

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
(Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi)
der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

**Chirurgisch-onkologische Ergebnisse bei fortgeschrittenen
Adenokarzinomen (cUICC-II/-III) des Rektums –
Einfluss der multimodalen Therapie (MMT) von 1998 bis 2013
– eine monozentrische Analyse –**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Recca Talaulicar

aus Plettenberg

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Referentin: Prof. Dr. med. Schanz

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 24.05.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Chirurgisch-onkologische Ergebnisse bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen (cUICC-II/-III) des Rektums – Einfluss der multimodalen Therapie (MMT) von 1998 bis 2013 – eine monozentrische Analyse –“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

Unterschrift

Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden teilweise publiziert:

Conradi LC, Styczen H, Sprenger T, Wolff HA, Rödel C, Nietert M, Homayounfar K, Gaedcke J, Kitz J, **Talaulicar R**, et al. (2013): Frequency of HER-2 positivity in rectal cancer and prognosis. *Am J Surg Pathol* 37, 522–531

Seidel D, Diedrich S, Herrle F, Thielemann H, Marusch F, Schirren R, **Talaulicar R**, Gehrig T, Lehwald-Tywuschik N, Glanemann M, et al. (2020): Negative pressure wound therapy vs conventional wound treatment in subcutaneous abdominal wound healing impairment: The sawhi randomized clinical trial. *JAMA Surg* 155, 469–478

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Vorbemerkung	1
1.2 Kolorektale Karzinome – epidemiologische Daten	2
1.3 Kurze Pathogenese der kolorektalen Karzinome	3
1.4 Einteilung, Staging und Klassifikation der Rektumkarzinome	6
1.4.1 Einteilung der Rektumkarzinome nach ihrer intraluminalen Lokalisation	7
1.4.2 Bedeutung der Lokalisation von Rektumkarzinomen – klinische Studien	7
1.4.3 Klinisches Staging und TNM-/UICC-Klassifikation	10
1.5 Chirurgische und multimodale Therapie	12
1.5.1 Allgemeine Anmerkungen	12
1.5.2 Anmerkungen zur totalen mesorektalen Exzision (TME)	12
1.5.3 Anmerkungen zur präoperativen Multimodaltherapie (MMT)	13
1.5.4 Anmerkungen zur Frage: Immer TME bei Rektumkarzinomen?	14
1.6 Individualisierte Therapiestrategien – erste Ansätze	16
1.7 Herleitung der Fragestellung	18
1.8 Fragestellung und Zielsetzung	19
2 Patienten, Material und Methoden	20
2.1 Patientengruppen und Therapiemaßnahmen	20
2.2 Prätherapeutisches Staging	21
2.3 Therapie – Klinische Studien	22
2.3.1 CAO/ARO/AIO-94-Studie – Gruppe-I.....	22
2.3.2 CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien – Gruppe-II und -III.....	23
2.4 Prinzipien der onkologischen Rektumresektion	25
2.5 Perioperative Qualitätskontrolle des Resektats	26
2.6 Histopathologische Resektataufarbeitung und Beurteilung	27
2.7 Sonderfall: Tumoransprechen auf eine präoperative CRT	28

2.8	Nachbeobachtung	29
2.9	Statistische Datenauswertung	30
2.9.1	Datenherkunft und -erfassung.....	30
2.9.2	Festlegung der Überlebensparameter	31
2.9.3	Testverfahren, Überlebensraten, mediane und mittlere Überlebenszeit	32
2.9.4	Multiparametrische Überlebensmodelle	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Basisdaten und Stagingergebnisse	35
3.2	Chirurgische und postoperative Basisdaten	37
3.3	Überleben im Gesamtkollektiv	42
3.3.1	Postoperative 60-Tage Sterblichkeit	42
3.3.2	Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Todesfällen.....	42
3.4	Tumorspezifische Parameter – Einfluss auf das Überleben	45
3.4.1	Gruppierte \leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Stadien, Therapie, RFS und CSS ..	45
3.4.2	Gruppierte \leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III- Stadien, Therapie, DFS und OS ...	47
3.4.3	Gruppierte \leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Stadien, Therapie, RFS und CSS..	49
3.5	Subgruppenanalysen: Patientengruppe-I	52
3.5.1	DFS, CSS, LR- und FM-freies Überleben	52
3.5.2	DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und Tumorlokalisierung	53
3.5.3	DFS und CSS in Anhängigkeit zur Therapie und zum (y)pT-Status.....	55
3.5.4	DFS und CSS in Bezug zur Therapie und zum Nodalstatus	56
3.5.5	DFS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien	58
3.5.6	CSS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien.....	59
3.5.7	OS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien	61
3.5.8	DFS und CSS unter Berücksichtigung der MMT und der OP-Verfahren.....	63
3.6	Subgruppenanalysen: Patientengruppe-II	65
3.6.1	DFS und RFS nach MMT +/- OX in Bezug zu den ypUICC-Stadien	65
3.6.2	OS und CSS nach MMT +/- OX in Bezug zu den ypUICC-Stadien.....	69
3.6.3	Gruppierte UICC-Stadien, DFS und RFS nach MMT +/- OX	71
3.6.4	UICC-Stadien-gruppiertes OS und CSS nach MMT +/- OX	74
3.7	Subgruppenanalysen: Patientengruppe-III	77
3.7.1	DFS und RFS nach primärer OP in Bezug zu den pUICC-Stadien.....	77
3.7.2	OS und CSS nach primärer OP in Bezug zu den pUICC-Stadien.....	80

3.7.3	DFS und CSS nach primärer OP – postoperative MMT vs. FOLFOX-CTx .	82
3.8	Uni- und multiparametrische Überlebenszeitmodelle.....	83
3.8.1	OS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie	83
3.8.2	DFS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie	85
3.8.3	CSS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie	87
4	Diskussion.....	90
4.1	<i>Overstaging</i> und <i>Understaging</i> – ein relevantes Problem?	90
4.2	OP-Verfahren, TRG-, R- und CRM-Status nach präop. CRT	91
4.3	R- und CRM-Status nach primärer OP	93
4.4	Postoperative Krankenhaus-Sterblichkeit.....	93
4.5	LR, FM und Überlebensparameter nach präoperativer MMT	95
4.6	Verzicht auf die präoperative MMT – ein Fehler?.....	97
4.7	Nodalstatus, MMT, „Will-Rogers“-Phänomen	99
4.8	Aktuelle Entwicklungen in der Multimodaltherapie	101
4.9	Bewertung der eigenen Ergebnisse und Fazit	102
5	Zusammenfassung	104
6	Summary.....	106
7	Literaturverzeichnis	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz kolorektaler Karzinome (KRK) in Niedersachsen (1996 - 2016).....	2
Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz-Modell	4
Abbildung 3: Tumorlokalisation zur Stratifikation in Therapiestudien	9
Abbildung 4: Resektionsausmaß bei der PME und der TME	15
Abbildung 5: Entwicklung der multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom	17
Abbildung 6: Patientengruppen und Therapiemaßnahmen.....	20
Abbildung 7: Design der CAO/ARO/AIO-94-Studie.....	23
Abbildung 8: Design der CAO/ARO/AIO-04-Studie und der GAST-05-Studie.....	24
Abbildung 9: RFS (\leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)	45
Abbildung 10: CSS (\leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)	46
Abbildung 11: DFS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)	47
Abbildung 12: OS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013).....	48
Abbildung 13: RFS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)	50
Abbildung 14: CSS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)....	51
Abbildung 15: DFS, CSS, LR- und FM-abhängiges Überleben der Patientengruppe-I.....	52
Abbildung 16: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und TU-Lokalisation.....	53
Abbildung 17: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation und MMT	54
Abbildung 18: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und zum (y) pT-Status	55
Abbildung 19: DFS und CSS in Abhängigkeit zur MMT und zum Nodalsstatus	57
Abbildung 20: DFS in Korrelation zu den (y)pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I).....	58
Abbildung 21: CSS in Korrelation zu den (y) pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I)....	60
Abbildung 22: OS in Korrelation zu den (y)pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I).....	62
Abbildung 23: DFS und CSS unter Berücksichtigung der MMT und der OP-Verfahren ...	63
Abbildung 24: Überleben nach ARR/TARR vs. APR in Bezug zur MMT	64
Abbildung 25: DFS nach MMT (+/-OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien.....	66
Abbildung 26: RFS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien.....	68
Abbildung 27: OS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien.....	69
Abbildung 28: CSS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien.....	70
Abbildung 29: DFS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien.....	72
Abbildung 30: RFS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien.....	73
Abbildung 31: OS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien.....	75
Abbildung 32: CSS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien.....	76

Abbildung 33: DFS und RFS nach primärer OP in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien .	79
Abbildung 34: OS und CSS nach primärer OP in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien...	81
Abbildung 35: OS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie	83
Abbildung 36: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 30.....	84
Abbildung 37: DFS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie	85
Abbildung 38: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 32.....	86
Abbildung 39: CSS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie	87
Abbildung 40: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 34.....	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Karzinogenesewege der KRK und gruppierte Erkennungsmerkmale	6
Tabelle 2: TNM-/UICC-Klassifikation bei Rektumkarzinomen	11
Tabelle 3: Merkmale der onkologischen Rektumresektion	25
Tabelle 4: Perioperative Beurteilung der Resektatqualität (Methylenblau-Färbung).....	27
Tabelle 5: Histopathologische Beurteilung und Klassifikation der Resektatqualität	27
Tabelle 6: Tumorregressionsgrade (TRG) nach präoperativer CRT	29
Tabelle 7: Programmierte Nachsorge bei Rektumkarzinomen nach MMT	30
Tabelle 8: Präoperative Basisdaten der Patientengruppen-I bis -III	36
Tabelle 9: OP-Verfahren, R- und CRM-Status	38
Tabelle 10: Untersuchte LK, Grading, L-/V-/Pn-Infiltration und Tumorregression.....	41
Tabelle 11: 60-Tage-Sterblichkeit, Lokalrezidive (LR) und Fernmetastasen (FM).....	43
Tabelle 12: Todesfälle während der Nachsorgephase	44
Tabelle 13: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien pUICC-I bis -IV	59
Tabelle 14: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV	59
Tabelle 15: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV	60
Tabelle 16: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV	61
Tabelle 17: OS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV.....	62
Tabelle 18: OS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV	63
Tabelle 19: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV	65
Tabelle 20: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV	67
Tabelle 21: DFS (rMW) in Abhängigkeit gruppiertes ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV)....	71
Tabelle 22: RFS (rMW) in Abhängigkeit gruppiertes ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV)....	73
Tabelle 23: OS (rMW) in Abhängigkeit gruppiertes ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV).....	74
Tabelle 24: CSS (rMW) in Abhängigkeit der gruppierten ypUICC-Stadien 0-II und III-IV .	75
Tabelle 25: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien	77
Tabelle 26: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien	78
Tabelle 27: OS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien	80
Tabelle 28: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien	81
Tabelle 29: <i>Patients at risk</i> im 5-Jahres DFS und CSS bei Patienten mit primärer OP	82
Tabelle 30: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für OS	84
Tabelle 31: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (OS).....	85
Tabelle 32: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für DFS	86

Tabelle 33: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (DFS)	87
Tabelle 34: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für CSS	88
Tabelle 35: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (CSS)....	89
Tabelle 36: Ergebnisvergleich mit den PETACC-6- und CAO/ARO/AIO-04-Studien.....	92

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ACL	Anokutanlinie (<i>anocutaneous line</i>)
adCTx	additive Chemotherapie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
APC	<i>adenomatosis poliposis coli</i> (Tumorsuppressoren)
APR	abdomino-perineale Rektumresektion (bzw. -exstirpation)
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (<i>acute respiratory distress syndrome</i>)
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ARR	anteriore Rektumresektion
BRAF	<i>B-rapidly accelerated fibrosarcoma</i> (Protoonkogen)
c	klinisch
CALL	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CAP	Capecitabin
CAPOX	Chemotherapie-Regime: Capecitabin und Oxaliplatin
cCR	klinische Komplettremission (<i>clinical complete remission</i>)
Cet	Cetuximab
CetCAPOX	Chemotherapie-Regime: Cetuximab , Capecitabin und Oxaliplatin
CIN	Chromosomale Instabilität
civ	kontinuierlich intravenös (<i>continuous intravenous</i>)
CR	komplette Remission (<i>complete remission</i>)
CRF	Patienten-Prüfbögen (<i>case reported forms</i>)
CRM	Zirkumferentieller Resektionssaum (<i>circumferential resection margin</i>)
CRO	Organisation für klinische Forschung (<i>Clinical Research Organisation</i>)
CRT	Chemoradiotherapie
CSS	krebsspezifisches Überleben (<i>cancer-specific survival</i>)
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
d	Tag (<i>day</i>)
DCC	<i>deleted in colorectal carcinoma</i> (Tumorsuppressoren)
DCO	<i>death certificate only</i>
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft

DFS	krankheitsfreies Überleben (<i>disease-free survival</i>)
DPD	D ihydropyrimidin d ehydrogenase
EGFR	<i>E</i> pidermal- <i>g</i> rowth- <i>f</i> actor- <i>r</i> eceptor
EKN	E pidemiologisches K rebsregister N iedersachsen
FAP	F amiliäre- a denomatöse- P olyposis
FDG	F luor d esoxy g lukose
FM	F ern m etastasen
FOLFOX	Chemotherapie-Regime: F olinsäure, 5- F luorouracil und O xaliplatin
FOLFOXIRI	Chemotherapie-Regime: F olinsäure, 5- F luorouracil, O xaliplatin und I ri- notecan
FS	F olinsäure; auch FA (<i>folinic acid, folinic acetate</i>)
FTR	failure- t o- r escue
FU	F ollow- U p (Nachbeobachtung)
G	Differenzierung von Karzinomzellen (<i>grading</i>)
G-CCC	G öttinger C omprehensive C ancer C enter
GAST-05	G erman A dvanced S urgical T rialist G roup
GCP	gute klinische Praxis (<i>good clinical practice</i>)
GRCSG	G erman R ectal C ancer S tudy G roup
Gy	G ray
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom (<i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
HPV	h umane P apillom v iren
i.v.	intravenös
ICD-10	I nternational C lassification of D iseases
ICH	<i>I</i> nternational C ouncil for <i>H</i> armonisation of <i>T</i> echnical <i>R</i> equirements for <i>P</i> harmaceuticals for <i>H</i> uman <i>U</i> se
IKO	I nterdisziplinäre- K urzzeit- O nkologie
ITT	intention- t o- t reat
KFO-179	K linische F orschergruppe 179
KKN	K linisches K rebsregister N iedersachsen
KOF	K örper o ber f läche
KRAS	<i>K</i> irsten <i>r</i> at <i>s</i> arcoma <i>v</i> iral <i>o</i> ncogen
KRK	K olorektales K arzinom
KRT	K urzzeit- R adio t herapie

L	Lymphgefäße / Lymphgefäßinvasion (TNM-Klassifikation)
LARC	lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (<i>locally advanced rectal cancer</i>)
LE	Lungenembolie
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastasen
LMP	<i>Lamina muscularis propria</i>
LR	Lokalrezidiv
M	Metastasen
MMT	Multimodaltherapie
MRT / MRI	Magnetresonanztomographie (<i>magnetic-resonance-imaging</i>)
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
N	Nodalstatus, Lymphknoten-(LK-)status
neoCRT	neoadjuvante Chemoradiotherapie
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
OX	Oxaliplatin
p	pathologisch (Beurteilung durch den Pathologen erfolgt)
pCR	pathologische Komplettremission (<i>complete pathological remission</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PME	partielle mesorektale Exzision
Pn	Perineuralscheideninfiltration (TNM-Klassifikation)
R	(histo-)pathologisch bestimmter postoperativer Residualstatus
rES	rektale Endosonographie
RFS	rezidivfreies Überleben (<i>relapse-free survival</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
T	Tumor, Tumorgröße/Tumorinfiltrationstiefe
TARR	tiefe anteriore Rektumresektion
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TME	totale mesorektale Exzision
TNM	Klassifikationssystem maligner Tumore; T = Tumor, Tumorgröße/Tumorinfiltrationstiefe, N = Nodalstatus, M = Metastasen
TNT	totale neoadjuvante Therapie
TP-5a	Teilprojekt-5 der Klinischen Forschergruppe 179

TP53	Tumorsuppressorprotein p53
TRG	Tumorregressionsgrad (<i>tumor regression grading</i>)
TU	Tumor
u	Ultraschall-gestützte Einschätzung, wie z. B. der Tiefeninfiltration (uT) in Kombination mit dem TNM-Klassifikationssystem
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>union internationale contre le cancer</i>)
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
USA	Vereinigte Staaten von Amreika (United States of America)
V	Venengefäße / Gefäßinvasion (TNM-Klassifikation)
WHO	World Health Organisation
y	Status nach präoperativer Therapie, wird in Kombination mit dem dem pathologischen Befund und dem TNM-Klassifikationssystem genutzt

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

In dieser Dissertation werden allgemeine und krankheitsspezifische Überlebensparameter bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der klinischen Stadien \geq UICC-II unter Einführung und Weiterentwicklung der perioperativen Multimodaltherapie (MMT) untersucht. Alle Patienten waren im Zeitraum von 1998 bis 2013 in prospektiven Phase-II- und -III-Studien prä- oder postoperativ mit einer MMT in der Universitätsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen (UMG) interdisziplinär behandelt worden. Die onkologischen Tumorresektionen wurden monozentrisch in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (CALL; bis 03/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker, *in memoriam*; seit 04/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi) der UMG durchgeführt. Die perioperativen Applikationen der Chemotherapie (CTx) erfolgten durch speziell in der „Medikamentösen Tumorthherapie“ ausgebildete CALL-Mitarbeiter in der Interdisziplinären-Kurzzeit-Onkologie (IKO, CALL-Part), der onkologischen Tagesklinik des Göttinger Comprehensive Cancer Centers (G-CCC) zur ambulanten Patientenbehandlung.

Nach Therapieabschluss wurden die Patienten über mindestens 5 Jahre in Sprechstunden der Klinik und Poliklinik der CALL in Kooperation mit den Zuweisern und Hausärzten standardisiert nachbeobachtet und die Ergebnisse zusammen mit Mitarbeitern des CALL-Studiensekretariats dokumentiert.

Es bestanden weitere Kooperationen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C.-F. Hess (bis 03/2020), dem Institut für Pathologie (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Radzun (bis 06/2018), Univ.-Prof. Dr. med. Ph. Ströbel) und der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trümper).

Im gesamten Text erfolgen alle Patient*innen-bezogenen Angaben genderneutral.

1.2 Kolorektale Karzinome – epidemiologische Daten

Kolorektale Karzinome (KRK) sind mit 60.000 bis 70.000 Neuerkrankungen und 25.000 bis 30.000 Todesfällen pro Jahr die zweithäufigsten Malignomerkrankungen in Deutschland (RKI 2019). Nach Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zählen KRK nach den Mammakarzinomen zu den zweithäufigsten Tumorerkrankungen der Frau. Sie folgen den Bronchial- und Prostatakarzinomen als dritthäufigste Krebserkrankungen beim Mann (RKI 2019).

