

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten:  
Eine multizentrische Untersuchung von Patientendaten des  
Universitätsklinikums Halle (Saale) und des Bristol Royal Infirmary

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Lisa Hielscher, geb. Kopischke  
geboren am 11.01.1993 in Potsdam

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dirk Vordermark
2. Prof. Ulrich Ronellenfitsch
3. PD Matthias Hautmann (Regensburg)

06.10.2020

12.07.2021

## Referat

Die vorliegende Arbeit untersucht die multimodale Tumorthherapie und das Überleben von älteren Patienten über 70 Jahre mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom. Neben der chirurgischen Intervention sind mittlerweile auch die Strahlen- und Chemotherapie fester Bestandteil der Behandlung und bilden im Zusammenspiel ein multimodales Therapiekonzept. Die immer größer werdende Gruppe älterer Patienten ist in der aktuellen Forschung zur multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms nach wie vor unterrepräsentiert. Insofern gilt es, neuere Therapieformen und das Überleben an der Gruppe älterer Patienten in einer multizentrischen Untersuchung genauer zu analysieren.

In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Kollektive von Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 70 Jahre oder älter waren. Das erste Kollektiv besteht aus 98 Patienten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Das zweite Kollektiv setzt sich aus 57 Patienten des kolorektal-chirurgischen Department des Bristol Royal Infirmary in Bristol, England, zusammen. Alle untersuchten Patienten erhielten eine histologische Erstdiagnose im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2012. Die mittlere Nachbetrachtungszeit aller Patienten beträgt 2,97 Jahre. Bei der Untersuchung wurden vier Therapiekonzepte betrachtet: die neoadjuvante Therapie, die adjuvante Therapie, die alleinige Bestrahlung oder die alleinige Operation. Nebenwirkungen wurden mithilfe der CTCAE Klassifikation und Komorbiditäten mittels des Charlson Comorbidity Index (CCI) erfasst. Die statistische Auswertung der Überlebensdaten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven, log-rank-Test und multivariater Analysen.

In der Untersuchung zeigen sich in den untersuchten Kollektiven statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem TNM-Stadium, dem Therapiekonzept sowie den Komorbiditäten für das Gesamtüberleben. Insbesondere die neoadjuvante Radio(chemo)therapie für das deutsche Kollektiv und die primäre Operation im englischen Kollektiv waren mit einem höheren Gesamtüberleben im Vergleich mit anderen Behandlungsarten assoziiert. Im deutschen Kollektiv zeigen die älteren Patienten ein ähnliches Gesamtüberleben wie die jüngeren Patienten. Daher lässt sich vermuten, dass das Alter der Patienten allein keine Indikation für eine weniger intensive Therapie darstellt. Auch die Entwicklung weiterer altersspezifischer Empfehlungen für die internationalen Leitlinien ist anzuregen, um die Therapiefindung und Therapiedurchführung bei älteren Patienten zu verbessern.

Hielscher, Lisa: Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten: Eine multizentrische Untersuchung von Patientendaten des Universitätsklinikums Halle (Saale) und des Bristol Royal Infirmary, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2020

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Rektumkarzinom .....	1
1.2 Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms .....	4
1.3 Der ältere Patient.....	8
1.4 Internationale Leitlinien zum Rektumkarzinom im Vergleich .....	9
<b>2. Zielstellung der Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Methodik und Patientendaten.....</b>	<b>15</b>
3.1 Das deutsche Kollektiv .....	15
3.1.1 Einschlusskriterien und Datenbeschaffung .....	15
3.1.2 Erfassungsbogen zur Datenerhebung.....	16
3.2 Das englische Kollektiv .....	17
3.2.1 Einschlusskriterien und Datenbeschaffung .....	17
3.2.2 Erfassungsbogen zur Datenerhebung.....	18
3.3 Vorbereitung der Patientendaten für den Vergleich.....	19
3.4 Statistische Auswertung: Patientencharakteristika und Kaplan-Meier-Kurven ..	19
3.5 Patientenkollektiv.....	20
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
4.1 Das deutsche Kollektiv .....	24
4.1.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren.....	24
4.1.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren .....	28
4.1.3 Einflussfaktoren: Nebenwirkungen der Therapie und Komorbiditäten.....	33
4.2 Das englische Kollektiv.....	35
4.2.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren .....	35

4.2.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren.....	38
4.2.3 Einflussfaktor: Komorbiditäten.....	41
4.3 Ergebnisse des deutsch-englischen Vergleichskollektivs .....	42
4.3.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren.....	44
4.3.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren .....	48
4.3.3 Einflussfaktor: Komorbiditäten.....	50
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>52</b>
5.1 Implikationen: Beitrag zur aktuellen Forschung.....	52
5.1.1 Therapiekonzepte .....	52
5.1.2 Patientenalter und Komorbiditäten .....	54
5.1.3 Nebenwirkungen .....	56
5.1.4 Vergleichskollektiv Deutschland-England .....	55
5.2 Limitationen der Untersuchung .....	57
5.2.1 Datenerhebung .....	57
5.2.2 Qualität der Daten und Ergebnisse.....	58
5.2.3 Leitlinien.....	59
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
6.1 Beantwortung der Fragen der Arbeit .....	60
6.2 Ausblick .....	61
Literaturverzeichnis .....	63
Thesen der Arbeit.....	68
Anhang A: Leitlinienvergleich .....	69
Anhang B: Deutsche Patientendaten Erhebungsbogen .....	73
Anhang C: Englische Patientendaten Erhebungsbogen .....	77
Tabellarischer Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung	
Erklärung über frühere Promotionsversuche	
Danksagung	

## Abkürzungsverzeichnis

APER	- Abdominoperitoneale Resektion
ASA	- American Society of Anesthesiologists
AWMF	- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CCI	- Charlson Comorbidity Index
CEA	- Carcinoembryonales Antigen
CT	- Computertomographie
CTCAE	- Common Terminology Criteria for Adverse Events
ED	- Einzeldosis
ESMO	- European Society for Medical Oncology
FOTB	- Fäkkaler okkultter Bluttest
GD	- Gesamtdosis
DKG	- Deutsche Krebsgesellschaft
Gy	- Gray (Bestrahlungseinheit)
IMRT	- Intensitäts-modulierte Radiotherapie
KRK	- Kolorektales Karzinom
LCA	- London Cancer Alliance
LCRT	- long course radio therapy (Langzeitradiotherapie)
MRT	- Magnetresonanztomografie
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network
NICE	- National Institute for Health and Care Excellence
PET	- Positronenemissionstomografie
PME	- Partielle mesorektale Exzision
RCHT	- Radiochemotherapie
RT	- Radiotherapie
SCRT	- Short course radio therapy (Kurzzeitradiotherapie)
TAR	- Tiefe anteriore Rektumresektion
TME	- Totale mesorektale Exzision
TNM	- Tumorformel aus Tumor, Nodalstatus und Metastasen
UICC	- Unione internationale contre le cancer
2-JÜ	- 2-Jahresüberleben
5-JÜ	- 5-Jahresüberleben

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit untersucht die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten. Die nun folgende Einleitung dient dazu, das Rektumkarzinom als Tumorentität, den multimodalen Behandlungsablauf und die Herausforderungen in der Therapie des älteren Patienten zu beschreiben. Schließlich werden vier international anerkannte Leitlinien zur Behandlung des Rektumkarzinoms beschrieben und anhand ihrer Empfehlungen für ältere Patienten verglichen.

### **1.1 Das Rektumkarzinom**

Das Rektumkarzinom ist eine Unterform des kolorektalen Karzinoms. Laut Robert-Koch-Institut ist es die dritthäufigste Krebserkrankung und zweithäufigste Tumortodesursache in Deutschland. Im Jahr 2016 erkrankten insgesamt 32.300 Männer und 25.990 Frauen an Darmkrebs. Circa 25.500 Patienten verstarben. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland betrug im Jahr 2016 bei Männern 72 und bei Frauen 76 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erkrankten nach dem 70. Lebensjahr, so dass das Rektumkarzinom vor allem ein Tumor des älteren Menschen darstellt (Robert Koch-Institut, 2019).

Das kolorektale Karzinom lässt sich in Tumore des Dickdarms (Kolonkarzinom) und des Enddarms (Rektumkarzinom) unterteilen, wobei in circa 30 - 40% der Fälle der Enddarm betroffen ist. Als anatomische Grenze dient in Deutschland ein durch ein starres Rektoskop gemessener Abstand von maximal 16 cm zur Anokutanlinie für die Diagnose eines Rektumkarzinoms (Wittekind und Oberschmid, 2010). Während in Großbritannien ein Abstand von 15 cm zur Anokutanlinie definiert wird, wird in den USA das Rektum von der Anokutanlinie bis 12 cm gemessen. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm.

Für die Entwicklung des Rektumkarzinoms sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt. Hierzu gehören für den Patienten nicht beeinflussbare Faktoren wie das Alter und die genetische Prädisposition, aber auch vom Patienten direkt kontrollierbare Risiken wie eine fettreiche und ballaststoffarme Ernährung mit einhergehendem Übergewicht, Bewegungsdefizit, Nikotinkonsum sowie ein übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch (Chao et al., 2005; Haggard und Boushey, 2009). Daher werden zur Primärprävention vor allem Lebensstilmaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, Reduktion des Körpergewichts bei Übergewicht und ein Verzicht auf Tabakkonsum empfohlen.

Patienten mit einem kolorektalen Karzinom erleben selten tumorspezifische Symptome im Frühstadium, die Hinweise auf den Charakter und die Lokalisation ihrer Erkrankung geben können. Da kolorektale Tumore in der Regel nur sehr langsam wachsen, berichten Patienten über wenige und vor allem spät auftretende und unspezifische Symptome. Hierzu zählen Stuhlnregelmäßigkeiten, abdominale Schmerzen, Hämatochezie und ein ungewollter Gewichtsverlust.

Um das Rektumkarzinom möglichst früh zu diagnostizieren, wurden verschiedene Screeningmaßnahmen entwickelt und über viele Jahre untersucht und verbessert, wobei Darmkrebsscreenings eine der ersten in Deutschland angewendeten medizinischen Vorsorgeuntersuchungen waren. Vor allem die Verringerung der krebspezifischen Krankheitshäufigkeit und Sterblichkeit sollte erreicht werden. Laut der aktuellen S3-Leitlinie von 2019 wird ab dem 50. Lebensjahr eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen empfohlen, da ab diesem Alter die Inzidenz kolorektaler Karzinome stark ansteigt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Birkner, 2003). Daten und Empfehlungen zur Altersbegrenzung der Darmkrebsvorsorge liegen bisher nicht vor, jedoch nimmt die Komplikationsrate endoskopischer Untersuchungen im Alter zu (Zhang et al., 2000). Die Entscheidung zu Vorsorgeuntersuchungen sollte daher insbesondere im hohen Alter individuell und in Anbetracht des „biologischen Alters“ erfolgen.

Von allen Früherkennungsuntersuchungen bei Darmkrebserkrankungen weist die Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Fallen im Rahmen der Koloskopie Polypen oder Irregularitäten der Darmschleimhaut auf, sollten diese sofort entfernt und histopathologisch untersucht werden, um schon potentielle Präkanzerosen oder Darmtumore im Anfangsstadium zu erfassen. Ein großer Vorteil gegenüber dem früher ebenfalls empfohlenen fäkalen okkulten Bluttest (FOBT) besteht darin, dass auch nicht-blutende Karzinome und Adenome mit hoher Sensitivität detektiert werden können. Patienten, die eine Koloskopie ablehnen, sollte eine Sigmoidoskopie mit zusätzlichem FOBT angeboten werden. Eine randomisierte Studie aus England zeigte die Senkung der KRK-bedingten Mortalität um 43% und eine Senkung der Inzidenz kolorektaler Tumore um 33% nach einmaliger Sigmoidoskopie im Vergleich zu keinem Screening (Atkin et al., 2010). Bei Patienten, die keine endoskopische Vorsorge wünschen, sollte jährlich ein FOBT erfolgen. Liegt ein positives Testergebnis vor, so wird dringend eine komplette endoskopische Untersuchung des Dickdarms empfohlen.

Im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) konnte die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen deutscher Bürger geschätzt werden. Vom November 2014 bis Juli 2015 wurden über 20.000 Menschen zu ihrem Gesundheitsstatus

befragt. Insgesamt 56,5 % der Frauen und 60,8 % der Männer über 55 Jahren gaben an, dass bei ihnen innerhalb der letzten 10 Jahre eine Darmspiegelung durchgeführt wurde (Starker et al., 2017).

Aktuell zeigt sich in Deutschland ein rückläufiger Trend in der Erkrankungsrate sowie in der Mortalität des kolorektalen Karzinoms, was womöglich die positiven Effekte der Einführung landesweiter präventiver Screeningmaßnahmen im Jahr 2002 widerspiegelt (Brenner et al., 2016; Ott et al., 2009; Starker et al., 2017). Das relative 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei Frauen und Männer bei 63 % und 62 % (Robert-Koch-Institut, 2019). Empirisch lässt sich festhalten, dass mit Hilfe der genannten Präventivmaßnahmen die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle in Deutschland bis zum Jahre 2016 um 16 bis 27% reduziert werden konnte (Brenner et al., 2016). Trotz dieser Präventionsmaßnahmen wird nach wie vor ein Großteil der Rektumkarzinom-Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert. Die Erhebungen des Robert Koch-Instituts zeigen, dass über 50% aller weiblichen und männlichen Patienten zu Beginn der Therapie einen bereits fortgeschrittenen Tumor aufweisen, was bei den Tumorstadien T3 und T4 der Fall ist (vgl. Abbildung 1).

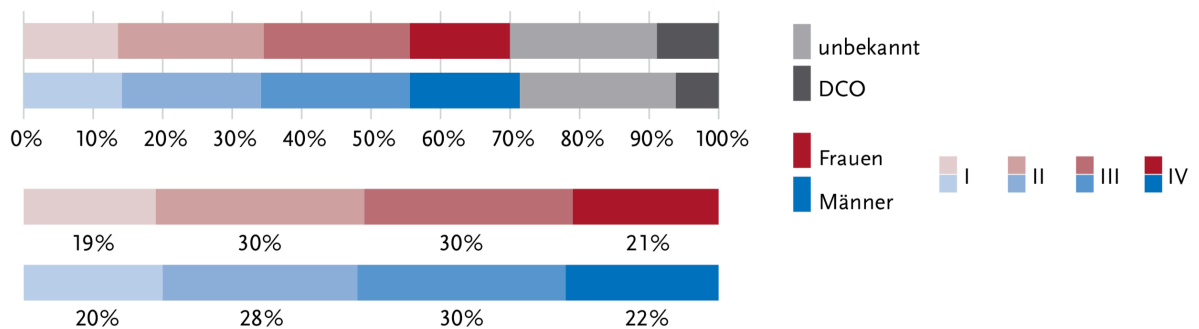


Abb. 1: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht (Robert-Koch-Institut, 2019; S. 40)

Die hier zugrunde liegende Klassifikation der jeweiligen Stadien und die daraus folgenden Therapiekonzepte werden nun im Folgenden eingehend erläutert.



## 1.2 Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Das Rektumkarzinom unterscheidet sich vom Kolonkarzinom, das den Großteil aller kolorektaler Karzinome ausmacht, im Hinblick auf Lage, Beschwerdebild und der Art der Behandlung. Die Zellen des Rektumkarzinoms sind strahlensensibel, weswegen diese Tumorentität in besonderem Maße von einer Strahlentherapie als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes profitiert. Um eine individuelle Patientenbehandlung zu ermöglichen, wird der Tumor klassifiziert. Hierzu dient vor allem die TNM-Klassifikation, welche die Tumorgöße und -infiltration (T), den Nodal- oder Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung des Tumors (M) darstellt. Vor jeder Tumorbehandlung wird der TNM-Status mit Hilfe des so genannten „Staging“ (bildgebende Verfahren: Ultraschall, CT, MRT, PET) bestimmt und in einer interdisziplinären onkologischen Konferenz besprochen, um eine auf den Patienten individuell abgestimmte Behandlung festzulegen. Anhand des TNM-Status wird sodann der Patient in eines von 4 UICC Stadien eingeordnet, das schließlich zur Therapiefindung und -entscheidung herangezogen wird. Tabelle 1 zeigt die von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) etablierten Klassifikation in UICC Stadien anhand der jeweils zugeordneten T, N, und M-Stadien. Die Klassifikation in UICC Stadien ist in dieser Arbeit angewendet worden.

Tabelle 1: UICC Stadien nach TNM für das Rektumkarzinom<sup>1</sup>

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten (LK)	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
	T3		
	T3a (< 1 mm)		
IIA	T3b (1-5 mm)	N0	M0
	T3c (5-15 mm)		
	T3d (< 15 mm)		
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIC	alle T	N2 (> 4 betroffene LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1

<sup>1</sup><https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/enddarmkrebs-rektumkarzinom/tumorstadien.html>

Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms setzt sich meistens aus drei verschiedenen medizinischen Verfahren zusammen: der chirurgischen Resektion, der Strahlentherapie und der Chemotherapie. Im Zusammenspiel dieser drei Therapien ergibt sich laut aktueller Studienlage das beste Ergebnis für die Tumorpatienten im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben (van Gijn et al., 2011; Artac et al., 2016; Folkesson et al., 2005). Eine Verwendung mehrerer dieser drei Therapien in Kombination wird als multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms bezeichnet.<sup>2</sup>

Eine weitere, im Klinikalltag mittlerweile etablierte Herangehensweise im Sinne der Multimodalität ist das interdisziplinäre Tumorboard, in welchem jeder Patient, der in einem zertifizierten Zentrum behandelt wird, nach der onkologischen Erstdiagnose vorgestellt wird. In diese Tumorkonferenzen fließen die Expertisen vieler verschiedener Disziplinen ein. Stets sind Chirurgen, Strahlentherapeuten, internistische Onkologen, Pathologen und Radiologen anwesend und beraten gemeinsam über eine geeignete Behandlungsstrategie. So kann gerade bei älteren Patienten eine individuelle Therapieentscheidung etwa zwischen Operation (mit oder ohne Radiochemotherapie), palliativer Behandlung oder der zuwartenden Watch-and-Wait-Strategie getroffen werden (Kurtz et al., 2010; Montroni et al., 2018; Shah et al., 2014).

In der Behandlung des Rektumkarzinoms kann bei den meisten Patienten zwischen einer Strahlen- oder Chemotherapie vor der Operation (neoadjuvante Behandlung) und nach der Operation (adjuvante Behandlung) unterschieden werden.<sup>3</sup> Da mehrere große Studien in den letzten Jahren eine verbesserte Operabilität des Tumors, ein verlängertes rezidivfreies Überleben und eine geringere Toxizität für die neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zu der früher üblichen postoperativen Radiochemotherapie belegen konnten, kommt in jüngerer Zeit dieser Therapieform – der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie – eine größere Bedeutung zu (Sauer et al., 2004, 2011; Fietkau et al., 2007). Abbildung 2 zeigt die verschiedenen stadienadaptierten Behandlungswege: von dem durch das Staging und die Diagnostik festgelegten UICC- und TNM-Stadium, über die verschiedenen Therapiewege bis hin zur postoperativen adjuvanten Therapie.

---

<sup>2</sup> Der Begriff Multimodalität lässt sich übersetzen als „auf vielfältige Art und Weise“ und veranschaulicht damit, dass nicht nur verschiedene Therapieansätze zur Anwendung kommen, sondern auch die interdisziplinäre Herangehensweise an das Krankheitsbild.

<sup>3</sup> Dies gilt insbesondere für die UICC Stadien II und III. Darüber hinaus gibt es noch weitere Behandlungsmöglichkeiten: palliative Radio(chemo)therapien oder Operationen, sowie die alleinige chirurgische Therapie in kurativer Intention.

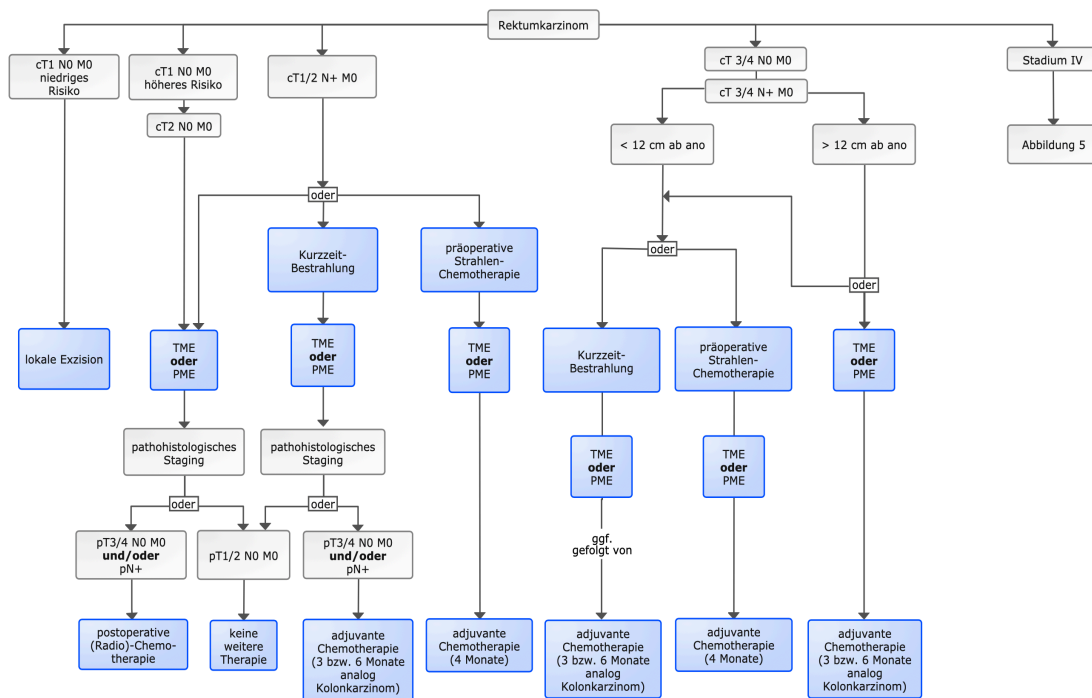


Abb. 2: Therapieschema für UICC I-III<sup>4</sup>

Die neoadjuvante Radiochemotherapie stellt seit Jahren die Standardtherapie des Rektumkarzinoms in den UICC-Stadien II und III dar (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).<sup>5</sup> Zudem haben sich zwei neoadjuvante Bestrahlungskonzepte erfolgreich etabliert. Zum einen gibt es die Langzeitbestrahlung (long course radiotherapy = LCRT) mit 25-28 Einzeldosen à 2 oder 1,8 Gray (Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 45 bzw. 50,4 Gy über einen Zeitraum von 5-6 Wochen. Circa 6-8 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung wird der Patient operiert. Innerhalb dieser Zeitspanne wirkt die Strahlendosis auf den Tumor und führt in vielen Fällen zum so genannten „Downsizing“ oder sogar „Downstaging“, so dass mitunter bessere chirurgische Ergebnisse als ohne vorangegangene Strahlentherapie erzielt werden können (Sebag-Montefiore et al., 2009).<sup>6</sup> Dieses neoadjuvante Konzept wird vor allem Patienten mit voluminösen und infiltrativen Tumoren empfohlen, bei denen die vollständige Tumorresektion chirurgisch schwer realisierbar ist. In ausgewählten Fällen erfährt der Patient durch die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie eine komplette Regression des Tumors und kann auf eine nachfolgend geplante Operation verzichten. Bei kleinen und gut resezierbaren Tumoren kann dem Patienten auch eine Kurzzeitstrahlentherapie (short course radiotherapy = SCRT) verordnet werden. Hierbei werden 5 Fraktionen à 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy über einen

<sup>4</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0E31AE>

<sup>5</sup> Während in UICC Stadium I (bzw. T-Stadium I-II) vor allem eine primär chirurgische R0-Resektion mit evtl. postoperativer Radiochemotherapie angestrebt wird, gibt es für das UICC Stadium IV viele verschiedene Behandlungskonzepte. Liegen resezierbare Metastasen vor, so besteht ein kurativer Behandlungsansatz. Bei nicht resezierbaren Metastasen besteht eine palliative Behandlungssituation.

<sup>6</sup> Während das „Downsizing“ lediglich die Verkleinerung der Tumormasse bzw. des Tumolvolumens beschreibt, so ändert sich gelegentlich durch das „Downsizing“ auch das TNM-Stadium, was als „Downstaging“ bezeichnet werden kann.

Zeitraum von 2 Wochen gestrahlt. Oft wird neben der Strahlentherapie eine begleitende Chemotherapie durchgeführt. Hierbei haben sich kombinierte Schemata aus Folinsäure, 5-FU und platinhaltigen Zytostatika wie Oxaliplatin (FOLFOX) etabliert. Die Chemotherapeutika wirken hierbei als sogenannte Radiosensitizer zur verbesserten Wirkung der Strahlentherapie im Gewebe und am Tumor. In einigen Fällen erfolgt die Chemotherapie adjuvant nach erfolgter Operation. Allerdings hat sich im direkten Vergleich der beiden Verabreichungszeitpunkte ein Vorteil für die präoperative kombinierte Strahlenchemotherapie bezüglich der pathohistologischen Remissionsraten und einer verbesserten, lokoregionären Kontrolle ergeben.

Nach einer neoadjuvanten Radio(Chemo)Therapie erfolgt in den meisten Fällen eine Operation. Das Ziel hierbei ist eine so genannte R0-Resektion, bei der im mikroskopischen Resektionsrand keine Anzeichen eines Tumors mehr vorhanden sind. Diese sogenannte en-bloc-Resektion kann die lokale Rezidivrate senken (Law und Chu, 2004). Als operative Therapie des Rektumkarzinoms in den UICC Stadien II und III wird eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME) oder partieller mesorektaler Exzision (PME) empfohlen. Diese Operationsverfahren sichern die Kontinenz durch Erhalt des Sphinkters. Hierbei ist anatomisch zu beachten, dass sich das Rektum in drei Teile einteilen lässt: unteres, mittleres und oberes Rektum. Die Lage des Tumors hat einen direkten Einfluss auf den Ablauf und das Ausmaß der operativen Eingriffe und die posttherapeutische Lebensqualität des Patienten. Liegt der Tumor sehr nahe am Schließmuskel (unteres Rektum), kann sich die Kontinenzhaltung schwierig gestalten, was die Lebensqualität des Patienten nach der Therapie negativ beeinflussen kann. Daher wird neben der R0-Resektion auch die Kontinenzhaltung mit Hilfe der Anlage eines (protektiven) Stomas angestrebt (Tan et al., 2009). Das protektive Stoma kann nach sechs bis neun Monaten postoperativ wieder entfernt und die ursprüngliche Enddarmfunktion wieder hergestellt werden.

In den letzten Jahren kommt auch der supportiven Therapie eine immer größere Bedeutung zu. In der 2020 veröffentlichten S3-Leitlinie zur supportiven Therapie werden dem Tumorpatienten neben Aromatherapie, Ernährungsberatung und alternative Therapien auch Empfehlungen zu antiemetischer, physiologischer und psychologischer Mitbetreuung ausgesprochen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Diesem bisher nur wenig beachteten Therapiebereich kommt eine immer größere Bedeutung zu, weil sich in Studien zeigt, dass psychologische Faktoren—beeinflusst unter anderem durch familiären Rückhalt und stabile Partnerschaften—die Chancen beeinflussen, eine monatelange Krebstherapie und darauffolgende jahrelange Nachsorge erfolgreich zu bewältigen (Gonzalez-Saenz et al., 2017; Kanters et al., 2018; Reese et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Therapieentscheidung in Deutschland durch ein interdisziplinäres Expertenteam getroffen wird, wobei man sich an der aktuellen S3-Leitlinie und am Willen des Patienten orientiert. Die umfangreiche multimodale Therapie des Rektumkarzinoms dauert üblicherweise mehrere Monate und der Erfolg der Therapie wird maßgeblich durch die Compliance des Patienten mitbestimmt.

### **1.3 Der ältere Patient**

Bei der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms weist der ältere Patient aufgrund seiner Lebensumstände und Komorbiditäten eine Reihe von Faktoren auf, die das Behandlungsteam und den Patienten vor besondere Herausforderungen stellen und die Therapiefindung beeinflussen können.

