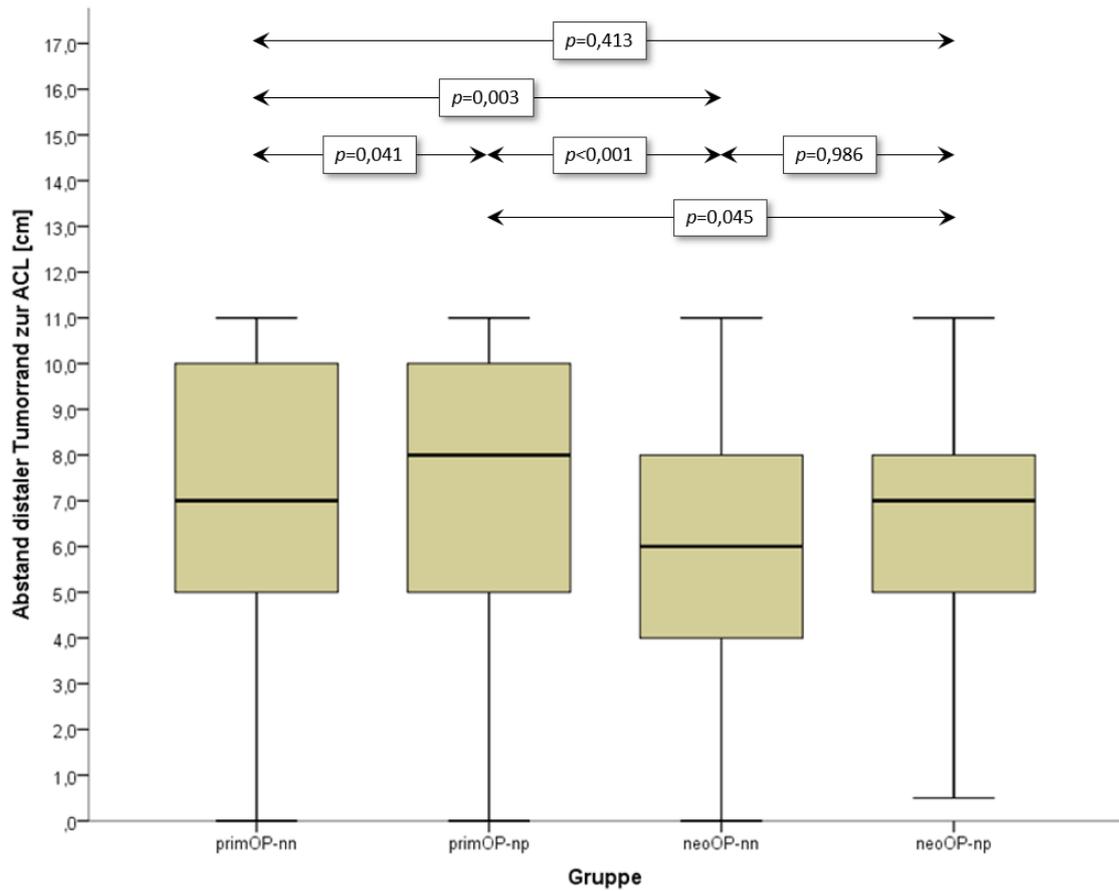


Abbildung 9: Box-Plot 4-Gruppenvergleich Höhenlokalisierung distaler Tumorrund, oberhalb der Box-Plots sind die Signifikanzniveaus für die Vergleiche der Gruppen untereinander angegeben

4.3.2.3. Tumorcharakteristika

Tabelle 11: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumorcharakteristika

Parameter	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)	<i>p</i>
(y)pT-Kategorie					< 0,001
[n (%)]					
ypT0	-	-	40 (17,3)	1 (1,6)	
(y)pT1	249 (22,4)	21 (7,0)	35 (15,2)	3 (4,9)	
(y)pT2	649 (58,4)	167 (47,4)	108 (46,8)	28 (45,9)	
(y)pT3	210 (18,9)	157 (44,6)	48 (20,8)	27 (44,3)	
(y)pT4	4 (0,4)	7 (2,0)	-	2 (3,3)	
(y)pN-Kategorie					< 0,001
[n (%)]					
(y)pN0	1112 (100)	-	231 (100)	-	
(y)pN1	-	247 (70,2)	-	51 (83,6)	
(y)pN2	-	105 (29,8)	-	10 (16,4)	
(y)pL-Status					< 0,001*
[n (%)]					
(y)pL0	827 (74,4)	105 (29,8)	197 (85,3)	32 (52,5)	
(y)pL1	205 (18,4)	206 (46,5)	10 (4,3)	22 (36,1)	
nicht untersucht	80 (7,2)	41 (11,6)	24 (10,4)	7 (11,5)	
(y)pV-Status					< 0,001*
[n (%)]					
(y)pV0	963 (86,6)	255 (72,4)	203 (87,9)	44 (72,1)	
(y)pV1	55 (4,9)	58 (16,5)	3 (1,3)	8 (13,1)	
nicht untersucht	94 (8,5)	39 (11,1)	25 (10,8)	9 (14,8)	
Tumordurchmesser					< 0,001
[mm]	34,8	37,6	24,4	25,6	
[Mittel (95% -KI)]	(33,8 – 35,9)	(34,6 – 40,5)	(22,0 – 26,8)	(21,6 – 29,6)	

* Präparate ohne Angabe nicht berücksichtigt

Die im Vergleich der vier Gruppen detektierten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der (y)pT-Kategorie sind statistisch signifikant. Einzig im Vergleich der (y)pT-Kategorie zwischen der primOP-np-Gruppe und der neoOP-np-Gruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied (**Tab. 12**).

Tabelle 12: Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pT-Kategorie

(y)pT	primOP-nn	primOP-np	neoOP-nn	neoOP-np
primOP-nn	-			
primOP-np	< 0,001	-		
neoOP-nn	< 0,001	< 0,001	-	
neoOP-np	< 0,001	0,867	< 0,001	-

Eine grafische Darstellung der Verteilung der histopathologischen T-Kategorien in den einzelnen Gruppen zeigt **Abbildung 10**. Dabei bilden die Säulendiagramme den prozentualen Anteil der jeweiligen (y)pT-Kategorie innerhalb der Gruppe ab (**Abb. 10a**). Die jeweils aufgelegte Interpolationskurve dient der grafischen Veranschaulichung der Verteilung der T-Stadien. In **Abbildung 10b** sind die Interpolationslinie übereinandergelegt.

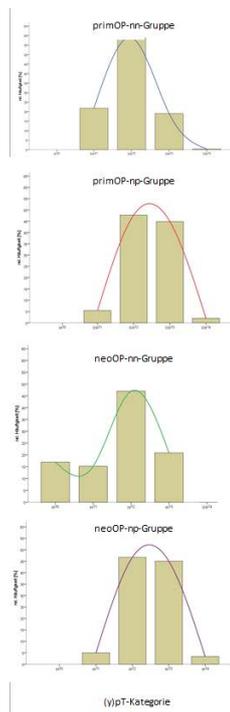


Abbildung 10a

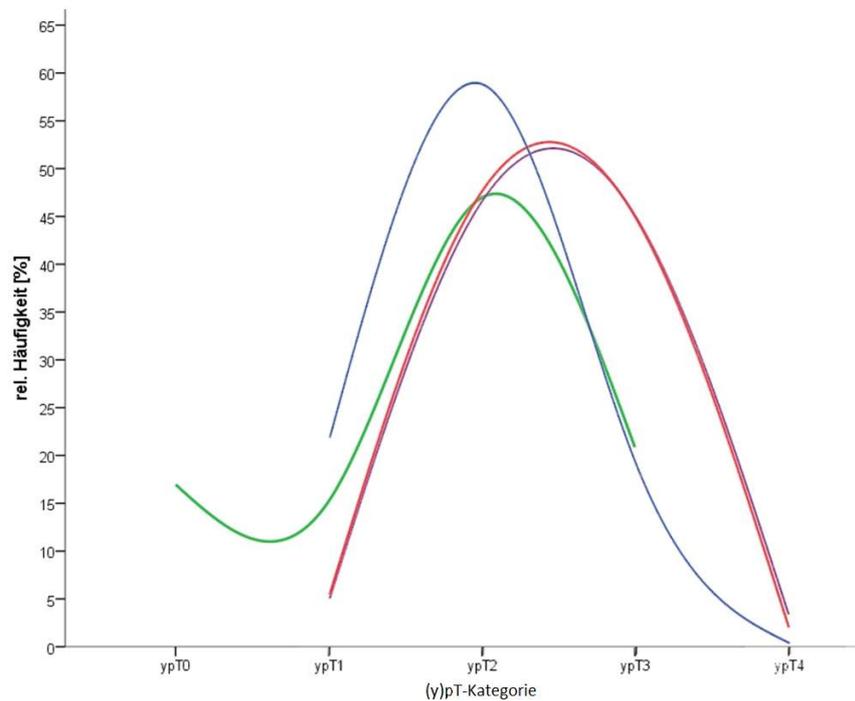


Abbildung 10b

Abbildung 10a: Verteilung der (y)pT-Kategorien in den einzelnen Gruppen mit Darstellung der Interpolationskurven.

Abbildung 10b: Zusammenfassender Vergleich der relativen Häufigkeit der (y)pT-Kategorieverteilung unter Verwendung der Interpolationslinien

Im Vergleich der primOPnp-Patienten gegen die neoOP-np-Patienten ergibt sich statistisch ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der (y)pN-Kategorie. Die Unterschiede zwischen den np- und nn-Gruppen in Bezug auf die (y)pN-Kategorie sind signifikant, resultieren jedoch aus der Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Gruppen. Zwischen den beiden nn-Gruppen kann sich kein Unterschied ergeben, da hier die Gruppenzuordnung auf einem postoperativen NO-Status beruht. In den **Tabellen 12** und **13** sind die vier Analysegruppen untereinander hinsichtlich des pL-Status und des pV-Status verglichen. Bezüglich des pL-Status findet sich zwischen den primOP-nn- und primOP-np-Patienten ein signifikanter Unterschied, wesentlich bedingt durch die Gruppenzuordnung in Abhängigkeit vom pN-Status. Der Vergleich der neoadjuvant behandelten Patientengruppen untereinander zeigt bezogen auf den pL-Status keinen signifikanten Unterschied. Der höchste Anteil an pL0-Befunden findet sich mit 85,3 % in der neoOP-nn-Gruppe. Diese ist im Vergleich zu den primOP-nn-Patienten signifikant, im Vergleich zu den primOP-np-Patienten sowie den neoOP-np-Patienten jedoch nicht.

Tabelle 13: Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pL-Kategorie

(y)pL	primOP-nn	primOP-np	neoOP-nn	neoOP-np
primOP-nn	-			
primOP-np	< 0,001	-		
neoOP-nn	< 0,001	0,063	-	
neoOP-np	< 0,001	0,057	0,393	-

Bezüglich des pV-Status zeigen die np-Gruppen einen im Vergleich zu den nn-Gruppen signifikant höheren Anteil an pV1-Befunden. Der Anteil hämangischer Infiltrationen unterscheidet sich zwischen den beiden np-Gruppen nicht. Zwischen den beiden nn-Gruppen besteht ein numerisch geringer, statistisch jedoch signifikanter Unterschied.

Tabelle 14: Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pV-Kategorie

(y)pV	primOP-nn	primOP-np	neoOP-nn	neoOP-np
primOP-nn	-			
primOP-np	< 0,001	-		
neoOP-nn	0,015	< 0,001	-	
neoOP-np	0,003	0,585	< 0,001	-

Unterschiede in den maximalen Tumordurchmessern finden sich zwischen den primär operierten und den neoadjuvant behandelten Patienten. Die Vergleiche der primOP-nn- und primOP-np- Patienten sowie der neoOP-nn- und neoOP-np- Patienten untereinander zeigen keine signifikant unterschiedlichen durchschnittlichen maximalen Tumordurchmesser (**Abb.11**).