Derzeit wird die weltweite Inzidenz der KRK auf über 1 Million Fälle pro Jahr geschätzt. Männer erkranken im Mittel mit 72 Jahren, Frauen durchschnittlich 3 Jahre später.

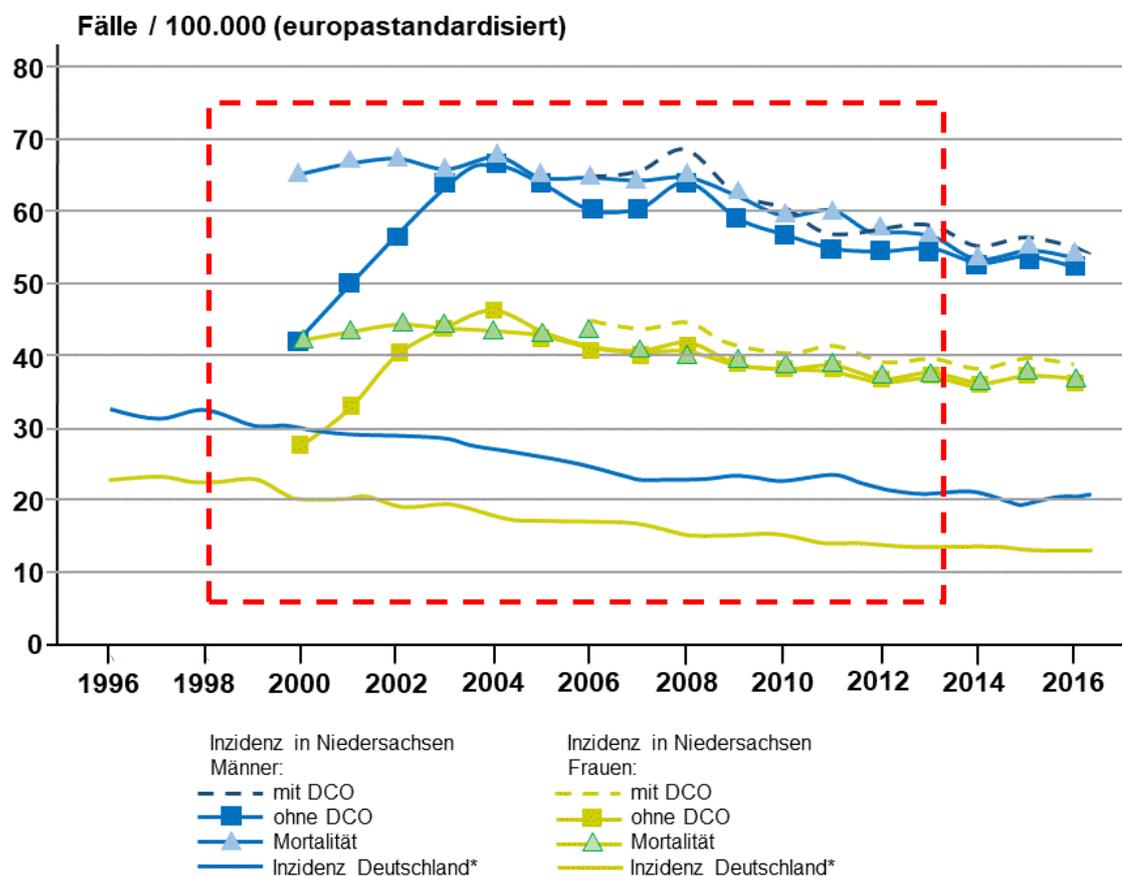


Abbildung 1: Inzidenz kolorektaler Karzinome (KRK) in Niedersachsen (1996 - 2016)

Dargestellt ist die Gesamtgruppe der KRK nach dem ICD-10-Kodierungssystem (*International Classification of Diseases*) mit den Lokalisationen C18 (Kolon), C19 (Rektosigmoid), C20 (Rektum) und C21 (Analkanal/Anus); DCO (*death certificate only*): ein DCO-Fall war ein Krebsfall, für den im Krebsregister ausschließlich die Todesbescheinigung vorlag; *RKI: Robert Koch-Institut; rot gestrichelt: Erhebungs- und Behandlungszeitraum des vorliegenden Projektes unter Einschluss von 402 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (Stadien: \geq cUICC-II). Modifizierte Darstellung, Epidemiologisches Krebsregister Nds. (EKN) und klinisches Krebsregister Nds. (KKN) (2019).

Im Vergleich zu den anderen Bundesländern nimmt Niedersachsen als zweitgrößtes Flächen- und viertgrößtes Bundesland mit einer Bevölkerung von 8 Millionen Einwohnern in der Inzidenzrate der KRK eine Spitzenposition in Deutschland ein (Abbildung 1). Mit 55 bis 70 neu diagnostizierten Fällen (europastandardisiert) pro 100.000 Einwohnern liegt die landesweite Inzidenz seit > 10 Jahren über der vom RKI angegebenen bundesweiten mittleren Inzidenzrate (RKI 2019).

Auch in Niedersachsen umfassen die häufigsten Malignomneuerkrankungen der Frauen Brust- (7.205 Fälle, 30,3% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen), Darm- (3.000 Fälle, 12,6%) und Lungenkrebs (2.097 Fälle, 8,8%). Die häufigsten Krebsneuerkrankungen der Männer sind Prostata- (6.564 Fälle, 24,7% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern), Lungen- (3.609 Fälle, 13,6%) und Darmkrebs (3.426 Fälle, 12,9%) (EKN und KKN 2019). Unter Berücksichtigung demographischer Entwicklungen wird in aktualisierten Hochrechnungen von einem weiteren Anstieg der Krebsfallzahlen ausgegangen. Für das Jahr 2019 sind in Niedersachsen allein 51.476 neue Krebsfälle (27.256 Männer und 24.220 Frauen) geschätzt worden.

1.3 Kurze Pathogenese der kolorektalen Karzinome

Die genauen Entstehungsursachen der KRK sind bis heute ungeklärt. Man schätzt, dass mindestens 15% der KRK auf genetische Prädispositionen zurückzuführen sind. Über 65% der sporadischen KRK entwickeln sich nach der „Adenom-Karzinom-Sequenz-Hypothese“ (Fearon und Vogelstein 1990). Diese Hypothese wurde erstmals 1975 beschrieben (Muto et al. 1975). Mittlerweile ist sie mehrfach modifiziert worden. Derzeit geht man im „Adenom-Karzinom-Stufenmodell“ (Petrides 1997; Abbildung 2) von einer durch Mutationen induzierten, allmählichen Entwicklung von initial benignen Polypen (Adenomen) der Dickdarmmukosa zu hyperproliferativen Tumor- und Karzinomzellformationen aus. Dabei umfassen die Karzinogenese begünstigende Mutationen das Onkogen KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) auf Chromosom 12, das Protoonkogen BRAF (*B-rapidly accelerated fibrosarcoma*), die Tumorsuppressorgene APC (*adenomatosis poliposis coli*) und DCC (*deleted in colorectal carcinoma*) sowie das Tumorsuppressorprotein p53 (TP53). Zudem können molekulargenetische Veränderungen mit einer chromosomalen Instabilität (CIN) verbunden sein (Fearon und Vogelstein 1990; Hamilton et al. 2000; Jass 2007; Tannapfel et al. 2010).

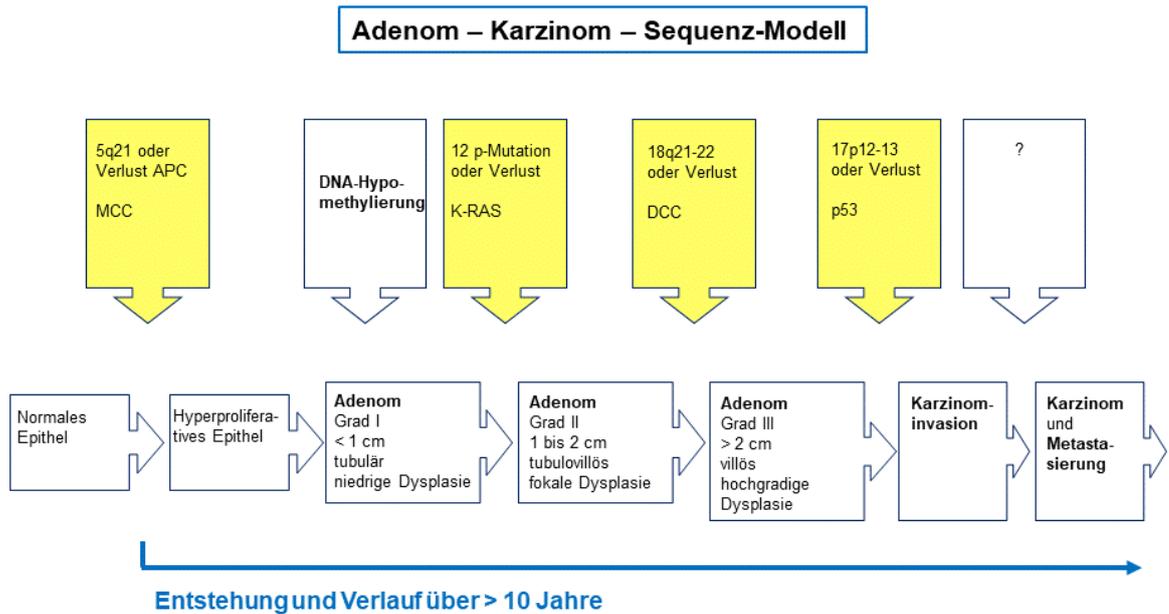


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz-Modell

Modifiziertes, erweitertes Modell der Karzinogenese KRK nach Fearon und Vogelstein (1990) und der Adenom-Karzinom-Sequenz nach Petrides (1997).

Neben der „Adenom-Karzinom-Sequenz-Hypothese“ wird von weiteren, multifaktoriellen Wegen in der Karzinogenese ausgegangen (Li und Lai 2009). Allen Hypothesen gemeinsam ist ein molekulargenetisch vorgeschädigtes Mukosaepithel. Dieses geschädigte Schleimhautgewebe reagiert nach Nahrungsaufnahme des Menschen während der Verdauungs- und Darmpassage wesentlich stärker auf karzinogene Noxen als eine unversehrte, „normale“ Darmmukosa. Infolge der stärkeren Noxeneinwirkung treten Epitheldysplasien und zelluläre Fehldifferenzierungen mit einer fortschreitenden Adenombildung auf. Das hyperproliferative Adenomwachstum führt durch Invasion in das umliegende Gewebe zur Karzinomentstehung.

Generell gelten kolorektale Adenome als Präkanzerosen und ihre frühzeitige endoskopische Entfernung wird dringend empfohlen (Shaukat et al. 2013; Brenner et al. 2014a; Brenner et al. 2014b; Gruner et al. 2020). Ab einer Adenomgröße von 20 mm und beim Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie steigt das Karzinomrisiko signifikant an. Dabei wird dem tubulären Adenom das niedrigste, dem tubulovillösen Adenom das zweit- und dem villösen Adenom das größte Malignitätsrisiko zugeschrieben (Herzog 1994; Sterk 2003). Es dauert jedoch allgemein 10 bis 15 Jahre, bis sich aus einem kolorektalen Adenom ein Karzinom entwickelt hat (Herzog 1994).

Mehr als 90% der kolorektalen Malignome sind Adenokarzinome. Andere Malignome, wie z. B. Karzinoide, Leiomyosarkome oder Non-Hodgkin-Lymphome, werden im Kolon und Rektum sehr selten vorgefunden (EKN und KKN 2019). Neben den o. g. molekulargenetischen/-pathologischen Faktoren werden für die Karzinogenese und Malignomdynamik auch andere, von den Lebensbedingungen/-gewohnheiten abhängige Faktoren verantwortlich gemacht. Dazu gehört eine unausgewogene Ernährung mit einem Übermaß an tierischem Fett, rohem Fleisch und eine wenig faserreiche Kost. Weitere Risikofaktoren sind ein niedriger sozioökonomischer Status mit entsprechend qualitativ schlechter Ernährungsweise, die Adipositas, der Diabetes mellitus (Petrelli et al. 2020) und ein körperlicher Bewegungsmangel (Midgley und Kerr 1999).

Männer sind von KRK nahezu doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Ein gender-unabhängiger Risikofaktor für die KRK-Entstehung ist der Alkoholkonsum von > 45 g Äthanol pro Tag (Cho et al. 2004). Auch ein übermäßiger Tabakkonsum scheint das Risiko für KRK zu erhöhen (Martinez 2005).

Etwa 15% der KRK entstehen durch endogene Faktoren infolge hereditärer Syndrome mit prädisponierenden Keimbahnmutationen (Schalhorn et al. 2001; Schalhorn et al. 2006). Diese werden zum einen den Polyposis-assoziierten Syndromen, wie z. B. der Familiären-Adenomatösen-Polyposis (FAP-Syndrom), mit dem gleichzeitigen Auftreten von hunderten bis zu mehreren tausend Adenomen im Kolon, Rektosigmoid und Rektum zugeordnet. Zum anderen werden davon erbliche, nicht-Polyposis-assoziierte Syndrome, wie z. B. das Hereditäre-Nichtpolypöse-Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC- oder Lynch-Syndrom), abgegrenzt (Lynch und Smyrk 1996, Hamilton et al. 2000). Neben dem sporadischen oder hereditären Auftreten kommen KRK gehäuft bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn, vor. Nach dem derzeitigen Wissen ist von einer vielfältigen KRK-Karzinogenese auszugehen. In Tabelle 1 sind fünf bekannte KRK-Karzinogenesewege (eingeteilt in die Gruppen 1 bis 5) mit ihren wichtigsten Erkennungsmerkmalen (wie z. B. Vorläuferläsionen, histopathologische Befunde und genetische Alterationen) sowie einer topographischen Zuordnung im unteren Gastrointestinaltrakt aufgelistet. So sind z. B. für die Karzinogenese im linken Hemikolon, Sigma, Rektosigmoid und Rektum die genetischen Veränderungen der Gruppe 3 und der Gruppe 4 maßgeblich verantwortlich.

Allein 65% bis 77% der Adenome, aus denen potentiell Karzinome hervorgehen können, treten im Rektosigmoid und Rektum auf.

Tabelle 1: Karzinogenesewege der KRK und gruppierte Erkennungsmerkmale

Lokalisation im Hemikolon	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
	re. > li.	re. > li.	li. > re.	li. > re.	re. >> li.
Gender	F > M	F > M	M > F	M > F	F > M
Vorläuferläsion	serratiertes Adenom	serratiertes Adenom	serratiertes Adenom / Adenom	Adenom	Adenom
G3-Status	+++	+++	+	+	++
MSI-Status	h	s / n	s / n	s	H
Methylierung	+++	+++	++	+ / -	+ / -
Ploidie	2n > Aneuploidie	2n > Aneuploidie	Aneuploidie > 2n	Aneuploidie > 2n	2n > Aneuploidie
Mutationen					
APC	+ / -	+ / -	+	+++	++
KRAS	-	+	+++	++	++
BRAF	+++	++	-	-	-
TP53	-	+	++	+++	+

Aufgelistet sind die Tumorlokalisationen, die Vorläuferläsionen, die histopathologischen Befunde und genetischen Alterationen fünf bekannter Karzinogenesewege (Gruppe 1 - 5) der KRK. Die Darstellung erfolgte eigenständig nach ausgewählten Publikationen (Fearon und Vogelstein 1990; Hamilton et al. 2000; Jass 2007; Tannapfel et al. 2010). re.: rechtes Hemikolon bis zur linken Kolonflexur reichend; Tumoren der Gruppe 5 entstehen nahezu ausschließlich im rechten Hemikolon; li.: linkes Hemikolon einschließlich Sigma, Rektosigmoid und Rektum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; s: stabil; h: hoch; n: niedrig; F: Frauen; M: Männer; Aneuploidie: intrazelluläre numerische Aberration des normalerweise diploiden Chromosomensatzes, z. B. durch eine *Non-Disjunction* während der Meiose oder durch Translokationen; 2n: diploider, zweifacher (zellulärer) Chromosomensatz (Zasadil et al. 2013).

1.4 Einteilung, Staging und Klassifikation der Rektumkarzinome

Die Gruppe der kolorektalen Karzinome umfasst nach dem ICD-10-Kodierungssystem Karzinome des Kolons- (ICD-10: C18), des Rektosigmoids (ICD-10: C19), des Rektums (ICD-10: C20) und Analkanals (Analkanal und Analrand) (ICD-10: C21) (Abbildung 1). Die große Mehrheit der KRK sind Adenokarzinome. Im Folgenden bleiben Analkarzinome unberücksichtigt aufgrund ihrer sehr geringen Inzidenz mit ≤ 3,2 (Frauen) bzw. ≤ 2 (Männer) Fällen pro 100.000 Einwohner (RKI 2019), ihres > 90%-igen Anteils an Plattenepithelkarzinomen und der > 90%- bis 100%-igen Induktion durch persistierende Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV). Diese Karzinominduktion kann durch Hochrisiko-HPV-Typen, wie z.B. das HPV 16, oder bei immunsupprimierten Patienten durch die HPV 18, 31 und 33 (Rödel F et al.

2015; Lin et al. 2018) ausgelöst worden sein. Aufgrund der unterschiedlichen Karzinogenese von Karzinomen des Analkanals und des Analrandes gegenüber Karzinomen des Rektums, Rektosigmoids und Kolons sind auch z. T. völlig andere Behandlungsstrategien und Sequenzen der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, wie z. B. der Radiatio gegenüber der chirurgischen Intervention, notwendig (Rödel F et al. 2019). Diese differenzierten Therapiestrategien sind seit Oktober 2020 mit der ersten, nationalen S3-Leitlinie „Analkarzinom“ (Version 1.0), getrennt von der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ 2019, publiziert worden.

1.4.1 Einteilung der Rektumkarzinome nach ihrer intraluminalen Lokalisation

Etwa 40% bis 60% der kolorektalen Adenokarzinome manifestieren sich im Rektum (Midgley und Kerr 1999; Jemal et al. 2004; Jemal et al. 2009). Dieses wird aufgrund seiner anatomischen Lage, seiner Einbettung in das Mesorektum und der Begrenzung durch embryonale Faszien-systeme sowie seiner unidirektionalen Gefäßversorgung über die *A. rectalis superior* (aus der *A. mesenterica inferior*) als eigenständige Organentität angesehen (Stelzner et al. 1998, Paschke et al. 2018). Aufgrund seiner Kontinenzfunktion wird das Rektum vom Kolon nicht nur anatomisch-chirurgisch und tumortherapeutisch vom Kolon abgegrenzt, sondern auch klinisch-funktionell.