Erstens weist der ältere Patient neben zur Krebsdiagnose häufig diverse Komorbiditäten auf. Hierbei handelt es sich zumeist um Herzkreislauferkrankungen, Nierenschäden oder sonstige Folgen von Gefäßerkrankungen (Janssen-Heijnen et al., 2007; Piccirillo et al., 2004). Außerdem stellen sich ältere Patienten häufig mit fünf oder mehr dauerhaft einzunehmenden Medikamenten vor, welche mögliche Interaktionen mit der Chemotherapie hervorrufen oder die Operationsmöglichkeiten einschränken können. Zudem besteht die Gefahr von Nebenwirkungen und der schnellen körperlichen Verschlechterung während der Therapie, so dass zum Beispiel Operationen aufgrund mangelhafter körperlicher Belastbarkeit nach der vorangegangenen Therapie nicht mehr wie geplant durchgeführt werden können. Schließlich birgt auch der stationäre Aufenthalt im hohen Alter gesundheitliche Risiken. So kann zum Beispiel eine lange Immobilisation zu Thrombosen, nosokomialen Infektionen oder auch psychologischen Erkrankungen wie Depressionen führen (Shahir et al., 2006).

Zweitens zeigt der ältere Patient, neben den genannten Komorbiditäten, auch besondere Herausforderungen in der psychischen und sozialen Situation. Generell bedeutet die Diagnose „Darmkrebs“ für alle Patienten eine starke psychologische Belastung. Hierzu zählen die Angst vor sozialer Stigmatisierung und Ausgrenzung aus bestehenden sozialen Zusammenhängen durch Tabuisierung, die Angst vor körperlichen Einschränkungen wie dem Verlust der Sphinkterfunktion sowie die Angst vor dem Tod. Zu diesen psychischen Belastungen treten beim älteren Patienten weitere Schwierigkeiten. So verfügt der ältere Patient oftmals über geringere Ressourcen zur Krankheitsbewältigung — stabile und funktionierende Partnerschaften, familiärer Rückhalt, soziale Unterstützung sowie finanzielle Sicherheit — als jüngere Patienten. Zudem sind viele ältere Patienten noch an eine paternalistische Arzt-

Patienten-Beziehung gewöhnt, was zu Passivität bei der Bewältigung der Erkrankung führt.<sup>7</sup> Schließlich nimmt die Inzidenz von Depressionen um Alter zu, so dass das Gefühl der Isolation und Hoffnungslosigkeit bei älteren Patienten besonders stark ausgeprägt ist (Deckx et al., 2015).

Obwohl die Anzahl der Neuerkrankungen in den letzten 10 bis 15 Jahren rückläufig ist, geht das Statistische Bundesamt durch die Verschiebung der Altersstruktur der Bevölkerung in den nächsten Jahren von einem Zuwachs von circa 3 bis 17% an kolorektalen Tumorneuerkrankungen aus (Nowossadeck et al., 2014). Der Großteil der zu behandelnden Patienten wird älter als 70 Jahre sein. Der in der Vergangenheit vorherrschende Behandlungsansatz, ältere Patienten aufgrund ihres Alters und der soeben beschriebenen Herausforderungen schonend(er) zu behandeln, wird dann zunehmend durch flexiblere und individuell auf ältere Patienten abgestimmte Therapiekonzepte ersetzt werden müssen. Außerdem gilt es zu untersuchen, ob und wie sich ältere von jüngeren Patienten in Therapiedurchführung und -ergebnissen unterscheiden (Popescu et al., 1999). Um dem demografischen Wandel mit geeigneten Therapiekonzepten zu begegnen, bedarf es robuste Daten zur Behandlung der alternden Bevölkerung. In den für die Bestimmung der Therapie maßgebenden Leitlinien allerdings ist der ältere Patient jedoch nach wie vor unterrepräsentiert, wie der nun folgende Abschnitt zeigt.

#### **1.4 Internationale Leitlinien zum Rektumkarzinom im Vergleich**

In den letzten 20 Jahren kommt der evidenzbasierten Medizin eine immer größere Bedeutung in der klinischen Praxis zu. Evidenzbasierte Medizin bedeutet, dass der Arzt seine individuelle Expertise vor dem Hintergrund belastbarer empirischer und klinischer Untersuchungen reflektiert und daraufhin eine fundierte Therapieentscheidungen trifft (Sackett et al., 1996; Torpy et al., 2006). Eine wichtige Rolle in der Generierung der externen Evidenz kommt hierbei den Metaanalysen zu, denn diese fassen mit Hilfe meta-statistischer Analysen die Ergebnisse weltweit durchgeführter Einzelstudien methodisch kontrolliert zusammen. Metaanalysen erhöhen die Qualität, die Erfolgsaussichten und die Vergleichbarkeit medizinischer Behandlungen. Diese Metaanalysen werden in einigen führenden Ländern von den Fachgesellschaften in Leitlinien zusammengeführt, die als Basis für die Therapieentscheidungen in diesen Ländern und darüber hinaus verwendet werden. Die daraus entstehenden Leitlinien sind eine wichtige Orientierungshilfe sowohl für den Arzt als auch für den Patienten. Der Arzt kann eine Therapieentscheidung auf Basis belastbarer empirischer Evidenz treffen. Für den Patienten erhöht sich die Transparenz der Behandlung (Allison, 2010).

---

<sup>7</sup> Nicht auszuschließen ist zudem der Effekt, dass bei älteren Patienten eine besonders negative Einstellung zur Krebserkrankung vorliegt. In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich Patienten untersucht, die vor 1943 geboren wurden. Krebserkrankungen waren in dieser Zeit kaum kurativ zu behandeln, so dass eine Krebsdiagnose typischerweise als „Todesurteil“ wahrgenommen worden sind. Die persönlichen Erfahrungen aus der Kindheit prägen bis heute die Einstellung dieser Generation zur Krebserkrankung.

In Deutschland stellt die DKG in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen Krebshilfe seit 2008 Leitlinien in drei aufsteigenden Qualitätsstufen (S1, S2, S3) als Empfehlungen für den klinischen Gebrauch zusammen. Hierbei wird der aktuelle medizinische Stand des Wissens abgebildet und in jeder Überarbeitung der sich stetig weiterentwickelnde medizinische Fortschritt dokumentiert. Seit 2008 wurden mehr als 20 S3-Leitlinien erstellt. Neben den häufigsten Tumorentitäten wie dem Bronchial-, Prostata- und Mamma-Karzinom finden sich auch Empfehlungen zur Palliativmedizin, Psychoonkologie und der supportiven Therapie. Die Leitlinien werden evidenz- und konsensbasiert durch die Zusammenarbeit von Fachgesellschaften, der DKG, medizinischer Fachexperten und Anwendern sowie Patienten erstellt und in regelmäßigen Abständen (zwei bis drei Jahre) erneuert, wobei Metaanalysen und aktuelle Forschungsergebnisse ausgewertet werden. Die Empfehlungen innerhalb der Leitlinien teilen sich in drei Empfehlungsarten. Die „Soll-Empfehlung“ stellt die höchste Empfehlungsstufe dar. Die „Sollte-Empfehlung“ ist eine abgeschwächte Empfehlung bei schwächerer Datenlage. Die „Kann-Empfehlung“ schließlich gibt zu verstehen, dass keine direkt anwendbaren Studien vorliegen und damit bei aktueller Datenlage eine allgemeine Handlungsunsicherheit besteht.

In der modernen klinischen Praxis der westlichen Welt finden vier Leitlinien breite Anwendung bei der Behandlung des Rektumkarzinoms: die deutsche S3-Leitlinie der DKG (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019), die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN Rectal Cancer, 2020), die Guideline der London Cancer Alliance (LCA Colorectal Cancer, 2014) für ganz Großbritannien, und die europäische Empfehlung der European Society for Medical Oncology (Glynne-Jones et al., 2017). Die vier Leitlinien unterscheiden sich hinsichtlich Aufbau, Art und Empfehlung voneinander, d.h. in Screening, Staging, Therapie und Nachsorge. Außerdem gibt es unterschiedliche Empfehlungen hinsichtlich des älteren Patienten. Vor dem Hintergrund der multizentrischen Datenanalyse in dieser Arbeit sollen die aktuellsten Versionen dieser vier Leitlinien nun verglichen werden (vollständiger Vergleich siehe Anhang A), um einen Eindruck über Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Krebsbehandlung verschiedener Länder zu gewinnen.

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden gemäß der in den Jahren 2010 bis 2012 verfügbaren Leitlinien und Empfehlungen behandelt. So lieferten die deutsche S3-Leitlinie von 2008 und die NICE Guideline von 2011 in Großbritannien ebendiese Empfehlungen für die

Behandlung der Patienten.<sup>8</sup> Insbesondere bei der genaueren Betrachtung der Therapiekonzepte zeigen sich nur minimale Abweichungen von den aktuellen Versionen, so dass diese – auch im Hinblick auf die aktuelle Anwendbarkeit und Vergleichbarkeit – in dieser Arbeit näher betrachtet wurden.

Im Vergleich der aktuellen Leitlinien fallen zunächst viele Gemeinsamkeiten v.a. in den stadienadaptierten Therapieempfehlungen auf. Generell wird in allen vier Leitlinien bei den meisten Tumoren in den UICC-Stadien II und III eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion empfohlen. Auch die Patientenvorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard wird in allen Empfehlungen vorgeschlagen und als essentiell für eine individuell optimierte, multimodale Therapie eingestuft. Unterschiede zwischen den Leitlinien zeigen sich v.a. in der anatomischen Definition des Rektums und der Häufigkeit der empfohlenen Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen. Wichtige Unterschiede ergeben sich aus länderspezifischen Regulierungen und staatlichen Förderprogrammen. Diese bestimmen wesentlich, wie und wann das Krebscreening empfohlen wird, wann der Patient vorgestellt wird, und wie die individuelle Therapieentscheidung gefällt wird.

Im Hinblick auf den älteren Patienten finden sich in allen vier Leitlinien Hinweise. Jedoch fällt auf, dass alle Leitlinien nur wenige altersspezifische Empfehlungen aufweisen (Vgl. Tabelle 2).

---

<sup>8</sup> In England lagen bis 2011 vor allem einzelne Handlungsempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften vor. Oftmals war die Behandlungspraxis von Region zu Region leicht unterschiedlich. Erst die Einführung einheitlicher Leitlinien durch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im Jahr 2011 und durch die London Cancer Association (LCA) im Jahr 2014 ermöglichte die Anwendung landesweit einheitlicher Empfehlungen.



Tabelle 2: Auszug aus Leitlinienvergleich (Anhang A, letzte Zeile): spezifische Empfehlungen für ältere Patienten

	<b>Deutschland: S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)</b>	<b>USA: NCCN Guideline (NCCN Rectal Cancer, 2020)</b>	<b>UK: LCA (LCA Colorectal Cancer, 2014)</b>	<b>Europa: ESMO Clinical Practice Guideline (Glynn-Jones et al., 2017)</b>
<b>6. Spezifische Empfehlungen für ältere Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Beurteilung der Eignung für eine Therapie steht explizit nicht das numerische Alter der Patienten im Vordergrund. Entscheidend sind die biologischen Rahmenbedingungen des Patienten und des Tumors (S. 37)</li> <li>• Alleine aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht unterlassen werden. Bei Patienten über 75 Jahre gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (S. 149)</li> <li>• Aussagekraft über ältere (hier &gt;75Jahre) Patienten limitiert (S. 150)</li> <li>• Bei Patienten über 70 Jahre sollte eine oxaliplatinhaltige Therapie nicht erfolgen (S. 160)</li> <li>• Obwohl 40% aller KRK-Patienten über 75 Jahre alt sind, sind in den adjuvanten Therapiestudien nur zwischen 1-5% der randomisierten Pat. ≥75 Jahre (S. 160)</li> <li>• Alter per se stellt keine Kontraindikation für eine medikamentöse Tumorthherapie dar (S. 183)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verweis auf andere Leitlinie des NCCN (S. 5): Older Adult Oncology (NCCN Older Adult Oncology 2020)</li> <li>• Kernaussagen: Alter kein Kriterium eine Therapie nicht durchzuführen, jedoch Kosten-Nutzen-Abwägung besprechen; Verweis auf separate Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Geriater</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging mitunter ohne Kontrastmittel abhängig von Nierenfunktion (S. 15)</li> <li>• Capecitabine +Bevacizumab als firstline Chemotherapie (S. 54)</li> <li>• Oxaliplatinhaltige CT bei &gt;70 Jährigen vorsichtig einsetzen (S. 49)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "... for patients over 70 years, formal geriatric assessment or at least screening tools for frailty are recommended before any treatment [III, C] [14].” (S. 2)</li> <li>• ab cT2 &lt;4cm und hohem Operationsrisiko kann eine Radio(Chemo)-therapie statt OP empfohlen werden (S. 6)</li> <li>• &gt;75 Jährige sollen 0-3 Tage nach der SCRT operiert werden (S. 11)</li> </ul>

Die deutsche S3-Leitlinie enthält die meisten spezifischen Empfehlungen für ältere Patienten. Laut S3-Leitlinie stellt das Alter des Patienten keine Kontraindikation für eine Tumorbehandlung dar. Einschränkungen werden jedoch hinsichtlich der Eignung zur Chemotherapie gemacht. Die wenigen Empfehlungen zur Gruppe der älteren Patienten wird in der S3-Leitlinie auf die Unterrepräsentation in der aktuellen Forschung zurückgeführt. Die amerikanische Leitlinie gibt keine speziellen Empfehlungen für den älteren Patienten ab. Allerdings wird auf die separate Leitlinie für die onkologische Therapie älterer Patienten

(NCCN Older Adult Oncology, 2020) verwiesen. In dieser Leitlinie, die speziell für die Krebsbehandlung älterer Patienten konzipiert ist, finden sich Empfehlungen für die drei Therapiesäulen Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. Auch hier wird darauf verwiesen, dass das Alter kein Kriterium ist, Therapien nicht durchzuführen. Allerdings verweist die Leitlinie mehrmals auf die separaten Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Geriater und gibt Hinweise auf Nebenwirkungen und Behandlungsarten (Ernährungssubstitution, Schmerztherapie). Die britische Leitlinie beschränkt ihre Empfehlungen für ältere Patienten auf die Behandlung mit Chemotherapeutika. In der Empfehlung der europäischen Leitlinie wird erstmalig vom Begriff des „geriatrischen Assessment“ als Hilfsmittel in der Therapie und im Umgang mit älteren Patienten Gebrauch gemacht. Die Empfehlungen beschränken sich auch hier auf wenige altersadaptierte Therapiekonzepte, zum Beispiel zur Vermeidung einer radikalen Operation ab einem Alter von 75 Jahren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den vier verglichenen Leitlinien umfangreiche und detaillierte Empfehlungen für die Behandlung des Rektumkarzinoms vorliegen. Im Hinblick auf die stadienadaptierte Tumorthherapie zeigen sich kaum Unterschiede. Wenige Differenzen lassen sich bei anatomischen Definitionen und Empfehlungen zur Chemotherapie finden. Außerdem gibt es nur wenige Hinweise und Empfehlungen speziell für ältere Patienten. Dies spiegelt den Stand der Forschung zur Behandlung des Rektumkarzinoms bei älteren Patienten wieder. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie ältere Patienten konkret behandelt werden, welche Unterschiede es hierbei gibt, welche Auswirkungen diese Unterschiede auf die Therapieergebnisse haben und ob diese wachsende Patientengruppe nicht in besonderem Maße von altersspezifischen Empfehlungen profitieren könnte.

## **2. Zielstellung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Wirkung der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms auf den älteren Patienten (70 Jahre und älter) zu untersuchen. Diese Untersuchung ist aus Sicht der Forschung relevant, weil der ältere Patient weder in wissenschaftlichen Studien noch in den einschlägigen Leitlinien ausreichend abgebildet wird. Gleichzeitig aber handelt es sich um eine immer größer werdende Patientengruppe, die aufgrund vieler Komorbiditäten eine besondere Herausforderung darstellt.

Folgende vier Fragen werden konkret in dieser Arbeit untersucht:

1. Welche Therapiekonzepte werden bei der Behandlung in der klinischen Praxis angewendet und wie wirken sich diese auf das Überleben der Patienten aus?
2. Welche Rolle spielen Patientenalter und Komorbiditäten im Verlauf der Therapie und für das Gesamtüberleben?
3. Welche Nebenwirkungen treten unter der Therapie auf?

Um diese Fragen beantworten zu können, wurden ein deutsches und ein englisches Kollektiv von Patienten untersucht und miteinander verglichen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 70 Jahre oder älter sind. Das erste Kollektiv besteht aus 98 Patienten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Das zweite Kollektiv setzt sich aus 57 Patienten aus dem kolorektal-chirurgischen Department des Bristol Royal Infirmary in Bristol, England, zusammen. Beide Kollektive weisen im Hinblick auf die ersten vier Fragen wichtige Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf. Daher ist es zusätzlich möglich, folgende Vergleichsfrage zu untersuchen:

4. Welche Unterschiede zeigen sich hinsichtlich Therapie und Ergebnis beim Vergleich zwischen dem deutschen und englischen Patientenkollektiv? Wie lassen sich diese erklären und welche Empfehlungen können daraus für Therapeuten und Patienten abgeleitet werden?

### **3. Methodik und Patientendaten**

Die vorliegende Studie untersucht die multimodale Therapie bei über 70-jährigen Patienten mit Rektumkarzinom. Dazu wurden Patientendaten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) sowie aus dem chirurgischen Department für kolorektale Chirurgie am Bristol Royal Infirmary, England, primär erhoben, und für einen Vergleich vorbereitet. Da die Datenerhebung in Deutschland in einer strahlentherapeutischen Klinik und in England in einer chirurgischen Klinik stattfand, unterscheiden sich die Kollektive in vielen Gesichtspunkten.

Die Erhebung und Aufbereitung der Patientendaten, die der statistischen Untersuchung zugrunde liegende Methodik sowie die Unterschiede zwischen den Kollektiven werden in diesem Kapitel im Detail beschrieben. Die Beschreibung der Patientendaten erfolgt in den Abschnitten 3.1-3.3. Die Methodik der statistischen Untersuchung wird in Abschnitt 3.4 erläutert. Abschnitt 3.5 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik beider Kollektive.

#### **3.1 Das deutsche Kollektiv**

In Vorbereitung auf die Untersuchung wurden Kriterien zur Erstellung des deutschen Patientenkollektivs festgelegt. Dabei wurde der Zeitrahmen festgelegt, welcher eine Nachbetrachtungszeit von mindestens vier bis fünf Jahren zulässt. Anschließend wurde ein Datenerfassungsbogen zur Erstellung des Datensatzes erstellt. Diese beiden Arbeitsschritte werden nun näher beleuchtet.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien und Datenbeschaffung**

An der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurde ein Patientenkollektiv von 98 Patienten retrospektiv untersucht. Zu den beiden Einschlusskriterien für die Kohorte zählen, erstens, ein Alter von mindestens 70 Jahren zum Zeitpunkt der histologischen Erstdiagnose des Rektumkarzinoms und, zweitens, die Behandlung an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle. Das Datum der klinischen Erstdiagnose des Rektumkarzinoms liegt bei allen Patienten zwischen dem 1. Januar 2010 und dem 31. Dezember 2012. Die strahlentherapeutische Behandlung des diagnostizierten Tumors erfolgte an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Die Patienten wurden aus den klinikspezifischen Datenbanken Orbis, Mosaiq sowie aus klinikinternen Patientenlisten der Strahlenphysik identifiziert und ausgewählt. Die Extrahierung der Daten erfolgte aus den Patientenakten, welche im klinikinternen Archiv angefordert wurden. Hierbei wurden Informationen zu Vorerkrankungen, Voruntersuchungen, Bestrahlungskonzept,

Chemotherapie und Nebenwirkungen der Behandlung gesammelt. Zunächst ergaben sich Datenlücken im Hinblick auf Operationsberichte und postoperative Ergebnisse, da einige Patienten nur für den Zeitraum der Bestrahlung am Universitätsklinikum Halle verweilten. Diese Informationslücken wurden durch die postalische Anforderung von Therapieberichten der Mit- und Weiterbehandler externer Kliniken geschlossen.

### **3.1.2 Erfassungsbogen zur Datenerhebung**

Die Daten wurden aus den handschriftlichen Patientenakten mit Hilfe eines selbsterstellten Erfassungsbogens erhoben. Zur Anonymisierung der Patienten diente eine arbeitsspezifische Verschlüsselung durch einen spezifischen Patientencode, welcher zu Beginn der Untersuchung festgelegt wurde. Der Erfassungsbogen setzt sich aus vier verschiedenen Themenblöcken zusammen. Ein Auszug des Erfassungsbogens findet sich im Anhang B der Arbeit.

Themenblock 1 umfasst prätherapeutische Parameter wie Vorerkrankungen des Patienten, das Datum der histologischen Erstdiagnose des Rektumkarzinoms, das klinische TNM-Stadium bei Vorstellung, Voruntersuchen im Rahmen des Staging (Röntgen, Sonographie, CT-Abdomen, MRT, Endosonografie des Rektums und andere) jeweils mit Datum und Ergebnis der Untersuchung, sowie Vorbehandlungen (Kolostoma und Port) mit Datum des jeweiligen Eingriffs.

Themenblock 2 beinhaltet Informationen zum Therapie- und Behandlungsablauf von Strahlen-, Chemo- und/oder operativer Therapie. In diesem Block werden die drei grundlegenden Behandlungskonzepte (neoadjuvante RT, postoperative RT und alleinige RT ohne OP), das Datum der ersten und letzten Bestrahlung in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale), die geplanten Einzel- und Gesamtdosen, sowie die final erzielte Gesamtdosis beschrieben. Bezüglich der Chemotherapie wurden Angaben zum Konzept und dem jeweiligen Medikament sowie Dosis und Dauer erhoben. Außerdem wurden die posttherapeutischen bildgebenden Verfahren, inklusive Datum und Ergebnis, erfasst. Drei Operationsverfahren konnten identifiziert werden: die tiefe anteriore Rektumresektion (TAR), die abdominelle Rektumextirpation (APR), und die Vollwandexzision. Anschließend wurden histopathologische Ergebnisse, wie der Resektionsstatus, die Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten, der daraus folgende pathologische TNM-Status sowie der Regressionsgrad, zusammengetragen. Schließlich wurde auch die Rückverlagerung des (protektiven) Stomas erfasst. Bei der Erhebung der drei Therapiearten (Bestrahlung, Chemotherapie und Operation) im Datenerfassungsbogen wurde jeweils zwischen geplanter und tatsächlich durchgeführter Behandlung unterschieden. Diese Unterscheidung konnte bei der Datenerhebung getroffen werden, wenn die zur Abweichung geführten Gründe schriftlich

vermerkt wurden, oder wenn die geplante von der tatsächlich erzielten Strahlendosis laut Aktenlage voneinander abwich.

Themenblock 3 diente der Ermittlung des Überlebensstatus des Patienten sowie der Nachbetrachtung des Tumors. Zur Erfassung des Überlebensstatus wurden die jeweiligen Einwohnermeldeämter postalisch angefragt, um ein Todesdatum oder Enddatum zur statistischen Überlebensberechnung zu ermitteln. Außerdem wurden die Todesursache, der lokale oder regionale Tumorprogress, sowie posttherapeutische Metastasen mit jeweils Datum und bildgebende Methode erfasst.

Themenblock 4 beinhaltet hämatologische Aspekte (Transfusionen unter Chemotherapie) sowie Nebenwirkungen durch die Radiotherapie. Die nach CTCAE 3.0 erhobenen Nebenwirkungen beinhalten gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Enterokolitis), Strahlendermatitis, Anämie und eine strahleninduzierte Zystitis. Erfasst wurden diese anhand verschiedener Schweregrade (keine Einschränkung bis Tod des Patienten). Bei dem Auftreten mehrerer Schweregrade unter der Therapie wurde der höchste Schweregrad vermerkt. Außerdem wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) für jeden Patienten ermittelt, der das patientenspezifische 10-Jahres-Mortalitätsrisiko anhand von Komorbiditäten ermittelt.

### **3.2 Das englische Kollektiv**

Im Gegensatz zum deutschen Kollektiv wurden die Daten aus England an einer chirurgischen Klinik, am „Department of Colorectal Surgery“ des Bristol Royal Infirmary in Bristol, England, erhoben. Daraus ergeben sich im Hinblick auf die Möglichkeit der Erfassung von Daten sowie den Umfang und Inhalt der verfügbaren Informationen strukturelle und inhaltliche Unterschiede. Diese werden im Folgenden beschrieben.

#### **3.2.1 Einschlusskriterien und Datenbeschaffung**

Das in Bristol erhobene Kollektiv besteht aus 57 Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2012 mit einem Rektumkarzinom erstdiagnostiziert und chirurgisch am BRI (und nicht strahlentherapeutisch) behandelt wurden. Zunächst wurden Patienten im Somerset Cancer Register ausgewählt, und deren Daten anschließend mit Hilfe klinikinterner Datenbanken (Medway und Evolve) und landesweiter Datenbanken (Clinical Document Service) erfasst. Bilddiagnostische Ergebnisse, Befunde und pathologische Reports wurde in den Programmen ICE und Insignia Inside gesammelt. Handschriftliche Akten über den stationären Behandlungsverlauf waren aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht zugänglich.

#### **3.2.2 Erfassungsbogen zur Datenerhebung**

Der Datenerfassungsbogen der englischen Patientengruppe unterscheidet sich vom deutschen Kollektiv hinsichtlich operativer Details, pathologischer Endresultate und Performance Scores. So konnten zum Beispiel keine Daten zu Nebenwirkungen der Therapie (CTCAE) erhoben werden, da handschriftliche Notizen zum Patientenstatus während des klinischen Aufenthaltes nicht erhältlich waren. Auch der englische Erfassungsbogen ist vierteilig gestaltet und ist auszugsweise in Anhang C abgebildet.

In Themenblock 1 („Initial Assessment“) wurden Angaben zur Erstdiagnose, Staging und initialem TNM-Stadium erhoben. Im Unterschied zum deutschen Erfassungsbogen liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Infiltration der mesorektalen Faszie, weil aus chirurgischer Sicht diese Infiltration besonders relevant für das Ausmaß der Operation ist. Aufgrund datenrechtlicher Vorgaben erfolgte keine Erhebung des Geburtsdatums.

Themenblock 2 („Neoadjuvant Treatment“) umfasst die verschiedenen Therapiekonzepte und unterscheidet die neoadjuvante Behandlung von anderen Konzepten. Besonders hervorzuheben ist die alleinige Operation (ohne neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie). Sie ist ein zusätzliches Konzept, das im deutschen Kollektiv nicht auftaucht. Außerdem wurden Angaben zum Bestrahlungsplan, zur geplanten Chemotherapie und Operation erhoben. Wenn vorhanden, wurden Daten zu bilddiagnostischen Verfahren nach der neoadjuvanten Strahlentherapie und vor der Operation erfasst. Insbesondere die MRT-Befunde gaben besonders detaillierte Informationen zu einer eventuellen Regression oder Veränderung des TNM-Status.

In Themenblock 3 („Operative Outcomes“) werden chirurgische und pathologische Daten zusammengetragen. Wie auch in der deutschen Checkliste wurden die Planung sowie die Durchführung der Behandlungsinterventionen getrennt betrachtet, um mögliche Abweichungen vom initialen Behandlungsplan zu berücksichtigen. Außerdem lieferte der pathologische Befund des Resektats Informationen zur Regression nach neoadjuvanter Behandlung, zum veränderten TNM-Status, zum Resektionsergebnis und zu den Abständen der Resektionsränder.

In Themenblock 4 („Outcomes“) wurde der Clavien-Dindo-Score zu post-operativen Komplikationen (bis 30 Tage nach OP) sowie weitere Parameter zu postoperativen Ereignissen und Anschlusseingriffen erhoben. Außerdem wurden Überlebensdaten und Angaben zur posttherapeutischen Tumorentwicklung (Rezidiv, Progress) erfasst. Das Sterbedatum wurde im Somerset Cancer Register recherchiert und für die Berechnung des Gesamtüberlebens herangezogen. Im Gegensatz zum deutschen Kollektiv konnten keine Nebenwirkungen nach CTCAE-Katalog erfasst werden.