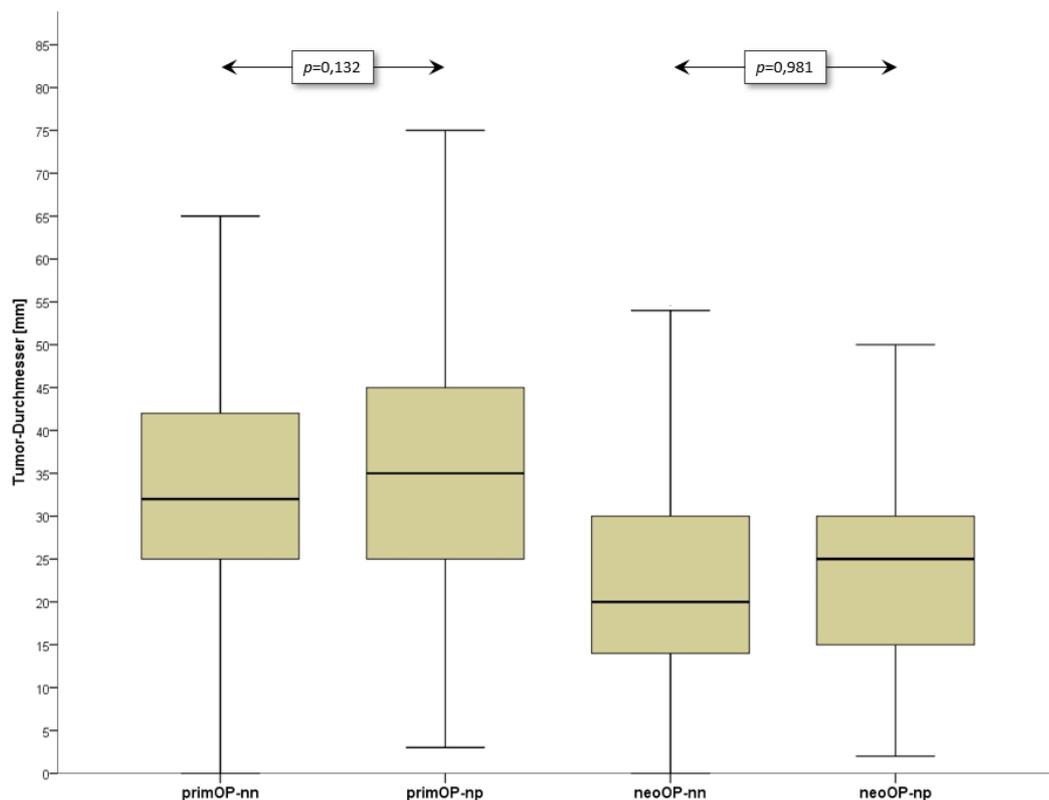


Abbildung 11: Box-Plot 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumordurchmesser, oberhalb der Box-Plots sind die Signifikanzniveaus für die Vergleiche der Gruppen untereinander angegeben

4.3.2.4. Intraoperative Komplikationen

Insgesamt traten in der analysierten Patientenklientel bei 99 Patienten (5,6 %) intraoperative Komplikationen auf. Im Vergleich der vier Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit intraoperativer Komplikationen (primOP-nn: 6,2 %; primOP-np: 4,0 %; neoOP-nn: 4,3 %; neoOP-np: 9,8 %; $p = 0,154$). Auch im Gruppenvergleich hinsichtlich der im Einzelnen erfassten intraoperativen Komplikationen waren außer für Ureterläsionen keine signifikanten Unterschiede zu detektieren. Ureterläsionen traten in der neoOP-np-Gruppe mit 3,3 % signifikant ($p = 0,034$) häufiger als in den übrigen Gruppen auf (primOP-nn: 0,4 %; prim-OP-np: 0,9 %; neoOP-nn: 0,9 %) auf.

4.3.2.5. Postoperativer Verlauf

Weder für die postoperative Gesamtmorbidität noch für die Raten an allgemeinen und spezifischen postoperativen Komplikationen fanden sich im Vergleich der vier Analysegruppen untereinander signifikante Unterschiede. Gleichermaßen waren die postoperativen Krankenhaus-Verweildauern im Vergleich der Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich der postoperativen Hospitalletalität fand sich lediglich im Vergleich der primOP-np-Patienten gegen die neoOP-nn-Patienten ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$). Darüber hinaus waren die Letalitätsraten statistisch gesehen, vergleichbar.

Im Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Rate postoperativer Anastomoseninsuffizienzen ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,958$). Bei einer Gesamtrate von 13,6 % wiesen die Patienten der analysierten Gruppen Insuffizienzraten von 14,0 % in der primOP-nn-Gruppe, 12,7 % in der primOP-np-Gruppe, 13,0 % in der neoOP-nn-Gruppe und 14,3 % in der neoOP-np-Gruppe auf.

4.3.2.6. Früh-postoperative Surrogat-Parameter

Im Vergleich der vier Analyse-Gruppen hinsichtlich der früh-postoperativen Surrogat-Parameter ‘TME-Qualität’ und ‘pCRM’ fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Einzig bei Betrachtung der untersuchten Lymphknoten zeigte sich innerhalb der primOP-Gruppe eine signifikant geringere Anzahl untersuchter Lymphknoten in der primOP-nn-Gruppe im Vergleich zur primOP-np-Gruppe ($p < 0,001$). Aus den Resektaten der primOP-nn-Gruppe wurden durchschnittlich 2,2 Lymphknoten weniger präpariert und untersucht als aus den Resektaten der primOP-np-Gruppe. Innerhalb der neoOP-Gruppe fand sich kein Unterschied (**Tab. 15**).

Parameter		primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)	<i>p</i>
CRM						0,392*
[n (%)]	negativ	1051 (94,5)	333 (94,6)	217 (93,9)	58 (95,1)	
	positiv	4 (0,4)	3 (0,9)	-	-	
	k.A.	57 (5,1)	16 (4,5)	14 (6,1)	3 (4,9)	
TME-Qualität (M.E.R.C.U.R.Y.)						0,444
[n (%)]	Grad I	956 (86,0)	321 (91,2)	203 (87,9)	50 (82,0)	
	Grad II	127 (11,4)	26 (7,4)	21 (9,1)	11 (18,0)	
	Grad III	29 (2,6)	5 (1,4)	7 (3,0)	-	
Untersuchte Lymphknoten		16,7	18,9	13,7	14,0	< 0,001
[Mittelwert (95% -KI)]		(16,3 – 17,1)	(17,9 – 19,9)	(12,8 – 14,5)	(12,7 – 15,4)	

Tabelle 15: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich früh-postoperativer Surrogat-Parameter

* nicht untersuchte Präparate nicht berücksichtigt

4.3.2.7. 4-Gruppenvergleiche hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie

Etwa ein Drittel der Patienten der Gesamtstudienpopulation erhielt nach erfolgter Tumorresektion eine adjuvante Chemotherapie (n = 603; 34,4 %). Die dokumentierte Anwendung einer Zusatztherapie findet sich dabei in allen vier Studiengruppen, am häufigsten in der neoOP-np-Gruppe (60,7 %). Mehrheitlich (54,7 %; n = 330) war die adjuvante Chemotherapie allein 5-FU/FA-basiert, 20,9 % (n = 126) der adjuvanter Therapie erfolgten in der Kombination von 5-FU/FA mit Oxaliplatin und

in 3,5 % (n = 21) wurde 5-FU/ FA mit Irinotecan kombiniert. Andere Chemotherapie-Regime kamen bei 20,9 % (n = 126) der adjuvant behandelten Patienten zum Einsatz (**Tab. 16**).

Der geringste Anteil (24,8 %) adjuvant therapierter Patienten findet sich in der primOP-nn-Gruppe, der höchste Anteil (60,7 %) in der neoOP-np-Gruppe. Der Anteil adjuvant therapierter Patienten in der primOP-nn-Gruppe war im Vergleich zu den übrigen Patientengruppen signifikant geringer ($p < 0,001$). Im Vergleich der primOP-np-, neoOP-nn- und neoOP-np-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der allein mit 5-FU/FA behandelten Patienten in den einzelnen Analysegruppen war im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen zwischen diesen mehrheitlich signifikant unterschiedlich. Allein im Vergleich der neoOP-nn- gegen die neoOP-np-Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,553$). Der Vergleich der Gruppen in Bezug auf den Anteil der mit 5-FU/FA und Oxaliplatin adjuvant therapierten Patienten blieb im wechselseitigen Vergleich der Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

Tabelle 16: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie

Parameter	Gesamt (n = 1.756)	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)
mindestens eine [n (%)]	603 (34,3)	276 (24,8)	164 (46,6)	126 (54,5)	37 (60,7)
keine [n (%)]	1.153 (65,7)	836 (75,2)	188 (53,4)	105 (45,5)	24 (39,3)
5-FU/FS [n (%)]	330 (18,8)	130 (11,7)	91 (25,9)	84 (36,4)	25 (41,0)
Oxaliplatin [n (%)]	161 (9,2)	81 (7,3)	46 (13,1)	24 (10,4)	10 (16,4)
Irinotecan [n (%)]	16 (0,9)	12 (1,1)	2 (0,6)	2 (0,9)	0 (0)
andere Kombi. [n (%)]	96 (5,5)	53 (4,8)	25 (7,1)	16 (6,9)	2 (3,3)

4.3.2.8. Onkologische Langzeitergebnisse

Der Vergleich der vier Analysegruppen hinsichtlich der Nachbeobachtungsrate (primOP-nn: 81,9 %; primOP-np: 79,1 %; neoOP-nn: 84,8 %; neoOP-np: 81,7 %; $p = 0,378$) sowie der medianen Nachbeobachtungszeit (primOP-nn: 52 Monate [95 % -KI: 50,0 – 54,0]; primOP-np: 55 Monate [95 % -KI: 51,8 – 58,2]; neoOP-nn: 55 Monate [95 % -KI: 47,5 – 62,5]; neoOP-np: 47 Monate [95 % -KI: 39,7 – 54,3]; $p = 0,276$) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (**Abb. 12**).