Seit der 5. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation (Sobin und Fleming 1997) werden Karzinome als Rektumkarzinome angesehen, sofern der aborale Tumorrand innerhalb einer Distanz von 16 cm oberhalb der Anokutanlinie (ACL) lokalisiert ist. Entsprechend der rektoskopisch ausgemessenen Strecke zum Tumorunterrand werden die Karzinome dem unteren (0 bis < 6 cm ab ACL), mittleren (6 bis < 12 cm) oder oberen (12 bis 16 cm) Rektumdr Drittel zugeordnet (Abbildung 3). Diese intraluminale Bestimmung der Tumorage spielt eine zentrale Rolle bei der Durchführung komplexer Behandlungsstrategien bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen.

1.4.2 Bedeutung der Lokalisation von Rektumkarzinomen – klinische Studien

Im Februar 1995 startete in Deutschland die multizentrische CAO/ARO/AIO-94-Phase-III-Studie (Rekrutierungszeit: 02/1995 bis 09/2002; Abbildung 3) der German Rectal Cancer Study Group (GRCSG) zur multimodalen Therapie (MMT) von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (LARC, *locally advanced rectal*

cancer) der klinischen (c) Stadien cUICC-II/-III und einer Tumorlokalisation in ≤ 16 cm ab ACL. Nach prospektiver, zentraler Randomisation wurden die Patienten entweder primär operiert oder einer präoperativen Chemoradiotherapie (CRT) mit 5-Fluorouracil (5-FU) zugeführt (Sauer et al. 2001; Sauer et al. 2003). Nach der Rektumresektion erhielten die Studienteilnehmer eine additive Chemotherapie (adCTx) mit 5-FU in adjuvanter Intention. In diese CAO/ARO/AIO-94-Studie wurden seit 1997 Patienten der UMG aufgenommen, behandelt und nachbeobachtet (Sauer et al. 2004, Sauer et al. 2012). Nach Ende der Rekrutierung wurden weitere Patienten analog des Studienprotokolls behandelt oder vorzugsweise in multizentrische Phase-I/-II-Studien eingeschlossen. In diesen Studien, wie z. B. der CAPOX-Phase-II-Studie (n = 110; Rekrutierungszeit: 04/2004 bis 03/2005; Rödel et al. 2007) und CetCAPOX-Phase-I/-II-Studie (n = 60; Rekrutierungszeit: 02/2005 bis 03/2006; Rödel et al. 2008) wurde bei cUICC-II/-III-Rektumkarzinomen (≤ 16 cm ab ACL) die präoperative CRT unter Einsatz von Capecitabin (CAP), einem oralen 5-FU-Prodrug, von Oxaliplatin (OX) sowie dem *Epidermal-growth-factor-receptor* (EGFR)-Antagonisten Cetuximab (Cet) hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und Verträglichkeit geprüft. Bei den auswertbaren 167 Patienten beider Studien waren die Karzinome in 48,7% (n = 80) im unteren, in 43,9% (n = 72) im mittleren und in nur 9,2% (n = 15; 3 Fälle ohne Höhenangabe!) im oberen Rektumdrittel lokalisiert gewesen.

Ab 06/2006 erfolgte auch bei den Patienten der UMG eine Stratifizierung der MMT nach der intraluminalen Tumorage (Abbildung 3). Einhergehend mit dem Start der CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie (Rekrutierungszeit: 07/2006 bis 02/2010) wurden Patienten mit einem LARC und einer Tumorlokalisation im mittleren oder unteren Rektumdrittel (< 12 cm ab ACL) einer präoperativen CRT +/- OX, gefolgt von einer Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) und einer FOLFOX-adCTx (Folinsäure, 5-FU und OX) zugeführt (Rödel et al. 2012, Rödel et al. 2015). Patienten mit Rektumkarzinomen, deren Tumorunterrand im obereren Rektumdrittel (≥ 12 cm ab ACL) begann, wurden in die multizentrische, prospektiv randomisierte GAST-05-Phase-IIb-Studie (Rekrutierungszeit: 04/2008 bis 08/2012) eingeschlossen. Diese Patienten erhielten entweder eine Operation (OP) mit totaler (TME) oder partieller (PME) mesorektaler Exzision sowie 8 Applikationen (4 Zyklen) einer FOLFOX-adCTX.

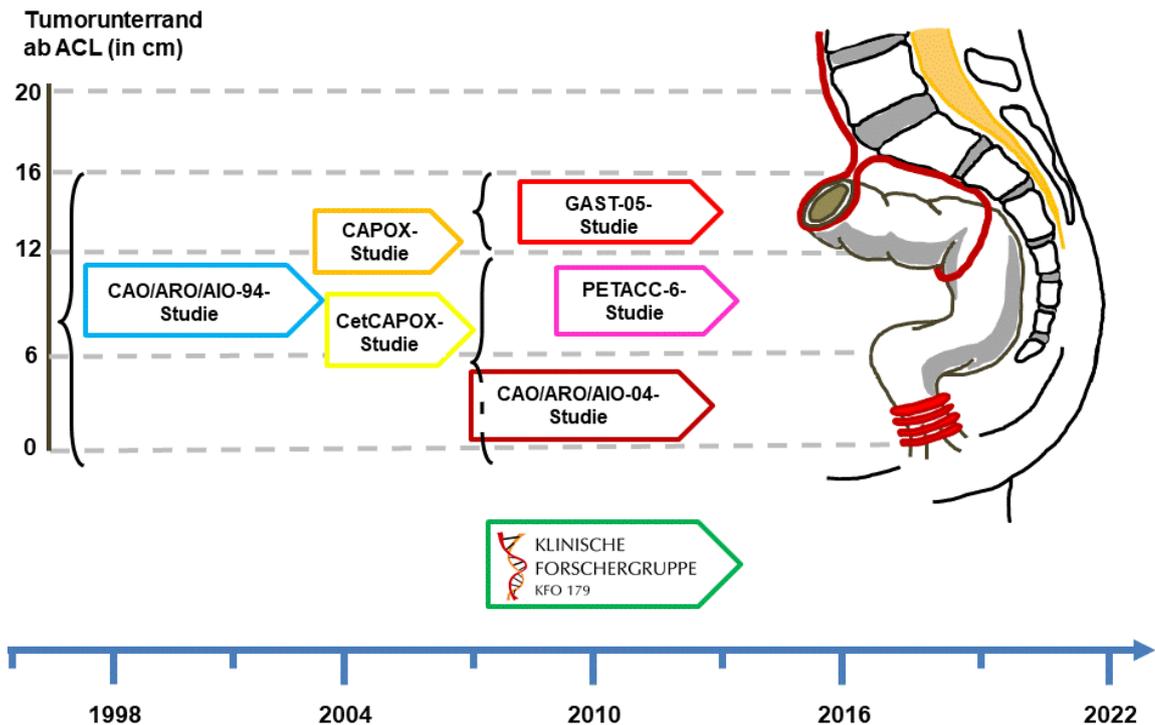


Abbildung 3: Tumorlokalisation zur Stratifikation in Therapiestudien

Schematisch dargestellt sind die Rekrutierungszeiten der CAO/ARO/AIO-94-, der CAO/ARO/AIO-04- und der GAST-05-Studien der German Rectal Cancer Study Group (GRCSG) sowie die Laufzeit der Klinischen Forschergruppe 179 (KFO-179). Wurden bis zum Jahr 2006 LARC-Patienten (≤ 16 cm ab ACL) vorzugsweise in oder analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Rekrutierungszeit: 02/1995 bis 09/2002) behandelt, so erfolgte später eine Therapiestratifizierung nach der intraluminalen Tumorumlage. Dabei wurden Patienten mit Rektumkarzinomen < 12 cm ab ACL in die CAO/ARO/AIO-04-Studie (Rekrutierungszeit: 07/2006 bis 02/2010) aufgenommen. Patienten mit Karzinomen, deren Tumorunterrand im oberen Rektumdrittel begann, wurden in die GAST-05-Studie eingeschlossen (Rekrutierungszeit: 04/2008 bis 08/2012).

Begleitend zu diesen Therapieoptimierungsstudien wurden in der KFO-179 translationale molekularbiologische und -genetische Projekte durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Begleitforschung hatten keinen direkten Einfluss auf die laufende Behandlung. Im Gegensatz zu den Studien der GRCSG wurde in der PETACC-6-Studie statt infusionalem 5-FU das orale Prodrug Capecitabin (CAP) während der perioperativen MMT (CRT mit CAP +/- OX) eingesetzt. Zuvor war CAP in der CAPOX-Phase-II-Studie (Rekrutierungszeit: 04/2004 bis 03/2005) und zusammen mit dem EGFR-Antagonisten Cetuximab (Cet) in der CetCAPOX-Phase-II-Studie (Rekrutierungszeit: 02/2005 bis 03/2006) geprüft worden.

In die 2008 international gestartete, multizentrische PETACC-6-Phase-III-Studie (Rekrutierungszeit: 11/2008 bis 09/2011) wurden ebenfalls Patienten mit Karzinomen der Stadien cUICC-II/-III eingebracht, die < 12 cm ab ACL lokalisiert waren. In dieser Studie wurde CAP anstatt des infusionalen 5-FU (CRT mit CAP +/- OX) eingesetzt (Schmoll et al. 2018).

Parallel zu den genannten Therapiestudien der GRCSG wurde im Jahr 2007 die interdisziplinäre Klinische Forschergruppe 179 (KFO-179; *“Biological basis of individual tumor response in patients with rectal cancer“*; Sprecher: Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) an der UMG initiiert. Die KFO-179 sollte unter dem Motto *“from bench to bedside and back to bench“* translationale, klinische und experimentelle Ansätze zur Therapieoptimierung bei LARC-Patienten entwickeln. Insbesondere in der zweiten Förderperiode der KFO-179 (ab 2010) lag im Teilprojekt-5a (TP-5a), in dessen Rahmen auch das vorliegende Promotionsprojekt konzipiert wurde, der Fokus auf der Evaluation von *“Predictive / prognostic biomarkers in locally advanced rectal cancer and prospects for risk-adapted tailoring of multimodal therapy“* (Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen; Antragsnummer 9/8/08). Dabei waren neben einer erfolgreichen Rekrutierung von Studienpatienten eine umfassende Ausbreitungsdiagnostik (Staging) und standardisierte Tumormaterialgewinnung (prätherapeutisch sowie unter MMT) für den Aufbau translationaler Forschungsprojekte essenziell (Jo et al. 2016).

1.4.3 Klinisches Staging und TNM-/UICC-Klassifikation

Das Staging der Patienten beinhaltete gemäß der Studienprotokolle und der damals gültigen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (im folgenden Text als S3-Leitlinie KRK abgekürzt) aus den Jahren 2004 und 2008 (Schmiegel et al. 2008) u. a. die endoskopische Diagnosesicherung durch Gewinnung mehrerer, ausreichend großer Tumorbiopsien und normaler Darmmukosa. Aus den Tumorbiopsien wurde vom Pathologen der histopathologische Nachweis eines Adenokarzinoms unter Angabe des Tumorgradings geführt (G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert; G4: undifferenziert; Wittekind et al. 2003). Außerdem gehörte zum Staging die klinische Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe (T-Status) in die Rektumwand und in das mesorektale Weichgewebe sowie des lokalen Lymphknotenstatus (LK- oder Nodal-Status). Standardmethoden dafür waren die rektale Endosonographie (rES) und die kontrastmittelgestützte (pelvine) Computertomographie (CT) (Liersch et al. 2003). Die Durchführung einer pelvinen Magnetresonanztomographie (MRT) wurde in den damaligen S3-Leitlinien KRK nicht empfohlen (Schmiegel et al. 2005, Schmiegel et al. 2008), sondern als fakultativ angesehen.

Malignomsuspekte Befunde in anderen Organen wurden mittels einer Abdomensonographie, einer Röntgen-Thorax-Kontrolle, einem ggf. nachfolgenden Thorax/Abdomen-CT sowie durch Gewebebiopsien abgeklärt.

Tabelle 2: TNM-/UICC-Klassifikation bei Rektumkarzinomen

UICC-Status	TNM-Klassifikation			Befundbeschreibung
	T-	N-	M-	
0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ; intramukosales Karzinom
I	T1, T2			T1: TU beschränkt auf Mukosa und Submukosa; T2: TU infiltriert in die <i>Lamina mucosae propria</i> (LMP)
Ila	T3a - d			Durchbruch der LMP, TU-Infiltration in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes mesorektales Gewebe; T3a: < 1 mm, T3b: 1 - 5 mm, T3c: > 5 mm - 15 mm, T3d: > 15 mm
Ilb	T4a			Tumor durchbricht viszerales / peritoneales Gewebe
Ilc	T4b			TU infiltriert Nachbarorgane / -strukturen
IIla	T1, T2			N1
	T1	N2a	N2: > 4 LKM; N2a: 4 - 6 LKM	
IIlb	T3, T4a	N1	N1: 1 - 3 LKM; N1a: 1 LKM, N1b: 2 - 3 LKM; N1c: Satellit*	
	T2, T3	N2a	N2a: 4 - 6 LKM	
	T1, T2	N2b	N2b: ≥ 7 LKM	
IIlc	T4a	N2a	N2a: 4 - 6 LKM	
	T3, T4a	N2b	N2b: ≥ 7 LKM	
	T4b	N1, N2	N1: 1 - 3 LKM; N2: > 4 LKM	
IVa	jedes T	jedes N	M1a	FM in 1 Organ oder > 1 Lokalisation ohne peritoneale FM
IVb			M1b	FM in ≥ 2 Organen oder ≥ 2 Lokalisation ohne peritoneale FM
IVc			M1c	Peritonealbefall +/- FM in anderen Organen / Lokalisationen

TNM-/UICC-Stadien- und Substadieneinteilung bei KRK unter Berücksichtigung der 6. (Wittekind et al. 2003), der 7. (Wittekind und Meyer 2010) und der 8. Auflage (Wittekind 2017) der TNM-/UICC-Klassifikation zusammengestellt. FM: Fernmetastasen; LKM: Lymphknotenmetastasen; LMP: *Lamina mucosae propria*; TU: Tumor; *Satellit: makro- oder mikroskopisch erkennbare Tumorzellcluster im mesorektalen Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen / perirektalen Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines LK (pN1c).

Auf Grundlage der Stagingbefunde erfolgte analog der TNM-/UICC-Klassifikation (Tabelle 2) eine grobe klinische Einschätzung des jeweiligen Rektumkarzinoms bzw. des cUICC-Stadiums. Daraus leitete sich die klinische Empfehlung zur onkologischen Therapie ab. Sie konnte von der primären und alleinigen Resektion bis zur präoperativen MMT reichen. Eine abschließende Prognoseabschätzung der LARC-Erkrankung konnte erst postoperativ nach der Resektataufarbeitung und dessen Befundung anhand des vom Pathologen festgelegten (y)pTNM/UICC-Status erfolgen (Delitto et al. 2018). Sie beeinflusste die Entscheidung zur postoperativen Systemtherapie und die Auswahl des jeweiligen Therapieregimes.

1.5 Chirurgische und multimodale Therapie

1.5.1 Allgemeine Anmerkungen

Als klassische OP-Verfahren zur Therapie von Rektumkarzinomen werden seit über 30 Jahren für < 3 cm durchmessende, prognostisch günstige UICC-I-Karzinome mit einer G1- / G2-Differenzierung die lokalen Exzisionsverfahren, wie z. B. die Vollwandexzision per transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM), durchgeführt (Buess et al. 1988; Langer et al. 2003).

Bei Patienten mit UICC-I-Karzinomen und einer \geq G3-Differenzierung sowie bei \geq cUICC-II-Karzinomen werden - je nach Höhenlokalisierung des Tumors - eine anteriore (ARR) oder tiefe anteriore (TARR) Rektumresektion als onkologisches OP-Verfahren mit Kontinenz- und Schließmuskelerhalt genutzt. Die Diskontinuitätsresektion nach Hartmann mit Anlage eines temporären Kolostomas und der damit verbundenen Option einer sekundären Kontinenzherstellung stellt eine Einzelfallentscheidung dar. Sie hat aber als onkologisch-intendiertes OP-Verfahren nach den im Material- und Methodenteil beschriebenen Radikalitätskriterien zu erfolgen.

Bei einem ausgedehnten, auf Nachbarstrukturen übergreifenden intrapelvinen Malignomwachstum im unteren Rektumdrittel oder aufgrund der individuellen Gesamtsituation des Patienten (z. B. aufgrund des Alters, der Komorbiditäten, einer präoperativ bereits bestehenden Stuhlinkontinenz oder Sphinkterinsuffizienz) sind konventionelle oder auch erweiterte abdomino-perineale Rektumresektionen (APR) unter Entfernung des gesamten Schließmuskelapparates und (partiell) der Beckenbodenmuskulatur indiziert. Die Entscheidung über den Kontinenzverlust kann bei Patienten mit einem LARC im unteren Rektumdrittel und unmittelbarer Sphinkternähe häufig erst intraoperativ getroffen werden. Sie hat sich aber dem vorrangigen Ziel, d. h. einen R0-Residualstatus zu erreichen, unterzuordnen und hängt von der nach distal erreichbaren, tumorfreien Resektionszone ab.

1.5.2 Anmerkungen zur totalen mesorektalen Exzision (TME)

In den 1980-iger Jahren wurden aus den USA und Europa über 15%- bis 45%-ige Lokalrezidiv-Raten (LR-Raten) bei Patienten mit Rektumkarzinomen fünf Jahre *post operationem* berichtet (Phillips et al. 1984; Pählman et al. 1984). Besonders bei

tiefsitzenden LARC im unteren Rektumdrittel führten unzureichend eingehaltene Sicherheitsabstände zu LR-Raten von > 80% (Quirke et al. 1986; Quirke und Dixon 1988). Nach Einführung der TME unter Rückbesinnung auf die embryonal angelegten, intrapelvinen Faszien-systeme (Heald et al. 1982; Stelzner et al. 1998) konnten 5-Jahres-LR-Raten von < 10% (Havenga et al. 1996; Enker 1997; Heald 1998; Heald et al. 1998) erreicht werden. Dabei hing die LR-Rate vom jeweiligen chirurgischen Zentrum und der Patientenpopulation, d. h. der Häufigkeit fortgeschrittener Tumorstadien (\geq UICC-II), ab. Zudem zeigten Kohortenstudien den prognostischen Einfluss des einzelnen Operateurs, seiner Erfahrung und manuellen Geschicklichkeit in der kolorektalen Chirurgie auf. Ebenso hatten die Therapiestandards in der jeweiligen chirurgischen Institution für den betroffenen Patienten prognostische Relevanz (Hermanek et al. 1995; Hermanek 1999a; Hermanek und Hermanek 2000; Hermanek et al. 2003). Mit der TME, d. h. der kompletten Entfernung des mesorektalen Weichgewebekompartiments unter Wahrung einer intakten Hüllfaszie und Einhaltung der zentralen, radikulären Gefäßabsetzung (Abbildung 4; siehe Kapitel 2.4), konnten die LR-Raten signifikant gesenkt und das 5-Jahres-Überleben der Patienten verbessert werden (Aitken 1996; Heald et al. 1998; Hill und Rafique 1998; Kapiteijn et al. 2001). Zudem wurde eine langfristige lokoregionäre Tumorkontrolle erreicht (Porter et al. 1998; Hermanek 1999b; Wibe et al. 2002). Unzureichend blieben jedoch die Ergebnisse bei Patienten mit ventralseitig lokalisierten T4-Rektumkarzinomen oder in bereits metastasierten Stadien (\geq UICC-III). In der Folge suchten interdisziplinäre europäische Arbeitsgruppen nach synergistischen Therapiemodalitäten unter zentraler Einbindung qualitativ hochwertiger OP-Techniken. Es entwickelte sich aus den einzelnen Komponenten, wie z. B. der perkutanen Strahlentherapie (RT), der intravenösen (i.v.) CTx und den onkologischen Resektionsverfahren, die interdisziplinäre MMT für LARC-Patienten.