### **3.3 Vorbereitung der Patientendaten für den Vergleich**

Die soeben beschriebenen strukturellen und inhaltlichen Unterschiede beziehen sich vor allem auf Therapiekonzepte, die Detailliertheit der pathologischen Aufarbeitung sowie therapeutische Nebenwirkungen. Um die beiden Kollektive dennoch vergleichbar zu machen, wurden eine Untergruppe von Patienten ausgewählt, die sowohl im deutschen als auch im englischen Kollektiv die gleichen Merkmale aufweisen. Erstens wurden aus dem deutschen und englischen Gesamtkollektiv all jene Patienten berücksichtigt, die zu Beginn der Therapie eine Operation als festen Bestandteil des Therapiekonzeptes geplant hatten. Zweitens wurde dieses verkleinerte Kollektiv anhand des TNM-Status weiter eingegrenzt, indem nur Patienten mit einem T3- oder T4-Status oder Patienten mit einem positiven Nodalstatus eingeschlossen wurden. Dadurch wurden die strahlentherapeutische und chirurgische Patientengruppe zu einer Teilgruppe vereint, die einerseits vergleichbare Merkmale aufweist und andererseits ähnliche Therapiekonzepte verfolgen. Diese zusammengelegte Teilgruppe besteht aus 109 Patienten, von denen 85 in Deutschland und 24 in England therapiert wurden.

### **3.4 Statistische Auswertung: Patientencharakteristika und Kaplan-Meier-Kurven**

Alle in den Erfassungsbögen erhobenen Daten wurden zur Auswertung in Excel-Tabellen gesammelt und kodiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem softwaregestützten Programm Statistica (Version 10.0 von StatSoft). Bei allen Untersuchungen wurde das Signifikanzniveau auf  $p = 0,05$  festgelegt. Ein statistisch signifikanter Trend wurde bei einem  $p$ -Wert zwischen 0,05 und 0,09 festgestellt.

Zur deskriptiv-statistischen Analyse wurden Häufigkeitsanalysen verwendet. In Excel-Tabellen wurden Mediane, Mittelwerte, Standardabweichungen und Ranges ermittelt. Zur Darstellung von Überlebensdaten und eintretenden Ereignissen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt (Ziegler et al., 2007). Kaplan-Meier-Schätzer dienen dazu, die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, mit der ein bestimmtes Ereignis (in diesem Fall: Tod) eintritt. Tritt das Todesereignis im Beobachtungszeitraum nicht ein, so kommt es zu einer Zensierung des jeweiligen Datenpunktes („last seen“ als letzter Zeitpunkt in der Untersuchung des Patienten). Diese Untersuchungsverfahren wurden in allen drei Kollektiven (deutsch, englisch, Vergleichskollektiv) gleichermaßen verwendet.

Für den Vergleich wurden außerdem drei weitere Analyseverfahren verwendet: Erstens wurden Histogramme erstellt, um Unterschiede zwischen dem deutschen und englischen Kollektiv abzubilden. Histogramme zeigen, wie Datensätze verteilt sind, etwa symmetrisch oder schief (Weiß 2013, S. 43-44), so dass anhand des Vergleichs von Histogrammen Vergleichsgruppenunterschiede deutlich gemacht werden können.



Zweitens wurde mit Hilfe nicht-parametrischer Verfahren wie dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob die statistische Tendenz der beiden Subkollektive verschieden ist und ob diese signifikante Unterschiede aufweisen (Weiß 2013, S. 190-196) . Drittens wurden zur deskriptiven Beschreibung der Vergleichskollektive sogenannte Boxplots verwendet. In Boxplot-Analysen können neben Lagemaßen (Median, Quartilswerte), auch Streuungsmaße (Spannweite, Interquartilsabstand) sowie die Form der Verteilung abgebildet werden. Die 5-Punkte-Zusammenfassung der Boxplots bestehend aus Median, den Grenzen der beiden mittleren Quartile und den Extremwerten der Verteilung ermöglicht eine anschaulichen Vergleich der beiden Gruppen (Weiß 2013, S. 68-71).

### **3.5 Patientenkollektiv**

Die mit den soeben beschriebenen Methoden erhobenen und untersuchten Patientendaten der deutschen und englischen Gesamtuntersuchungsgruppe werden in Tabelle 3 überblicksartig dargestellt. Folgende Charakteristika fallen im Vergleich der beiden Gesamtgruppen auf den ersten Blick auf.

Tabelle 3a: Patientencharakteristika der deutschen und englischen Patientengruppen

Charakteristika		n Halle	Anteil %	n Bristol	Anteil %
Alter		Mittelwert 76,3 Jahre		78,8 Jahre	
		Median 75 Jahre		78 Jahre	
Gesamtanzahl		98	100,00	57	100,00
verstorben		62	62,27	30	52,63
Alter zur ED	70-79 Jahre	75	76,53	33	57,89
	80-89 Jahre	21	21,43	23	40,35
	90 und älter	2	2,04	1	1,75
Geschlecht	männlich	61	62,24	38	66,67
	weiblich	37	37,76	19	33,33
TNM vor Therapie	T0	0	0,00	0	0,00
	T1	2	2,04	2	3,51
	T2	3	3,06	14	24,56
	T3	70	71,43	25	43,86
	T4	21	21,43	2	3,51
	N0	27	27,55	0	0,00
	N1	39	39,80	13	22,81
	N2	17	17,35	0	0,00
	M0	61	62,24	28	49,12
	M1	19	19,39	9	15,79
Therapiekonzept	kurativ	88	89,80	49	85,96
	palliativ (alleinige RT)	11	11,22	8	14,04
	neoadjuvante R(CH)T	79	80,61	17	29,82
	postoperative RT	8	8,16	11	19,30
	alleinige RT	11	11,22	8	14,04
	Bestrahlung	SCRT	12		11
	LCRT	77		14	24,56
	Plan eingehalten	90	91,84	27	47,37
	Plan nicht eingehalten	8	8,16		

Tabelle 3b: Patientencharakteristika der deutschen und englischen Patientengruppen

Charakteristika		n Halle	Anteil %	n Bristol	Anteil %
Operation	OP geplant	85	86,73	48	84,21
	OP eingehalten	73	74,49	38	66,67
	Stoma unter OP	48	48,98	27	47,37
	Rückverlagerung Stoma	20	41,67	12	21,05
Chemotherapie	Chemotherapie erhalten	79	80,61	19	33,33
	ChemoPlan eingehalten	57	58,16		
	neoadjuvante Chemo	79	80,61	9	15,79
	adjuvante Chemo	38	38,78	10	17,54
TNM nach Therapie	T0	5	5,10	1	1,75
	T1	5	5,10	4	7,02
	T2	16	16,33	12	21,05
	T3	43	43,88	13	22,81
	T4	0	0,00	3	5,26
	N0	37	37,76	23	40,35
	N1	23	23,47	6	10,53
	N2	10	10,20	4	7,02
	M0	45	45,92	4	7,02
	M1	17	17,35	2	3,51
CCI altersadjustiert	0-4 Punkte	54	55,10	27	47,37
	5-12 Punkte	44	44,90	30	52,63
Rezidiv	lokaler Progress	7	7,14	6	10,53
	regionärer Progress	2	2,04		

Im deutschen Gesamtkollektiv, bestehend aus 98 Patienten, sind 61 Männer und 37 Frauen erfasst. Das englische Kollektiv, bestehend aus 57 Patienten, beinhaltet 38 Männer und 19 Frauen. Die englischen Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt älter als die deutschen Patienten (78,8 vs. 76,3 Jahre). In beiden Kollektiven zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Tumor im T3- oder T4-Status. Ein positiver Nodalstatus ist im deutschen Kollektiv häufiger vertreten.

In beiden Kollektiven wurde die Mehrzahl der Patienten mit einem kurativen Behandlungskonzept therapiert (90% vs. 86%). Mehr als 80% der deutschen Patienten erhielten eine neoadjuvante Strahlentherapie vor der geplanten Operation. In beiden Kollektiven wurde eine Langzeitstrahlentherapie mit einer Gesamtdosis zwischen 45 und 50,4 Gy bevorzugt. Wie erwartet war der prozentuale Anteil bestrahlter Patienten aufgrund der jeweiligen betreuenden Klinik im englischen Kollektiv kleiner als im deutschen Kollektiv (100% vs. 53%). In beiden Gruppen wurden bei ca. 85% der Patienten eine Operation geplant, wobei nahezu die Hälfte aller Patienten in beiden Kollektiven ein Stoma erhielt. In beiden Kollektiven fanden 15 bis 25% der geplanten Operationen nicht statt. Die mittlere Nachbetrachtungszeit wurde vom Datum der letzten Bestrahlung bis zum Datum last seen ermittelt und beträgt 2,97 Jahre. Das mittlere Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungsmoment (last seen) beträgt 3,26 Jahre.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Patientendaten werden im nächsten Kapitel 4 im Detail vorgestellt.

## 4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des deutschen Kollektivs, des englischen Kollektivs, und des Vergleichskollektivs beschrieben. Die Vorstellung der Ergebnisse orientiert sich thematisch am Therapieablauf und an der Reihenfolge des zugrundeliegenden Datenerfassungsbogens.

### 4.1 Das deutsche Kollektiv

Das deutsche Kollektiv besteht zum Großteil aus Patienten mit neoadjuvanter Strahlentherapie vor operativer Resektion des Rektumkarzinoms. Zur statistischen Auswertung des Gesamtüberlebens werden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Die Ergebnisse werden chronologisch anhand eines typischen Therapieablaufs in drei Unterkapiteln vorgestellt.

#### 4.1.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren

Das Gesamtüberleben der Kohorte von 98 Patienten beträgt nach 2 Jahren 60%, nach 5 Jahren 37% und zum Betrachtungsendpunkt der Untersuchung im September 2016 leben noch 33% der Patienten. Der Mittelwert des Gesamtüberlebens im Kollektiv beträgt 3,26 Jahre.

Abbildung 3 zeigt das geschlechterspezifische Gesamtüberleben der deutschen Kohorte. Die abgebildete Kaplan-Meier-Kurve bezieht sich auf das untersuchte Gesamtkollektiv aus 98 Patienten, das sich aus 61 männlichen Patienten (62,24%) und 37 weiblichen Patienten zusammensetzt (37,76%).

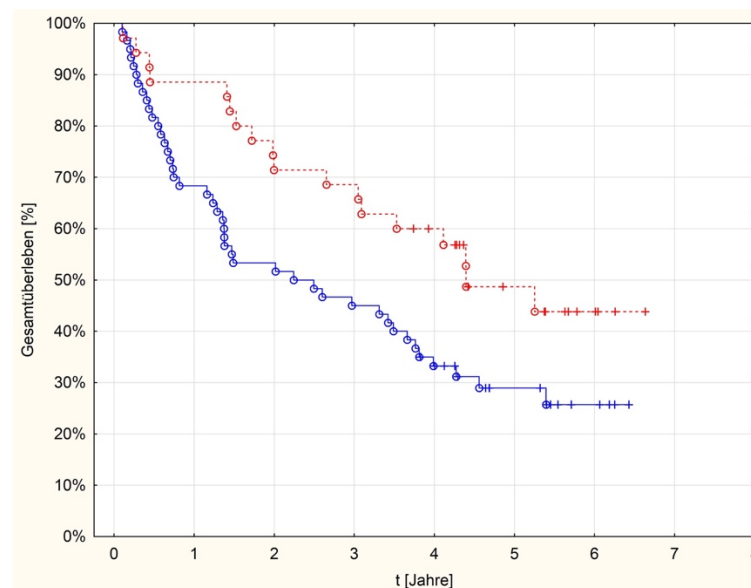


Abbildung 3: Das Gesamtüberleben von Männern (blau) und Frauen (rot) im Vergleich

Die blaue Kurve fällt in den ersten 18 Monaten steil ab, danach verläuft die Kurve flacher. Nach zwei Jahren beträgt daher das Überleben der Männer circa 53%, nach 5 Jahren circa 29%. Am Ende betrachteten Zeitraums nach ca. 6,5 Jahren beträgt das Gesamtüberleben der männlichen Patientengruppe circa 25%. Im Gegensatz zur männlichen Gruppe, verläuft die Kurve der weiblichen Gruppe (rot) annähernd monoton fallend. Nach zwei Jahren beträgt das Überleben der weiblichen Gruppe ca. 72%, nach 5 Jahren ca. 48%. Am Ende betrachteten Zeitraums nach ca. 6,7 Jahren beträgt das Gesamtüberleben der weiblichen Patientengruppe ca. 44%. Im deskriptiven Vergleich mit der männlichen Teilkohorte zeigt sich daher ein generell höheres Gesamtüberleben der weiblichen Teilgruppe zu allen betrachteten Zeitpunkten ( $p < 0,01$ ).

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Erstdiagnose betrug im Median 75 Jahre (Range 70-94). In der nachfolgenden Abbildung 4 wird das Gesamtüberleben der Patienten in zwei medianbezogenen Gruppen veranschaulicht. Die blaue Kurve stellt Ereignisse jener Patienten dar, die zwischen dem 70. und dem 75. Lebensjahr mit einem Rektumkarzinom diagnostiziert wurden. Patienten der roten Kurve hingegen erhielten die Krebsdiagnose in einem Alter von 76 Jahren und höher. Das Zwei-Jahresüberleben (2-JÜ) der jüngeren Gruppe beträgt 65%, während das Fünf-Jahresüberleben (5-JÜ) im Betrachtungszeitraum 38% beträgt. Die Kurve der älteren Patienten zeigt ein 2-JÜ von 59%, das 5-JÜ beträgt circa 34%. Da mit einem p-Wert von  $p = 0,10222$  keine statistische Signifikanz vorliegt, lässt sich vermuten, dass im untersuchten Kollektiv kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem höheren Alter bei Erstdiagnose und einem niedrigeren Gesamtüberleben besteht.

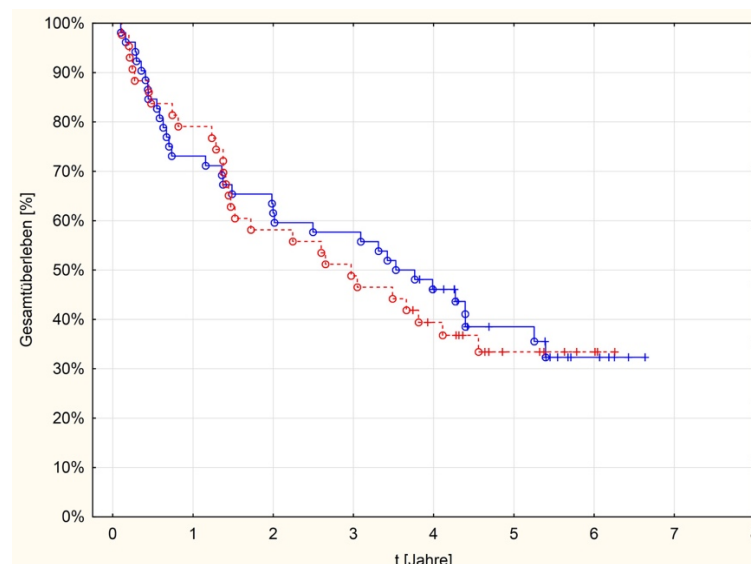


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose; Median 75 und jünger (blau), älter als Median 75 Jahre (rot)

Im gesamten Patientenkollektiv weisen zwei Patienten (2,04%) ein T1-Stadium, drei Patienten (3,06%) ein T2-Stadium, 70 Patienten (71,43%) ein T3-Stadium und 21 Patienten (21,43%) ein

T4-Stadium bei der klinischen Erstdiagnose auf. In Abbildung 5 ist das Gesamtüberleben der Patienten in den verschiedenen T-Stadien veranschaulicht. Insgesamt weisen die Überlebenskurven der T3- und T4-Stadien einen ähnlichen Verlauf im prozentualen Gesamtüberleben sowie einen gemeinsamen Endpunkt in der Überlebensanalyse auf. Gruppe 2 (T3-Stadium) zeigt ein 2-JÜ von circa 63%; das 5-JÜ beträgt 39%. Zum Betrachtungsende beträgt das Überleben in den Gruppen 2 und 3 (T3- und T4-Stadium) ca. 33%. Die Patienten mit einem initial niedrigen T-Stadium (blaue Kurve) weisen mit ca. 18% ein geringeres 5-JÜ auf. Es lässt sich vermuten, dass das initiale T-Stadium nicht mit dem Gesamtüberleben korreliert ist. Der p-Wert von  $p = 0,30367$  nicht auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Status und dem Gesamtüberleben für das betrachtete Patientenkollektiv.

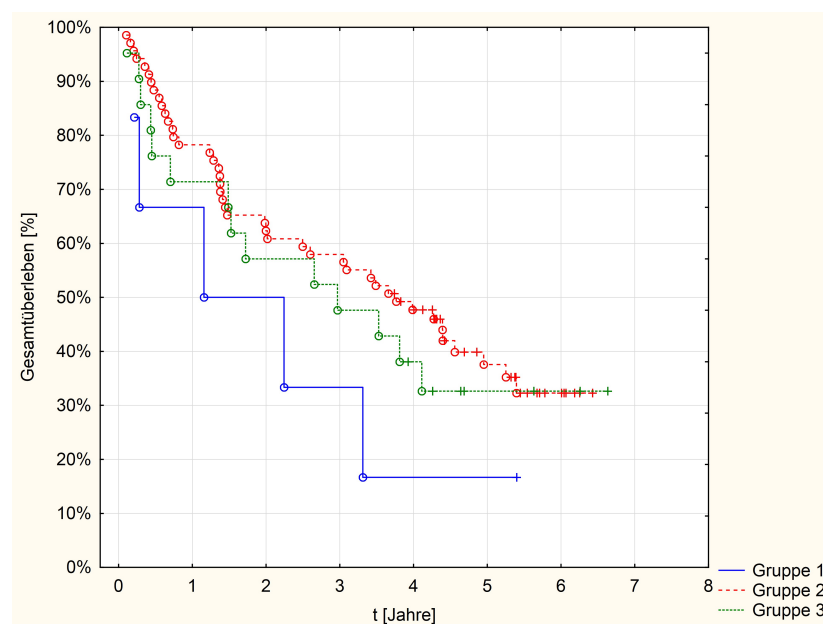


Abbildung 5: T-Status bei Erstdiagnose T1 und T2 (blau), T3 (rot), T4 (grün)

Beim Staging wurde neben dem T- auch der N-Status (Lymphknoten-Status) prätherapeutisch erhoben. 27 Patienten (27,55%) wiesen zu Beginn der Untersuchung ein N0-Status auf. Dies bedeutet, dass (bild)diagnostisch keine befallenen Lymphknoten diagnostiziert werden konnten. Insgesamt stellten sich 39 Patienten (39,8%) im N1- und 17 Patienten (17,35%) im N2-Stadium vor. Das Gesamtüberleben der drei Gruppen wird in Abbildung 6 darstellt, wobei der Kurvenverlauf in den ersten 18 Monaten nahezu identisch ist. Nach 18 Monaten weicht der Kurvenverlauf der drei Gruppen voneinander ab. Das 2-JÜ der N0-Patienten beträgt 69%, das der N1-Gruppe 62%, und das der N2-Gruppe 50%. Nach 5 Jahren nähern sich die Kurven wieder an; zu diesem Zeitpunkt beträgt das Gesamtüberleben aller drei Teilkohorten ca. 38%. Der p-Wert von  $p = 0,58956$  zeigt zwar keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven N-Status und einem schlechteren Überleben, jedoch fällt auf, dass zwischen dem 2.

bis 4. posttherapeutischen Jahr deutliche Unterschiede im Überleben der Patienten auftraten, die einen solchen Zusammenhang vermuten lassen.

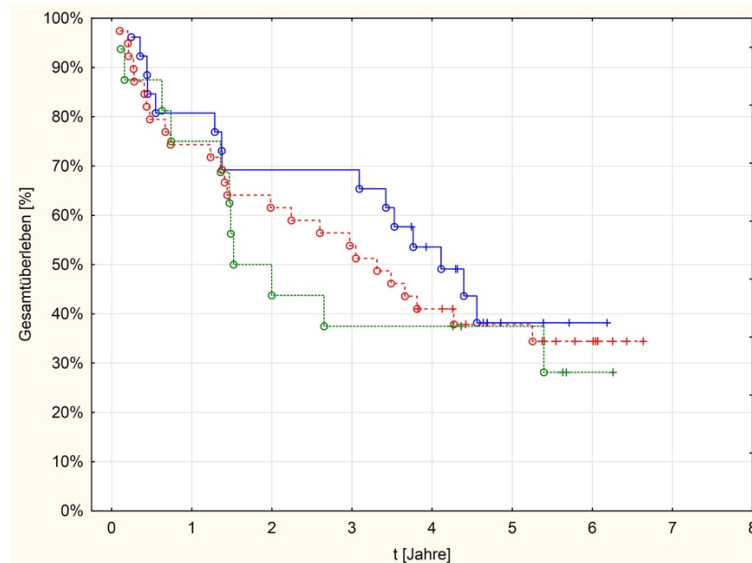


Abbildung 6: N-Status bei ED, N0 (blau), N1 (rot), N2 (grün)

Zur Vervollständigung des TNM-Stadiums wurde außerdem untersucht, ob der Tumor der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen gebildet hatte, was bei 19 der 98 untersuchten Patienten (19,4%) der Fall war. Das Gesamtüberleben der beiden Gruppen wird in Abbildung 7 veranschaulicht. Das prozentuale Überleben nach 2 Jahren beträgt in der metastasenfreien Gruppe M0 66%. In der M1-Patientengruppe liegt das 2-Jahres-Überleben bei ca. 42%. Nach 5 Jahren beträgt das Gesamtüberleben von Gruppe M0 40%, das von der M1-Gruppe ca. 21%. Es zeigt sich mit einem p-Wert von  $p = 0,15669$  ebenfalls keine statistische Signifikanz im untersuchten Zusammenhang. Ein positiver M-Status bei Erstdiagnose sorgt in den meisten Fällen für ein palliatives Therapiekonzept (ausgenommen sind hierbei Patienten mit einzelnen resezierbaren Leber- und Lungenmetastasen) und ist in Abbildung 7 mit einem geringeren Überleben assoziiert.



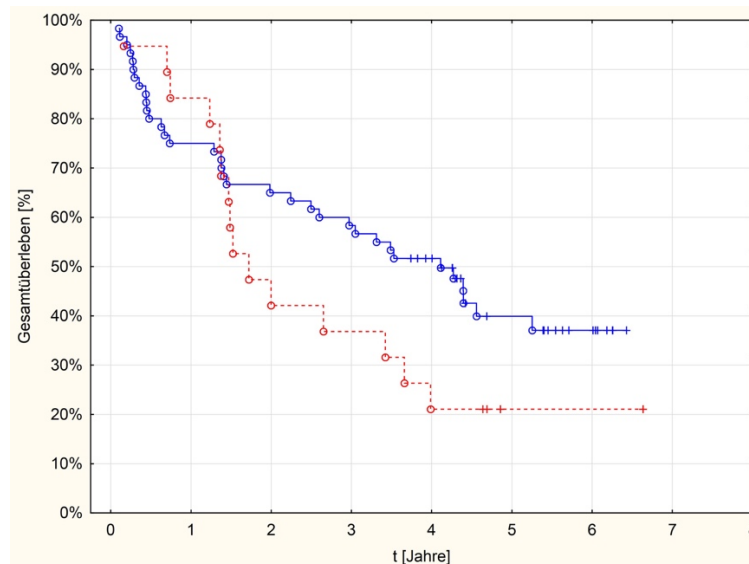


Abbildung 7: M-Status bei Erstdiagnose M0 (blau), M1 (rot)

#### 4.1.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren

Die drei untersuchten Therapiekonzepte – die neoadjuvante, die adjuvante oder die alleinige Radio(chemo)therapie – zeigen unterschiedliche Ergebnisse im Gesamtüberleben der deutschen Patienten.

Das Gesamtüberleben der Patienten anhand des jeweiligen Therapiekonzeptes illustriert Abbildung 8. Der überwiegende Teil des Kollektivs (80,6%) wurde neoadjuvant mit einer Radio(chemo)therapie behandelt, wobei zwei kleinere Gruppen eine adjuvante (8,2%) bzw. eine alleinige Bestrahlung (11,2%) erhielten. Das 2-JÜ beträgt bei der neoadjuvanten und der adjuvanten Gruppe ca. 65% bzw. 75%, wohingegen in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie das Gesamtüberleben 20% beträgt. Das 5-JÜ der neoadjuvanten und der adjuvanten Gruppe liegt bei 40% bzw. 50%. In der Gruppe der Patienten mit alleiniger Radiotherapie sind bereits nach 5 Jahren alle Patienten verstorben. Ein p-Wert von  $p < 0,01$  legt nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapiekonzept und Gesamtüberleben besteht. Dieser Zusammenhang scheint vor allem für die Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten aussagekräftig zu sein, da hier eine relativ hohe Fallzahl ( $n = 82$ ) vorliegt.

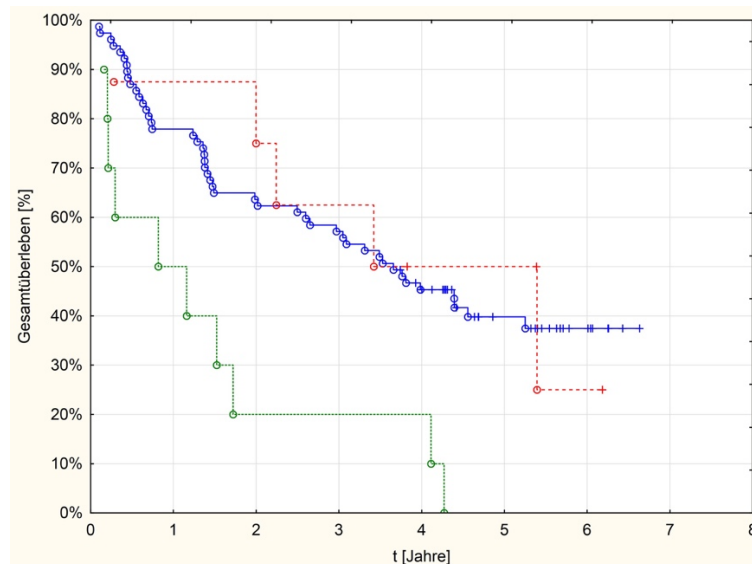


Abbildung 8: Gesamtüberleben in den Therapiekonzepten neoadjuvant (blau), adjuvant (rot), RT ohne OP (grün)

In Abbildung 9 wird das Gesamtüberleben abhängig von der Einhaltung des Therapieplanes untersucht. 90 der 98 bestrahlten Patienten folgten dem festgelegten Therapieschema bis zum Behandlungsende (Gruppe 1, blaue Kurve). Die restlichen 8 Patienten (Gruppe 2, rote Kurve), die das geplante Therapiekonzept vorzeitig abgebrochen haben, weisen insgesamt ein geringeres Gesamtüberleben auf. Das 2-JÜ von Gruppe 1 beträgt ca. 63%, das von Gruppe 2 nur ca. 38%. Das 5-JÜ der Gruppe 1 beträgt 38%, das von Gruppe 2 noch ca. 25%. Ein p-Wert von  $p = 0,29150$  legt nahe, dass in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen der geplanten Therapie und einem höheren Gesamtüberleben besteht.

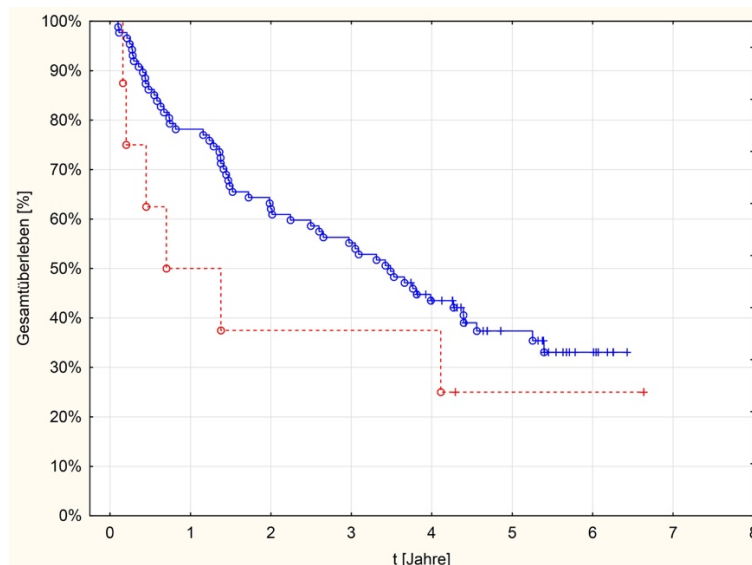


Abbildung 9: Bestrahlungsplan eingehalten (blau), Bestrahlungsplan nicht eingehalten/vorzeitig abgebrochen (rot)

Nicht alle Patienten, bei denen eine Operation geplant war, wurden schließlich operiert. Abbildungen 10 und 11 zeigen die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit geplanter und nicht geplanter sowie mit durchgeführter und nicht durchgeführter Operation.