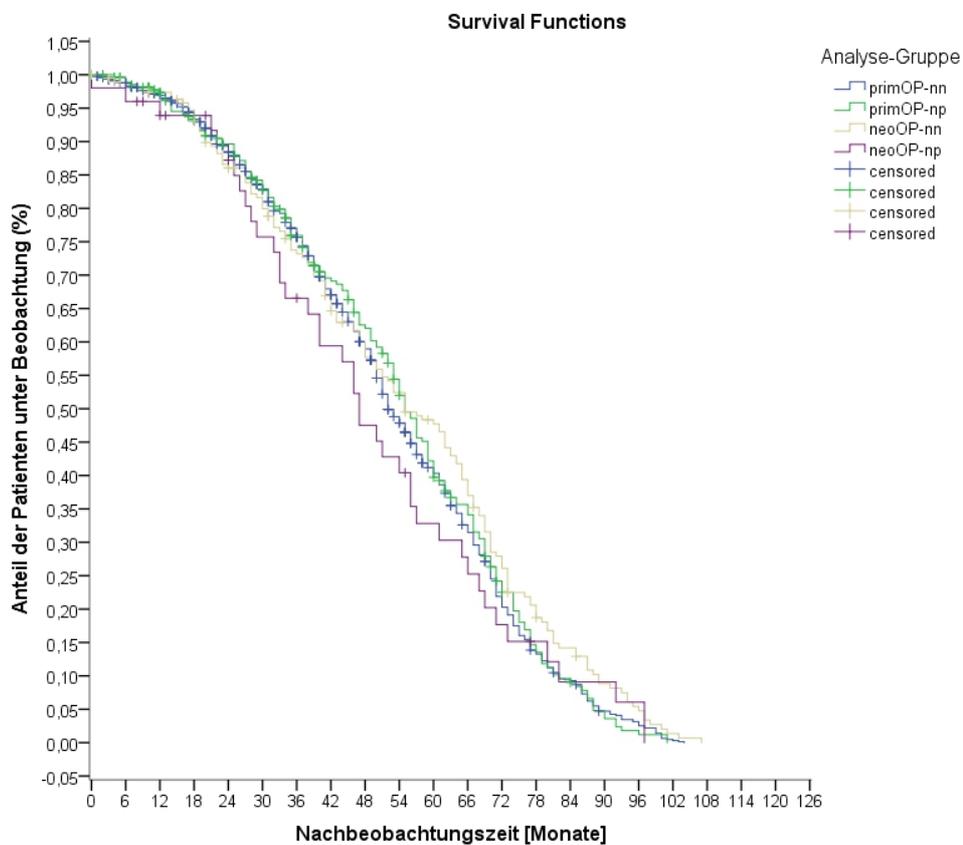


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve der medianen Nachbeobachtungszeiten der 4 Gruppen

4.3.2.8.1. 5-Jahres-Lokalrezidivrate

Die nach 5 Jahren mit 2,8 % geringste Lokalrezidivrate weisen die Patienten der neoOP-nn-Gruppe auf. Die 5-J-LRR in der primOP-nn-Gruppe lag bei 3,7 % und unterschied sich nicht signifikant von der LRR in der neoOP-nn-Gruppe. Die LRR der primOP-np- und neoOP-np-Gruppe waren mit 7,3 % resp. 7,2 % signifikant höher als die LRR in der neoOP-nn-Gruppe ($p = 0,013$; $p=0,039$). Zur primOP-nn-Gruppe unterschied sich die 5-J-LRR der primOP-np-Gruppe ebenfalls signifikant ($p = 0,005$), zur neoOP-np-Gruppe war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,096$). (Tab. 17)

Tabelle 17: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich 5-Jahres-Lokalrezidivrate

	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)
5-J-Lokalrezidivrate [%]	3,7	7,3	2,8	7,2

Tabelle 18: Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf die Lokalrezidivrate

Eingeschlossene Parameter:	Geschlecht Tumorhöhe neoadjuvante Therapie pT-Kategorie Lymphangiainvasion Haemangiainvasion Analyse-Gruppe Altersklasse Nodalstatus		
Parameter	Lokalrezidivrate		
	HR	95%-KI	p-Wert
Nodalstatus	2,564	1,419 – 4,632	0,002

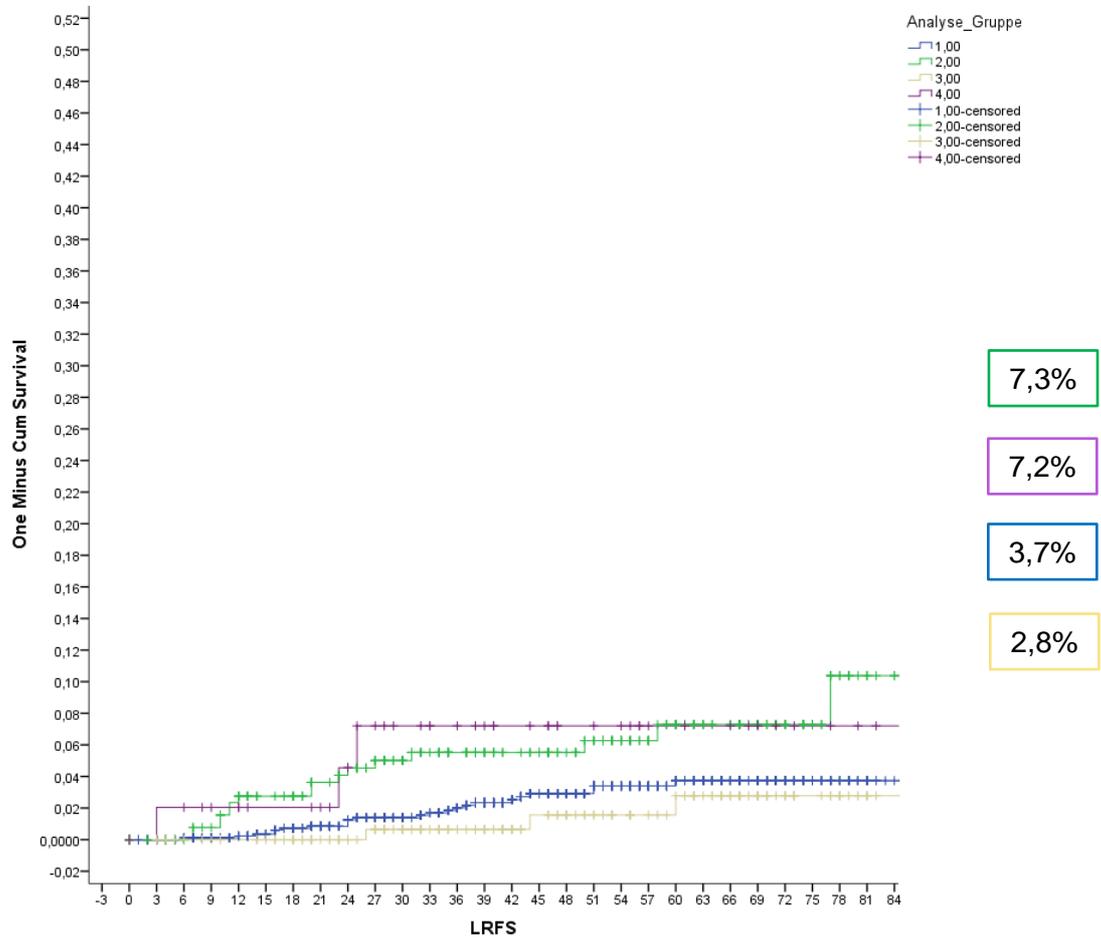


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Lokalrezidivrate der Gruppen

4.3.2.8.2. Metastasenfreies Überleben

Nach 5 Jahren war in der neoOP-nn-Gruppe die mit 8,9 % geringste kumulative Rate an Fernmetastasen zu beobachten. 91,1 % der Patienten dieser Gruppe überlebten 5 Jahre metastasenfrei. Die Patienten der übrigen Analysegruppen zeigten eine signifikant höhere Metastasierungsrate (primOPnn vs. neoOP-nn: $p = 0,048$; primOPnp vs. neoOP-nn: $p < 0,001$; neoOPnp vs. neoOP-nn: $p = 0,004$; **Tab. 19**). Ebenfalls statistisch signifikant war der Unterschied bezüglich der Metastasierungsrate zwischen den primOP-nn- und primOP-np-Patienten ($p = 0,001$). Zwischen der primOP-np-Gruppe und der neoOP-np-Gruppe ($p = 0,930$) sowie der primOP-nn-Gruppe und der neoOP-np-Gruppe ($p = 0,069$) fand sich kein Unterschied.

Tabelle 19: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich der metastasenfreien 5-Jahres-Überlebensraten

	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)
metastasenfreie 5-J- Überlebensrate [%]	82,8	74,2	91,1	75,6
mittl. metastasenfreies Überleben [Monate], [Mittelwert (95% -KI)]	90,7 88,4 – 92,9	80,3 75,6 – 84,9	97,4 92,8 – 102,1	91,6 89,5 – 93,6

Tabelle 20: Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf das metastasenfreie Überleben

Eingeschlossene Parameter:		Geschlecht kardiovaskuläre Risikofaktoren pulmonale Risikofaktoren renale Risikofaktoren ASA-Klassifikation Altersklasse Tumorhöhe Lymphangi Invasion Haemangi Invasion neoadjuvante Therapie Analyse-Gruppe adjuvante Chemo Nodalstatus		
Parameter	Kategorie	metastasenfreies Überleben		
		HR	95%-KI	<i>p</i> -Wert
Geschlecht		0,74	0,55 – 1,0	0,047
Altersklasse	< 60	1		
	60-69	1,19	0,8 - 1,8	0,400
	70-80	1,71	1,15 - 2,54	0,008
	> 80	2,26	1,36 - 3,75	0,002
Lymphangi Invasion		1,45	1,03 - 2,04	0,032
Haemangi Invasion		1,57	0,99 - 2,5	0,058
Nodalstatus		1,59	1,15 - 2,2	0,006

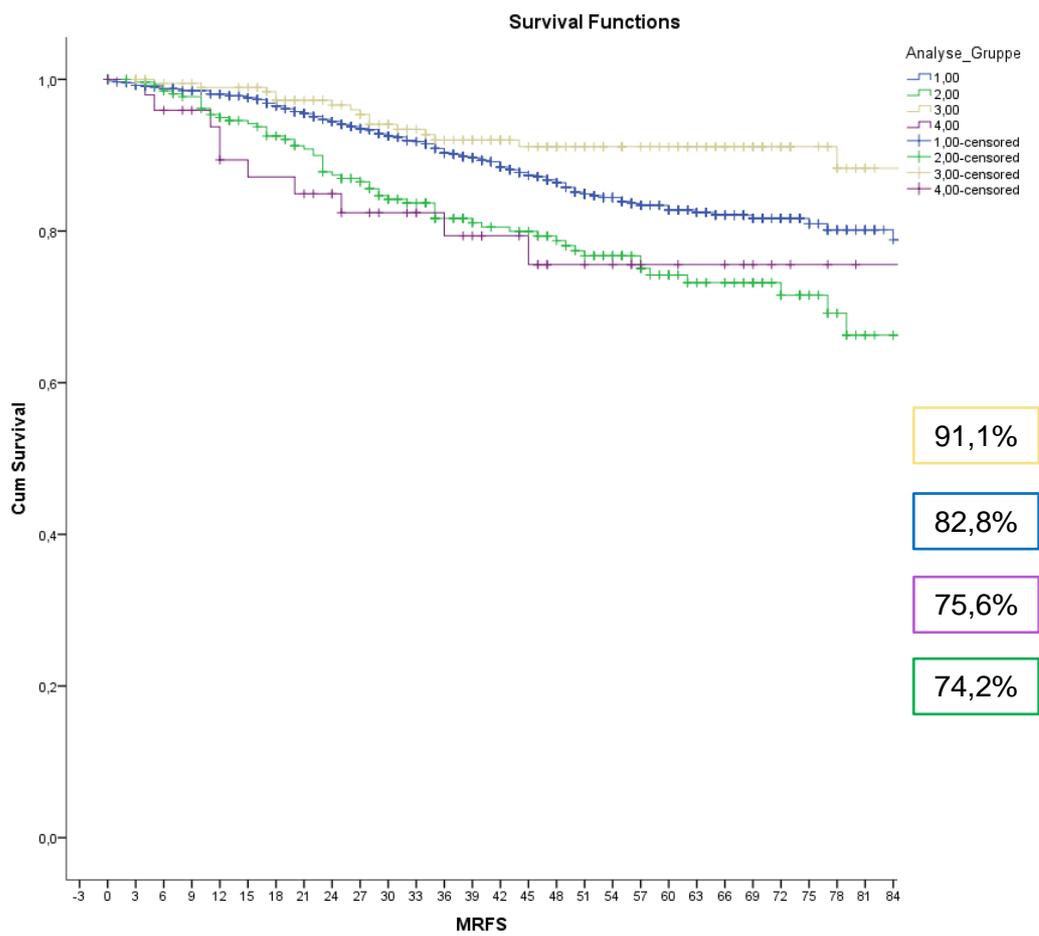


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum metastasenfrenen Überleben der Gruppen

4.3.2.8.3. 5-Jahres-Gesamtüberleben

In den vergleichenden Überlebensanalysen wiesen die Patienten der neoOP-nn-Gruppe mit einem geschätzten durchschnittlichen Gesamtüberleben von 92,7 Monaten (95 % -KI: 87,7 – 97,7) die längste Überlebenszeit auf. In der Gruppe der primOP-np-Patienten war die mittlere Überlebenszeit mit 76,8 Monaten (95 % -KI: 72,1 – 81,6) am geringsten und signifikant geringer als in der primOP-nn- und der neoOP-nn-Gruppe ($p = 0,003$ resp. $p = 0,001$). Im Vergleich der primOP-nn-Patienten und der neoOP-nn-Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,135$), ebenso im Vergleich der primOP-np- und der neoOP-np-Gruppe ($p = 0,339$) sowie der primOP-nn- und der neoOP-np-Gruppe ($p = 0,787$).