1.5.3 Anmerkungen zur präoperativen Multimodaltherapie (MMT)

Vor allem schwedische und niederländische Arbeits- und Studiengruppen untersuchten den Effekt einer Kurzzeit-Radiatio (KRT; Gesamtdosis: 25 Gray (Gy) über 5 Tage) vor einer innerhalb von 72 h folgenden Rektumresektion. Durch die KRT konnte bei 3.000 Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien \leq cUICC-III die LR-Raten nach konventioneller OP (Frykholm et al. 1993; Swedish Rectal Cancer Trial

1997; Folkesson et al. 2005) sowie nach Rektumresektionen mit TME (Kapiteijn et al. 2001) signifikant gesenkt werden.

Bei organüberschreitenden cT4a-Karzinomen im unteren Rektumdrittel wurde seit 1995 von einigen Arbeits-/Studiengruppen die präoperative Langzeit-CRT (RT mit 50,4 Gy über 5 bis 6 Wochen) mit 5-FU als Radiosensitizer eingesetzt (Rödel et al. 2000; Frykholm et al. 2001; Göhl et al. 2003, Rödel et al. 2003). In einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenanalyse bei Patienten mit cT4a-Rektumkarzinomen (n = 113) konnte der Effekt der präoperativen CRT eindrucksvoll demonstriert werden (Göhl et al. 2003). Bei 36 Patienten musste während der Multiviszeralresektion mehr als ein Organ entfernt werden. Die R0-Rate lag bei 89%, der histopathologische Nachweis eines pT4a-Status bei 35% (n = 40), die 3-Jahres-LR-Rate bei 12,7% und das krebsspezifische Überleben (CSS; *cancer-specific survival*) bei 72,9%. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich der Nodalstatus als wichtigster Prognosefaktor (relatives Risiko: 5,8; p = 0,007). Nach der präoperativen CRT betrug das 3-Jahres-CSS der Patienten 89,4% gegenüber 66,7% ohne eine prä- oder postoperative Therapie. Das relative Risiko für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (LKM) lag bei 7,0 (p < 0,001) gegenüber 0,2 bei Patienten, die eine präoperative CRT erhalten hatten (p = 0,049). Diese Ergebnisse führten zu einer breiteren Akzeptanz der präoperativen, 5-FU-basierten CRT bei T4-Karzinomen sowie zur Anwendung bei Rektumkarzinomen der Stadien cUICC-II (T3/T4 N0 M0) und -III (Tx N1/N2 M0). In Deutschland wurde die potenzielle Überlegenheit einer präoperativen (neoadjuvanten) CRT erstmals in der CAO/ARO/AIO-94-Phase-III-Studie geprüft (Sauer et al. 2003, Sauer et al. 2004, Abbildung 7).

1.5.4 Anmerkungen zur Frage: Immer TME bei Rektumkarzinomen?

Bereits 1998 wurde die Notwendigkeit einer TME für alle Rektumkarzinome, insbesondere für Karzinome in einer Lokalisation von 10 cm bis 15 cm (ab ACL), aufgrund einer retrospektiven Studie in Frage gestellt (Lopez-Kostner et al. 1998). Im Zeitraum von 1980 bis 1990 waren 891 Patienten mit Sigma- oder Rektumkarzinomen monozentrisch operiert worden. Es wurden die Ergebnisse der konventionellen OP (ohne TME) bei Karzinomen im oberen Rektum (≥ 10 cm ab ACL; n = 229) und Sigma (n = 225) mit denen der unteren Rektumdrittel (< 10 cm ab ACL; n = 437)

nach einer TME verglichen. Die Kaplan-Meier- und Cox-Proportional-Hazards-Analysen ergaben für Patienten mit Karzinomen der unteren Rektumdrittel ein um 3,5-, 2,7-, 2,1- und 1,9-fach höheres Risiko für ein LR, ein LR mit Fernmetastasen (FM), den krebbsbedingten Tod oder für jedes rezidiv- oder malignombedingte Todesereignis vs. Karzinomen im oberen Rektum (≥ 10 cm ab ACL). Zwischen den Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und im Sigma hatten sich keine Unterschiede gezeigt. Die Autoren folgerten, dass Karzinome des oberen Rektums eine ähnlich gute Prognose wie Sigmakarzinome hätten und mit der gleichen konventionellen OP-Technik, d. h. ohne TME, reseziert werden könnten.

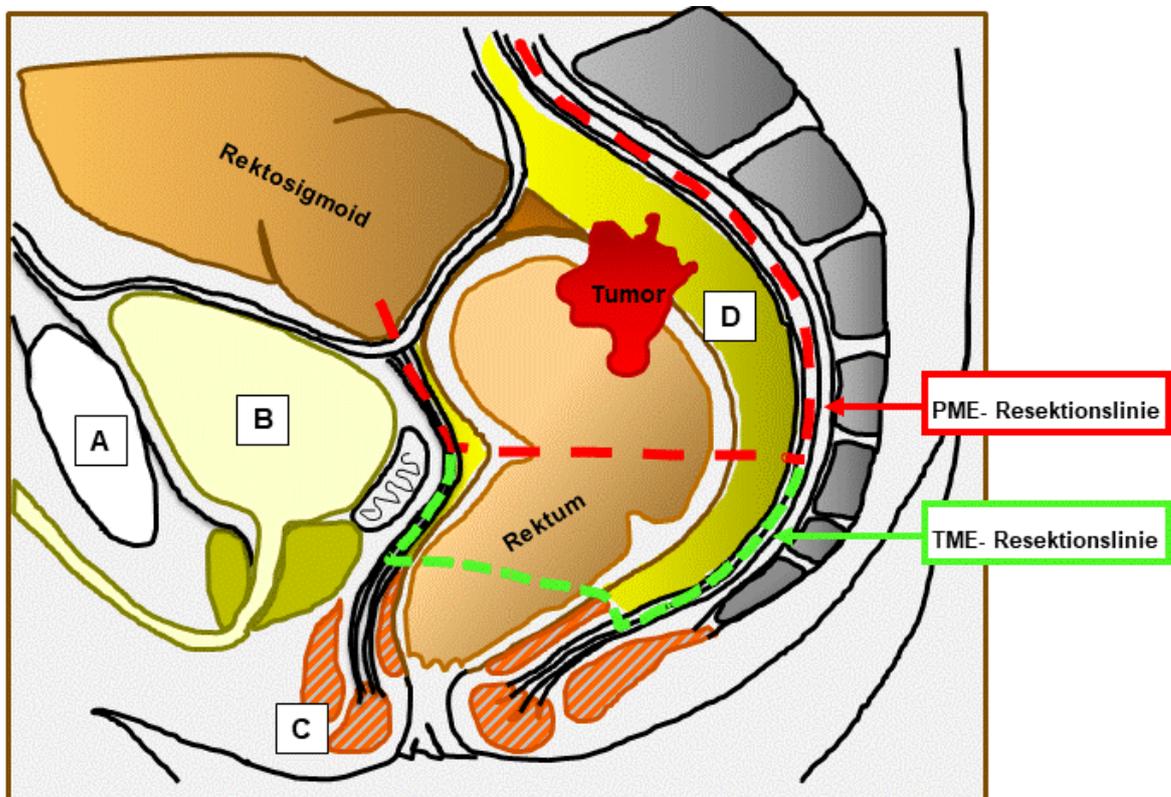


Abbildung 4: Resektionsausmaß bei der PME und der TME

Resektionsschema am Beispiel eines Karzinoms im oberen Rektum, d. h. der aborale Tumorrund lag > 12 cm proximal der ACL. Rot gestrichelt: Resektionslinie der partiellen mesorektalen Exzision (PME); ein „*Coning*“, d. h. eine frühzeitige, inadäquate konusförmige Präparation durch das Mesorektum auf die Rektumwand sollte unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5 cm nach distal und Absetzung des Darmes im rechten Winkel zur Längsachse vermieden werden; hellgrün gestrichelt: Resektionslinie der TME; A: *Os pubis*; B: Harnblase; C: Schließmuskelapparat; D: dorsales Mesorektum; eigenständige Skizze nach Liersch et al. (2005).

Dabei wurde von den Autoren als „konventionelle“ OP die Technik der partiellen mesorektalen Exzision (PME) genannt (Abbildung 4). Allerdings waren in ihrer Stu-

die weder peri- noch postoperativ Qualitätskontrollen an den Resektaten durchgeführt worden noch (*a priori*) ein standardisiertes chirurgisches Vorgehen bei der PME gefordert gewesen.

In einer Analyse des Stockholm-II-Trials wurde bei 457 Patienten der Einfluss der präoperativen KRT auf die LR-Rate in Abhängigkeit zur Tumorlokalisierung (ab ACL) untersucht (Holm et al. 2001). Alle Studienteilnehmer (+/- RT) waren in kurativer Intention konventionell (ohne TME) operiert worden. Beim Kohortenvergleich hatte die KRT die LR-Raten im unteren, mittleren und oberen Rektum von 30%, 25% und 21% auf 20%, 11% und 5% reduzieren können. Die Autoren folgerten, dass die präoperative 25 Gy KRT die LR-Rate bei konventionell operierten Patienten unabhängig von der Tumorlokalisierung senken kann. Ein Verzicht auf die KRT wurde für Karzinome im mittleren und oberen Rektum abgelehnt. Vielmehr vermuteten die Autoren, dass unter Anwendung einer qualitätskontrollierten TME noch bessere Ergebnisse hätten erreicht werden können. Sie empfahlen, die KRT und TME bei allen Patienten mit Rektumkarzinomen unabhängig von der jeweiligen Tumorlokalisierung einzusetzen.

1.6 Individualisierte Therapiestrategien – erste Ansätze

Unter der institutionellen Forderung nach einer Standardisierung der MMT und der OP-Techniken sowie deren Qualitätsverbesserung wurden in der CALL seit 08/1994 alle Patienten mit fortgeschrittenen Kolon- oder Rektumkarzinomen nach den Protokollen prospektiver klinischer Therapiestudien, wie z. B. der FOGT-1- / -2-Studien, behandelt (Paschke et al. 2019). Ab dem Jahr 1996 wurden Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien cUICC-II und -III (≤ 16 cm ab ACL) einer prä- / postoperativen MMT nach der CAO/ARO/AIO-94-Studie zugeführt. Dabei erfolgte die MMT nach dem „Gießkannenprinzip“, d. h. alle Patienten wurden unabhängig von der Höhenlage ihrer Karzinome und phäno- / genotypischen Tumor- / Patientenmerkmale einheitlich behandelt (Abbildung 5).

Aufgrund des heterogenen Tumoransprechens auf die präoperative CRT, d. h. von der kompletten Remission (CR, *Responder*) über ein partielles Ansprechen (intermediärer *Responder*) bis zur Therapieresistenz (*Nonresponder*) reichend, wurde in den CAPOX- und CetCAPOX-Studien die MMT intensiviert und bereits nach einer

an das individuelle Rezidivrisiko angepassten Behandlung gesucht. Erste Schritte zu einer personalisierten Therapie von LARC-Patienten wurden dann mit der Initiierung der CAO/ARO/AIO-04- und der GAST-05-Studie eingeleitet. Für diese Studien wurde die Höhenlokalisierung der Karzinome als ein Stratifikationsmerkmal genutzt: Bei cUICC-II-/III-Karzinomen < 12 cm (ab ACL) erfolgte die Aufnahme in die CAO/ARO/AIO-04-Studie und bei Karzinomen \geq 12 cm (ab ACL) in die GAST-05-Studie.

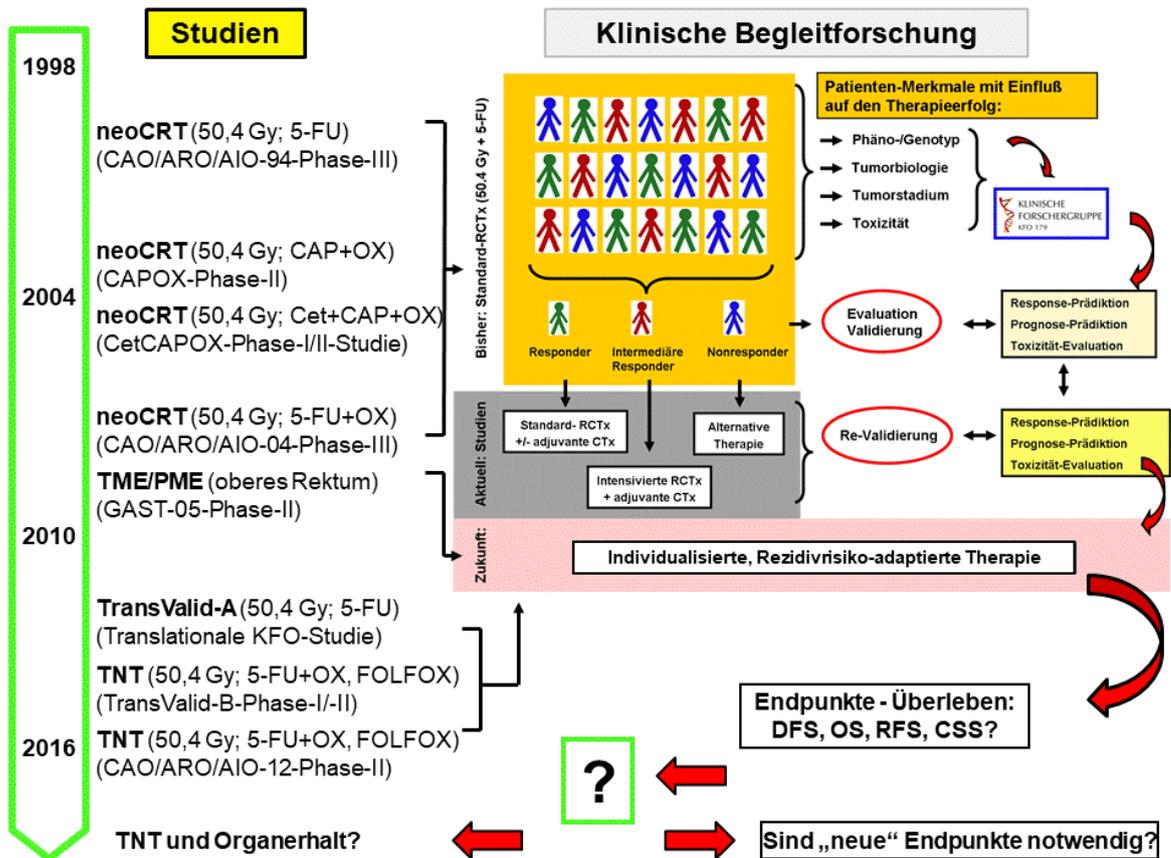


Abbildung 5: Entwicklung der multimodalen Therapie beim Rektumkarzinom

Schema zur Entwicklung und zeitlichen Abfolge der GRCSG-Studien von der neoadjuvanten Chemo-radiotherapie (neoCRT) bis zur totalen neoadjuvanten Therapie (TNT). Einer neoCRT folgte nach der Rektumresektion (TME) üblicherweise eine adjuvante Chemotherapie (CTx) mit 5-FU oder FOLFOX. Während der Studien wurden an der UMG klinische und translationale Begleitforschungsprojekte, u. a. im Rahmen der KFO-179, durchgeführt. Die TransValid-A-Studie ist eine translationale Biomarkerstudie, die in der vorliegenden Dissertation nicht berücksichtigt wird. Konventionelle Studienendpunkte waren das DFS (*disease-free-survival*), OS (*overall-survival*), RFS (*recurrence-free-survival*) und CSS (*cancer-specific-survival*). Auf „neue“ Endpunkte infolge einer TNT und bei klinisch kompletter Tumorremission („Wait and Watch“-Strategie) wird in der Diskussion eingegangen (Renehan et al. 2016; Fokas et al. 2020); modifizierte Darstellung nach Liersch et al. (2010).

Durch die Einrichtung der KFO-179 (an der UMG ab 2007) sollten in translationalen Begleitforschungsprojekten u. a. sogenannte *Response-/Prognose-* und *Toxizitäts-scores* entwickelt sowie weitere „Instrumente zur Therapieoptimierung“ verfügbar gemacht werden. Unter dem Ziel einer „individualisierten Therapieoptimierung“ sollten Möglichkeiten der Therapiedeescalation wie auch der -intensivierung geprüft werden (Rödel et al. 2010). Dies führte ab 2010 zur Konzeption der TransValid-A-Beobachtungsstudie und der von zwei Zentren durchgeführten TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Phase-I/II-Studie. Letztere prüfte die erweiterte präoperative CRT (50,4 Gy, 5-FU + OX) mit drei nachfolgenden FOLFOX-CTx-Gaben und einer qualitätskontrollierten TME auf Durchführbarkeit, Begleittoxizitäten, Therapieadhärenz (*Compliance*) und frühe Wirksamkeit (Ziel: Steigerung der Rate an vom Pathologen bestätigten Komplettremissionen (pCR; *complete pathological remission*) auf $\geq 20\%$). Dieses Konzept der totalen neoadjuvanten Therapie (TNT) wurde später als „Konsolidierungs“-CTx (Arm B) in der prospektiv randomisierten multizentrischen CAO/ARO/AIO-12-Phase-IIb-Studie untersucht (Fokas et al. 2019).

1.7 Herleitung der Fragestellung

Von einer präoperativen MMT, insbesondere der inkludierten CRT, werden neben einer besseren Resektabilität fortgeschrittener Rektumkarzinome höhere Chancen auf die Sphinkter- und Kontinenzfunktion erhaltende OP-Verfahren sowie niedrige LR-Raten erwartet (Francois et al. 1999; Crane et al. 2003). Zudem soll die MMT-induzierte Reduktion von LKM positive Auswirkungen auf das Überleben haben.

Ungeachtet der mittlerweile großen Akzeptanz der präoperativen CRT für LARC-Patienten in Deutschland, Europa und weiten Teilen der USA, besteht eine anhaltende Kontroverse zur Überlegenheit der neoadjuvanten MMT vs. einer qualitätskontrollierten, alleinigen OP (Heald et al. 2017). Insbesondere die synergistischen Auswirkungen der optimierten Chirurgie (+/- prä- oder postoperative MMT) auf die UICC-Stadien-abhängige Prognose ist umstritten. Für LARC im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) wird der Nutzen einer RT-basierten MMT bezweifelt. Es wird von einer qualitätsgesicherten OP ein gleichwertiges Ergebnis im Überleben der Patienten erwartet.