Bei 85 (86,7%) der 98 Patienten war eine Operation fester Teil des Behandlungsplans. Diese Patienten erhielten entweder eine neoadjuvante oder eine adjuvante Behandlung. Abbildung 10 zeigt hierbei das Gesamtüberleben der Patienten mit geplanter OP (blau, Abb. 10) im Vergleich zur Patientengruppe, bei denen keine Operation geplant war (rot, Abb. 10). Nach zwei Jahren sind noch 65% der Patienten mit initial geplanter Operation am Leben; in der Gruppe ohne geplante Operation hingegen nur 25%. Auch das 5-JÜ unterstreicht das Gesamtergebnis, dass Patienten mit geplanter Operation insgesamt ein besseres Gesamtüberleben aufweisen (39% vs. 17%). Ein p-Wert von  $p = 0,04772$  legt nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapiekonzept mit geplanter Operation und einem höheren Gesamtüberleben besteht.

Nicht alle Patienten vollendeten das zu Beginn der Therapie festgelegte Behandlungskonzept. Von den insgesamt 85 Patienten, bei denen eine Operation als fester Bestandteil des Therapiekonzeptes geplant war, erhielten 73 Patienten (74,5%) eine chirurgische Intervention. Bei zwölf Patienten dieser Gruppe (25,5%) führten verschiedene Faktoren (Verschlechterung des körperlichen Zustandes, Meinungsänderung, komplette Regression) zu einer Abweichung vom ursprünglich Therapiekonzept. Abbildung 11 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten mit durchgeführter OP und ohne OP. Beide Kurven zeigen bereits kurz nach Betrachtungsbeginn einen sehr unterschiedlichen Verlauf. Das 2-JÜ der Operierten beträgt 70%; das der nicht operierten Patienten ca. 25%. Nach 5 Jahren beträgt das Gesamtüberleben in der operierten Patientengruppe circa 47%. In der anderen Gruppe sind zu diesem Zeitpunkt bereits alle Todesereignisse eingetreten (Ende des Betrachtungszeitraums: 4,3 Jahre). Im direkten Vergleich von Abbildung 10 und 11 lässt sich feststellen, dass die Gruppe der final operierten Patienten ein höheres Gesamtüberleben aufweist als die Gruppe der Patienten, bei denen initial eine Operation geplant wurde. Auch hier legt ein p-Wert von  $p = 0,00027$  nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapiekonzept mit erfolgter Operation und einem höheren Gesamtüberleben der Patienten besteht.

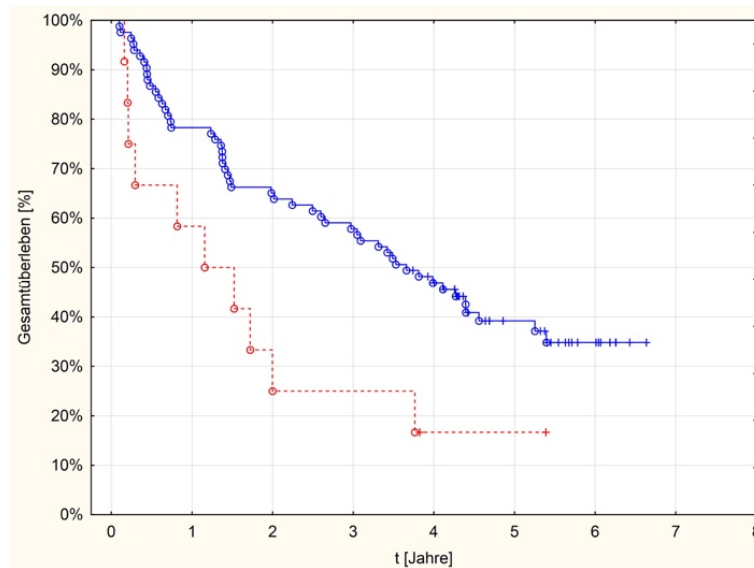


Abbildung 10: OP geplant (blau), keine OP geplant (rot)

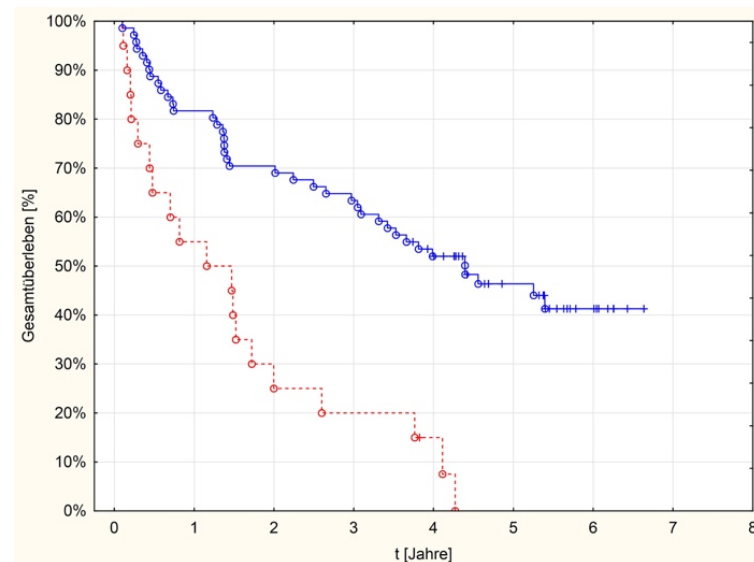


Abbildung 11: OP durchgeführt (blau), keine OP durchgeführt (rot)

Es folgen die Ergebnisse des Überlebens im Hinblick auf die Chemotherapie (Abbildung 12). Insgesamt 79 Patienten erhielten unter der Tumorbehandlung eine Chemotherapie. Die blaue Kurve bezieht sich auf Patienten mit Chemotherapie, die rote Kurve auf Patienten, die beispielsweise aufgrund körperlicher Faktoren (z.B. Nierenversagen) keine Chemotherapie erhielten. Das 2-JÜ von der blauen Gruppe liegt bei über 65%, das von der roten Kurve bei ca. 33%. Das 5-JÜ beträgt jeweils circa 29% bzw. 23%. Zwar zeigt sich statistisch nur ein Trend mit einem p-Wert von  $p = 0,06031$ . Jedoch lässt sich vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Chemotherapeutika und einem besseren Gesamtüberleben besteht.

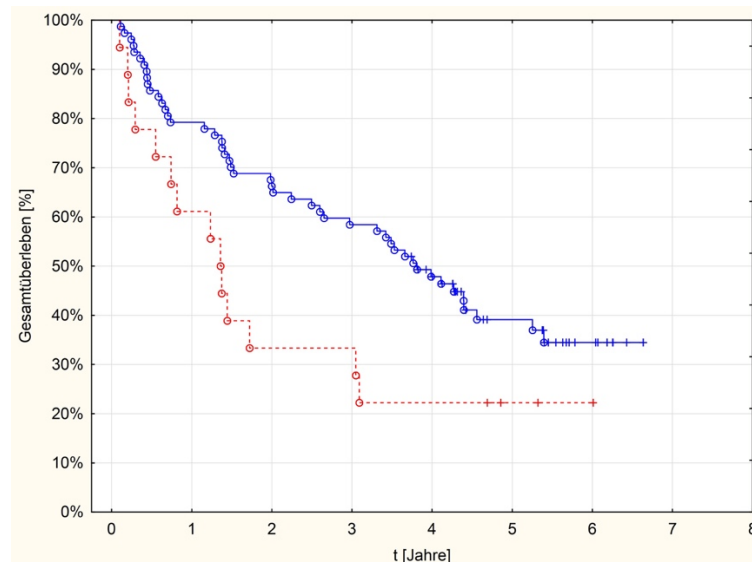


Abbildung 12: Chemotherapie erhalten (blau), keine CT (rot)

Durch die neoadjuvante Radio(chemo)therapie kann sich das TNM-Stadium präoperativ verändern (sog. Downstaging). In Abbildung 13 werden die verschiedenen T-Gruppen nach der neoadjuvanten Behandlung, dem bilddiagnostischen Re-Staging oder der histopathologischen Aufarbeitung des chirurgischen Resektats dargestellt. Patienten, die ein T0-Stadium aufwiesen, erreichten nach neoadjuvanter Strahlentherapie eine komplette Regression ohne nachweisbare restliche Tumorzellen. Auffallend ist, dass es postoperativ keine Patienten im T4-Stadium gibt, so dass geschlussfolgert werden kann, dass 21 Patienten, die sich initial im T4-Stadium vorstellten, eine Zellreaktion mit anschließendem Wechsel des TNM-Stadiums (Downstaging) erfahren haben oder die geplante Operation nicht durchgeführt wurde. Die größte Patientengruppe weist ein T3-Stadium auf (Gruppe 4, 43 Patienten, 43,9%). Deren 2-JÜ beträgt 68%; das 5-JÜ 40%. Da die Patientenzahl in den anderen Gruppen sehr gering ist, lassen die jeweiligen Kurven hier nur Vermutungen zum Gesamtüberleben anhand des T-Status zu. So steht zu vermuten, dass mit dem jeweils kleineren T-Status auch ein höheres Gesamtüberleben assoziiert ist. Zwar ist das Ergebnis der Kaplan-Meier-Darstellung mit einem p-Wert von  $p = 0,59811$  als nicht signifikant zu werten, jedoch weisen die Überlebenskurven in der Abbildung auf einen solchen Zusammenhang hin.

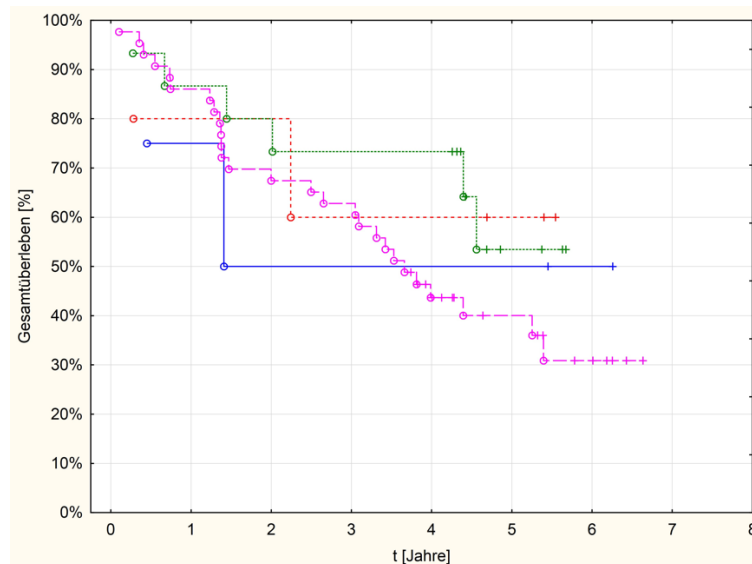


Abbildung 13: Finaler T-Status T0 (blau) , T1 (rot), T2 (grün), T3 (lila)

Das Gesamtüberleben der Patienten unterschieden nach posttherapeutischem Lymphknotenstatus zeigt Abbildung 14. Hierbei kann der Nodalstatus je nach Therapiekonzept unverändert bleiben oder sich zum initialen N-Status verändert haben, z.B. durch einen Progress während der Therapie. Die blaue Kurve repräsentiert hierbei Patienten mit N0-Stadium; die rote Kurve entspricht dem N1-Stadium; die grüne Kurve zeigt das Gesamtüberleben von Patienten, die auch nach erfolgter Therapie ein N2-Stadium aufweisen. Bereits nach knapp einem Jahr zeigen die drei Kaplan-Meier-Kurven unterschiedliche Verläufe. Das 5-JÜ der Patienten ohne Lymphknotenbefall beträgt 55%, wobei Patienten mit N1-Status ein 5-JÜ von ca. 41% und Patienten mit N2-Status ein 5-JÜ von 20% aufweisen. Der p-Wert von  $p = 0,04910$  lässt vermuten, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem posttherapeutischen fortgeschrittenen Lymphknotenstatus und einem niedrigeren Gesamtüberleben besteht.

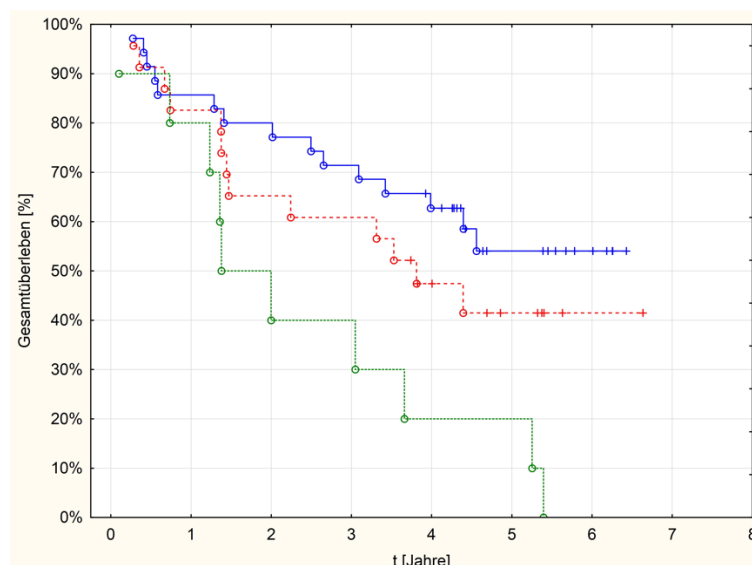


Abbildung 14: Finaler N-Status N0 (blau), N1 (rot), N2 (grün)

Im Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten mit und ohne metastasiertem Rektumkarzinom zeigt sich bei Therapieende ein ähnliches Bild wie zu Beginn der Untersuchung (Abbildung 15). Das 2-JÜ der M0-Gruppe beträgt 70%, das der Patienten mit Metastasen 53%. Das 5-JÜ von der metastasenfrien Patienten beträgt 51%; in der M1-Gruppe leben zu diesem Betrachtungszeitpunkt noch circa 24%. Mit einem p-Wert von  $p = 0,07287$  zeigt sich ein statistischer Trend, der vermuten lässt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem posttherapeutischen M0-Status und einem erhöhten Gesamtüberleben besteht.

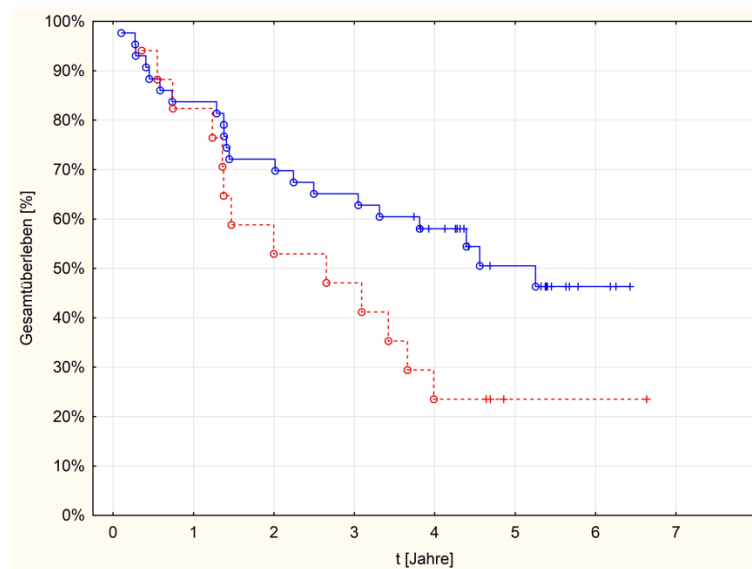


Abbildung 15: Finales M-Stadium M0 (blau), M1 (rot)

#### 4.1.3 Einflussfaktoren: Nebenwirkungen der Therapie und Komorbiditäten

Die Nebenwirkungen unter der Radiochemotherapie wurden mithilfe des CTCAE 3.0 Katalogs erfasst, wobei insgesamt sechs verschiedene Nebenwirkungen untersucht wurden: Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), Fatigue (Erschöpfung/Müdigkeit), Diarrhea (Durchfall), Enterocolitis, Dermatitis radiation (Strahlendermatitis), Anemia (Anämie), Cystitis (therapieinduzierte Blasenentzündung). Wie häufig es zu einer verschiedenen Anzahl von Toxizitäten unter der Therapie kam, zeigt Tabelle 4. Der Großteil der Patienten litt unter keinen bis wenigen Nebenwirkungen.

Tabelle 4: Altersabhängige Verteilung der Nebenwirkungen nach CTCAE

CTCAE Toxizitäten	0 bis 1 T.	2 bis 3 T.	über 4 T.
Patienten gesamt	42	38	16
70 - 79 Jahre	31	32	10
80 - 89 Jahre	9	6	6
> 90 Jahre	2	0	0

Abbildung 16 stellt das Gesamtüberleben dreier Gruppen dar, die sich anhand der Anzahl der therapieinduzierten Toxizitäten unterscheiden. Hierbei fällt auf, dass die Kurvenverläufe der drei Gruppen ähnlich sind, wobei am Ende der Betrachtung das Gesamtüberleben von Patienten mit weniger Nebenwirkungen etwas höher ausfällt als bei den anderen Gruppen. Mit einem statistisch nicht signifikanten p-Wert von  $p = 0,76823$  könnte dies darauf hinweisen, dass die durch die Behandlung hervorgerufenen akuten Nebenwirkungen im Überleben der Patienten eine untergeordnete Rolle spielen.

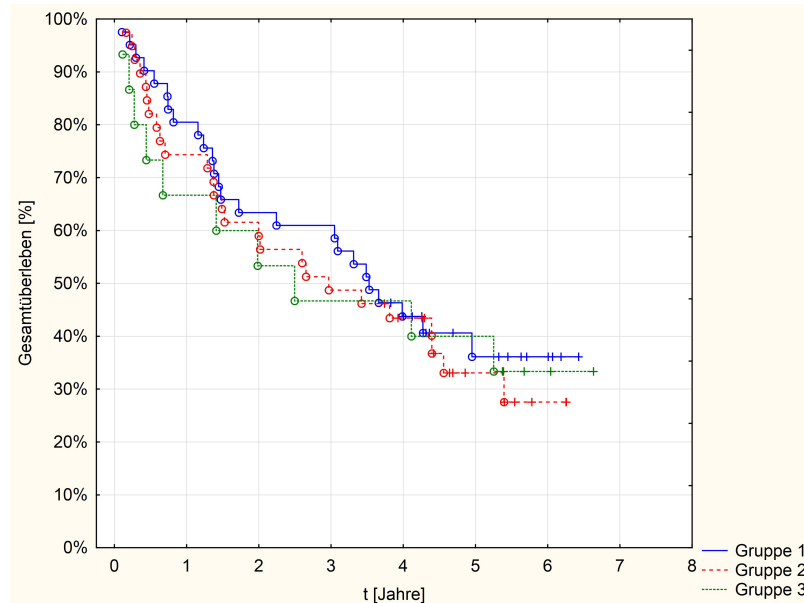


Abbildung 16: CTCAE Toxizitäten unter Therapie in Gruppen nach Anzahl, 0-1 Toxizitäten (blau), 2-3 Toxizitäten (rot) und mehr als 4 Toxizitäten (grün)

Der Charlson Comorbidity Score (CCI) dient der Bestimmung des erhöhten relativen Mortalitätsrisikos anhand verschiedener Komorbiditäten (Hagn, 2014). Anhand der Häufigkeitsverteilung in Tabelle 5 lässt sich zeigen, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Rektumkarzinoms unter keinen bis wenigen Vorerkrankungen litten. 23 von 98 Patienten wiesen mit einem CCI von über 4 Punkten bereits ein hohes Mortalitätsrisiko im Rahmen ihrer vorbestehenden Nebenerkrankungen auf.

Tabelle 5: Altersabhängige Verteilung des Charlson Comorbidity Index

CCI	0 bis 1 Punkt	2 bis 3 Punkte	über 4 Punkte
Patienten gesamt	50	25	23
70 - 79 Jahre	40	20	15
80 - 89 Jahre	8	5	8
> 90 Jahre	2	0	0

Für die statistische Analyse des altersadjustierten CCI wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Abb. 17). Das 2-JÜ der Patienten mit 0 bis 1 oder 2 bis 3 Komorbiditäten beträgt



circa 70%. Das 2-JÜ der komorbideren Gruppe beträgt zu diesem Zeitpunkt bereits nur noch 35%. Auch das 5-JÜ der weniger komorbiden Gruppen ist 41% und 40% höher, als das Gesamtüberleben zum gleichen Zeitpunkt der Patienten mit einem CCI über 4 Punkte (21%). Somit sind in der Untersuchung wenige Vorerkrankungen mit einem höheren Gesamtüberleben assoziiert. Ein p-Wert von  $p = 0,01941$  stützt diese Korrelation mit statistischer Signifikanz.

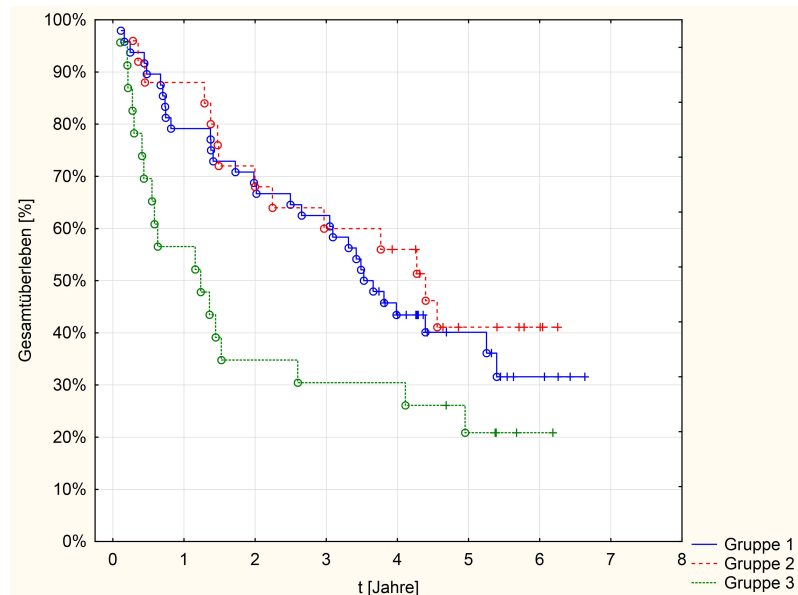


Abbildung 17: Gesamtüberleben der Patienten nach Charlson Comorbidity Index, CCI 0-1 (blau), CCI 2-3 (rot) und CCI größer 4 (grün)

## 4.2 Das englische Kollektiv

Im Gegensatz zum deutschen Kollektiv kommt im englischen Kollektiv ein weiteres Therapiekonzept zur Anwendung, die alleinige Operation des Rektumkarzinoms. Nur wenige Patienten hingegen erhielten eine neoadjuvante Radio(Chemo)Therapie. Wie bereits in der Auswertung des deutschen Kollektivs werden auch hier die Kaplan-Meier-Kurven angelehnt an den Therapieablauf beschrieben.

### 4.2.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren

Das englische Kollektiv weist ein 2-JÜ von ca. 68% auf, ab drei Jahren zeigt Abbildung 18 ein gleichbleibendes Plateau von ca. 50% Gesamtüberleben. Dieses im Vergleich zur deutschen Gruppe höhere Gesamtüberleben lässt sich möglicherweise durch Selektionseffekte erklären. Da es sich um ein rein chirurgisches Kollektiv handelt, wurden z.B. palliativ behandelte Patienten nicht betrachtet.

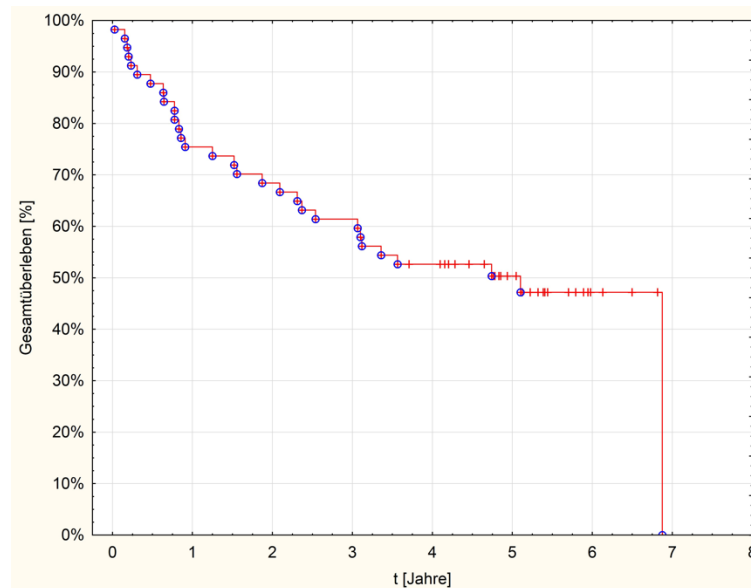


Abbildung 18: Gesamtüberleben des englischen Patientenkollektivs (n=57), Kreis = Tod eingetreten, Strich = Zensurierung

Im geschlechterspezifischen Vergleich des Gesamtüberleben zeigt sich ein annähernd gleicher Kurvenverlauf der beiden Geschlechtergruppen (Abbildung 19). Das 2-JÜ beträgt in beiden Gruppen ca. 70 %; das 5-JÜ ca. 48%. Im Gegensatz zum deutschen Kollektiv zeigt das englische Kollektiv nur geringe geschlechterspezifische Unterschiede im Gesamtüberleben.

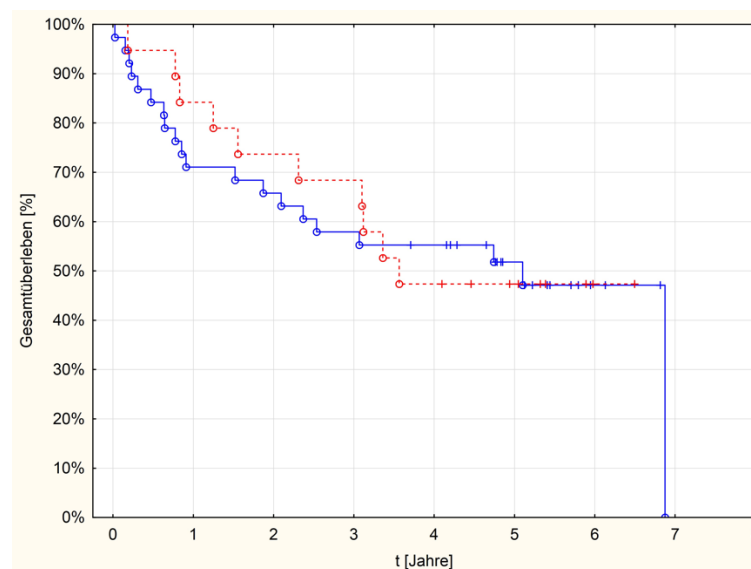


Abbildung 19: Gesamtüberleben geschlechterspezifisch weiblich (rot), männlich (blau)

Der Altersmedian im englischen Kollektiv beträgt 78 Jahre. Abbildung 20 zeigt das Gesamtüberleben der medianadaptierten Altersgruppen. Die Überlebenskurven zeigen bereits nach zwei Jahren eine Differenz von über 20%, wobei Patienten im Alter von 78 oder jünger ein höheres Überleben aufweisen. Das 5-JÜ der jüngeren Patientengruppe beträgt ca. 68% und das der älteren Gruppe ca. 32%. Ein p-Wert von 0,02739 legt nahe, dass ein statistisch signifikanter

Zusammenhang zwischen einem geringeren Alter der Patienten und einem höheren Gesamtüberleben besteht.