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten und mittleren Überlebenszeiten der Gruppen sind in **Tabelle 21** aufgeführt.

Tabelle 21: 4-Gruppenvergleich hinsichtlich 5-Jahres-Gesamtüberleben

	primOP-nn (n = 1.112)	primOP-np (n = 352)	neoOP-nn (n = 231)	neoOP-np (n = 61)
5-J-Gesamtüberleben [%]	78,2	73,6	85,7	79,3
mittl. Gesamtüberleben [Monate],	86,5	76,6	92,7	79,9
[Mittelwert (95 % -KI)]	84,1 - 88,9	72,1 - 81,6	87,7 - 97,7	70,1 - 89,8

Tabelle 22: Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf das Gesamtüberleben

Eingeschlossene Parameter:		Geschlecht kardiovaskuläre Risikofaktoren pulmonale Risikofaktoren renale Risikofaktoren ASA-Klassifikation Tumorhöhe Lymphangioinvasion Haemangioinvasion neoadjuvante Therapie adjuvante Chemo Altersklasse Nodalstatus		
Parameter	Kategorie	Gesamtüberleben		
		HR	95% -KI	<i>p</i> -Wert
Altersklasse	< 60	1		
	60-69	0,97	0,63 - 1,48	0,875
	70-80	2,14	1,44 – 3,17	< 0,001
	> 80	2,82	1,79 – 4,43	< 0,001
ASA Klasse	1	1		
	2	0,97	0,63 – 1,48	0,816
	3	2,09	1,44 - 3,17	0,008
	4	4,34	1,25 - 15,1	0,021
Nodalstatus		1,76	1,35 - 2,28	< 0,001

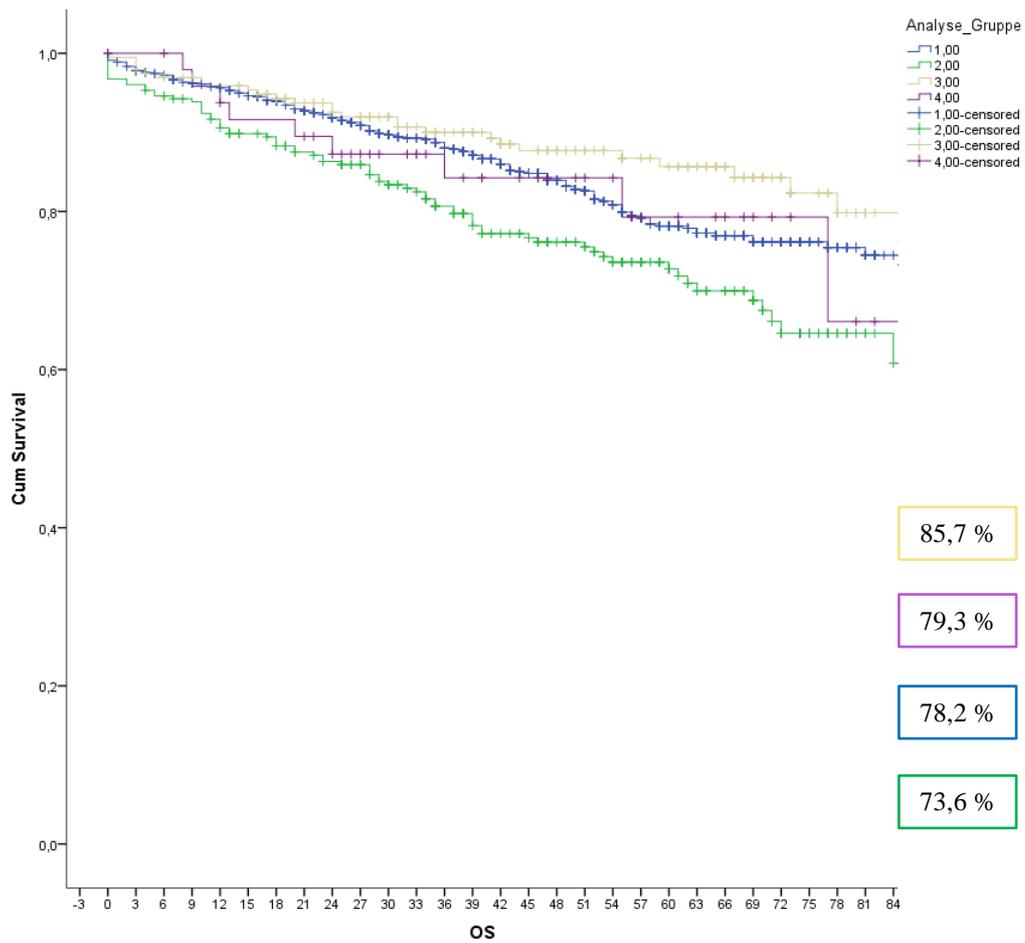


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Gruppen

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der prognostischen Relevanz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Rahmen der Behandlung des lokal lymphonodal metastasierten Rektumkarzinoms. Diese spezielle Fragestellung wird in der Literatur seit mehreren Jahren diskutiert, kann jedoch mit den bisher vorliegenden Daten nicht klar beantwortet werden.^{41,49,54-59}

Dafür wurden in Form einer retrospektiven Analyse, prospektiv erhobene Daten der multizentrischen Observationsstudie „Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) – elektiv Operation“ des AN-Institutes für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg ausgewertet.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Januar 2019) gibt auf der Basis der zum Zeitpunkt der Erstellung vorliegenden Daten, bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom der Stadien UICC II und III (cT3, cT4 und/ oder cN+) eine klare Empfehlung zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie.⁴³ Dafür stehen zwei verschiedene Ansätze zur Verfügung: die Durchführung einer Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy und unmittelbar folgender Operation (klassische Kurzzeitvorbehandlung), sowie die fraktionierte Applikation von 1,8 – 2,0 Gy bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 45 - 50,4 Gy über einen Zeitraum von 5 bis 6 Wochen inklusive simultaner systemischer Gabe von 5-FU und nach ca. weiteren 6 Wochen folgender Operation. Beide Therapieverfahren haben ihren Nutzen insbesondere zur Reduktion der Lokalrezidivraten in zahlreichen Studien belegt und zeigen sich in der jeweils präoperativen Anwendung der adjuvanten Applikation deutlich überlegen.^{39,40,51,60-64} Aus der Langzeit-Radiochemotherapie mit verzögerter Operation ergibt sich gegenüber der klassischen Kurzzeitbestrahlung eine signifikante Größenreduktion des Tumors („Downsizing“).⁶⁵ Dabei dient der Zusatz eines systemischen Chemotherapeutikums als Radiosensitizer, ohne eine wesentliche systemische Wirkung zu erzielen.^{66,67} Im randomisiert kontrolliertem Vergleich beider Regime im Rahmen der neoadjuvanten Therapie des fortgeschrittenen (T3/T4)

Rektumkarzinoms durch die polnische Arbeitsgruppe um Bujko *et al.*, zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des tumorfreien Überlebens, der Lokalrezidivraten, der Fernmetastasierungsraten und der bestrahlungsbedingten Langzeitschäden kein signifikanter Unterschied.^{65,68} Durch die Bestrahlung des Rektumkarzinoms war es in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts möglich die aus heutiger Sicht schlechten onkologischen Ergebnisse der chirurgischen Eingriffe deutlich zu verbessern. Insbesondere die Raten lokaler Tumorwiederkehr konnten deutlich verringert werden. Heutzutage werden durch die Anwendung des onkochirurgischen Prinzips der TME 5- und 10-Jahres-Lokalrezidivraten unter 5 % erreicht.³⁰ Zudem birgt die Radiation trotz technischer Verbesserungen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung kurz- und insbesondere langfristiger, bestrahlungsbedingter Probleme wie signifikant erhöhte Raten an dritt- bis viertgradigen Akuttoxizitäten, sexuelle Dysfunktionen, anorektale Dysfunktionen bis zur Stuhlinkontinenz, Darmfunktionsstörungen oder Dünndarmobstruktionen.⁶⁹⁻⁷⁴ Bei hinsichtlich der Lokalrezidivrate sehr guten chirurgischen Ergebnissen stellt sich, angesichts des deutlich erhöhten Potentials unerwünschter Effekte einer neoadjuvanten Bestrahlung, die Frage nach ihrer Notwendigkeit. Speziell bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms geringer Eindringtiefe (cT2) und bildgebendem Verdacht auf einen Befall der lokoregionären Lymphknoten ist der Nutzen einer neoadjuvanten Therapie bisher nicht geklärt. Die Beantwortung dieser speziellen Fragestellung ist schwierig und anhand der geringen Anzahl an vorliegenden Literaturdaten nicht abschließend möglich.

Frasson *et al.*⁵⁵ und Wibe *et al.*⁷⁵ konnten in ihren multivariaten Analysen nicht neoadjuvant behandelter Patienten den Nodalstatus nicht als relevanten Prognosefaktor nachweisen. Trotzdem gilt der positive Lymphknotenstatus als Risiko für die Entstehung eines lokalen Tumorrezidivs nach Resektion eines Rektumkarzinoms.⁷⁶⁻⁷⁹

Die Beurteilung des präoperativen Lymphknotenstatus mittels der aktuell verfügbaren Verfahren, Magnetresonanztomographie, Computertomographie und endorektalem Ultraschall, ist anhand ihrer eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit in ihrer Aussage limitiert. Spezifität und Sensitivität wurden in einer von Li *et al.* 2015 veröffentlichten Metaanalyse verglichen. So lag die Erkennungsrate positiver Lymphknoten bei nicht vorbehandelten Patienten mittels

MRT bei 77 %, die Spezifität bei 76 %, mittels ERUS bei 57 % resp. 80 % und in der CT bei 79 % resp. 76 %.⁴⁸ Diese unter Studienbedingungen und Zentren erzielten Ergebnisse sind allerdings auf die Routinediagnostik nicht uneingeschränkt übertragbar. So zeigt beispielsweise eine Auswertung holländischer Registerdaten für die Lymphknotendiagnostik eine Sensitivität 38 % und eine Spezifität 87 %.⁵⁸ Diese unzureichende diagnostische Genauigkeit resultiert aus der Schwierigkeit der Differenzierung zwischen reaktiv und metastatisch vergrößerten Lymphknoten sowie der Detektion mikrometastatisch befallener Lymphknoten normaler Größe.⁸⁰ Als Folge der präoperativen Diagnostik können daher Fehleinschätzungen des tatsächlichen Tumorstadiums sowohl als Überbewertung („Overstaging“) oder auch einer Unterbewertung („Understaging“) resultieren. Marusch *et al.* verweisen in ihrer Analyse zur Ultraschall-gestützten Eruiierung der T-Kategorie auf ein „Understaging“ in 18 % und ein „Overstaging“ in 17,3 % der Fälle.⁸¹ Eine weitere, aktuelle Arbeit zeigt ein therapierrelevantes „Overstaging“ hin zur T3 und T4 Kategorie aller Verfahren: MRT 26 %, CT 13 % und EUS 16 %. Zudem wurde in der gleichen Studie für den endorektalen Ultraschall in 21 % der Fälle, für die CT in 20 % d. F. und für die MRT in 29 % d. F. ein falsch-positiver Nodalstatus beschrieben. Folglich kam es in 13-26 % zu einem „Overstaging“ der UICC Stadien II und III.⁴⁴

Aus dem „Overstaging“ der lokalen Tumorausdehnung resultiert eine Überbehandlung („Overtreatment“), also die angesichts des tatsächlichen, niedrigeren Tumorstadiums unnötige Anwendung einer präoperativen Radio- oder Radiochemotherapie. Andererseits besteht potenziell das Risiko einer inadäquaten Behandlung höherer Tumorstadien, bedingt durch ein „Understaging“. Im Falle einer prätherapeutisch falsch-negativen Einschätzung des Nodalstatus wäre für die betroffenen Patienten nach erfolgter chirurgischer Resektion dann leitlinienkonform eine adjuvante Radiochemotherapie in Erwägung zu ziehen, die jedoch in 25 % der Fälle bedingt durch postoperative chirurgische Probleme oder fehlender Compliance nicht durchgeführt werden kann.⁵⁶ Zudem zeigt die adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur präoperativen Anwendung eine geringere onkologische Effektivität.^{39,63} Darüber hinaus führt insbesondere die perioperative Bestrahlung bei ca. 1/3 der Patienten zu einer kompromittierten Kontinenz^{70,82}, die in ca. 30 % der

Fälle nach kontinenserhaltender Resektion bereits allein durch den chirurgischen Eingriff eingeschränkt ist.^{70,83,84}

Es stellt sich also die Frage ob angesichts der unsicheren Einschätzung des Nodalstatus und unterlegener Effektivität einer Nachbehandlung alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom einer neoadjuvanten Therapie zugeführt werden sollten um das Auftreten von Lokalrezidiven möglichst zu vermeiden?