1.8 Fragestellung und Zielsetzung

In dieser Dissertation wurden prospektiv erhobene Daten aus der prä- und postoperativen MMT von Patienten mit LARC aus zwei Behandlungsperioden (Phase I: 1998 bis 2005; Phase II: 2006 bis 2013) ausgewertet. Alle Patienten waren standardisiert und qualitätskontrolliert unter Studienbedingungen behandelt worden. Es sollte geprüft werden, welchen Einfluss die MMT und deren Weiterentwicklung auf das Überleben der Patienten hatte. Es sollten folgende Einzelfragen geklärt werden:

1. Bestanden Unterschiede im Überleben zwischen präoperativ mit einer MMT behandelten Patienten gegenüber Patienten mit primärer OP?
2. War die präoperative, 5-FU-basierte CRT +/- OX der postoperativen CRT in Hinblick auf das 5- und 10-Jahres-Überleben (DFS, RFS, OS und CSS) überlegen?
3. Gab es Unterschiede in der LR- und/oder FM-Rate und korrelierte die Tumorlokalisation mit der Rezidivrate?
4. War eine sphinktererhaltende Rektumresektion (TARR) der Exstirpation (APR) bei Rektumkarzinomen im unteren Rektumdrittel im RFS und CSS gleichwertig?
5. Bestanden UICC-Stadien-abhängige Unterschiede im Überleben der Patienten?
6. Welche Schlussfolgerungen können aus den eigenen Ergebnissen im Vergleich zur Literatur und unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse (z. B. aus der PETACC-6- und der CAO/ARO/AIO-12-Studie) gezogen werden?

2 Patienten, Material und Methoden

Insgesamt waren 402 LARC-Patienten mit einer prä-/postoperativen MMT behandelt worden. Sämtliche Tumorresektionen waren in der CALL erfolgt. Alle während der MMT notwendigen CTx-Applikationen wurden durch in der „Medikamentösen Tumorthherapie“ weitergebildete Chirurgen in der IKO (CALL-Part) durchgeführt. Anschließend wurde eine Nachsorge über > 5 Jahre eingeleitet (Abbildung 6).

2.1 Patientengruppen und Therapiemaßnahmen

Die Patienten hatten sich im Zeitraum I (1998 bis 2005; Gruppe-I) und im Zeitraum II (2006 bis 2013; Gruppe-II und -III) einer MMT unterzogen.

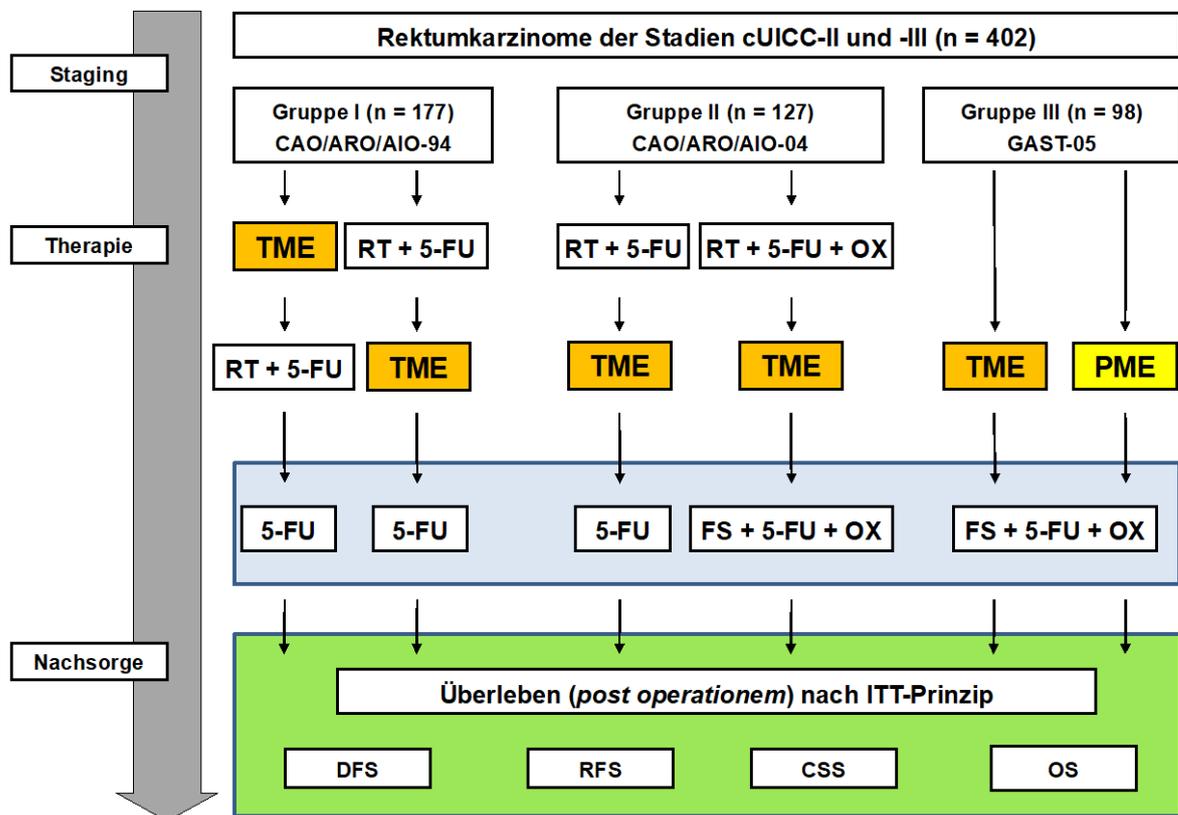


Abbildung 6: Patientengruppen und Therapiemaßnahmen

Gruppe-I: Patienten im Zeitraum I; Gruppe-II und -III: Patienten im Zeitraum II; TME: totale mesorektale Exzision; PME: partielle mesorektale Exzision; RT: Radiatio; 5-FU: 5-Fluorouracil; FS: Folin-säure; OX: Oxaliplatin; DFS: *disease-free-survival*, RFS: *recurrence-free-survival*; CSS: *cancer-specific-survival*; OS: *overall-survival*; ITT: „*intention-to-treat*“-Auswertung nach dem per Randomisation bestimmten Therapiearm in den CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien; eigene Darstellung.

In Abbildung 6 werden der Ablauf der MMT, die Patientengruppen, ihre Zugehörigkeit zu den klinischen Studien und die jeweiligen Therapiemaßnahmen schematisch veranschaulicht. Die Patientengruppe-I umfasste 177 Patienten, die eine MMT nach dem Protokoll der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004) erhalten hatten.

In der Gruppe-II wurden 127 Patienten nach der CAO/ARO/AIO-04-Studie (Rödel et al. 2012) behandelt, in der eine um OX und Folinsäure (FS) erweiterte MMT gegen die 5-FU-basierte Standard-MMT geprüft wurde. Patienten der Gruppe-III (n = 98) wurden primär operiert und erhielten bei Nachweis eines \geq pUICC-II Karzinoms eine postoperative adCTx nach dem FOLFOX-Regime.

Die Voraussetzung für die in den Gruppen-I bis -III durchgeführte MMT war eine standardisierte prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik (Staging) nach histologischer Sicherung eines Adenokarzinoms aus den Tumorbiopsaten.

2.2 Prätherapeutisches Staging

Das Staging umfasste eine vollständige Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung, eine rektale Untersuchung sowie starre Rektosigmoidoskopie mit Bestimmung der Lokalisation des aboralen Tumorrandes und bioptischer Diagnosesicherung (wie z. B. Nachweis eines Adenokarzinoms und Festlegung des Tumorgradings) (Liersch et al. 2005a). Außerdem erfolgte eine rES mit Bestimmung der Tumordinfiltrationstiefe (uT-Status) und des lokoregionären, intramesorektalen LK-Status (uN-Status) (Liersch et al. 2003). Eine komplette Koloskopie wurde zum Ausschluss von Zweitumoren durchgeführt. War die Durchführung einer kompletten Koloskopie technisch nicht möglich, so hatte sie entweder intraoperativ oder innerhalb der ersten 3 Monate nach der Rektumresektion zu erfolgen. Eine Sonographie des Abdomens und ein konventionelles Thorax-Röntgen fanden zum Ausschluss von FM statt. Kontrollen von Labor-, Blut- und Gerinnungsparameter, des Differentialblutbildes, von nierenfunktionsspezifischen Parametern sowie den Tumormarkern CEA und CA 19-9 vervollständigten die Ausbreitungsdiagnostik.

Bei Nachweis eines \geq uT3-Status oder eines positiven uN-Status mit Verdacht auf LKM wurde eine kontrastmittelgestützte CT des Thorax/Abdomens/Beckens durchgeführt. Eine pelvine MRT oder eine Positronenemissionstomographie (PET)-CT

mit 18-FDG waren gemäß der S3-Leitlinie KRK von 2004 und 2008 fakultativ (Schmiegel et al. 2005, Schmiegel et al. 2008).

Grundsätzlich wurde vor Einleitung einer MMT ein Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Exon-14-Skipping-Mutationstest zum Ausschluss eines homozygoten DPD-Mutationsstatus mit potentiell letaler 5-FU-Unverträglichkeit durchgeführt (van Kuilenburg et al. 2000; Raida et al. 2001; Quack 2015). Zudem hatte vor Therapiebeginn eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Durchführung der MMT sowie der notwendigen Begleituntersuchungen vorzuliegen. Alle Fälle waren dem multiprofessionellen „Tumorboard für gastrointestinale Malignome“ des G-CCCs vorgestellt worden. Kontraindikationen zur Durchführung der MMT und onkologischen Tumorresektion hatten nicht bestanden.

2.3 Therapie – Klinische Studien

2.3.1 CAO/ARO/AIO-94-Studie – Gruppe-I

Im Behandlungszeitraum I wurden 177 Patienten nach der CAO/ARO/AIO-94-Phase-III-Studie behandelt (Abbildung 7). Im Prüfarm Arm B (n = 95; 53,7% der Gruppe-I) erhielten die Patienten eine präoperative (neoadjuvante) CRT gefolgt von einer onkologischen Rektumresektion (TME in der UMG) und additiven (adjunkten) CTx (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012). Simultan zur Radiatio (RT: 1,8 Gy pro Tag über 28 Tage; Gesamtdosis 50,4 Gy) wurde den Patienten in der 1. und 5. RT-Woche an fünf aufeinander folgenden Tagen (d 1 - d 5 und d 29 - d 33) eine 5-FU-Infusion (über 120 h; kontinuierlich intravenös: civ) über ein zentralvenöses Portsystem appliziert. Die 5-FU Dosis betrug 1000 mg 5-FU / m² Körperoberfläche (KOF) und war auf maximal 2,0 m² KOF begrenzt (*dose-capping*). Postoperativ wurde die adCTx mit 4 Zyklen 5-FU-Monotherapie in jeweils vierwöchigem Abstand verabreicht. Pro Zyklus wurden 500 mg 5-FU / m² KOF an 5 Tagen i.v. (als Bolus) gegeben.

Im Therapiearm A (Kontrolle) wurde bei 82 (46,3%) Patienten nach postoperativer Bestätigung eines Rektumkarzinoms der Stadien pUICC-II oder -III eine CRT in gleicher Dosierung mit 5-FU-CTx eingeleitet. Vier Wochen später erfolgte die Applikation der adCTx (5-FU: 500 mg / m² KOF / d) an 5 Tagen in einem vierwöchigen Abstand.

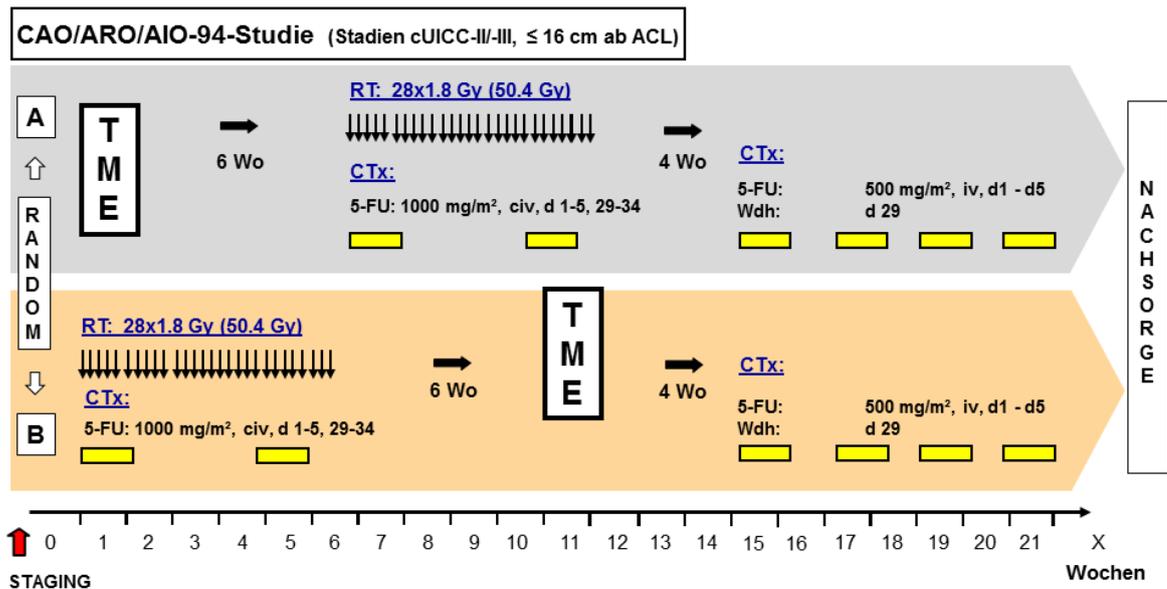


Abbildung 7: Design der CAO/ARO/AIO-94-Studie

Eigene Darstellung, modifiziert nach Sauer et al. (2004) und Sauer et al. (2012).

2.3.2 CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien – Gruppe-II und -III

Die CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie prüfte die Durchführbarkeit und Effizienz der um OX erweiterten MMT bei LARC-Patienten (Rödel et al. 2012, Rödel et al. 2015). Der aborale Tumorrand der Karzinome musste per starrer Rektoskopie im unteren oder mittleren Rektumdrittel diagnostiziert worden sein (< 12 cm ab ACL). Karzinome des oberen Rektums waren von der Studie ausgeschlossen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine qualitätskontrollierte TME (Abbildung 8).

Im Kontrollarm A ($n = 64$) erfolgte die präoperative RT (Gesamtdosis: 50,4 Gy, appliziert in 28 Fraktionen; 1,8 Gy pro Tag an d 1 - d 5 pro Woche) unter Gabe von 5-FU (an d 1 - d 5 und an d 29 - d 33) als 120-stündige Infusion (Dosierung: 1000 mg 5-FU/m² KOF/d) über ein zentralvenöses Portsystem. Nach einem therapiefreien Intervall von sechs Wochen wurde eine TME durchgeführt. Vier Wochen später wurde die adCTx (5-FU: 500 mg / m², als i.v. Bolus über 2 - 5 Minuten, ein Zyklus: d 1 - d 5; Wiederholung an d 29) mit insgesamt 4 Zyklen verabreicht.

Im Studienarm B ($n = 63$) wurde die präoperative CRT um OX erweitert (Dosierung von 5-FU: 250 mg/m²/d, Dauerinfusion über d 1 - d 14 und von d 22 - d 35 via Portsystem; Dosierung von OX: 50 mg/m² an d 1, d 8, d 22 und d 29 als 2-stündige Infusion in 500 ml Glukose-5%). Nach einem therapiefreien Intervall von 5 bis 6 Wochen, einer TME und einer erneuten Therapiepause von 4 Wochen wurde die

adCTx nach dem FOLFOX-Regime durchgeführt (OX: 100 mg/m² i.v. als 2-stündige Infusion in 500 ml Glukose-5% an d 1; FS: 400 mg/m² als 2-stündige Infusion an d 1; 5-FU: 2400 mg/m² als 46-stündige Infusion via Portsystem; Wiederholung an d 15). Insgesamt wurden 4 Zyklen FOLFOX, d. h. 8 Einzelapplikationen, in adjuvanter Intention verabreicht (Abbildung 8).

Die prospektiv randomisierte, multizentrische GAST-05-Phase-IIb-Studie prüfte als *Add-on*-Studie zur CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie, ob eine qualitätskontrollierte partielle mesorektale Exzision (PME, Arm B) der etablierten TME (Arm A) im onkologischen Ergebnis bei LARC des oberen Rektumdrittels (12 cm - 16 cm ab ACL) ebenbürtig sei (Endpunkt: das 3- und 5-Jahres-DFS; Abbildung 8). In die GAST-05-Studie waren 98 Teilnehmer (Gruppe-III, Abbildung 6) aus dem Studienleitzentrum der UMG eingebracht worden. Nach verblindeter zentraler Randomisation hatten 44 Patienten eine TME (Arm A) und 54 Patienten eine PME (Arm B) erhalten.