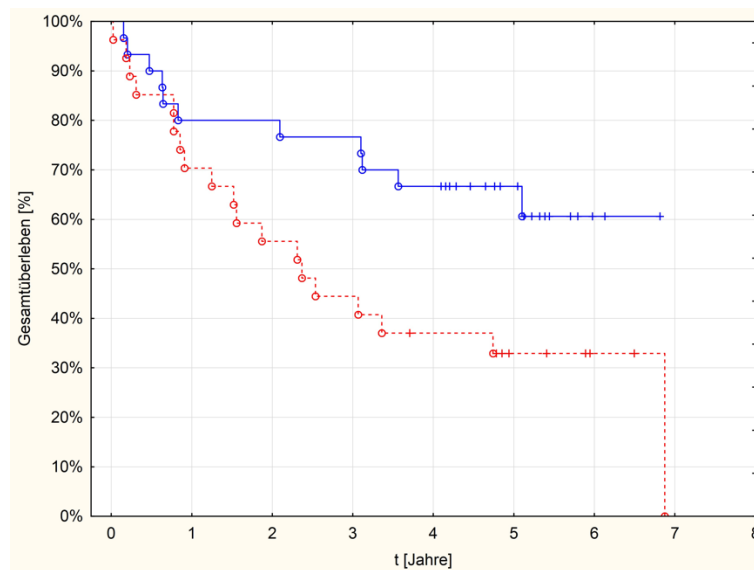


Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Altersmedian, 78 und jünger (blau), 79 und älter (rot)

Im Vergleich zum deutschen Kollektiv ließ sich das postoperative TNM-Stadium aufgrund fehlender pathologischer Berichte nur bei einem Teil des Kollektivs ermitteln. In der folgenden Abbildung 21 werden daher die Patienten anhand des „best T“ untersucht. Der beste T-Status bezieht sich hierbei auf die präziseste und aussagekräftigste Art der Diagnostik, d.h. in den meisten Fällen die histopathologische Untersuchung des Operationsresektats. Patienten, bei denen dieser pathologische Befund nicht zugänglich war, wurden anhand des prätherapeutischen T-Status analysiert. Wie im deutschen Kollektiv stellten sich auch hier die meisten Patienten prä- und posttherapeutisch mit einem T3-Stadium vor. Das 5-JÜ dieser Gruppe beträgt ca. 45%. Insgesamt deutet die Grafik auf einen Zusammenhang zwischen T-Stadium und Gesamtüberleben hin, allerdings zeigt ein p-Wert von  $p = 0,38637$ , dass nicht von einem signifikanten Zusammenhang auszugehen ist.

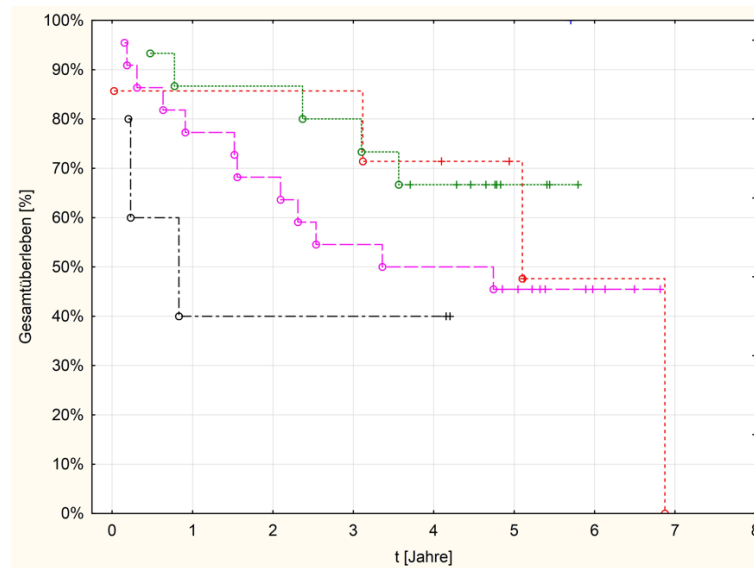


Abbildung 21: Gesamtüberleben nach best T, d.h. T-Status höchster Präzision, T1 (rot), T2 (grün), T3 (lila), T4 (schwarz)

#### 4.2.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren

21 der 57 englischen Patienten wurden mit einem neoadjuvanten Behandlungskonzept behandelt. Zwei Drittel dieser Patienten erhielten eine Langzeitstrahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45Gy. In Abbildung 22 wird das Gesamtüberleben zweier Gruppen anhand ihres Therapiekonzeptes dargestellt. Gruppe 0 zeigt das Überleben der 21 Patienten, die neoadjuvant therapiert wurden. Gruppe 1 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten ohne neoadjuvantes Konzept, d.h. diese wurden fast ausschließlich operativ behandelt. Beide Patientengruppen weisen einen ähnlichen Verlauf im Gesamtüberleben auf. Beide Gruppen zeigen ein 2-JÜ von ca. 70% und ein 5-JÜ von ca. 45%. Insgesamt deutet die Grafik darauf hin, dass in der Untersuchung des englischen Kollektivs kein Zusammenhang zwischen einer neoadjuvanten Behandlung und einem höheren Gesamtüberleben besteht ( $p = 0,78328$ ). Vielmehr ähneln sich die beiden Therapiekonzepte hinsichtlich des Überlebens.

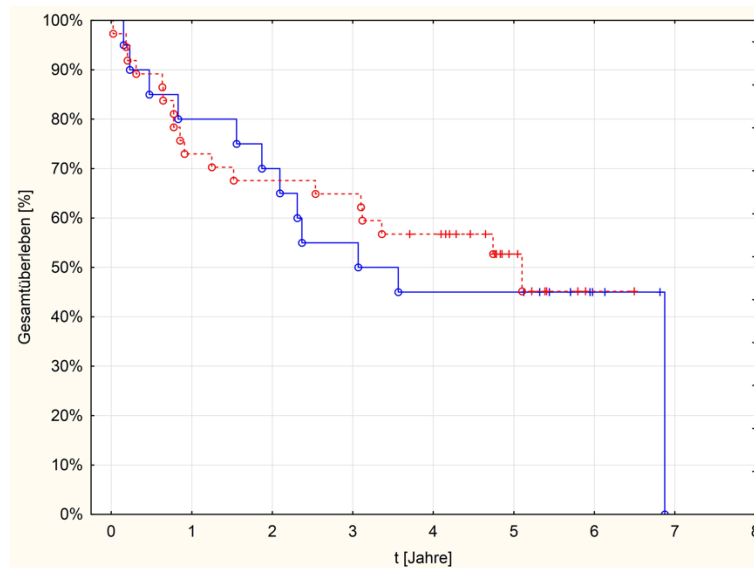


Abbildung 22: Gesamtüberleben bei neoadjuvanter Behandlung (blau), ohne neoadjuvante Behandlung (rot)

Deutliche Unterschiede im Gesamtüberleben der Patienten zeigen sich bei der Betrachtung der Chemotherapie in Abbildung 23. Die beiden abgebildeten Gruppen repräsentieren Patienten, die mit oder ohne Chemotherapie behandelt wurden. Bereits zu Beginn der Betrachtung zeigen beide Kurven deutlichen Unterschiede. Das 2-JÜ der Patienten mit Chemotherapie beträgt 95%, das der Patienten ohne Chemotherapie ca. 58%. Nach 5 Jahren stellt sich in beiden Gruppen ein Plateau im Gesamtüberleben der Patienten ein, das bei der Gruppe mit CT bei 80% liegt und bei der anderen Gruppe bei circa 32%. Diese Differenz lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die körperlich anstrengende Chemotherapie v.a. jenen Patienten zukommt, die wenige Komorbiditäten und einen guten körperlichen Zustand aufweisen. Ein p-Wert von  $p = 0,00202$  legt nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Chemotherapie und einem höheren Gesamtüberleben besteht.

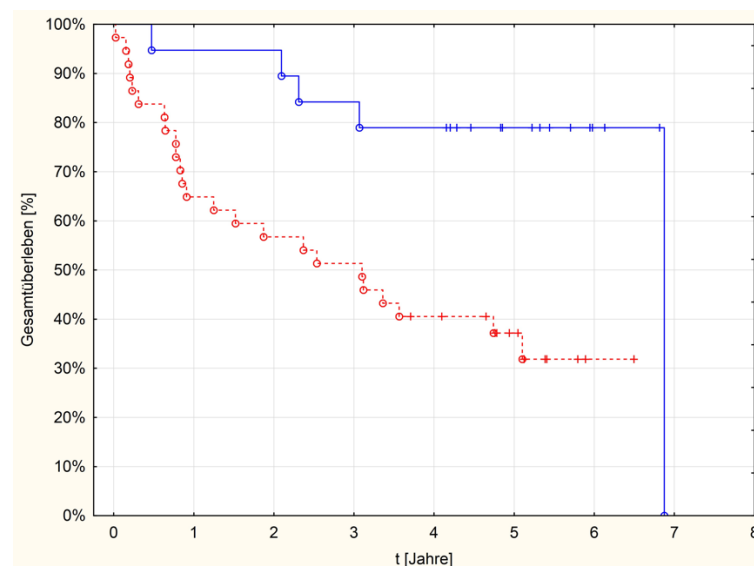


Abbildung 23: Overall Survival bei erhaltener Chemotherapie (blau), keine Chemotherapie erhalten (rot)

Nicht alle Patienten, bei denen eine Operation geplant war, wurden schließlich operiert. Abbildungen 24 und 25 zeigen die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit geplanter und nicht geplanter sowie mit durchgeführter und nicht durchgeführter Operation. Von den 48 Patienten, bei denen initial eine Operation geplant wurde, konnten nur 38 Patienten operiert werden, was möglicherweise mit einer präoperativen Verschlechterung des körperlichen Grundzustandes zusammen hängt. In einigen Fällen zogen Patienten ihre Einwilligung zur Operation zurück. Ein Patient konnte aufgrund einer Komplettremission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie auf die Operation verzichten.

Bei insgesamt 48 Patienten (84,2%) wurde zu Beginn in der Tumorkonferenz eine kurative Operation geplant (blau, Abbildung 24). Die rote Kurve zeigt das Gesamtüberleben der Patienten, bei denen keine Operation vorgesehen war. In Abbildung 24 zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben: Das 5-JÜ der Gruppe mit geplanter Operation beträgt ca. 55%, während das Gesamtüberleben der Patienten ohne geplante Operation ab dem dritten Jahr bei 10% verbleibt.

In Abbildung 25 werden die Patienten anhand der eigentlichen Therapiedurchführung (Operation geplant vs. Operation durchgeführt) verglichen. Auch diese beiden Überlebenskurven zeigen bereits nach einem Jahr deutliche Unterschiede. Die Gruppe der operierten Patienten (Abb. 25) weist im Vergleich zu Patienten mit geplanter Operation (Abb. 24) ein um 7% höheres 5-JÜ auf (62% vs. 55%). Die 10 Patienten, die ihre geplante Operation am Ende nicht erhielten, sorgen dafür, dass sich das Gesamtüberleben beider Gruppen in Abb. 24 im Vergleich zu Abb. 25 erhöht. Für beide Zusammenhänge zwischen dem Operationsstatus und dem Gesamtüberleben sind die p-Werte signifikant (geplante OP  $p = 0,00678$ ; durchgeführte OP  $p = 0,00020$ ), und für beide Abbildungen lässt sich somit eine Korrelation zwischen der geplanten und durchgeführtem und einem höheren Gesamtüberleben feststellen.

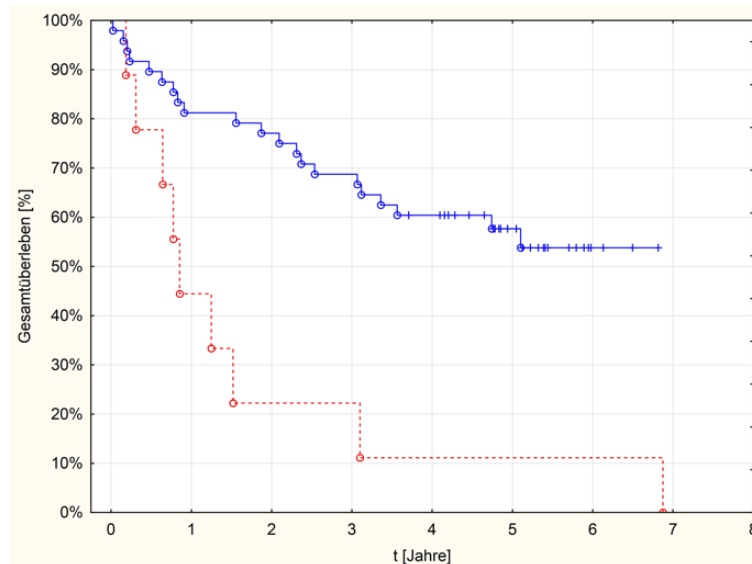


Abbildung 24: Gesamtüberleben bei geplanter OP (blau), keine Operation geplant (rot)

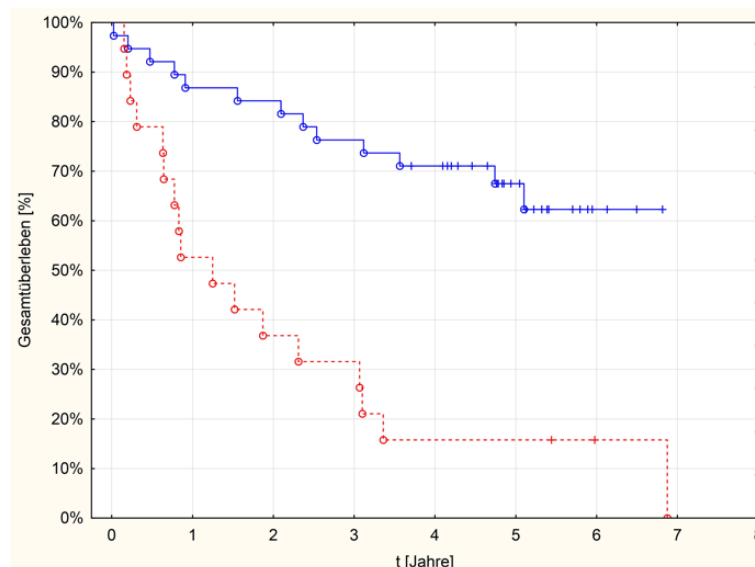


Abbildung 25: Gesamtüberleben bei durchgeführter Operation (blau), OP nicht durchgeführt (rot)

### 4.2.3 Einflussfaktor: Komorbiditäten

Wie im deutschen konnte auch im englischen Kollektiv der Charlson Comorbidity Index zur Erfassung des Mortalitätsrisikos anhand verschiedener Komorbiditäten ermittelt werden. Auch hier wurden zwei Gruppen anhand der Gesamtpunktzahl erstellt. In Abbildung 26 wird das Gesamtüberleben dieser beiden Gruppen abgebildet (blau = CCI 0-4 Punkte, rot = CCI 5 und mehr Punkte). Das 2-JÜ von der Patienten mit wenigen Komorbiditäten beträgt ca. 81%, das der anderen Gruppe 58%. Das 5-JÜ der wenig komorbiden Gruppe beträgt 70%, im Vergleich dazu beträgt das Überleben der anderen Gruppe zum gleichen Zeitpunkt circa 32%. Am Ende der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein Gesamtüberleben in der ersten Gruppe von 62%, während in der Patientengruppe mit fünf und mehr Komorbiditäten keine weiteren Todesereignisse

eingetreten sind und das Gesamtüberleben bei 32% verbleibt. Ein p-Wert von  $p = 0,01183$  legt nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten und einem niedrigeren Gesamtüberleben besteht.

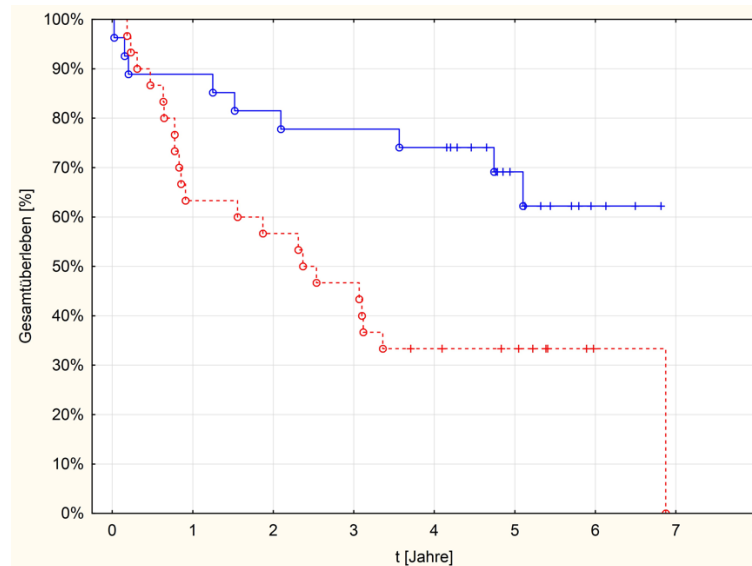


Abbildung 26: Overall Survival nach Charlson Comorbidity Score altersadjustiert, CCI 0-4 Punkte (blau), CCI 5 und mehr Punkte (rot)

### 4.3 Ergebnisse des deutsch-englischen Vergleichskollektivs

Bereits auf den ersten Blick zeigen die Ergebnisse des deutschen und des englischen Kollektivs wichtige Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Allerdings unterscheiden sich beide Kollektive auch hinsichtlich der Zusammensetzung und der angewandten Therapiekonzepte. Um einen systematischen Vergleich zwischen den beiden untersuchten Ländern zu ermöglichen, wurde ein Untersuchungskollektiv gebildet, das vergleichbare Patienten beider Kollektive zusammengeführt. Die hierbei verwendete Systematik wurde bereits in Methodenteil erläutert. Tabelle 4a und 4b vergleichen deskriptiv die Patientendaten beider Subkollektive.



Tabelle 4a: Patientencharakteristika des deutschen-englischen Vergleichskollektivs

Charakteristika		<b>Patienten Halle</b>		<b>Patienten Bristol</b>	
			<b>Anteil in %</b>		<b>Anteil in %</b>
Alter		Mittelwert 75,9 Jahre Median 75 Jahre		Mittelwert 77,6 Jahre Median 76,5 Jahre	
Gesamtanzahl		85	100,00	24	100,00
verstorben		52	61,18	12	50,00
Alter zur ED	70-79 Jahre	67	78,82	17	70,83
	80-89 Jahre	18	21,18	7	29,17
	90 und älter	0	0,00	0	0,00
Geschlecht	männlich	52	61,18	14	58,33
	weiblich	33	38,82	10	41,67
TNM vor Therapie	T0	0	0,00	0	0,00
	T1	2	2,35	0	0,00
	T2	2	2,35	3	12,50
	T3	63	74,12	20	83,33
	T4	18	21,18	1	4,17
	N0	26	30,59	11	45,83
	N1	35	41,18	10	41,67
	N2	14	16,47	0	0,00
	M0	57	67,06	16	66,67
	M1	15	17,65	3	12,50
Therapiekonzept	SCRT	12	14,12	5	20,83
	LCRT	64	75,29	7	29,17
	Nur Operation	0	0,00	11	45,83
	Nur Radiatio	9	10,59	1	4,17
Operation geplant	nicht durchgeführt	12	14,12	7	29,17
Radiatio erhalten		85	100,00	12	50,00
Chemotherapie erhalten		72	84,71	11	45,83

Tabelle 4b: Patientencharakteristika des deutschen-englischen Vergleichskollektivs

TNM nach Therapie	T0	5	5,88		0,00
	T1	5	5,88	2	8,33
	T2	16	18,82	5	20,83
	T3	41	48,24	8	33,33
	T4	0	0,00	0	0,00
	N0	37	43,53	9	37,50
	N1	22	25,88	4	16,67
	N2	9	10,59	2	8,33
	M0	43	50,59	13	54,17
	M1	16	18,82	2	8,33
CCI altersadjustiert	0-4 Punkte	58	68,24	16	66,67
	5-12 Punkte	27	31,76	8	33,33

In diesem Unterkapitel werden die statistischen Ergebnisse dieses zusammengelegten Kollektivs angelehnt an die Therapieablauf vorgestellt und die beiden Länder-Subgruppen miteinander verglichen. Zur statistischen Analyse wurden Boxplots, Histogramme und Kaplan-Meier-Schätzer verwendet.

#### 4.3.1 Überleben und prätherapeutische Faktoren

In der Gesamtschau zeigt das Gesamtüberleben der Patienten beider Länder interessante Unterschiede (Abb. 27). Bis zum vierten Jahr der Nachbetrachtung verlaufen beide Überlebenskurven annähernd gleich. Nach drei Jahren zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede. In der Gruppe der englischen Patienten tritt ab diesem Zeitpunkt kein weiteres Todesereignis ein. Hier beträgt das 5-JÜ 50%. Die deutsche Patientengruppe hingegen weist ein 5-JÜ von 40% auf. Die dazugehörige Kurve fällt weiter ab und erreicht bei zum Betrachtungsende ein Gesamtüberleben von 35%. Mit einem p-Wert von 0,54518 ist dieser Unterschied zwischen den beiden länderspezifischen Gruppen nicht signifikant.

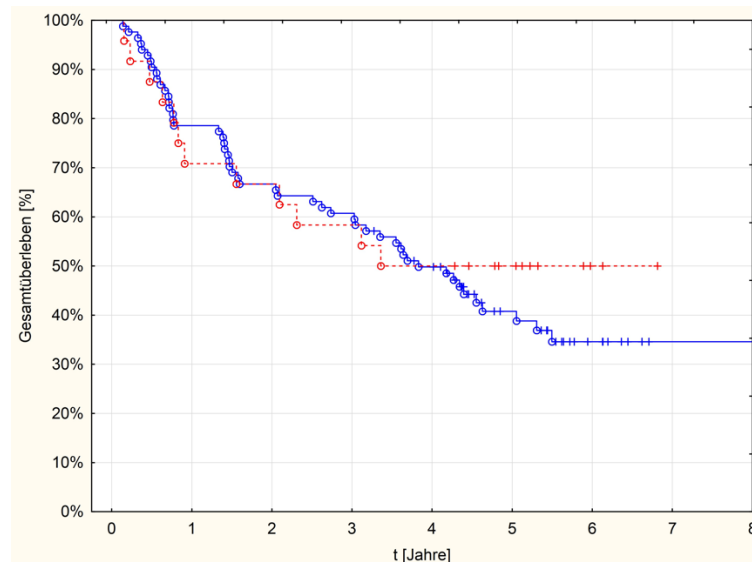


Abbildung 27: Gesamtüberleben der länderspezifische Subgruppen deutsche Patienten (blau), englische Patienten (rot)

Die Auswertung des geschlechterspezifischen Gesamtüberlebens zeigt in Abbildung 28 bei den männlichen Patienten einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf wie beim Gesamtvergleichskollektiv. Es zeigt sich, dass die englische Patientengruppe bereits nach zwei Jahren auf einem Überlebensplateau von 50% verbleibt und bis zum Betrachtungsendpunkt keine weiteren Todesereignisse mehr eintreten. Die Gruppe der deutschen Männer hingegen weist ein 5-JÜ von ca. 34% und zum Ende der Betrachtung ein Gesamtüberleben von ca. 28% auf ( $p = 0,48039$ ).

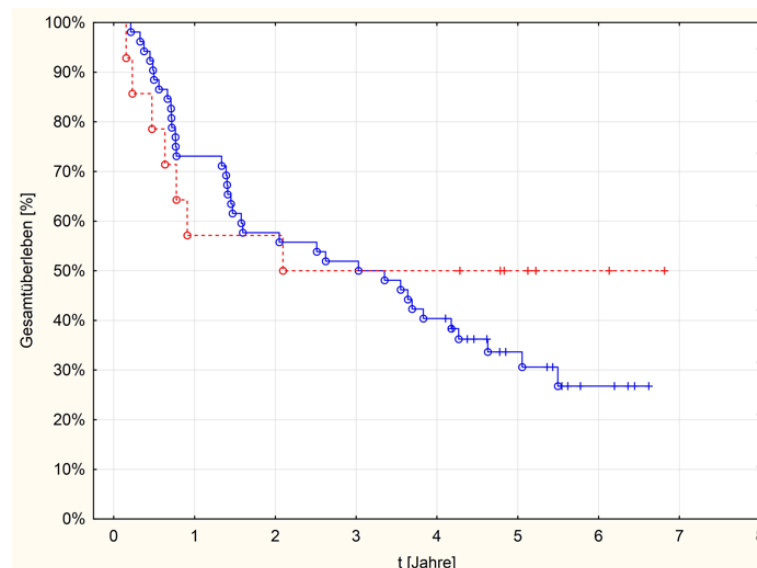


Abbildung 28: Gesamtüberleben der Männer deutsches Kollektiv (blau), englisches Kollektiv (rot)

Die Gesamtüberleben der weiblichen Patientinnen zeigt Abbildung 29. Die englischen Patientinnen weist ein 5-JÜ von 50% auf, das bis zum Betrachtungsende konstant bleibt. Bei den deutschen Patientinnen beträgt das 5-JÜ 52% und ein Gesamtüberleben zum Ende der

Betrachtung von ca. 47% ( $p = 0,90198$ ). Im Vergleich mit den Männern zeigt sich in der englischen Patientengruppe das gleiche Gesamtüberleben. Der geschlechterspezifische Vergleich der deutschen Patienten hingegen weist ein höheres Gesamtüberleben der weiblichen Patientinnen auf (28% vs. 47%).

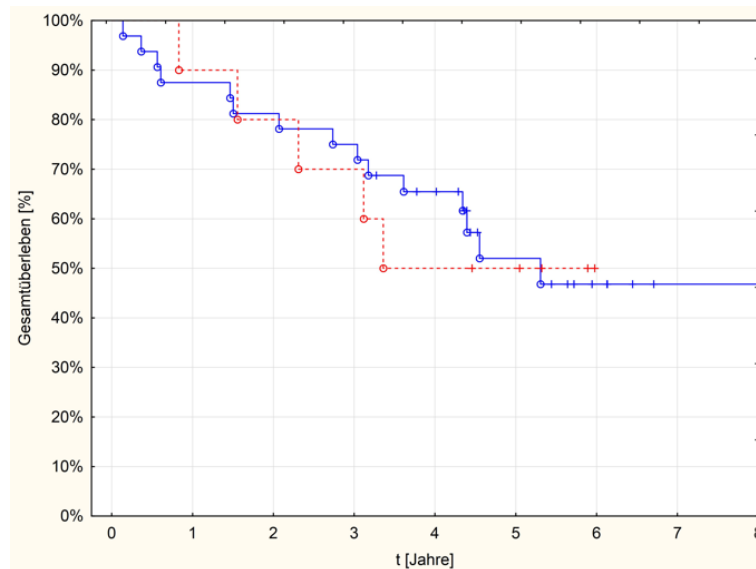


Abbildung 29: Gesamtüberleben der Frauen deutsches Kollektiv (blau), englisches Kollektiv (rot)

Abbildung 30 (Histogramm 1) zeigt die Altersverteilung der Patienten im Vergleichskollektiv, wobei Gruppe 0 die deutsche Patientengruppe und Gruppe 1 die englische Patientengruppe darstellt. Diese Kodierung gilt für alle nachfolgenden Histogramme. Ein Balken im Histogramm umfasst eine Zeitspanne von zwei Jahren und ermöglicht die genaue Darstellung der Anzahl der Patienten in den dazugehörigen Altersspannen.

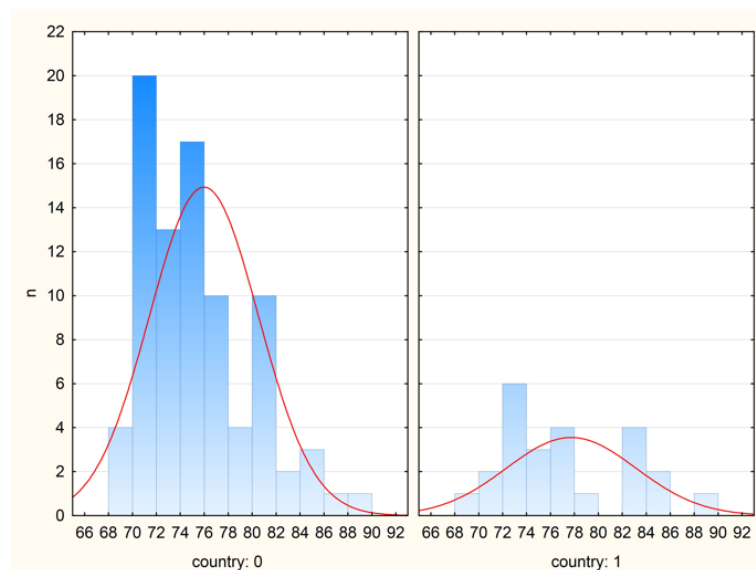


Abb. 30: Histogramm zur Altersverteilung, country 0 = Deutschland, country 1 = England

Im Vergleich zeigt sich, dass die deutsche Patientengruppe jünger als die englische Patientengruppe ist, die Mediane zeigen einen Unterschied von fast zwei Jahren. In der deutschen Gruppe befindet sich die größte Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen dem 70. und dem 72. Lebensjahr. In der Gesamtschau zeigt sich, dass das englische Kollektiv einen höheren Median und eine breitere Streuung in den Altersdaten der Patienten, aber eine kleinere Range, aufweist.