Entsprechend einem Review von Cai *et al.* sind die Tumordicke, die Art und Qualität des operativen Eingriffs sowie das R-Stadium wichtige chirurgische Prognosefaktoren für das Auftreten des lokalen Rezidivs eines resezierten Rektumkarzinoms. Entscheidende pathologische Faktoren sind der zirkumferenzielle Resektionsrand, die Lymphangiainvasion, das T-Stadium, die extramurale Haemangiainvasion sowie der Differenzierungsgrad des Karzinoms.⁸⁵ Zudem beschreibt eine Metaanalyse von Jin *et al.* die prognostische Relevanz metastatisch befallener Lymphknoten.⁸⁶

5.1. Lokale Tumorkontrolle

Um Interferenzen der onkologischen Langzeitergebnisse mit der Invasionstiefe des Karzinoms weitgehend zu minimieren wurden in der eigenen Analyse nur Rektumkarzinome mit wandbegrenztem Wachstum entsprechend einer Invasionstiefe bis maximal in die Muscularis propria des Rektums (cT2) betrachtet. Andererseits sollte im Hinblick auf die Datenanalyse eine hinreichende Frequenz lokal aufgetretener Lymphknotenmetastasen sichergestellt werden. Deshalb wurden cT1-Karzinome ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Auswahl der für die Analyse in Bezug auf die Invasionstiefe relevanten Patienten basierte auf der cT-Kategorie (clinical staging), da Patienten mit und ohne Bestrahlung betrachtet werden sollten und um eine weitgehende Vergleichbarkeit der Patienten zu gewährleisten. Aufgrund eines infolge der neoadjuvanten Bestrahlung eingetretenen „Downsizing“/ „Downstaging“ wäre eine Auswahl der Patienten basierend auf der pT-Kategorie („pathological staging“) nicht zulässig.

Im ersten Schritt wurden unter der Annahme, dass die Indikation zur neoadjuvanten RCTx auf dem bildgebenden Verdacht einer lokalen lymphnodalen Metastasierung beruhte, die onkologischen Langzeitergebnisse von Patienten mit cT2-Rektumkarzinom verglichen, die entweder primär operiert oder vor der Operation zunächst einer neoadjuvanten RCTx unterzogen wurden. Im Vergleich der 5-Jahres-Lokalrezidivraten zwischen primär operierten Patienten und Patienten mit Operation nach neoadjuvanter RCTx fand sich mit 3,7 % vs. 4,2 % kein signifikanter Unterschied. Da die Präsenz lokaler Lymphknotenmetastasen als Risikofaktor für eine erhöhte Lokalrezidivrate gilt⁷⁶⁻⁷⁹, würde dieses Ergebnis implizieren, dass das Risiko eines lokalen Tumorrezidivs durch die neoadjuvante RCTx erfolgreich auf das Risiko gesenkt wurde, wie es bei nicht vorhandenen Lymphknotenmetastasen besteht. Allerdings fanden sich histopathologisch auch in der primOP-Gruppe 24,0 % nodal positive Präparate die sich nicht signifikant vom Anteil der N⁺-Karzinome in der neoOP-Gruppe unterschied, wo der Anteil bei 20,9 % lag, obgleich unklar ist, wie hoch der tatsächliche Anteil der N⁺-Karzinome in der neoOP-Gruppe vor Therapiebeginn war.

Taylor *et al.*⁸⁷ untersuchten das onkologische Outcome von 122 primär operierten Patienten mit einem sogenannten “good prognosis“-Rektumkarzinom (n = 122 Patienten), definiert als Rektumkarzinom mit einer Infiltration ins Mesorektum von $\leq 5\text{mm}$, MR-morphologisch negativem CRM ($> 1\text{ mm}$), ohne Anhalt für eine extramurale Veneninvasion und tumorfreier intersphinktärer Ebene, unabhängig vom prätherapeutischen Nodalstatus. Die Lokalrezidivrate dieser nicht neoadjuvant behandelten Rektumkarzinom-Patienten betrug 3,3 % und ist mit der Lokalrezidivrate aller primär operierten Patienten in der eigenen Untersuchung vergleichbar, wo diese bei 4,6 % lag. Dabei lag der Anteil der nodal-positiven Rektumkarzinome in der Untersuchung von Taylor *et al.* vergleichbar mit den eigenen Ergebnissen bei 36,1 %. Bei tendenziell höherem Anteil an pT3-Karzinomen gaben Taylor *et al.* ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 68,2 % an, in der eigenen Analyse lag diese bei 77,1 %.

Ebenso untersuchten Kulu *et al.*⁵⁰ in einer retrospektiven Auswertung unizentrisch behandelter Patienten die onkologischen Langzeitergebnisse nach primärer Resektion (n = 112 Patienten) von pUICC-II/III-Rektumkarzinomen. In dieser Analyse waren 56 % der Patienten pN-positiv. Die Lokalrezidivrate lag bei 4,5 %, das Gesamtüberleben bei 88,2 % und die Fernmetastasierungsrate bei 10 %. Auch die Ergebnisse von Kulu *et al.* sind mit denen der eigenen Analyse vergleichbar. Darüber hinaus verglichen Kulu *et al.* die 112 primär operierten gegen 342 Patienten mit neoadjuvanter RCTx. In diesem Vergleich fand sich kein Unterschied in den Lokalrezidivraten beider Gruppen (3,8 % vs. 4,5 %; $p = 0,5$). In der neoadjuvant behandelten Gruppe lag der Anteil der N⁺-Karzinome bei 36,6 %. In dieser Betrachtung erscheint es fraglich, ob die neoadjuvante RCTx tatsächlich eine Senkung der LRR zur Folge hat, da sowohl in der eigenen als auch der von Kulu *et al.* vorgestellten Analyse ein relevanter Anteil von N⁺-Präparaten in den primär operierten Gruppen und den neoadjuvant behandelten Gruppen vorlag.

In einer weiteren Untersuchung von Ruppert *et al.*⁴⁹ wurden 254 Patienten mit einem bildgebend als primär resektabel eingeschätztem Rektumkarzinom ungeachtet des präoperativen Nodalstatus primär reseziert. 32,2 % der Patienten zeigten auch in dieser Auswertung im postoperativen histopathologischen Befund einen Lymphknotenbefall. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate der primär resezierten Patienten lag in dieser multizentrischen Studie sogar bei nur 2,0 %, die

Fernmetastasierungsrate bei 14,4 %. Ein Vergleich der onkologischen Ergebnisse nach primärer Resektion in Abhängigkeit vom Nodal-Status (pN^- vs. pN^+) erfolgte in dieser Untersuchung nicht.

Die bisherige Betrachtung ging von der Annahme aus, dass allein der Nodalstatus die Indikation zur nRCTX darstellte. Die primOP-Patienten und neoOP-Patienten unterschieden sich im univariaten Vergleich jedoch hinsichtlich der Tumorthöhenlokalisation. Die Karzinome der in der neoOP-Gruppe zeigten einen signifikant geringeren Abstand zur ACL. Diese Tatsache sollte hinsichtlich der Indikation zur nRCTX berücksichtigt werden. Darüber hinaus unterschieden sich beide Patientengruppen infolge der nRCTX im Hinblick auf die histopathologisch definierte Invasionstiefe der Karzinome und der Lymph- sowie Haemangioinvasion. So findet sich eine deutlich höhere Anzahl an Karzinomen geringerer Eindringtiefe in der Gruppe der präoperativ radiochemotherapierten Patienten und eine höhere Anzahl an Lymph- und Haemangioinvasionen in der Gruppe der primär operierten Patienten. Aufgrund dieser Gruppenunterschiede erfolgte eine detaillierte Betrachtung der Patienten in vier Analysegruppen in Abhängigkeit vom histopathologischen Nodalstatus und einer neoadjuvanten Behandlung.

Hier zeigten die primär operierten Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten eine mit 7,3 % signifikant höhere Lokalrezidivrate als primär resezierte Patienten mit tumorfreien Lymphknoten (LRR: 3,7 %). Gleichmaßen fand sich ein signifikanter Unterschied in den Lokalrezidivraten nach neoadjuvanter RCTX im Vergleich der ypN0- gegen die ypN⁺-Patienten (2,8 % vs. 7,2 %; $p = 0,039$). In der multivariaten Analyse blieb der histopathologisch definierte positive Nodalstatus der einzige prognostisch relevante Parameter hinsichtlich eines lokalen Tumorrezidivs (HR: 2,56). Im Gegensatz zur eigenen Analyse zeigt eine Auswertung der Daten des norwegischen Rektumkarzinom-Registers durch Wibe *et al.*⁷⁵ in einer multivariaten Analyse unter Einbeziehung potentiell prognostisch relevanter, histopathologischer Parameter nach primärer Resektion von Rektumkarzinomen an 654 Patienten, dass der positive Nodalstatus keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate hat (Hazard Ratio für pN1: 1,5; für pN2: 1,4). Ebenso zeigt eine von Frasson *et al.*⁵⁵ 2011 publizierte, auf den histopathologischen Parametern von 152 Rektumkarzinom-Resektaten basierende, multivariate Analyse nach primärer Chirurgie keinen signifikanten

Einfluss des Nodalstatus auf die Lokalrezidivrate (Hazard Ratio für pN^+ : 1,6). Beide Analysen berücksichtigten jedoch ausschließlich primär operierte Patienten.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine 2014 von Erlenbach-Wünsch *et al.*⁵⁹ publizierte Untersuchung, in der 132 Rektumkarzinom-Präparate nach nRCTx und anschließender TME nachuntersucht wurden, die zuvor histopathologisch als ypN0 klassifiziert worden waren. In 91 Präparaten fand sich kein Anhalt für eine jemals stattgehabte lymphonodale Metastasierung (ypN0(-)). In 14 Präparaten fanden sich morphologische Hinweise auf eine initial bestandene LK-Metastasierung (ypN0(+)). In 27 Präparaten war eine sichere Aussage zur stattgehabten nodalen Metastasierung nicht möglich (ypN0(X)). Im Vergleich der drei Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den 5-J-LRR, bei allerdings kleiner Gruppengröße und einem numerischen Unterschied von 6,7 % vs. 0 % vs. 12,5 %. Ebenso fanden sich keine Unterschiede in den metachronen Fernmetastasierungsraten (11,3 % vs. 7,1 % vs. 8,0 %). Sowohl die Lokalrezidivrate als auch die Fernmetastasierungsrate der ypN0-Patienten unterschieden sich nicht signifikant von den als Kontrollgruppe mitbetrachteten pN0-Patienten (LRR: 4,8 % vs. 8,9 %; metachrone Fernmetastasierung 14,6 % vs. 14,6 %). Aus dieser Analyse ließe sich ein hinsichtlich der Lokalrezidivrate prognostisch positiver Effekt der nRCTx bei lymphonodaler Metastasierung ableiten, wenngleich nur 11 % bis maximal 31 % der neoadjuvant behandelten Patienten jemals LK-Metastasen aufwiesen. In gleicher Weise argumentieren Sprenger *et al.*⁸⁸ nach Analyse von 63 ypN0-Patienten, von denen prätherapeutisch 45 Patienten als cN^+ und 18 Patienten als cN^- klassifiziert wurden. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben zwischen ypN0-Patienten mit cN^+ -Befund und ypN0-Patienten mit cN^- -Befund und argumentierten, dass bei „Sterilisation“ von Lymphknotenmetastasen der cN -Status keine prognostische Relevanz besitzt. Bei der Analyse von Sprenger *et al.* muss allerdings der Bezug zur cN -Kategorie bei bekannter diagnostischer Unsicherheit in der Beurteilung des cN -Status kritisch angemerkt werden. In dieser Untersuchung wird basierend auf dem cN - vs. pN -Vergleich für das Gesamtkollektiv eine LK-„Sterilisationsrate“ von 41 % angegeben. Eine vergleichbare Rate (51 %) wird von Caricato *et al.*⁸⁹, allerdings nach immunhistochemischer Analyse neoadjuvant behandelter Lymphknoten angegeben.