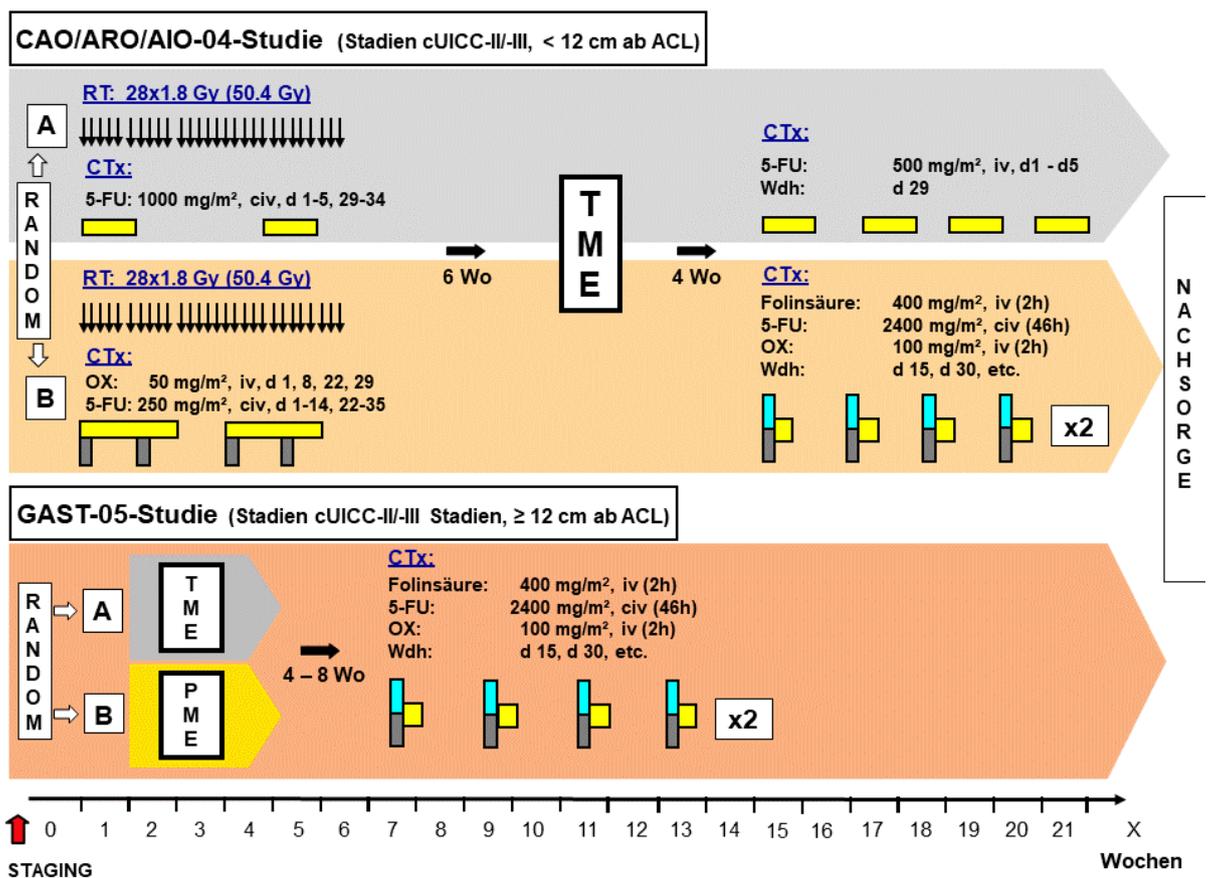


Abbildung 8: Design der CAO/ARO/AIO-04-Studie und der GAST-05-Studie

Eigene Darstellung, modifiziert nach Rödel et al. (2012) und Rödel et al. (2015).

2.4 Prinzipien der onkologischen Rektumresektion

Die Rektumresektionen erfolgten bei allen 402 Patienten standardisiert (Liersch et al. 2006a; Liersch et al. 2006b; Liersch et al. 2007a; Liersch et al. 2007b). Die Gefahr der lokalen Tumorperforation oder einer möglichen Tumorzell dissemination wurde durch die Anwendung der „no-touch-isolation-technique“ während der Präparation und der „en-bloc“ Entfernung tumoradhärenter Strukturen reduziert. Neben der angestrebten kompletten Resektion des Primarius (R0-Status) wurde stets auch das venöse und lymphatische Abflussgebiet entfernt. Als Prinzipien galten (Tabelle 3; Becker und Liersch 2006):

Tabelle 3: Merkmale der onkologischen Rektumresektion

1.	die „no-touch-isolation“-Technik zur Vermeidung einer Tumorzell dissemination
2.	das Setzen einer extraluminalen Darmligatur proximal des Tumors
3.	die zentrale Gefäßdissektion (Nervengeflecht-schonend, möglichst und unter Erhalt der <i>A. colica sinistra</i>)
4.	die systematische lokoregionale Lymphadenektomie
5.	die totale oder partielle mesorektale Rektumresektion (je nach Studie)
6.	die Einhaltung eines dreidimensionalen Sicherheitsabstandes (Ziel: R0-Status) und eines tumorfreien zirkulären Randsaumes (CRM) von ≥ 1 mm (bzw. ≥ 2 mm) unter geschlossenem Absetzen des Darmresektats über Klammernahtgeräte; Ausnahme: Vorgehen bei Anlage einer koloanal Anastomose
7.	die „en bloc“- Resektion bei Tumoradhärenz an Nachbarstrukturen oder -organen
8.	die periop. Präparatebeurteilung durch Chirurgen (<i>ex situ</i>) und postop. durch Pathologen
9.	eine standardisierte (histo)pathologische Resektataufarbeitung (p) unter Berücksichtigung der präoperativen Therapie (y)
10.	die Tumorklassifikation nach der aktuell gültigen TNM-/UICC-Klassifikation

Erfolgte eine Rektumresektion per medianer Laparotomie, so wurde eine *Turnbull*-Ligatur oberhalb des rektosigmoidalen Übergangs zum mechanischen Verschluss des Darmlumens angelegt. Nach linkslateraler Mobilisation des *Colon descendens* wurde die *V. mesenterica inferior* etwa 2 cm unterhalb des Pankreasunterrandes dargestellt, ligiert und durchtrennt. Anschließend erfolgte die radikuläre Absetzung der *A. mesenterica inferior* unter Schonung des *Plexus hypogastricus superior* (Liersch et al. 2007b). Bei der aortennahen Absetzung der *A. mesenterica inferior* per Durchstichligaturen wurde die nach kranial verlaufende *A. colica sinistra* üblicherweise geschont. Der Zugang in das präsakrale *Spatium retrorectale* erfolgte unter Durchtrennung des alveolären Gewebes zwischen der Waldeyerschen Faszie und der *Fascia propria* des Mesorektums, der sogenannten „holy plane“. Die TME

umfasste nach dorsal das gesamte retrorektale Lymph- und Weichgewebekompartiment, nach ventral die Mitnahme des *Spatium praerectale* entlang der zuvor gespaltenen vierblättrigen Denonvilliers-Faszie und nach lateral den Bereich bis zur Beckenwand unter Schonung der *Nervii hypogastricii et eregentes*. Die dorsale und laterale Präparation sowie Mobilisation des Mesorektums erfolgte entlang seiner unversehrten Hüllfaszie bis zu dem Punkt, wo das Rektum auf der Ebene des *Musculus levator ani* frei beweglich wurde (Liersch et al. 2007a, Liersch et al 2007b). Die distale Absetzung des Rektums wurde bei „low grade“ Karzinomen (G1, G2) mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm (*in situ*) mit einem Klammernahtgerät (z. B. TA-55-Klammernahtgerät oder Contour®-Curved Cutter Stapler, Ethicon Inc., Johnson & Johnson Medical GmbH, Deutschland; 19.09.2019 letztmalig aktualisiert) durchgeführt. Ein Sicherheitsabstand von 4 cm wurde bei „high grade“ Rektumkarzinomen (G3-/G4-Differenzierung) eingehalten. Allein bei analkanalnahen Karzinomen des unteren Rektumdrittels war nach einer präoperativen MMT in Einzelfällen eine offene Absetzung des Darmes unter Einhaltung eines tumorfreien distalen Sicherheitsabstandes (*in situ*) von 1 cm erlaubt. Anschließend erfolgte die Anlage einer koloanal Anastomose im oberen Drittel des Sphinkterapparates durch peranal angelegte Einzelknopfnähte (Vicryl 3.0).

Bei der PME war ein Sicherheitsabstand von 5 cm (*in situ*) zwischen dem aboralen Tumorrand und der distalen chirurgischen Absetzungsebene vorgeschrieben (Abbildung 4). Zudem sollten bei der PME das Mesorektum und das Rektum im rechten Winkel zur Darmlängsachse unter Vermeidung eines „Conings“, d. h. einer zu frühen konusförmigen Ausdünnung des Mesorektums vor Erreichen der geforderten tumorfreien Absetzungszone, mit einem Linear- oder Contour®-Stapler abgesetzt werden.

2.5 Perioperative Qualitätskontrolle des Resektats

Nach dem Absetzen des Rektums wurde die Qualität der Mesorektumexzision perioperativ (*ex situ*) geprüft (Quirke et al. 1986; Wibe et al. 2002; Hermanek et al. 2003; Syk et al. 2006). Durch einen unabhängigen Untersucher wurde das Rektumresektat mit 20 ml verdünnter Methylenblaulösung (Sterk et al. 2000) nach Kanülierung der *A. mesenterica inferior* angefärbt. Jede Form des Farbaustritts durch die

mesorektale Hüllfaszie (punktuell, flächig, begrenzt, großflächig) wurde fotografiert, klassifiziert (Tabelle 4) und dokumentiert (Liersch et al. 2005a).

Tabelle 4: Perioperative Beurteilung der Resektatqualität (Methylenblau-Färbung)

Grad	Anfärbung des Rektumresektats
Grad 1	kein Farbstoffaustritt während und nach der Injektion: komplette TME bzw. PME
Grad 2	punktförmige(r) Farbstoffaustritt(e) während oder nach der Injektion; diese resultieren aus makroskopisch oft nicht eindeutig erkennbaren, kleinsten Einrissen der mesorektalen Hüllfaszie; Beurteilung: moderate TME bzw. PME
Grad 3	flächenhafter Farbaustritt: makroskopisch unvollständige TME bzw. PME

2.6 Histopathologische Resektataufarbeitung und Beurteilung

Nach der perioperativen Qualitätskontrolle wurden die Präparate in nativem Zustand von den zuständigen, in die Therapiestudien eingewiesenen Pathologen der UMG beurteilt (Liersch et al. 2006b). Unabhängig von der perioperativen chirurgischen Kontrolle der Resektatoberfläche wurde am nicht eröffneten OP-Präparat nochmals die Intaktheit der mesorektalen Oberfläche überprüft. Die Mesorektumdefekte wurden in ihrer Flächen- und Tiefenausdehnung dokumentiert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Histopathologische Beurteilung und Klassifikation der Resektatqualität

Postoperative Beurteilung des Rektumresektates und des Tumorstatus	
1.	Lokalisationsangabe des Tumors im Rektum in Bezug zur peritonealen Umschlagfalte
2.	Tumortyp nach WHO-Klassifikation, Tumordinfiltrationstiefe (pT-Klassifikation)
3.	Angabe des regionären Lymphknoten-Status (pN-Klassifikation: pN0/pN1/pN2), Angabe der Gesamtzahl untersuchter Lymphknoten in Relation zur Anzahl der LKM (Goldstein et al. 1996)
4.	Grading (G1 bis G4) bzw. Gx nach erfolgter präoperativer Multimodaltherapie
5.	Angabe der tumorfreien Resektionsränder mit R-Klassifikation (R0, R1, R2); dabei erfolgte stets die makro- und mikroskopische Distanzangabe zwischen dem Tumor- und dem Resektionsrand (oral, aboral, lateral, zirkumferentiell) (Hermanek et al. 2003, MERCURY 2002)
6.	ein tumorfreier, zirkumferentieller Resektionssaum von < 1 mm wurde formal als R0-Situation gewertet, jedoch aufgrund der zu erwartenden schlechteren Prognose auch als CRM-positiv dokumentiert (Compton 2002, Maslekar et al. 2007) *
7.	eine direkte Tumorperforation oder vom Tumor entfernte Darmperforationen wurden gesondert dokumentiert (Birbeck et al. 2002, Quirke und Dixon 1988)
8.	Nachweis einer Lymph-/Blutgefäßinvasion peritumoral oder im mesorektalen Gewebe
9.	Klassifikation der Qualität des Mesorektums <i>post operationem</i> (MERCURY-Kriterien)
Grad 1	intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt > 5 mm; kein <i>Coning</i>
Grad 2	mäßige Menge an Mesorektum, Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche; mäßiges <i>Coning</i> ; <i>Lamina muscularis propria</i> nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur)
Grad 3	wenig Mesorektum mit tiefen Defekten bis zur <i>Lamina muscularis propria</i>

* In den eigenen Überlebensanalysen wurde ein CRM < 2 mm als CRM-positiv gewertet (Nagtegaal et al. 2002a, Nagtegaal et al. 2002b); diesbzgl. Angaben sind in den Legenden zu den jeweiligen Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Grundlage dieser Vorgehensweise waren Untersuchungen gewesen, die einen Zusammenhang zwischen iatrogenen mesorektalen Gewebedefekten und einem häufigeren Auftreten von LR und/oder FM gezeigt hatten (Adam et al. 1994; Nagtegaal et al. 2002b; Peeters et al. 2007). Als Ursache für die LR waren *in situ* verbliebene LKM, eine ausgedehnte Perineuralscheideninvasion (pPn1-Status), peritumoröse Gefäßleinbrüche (pV1-Status), eine *Lymphangiosis carcinomatosa* (pL1-Status) oder intramesorektale Tumorsatelliten entdeckt worden (Nagtegaal und van Krieken 2007, Peeters et al. 2007, Nagtegaal et al. 2017).

Die abschließende Resektatbeurteilung erfolgte nach dem jeweiligen Stand der TNM-/UICC-Klassifikation (Sobin und Fleming 1997; Wittekind et al. 2002; Wittekind et al. 2003; Wittekind und Meyer 2010; Wittekind 2017) und wurde an deren aktuellste Version angepasst. Es hatten die in Tabelle 5 aufgelisteten Angaben zur Beurteilung der Resektatqualität und der Malignomsituation zu erfolgen. Zur Überprüfung der chirurgischen TME- bzw. PME-Qualität wurde das Klassifikationssystem der *Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Group* des britischen *Medical Research Council* (MERCURY 2002) genutzt.

2.7 Sonderfall: Tumoransprechen auf eine präoperative CRT

Die Auswirkungen der präoperativen MMT auf das lokale Tumorgeschehen wurden durch den Vergleich des im Staging ermittelten cT-Status mit dem postoperativen ypT-Status erfasst. Ein sogenanntes „*T-Level-Downsizing*“ lag vor, sofern eine Schrumpfung (*shrinkage*) der initialen Tumordinfiltration in die Rektumwand oder das Mesorektum von ≥ 1 T-Level festgestellt werden konnte. Ein MMT-induziertes *Downstaging* wurde angenommen, wenn sich der cUICC-Status gegenüber dem ypUICC-Status um ≥ 1 UICC-Level reduziert hatte.

Die CRT-induzierte Tumorregression in den Patientengruppen-I (Arm B) und -II (beide Therapiearme, Abbildung 6) wurde nach dem in Tabelle 6 angegebenen Tumorregression-Grading-System (TRG) bestimmt (Dworak et al. 1997; Gavioli et al. 2000; Wittekind und Tannapfel 2003; Jakob et al. 2004; Jakob et al. 2005).

Tabelle 6: Tumorregressionsgrade (TRG) nach präoperativer CRT

Grad	Pathomorphologische Veränderungen am Tumorgewebe
TRG 0	keine Regression nachweisbar
TRG 1	verbliebenes Tumolvolumen dominiert, Zeichen der radiogenen Fibrose und/oder Vasculopathie bei < 25% der Tumormasse
TRG 2	moderate Regression bei 25% bis 50% der Tumormasse, vorwiegend radiogene fibrotische Veränderungen (> 50%) mit vereinzelt Tumorzellen oder -verbänden (> 3 mm), die lichtmikroskopisch leicht nachzuweisen sind
TRG 3	gute Regression bei > 50% der Tumormasse; die wenigen, vereinzelt Tumorzellen sind mikroskopisch schwer nachzuweisen bei nahezu vollständig radiogen fibrosiertem Gewebe (> 80%) mit oder ohne Bildung von Schleimbildung/-seen
TRG 4	komplette Tumorregression ohne Nachweis von residuellen Tumorzellen, lediglich Nachweis einer kompletten Fibrose

Eine valide Beurteilung des Nodalstatus sollte durch eine möglichst große Anzahl untersuchter LK und LKM erreicht werden (Ratto et al. 1999; Wong et al. 1999; Wittekind et al. 2002; Leibl et al. 2003). Nach den Vorgaben der TNM-/UICC-Klassifikation sollten ≥ 12 lokoregionäre LK aus dem Mesorektum und Perirektalgewebe untersucht worden sein. Diese Anforderung bestand für alle Patientengruppen, unabhängig von der jeweiligen Behandlung. Von besonderem Interesse waren der Anteil an Patienten mit LKM, das Verhältnis (Quotient) LKM zu LK und deren potentieller Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf.

2.8 Nachbeobachtung

Alle Patienten wurden während der Multimodaltherapie gemäß den Vorgaben der Studienprotokolle wöchentlich kontrolliert. Nach Abschluss der MMT erfolgten die erweiterten Nachsorgeuntersuchungen in oder analog der studienbedingten Nachsorgeschemata unter Inklusion der Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft bzw. der S3-Leitlinie KRK (Liersch et al. 2005a; Liersch et al. 2007a; Schmiegel et al. 2008). Die Nachsorgeuntersuchungen umfassten allgemein die Anamneseerhebung, eine klinisch-körperliche Untersuchung, Blutbild- und Laborchemiekontrollen einschließlich der Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 (im Serum), die regelmäßige Abdomensonographie, eine Rektosigmoidoskopie sowie Koloskopie in vorgegebenen zeitlichen Abständen (Tabelle 7).

Die Nachsorgekontrollen wurden zunächst alle drei Monate innerhalb der ersten zwei Jahre in der UMG durchgeführt, anschließend in halbjährlichen Abständen über drei Jahre und danach als jährliche Untersuchungen über 5 Jahre bis 10 Jahre.

Die über 5-Jahre hinausgehenden Nachsorgeuntersuchungen wurden in enger Kooperation mit den zuweisenden Ärzten, Hausärzten und auswärtigen Kliniken über das CALL-Studiensekretariat koordiniert und deren Durchführung dokumentiert.

Tabelle 7: Programmierte Nachsorge bei Rektumkarzinomen nach MMT

Untersuchung	Monate (post operationem)														
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	> 72
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA, CA 19-9, Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdomensonographie ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rektosigmoidoskopie ²		X	X	X		X		X		X		X		X	(X)
Koloskopie		X ³								X ⁴				X ⁴	
CT-Thorax/Abdomen/Pelvis		X ⁵		X				X		X				X	
Röntgen-Thorax (2 Ebenen)		X		X		X		X		X		X		X	X

Die Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien cUICC-II und -III, die eine MMT erhalten hatten, wurden studienabhängig erweiterten Nachsorgeprozeduren unterzogen. In der Tabelle sind die Untersuchungen und deren zeitliche Abfolge zusammengefasst; 1: als den Patienten am wenigsten belastendes, einfaches, flächendeckend vorhandenes und kostengünstigstes Verfahren zum Nachweis suspekter Raumforderungen im Abdomen, insbesondere in der Leber; bei einem Nachweis suspekter Befunde erfolgte eine weiterführende Diagnostik (wie z. B. CT-Thorax/Abdomen/Becken, Feinnadel-/Stanzbiopsie); 2: generell bei Rektumkarzinomen ohne prä- oder postoperative CRT; 3: sofern keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt war; 4: bei einem unauffälligen Befund (kein Adenom, kein Karzinom) erfolgte die nächste Kontroll-Koloskopie nach Empfehlung des ärztlichen Untersuchers, allerdings spätestens nach 5 Jahren; 5: generell bei Rektumkarzinomen 3 Monate nach Abschluss der MMT als Ausgangsbefund; weitere Kontrollen erfolgten in Abhängigkeit des Studienprotokolls bzw. nach dem institutionellen Standard.

2.9 Statistische Datenauswertung

Die Datenanalyse der 402 Patienten wurde in Kooperation mit der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ durchgeführt.