Im Vergleich der Patienten nach dem „best-T-Status“ weisen beiden Ländergruppen eine gleiche Verteilung auf (Abb. 31). In beiden Teilgruppen hat der Großteil der Patienten einen T3-Status. Im Vergleich zur englischen Gruppe, in der kein Patient ein T0-Stadium aufweist, zeigen in der deutschen Patientengruppe 5 Patienten ein T0-Stadium bei kompletter Remission nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie.

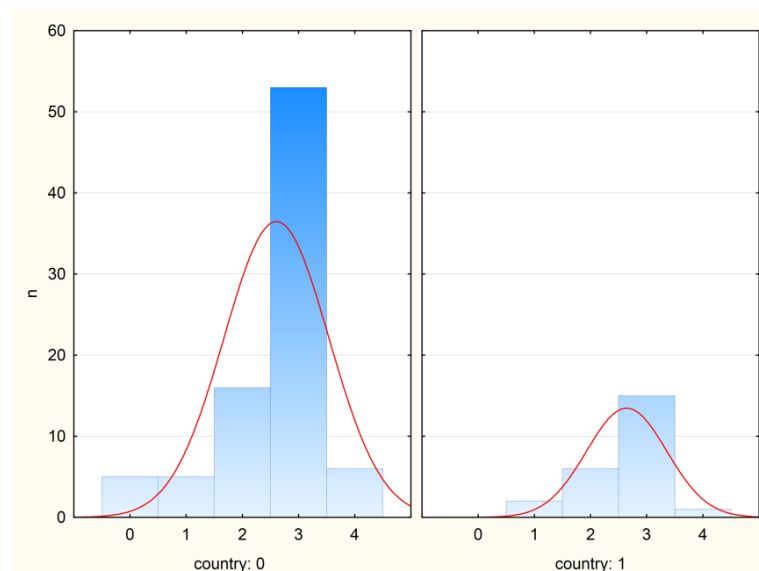


Abb. 31: Histogramm 2 zur Verteilung „best T“ in Deutschland (country 0) und England (country 1)

Nach UICC-Stadien sind die Patienten der deutschen und englischen Gruppe annähernd gleich verteilt. In beiden Kollektiven befinden sich die meisten Patienten im UICC-Stadium III. 51 der 109 Patienten des Vergleichskollektivs wurden prätherapeutisch dem UICC-Stadium III zugeordnet. Die länderspezifische Verteilung lässt sich in Abbildung 32 veranschaulichen.

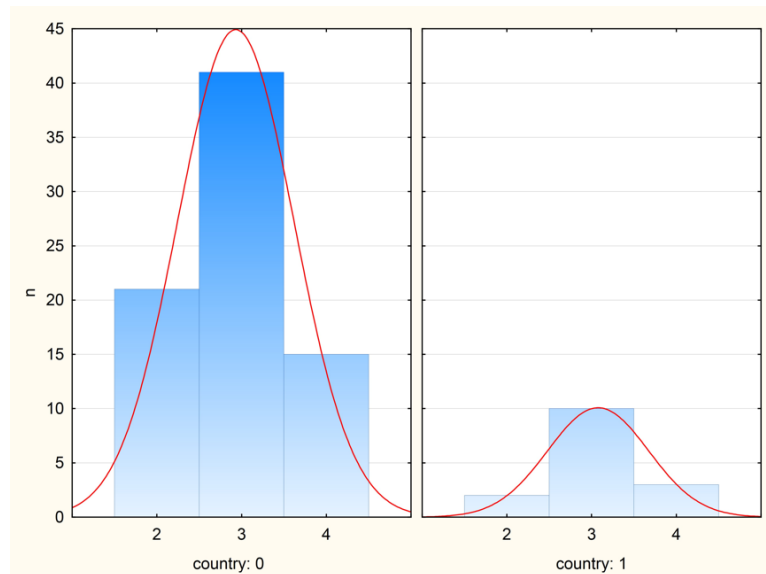


Abb. 32: Histogramm zur Verteilung der Patienten anhand des UICC-Stadiums Deutschland (country 0) und England (country 1)

### 4.3.2 Überleben und therapieassoziierte Faktoren

In der Untersuchung wurden mehrere Therapiekonzepte unterschieden. Im deutschen Patientenkollektiv ist die neoadjuvante LCRT mit anschließender chirurgischer Tumorresektion die häufigste Form der Behandlung. Im englischen Kollektiv hingegen gibt es vor allem Patienten mit primärer Operation und optionaler adjuvanter Therapie. Die nachfolgende Abbildung 33 vergleicht das Gesamtüberleben der Patienten anhand sieben verschiedener Therapiekonzepte zwischen den Ländern.

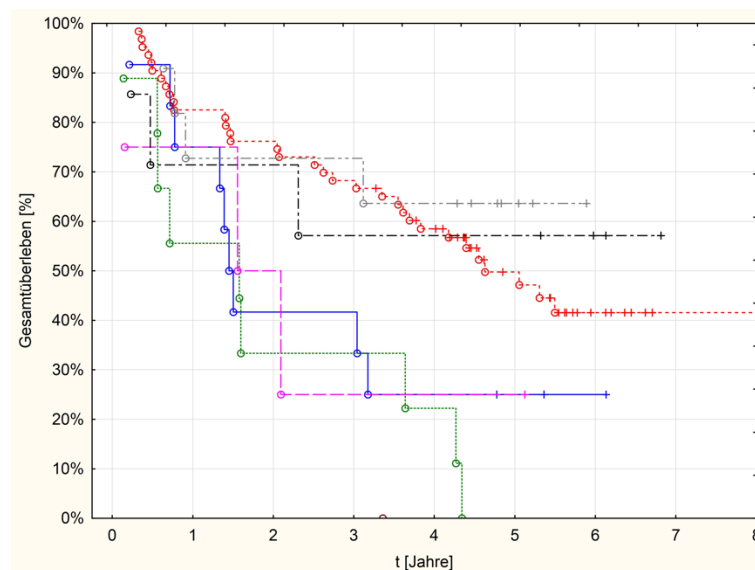


Abb. 33: Gesamtüberleben in der Vergleichsgruppe anhand der verschiedenen Therapiekonzepte, deutsche Gruppe SCRT (blau), deutsche LCRT (rot), deutsche nur Radiatio (grün), englische SCRT (lila), englische LCRT (schwarz), englische nur Operation (grau), englische nur Radiatio (braun)

Die Ergebnisse der Gesamtüberlebens anhand der Therapiekonzepte lassen sich grob in zwei Überlebens-Gruppen einteilen. Patienten der Gruppen 2, 5 und 6 weisen ein deutlich höheres Gesamtüberleben auf als Patienten der Gruppen 1, 3, 4 und 7. Bei ersteren handelt es sich um Patienten, die entweder neoadjuvant mit einer LCRT oder ausschließlich operativ (in England) therapiert wurden. Diese 3 Patientengruppen (2, 5, 6) weisen ein 5-JÜ zwischen 50 und 65% auf. Die letzteren Gruppen beinhalten Patienten, die entweder neoadjuvant mit einer SCRT, adjuvant oder palliativ behandelt wurden. Im Vergleich bestätigt sich daher die Annahme, dass sowohl die neoadjuvante Langzeitbestrahlung als auch die primäre Operation für geeignete Patienten die Therapiekonzepte mit dem besten Überleben darstellen. Ein statistischer Trend von  $p = 0,08076$  unterstützt diese Hypothese.

Abbildung 34 zeigt die verschiedenen Gesamtdosen der Bestrahlungskonzepte. Im deutschen Kollektiv wird hauptsächlich eine neoadjuvante LCRT mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy erzielt. Im englischen Kollektiv hingegen liegt die verwendete Gesamtdosis der LCRT bei maximal 45 Gy. Der in den Leitlinien optionale Boost bis über 50 Gy wurde bei keinem der in dieser Arbeit untersuchten englischen Patienten angewendet.

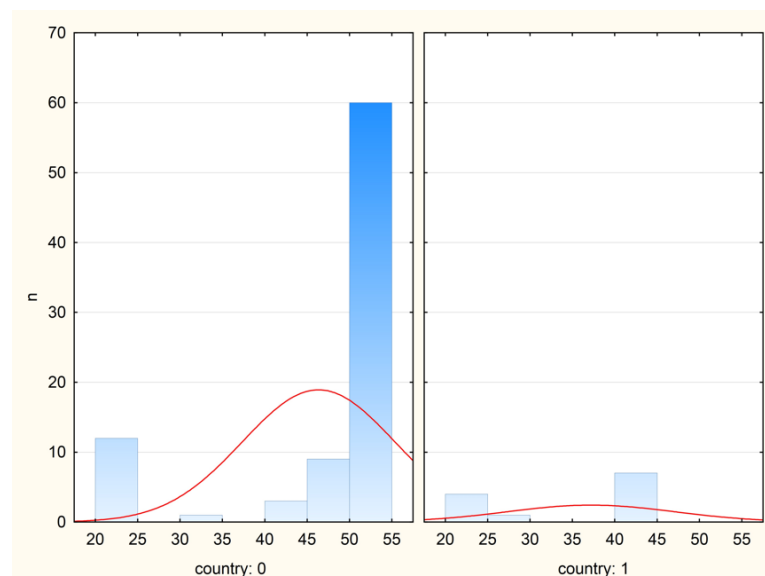


Abb. 34: Histogramm zur Verteilung der Bestrahlungsdosis in Deutschland (country 0) und England (country 1)

Fast alle Patienten der Vergleichsgruppe erhielten zu einem bestimmten Zeitpunkt ihrer Therapie ein Stoma. Abbildung 35 unterscheidet hier in zwei bis drei Gruppen. Gruppe 0 beinhaltet alle Patienten, die bereits vor der neoadjuvanten Radiotherapie und der nachfolgenden Operation ein protektives Stoma erhielten. Diese Praxis kommt nur bei Patienten aus Halle vor. Gruppe 1 stellt alle Patienten dar, die ein Stoma während der Operation erhielten. Durch diese intraoperative Maßnahme soll eine Schonung der Anastomose und damit verbundene Reduktion postoperativer Komplikationen erreicht werden. Gruppe 2 beinhaltet in

beiden Patientengruppen jeweils fünf Patienten, die zu keinem Zeitpunkt der Therapie ein Stoma erhielten.

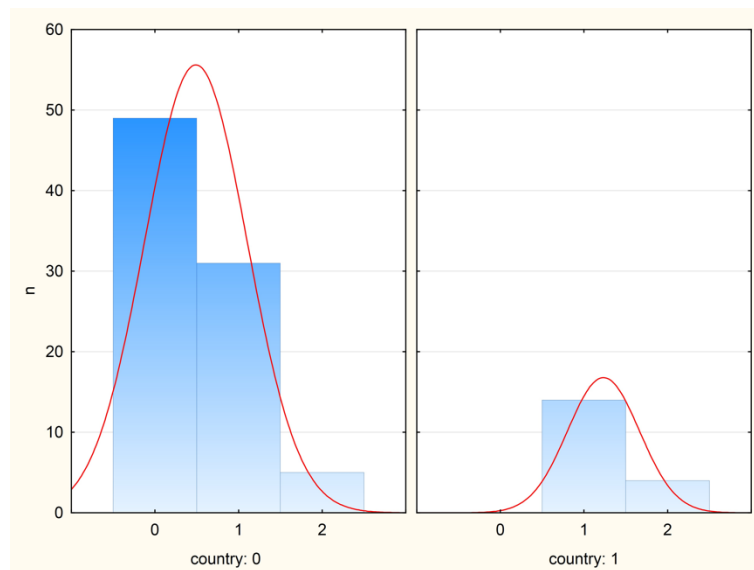


Abb. 35: Histogramm zur Stoma-Therapie (0=präoperativ, 1=perioperativ, 2= kein Stoma) in Deutschland (country 0) und England (country 1)

### 4.3.3 Einflussfaktor: Komorbiditäten

Im Vergleich der Patienten anhand der Punktzahl des Charlson Comorbidity Index zeigt sich eine schiefe Verteilung der Daten besonders im deutschen Kollektiv (Abb. 36). Zwar weisen beide Gruppen den gleichen Median von fünf Punkten auf, jedoch befindet sich der Großteil der deutschen Patienten in einer Punkterange von CCI 3-5. Prozentual gesehen weisen die Patienten der deutschen Gruppe somit weniger Komorbiditäten und damit einen geringeren CCI auf als die englischen Patienten des Vergleichskollektivs.

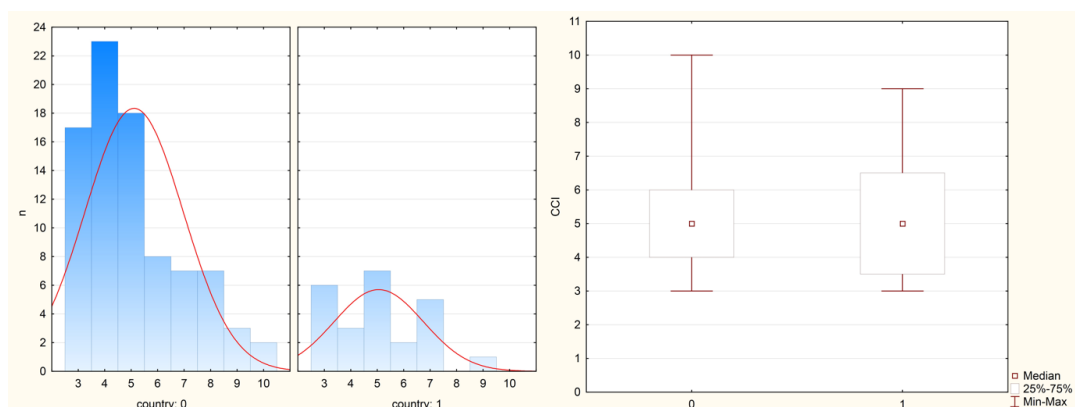


Abb. 36a und b: Histogramm und Boxplot zum CCI in Punkten Deutschland (country 0) und England (country 1)



## **5. Diskussion**

Die Untersuchungen des deutschen und des englischen Kollektivs sowie des deutsch-englischen Vergleichskollektivs zeigen eine Reihe von Ergebnissen, die für die Behandlung des Rektumkarzinoms älterer Patienten von Interesse sind. Diese Ergebnisse werden nun in die relevante Literatur eingeordnet (5.1). Die Grenzen der Arbeit werden im Anschluss diskutiert (5.2).

### **5.1 Implikationen: Beitrag zur aktuellen Forschung**

Im Hinblick auf die in der Zielstellung formulierten vier Fragen lassen sich nun folgende Implikationen für die aktuelle Forschung ableiten. Diese betreffen das Therapiekonzept, das Patientenalter und Komorbiditäten, therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie das Vergleichskollektiv. Insgesamt tragen die Ergebnisse dazu bei, die Behandlung des Rektumkarzinoms älterer Patienten und ihre Wirkung besser zu verstehen.

#### **5.1.1 Therapiekonzepte**

In den letzten 20 Jahren wurden einige grundlegende Veränderungen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms vorgenommen. Die wichtigste Änderung betrifft die Etablierung der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie vor einer chirurgischen Tumoresektion. Diese Behandlung stellt eine wesentliche Alternative zu der bis dahin vorherrschenden primären Tumoresektion mit anschließender adjuvanter Strahlentherapie dar (Sauer et al., 2004).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Großteil der untersuchten deutschen Patienten einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurde. Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen, dass Patienten mit einem neoadjuvanten Behandlungskonzept ein 5-Jahres-Überleben von 40% aufweisen. Ein p-Wert von  $p < 0,01$  deutet darauf hin, dass das Überleben signifikant mit der Behandlung assoziiert ist. Gleichzeitig weist die Gruppe der adjuvant behandelten Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 50% auf. Es steht jedoch zu vermuten, dass dieses Ergebnis zufällig aufgrund einer sehr geringeren Patientenzahl von 8 Patienten (adjuvante Behandlung) im Vergleich zu 78 Patienten (neoadjuvante Behandlung) zustande kommt. Im Vergleich zu den 2016 vom RKI veröffentlichten Überlebensraten für Darmkrebs in 2013/2014 (absolutes 5-JÜ: Männer 51%, Frauen 52%; relatives 5-JÜ: Männer 62%, Frauen 63%) zeigen die in dieser Arbeit betrachteten Patienten (Erstdiagnose 2010-2012) eine höhere Sterblichkeit auf (Robert-Koch-Institut, 2016). Eine mögliche Erklärung ist, dass männliche Patienten in Sachsen-Anhalt die deutschlandweit höchste Mortalität für kolorektale Karzinome aufweisen (Robert-Koch-Institut, 2019). Außerdem werden das Kolon- und das Rektumkarzinom in der statistischen Auswertung gemeinsam betrachtet, wobei für die beiden Tumorentitäten nicht nur verschiedene

Therapiekonzepte empfohlen werden, sondern auch unterschiedliche Mortalitätsraten vorliegen. Insofern kann nicht unmittelbar nachvollzogen werden, wie hoch die Mortalität bei Patienten mit Rektumkarzinom in den Daten des RKI ausfällt. Ein dritte Erklärung besteht darin, dass sich ein Selektionsbias aus der alleinigen Rekrutierung von älteren Patienten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) ergibt. Patienten, die bereits sehr früh (T1- oder T2-Stadium) diagnostiziert und primär chirurgisch therapiert wurden, oder unter 70 Jahre alt sind, sind in dieser Untersuchung nicht eingeschlossen. Aber gerade diese Patienten weisen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein insgesamt höheres Überleben als die hier untersuchten älteren Patienten auf.

Das englische Kollektiv weist anteilig mehr Patienten mit einer primären Tumoroperation auf. Die englischen Patienten mit neoadjuvanter Behandlung (36,8%) weisen im Vergleich zum deutschen Kollektiv ein höheres 5-Jahres-Überleben auf (England: 5-JÜ 45%). Das 5-Jahres-Überleben aller untersuchten englischen Patienten beträgt hingegen 50%, weil hier die Patienten eingeschlossen sind, die primär operativ behandelt wurden und diese ein höheres Überleben aufweisen (vgl. Kapitel 3.2). Im Vergleich zu den Ergebnissen der Cancer Research Group von 2017 (5-JÜ: 58,6%) zeigt das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv jedoch eine höhere Sterblichkeit bzw. ein geringeres Gesamtüberleben auf (Cancer Research UK, 2017). Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist – ähnlich wie im deutschen Kollektiv – die Selektion älterer Patienten auch im englischen Datensatz.

Hinsichtlich der Änderung des Therapiekonzeptes während der Behandlung zeigt sich folgendes Bild: Sowohl in der deutschen als auch in der englischen Patientengruppe sind mindestens 10 Patienten eingeschlossen, die ihr ursprünglich geplantes Therapiekonzept nicht beenden konnten. Im Vergleich der geplanten und der durchgeführten Operationen (vgl. für das deutsche Kollektiv Abb. 10 und 11 und für das englische Kollektiv Abb. 24 und 25) zeigt sich, dass die Gruppe der tatsächlich operierten Patienten ein höheres Gesamtüberleben aufweist als die Gruppe der Patienten, bei denen eine Operation initial geplant war. Die Gründe für die Nichteinhaltung des Therapiekonzeptes sind, unter anderem, therapieassoziierte Nebenwirkungen, ein Tumorprogress während der Therapie, bestehende Komorbiditäten und die damit einhergehende reduzierte Leistungsfähigkeit sowie weitere persönliche Gründe gegen die geplante Therapie. Alle diese Faktoren können dazu beitragen, dass eine Abweichung vom ursprünglich festgelegten Therapiekonzept erfolgt. Dies führt dazu, dass die sogenannten „Dropouts“ in der Gruppe „OP durchgeführt“ (vgl. Abb. 10 und 11) nicht enthalten sind, so dass das Gesamtüberleben dieser Gruppe höher ausfällt.

Insgesamt kann daher argumentiert werden, dass die Arbeit die Ergebnisse der jüngeren Forschung unterstützt, nach denen die neoadjuvante Behandlung des Rektumkarzinoms als überlegen gegenüber der adjuvanten Therapie eingestuft wird. Dies gilt vor allem im Hinblick auf die lokoregionäre Rezidivrate sowie das krebsfreie Überleben (Häfner & Debus, 2016). Diese positiven Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie zeigen sich auch in den Langzeitstudien mit einem Follow-Up von über 10 Jahren (van Gijn et al., 2011; Sauer et al., 2012). Die wenigen verfügbaren Studien zum älteren Patienten (> 70 Jahre) und sehr alten Patienten (> 80 Jahre) weisen ebenfalls auf Vorteile der neoadjuvanten Radio(Chemo)Therapie hin (Cai et al., 2013; Bhangu et al., 2014).

### **5.1.2 Patientenalter und Komorbiditäten**

Das Alter ist ein wichtiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben für Patienten mit einem Rektumkarzinom. Im englischen Kollektiv ist ein solcher statistisch signifikanter Zusammenhang feststellbar (vgl. Abb. 20,  $p = 0,02739$ ). In der deutschen Patientengruppe ist ein erhöhtes Alter hingegen kein Prognosefaktor für ein geringeres Überleben (vgl. Abb. 4,  $p = 0,10222$ ). Dieses Ergebnis unterscheidet sich somit von anderen Studien, die für ein höheres Patientenalter (> 80 Jahre) ein geringeres Gesamtüberleben nachweisen können. Eine mögliche Erklärung könnte ein Selektionsbias sein, welcher „körperlich unfitte“ Patienten bereits vor Beginn einer monatelangen neoadjuvanten Tumorbehandlung ausschließt. Im Vergleich zu Studien über ältere Patienten mit Rektumkarzinom lässt sich im hier untersuchten deutschen und englischen Kollektiv ein ähnlich hohes Gesamtüberleben feststellen (3-JÜ Shanghai: 48,1%, 3-JÜ Deutschland: 55%, 3-JÜ UK: 50%) (Cai et al., 2013).

Erwartungsgemäß ist das Gesamtüberleben der deutschen Patientengruppe mit neoadjuvanter Behandlung im Vergleich zu vielen Studien mit Patienten aller Altersgruppen niedriger (Folkesson et al., 2005; Ngan et al., 2012), da in der hier vorliegenden Untersuchung nur ältere Patienten betrachtet wurden. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in der vorliegenden Arbeit jedoch besser als bei Sebag-Montefiore et al. (2009), deren multizentrische Studie aller Altersgruppen in vier Ländern bei neoadjuvanter Therapie ein geringeres Gesamtüberleben dokumentiert (3-JÜ: 51,5% vs. 58% neoadjuvant im deutschen Kollektiv). Allerdings war hier auch die Fallzahl mit 1350 Patienten um ein Vielfaches höher als in der vorliegenden Arbeit.

Wie bereits in Punkt 5.1.1 beschreiben, konnten einige Patienten das initial festgelegte Therapiekonzept nicht wie geplant vollenden. Daher stellt sich die Frage, ob auch das Alter ein Grund für ein Abweichen vom festgelegten Therapiekonzept sein könnte. Therapiewechsel oder Therapieabbrüche zeigten sich im deutschen Patientenkollektiv sowohl bei relativ jungen als auch bei sehr alten Patienten (Range: 70 bis 88 Jahre, Mittelwert 77,1 Jahre). Im Durchschnitt

waren die Therapieabbrecher nur wenig älter als der Durchschnitt der im Kollektiv betrachteten Patienten, so dass sich keine eindeutige Kausalität zwischen einem höheren Alter und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch feststellen lässt. Dieses Ergebnis widerspricht jedoch den Resultaten in einigen anderen Studien, die diesen Zusammenhang genauer untersucht haben. So zeigen die Ergebnisse von Schiphorst et al. (2014), dass beim älteren Patienten von den empfohlenen Therapiekonzepten der Leitlinien häufiger abgewichen wird als bei jüngeren Patienten. Fietkau et al. (2007) fanden bei einer Untersuchung von 788 Patienten heraus, dass die erfolgreiche Durchführung der geplanten Strahlentherapie im signifikanten Zusammenhang mit der reduzierten lokoregionären Rezidivrate steht.

Unabhängig davon würden ältere und sehr alte Patienten von noch spezifischeren Empfehlungen in den Leitlinien profitieren, um einem möglichen Therapieabbruch oder Therapiewechsel vorzubeugen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Empfehlungen für ältere Patienten von denen für jüngere Patienten abweichen. Altersspezifische Therapieempfehlungen sind auch von allgemeinem Interesse, weil sie die Unsicherheit im klinischen Alltag verringern und die Compliance der Patienten erhöhen können. In der vorliegenden Untersuchung etwa hätten ca. 15% der Patienten, deren initial festgelegtes Therapiekonzept geändert wurde, von einer altersspezifischen Therapieempfehlung möglicherweise profitieren können. Insgesamt ist die Datenlage zu Therapieabbrüchen bei Tumorpatienten jedoch sehr schwach, so dass die Untersuchung dieses Sachverhaltes weiterer Studien bedarf.

Schließlich sind auch Komorbiditäten ein wichtiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. In der vorliegenden Untersuchung konnte der Charlson Comorbidity Index (CCI) bei fast allen Patienten ermittelt werden. Sowohl im deutschen als auch im englischen Kollektiv ist der CCI ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patienten bei multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms. So ist das 5-Jahres-Überleben im deutschen und englischen Kollektiv bei Patienten mit wenigen Komorbiditäten (0 bis 3 Komorbiditäten) circa 20% höher als bei Patienten mit vier oder mehr Komorbiditäten ( $p = 0,01941$ ). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei Wu et al. (2015). Diese lassen vermuten, dass viele Nebenerkrankungen die Frühsymptome des Tumors verdecken können, so dass es zu einer späteren Erstdiagnose und zu einer schlechteren Prognose kommen kann. Wie Ouellette et al. (2004) zeigen, können viele Komorbiditäten auch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und weitere posttherapeutische Komplikationen zur Folge haben. Da in dieser Arbeit die stationäre Liegezeit von Patienten nicht erfasst wurde, können hierzu keine Aussagen getroffen werden. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs sollte Gegenstand künftiger Forschung sein.

### **5.1.3 Nebenwirkungen**

In dieser Arbeit ist eine höhere Anzahl an Toxizitäten unter der Therapie nicht mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert (vgl. Abb. 16). Die häufigsten Irritationen und Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art (Diarrhoen, Kolitis), da oftmals neben dem zu bestrahlenden Gewebe auch nicht befallene Darmabschnitte im Bestrahlungsgebiet liegen. Die wenigen, sehr alten Patienten > 90 Jahre (n = 2) in dieser Studie wiesen mit null bis eine Toxizität ein prognostisch positives Komorbiditätsprofil auf und wurden wahrscheinlich aufgrund ihrer körperlichen Fitness für die Behandlung zugelassen.

Dieses Ergebnis ist in der Literatur so bisher nicht dokumentiert. Vielmehr zeigen die wenigen verfügbaren Studien unterschiedliche und von dieser Arbeit abweichende Resultate.

Einerseits zeigte sich in der Arbeit von Birgisson et al. (2005), dass akute und subakute Nebenwirkungen vermehrt auftraten, wenn eine hohe Strahlengesamtdosis verabreicht wurde. Außerdem wurden die posttherapeutischen Krankenhausaufenthalte im Rahmen von Spätfolgen der Therapie betrachtet. So vermuteten die Autoren, dass viele Nebenwirkungen den Krankenhausaufenthalt verlängern und im schlimmsten Fall zum Therapieabbruch führen können.

Andererseits stellte die Arbeitsgruppe von Wolff et al. (2010) erstmalig einen positiven Zusammenhang zwischen Akutkomplikationen und einer besseren Remission nach präoperativer Radiochemotherapie fest. Als Ursache vermutet die Arbeitsgruppe, die das histologisch nachweisbare Ansprechen des Tumorgewebes von 120 Patienten untersuchte, dass akute Organnebenwirkungen sogar ein Anzeichen für ein frühes, prognoseverbesserndes Ansprechen des Tumorgewebes auf die Therapie sein können.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage laden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu weiterer, vertiefender Forschung ein, um genauer zu bestimmen, wie die Akuttoxizitäten auf die Therapie und das Gesamtüberleben wirken.