Für die eigene Untersuchung würden diese Ergebnisse implizieren, dass in der neoOPnn-Gruppe durch ein erfolgreiches Downstaging die lokale Tumorkontrolle verbessert und die Lokalrezidivrate auf das Niveau der pN0-Patienten gesenkt wurde. Andererseits würde dies zumindest für einen Teil der primOP-np-Patienten bedeuten, dass durch den Verzicht auf eine nRCTx mit konsekutivem „Undertreatment“ ein prognostischer Nachteil entstanden ist. Insbesondere im Hinblick auf die Patienten der primOP-np-Gruppe, die im Vergleich zu den neoadjuvant therapierten Patientengruppen ein signifikant höheres Alter und häufigeres Vorliegen kardialer Risikofaktoren zeigten, ist allerdings darauf hinzuweisen, dass neben der onkologischen Situation auch immer die bestehenden Komorbiditäten und das Alter der Patienten zu berücksichtigen sind, die einen Einfluss auf die Indikationsstellung zur nRCTx haben können.

Im Rahmen der dieser Analyse zugrundeliegenden Observationsstudie wurden keine Angaben zur Tumorregression in den Lymphknoten sowie zu histomorphologischen Merkmalen in den Lymphknoten erfasst, die auf einen stattgehabten Tumorbefall hinweisen würden. Daher kann letztlich nicht sicher beurteilt werden, in welcher Häufigkeit die Patienten der neoOP-nn-Gruppe prätherapeutisch tatsächlich einen Lymphknotenbefall aufwiesen bzw. bei welchem Anteil der Patienten durch die nRCTx ein „Downstaging“ erzielt wurde. Bei einem Anteil von 17,3 % ypT0-Befunden in der neoOP-nn-Gruppe muss man - auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Erlenbach-Wünsch *et al.*⁵⁹ – davon ausgehen, dass zumindest ein Teil dieser Patienten ein tatsächliches „Downstaging“ von initial N⁺ auf ypN0 erfahren hat. Im Gegensatz zu den Patienten der neoOP-nn-Gruppe ist für die Patienten der neoOP-np-Gruppe eine sichere Aussage zum initial positiven Nodalstatus möglich. In dieser Gruppe zeigt sich allerdings trotz neoadjuvanter RCTx keine Prognoseverbesserung hinsichtlich eines lokalen Tumorrezidivs, sondern vielmehr eine gleiche Lokalrezidivrate wie in der primOP-np-Gruppe. Damit hätte in der Gruppe der neoOP-np-Patienten ein Verzicht auf die nRCTx die lokale Situation wahrscheinlich nicht verschlechtert.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit wies ein Teil der Patienten der neoOP-nn-Gruppe nie einen Lymphknotenbefall auf. Ebenso hätte bei einem relevanten Anteil der Patienten der primOP-np-Gruppe eine nRCTx durch ein „Downstaging“ die

Wahrscheinlichkeit für ein LR gesenkt. Das zugrundeliegende Problem bleibt die diagnostische Unsicherheit in der prätherapeutischen Bildgebung. Leersum *et al.*⁹⁰ publizierten 2013 die Entwicklung der Anwendung der neoadjuvanten RT im Rahmen der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms in den Niederlanden, wo zeitweise über 80 % der Patienten mit einem Rektumkarzinom einer neoadjuvanten Kurzzeitbestrahlung unterzogen wurden. Dieses Vorgehen schloss auch die Mehrheit der cUICC-I-Patienten ein. Vor diesem Hintergrund und in Kenntnis der strahlenassoziierten Langzeitmorbidity^{72,91} wurde in den Niederlanden im Juni 2014 eine revidierte Leitlinie veröffentlicht, die seit September 2013 zugänglich war und in der für cT1-3N0-Rektumkarzinome mit ≤ 5 mm Infiltration des Mesorektums und einem mrCRM > 1 mm eine Empfehlung zur neoadjuvanten Bestrahlung nicht mehr gegeben wird. Zudem wurden die Beurteilungskriterien zur Definition des prätherapeutischen cN-Status angepasst, um ein „Overtreatment“ bedingt durch einen falsch-positiven cN⁺-Befund zu reduzieren.⁹² Gietelink *et al.*⁹³ analysierten die Häufigkeit neoadjuvanter Behandlungen bei Patienten mit nicht-metastasiertem Rektumkarzinom im Vergleich der Zeiträume 2009-2013 vs. 2014 in den Niederlanden. Im Vergleich der Jahre 2013 vs. 2014 war ein absoluter Rückgang der neoadjuvanten Bestrahlungen beim cT1-4N0-2cM0-Rektumkarzinom um 32,8 % zu verzeichnen. Bis 2013 galt in den Niederlanden ein bildgebend > 5 mm durchmessender Lymphknoten als Metastasen-suspekt. Nach 2013 galten entsprechend der neuen Leitlinie Lymphknoten ≥ 9 mm, Lymphknoten mit 5-9 mm und 2 von 3 morphologischen Kriterien (Irregularität, heterogene Textur, runde Konfiguration) oder Lymphknoten < 5 mm mit 3 morphologischen Kriterien als Metastasen-suspekt.⁹² Im Ergebnis war von 2009 bis 2013 ein signifikanter Anstieg der als cN⁺-Tumor klassifizierten Rektumkarzinome von 41,4 % auf 61,4 % zu verzeichnen. Nach Revision der Beurteilungskriterien zeigte sich in 2014 wieder ein Rückgang auf 54,5 %. Der positive Vorhersagewert der MRT für den Lymphknotenbefall, der bis 2013 auf 42,7 % abfiel, stieg in 2014 wieder gering auf 47,8 % (nicht signifikant). Der negative Vorhersagewert stieg im Vergleich 2013 vs. 2014 ebenfalls gering von 73,8 % auf 78,8 % an.⁹³ Diese Ergebnisse zeigen, dass die Vorhersage eines Lymphknotenbefalls in der Routinediagnostik auch unter Hinzuziehen morphologischer Kriterien nach wie vor unsicher ist. Wohl am anschaulichsten beschreibt der Titel „Clinical lymph node staging in colorectal

cancer; a flip of the coin?“ der niederländischen Arbeitsgruppe um Brouwer *et al.*⁵⁸ die Vorhersage eines Lymphknotenbefalls, was allerdings für den betroffenen Patienten über „Undertreatment“ mit resultierendem onkologischen Nachteil vs. „Overtreatment“ unter Inkaufnahme einer relevanten Langzeitmorbidity entscheidet. Zeigt sich in der eigenen Analyse wie auch in den Ergebnissen von Ulrich *et al.*⁹⁴ kein negativer Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die perioperative Morbidity und Letalität, ist dieser in den Arbeiten von Fleming *et al.*⁹⁵ und Ansari *et al.*⁹⁶ nachweisbar. Zudem bleiben die Langzeitnebenwirkungen der Bestrahlung, insbesondere in funktioneller Hinsicht, für die betroffenen Patienten ein Problem.^{39,68,96}

5.2. Metastatenfreies Überleben

Die neoadjuvante RCTx zielt allein auf die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ab und hat trotz des systemischen Einsatzes von 5-FU keinen relevanten Effekt im Sinne einer signifikanten Reduktion der Fernmetastasierungsrate. Somit dient das Chemotherapeutikum 5-FU vorrangig als effektiver Radiosensitizer.^{66,97,98}

Wie die Arbeiten von Kulu *et al.*⁵⁰, Park *et al.*⁹⁹ und Bosset *et al.*¹⁰⁰ zeigen, hat die neoadjuvante RCTx keinen Einfluss auf die metachrone Fernmetastasierungsrate. Auch in der vorgestellten Analyse fand sich im Zwei-Gruppen-Vergleich kein Unterschied in der Fernmetastasierungsrate zwischen den primär und nach neoadjuvanter RCTx operierten Patienten (primOP vs. neoOP; 18,8 % vs. 12,0 %; $p = 0,076$), wenngleich die Kaplan-Meier-Kurven nach einer Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten einen divergenten Verlauf zugunsten der neoadjuvant behandelten Patienten zeigten. Auch bei ausschließlicher Betrachtung der posttherapeutisch nodal-positiven Patienten (primOP-np vs. neoOP-np) findet sich kein Unterschied in der kumulativen 5-Jahres-Fernmetastasierungsrate (25,8 % vs. 24,4 %; ($p = 0,930$), wenngleich diese höher als für die posttherapeutisch nodal-negativen Patienten ist. Diese höhere Wahrscheinlichkeit für eine metachrone Metastasierung ergibt sich aus dem im UICC-Stadium III *per se* bestehendem höheren Risiko, wie es in der Literatur hinlänglich beschrieben ist.^{38,101} Die Patienten der primOP-nn-Gruppe (UICC I/II) zeigten nach 5 Jahren eine kumulative Fernmetastasierungsrate von 17,2 % - einem mit den publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen vergleichbaren Ergebnis.^{50,99} Auffällig ist allerdings eine gegenüber allen anderen Patientengruppen signifikant geringere kumulative Fernmetastasierungsrate in der Gruppe der neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten mit postoperativ negativem Nodalstatus (neoOP-nn). In dieser Patientengruppe lag die kumulative Frequenz an metachronen Fernmetastasen bei nur 8,9 %. Da es äußerst unwahrscheinlich ist, dass diese geringe Fernmetastasierungsrate aus der neoadjuvanten RCTx resultiert, wäre eine mögliche Ursache in der Art und Häufigkeit der adjuvanten Chemotherapie zu suchen. Der geringste Anteil adjuvant chemotherapierter Patienten fand sich in der Gruppe der primär resezierten und postoperativ nodal-negativen Patienten (primOP-nn; 24,8 %). Der Anteil der adjuvant behandelten Patienten in der

neoadjuvant radiochemotherapierten und anschließend operierten Gruppe mit postoperativ negativem Nodalstatus (neoOP-nn) war mit 54,5 % signifikant höher und erklärt sich aus der üblicherweise nach neoadjuvanter RCTx angeschlossenen adjuvanten Chemotherapie, wenngleich eine Subgruppenanalyse der EORTC-Studie (EORTC Radiotherapy Group Trial 22921)¹⁰⁰ keinen onkologischen Effekt einer postoperativen 5-FU-basierten Chemotherapie hinsichtlich des „disease-free survival“ zeigt. Zwar ist das DFS nicht direkt mit dem metastasenfrem Überleben gleichzusetzen, jedoch überwiegt heute im multimodalen Therapiesetting das systemische Tumorrezidiv deutlich das lokale. In der vorgestellten Analyse erhielten Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie überwiegend (54,7 %) eine alleinige Chemotherapie mit 5-FU/FS. Der Anteil der Patienten, die mit einer heute üblichen FOLFOX- oder FOLFIRI-Chemotherapie behandelt wurden lag bei 29,3 %. Die Patientengruppe mit dem höchsten Anteil an FOLFOX-/FOLFIRI-Chemotherapien war die der primär operierten Patienten ohne histopathologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen (primOP-nn; 33,7 %), während der geringste Anteil einer Chemotherapie mit Hinzugabe von Oxaliplatin oder Irinotecan in der Gruppe der neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten mit postoperativ negativen Nodalstatus zu finden war (neoOP-nn; 20,6 %). Auf alle Patienten bezogen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung einer FOLFOX- oder FOLFIRI-basierten adjuvanten Chemotherapie im Vergleich der primOP-nn- und neoOP-nn-Patienten. Daher ist die geringere Fernmetastasierungsrate in der neoOP-nn-Gruppe im Vergleich zur primOP-nn-Gruppe nicht durch eine effektivere adjuvante Therapie zu erklären.