2.9.1 Datenherkunft und -erfassung

Die prä- oder postoperative Multimodaltherapie war nach den Protokollvorgaben der CAO/ARO/AIO-94- (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012), der CAO/ARO/AIO-04- (Rödel et al. 2012; Rödel et al. 2015) und der GAST-05-Studien durchgeführt worden. Für alle Studien lagen positive Ethikvoten vor (CAO/ARO/AIO-94-Studie: positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen, Antragsnummer: 20/9/95

vom 12.09.1995; CAO/ARO/AIO-04-Studie: EudraCT-Nr.: 2006-002385-20, zentrales positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Erlangen-Nürnberg, Nr.: 07_2006 vom 30.05.2006 und 28.06.2006; GAST-05-Studie: Nr.: ISRCTN35198481, positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen, Antragsnummer: 21/11/06 vom 16.11.2006 und 22.11. 2006).

Die prospektive Datenerfassung erfolgte in den papiergebundenen *Case-Reported-Forms* (CRFs) der Studien, die von einer externen *Clinical Research Organisation* (CRO; WiSP, Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Langenfeld, Deutschland) kontrolliert wurden, und in eigenständig angelegten Excel- und Access-Datenbanken. Die Datenerhebung war mit Start des TP-5a der KFO-179-2 (Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Liersch; „Prädiktive und prognostische Biomarker beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom“; Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit Antragsnummer 9/8/08) erweitert und kontinuierlich fortgesetzt worden. Die Dateneinträge erfolgten stets nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ und wurde von dem Projektleiter sowie zwei weiteren Mitarbeitern unabhängig voneinander mit den Originalbefunden abgeglichen. Dabei erfolgte die Überprüfung auf Plausibilität und Richtigkeit. Bei Diskrepanzen wurden die kompletten Patientenfälle erneut anhand der Originalbefunde überprüft und abschließend vom Projektleiter und der Promovendin im Konsens beurteilt.

Die klinischen Studien sowie die vorliegenden Analysen wurden nach ICH-GCP (E6) Kriterien und nach der Erklärung von Helsinki (1964) durchgeführt (Wiesing und Parsa-Parsi 2009).

2.9.2 Festlegung der Überlebensparameter

Die Überlebensparameter waren nach internationalen Konsensvereinbarungen definiert worden (Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011; Bonnetain et al. 2017).

Als DFS (*disease-free-survival*) wurde der Zeitraum zwischen der OP und dem Nachweis eines LR, von sekundären Primärkarzinomen (wie z. B. des Kolons oder anderer Entitäten) oder des Todes (jeder Ursache) ermittelt. Zensiert wurde dabei der Kontaktverlust zum Patienten.

Das RFS (*recurrence-free-survival*) ergab sich aus dem Zeitintervall zwischen der

Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, einer FM und des Todes (jeder Ursache). Der Kontaktverlust zum Patienten wurde ebenfalls zensiert. Ignoriert wurden Zweitkarzinome des Kolons, Rektums und neu aufgetretene Malignome anderer Entität.

Das OS (*overall-survival*) wurde aus dem Zeitintervall zwischen OP und dem Auftreten eines Ereignisses oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt berechnet. Ignoriert wurden das Auftreten von LR, FM, Zweitkarzinomen (im Kolon) und von primären Zweitkarzinomen anderer Entitäten. Als Ereignis wurde der Tod jeder Ursache gewertet. Der Kontaktabbruch zum Patienten wurde zensiert.

Das CSS (*cancer-specific-survival*) ergab sich aus dem Intervall zwischen der OP und dem Rektumkarzinom-bedingten Tod. Ereignisse wie der Tod aufgrund einer anderen Ursache wurden zensiert und ignoriert. Diese Vorgehensweise zum CSS galt für die uni-parametrischen Analysen, d. h. der Tod aufgrund anderer Ursache wurde entsprechend der gängigen Praxis in der Analyse klinischer Studien nicht als *competing risk* berücksichtigt. In den späteren multiparametrischen Analysen wurde der Tod aufgrund anderer Ursache korrekterweise als *competing risk* berücksichtigt.

Der Tod infolge von Komplikationen nach interventionellen oder chirurgischen Maßnahmen, die bei progredientem Tumorleiden in palliativ-supportiver Intention durchgeführt worden waren, wurde als karzinombedingt gewertet. Verstarben Patienten bei stabiler Tumorerkrankung infolge interventioneller oder chirurgischer Maßnahmen, so wurden diese Todesfälle als nicht durch das malignombedingt klassifiziert.

2.9.3 Testverfahren, Überlebensraten, mediane und mittlere Überlebenszeit

Alle 402 Patienten des Gesamtkollektivs erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien und waren für die Analyse klinischer und histopathologischer Variablen geeignet.

Die klinischen und histopathologischen Ergebnisse wurden tabellarisch mit der jeweiligen Patienten- und Ereignisanzahl, der Hazard Ratios (HR, bei multiparametrischen Analysen), dem 95%-Konfidenzintervall (CI) und den jeweiligen p-Werten, sofern sie aussagekräftig waren, angegeben.

Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen (K-M-Kurven) wurden die jeweiligen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu einem definierten Zeitpunkt berechnet, d. h. es wurde

graphisch veranschaulicht, bei wie vielen Patienten bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war. Zur Bestimmung der Überlebensraten musste bei den Patienten eine Resektion des Rektumkarzinoms durchgeführt und mindestens eine Nachsorgeuntersuchung erfolgt worden sein.

Die Abhängigkeit zwischen ausgewählten Parametern (wie z. B. dem UICC-Status) und den Überlebenszeiten wurde mit Hilfe des Cox-Regression-Modells geprüft (Cox 1972). Da die mittlere Überlebenszeit sehr stark vom Zensierungsmuster abhing, wurde üblicherweise das mediane Überleben mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) angegeben. Es wurde also der Zeitpunkt berechnet, zu dem die Hälfte der Patienten ein Ereignis erlitten hatte (Zwiener et al. 2011). Lag der Kaplan-Meier-Schätzer $> 50\%$ während der Beobachtungszeit aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl, so konnte die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt werden. Stattdessen wurde die beschränkte, erwartete mittlere Überlebenszeit (restriktiver Mittelwert (rMW); *restricted mean of survival time*) angegeben (Prentice 1989; Tang et al. 2007; Royston und Parmar 2013; A'Hern 2016; Buyse et al. 2016; Trinquart et al. 2016). In der vorliegenden Dissertation werden absolute Überlebensraten demonstriert.

2.9.4 Multiparametrische Überlebensmodelle

Anhand von multiparametrischen Analysen und Überlebenszeitmodellen sollten potentielle Prädiktoren für das Überleben der Patienten untersucht werden, insbesondere im Hinblick auf ihren potentiell unterschiedlichen prognostischen Wert nach präoperativer CRT (multimodale Vorbehandlung) oder primärer OP bei einer Tumorlokalisation im oberen Rektumdrittel.

Es wurden das OS, DFS und CSS analysiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode (Therneau und Grambsch 2000) geschätzt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden für Subgruppen erstellt, die nach den potentiell prognostischen Riskofaktoren, der Vorbehandlung und der Tumorlokalisation definiert worden waren.

In der Analyse zum CSS wurde der Tod aus anderer Ursache als konkurrierendes Risiko (*competing risk*) berücksichtigt und der Aalen-Johansen-Schätzer (Aalen und Johansen 1978) für die Bestimmung der Ereigniswahrscheinlichkeiten anstatt des

Kaplan-Meier-Schätzers verwendet. Aufgrund der hohen Korrelation der potentiellen Risikofaktoren untereinander, wurden diese Faktoren separat analysiert.

Für jeden einzelnen Risikofaktor und jeden Überlebensendpunkt wurden multivariable proportionale Cox-Regressionsmodelle (Therneau und Grambsch 2000) angepasst, die den jeweiligen Risikofaktor, die Vorbehandlung, die Tumorlokalisierung und deren 2-Wege-Interaktionen als Prädiktoren verwendeten und zusätzlich die Studien (CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien mit den entsprechenden Therapieregimen) prozessierten.

Traten während der Nachbeobachtung zu wenig Ereignisse für dieses Überlebenszeitmodell ein, so blieb die Interaktion zwischen der Vorbehandlung und der Tumorlokalisierung unberücksichtigt. Die resultierenden Koeffizienten (HR) wurden mit 99,58%-CI und zugehörigen p-Werten berichtet. Die HRs sind mit 95%-CI als Forest Plots visualisiert worden.

Paarweise Kontrasttests, die die Niveaus des Risikofaktors verglichen, wurden auf die nach der Vorbehandlung und Lokalisation stratifizierten Cox-Modelle angewendet. Die resultierenden Koeffizienten (HR) werden mit dem 95%-CI und dem zugehörigen p-Wert berichtet.

Zur Korrektur der Mehrfachtestung (vier potentiell prädiktive Faktoren, drei Überlebenszeitendpunkte; $4 \times 3 = 12$; $\alpha = 5\% / 12 = 0,42\%$) wurde das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests auf $\alpha = 0,042\%$ gesetzt.

Alle Ergebnisse wurden mit IBM® SPSS Statistics® Version 26 (IBM Corp. Armonk New York, US) und der Statistischen Programmierumgebung R (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; Version 3.6.2.; R Core Team 2018; verfügbar über: <http://www.R-project.org>) unter Verwendung des R-Pakets *survival* (Version 3.1.8; Therneau 2015) für die Überlebensanalysen und des R-Pakets *emmeans* (Version 1.4; Lenth 2019) für die Kontrasttests durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Behandlungs- und Überlebensergebnisse der 402 Rektumkarzinompatienten (\geq cUICC-II-Stadien) werden nachfolgend dargestellt. Alle Patienten hatten ein histologisch nachgewiesenes Adenokarzinom und waren monozentrisch an der UMG behandelt worden (Abbildung 6).

3.1 Basisdaten und Stagingergebnisse

In der Gesamtpopulation waren 270 (67,2%) Männer und 132 Frauen (32,8%) im mittleren Alter von $63,5 \pm 10,2$ Jahren (Median: 64 Jahre, Min. - Max.: 35 - 87 Jahre) von einem LARC betroffen. Der Anteil der < 60 -jährigen Patienten betrug 33,1%, der < 70 -jährigen 36,1% und der > 70 -jährigen Patienten 30,8% (Tabelle 8). Beim Vergleich der Altersstruktur in den Gruppen -I bis -III lag ein höheres medianes Alter für Patientengruppe-III vor (Arm A: 68 Jahre; Arm B: 71 Jahre). Bei der intraluminalen Lokalisation des aboralen Tumorrandes zeigten sich ebenfalls, bedingt durch die Studieneinschlusskriterien, signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Im Zeitraum II waren Patienten mit einer Tumorkalisation ≥ 12 cm ab ACL von der präoperativen MMT (Gruppe-II) ausgeschlossen worden und hatten als Gruppe-III eine primäre OP erhalten (Tabelle 8).

Auffällig in den Therapiearmen der Gruppe-I war der ungleiche Anteil an LARC im unteren (24,4% in Arm A vs. 49,5% in Arm B) und oberen Rektumdrittel (29,3% in Arm A vs. 10,5% in Arm B). Diese überraschende Dysbalance nach zentraler, verblindeter Randomisation und Therapiezuweisung zeigte sich auch in dem unausgewogenen Anteil durchgeführter APR-Verfahren (Tabelle 9). Demgegenüber war die Lokalisationszuordnung der Karzinome zum unteren, mittleren und oberen Rektum mit 33,8%, 33,3% und 32,9% ausgeglichen gewesen.

Im Staging wurden in 81,6% ($n = 328$) cT3-Karzinome und 12,2% ($n = 49$) cT4-Karzinome beschrieben. In 69,7% der Fälle ($n = 280$) wurden LKM (cN-positiv) vermutet. Die klinischen Stadien cUICC-I bis -IV wurden in 1,5%, 28,4%, 68,7% und in 1,5% der untersuchten Fälle diagnostiziert.

Tabelle 8: Präoperative Basisdaten der Patientengruppen-I bis -III

Patienten		Gruppe-I (n = 177)				Gruppe-II (n = 127)				Gruppe-III (n = 98)				Σ	
Therapiearm		A		B		A		B		A		B			
Therapie		OP (TME)		präopCRT		präopCRT		präopCRT + OX		OP (TME)		OP (PME)			
Status	N	82	100,0%	95	100,0%	64	100,0%	63	100,0%	44	100,0%	54	100,0%	402	100,0%
Alter	MW ± SD	63,3 ± 8,8		60,9 ± 9,2		63,6 ± 9,9		61,7 ± 11,4		67,0 ± 9,3		67,8 ± 11,3		63,53 ± 10,2	
	Median	64		61		63,5		63		68		71		64	
	Range	40 - 78		38 - 79		35 - 82		35 - 81		46 - 87		38 - 86		35 - 87	
Gruppen (Jahre)	< 50	5	6,1%	13	13,7%	4	6,3%	10	15,9%	2	4,5%	3	5,6%	37	9,2%
	50 - 59	17	20,7%	26	27,4%	19	29,7%	14	22,2%	9	20,5%	11	20,4%	96	23,9%
	60 - 69	39	47,6%	37	38,9%	20	31,3%	23	36,5%	15	34,1%	11	20,4%	145	36,1%
	70 - 79	21	25,6%	19	20,0%	18	28,1%	14	22,2%	16	36,4%	20	37,0%	108	26,9%
	≥ 80	0	0,0%	0	0,0%	3	4,7%	2	3,2%	2	4,5%	9	16,7%	16	3,9%
Gender	M	48	58,5%	72	75,9%	46	71,9%	39	61,9%	32	72,7%	33	61,1%	270	67,2%
	W	34	41,5%	23	24,2%	18	28,1%	24	38,1%	12	27,3%	21	38,9%	132	32,8%
TU-Höhe (ab ACL, in cm)	0 - 6	20	24,4%	47	49,57%	34	53,1%	35	55,6%	0	0,0%	0	0,0%	136	33,8%
	6 - 12	38	46,3%	38	40,0%	30	46,9%	28	44,4%	0	0,0%	0	0,0%	134	33,3%
	12 - 16	24	29,3%	10	10,5%	0	0,0%	0	0,0%	44	100,0%	54	100,0%	132	32,9%
Tumor-Status (cT)	cT2	8	9,8%	1	1,15%	3	4,7%	3	4,8%	2	4,5%	8	14,8%	25	6,2%
	cT3	69	84,2%	82	86,3%	45	70,3%	45	71,4%	41	93,2%	46	85,2%	328	81,6%
	cT4	5	6,1%	12	12,6%	16	25,0%	15	23,8%	1	2,3%	0	0,0%	49	12,2%
Nodal-Status (cN)	cN-negativ	35	42,7%	24	25,3%	10	15,6%	7	11,1%	17	38,6%	29	53,7%	122	30,3%
	cN-positiv	47	57,3	71	74,7%	54	84,4%	56	88,9%	27	61,4%	25	46,3%	280	69,7%
UICC-Stadien, klinisch (c)	cUICC-I#	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,3%	5	9,3%	6	1,5%
	cUICC-II	37	45,1%	23	24,2%	5	7,8%	1	1,6%	17	38,6%	31	57,4%	114	28,4%
	cUICC-III	45	54,9%	72	75,8%	56	87,5%	59	93,7%	26	59,1%	18	33,3%	276	68,7%
	cUICC-IV	0	0,0%	0	0,0%	3	4,7%	3	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	6	1,5%

cUICC-I#: cT2-Status mit unklarem cN-Status; Rundungseffekte führen ggf. zu Summenwerten > 100%

3.2 Chirurgische und postoperative Basisdaten

Bei 312 Patienten erfolgte die onkologische Rektumresektion als ARR (9,0% mit PME) und TARR (68,6% mit TME oder PME). Eine APR fand bei 89 (22,1%) der 402 Patienten statt (Tabelle 9). In einem Fall (Gruppe-I, Arm B) wurde bei klinisch kompletter Tumorremission (cCR) eine TEM (0,3%) aufgrund des Patientenwunsches durchgeführt. Postoperativ bestätigte sich die cCR als pCR bzw. ypUICC-0-Status.

Die APR-Rate in Gruppe-I betrug 89,6% (60 APR) bei 67 Patienten mit Karzinomen im unteren Rektumdrittel (< 6 cm ab ACL) und 42,0% (29 APR) bei den 69 Patienten der Gruppe-II (Tabelle 10). Beim Vergleich der OP-Verfahren beider Therapiezeiträume fiel in Gruppe-I eine hohe APR-Rate mit 47,4% (n = 45, Arm B; Tabelle 10) vs. 18,3% (n = 15, Arm A) in der Kontrolle auf. Dieser Unterschied war Folge der bereits erwähnten Dysbalance in den Fallzahlen zur Tumorlokalisation mit 24,4% (in Arm A) vs. 49,6% (in Arm B; Tabelle 8). Zudem hatte während der Behandlung von Patientengruppe-I die klinikinterne Überzeugung bestanden, an der initialen Resektionsstrategie mit größtmöglichen Sicherheitsabständen festhalten zu müssen, – unabhängig vom Ausmaß einer CRT-induzierten Karzinomremission.

In der Patientengruppe-II des späteren Behandlungszeitraumes waren in Abhängigkeit des Tumoransprechens auf die MMT (Arm A: 28,1% APR; Arm B: 17,5% APR) deutlich mehr kontinenserhaltende OP-Verfahren, wie z. B. ultratiefe Rektumresektionen mit Anlage koloanaler Anastomosen, durchgeführt worden. Der Einsatz von OX in der MMT (Arm B) erbrachte mit 82,5% eine höhere Rate an TARR gegenüber 71,9% nach MMT mit 5-FU-Monotherapie (Tabelle 9).

In 98,5% aller Studienteilnehmer konnte ein R0-Status erreicht werden. Der Anteil an Patienten mit einem negativen CRM, d. h. einem tumorfreien Randsaum von ≥ 2 mm zur chirurgischen Resektionsebene, lag bei 88,8%. Interessanterweise war die Rate an positiven CRM-Fällen in der Patientengruppe-III nach primärer Rektumresektion mit 27,2% (Arm A, TME) und 33,3% (Arm B, PME) im Vergleich zur Gruppe-I (Arm A, 4,9%) und Gruppe-II (Arm B, 9,5%) deutlich höher.