### **5.1.4 Vergleichskollektiv Deutschland-England**

Im Vergleich der beiden länderspezifischen Subgruppen fällt auf, dass das Gesamtüberleben der englischen Patienten höher ist als das der deutschen Patientengruppe (5-JÜ: 50% vs. 40%). Dieses Ergebnis lässt sich durch eine andere Selektion der englischen Patientengruppe erklären. Da die Daten aus einer chirurgischen Klinik stammen, wurden vor allem Patienten in einem verhältnismäßig gutem körperlichen Zustand analysiert, die die Voraussetzungen für eine Operation mit kurativer Intention erfüllen. Im Unterschied zum deutschen Kollektiv gibt es in

der englischen Patientengruppe außerdem keine Patienten mit einem initial palliativen Behandlungskonzept.

Im Vergleich beider Länder-Subgruppen sind die meisten p-Werte nicht signifikant. Ein nicht signifikanter p-Wert deutet hier allerdings darauf hin, dass die Vergleichbarkeit der beiden Ländergruppen innerhalb des Vergleichskollektivs gewährleistet ist. Unterschiede, die dennoch auftreten (Median, Ranges, etc.), haben daher eine besonders hohe Aussagekraft.

Im Hinblick auf das konzeptbezogene Überleben zeigt sich in Abbildung 33, dass sowohl die neoadjuvante Langzeitbestrahlung als auch die primäre Operation für geeignete Patienten die Therapiekonzepte mit dem besten Überleben darstellen. Ein statistischer Trend von  $p = 0,08076$  unterstützt diese Hypothese. Betrachtet man die von 2010 bis 2012 vorhandenen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (Schmiegel et al., 2008) und der englischen NICE Guideline (National Institute of Clinical Excellence, 2011), so finden sich ebendiese Therapiekonzepte in den Empfehlungen wieder. Explizit wurde die neoadjuvante Behandlung in Deutschland ab den TNM-Stadien uT3/4 oder uN+ empfohlen. Auch in Großbritannien sollte eine präoperative Bestrahlung bei „low-risk“-Patienten (cT1-cT3a und N0-Status) nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Die neoadjuvante Langzeitbestrahlung (LCRT) erwies sich im Vergleich zur neoadjuvanten Kurzzeitbestrahlung (SCRT) im Vergleichskollektiv als überlegen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den Resultaten von Ngan et al. (2012). In einer Untersuchung von 326 Patienten, die zufällig einer SCRT oder LCRT zugeordnet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben oder im Auftreten von Spätfolgen der beiden Bestrahlungskonzepte festgestellt werden.

## **5.2 Limitationen der Untersuchung**

Die vorliegende Arbeit weist auch einige Grenzen auf. Die Dokumentation dieser Limitationen ist wichtig, um die Aussagekraft der Untersuchung und der erzielten Ergebnisse einzuordnen.

### **5.2.1 Datenerhebung**

Bei der Datenerhebung traten Besonderheiten auf, die zu einigen Lücken im Datensatz geführt haben. Bei der Erhebung der Patientendaten in Halle konnten zum Beispiel nur die subjektiven Notizen der Mitarbeiter für die Erfassung von Nebenwirkungen der Therapie herangezogen werden. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an therapiebedingten Nebenwirkungen und dem Überleben gefunden werden konnte. Bei den englischen Daten zeigten sich vor allem Lücken bei der stationären

Dokumentation, so dass hier beispielsweise keine Informationen zu Nebenwirkungen erfasst werden konnten. Eine weitere Schwierigkeit stellte die unvollständige Digitalisierung der Daten und die Streuung diverser Informationen über mehrere Datenerfassungssysteme dar. Für das englische Kollektiv war die Datenlage generell limitiert. So konnten etwa für viele Patienten keine Informationen zum posttherapeutischen Verlauf erfasst werden.

Wie bereits mehrfach erwähnt, stammen beide Patientenkollektive aus unterschiedlichen Kliniken. Daraus ergibt sich eine je unterschiedliche Selektion von Patienten, welche den Vergleich beider Patientenkollektive erschwert. So wurden etwa an der chirurgischen Klinik in Bristol, England, nur solche Patienten mit Rektumkarzinom untersucht, die generell für eine Operation in Frage kommen, weil nur diese Patienten in dieser Klinik behandelt wurden. Patienten hingegen, die palliativ oder adjuvant mit einer Radio(Chemo)Therapie behandelt wurden, konnten hier nicht erfasst werden. Aus diesem Selektionsunterschied lässt sich die begründete Vermutung ableiten, dass es sich bei den in England erfassten Patienten generell um körperlich robustere Patienten handelt. Außerdem ist davon auszugehen, dass es sich um kleinere oder gut resektable Tumore handelt. Dieser Umstand könnte etwa erklären, warum das englische Patientenkollektiv ein höheres Gesamtüberleben aufweist als das deutsche Patientenkollektiv.

### **5.2.2 Qualität der Daten und Ergebnisse**

Insgesamt weist die Arbeit ein verhältnismäßig hohe Anzahl an Patienten auf (98 deutsche und 57 englische Patienten). Die diversen Subgruppen – selektiert nach Therapieformen, T-Stadien (v.a. T1 und T2), usw. – enthalten allerdings teilweise nur wenige Patienten, was die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflusst. Ein strukturell ähnliches Problem ergab sich bei der Erstellung des Vergleichskollektivs. Hier wurden Patienten nach bestimmten Kriterien selektiert, um trotz der vorliegenden Unterschiede die beiden nationalen Patientengruppen miteinander vergleichen zu können. Insgesamt wurden 85 deutsche Patienten und 24 englische Patienten in diese Vergleichsgruppe eingeschlossen. Dieser große Unterschied zwischen den Sub-Vergleichskollektiven muss berücksichtigt werden, wenn man die Ergebnisse interpretiert, schließlich handelt es sich bei der englischen Subgruppe um eine deutlich kleinere Stichprobe.

Aus der jüngeren Forschung zu statistischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Aussagekraft von Ergebnissen kleiner Gruppen selbst bei statistischer Signifikanz von  $p < 0,05$  begrenzt ist, weil Erwartungseffekte – bei Datenbeschaffung, Datenanalyse und Datenaufbereitung – die Wahrscheinlichkeit stark erhöhen können, falsch-positive Ergebnisse zu erzielen (Simmons et al., 2011; Gelman and Loken, 2013). Diese Einschränkung gilt auch für diese Arbeit. So lässt beispielsweise die geringe Gruppenstärke bei der Verteilung von T-Stadien (T1 und T2 in eine

Gruppe zusammengefasst, vgl. etwa Abbildung 5) keine präzise Aussagen zum Gesamtüberleben sehr kleiner Patientengruppen zu. Einige Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind daher – insofern es sich um kleine Gruppen handelt – vor allem als Trendaussagen zu einzustufen und vor dem Hintergrund der Gesamtpopulation des jeweiligen Landes zu interpretieren.

### **5.2.3 Leitlinien**

Für den Vergleich der internationalen Leitlinien wurde jeweils die aktuellste Version der Leitlinien (Stand Mai 2020) gewählt, um die neuesten Empfehlungen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms zu erfassen und zu vergleichen. Allerdings muss beachtet werden, dass zur Behandlungszeit der im Datensatz eingeschlossenen Patienten (2010-2012) noch frühere Leitlinienversionen aktuell waren. Für das deutsche Kollektiv stellte im betrachteten Behandlungszeitraum etwa die S3-Leitlinie von 2008 (aktualisierte Version von 2007) die damals aktuelle Therapieempfehlung dar. Für das englische Kollektiv wurden im Zeitraum von 2010 bis 2012 Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften, sowie ab 2011 die NICE Leitlinie von 2011 verwendet. Während der Datenerhebung in England berichteten die dort behandelnden Ärzte von regionalen Unterschieden in der Behandlung von Krebspatienten, insbesondere vor 2011. Die im Leitlinienvergleich (vgl. Anhang A) abgebildete Leitlinie der London Cancer Association entstand erst 2014 als Zusammenführung der verschiedenen bis dahin verwendeten Leitlinien und Behandlungsempfehlungen. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien sind somit nur in den Grenzen auf die in der Untersuchung betrachteten Patienten und deren Behandlung anwendbar.

## **6. Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit hat die multimodale Tumorthherapie und das Überleben von älteren Patienten über 70 Jahre mit histologisch gesichertem Rektumkarzinom untersucht. Es wurden Patienten aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale), sowie Patienten der kolorektal-chirurgischen Abteilung des Bristol Royal Infirmary in Bristol, England, in die Arbeit eingeschlossen. Diese Untersuchung ist wichtig, weil sich die Therapie des Rektumkarzinoms in den letzten Jahren um viele Optionen erweitert hat. Neben der chirurgischen Intervention sind mittlerweile auch die Strahlen- und Chemotherapie fester Bestandteil der Behandlung und bilden im Zusammenspiel ein multimodales Therapiekonzept. Andererseits werden die behandelten Patienten immer älter. Diese Gruppe ist jedoch in der aktuellen Forschung zur multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms nach wie vor unterrepräsentiert. Insofern galt es, die verschiedenen Therapieformen an der Gruppe älterer Patienten in einer multizentrischen Untersuchung genauer zu analysieren, auch und gerade im Hinblick auf das Überleben.



## 6.1 Beantwortung der Fragen der Arbeit

Konkret wurden in dieser Arbeit vier Fragen zur multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten untersucht. Diese Fragen werden nun im Einzelnen abschließend kurz beantwortet.

1. Welche Therapiekonzepte werden bei der Behandlung in der klinischen Praxis angewendet und wie wirken sich diese auf das Überleben der Patienten aus?

Bei der Behandlung des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten kommen folgende Therapien zum Einsatz: die neoadjuvante Radio(chemo)therapie, die adjuvante Radio(chemo)therapie, die alleinige Operation oder die alleinige Radiatio. Im Vergleich zu den vorhandenen Überlebens- und Mortalitätsdaten von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom weist das in dieser Arbeit untersuchte deutsche Kollektiv ein schlechteres Überleben auf. Dies erklärt sich dadurch, dass hier ausschließlich ältere Patienten über 70 Jahre untersucht wurden. Die Therapiekonzepte sind zudem mit einem unterschiedlichen Überleben assoziiert. So weist das Patientenkollektiv mit adjuvanter Bestrahlung nach Operation ein höheres 5-Jahresüberleben auf als die Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten. Dieser Effekt kann auf eine geringe Patientenzahl zurückgeführt werden. Insgesamt spricht die Studienlage dafür, dass ein neoadjuvantes Therapiekonzept mit einem höheren Gesamtüberleben und einer niedrigeren lokoregionären Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Im englischen Patientenkollektiv haben die neoadjuvante und die primäre Operation vergleichbare Überlebensdaten gezeigt. Hier zeigt sich der Selektionseffekt der englischen Patientengruppe aus einer chirurgischen Klinik.

2. Welche Rolle spielen Patientenalter und Komorbiditäten im Verlauf der Therapie und für das Gesamtüberleben?

Im deutschen Kollektiv weisen ältere Patienten ein nahezu identisches Gesamtüberleben auf wie jüngere Patienten. Im englischen Kollektiv hingegen zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Gesamtüberleben bei den älteren Patienten. Die Ergebnisse des deutschen Kollektiv weichen von der Studienlage ab. Außerdem konnte bei der Betrachtung der Therapieabbrüche kein altersspezifischer Trend festgestellt werden. Beide Aspekte geben Anlass zu weiterer Forschung.

In dieser Arbeit wurde der Charlson Comorbidity Index für die Betrachtung der Komorbiditäten angewendet. Dieser Index gibt nach Erfassung der bekannten Vorerkrankungen eine Schätzung zum 10-Jahresüberleben ab. In allen betrachteten Kollektiven zeigte sich ein statistisch

signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl an Vorerkrankungen und einem niedrigeren Gesamtüberleben. Folglich ist zu empfehlen, insbesondere ältere und sehr alte Patienten genauestens auf ihr Vorerkrankungsprofil zu testen, um die Erfolgschancen der Therapie besser prognostizieren zu können.

### 3. Welche Nebenwirkungen treten unter der Therapie auf?

Folgende Nebenwirkungen wurden in dieser Arbeit betrachtet: gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Enterokolitis), Strahlendermatitis, Anämie und eine strahleninduzierte Zystitis. Bei fast allen Patienten des deutschen Kollektivs konnte die Anzahl der verschiedenen Toxizitäten mittels Nebenwirkungenkatalog CTCAE vs3.0 erfasst werden. Hierbei zeigte sich, dass eine hohe Anzahl an akuten Nebenwirkungen kein geringeres Gesamtüberleben von Patienten zur Folge hat. Dieses Resultat unterscheidet sich von der Studienlage und gibt daher Anlass für weitere Forschung.

### 4. Welche Unterschiede zeigen sich hinsichtlich Therapie und Ergebnis beim Vergleich zwischen dem deutschen und englischen Patientenkollektiv? Wie lassen sich diese erklären und welche Empfehlungen können daraus für Therapeuten und Patienten abgeleitet werden?

Das englische Patientenkollektiv weist ein höheres Gesamtüberleben auf als das deutsche, wobei hier vor allem der vielfach diskutierte Selektionsbias eine entscheidende Rolle spielt. Innerhalb des englischen Kollektivs fällt auf, dass die neoadjuvante Radio(chemo)therapie und die primäre Operation nahezu identische Ergebnisse für das Gesamtüberleben aufweisen. Vergleicht man Deutschland und England, so zeigt sich, dass bei gleicher Behandlungsstrategie auch ein ähnliches Gesamtüberleben erzielt werden kann.

Der Vergleich international anerkannter und angewandter Leitlinien zeigt sich ein internationaler Konsens über die Behandlung des Rektumkarzinoms. Vor allem die hohe Evidenz der Leitlinien gibt Anlass, eine leitliniengerechte Behandlung dringend zu empfehlen. Zusätzlich lässt sich auf Basis der vorliegenden Arbeit anregen, weitere altersspezifische Empfehlungen in die Leitlinien aufzunehmen. Davon können Patienten und Ärzte profitieren – bei Diagnostik, Therapieentscheidung und Nachsorge.

## 6.2 Ausblick

Seit mehr als zweihundert Jahren steigen die Lebenserwartung, der Wohlstand und das Wohlergehen der Bevölkerung exponentiell an (Pinker, 2018). Der Fortschritt sorgt gleichzeitig

dafür, dass Patienten mittlerweile so alt werden, dass viele Krankheiten durch jahrelange Akkumulation von Mutationen entstehen können (Rozhok und DeGregori, 2016). Dies trifft auch auf den Darmkrebs zu, der erst seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts von Patienten aktiv als Krankheit „erlebt“ wird. Zwar waren tumoröse Erkrankungen wie Brustkrebs bereits im antiken Ägypten bekannt (2500 v. Chr.), jedoch wurden diese stets nur als „Oberflächen-Wucherungen“ erkannt und radikal chirurgisch mit schlechter Prognose behandelt (David und Zimmerman, 2010). Noch bis vor 120 Jahren endete eine Tumorerkrankung des Darms für Patienten fast immer tödlich (Galler et al., 2011).

So schrieb Theodor Storm (Storm, 1978) im Jahr 1884 in seinem Gedicht „Beginn des Endes“, vier Jahre bevor er an einem Magentumor verstarb:

*Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz, Nur ein Gefühl, empfunden eben;  
Und dennoch spricht es stets darein, Und dennoch stört es dich zu leben.  
Wenn du es andern klagen willst, So kannst du's nicht in Worte fassen.  
Du sagst dir selber: »Es ist nichts!« Und dennoch will es dich nicht lassen.  
So seltsam fremd wird dir die Welt, Und leis verläßt dich alles Hoffen, Bist du es endlich,  
endlich weißt, Daß dich des Todes Pfeil getroffen.*

Seither ist viel passiert. Mit einem genaueren Verständnis der Krebsgenese, der Einführung moderner und sicherer Narkosemöglichkeiten sowie neuen Operationstechniken konnte die Prognose für Krebspatienten deutlich verbessert werden. Mit den heute zusätzlich verfügbaren Therapieoptionen (Immuntherapie, Radiochemotherapie, radiooperative Metastasenentfernung, usw.) sind mittlerweile sogar über zwei Drittel der Darmkrebskrankungen heilbar. Nun bringt das fortschreitende Älterwerden der Bevölkerung weitere Herausforderungen. Diese Herausforderungen gilt es, mit Innovation und evidenzbasierter Medizin zu begegnen. Die vorliegende Arbeit leistet hierzu einen Beitrag.

## Literaturverzeichnis

- Allison JE (2010) Colorectal cancer screening guidelines: the importance of evidence and transparency. *Gastroenterology*. 138.5:1648-1652.
- Artac M, Korkmaz L, El-Rayes B, Philip PA (2016) An update on the multimodality of localized rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 108:23-32.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J, UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators (2010) Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 375(9726):1624-1633.
- Bhangu A, Ali SM, Cunningham D, Brown G, Tekkis P (2013) Comparison of long-term survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 15(2):156-163.
- Bhangu A, Kiran RP, Audisio R, Tekkis P (2014) Survival outcome of operated and non-operated elderly patients with rectal cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Eur J Surg Oncol*. 40(11):1510-1516.
- Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B (2005) Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 23(34):8697-8705.
- Birkner BR (2003) Evidence-based prevention of colorectal carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr*. 128(49):2598-2603.
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleccek B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016) Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany: An Analysis of Time Trends in the First Ten Years After the Introduction of Screening Colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int*. 113(7):101-106.
- Cai X, Wu H, Peng J, Zhu J, Cai S, Cai G, Zhang Z (2013) Tolerability and outcomes of radiotherapy or chemoradiotherapy for rectal cancer in elderly patients aged 70 years and older. *Radiat Oncol*. 8(1):86-91.
- Cancer Research UK (2017), <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer#heading=Two>, Abgerufen im Februar 2020.
- Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE (2005) Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 293(2):172-182.
- David AR, Zimmerman MR (2010) Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nat Rev Cancer* 10:728–733.
- Deckx L, Van Abbema DL, Van Den Akker M, Van Den Broeke C, Van Driel M, Bulens P, Tjan-Heijnen VCG, Kenis C, de Jonge ET, Houben B, Buntinx F (2015) A cohort study on the evolution of psychosocial problems in older patients with breast or colorectal cancer: comparison with younger cancer patients and older primary care patients without cancer. *BMC Geriatr*. 15(1):79-91.
- Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E, Karstens J, Ewald H, Christen N, Jagoditsch M, Martus P, Sauer R, German Rectal Cancer Study Group (2007) Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 67(4):1008-1019.
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005) Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 23(24):5644-5650.

- Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP (2011) Rectal cancer surgery: a brief history. *Surg Oncol.* 20(4):223-230.
- Gelman A, Loken E (2013) The garden of forking paths: Why multiple comparisons can be a problem, even when there is no “fishing expedition” or “p-hacking” and the research hypothesis was posited ahead of time. Department of Statistics, Columbia University, [http://www.stat.columbia.edu/~gelman/research/unpublished/p\\_hacking.pdf](http://www.stat.columbia.edu/~gelman/research/unpublished/p_hacking.pdf), abgerufen im Januar 2020.
- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Rectal cancer (2017) ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(4):22-40.
- Gonzalez-Saenz de Tejada M, Bilbao A, Baré M, Briones E, Sarasqueta C, Quintana JM, Escobar A, CARESS-CCR Group (2017) Association between social support, functional status, and change in health-related quality of life and changes in anxiety and depression in colorectal cancer patients. *Psychooncology.* 26(9):1263-1269.
- Häfner MF, Debus J (2016) Radiotherapy for colorectal cancer: current standards and future perspectives. *Visc med.* 32(3):172-177.
- Hagggar FA, Boushey RP (2009) Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 22(4):191-197.
- Hagn S. 2014. Vergleich verschiedener Komorbiditäts-Scores in Routinedaten der stationären Versorgung [Dissertation]. München: Ludwig-Maximillan-Universität München.
- Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houterman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coebergh JWW (2007) Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer.* 43(15):2179-2193.
- Kanters AE, Morris AM, Abrahamse PH, Mody L, Suwanabol PA (2018) The Effect of Peer Support on Colorectal Cancer Patients’ Adherence to Guideline-Concordant Multidisciplinary Care. *Dis Colon Rectum.* 61(7):817-823.
- Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H (2014) Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 20(45):16964-16975.
- Kurtz JE, Heitz D, Serra S, Brigand C, Juif V, Podelski V, Meyer P, Litique V, Bergerat JP, Rohr S, Dufour P (2010) Adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. A retrospective analysis of the implementation of tumor board recommendations in a single institution. *Crit Rev Oncol Hematol.* 74(3):211-217.
- Law WL, Chu KW (2004) Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.* 240(2):260-268.
- LCA Colorectal Cancer (2014) LCA Colorectal Cancer Clinical Guidelines, im Internet: [http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/83350/lca\\_colorectalclinicalguidelines2014.pdf](http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/83350/lca_colorectalclinicalguidelines2014.pdf), abgerufen im Januar 2020.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, im Internet: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom), abgerufen im Januar 2020.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, im Internet: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>, abgerufen im April 2020.
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H, GEKID Cancer Survival Working Group (2012) Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer.* 106(11):1875-1880.

- Montroni I, Ugolini G, Saur NM, Spinelli A, Rostoft S, Millan M, Wolthuis A, Daniels IR, Hompes R, Penna M, Fürst A, Papamichael D, Desai AM, Cascinu S, Gérard JP, Sun Myint A, Lemmens VEPP, Berho M, Lawler M, De Liguori Carino N, Potenti F, Nanni O, Altini M, Beets G, Rutten H, Winchester D, Wexner SD, Audisio RA (2018) Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. *Eur J Surg Oncol.* 44(11):1685-1702.
- Morris EJA, Finan PJ, Spencer K, Geh I, Crellin A, Quirke P, Thomas JD, Lawton S, Adams R, Sebag-Montefiore D (2016) Wide variation in the use of radiotherapy in the management of surgically treated rectal cancer across the English National Health Service. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 28(8):522-531.
- NCCN Older Adult Oncology (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Older Adult Oncology, Version 1.2020 — February 7, 2020, im Internet: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf), abgerufen im April 2020.
- NCCN Rectal Cancer (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Rectal Cancer Version 3.2020 — May 6, 2020, im Internet: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), abgerufen im Mai 2020.
- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalberg J, Mackay J (2012) Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 30(31):3827-33.
- National Institute of Clinical Excellence (2011) Colorectal Cancer: diagnosis and management. vsCG13, im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG131>, abgerufen im Mai 2020.
- Nowossadeck E, Haberland J, Kraywinkel K (2014) Die künftige Entwicklung der Erkrankungszahlen von Darmkrebs und Lungenkrebs. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 57:103-110.
- Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM (2004) Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 8(8):1061-1067.
- Ott JJ, Ullrich A, Miller AB (2009) The importance of early symptom recognition in the context of early detection and cancer survival. *Eur J Cancer.* 45(16):2743-2748.
- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel Jr EL (2004) Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 291(20):2441-2447.
- Pinker S: Enlightenment now. The case for reason, science, humanism, and progress. 1. Aufl. Penguin, New York, 2018, S. 53-96.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D (1999) Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol.* 17(8):2412-2418.
- Reese JB, Lepore SJ, Handorf EA, Haythornthwaite JA (2017) Emotional approach coping and depressive symptoms in colorectal cancer patients: The role of the intimate relationship. *J Psychosoc Oncol.* 35(5):578-596.
- Robert-Koch-Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2017, im Internet: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c18\\_c21\\_darm.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c18_c21_darm.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen im Januar 2020.

- Robert-Koch-Institut (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019, im Internet:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen im Januar 2020.
- Rödel C, Hofheinz R, Liersch T (2012) Rectal cancer: state of the art in 2012. *Curr Opin Oncol.* 24(4):441-447.
- Rozhok AI, DeGregori J (2016) The evolution of lifespan and age-dependent cancer risk. *Trends Cancer.* 2(10):552-560.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JM, Haynes RB, Richardson WS (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 312:71-72.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, German Rectal Cancer Study Group (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 351(17):1731-1740.
- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R, German Rectal Cancer Group (2003) Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 5(5):406-415.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 30(16):1926-1933.
- Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, Hamaker ME (2014) Age-related guideline adherence and outcome in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 57(8):967-975.
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C (2008) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol.* 46(08):799-840.
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A (2012) ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 23(10):2479-2516.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Sun Myint A, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 373(9666):811-820.
- Shah S, Arora S, Atkin G, Glynne-Jones R, Mathur P, Darzi A, Sevdalis N (2014) Decision-making in colorectal cancer tumor board meetings: results of a prospective observational assessment. *Surg Endosc.* 28(10):2783-2788.
- Shahir MA, Lemmens VEPP, Van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Martijn H, Janssen-Heijnen MLG (2006) Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study. *Eur J Cancer.* 42(17):3015-3021.

- Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U (2011) False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci.* 22(11):1359-1366.
- Starker A, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K (2017) Inanspruchnahme der Darmspiegelung in Deutschland. *JoHM* 2(4):81–87. Im Internet: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/2904/22s1e1tx0Baw.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen im Januar 2020.
- Storm T: *Sämtliche Werke in vier Bänden. 4. Auflage.* Peter Goldammer, Berlin und Weimar, 1978, S. 184-185.
- Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW (2009) Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 96(5):462-472.
- Torpy JM, Lynn C, Glass RM (2006) Evidence-based medicine. *JAMA.* 296(9):1192-1192.
- Treder M, Janssen S, Holländer NH, Schild SE, Rades D (2018) Role of Neoadjuvant Radiochemotherapy for the Treatment of High Rectal Cancer. *Anticancer Res.* 38(9):5371-5377.
- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EMK, Putter H, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJH, Dutch Colorectal Cancer Group (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 12(6):575-582.
- Vermeer NC, Claassen YH, Derks MG, Iversen LH, van Eycken E, Guren MG, Mroczkowski P, Martling A, Johansson R, Vandendael T, Wibe A, Moller B, Lippert H, Portielje JEA, Liefers GJ, Peeters KCMJ, van de Velde CJH, Bastiaannet E (2018) Treatment and Survival of Patients with Colon Cancer Aged 80 Years and Older: A EURECCA International Comparison. *Oncologist.* 23(8):982-990.
- Weiß C: *Basiswissen medizinische Statistik. 6. Aufl.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013, S. 43-44; S. 68-71; S. 190-196.
- Wittekind C, Oberschmid B (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Pathologie* 31.5:333-334, 336-338.
- Wolff HA, Gaedcke J, Jung K, Hermann RM, Rothe H, Schirmer M, Liersch T, Herrmann MKA, Hennies S, Rave-Fränk M, Hess CF, Christiansen H (2010) High-grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathologic tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 186(1):30-35.
- Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Yu CH, Lee CC (2015) Age-adjusted Charlson comorbidity index scores as predictor of survival in colorectal cancer patients who underwent surgical resection and chemoradiation. *Medicine (Baltimore).* 94(2):1-6.
- Zhang BING, Fattah ASMA, Nakama H (2000) Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening. *Hepatogastroenterology.* 47(32):414-418.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr.* 132(01):36-38.



## **Thesen der Dissertation**

1. Bei der Behandlung des Rektumkarzinoms beim älteren Patienten kommen folgende Therapien in den beiden untersuchten Kollektiven (deutsch, englisch) zum Einsatz: die neoadjuvante Radio(chemo)therapie, die adjuvante Radio(chemo)therapie, die alleinige Operation oder die alleinige Radiatio.
2. Die Therapiekonzepte sind mit einem unterschiedlichen Überleben assoziiert. Im deutschen Kollektiv weist das Patientenkollektiv mit adjuvanter Bestrahlung – entgegen der Studienlage – ein höheres 5-Jahresüberleben auf als die Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten. Im englischen Kollektiv weisen die neoadjuvante und die primäre Operation vergleichbare Überlebensdaten auf.
3. Im deutschen Kollektiv haben ältere Patienten ein ähnliches Gesamtüberleben wie jüngere Patienten. Im englischen Kollektiv hingegen zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Gesamtüberleben bei älteren Patienten.
4. Im deutschen und im englischen Kollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl an Vorerkrankungen (erfasst mittels Charlson Comorbidity Index) und einem niedrigeren Gesamtüberleben.
5. Folgende Nebenwirkungen wurden in dieser Arbeit betrachtet: gastrointestinale Störungen (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Enterokolitis), Strahlendermatitis, Anämie und eine strahleninduzierte Zystitis. Eine hohe Zahl akuter Nebenwirkungen hat kein geringeres Gesamtüberleben von Patienten zur Folge.
6. Das englische Patientenkollektiv weist ein höheres Gesamtüberleben auf als das deutsche, wobei hier die Selektion der Daten aus unterschiedlichen Kliniken eine entscheidende Rolle spielt.
7. Die hohe Evidenz der international führenden Leitlinien gibt Anlass, eine leitliniengerechten Behandlung dringend zu empfehlen. Auf Basis der vorliegenden Arbeit wird angeregt, weitere altersspezifische Empfehlungen in die Leitlinien aufzunehmen.