Bei gleicher Ausgangssituation für alle betrachteten Karzinome (cT2) zeigte sich im Vergleich der neoOP-nn-Patienten gegen die ebenfalls vorbehandelt Patienten der neoOP-np-Gruppe trotz posttherapeutisch nicht signifikant unterschiedlicher durchschnittlicher Tumordurchmesser ein signifikanter „Shift“ der ypT-Kategorie hin zu Karzinomen mit geringerer Invasionstiefe in der neoOP-nn-Gruppe. Zudem fand sich in der neoOP-nn-Gruppe in 17,3 % kein residualer Primärtumor (ypT0, „complete response“), während in der neoOP-np-Gruppe in nur 1,6 % der Präparate eine ypT0-Kategorie beschrieben wurde. Neben einer unterschiedlichen Tumorresponse auf die neoadjuvante Behandlung kann eine schon initial geringere

Invasionstiefe der Rektumkarzinome als Ursache hierfür angenommen werden. Weiterhin fand sich im Vergleich der neoOP-nn-Patienten zu den primOP-nn-Patienten in der erstgenannten Gruppe ein signifikant geringerer Anteil an pL⁺-Befunden sowie pV⁺-Befunden. Die Haemangioinvasionsfrequenz in der neoOP-nn-Gruppe war darüber hinaus niedriger als in den drei übrigen Analysegruppen.

In der multivariaten Analyse wurden neben Geschlecht und Alter der histopathologisch definierte Lymphknotenbefall sowie die Lymphangioinvasion als Risikoparameter definiert. Die Haemangioinvasion hatte bei einer HR von 1,6 in der Cox-Regression keinen signifikanten Einfluss auf die metachrone Fernmetastasierung ($p = 0,058$).

Arbeiten von Cai *et al.*⁸⁵ und Park *et al.*⁹⁹ zeigen einen signifikanten Zusammenhang von Invasionstiefe, Haemangioinvasion, Lymphangioinvasion, Nodalstatus und Fernmetastasierungsfrequenz, weshalb unter Berücksichtigung dieser genannten Parameter und der signifikant geringsten metachronen Fernmetastasierungsrate – zumindest für einen Teil der Patienten der neoOP-nn-Gruppe - ein „Overstaging“ unterstellt werden muss.

5.3. Gesamtüberleben

Der im 2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) bestehende, statistisch nicht signifikante Unterschiede im 5-Jahresüberleben von 77,1 % vs. 84,5 % resultiert aus der zwischen beiden Patientengruppen unterschiedlichen Altersstruktur (68,3 J. vs. 64,3 J.; $p < 0,001$). Beim detaillierten Vergleich der Therapiegruppen fand sich in den postoperativ nodal-positiven Gruppen ein schlechteres Gesamtüberleben als in den nodal-negativen Gruppen. Zwischen den postoperativen, nodal negativen Therapie-Gruppen und zwischen den nodal positiven Therapie-Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Die Multivariate Analyse definierte das Alter, das Geschlecht und den postoperativen Nodalstatus als Risikoparameter für das Gesamtüberleben. Sowohl die Überlebenszeiten als auch die Überlebensraten sind mit den in der Literatur angegebenen Raten vergleichbar.^{30,39,55,68}

Da insbesondere Alter und ASA-Score einen signifikanten Einfluss haben und das Rektumkarzinom eine Tumorerkrankung des höheren Lebensalters ist, ist die Bewertung onkologischer Ergebnisse anhand des Gesamtüberlebens von eingeschränkter Wertigkeit.

5.4. Methodische Limitierungen der vorgestellten Analyse

Die Limitierungen der vorgestellten Analyse resultieren aus:

1. der zugrundeliegenden Datenquelle, die als prospektiv multizentrische Observationsstudie designed war. Trotz der prospektiven Datenerfassung haben damit alle Auswertungen retrospektiven Charakter mit daraus resultierendem Evidenz-Grad 2b.
2. einem für die in den Kliniken dokumentierenden Ärzte notwendig praktikablen Datenumfang zur Abbildung der Patienten- und Tumorcharakteristika, der Diagnostik, der Therapie, des postoperativen Verlaufs, der histopathologischen Befunde sowie der „Follow-up“-Daten. Daher konnten nicht jeder dieser Aspekte in allen Facetten abgebildet werden, zumal der primäre Fokus der Observationsstudie auf der operativen Behandlung im multimodalen Setting lag.
 - a. Keine Dokumentation der cN-Kategorie im Rahmen der Datenerfassung
 - b. Keine Dokumentation der tatsächlichen und oder vollständigen Durchführung der zur Entlassung geplanten adjuvanten Therapie (Einfluss auf Ergebnisse bzgl. Fernmetastasierung)
 - c. Keine Erfassung des Regressionsgrades im Primärtumor nach nRCTx
 - d. Keine Information zu histopathologischen Zeichen eines stattgehabten LK-Befalls oder eines Tumorregressionsgrades in den Lymphknoten nach nRCTx (in der histopathologischen Routine-Diagnostik nicht etabliert)
3. Einem möglichen Bias in den verglichenen Patientengruppen, bedingt durch die Gruppenzuordnung, was andererseits allerdings Forschungsmethoden-immanent ist.
 - a. Hoher Anteil an „Non-Respondern“ in der neoOP-np-Gruppe
 - b. Hoher Anteil an „Respondern“ in der neoOP-nn-Gruppe
 - c. Relevant hoher Anteil an Patienten mit „Overstaging“ in der neoOP-nn-Gruppe, möglicherweise resultierend aus einer gesteigerten lokalen peritumoralen Immunantwort (ggf. prognostisch relevant)

4. Der methodischen Annahme, dass nRCTx-Patienten basierend auf einem prätherapeutisch bildgebend definiertem cN⁺-Befund neoadjuvant behandelt wurden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Letztlich ist eine definitive Bewertung der onkologischen Relevanz der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei wandbegrenzt wachsenden Rektumkarzinomen der unteren zwei Drittel mit befallenen lokoregionären Lymphknoten anhand der für die Analyse zur Verfügung stehenden Daten nicht abschließend möglich. Eine diesbezüglich klare Aussage ließe sich nur treffen, würde eine genaue Definition des prätherapeutischen Nodalstatus zur Verfügung stehen. Mit den aktuell verfügbaren diagnostischen Verfahren ist jedoch eine Bewertung des prätherapeutischen Nodalstatus mit hinreichender Genauigkeit nicht möglich. Durch eine detailliertere postoperative histopathologische Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten hinsichtlich regressiver Veränderungen ließe sich, als Pendant zu den Arbeiten von Merkel *et al.* und Caricato *et al.*⁸⁹, auf einen initialen Befall rückschließen und damit die onkologische Relevanz der nRCTx exakter bewerten.

Im Falle einer onkologischen Relevanz der nRCTx bezogen auf den Lymphknotenstatus ist für das klinische Vorgehen, mit dann notwendiger prätherapeutischer Patientenselektion, eine Verbesserung der diagnostischen Verfahren allerdings unumgänglich.

Die klinische Einschätzung des prätherapeutischen, lokoregionären Lymphknotenstatus kann aktuell nicht allein als Basis zur Indikation einer neoadjuvanten Radiochemotherapie für Patienten mit geringinvasiven Karzinomen der unteren 2 Rektumdrittel dienen. Wie bereits von Hermanek *et al.*⁵⁴ empfohlen, ist angesichts der aus Fehlinterpretationen des Lymphknotenstatus resultierenden Überbehandlungen und den daraus möglicherweise für den Patienten entstehenden unerwünschten Langzeitfolgen, dieser in die Entscheidung mit einzubeziehen.

7 Literatur

1. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Berlin 2017.
2. Fuchs R, Guggenberger D, Neumann U, Trautwein C. *GI-Tumore*. Vol 13. Stolberg: Nora-Verlag; 2014.
3. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-165.
4. Scheuferle R, Wilsdorf-Köhler H, Streller B, Stabenow R. *Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 (Jahresbericht)*. Berlin 01/2015 2015.
5. Lippert H, Gastinger I. Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(41):A 2704-2709.
6. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(7):101-106.
7. Arderne J. A fourteenth-century description of rectal cancer. *World J Surg*. 1983;7(2):304-307.
8. Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):456-463.
9. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin*. 1971;21(6):361-364.
10. Miles WE. *Cancer of the rectum (Lettsomian Lectures)*. Vol 46. London, England: Harrison & Sons; 1922-1923.
11. Group SRCS. Short-term preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum. An interim analysis of a randomized multicenter trial. *Am J Clin Oncol*. 1987;10(5):369-375.
12. Priestman TJ. The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*. 1977;4(1):1-12.
13. Sournia JC, Poulet J, Martiny M. *Illustrierte Geschichte der Medizin. Band 7*. Salzburg: Andreas & Andreas 1984.
14. Morson BC, Vaughan EG, Bussey HJ. Pelvic Recurrence after Excision of Rectum for Carcinoma. *Br Med J*. 1963;2(5348):13-18.
15. Pahlman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1984;150(4):331-335.
16. Berge T, Ekelund G, Mellner C, Pihl B, Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. An epidemiological, clinical and postmortem investigation of colorectal carcinoma and coexisting benign polyps in Malmo, Sweden. *Acta Chir Scand Suppl*. 1973;438:1-86.
17. Reddy EK, Mansfield CM, Hartman GV. Carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: role of radiation therapy. *J Natl Med Assoc*. 1978;70(11):815-818.
18. Wendt TG. Perspektiven und Entwicklungen in der Radioonkologie der letzten 25 Jahre. *Onkologie*. 2002;25 (suppl 1):15-20.
19. Stearns MW, Jr., Deddish MR, Quan SH. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1959;109(2):225-229.

20. Stearns MW, Jr., Deddish MR, Quan SH. Preoperative irradiation for cancer of the rectum and rectosigmoid: preliminary review of recent experience (1957-1962). *Dis Colon Rectum*. 1968;11(4):281-284.
21. Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer*. 1975;35(6):1597-1602.
22. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1990;66(1):49-55.
23. Swedish Rectal Cancer T, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(14):980-987.
24. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr (1993) Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report 1974. *Dis Colon Rectum* 36(7):709-711 .
25. Stelzner F. The current status of rectal resection with sphincter retention and rectal amputation in cancer of the rectum. *Bruns Beitr Klin Chir*. 1962;204:41-63.
26. Kreis ME, Strassburg J. *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*. Springer-Verlag; 2015.
27. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988;81(9):503-508.
28. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-616.
29. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-460.
30. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-899.
31. Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg*. 1992;16(5):848-857.
32. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995;75(9):2269-2275.
33. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B, Stockholm Colorectal Cancer Study G. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001;92(4):896-902.
34. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-646.
35. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1729-1734.
36. Quirke P, Steele R, Monson J, 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):821-828.

37. Schumpelick V, Willis S, Kasperk R. Moderne Operationsverfahren des Rektumkarzinoms. *Dt Arztebl.* 2000;97(17):A-1138-1146.
38. Ptok H, Mundt A, Lippert H, Gastinger I. Rectal cancer surgery in Germany - a 10-year-analysis based on the data of the "Institute of Quality Assurance in Operative Medicine" at the Otto-von-Guericke University Magdeburg. *Zentralbl Chir.* 2013;138(4):418-426.
39. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-1740.
40. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000;284(8):1008-1015.
41. Junginger T, Hermanek P, Oberholzer K, Schmidberger H. Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication. *Zentralbl Chir.* 2006;131(4):275-284.
42. Bown EJ, Lloyd GM, Boyle KM, Miller AS. Rectal cancer: prognostic indicators of long-term outcome in patients considered for surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(2):147-155.
43. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. - Januar 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. 2019; 2.1:<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. Accessed 24.01., 2019.
44. Scheele J, Schmidt SA, Tenzer S, Henne-Bruns D, Kornmann M. Overstaging: A Challenge in Rectal Cancer Treatment. *Visc Med.* 2018;34(4):301-306.
45. Doyon F, Attenberger UI, Dinter DJ, Schoenberg SO, Post S, Kienle P. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(11):1541-1546.
46. Kreis ME, Maurer CA, Ruppert R, et al. Lymph node dissection after primary surgery and neoadjuvant radiochemotherapy of rectal cancer. Interim analysis of a multicenter prospective observational study (OCUM). *Chirurg.* 2015;86(12):1132-1137.
47. Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong AP. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(12):1472-1476.
48. Li XT, Sun YS, Tang L, Cao K, Zhang XY. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2015;17(6):O129-135.
49. Ruppert R, Junginger T, Ptok H, et al. Oncological outcome after MRI-based selection for neoadjuvant chemoradiotherapy in the OCUM Rectal Cancer Trial. *Br J Surg.* 2018;105(11):1519-1529.
50. Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative Outcomes of Neoadjuvant Treatment Prior to Total Mesorectal Excision and Total Mesorectal Excision Alone in Selected Stage II/III Low and Mid Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):106-113.

51. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, 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):575-582.
52. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer.* 2009;115(15):3483-3488.
53. UICC. *TNM Classification of malignant tumors, 6th Edition.* New York: Wiley & Sons; 2002.
54. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME [corrected] surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(3):359-368.
55. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3118-3125.
56. Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rodel C, Ghadimi BM. [Rectal cancer: current status of multimodal therapy--when and how?]. *Zentralbl Chir.* 2011;136(4):334-342.
57. Wo JY, Mamon HJ, Ryan DP, Hong TS. T3N0 rectal cancer: radiation for all? *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(3):212-219.
58. Brouwer NPM, Stijns RCH, Lemmens V, et al. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(8):1241-1246.
59. Erlenbach-Wunsch K, Semrau S, Fietkau R, et al. ypN0 nodal status after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma is not associated with adverse prognosis as compared with pN0 after primary surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(2):231-237.
60. Colorectal Cancer Collaborative G. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001;358(9290):1291-1304.
61. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD002102.
62. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006041.
63. Sauer R, Liersch T, Merkel S, 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):1926-1933.
64. Fiorica F, Cartei F, Licata A, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):539-549.
65. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):15-24.

66. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(1):13-21.
67. Byfield JE. 5-Fluorouracil radiation sensitization--a brief review. *Invest New Drugs.* 1989;7(1):111-116.
68. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-1223.
69. Ozgen Z, Ozden S, Atasoy BM, Ozyurt H, Gencosmanoglu R, Imeryuz N. Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiat Oncol.* 2015;10:168.
70. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(2):106-114.
71. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1816-1828.
72. Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg.* 2010;97(8):1295-1303.
73. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6199-6206.
74. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1847-1858.
75. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89(3):327-334.
76. den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg.* 2007;246(1):83-90.
77. La Torre M, Lorenzon L, Pillozzi E, et al. Number of harvested lymph nodes is the main prognostic factor in Stage IIa colorectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2012;106(4):469-474.
78. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):65-71.
79. Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;72:84-94.

80. Kim SH, Lee JM, Lee MW, Kim GH, Han JK, Choi BI. Diagnostic accuracy of 3.0-Tesla rectal magnetic resonance imaging in preoperative local staging of primary rectal cancer. *Invest Radiol.* 2008;43(8):587-593.
81. Marusch F, Ptok H, Sahn M, et al. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma--do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy.* 2011;43(5):425-431.
82. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg.* 2007;94(10):1278-1284.
83. Karanjia ND, Schache DJ, Heald RJ. Function of the distal rectum after low anterior resection for carcinoma. *Br J Surg.* 1992;79(2):114-116.
84. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Quality of life after treatment for rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;85(8):1036-1043.
85. Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett.* 2014;7(1):10-16.
86. Jin C, Deng X, Li Y, He W, Yang X, Liu J. Lymph node ratio is an independent prognostic factor for rectal cancer after neoadjuvant therapy: A meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018;11(3):169-175.
87. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011;253(4):711-719.
88. Sprenger T, Rothe H, Jung K, et al. Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: do we have indications for individual risk stratification? *World J Surg Oncol.* 2010;8:27.
89. Caricato M, Borzomati D, Ausania F, Valeri S, Rosignoli A, Coppola R. Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(2):126-132.
90. van Leersum NJ, Snijders HS, Wouters MW, et al. Evaluating national practice of preoperative radiotherapy for rectal cancer based on clinical auditing. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(9):1000-1006.
91. Gilbert A, Ziegler L, Martland M, et al. Systematic Review of Radiation Therapy Toxicity Reporting in Randomized Controlled Trials of Rectal Cancer: A Comparison of Patient-Reported Outcomes and Clinician Toxicity Reporting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(3):555-567.
92. Colorectal carcinoom, Versie: 3.0. 2014; <http://www.oncoline.nl/colorectaalcarcinoom>. Accessed 30.01., 2019.
93. Gietelink L, Wouters M, Marijnen CAM, et al. Changes in nationwide use of preoperative radiotherapy for rectal cancer after revision of the national colorectal cancer guideline. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1297-1303.
94. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M, et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):129-136.
95. Fleming FJ, Pahlman L, Monson JR. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(7):901-912.
96. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3

- Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg.* 2017;265(5):882-888.
97. Lawrence TS. Radiation sensitizers and targeted therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12 Suppl 13):23-28.
 98. Rich TA. Infusional chemoradiation for rectal and anal cancers. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13(10 Suppl 5):131-134.
 99. Park JJ, You YN, Skibber JM, et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):135-141.
 100. Bosset JF, Calais G, Mineur L, 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):184-190.
 101. Hermanek P, Merkel S, Hohenberger W. Prognosis of rectal carcinoma after multimodal treatment: ypTNM classification and tumor regression grading are essential. *Anticancer Res.* 2013;33(2):559-566.

8 Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei lokoregional lymphangisch metastasierten Rektumkarzinom – Analyse der onkologischen Surrogate und onkologischen Langzeitergebnisse für das cT2 - Rektumkarzinom

in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. habil. R.S. Croner)

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. habil. Henry Ptok ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 28.01.2019

David Jacob

10 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

11 Anhang

11.1.	Liste der Abbildungslegenden	
Abb. 1	altersstandardisierte Inzidenz pro 100.00 Einwohner in Deutschland _____	S. 8
Abb. 2	altersstandardisierte Mortalität pro 100.00 Einwohner in Deutschland _____	S. 9
Abb. 3	standardisierter „Follow-up“- Bogen des AN-Institutes für Qualitätssicherung in der operativen Medizin _____	S.17
Abb. 4	„Flow-chart“- Selektion der letztendlichen Analyse-Patienten _____	S.28
Abb. 5	„Flow-chart“- Bildung Analyse-/ Behandlungsgruppen ____	S.29
Abb. 6	Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Lokalrezidivraten der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe _____	S.37
Abb. 7	Kaplan-Meier-Kurven der kumulativen Metastasierungsrate der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe _____	S.38
Abb. 8	Kaplan-Meier-Kurven des kumulativen Gesamtüberlebens der primOP-Gruppe und neoOP-Gruppe _____	S.39
Abb. 9	Box-Plot 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Höhenlokalisierung distaler Tumorrand _____	S.43
Abb. 10a	Verteilung der (y)pT-Kategorien in den einzelnen Gruppen mit Darstellung der Interpolationskurven _____	S.45
Abb. 10b	Zusammenfassender Vergleich der relativen Häufigkeit der (y)pT-Kategorienverteilung unter Verwendung der Interpolationskurven _____	S.45
Abb. 11	Box-Plot 4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumordurchmesser _____	S.47
Abb. 12	Kaplan-Meyer-Kurve der medianen Nachbeobachtungszeiten der 4 Gruppen _____	S.51
Abb. 13	Kaplan-Meyer-Kurven zur Lokalrezidivrate der 4 Gruppen_____	S.53
Abb. 14	Kaplan-Meyer-Kurven zum metastasenfrem Überleben der 4 Gruppen _____	S.56
Abb. 15	Kaplan-Meyer-Kurven zum Gesamtüberleben der 4 Gruppen _____	S.59

11.2.	Liste der Tabellenlegenden	
Tab. 1	Einschluss- / Ausschlusskriterien Studienpopulation _____	S.19
Tab. 2	Definition der Analysegruppen _____	S.23
Tab. 3	detaillierte Darstellung der mittels Fragenbogen „Qualitätssicherung Rektum-Karzinom (Primärtumor) – elektiv Operation“ eruierten Risikofaktoren _____	S.24
Tab. 4	2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich Patientencharakteristika _____	S.31
Tab. 5	2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich Tumorlokalisierung und OP-Verfahren _____	S.32
Tab. 6	2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich Tumorcharakteristika _____	S.33
Tab. 7	2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich postoperativem Verlauf _____	S.34
Tab. 8	2-Gruppenvergleich (primOP vs. neoOP) hinsichtlich früh-postoperativer Surrogate _____	S.35
Tab. 9	4-Gruppenvergleich hinsichtlich Patientencharakteristika _	S.41
Tab. 10	4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumorlokalisierung und OP-Verfahren _____	S.42
Tab. 11	4-Gruppenvergleich hinsichtlich Tumorcharakteristika ____	S.44
Tab. 12	Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pT-Kategorie _____	S.44
Tab. 13	Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pL-Kategorie _____	S.46
Tab. 14	Signifikanzniveaus im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander hinsichtlich (y)pV-Kategorie _____	S.47
Tab. 15	4-Gruppenvergleich hinsichtlich früh-postoperativer Surrogat-Parameter _____	S.49
Tab. 16	4-Gruppenvergleich hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie _____	S.50
Tab. 17	4-Gruppenvergleich hinsichtlich der 5-Jahres-Lokalrezidivrate _____	S.52
Tab. 18	Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf die Lokalrezidivrate _____	S.52
Tab. 19	4-Gruppenvergleich hinsichtlich der metastasenfreen	

	5-Jahres-Überlebensraten _____	S.54
Tab. 20	Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf das metastasenfrie Überleben _____	S.55
Tab. 21	4-Gruppenvergleich hinsichtlich 5-Jahres- Gesamtüberleben _____	S.57
Tab. 22	Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse zum Einfluss patienten-, tumor- und therapieabhängiger Parameter auf das Gesamtüberleben _____	S.58

Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die
Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, 28.01.2019

David Jacob