## Anhang A: Internationale Leitlinien im Vergleich (Deutschland, USA, UK, Europa)

	Deutschland: S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)	USA: NCCN Guideline (NCCN Rectal Cancer, 2020)	UK: LCA <sup>9</sup> (LCA Colorectal Cancer, 2014) implementing NICE Aug. 2011	Europa: ESMO Clinical Practice Guideline (Glynne-Jones et al., 2017)
<b>1. Allgemeines</b>				
Klassifikation	UICC	UICC/AJCC	Dukes	UICC
Anatomische Definition des Rektums	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anokutanlinie dient als distaler Messpunkt</li> <li>mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt</li> <li>Einteilung in oberes (12 - 16 cm), mittleres Rektumdr Drittel (6 - &lt;12 cm) und unteres Rektumdr Drittel (&lt; 6 cm) (S.105)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oberes (über anteriorer peritonealer Reflektion)</li> <li>mittleres (bei der ant. Peritonealer Reflektion)</li> <li>unteres (unter anteriorer peritonealer Reflektion)</li> <li>Deutsche S3-Leitlinie, S.106: in den USA wird das Rektum von der Linea anocutanea bis 12cm gemessen. Begründet wird dies mit der deutlich höheren Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mit dem starren Sigmoidoskop ≤ 15 cm von der Anokutanlinie</li> <li>Einteilung in oberes (13-15cm), mittleres (8-12cm) und unteres (4-8cm) Rektumdr Drittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mit dem starren Sigmoidoskop ≤ 15 cm von der Anokutanlinie</li> <li>Einteilung in oberes (10 - 15 cm), mittleres Rektumdr Drittel (5 - &lt;10 cm) und unteres Rektumdr Drittel (&lt; 5 cm) (S.1)</li> </ul>
<b>2. Screening</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prinzipiell ab dem 50. Lebensjahr empfohlen</li> <li>DRU jährlich ab 50. Lebensjahr</li> <li>(S.37-44)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vom 50.-75- LJ empfohlen</li> <li>Screeningmethoden aus Leitlinie vs 2018.3 entfernt und auf nationale Guideline (NCCN Guidelines for colorectal cancer screening) verwiesen (S.9, S.55)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seit 2006 für 55.-75. Jährige empfohlen (S.10)</li> <li>Über 75 Jährige können freiwillig Leistungen anfordern (S.6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n.a.</li> </ul>
Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ab 50. Lebensjahr empfohlen, ab 55 durch Krankenkasse bezahlt</li> <li>Koloskopie zeigt höchste Sensitivität und Spezifität</li> <li>Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden (S.38-39)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre wiederholen</li> <li>Bei Komplikationen andere Screeningmethoden in Betracht ziehen (Stuhltest, flexible Sigmoidoskopie, CT mit Kontrasteinlauf) oder erneute Koloskopie nach einem Jahr (NCCN Guideline for colorectal cancer screening S. CSCR2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verweis auf National Bowel Cancer Screening Programme</li> <li>Bei unauffälligem Befund alle 5 Jahre bis zum 75. Lebensjahr (S.119)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n.a.</li> </ul>
Fäkaler okkultur Bluttest	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT jährlich durchgeführt werden</li> <li>positives Testergebnis → Koloskopie empfohlen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunologische Tests (FIT and gFOBT) jährlich</li> <li>oder DNA Stuhltest alle 3 Jahre (NCCN Guideline for colorectal cancer screening S. CSCR2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FOBT Selbsttestset wird per Post nach Hause gesandt und vom Patient per Post zurückgesandt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n.a.</li> </ul>

<sup>9</sup> In der Leitlinie der LCA (2014, S. 6) heißt es: "The London Cancer Alliance (LCA) Colorectal Pathway Group guidelines described in this document are based on these documents, with emphasis on local principles and practice. In addition to evidence-based clinical information, these guidelines provide protocols and examples of current evidence-based management designed to be used by all healthcare professionals involved in the care of colorectal and anal cancer patients. The LCA Colorectal Cancer Clinical Guidelines have been produced with the assistance of a multidisciplinary group of clinicians to provide a comprehensive overview of the colorectal cancer patient's journey from referral to treatment and support. The guidelines conform to recognised best practice (LOG) to ensure delivery of consistently high standards of care in Trusts that treat colorectal cancer patients within the Integrated Cancer System."

	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei Personen, die an der Koloskopie- Vorsorge/-Früherkennung teilnehmen, erübrigt sich ein FOBT (S.42-43)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei auffälligem Befund wird Patient zu Koloskopie, Ct oder flexibler Sigmoidoskopie eingeladen</li> </ul>	
	Deutschland: S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)	USA: NCCN Guideline (NCCN Rectal Cancer 2020)	UK: LCA (LCA Colorectal Cancer, 2014) (implementing NICE Aug. 2011)	Europa: ESMO Clinical Practice Guideline (Glynn-Jones et al., 2017)
<b>3. Staging</b>				
Präoperatives Staging	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostische Koloskopie</li> <li>CEA</li> <li>Abdomensonografie</li> <li>Röntgen-Thorax</li> <li>Starre Rektoskopie</li> <li>MR (CT)-Becken Abstand Tumor mesorektale Faszie</li> <li>Rektale Endosonografie bei lokal begrenztem Tumor</li> <li>PET/PET-CT hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms (S. 108-118)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostische Koloskopie mit Biopsie und pathologischem Befund</li> <li>CEA</li> <li>Proktoskopie</li> <li>CT/MRI Thorax und Becken (mit KM)</li> <li>Abdomensonografie wenn MRI kontraindiziert</li> <li>PET/CT keine Routine (S. 24, S. 52)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koloskopie mit Biopsie</li> <li>Ev. flexible Sigmoidoskopie</li> <li>CTC (computed tomography colonography)</li> <li>CT Thorax, Abdomen und Becken</li> <li>MRI Becken (mit standardisiertem pathologischen Befundbogen)</li> <li>PET</li> <li>Transrektaler Ultraschall bei T1/2-Tumoren möglich (S. 15-19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostische Koloskopie mit Biopsie</li> <li>DRU</li> <li>Blutbild mit Leber- und Nierenfunktion,</li> <li>CEA</li> <li>CT Thorax/Abdomen</li> <li>MRT Becken</li> <li>PET nur in Ausnahmefällen empfehlenswert (S.2)</li> </ul>
Restaging nach neoadjuvanter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endosonografie und MRT bei Verdacht auf komplette Response (S.129)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CT/MRT Thorax und Abdomen oder MRT Becken</li> <li>Kein PET empfohlen (S.7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n.a.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DRU</li> <li>Proktoskopie</li> <li>MRT Becken (S.10)</li> </ul>
<b>4. Therapie</b>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorstellung spätestens nach Primärtherapie in interdisziplinärer Konferenz (S.106)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorstellung in MDT nur bei potenziell resektablen Metastasen, vor Kurzzeit-RT oder nach kompletter Regression (S.101, S.108)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorstellung aller neudiagnostizierter Patienten im interdisziplinären Team (MDT) (S.26)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diskussion aller neudiagnostizierter Patienten im interdisziplinären Team (MDT) (S.1)</li> </ul>
Therapiekonzepte	<ul style="list-style-type: none"> <li>S. 165-176</li> <li>low-risk T1-Karzinom: lokale Abtragung</li> <li>high-risk T1 und T2-Karzinome: Resektion nach onkologischen Kriterien erforderlich</li> <li>T3-Karzinome: neoadjuvante Therapie</li> <li>T4-Karzinome: neoadjuvante Radiochemotherapie</li> <li>Generelles chirurgisches Ziel: R0-Resektion (S.98)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Siehe 'Principles of Surgery (S. 34-35), adjuvant therapy (S.36) und radioation therapy (S. 38)'</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Leitlinie enthält eine detaillierte Tabelle zum Therapiekonzept anhand der anatomischen Lage des Tumors und differenziert nach TNM-Status (Vgl. Tabelle 8.1, S. 43)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumore des oberen Rektumdrittels sollen wie Kolontumore behandelt werden</li> <li>cT4 Tumore im tiefen Becken können von einer neoadjuvanter Radio(Chemo)therapie profitieren (S.9)</li> <li>neoadjuvante Behandlungen können nicht außerhalb klinischer Studien empfohlen werden (S.10)</li> </ul>
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>S.120-134</li> <li>intraoperative Inspektion und Palpation der Leber sollte in jedem Fall, d.h. auch bei unauffälligem präoperativen Staging, erfolgen</li> <li>kurativ: Resektion des Primärtumors im Gesunden die partielle oder totale Entfernung des Mesorektems und damit des regionären Lymphabflussgebiets</li> <li>3 häufige Operationsverfahren: tiefe anteriore Rektumresektion TAR, abdomino-perineale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transanal lokale Exzision bei Tumoren mit T1, &lt;3cm und die &lt;30% des Kreisumfanges des Darms betreffen</li> <li>Transabdominale Resektion: APER und TAR mit TEM</li> <li>Ziel: R0-Resektion mit adäquaten Resektionsabständen und Funktionserhalt anderer Organe</li> <li>Bei multiplen synchronen Leber- und Lungenmetastasen sollte ein zweizeitiges und</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verweis auf 'Guidelines for the Management of Colorectal Cancer'</li> <li>Total mesorectal excision (TME) in Kombination mit TAR oder APER bei Tumoren der unteren beiden Drittel</li> <li>Tumore des oberen Rektumdrittels: Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit T1 erhalten transanal endoscopic microsurgery (TEM) (S.3)</li> <li>Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten anstreben (S.4)</li> <li>cT1-3a wird radikale TME empfohlen (keine Differenzierung zwischen TAR oder APER)</li> <li>ein histopathologische Aufarbeitung des Resektates nach Vorbild der</li> </ul>

	<p>Rektumexstirpation APER und intersphinktere/ abdominoperanale Rektumresektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En-Bloc-Resektion zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzell dissemination</li> <li>• Tumore des oberen Rektumdrittels: Durchtrennung des Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrands</li> <li>• Tumore des mittleren und unteren Rektumdrittels: totale Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden (Schonung des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores)</li> <li>• Low-Grade-Tumoren guter oder mäßiger Differenzierung des unteren Rektumdrittels: Sicherheitsabstand von 1-2cm</li> <li>• Ziel: Sphinktererhalt</li> <li>• temporäres Deviations-Stoma wird bei der radikalen Operation des Rektumkarzinoms mit TME und tiefer Anastomose empfohlen</li> <li>• multiplen synchrone Lebermetastasen: zweizeitiges und multimodales Vorgehen</li> <li>• 12 und mehr Lymphknoten sollen entfernt und untersucht werden</li> <li>• Laparoskopische Entfernung kann bei Expertise des Operateurs gleichwertig durchgeführt werden</li> </ul>	<p>multimodales Vorgehen aus Radiochemotherapie - Restaging – und Resektion gewählt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung und Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten anstreben (S. 34-35)</li> </ul>	<p>distal des makroskopischen Tumorrands</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Infiltration des Sphinkters und sehr tief sitzenden Tumoren wird 'Extralevator abdomino-perineal excision (ELAPE)' mit totaler Rektumextirpation angewandt (S. 33-38)</li> <li>• Entfernung und Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten anstreben (S.48)</li> </ul>	<p>„Royal College of Pathologists“ wird empfohlen (S.4)</p>
Bestrahlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. 165-176</li> <li>• In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante langzeitige Radiochemotherapie (1,8/2,0 Gy ED bis 45/50,4Gy GD) oder eine Kurzzeitradiotherapie (5x5Gy) erfolgen</li> <li>• Nach der SCRT erfolgt die Operation unmittelbar</li> <li>• Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokal-rezidiv sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen behandelt werden</li> <li>• Für Patienten bei denen ein Downsizing angestrebt ist, kann auch die Kurz- zeitbestrahlung mit längerem Intervall bis zu 12 Wochen zur Operation (mit und ohne neoadjuvante Chemotherapie) durchgeführt werden</li> </ul>	<p>2-5cm Rand um Tumor mitbestrahlen (S. 38)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMRT nur in Studien und Ausnahmefällen</li> <li>• Postoperative können 3-5 Fraktionen mit 5,4-9,0Gy in Frage kommen</li> <li>• Langzeitbestrahlung bis 45Gy GD mit anschließendem Boost auf Volumen mit 2cm margin bis insgesamt 50,4 Gy GD</li> <li>• Empfehlung für Patienten mit T3 und freiem mesorektalem Rand zur Kurzzeitbestrahlung mit 5 Gy ED bis 25 Gy GD über 2 Wochen (S. 68-73)</li> <li>• 1 Woche später Operation oder ev. 6-8 Wochen später (S.7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvante RT zur Reduktion von Rezidiven</li> <li>• 45Gy in 25 Fraktionen über 33 Tage</li> <li>• 50.4Gy in 28 Fraktionen über 38 Tage</li> <li>• 54Gy in 30 Fraktionen über 40 Tage</li> <li>• Neoadjuvante Konzepte mit 5FU</li> <li>• 45Gy in 20 Fraktionen über 26 Tage, ohne Chemotherapie (S.45)</li> <li>• Postoperative RT bei R1-Resektion (S.46)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterscheidung nach 'intermediate/more locally advanced cancers' und 'locally advanced rectal cancers'</li> <li>• MRT und Befund des CRM dienen zur Therapieentscheidung</li> <li>• Post-operative RT bei CRM &lt;1mm, pT4b und extranodalem Befall N1c erwägen</li> <li>• Für komplette Responder kann nach neoadjuvanter RT eine 'watch-and-wait'-Therapie empfohlen werden (S.7)</li> <li>• 1,8/2,0 bis 45/50,4Gy (S.12)</li> </ul>
Abstand neoadj. LCRT bis zur OP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung 6-8 Wochen</li> <li>• Max. 12 Wochen, eher 6-8 Wochen (S.170)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-12 Wochen (S. 34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n.a.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-12 Wochen (S.11)</li> </ul>
Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neoadjuvante Radiochemotherapie soll orales Capecitabin oder i.v. 5- Fluorouracil beinhalten (S.172)</li> <li>• Empfehlung für oder gegen adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom noch nicht gegeben werden (S.179)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle Empfehlung für Flouropyrimidine</li> <li>• Adjuvante Chemo meist für 6 Monate mit FOLFOX (oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin), 5-FU and leucovorin, CAPEOX (capecitabine plus oxaliplatin), oder nur Capecitabine (S. 12-14, S. 36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neoadjuvante Chemotherapy (NACT) vor neoadjuvanter RT bei T4/T3 Bulky disease</li> <li>• bei Zustand mit Lebermetastasen</li> <li>• Patienten, die wahrscheinlich eine APER bekommen (S.42)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• i.v.-Infusionen mit 5-FU (kein Bolus) oder orale Capecitabine während neoadjuvanter RCHT möglich (S.9)</li> </ul>

<b>5. Post-therapeutische Behandlung</b>				
Nachsorge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. 231-235</li> <li>• Nur wenn Rezidiv therapiebedürftig wäre</li> <li>• CEA alle 6 Monate für 2 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UICC I: nur bei Symptomen</li> <li>• UICC II und III: CT Thorax/Abdomen/Becken alle 6-12 Monate für 5 Jahre</li> <li>• UICC IV: CT alle 3-6 Monate für 2 Jahre, dann alle 6-12 Monate für 5 Jahre (S. 25)</li> <li>• Erneute Koloskopie innerhalb eines Jahres nach OP, dann alle 3-5 Jahre (S.103)</li> <li>• CEA alle 6 Monate für einige Jahre (S. 20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach TNM-Status</li> <li>• pT1-3 N0 M0: jährliche chirurgische Wiedervorstellung für 5 Jahre mit CEA-Bestimmung, Koloskopie 1 und 5 Jahre nach Behandlung</li> <li>• pT3/4 N+ M+: dreimonatige chirurgische Wiedervorstellung für 1 Jahr, dann alle 6 Monate für weitere 2 Jahre, dann jährlich für weitere 5 Jahre + CEA, jährliches CT Thorax/Abdomen für 3 Jahre, Koloskopie 1 und 5 Jahre nach Behandlung</li> <li>• 2 CT-Untersuchungen in den ersten 3 Jahren nach Operation (S.136)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Vorstellung alle 6 Monate für 2 Jahre</li> <li>• Koloskopie innerhalb 1 Jahr nach Operation</li> <li>• CEA alle 6 Monate für 3 Jahre</li> <li>• 2 CT Thorax/Abdomen/Becken innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapie</li> <li>• Koloskopie alle 5 Jahr bis zum 75. Lebensjahr (S.13)</li> </ul>
Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach kurativer Therapie besteht für 5 Jahre ein erhöhtes Risiko für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (3-24%) und Fernmetastasen (25%) (S.231)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siehe Schema auf Seite 21</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneute Vorstellung im MDT</li> <li>• Operation wenn möglich, ansonsten palliative RT (S.57)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurativ: Radiochemotherapie und anschließende Operation</li> <li>• Palliativ: Re-Bestrahlung, Chemotherapie, ev. Palliative Operation oder Brachytherapie (S.11-13)</li> </ul>
<b>6. Spezifische Empfehlung für ältere Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sinnhaftigkeit der Durchführung einer KRK-Früherkennung/-vorsorge sollte daher individuell in Abhängigkeit des „biologischen Alters“ und unter Berücksichtigung vorhandener Begleiterkrankungen überprüft werden (S. 37)</li> <li>• Alleine aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht unterlassen werden. Bei Patienten über 75 Jahre gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (S. 149)</li> <li>• Aussagekraft über ältere (hier &gt;75Jahre) Patienten limitiert (S. 149)</li> <li>• Bei Patienten über 70 Jahre sollte eine oxaliplatinhaltige Therapie nicht erfolgen (S. 158)</li> <li>• Obwohl 40% aller KRK-Patienten über 75 Jahre alt sind, sind in den adjuvanten Therapiestudien nur zwischen 1-5% der randomisierten Pat. ≥75 Jahre (S. 158)</li> <li>• Alter per se stellt keine Kontraindikation für eine medikamentöse Tumorthherapie dar (S. 183)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verweis auf Leitlinie des NCCN: Older Adult Oncology (OAO) (S. 5)</li> <li>• Kernaussagen NCCN OAO: Alter kein Kriterium eine Therapie nicht durchzuführen, jedoch Kosten-Nutzen-Abwägung besprechen</li> <li>• separate Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Geriater vorhanden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging mitunter ohne Kontrastmittel abhängig von Nierenfunktion (S. 15)</li> <li>• Capecitabine+Bevacizumab als firstline Chemotherapie (S. 54)</li> <li>• Oxaliplatinhaltige CT bei &gt;70 Jährigen vorsichtig einsetzen (S. 49)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “... for patients over 70 years, formal geriatric assessment or at least screening tools for frailty are recommended before any treatment [III, C] [14].” (S. 2)</li> <li>• Bei cT2 &lt;4cm und hohem Operationsrisiko kann eine Radio(Chemo)therapie statt OP empfohlen werden (S. 6)</li> <li>• &gt;75 Jährige sollen 0-3 Tage nach der SCRT operiert werden (S. 11)</li> </ul>

## Anhang B: Deutsche Patientendaten Erhebungsbogen

### Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms

Physik-ID:

Schlüssel:

Geb.-Datum:

#### BLOCK 1

Vorerkrankungen:

Datum der histopathologischen Erstdiagnose:

cTNM-Stadium bei Vorstellung:

Voruntersuchungen  Röntgen Datum:

Ergebnis:

Sonographie Datum:

Ergebnis:

CT-Abdomen/Thorax Datum:

Ergebnis:

MRT Datum:

Ergebnis:

Endosono Rektum Datum:

Ergebnis:

Andere:

Vorbehandlungen

Schutzcolostoma Datum:

Port Datum:

#### BLOCK 2

Initiales Bestrahlungskonzept

präoperative RT  postoperative RT

alleinige RT ohne OP

Datum erste Bestrahlung:

Datum letzte Bestrahlung:

Gepl. Einzeldosis (Gy) :

gepl. Gesamtdosis (Gy) :

Erzielte Gesamtdosis:

Eingehalten:

Ja

Nein Grund:

Art der Operation

- kontinenzerhaltend  nicht kontinenzerhaltend  
 tiefe anteriore Resektion mit TME  mit protektivem Colostoma  
 ohne protektivem Colostoma  
 Abdominoperineale Rektumexstirpation  
 Vollwandexzision

Resektionsergebnis  R0  R1  R2

Reserzierte LK:

Davon befallene LK:

pTNM-Stadium nach primärer OP:

ypTNM-Stadium nach präoperativer RT oder RCHT:

Regressionsgrad:

Rückverlagerung Colostoma  Ja Datum:

Nein

**BLOCK 3**

Patient verstorben  Ja Sterbedatum:

Nein Last seen:

Unbekannt

Tod tumorbedingt  Ja(lokale)  Ja(Fernmet.)  Nein  nicht bekannt

Lokaler Tumorprogress  Ja – Befund mittels CT/Sono (mit Datum) :

nicht bekannt

kein Progress zuletzt am:

Fernmet. im Verlauf  Ja – Befund mittels CT/Sono (mit Datum) :

keine Fernm. zuletzt am:

Regionärer Progress  Ja – Befund mittels

kein Progress zuletzt am:

**Nebenwirkungen (CTCAE vs4.0) unter Behandlung:**

Nausea S.46, Vomiting S.54, Fatigue S.56, Diarrhea S.33, Enterocolitis S.35, Dermatitis radiation S.88, anemia S.3, Cystitis S.148

<b>Gastrointestinal disorders</b>					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach).					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Enterocolitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the small and large intestines.					

<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Dermatitis radiation	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	Death

Definition: A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation.

<b>Blood and lymphatic system disorders</b>					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					

<b>Renal and urinary disorders</b>					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					

Quelle: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)



## Charlson Comorbidity Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt <sup>10</sup>	1	
Herzinsuffizienz <sup>11</sup>	1	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit <sup>12</sup>	1	
Cerebrovaskuläre Erkrankungen <sup>13</sup>	1	
Demenz <sup>14</sup>	1	
Chronische Lungenerkrankung <sup>15</sup>	1	
Kollagenose <sup>16</sup>	1	
Ulcerkrankheit <sup>17</sup>	1	
Leichte Lebererkrankung <sup>18</sup>	1	
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden <sup>19</sup>	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung <sup>20</sup>	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden <sup>21</sup>	2	
Tumorerkrankung <sup>22</sup>	2	
Leukämie <sup>23</sup>	2	
Lymphom <sup>24</sup>	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung <sup>25</sup>	3	
AIDS	6	
Summe		
Summe mit Altersadjustierung		

Altersabhängige Punktzahl:

50-59 Jahre +1 Punkt; 60-69 Jahre +2 Punkte; 70-79 Jahre +3 Punkte;

80-89 Jahre +4 Punkte; 90-99 Jahre +5 Punkte

Quelle: <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriche-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf>

<sup>10</sup> Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

<sup>11</sup> Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

<sup>12</sup> Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

<sup>13</sup> Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

<sup>14</sup> Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

<sup>15</sup> Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

<sup>16</sup> Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

<sup>17</sup> Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

<sup>18</sup> Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

<sup>19</sup> Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

<sup>20</sup> Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

<sup>21</sup> oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

<sup>22</sup> Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

<sup>23</sup> Akute und chronische Leukosen

<sup>24</sup> Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

<sup>25</sup> Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

**Anhang C: Englische Patientendaten Erhebungsbogen**

**Data Extraction Sheet: Neoadjuvant therapy rectal cancer**

**Audit ID Number:**

**Hospital number/NHS number:**

**Age at date of first diagnosis:**

**Section 1: Initial Assessment**

WHO Performance Status:

Charlson Comorbidity Score:

Date of first cancer diagnosis:

<b>First diagnostics/Staging</b> <input type="checkbox"/>	Ultrasound	Date:
	Result:	
	<input type="checkbox"/> CT scan	Date:
	Result:	
	<input type="checkbox"/> MRI pelvis	Date:
	Result (detailed below)	
	<input type="checkbox"/> MRI liver	Date:
	Result:	
	<input type="checkbox"/> PET scan	Date:
	Result:	
	<input type="checkbox"/> Endorectal ultrasound	Date:
	Result:	
	<input type="checkbox"/> Others:	Date:

**MRI findings**

cTNM at diagnosis:

T-category:

Involvement of other organs <input type="checkbox"/>	None
/surrounding structures:	<input type="checkbox"/> Vagina
	<input type="checkbox"/> Prostate
	<input type="checkbox"/> Bladder
	<input type="checkbox"/> Seminal vesicles
	<input type="checkbox"/> Levator ani
	<input type="checkbox"/> Anal sphincter
	<input type="checkbox"/> Others:



T-category:

- Involvement of other organs  None  
/surrounding structures:
- Vagina
  - Prostate
  - Bladder
  - Seminal vesicles
  - Levator ani
  - Anal sphincter
  - Others:

N-category:

- Discontinuous tumour deposits
- Extramural venous invasion
- Mesorectal fascia involvement (surgical margin involvement)

Distance to mesorectal fascia:

Height above anal verge:

Other results:

### **Section 3: Operative Outcomes**

Date of surgery:

Interval to surgery from end of neoadjuvant treatment (days):

- Planned Operation:  Planned and achieved      Date:  
 Planned, but not achieved      Reason:  
 No operation      Reason:

- Operative Intent:  Palliative  
 Curative

- Type of operation:  Hartmann's procedure  
 Anterior resection
- Abdominoperineal excision of rectum (APER)
  - Extralevator
  - Intersphincteric
  - Local excision (TEM or TAE)
    - Defunctioning loop colostomy
    - Defunctioning loop ileostomy
    - Other:

### **Pathological findings (Rectal resection):**

- Neoadjuvant therapy given  Yes       No

Distance of tumour to closest mucosal margin:

Background adenoma:

Peripheral margin involvement:

Deep margin involvement:

Distance to closest margin:

**Sector 4: Outcomes**

**Grade of most serious 30-day post-operative complication (Clavien-Dindo):**

- Grade 0 (None)
- Grade 1
- Grade 2
- Grade 3a
- Grade 3b
- Grade 4a
- Grade 4b
- Grade 5

**Anastomotic leak**

- Yes
- No

**Management of anastomotic leak**

- Antibiotics alone
- Radiological drainage
- Operative re-intervention

**Adjuvant treatment post surgery**

- LCCRT
- LCRT
- SCRT
- Chemotherapy without RT
- None

**Reversal of ileostomy/colostomy**       Yes       No      Date:

**Completion rectal resection for incomplete local excision**

operation:       Yes       No      Date:  
Type of

**Patient deceased**       Yes       No      Date:  
Last seen:

## Charlson Comorbidity Index

<b>Comorbidity</b>	<b>Score</b>
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003

Total score:

Quelle: Yang H, Chen YH, Hsieh TF, Chuang SY, Wu MJ (2016) Prediction of mortality in incident hemodialysis patients: a validation and comparison of CHADS2, CHA2DS2, and CCI scores.

## Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Lisa Hielscher

Halle (Saale), November 2020

## Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Lisa Hielscher

Halle (Saale), November 2020



## Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

- Professor Dr. habil. Dirk Vordermark, der mir als Doktorvater stets mit fachlicher Kompetenz, Geduld und Hilfsbereitschaft die Verwirklichung dieser Arbeit ermöglicht hat. Ich möchte mich vor allem für den Zugang zur Thematik und zum wissenschaftlichen Arbeiten bedanken. Mir werden die fachlichen Gespräche und konstruktiven Denkanstöße für den weiteren wissenschaftlichen Weg im Gedächtnis bleiben.
- Meinem Mann Dr. Stefan Hielscher, der mir bei allen Herausforderungen stets mit kreativem Witz, zweckdienlichen Diskussionen und Anregungen, sowie mit seiner moralischen Unterstützung und vielen lieben Worten zur Seite stand. Ganz herzlich möchte ich mich auch für die gemeinsame Zeit in Bristol, England bedanken, in der das Projekt durch den multizentrischen und internationalen Vergleich noch an Größe und Aussagekraft gewann.
- Meinen Eltern Katrin und Alf Kopischke, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und mich bei allen wichtigen Entscheidungen auf dem Weg bis in das Berufsleben unterstützt haben.

Lisa Hielscher

Im November 2020