Tabelle 9: OP-Verfahren, R- und CRM-Status

Patienten		Gruppe-I (n = 177)				Gruppe-II (n = 127)				Gruppe-III (n = 98)				Σ	
Therapiearm		A		B		A		B		A		B			
Therapie		OP (TME)		präopCRT		präopCRT		präopCRT + OX		OP (TME)		OP (PME)			
Status	N	82	100,0%	95	100,0%	64	100,0%	63	100,0%	44	100,0%	54	100,0%	402	100,0%
OP	TEM	0	0,0%	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%
	ARR	12	14,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,5%	22	40,7%	36	9,0%
	TARR	55	67,1%	49	51,6%	46	71,9%	52	82,5%	42	95,5%	32	59,3%	276	68,6%
	APR	15	18,3%	45	47,4%	18	28,1%	11	17,5%	0	0,0%	0	0,0%	89	22,1%
R-Status	R0	82	100,0%	95	100,0%	62	96,9%	62	98,4%	42	95,5%	53	98,1%	396	98,5%
	R1	0	0,0%	0	0,0%	1	1,6%	1	1,6%	2	4,5%	1	1,9%	5	1,2%
	R2	0	0,0%	0	0,0%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%
CRM-Status	negativ	78	95,1%	95*	100%	59	92,2%	57	90,5%	32	72,7%	36	66,7%	357	88,8%
	positiv	4	4,9%	0	0,0%	5	7,8%	6	9,5%	12	27,3%	18	33,3%	45	11,2%
pT- / ypT-	T0	0	0,0%	17	17,9%	9	14,1%	9	14,3%	0	0,0%-	0	0,0%	35	8,7%
	T1	0	0,0%	6	6,3%	4	6,2%	8	12,7%	1	2,3%	3	5,6%	22	5,5%
	T2	20	24,4%	23	24,2%	16	25,0%	11	17,5%	9	20,5%	8	14,8%	87	21,6%
	T3	57	69,5%	46	48,4%	32	50,0%	32	50,8%	28	63,6%	36	66,7%	231	57,5%
	T4	5	6,1%	3	3,2%	3	4,7%	3	4,8%	6	13,6%	7	12,9%	27	6,7%
pN- / ypN-	N0	40	48,8%	66	69,5%	42	65,5%	47	74,6%	24	54,6%	32	59,3%	251	62,5%
	N1	19	23,2%	19	20,0%	15	23,5%	13	20,6%	10	22,7%	13	24,1%	89	22,1%
	N2	23	28,0%	10	10,5%	7	10,9%	3	4,8%	10	22,7%	9	16,7%	62	15,4%
pUICC / ypUICC-	UICC-0	0	0,0%	15	15,8%	9	14,1%	9	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	33	8,2%
	UCCI-I	11	13,4%	22	23,2%	14	21,8%	17	27,1%	8	18,2%	6	11,1%	78	19,4%
	UICC-II	29	35,4%	28	29,5%	16	25,0%	19	30,2%	16	36,4%	27	50,0%	135	33,6%
	UICC-III	39	47,6%	27	28,4%	19	29,7%	12	19,0%	17	38,6%	19	35,2%	133	33,1%
	UICC-IV	3	3,7%	3	3,2%	6	9,4%	6	9,5%	3	6,8%	2	3,7%	23	5,7%

TEM: transanale endoskopische Mikrochirurgie mit lokaler Vollwandexzision, ypT0N0 (0/1 LK) M0 Gx R0-Status, CRM negativ (*soweit beurteilbar); TME / PME: totale / partielle mesorektale Exzision; (T)ARR: (tiefe) anteriore Rektumresektion; APR: abdomino-perineale Rektumresektion; R-Status: (histo)pathologisch bestimmter Residualstatus; CRM: zirkumferentieller Resektionsrand; y: Beurteilung nach präoperativer Chemoradiotherapie (präopCRT), OX: Oxaliplatin.

Die postoperative Resektatbeurteilung bei 225 Patienten der Gruppe-II und -III ergab in 77,8% eine optimale und in 19,6% eine moderate Resektatqualität. In 2,7% der Fälle wurde eine unzureichende Präparatequalität beschrieben.

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (\geq cUICC-II-Status), der genutzten Stagingverfahren und der postoperativ ermittelten pUICC-I-Stadien lag die *Overstaging*-Rate bei 13,9%. Diese Rate ergab sich aus 25 der 180 primär operierten Patienten aus der Gruppe-I (Arm A: n = 11) und -III (Arm A: n = 8; Arm B: n = 6; Tabelle 9). In 55% der primär operierten Fälle war im Staging ein positiver Nodalstatus (cN-positiv: n = 99; Tabelle 8) vermutet worden. Dieser Befund wurde in 84,9% der Rektumresektate durch den (histo-)pathologischen Nachweis von LKM bestätigt (n = 84 Fälle aus der Gruppe-I (Arm A) und der Gruppe-III (Arme A und B); Tabelle 9). Somit konnte eine *Overstaging*-Rate von 15,1% für den Nodalstatus angenommen werden.

In 8,2% (n = 33) aller untersuchten 402 Patienten wurde ein pCR-Status (ypUICC-0-Stadium) nachgewiesen. Der Anteil dieser kompletten Remissionen betrug tatsächlich 14,9% (n = 33) bei jenen Patienten (n = 222), die eine präoperative CRT erhalten hatten (n = 95 aus Arm B der Gruppe-I; n = 127 aus der Gruppe-II). Es wurden 19,4% (y)pUICC-I-, 33,6% (y)pUICC-II-, 33,1% (y)pUICC-III- und 5,7% (y)pUICC-IV-Stadien festgestellt (Tabelle 9). Nach der präoperativen CRT war bei 86 Patienten (38,7%) ein *Downstaging* zu einem \leq ypUICC-I-Status eingetreten. Insbesondere der Anteil an cUICC-III-Tumorstadien (n = 187) hatte sich auf 31,0%, d. h. auf 58 Patienten mit einem ypUICC-III-Status, verringert. Von 181 (81,5%) Patienten mit einem positiven cN-Status im Staging (Tabelle 8) konnte nach der präoperativen CRT und OP ein positiver ypN-Status nur in 67 Fällen (30,2%; Tabelle 9) diagnostiziert werden. Unter der Annahme einer 15%-igen *Overstagingrate* erschien die > 50%-ige Änderung des initial positiven cN-Status in einen ypN0-Status bemerkenswert.

Neben der Änderung des Nodalsstatus zeigten sich die Auswirkungen der präoperativen CRT auch in einer Reduktion der Karzinominfiltration in die Rektumwand. Lagen initial bei 222 Patienten 7 (3,2%) cT2-, 172 (77,5%) cT3- und 43 (19,4%) cT4-Karzinome vor, so wurden nach der neoadjuvanten CRT 35 (16,8%) ypT0-, 18 (8,1%) ypT1-, 50 (22,5%) ypT2-, 110 (49,6%) ypT3- und 9 (4,1%) ypT4- Rektumkarzinome bestätigt.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Resektataufarbeitung aufgelistet. Unter der Kompletteinbettung des Mesorektums (Liersch et al. 2006b; Sprenger et al. 2016a; Sprenger et al. 2016b) oder der Anwendung der Aceton-Kompressionsmethode (Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015) wurden insgesamt 10.763 LK untersucht und 785 LKM festgestellt. Im Median wurden pro Rektumresektat 22,5 LK beurteilt und 3 LKM diagnostiziert. In den Resektaten der primär operierten Patienten (n = 180) wurden insgesamt 5.459 LK aufgearbeitet (30,33 LK/Resektat) und 555 LKM detektiert. Die LKM/LK-Ratio lag bei 0,11. Dabei wurden bei 42 Patienten der Gruppe-I (Arm A) 328 LKM nachgewiesen (Mittelwert: $7,8 \pm 10,2$ LKM; Median: 4 LKM) und 227 LKM (Mittelwert: $5,1 \pm 9,6$ LKM; Median: 3 LKM) bei 42 Patienten der Gruppe-III (Tabelle 10). Im Vergleich dazu waren bei 222 Patienten nach präoperativer CRT 5.304 LK aufgefunden (23,9 LK/Resektat) und 230 LKM nachgewiesen worden. Die LKM/LK-Ratio lag bei 0,04. Bei 29 Patienten der Gruppe-I (Arm B) waren 105 LKM (Mittelwert: $3,6 \pm 3,1$ LKM; Median: 2 LKM), bei 22 Patienten der Gruppe-II (Arm A) 85 LKM (Mittelwert: $3,9 \pm 4,5$ LKM; Median: 2) und bei 16 Patienten (Arm B) 40 LKM (Mittelwert: $2,5 \pm 2,9$ LKM; Median: 1) gesichert worden. Beim Vergleich dieser Subkohorten fiel auf, dass nach einer präoperativen CRT mit OX deutlich weniger LKM nachweisbar gewesen waren. Postoperativ lag ein positiver pL-/V-/Pn-Status in 22,1% (n = 89) aller 402 Patienten vor (Tabelle 10). Bei den primär operierten Patienten konnte in 26,1% (n = 47) ein positiver pL-/V-/Pn-Status nachgewiesen werden. Nach erfolgter präoperativer CRT ergab sich ein residueller, positiver ypL-/V-/Pn-Status in 18,9% (bei 42 von 222 Patienten).

Die therapieinduzierten Veränderungen in den T- und N-Status gingen mit einer histopathomorphologisch nachgewiesenen Tumorregression > TRG-1 in 201 (90,5%) Fällen einher (Tabelle 10). Im Gruppenvergleich zwischen Patienten nach einer präoperativen Standard-CRT (Arm B in Gruppe-I; Arm A in Gruppe-II) und jenen nach einer CRT + OX (Arm B in Gruppe-II) zeigten sich prozentual keine relevanten Unterschiede im Anteil der CR (TRG-4-Fälle). Allerdings fiel auf, dass nach Einsatz von OX in nur noch 4,8% (in 3 von 63 Fällen) ein TRG-1 nachgewiesen werden konnte gegenüber 11,8% (in 18 von 159 Fällen) nach Standard-CRT. Letztlich konnten durch die präoperative CRT bei insgesamt 127 Patienten (57,2%) gute bis komplette Tumorregressionen (TRG-3- bis TRG-4-Status) erreicht werden.

Tabelle 10: Untersuchte LK, Grading, L-/V-/Pn-Infiltration und Tumorregression

Patientengruppen		Gruppe-I (n = 177)				Gruppe-II (n = 127)				Gruppe-III (n = 98)				Σ	
Therapiearm		A		B		A		B		A		B			
Therapie		OP (TME)		neoCRT		neoCRT		neoCRT + OX		OP (TME)		OP (PME)			
Status	N	82	100,0%	95	100,0%	64	100,0%	63	100,0%	44	100,0%	54	100,0%	402	100,0%
(y)pLK	Σ	2043		1865		1931		1508		1719		1697		10763	
	MW ± SD	24,9 ± 16,7		19,6 ± 7,7		30,2 ± 15,5		23,9 ± 12,6		39,1 ± 15,9		31,4 ± 13,8		26,8 ± 14,9	
	Median	22		18		24,5		21		37		29		22,5	
	Range	9 - 144		2* - 42		7 - 81		8 - 79		14 - 73		12 - 66		2* - 144	
(y)pLKM	Σ	328		105		85		40		101		126		785	
	MW ± SD	7,8 ± 10,2		3,6 ± 3,1		3,9 ± 4,5		2,5 ± 2,9		5,1 ± 4,1		5,7 ± 9,6		5,2 ± 7,3	
	Median	4		2		2		1		3,5		2,5		3	
	Range	1 - 44		1 - 10		1 - 22		1 - 12		1 - 16		1 - 47		1 - 47	
Grading (yp)	Gx	0	0,0%	16	16,8%	9	14,1%	9	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	34	8,6%
	G1	0	0,0%	1	1,15%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,3%	0	0,0%	2	0,5%
	G2	66	80,5%	57	60,0%	31	48,4%	31	49,2%	32	72,7%	39	72,2%	256	63,7%
	G3	15	18,3%	21	22,1%	24	37,5%	23	36,5%	11	25,0%	15	27,8%	109	27,1%
	G4	1	1,2%	0	0,0%-	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%-	1	0,2%
L-/V-/Pn- (y)p	positiv	12	14,6%	4	4,2%	22	34,4%	16	25,4%	16	36,4%	19	35,2%	89	22,1%
	negativ	70	85,4%	91	95,8%	42	65,6%	47	74,6%	28	63,6%	35	64,8%	313	77,9%
TRG (yp)	TRG-4	-	-	16	16,8%	9	14,1%	9	14,3%	-	-	-	-	34	15,3%
	TRG-3	-	-	36	37,9%	28	43,7%	29	46,0%	-	-	-	-	93	41,9%
	TRG-2	-	-	30	31,6%	22	34,4%	22	34,9%	-	-	-	-	74	33,3%
	TRG-1	-	-	13	13,7%	5	7,8%	3	4,8%	-	-	-	-	21	9,5%
	TRG-0	-	-	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-	-	0	0,0%

yp: histopathologisch (p) untersucht nach präoperativer (y) Therapie; LK: untersuchte Lymphknoten aus dem Rektumresektat; LKM: Metastasen in Lymphknoten; G: postoperatives Grading im Karzinomgewebe; ypGx: kein Grading möglich aufgrund einer kompletten Tumorremission (CR); L-/V-/Pn-Status: peritumoröse *Lymphangiosis carcinomatosa* (L), venöse Gefäß- (V) oder Perineuralscheideninfiltration (Pn), TRG: fünfstufiges Gradingssystem der Therapie-induzierten Tumorregression nach Dworak et al. (1997).

3.3 Überleben im Gesamtkollektiv

3.3.1 Postoperative 60-Tage Sterblichkeit

In Patientengruppe-I verstarb ein Patient aus dem Therapiearm B innerhalb der ersten 30 Tage (1,1%) *post operationem* an einer Lungenembolie (LE) und ein weiterer Patient (Arm A) innerhalb der ersten 60 Tage an einem Myokardinfarkt. In Gruppe-II (Arm A) starb ein Patient aufgrund einer LE (13 Tage nach TARR, Platzbauch, Re-Laparotomie) und ein weiterer Patient infolge eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS; *acute respiratory distress syndrome*) mit Sepsis (Tod am Tag 53 nach APR) nach einer 16 Tage *post operationem* aufgetretenen kardiopulmonalen Dekompensation und Reanimation. Bei einem weiteren Patienten der Gruppe-II (Arm B) führte eine kardiale Dekompensation unter adCTx mit FOLFOX bei einem okkulten *Sick-Sinus-Syndrom* nach > 60 Tage *post operationem* zum Tod.

In der Gruppe-III trat bei einem Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (nach TME) und Ileostomaanlage der Tod (1,0%) am 56. Tag *post operationem* ein infolge einer Sepsis mit akutem Nierenversagen, Herzrhythmus- und Gerinnungsstörungen. Insgesamt betrug die 60-Tage Krankenhaussterblichkeit nach Resektion eines LARC 1,2% (5 Todesfälle bei 402 Patienten).

3.3.2 Auftreten von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Todesfällen

In Tabelle 11 sind die während der Nachbeobachtung diagnostizierten LR und FM aufgelistet. Während der Nachbeobachtung traten insgesamt 119 Tumorrezidive (LR und FM) in 30,0% der Patienten auf. Lokalrezidive wurden als alleiniger Befund in 1% (n = 4) und mit synchronen FM in 5,3% (n = 21) diagnostiziert. Das einzige LR in der Gruppe-III war 35 Monate nach der Multiviszeralresektion eines Rektumkarzinoms pT4a/b N2a (4/33 LK) entdeckt worden. Zeitgleich wurde in der radiologischen Bildgebung der Verdacht auf eine ossäre Metastase im Brustwirbelkörper 12 geäußert. Dieser Verdacht bestätigte sich drei Monate später zusammen mit dem Nachweis einer peritonealen Metastasierung (FM in zwei Organsystemen; Tabelle 11). In der Patientengruppe-II waren in 19 Fällen hepatische und in 14 Fällen pulmonale FM aufgetreten. Bei einem Patienten waren eine inguinale FM, in einem weiteren Fall eine ossäre und in 6 Fällen intraperitoneale FM festgestellt worden.

Tabelle 11: 60-Tage-Sterblichkeit, Lokalrezidive (LR) und Fernmetastasen (FM)

Follow-up (FU) postoperativ	Gruppe-I				Gruppe-II				Gruppe-III		Σ	
	A (prim. OP)		B		A		B		Primäre OP			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten	82	100,0	95	100,0	64	100,0	63	100,0	98	100,0	402	100,0
60 d Mortalität	1	1,2	1	1,1	2	3,1	0	0	1	1,0	5	1,24
> 60 d Nachsorge												
Pat. im FU¹	81	100,0	94	100,0	62	100,0	63	100,0	97	100,0	397	100,0
Σ Rezidive	30	37,0	23	24,5	16	25,8	27	42,9	23	23,7	119	30,0
Σ FM (allein)	20	24,7	18	19,2	12	19,4	22	34,9	22	22,7	94	23,7
Σ LR (allein)	4	4,9	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1,0
Σ FM + LR²	6	7,4	5	5,3	4	6,5	5	7,9	1	1,0	21	5,3
Zweitkarzinome	0	0,0	1	1,1	3	4,8	2	3,2	7	7,2	13	3,3
FM-Lokalisation³												
hepar	10	12,3	8	8,5	3	4,8	17	27,0	103	10,3	48	12,1
pulmonal	11	13,6	9	9,6	8	12,9	6	9,5	6	6,2	40	10,1
peritoneal	2	2,5	2	2,1	4	6,5	2	3,2	5	5,2	15	3,8
ossär	0	0,0	0	0	1	1,6	1	1,6	1	1,0	3	0,8
inguinal	0	0,0	0	0	0	0	1	1,6	0	0,0	1	0,3
cerebral	3	3,7	1	1,1	0	0	0	0	1	1,0	5	1,3
lymphogen	0	0	3	3,2	0	0	0	0	0	0,0	3	0,8
FM in⁴												
1 Organ	18	22,2	14	14,9	14	22,6	21	33,3	19	19,6	86	21,7
2 Organen	5	6,2	8	8,5	2	3,2	3	4,8	4	4,1	22	5,5
3 Organen	2	2,5	1	1,1	0	0	1	1,6	0	0,0	4	1,0
> 3 Organen	1	1,2	0	0	0	0	2	3,2	0	0,0	3	0,8

¹Pat. im *Follow-up* (FU): Patienten, die > 60 Tage *post operationem* lebten und > 1 FU-Termin wahrgenommen hatten. ²FM und LR: bei diesen Patienten traten neben den FM im Verlauf auch lokoregionäre Rezidive auf; in drei Fällen lag ein nahezu zeitgleiches Auftreten von LR und FM vor. Es erfolgten in der Tabelle keine Mehrfachnennungen der FM und FM-Lokalisationen. ³Lokalisation: organbezogene Angabe der Erstmanifestation von FM; bei synchronem Vorliegen von FM in mehreren Organen wurde der Ort mit der Tumormainlast angegeben; ⁴Anzahl der Organe, die von FM bei Diagnosestellung betroffen waren.

Bis zur letzten Beobachtung (31.12.2018) waren 24,2% (n = 30) der 124 Patienten der Gruppe-II und 16,5% (n = 16) Patienten der Gruppe-III tumorbedingt gestorben. Insgesamt hatte die Rektumkarzinomkrankung in 20,7% (n = 82) der nachbeobachteten 396 Patienten zum Tode geführt (Tabelle 12). Weitere 50 Patienten (12,6%) starben nicht Rektumkarzinom-bedingt. Die Hauptursachen für diese Todesfälle waren kardiale (5,6%) und pulmonale (1,8% Pneumonie/Sepsis; 1,5% LE) Erkrankungen. Es wurden während der Langzeitbeobachtung bei 10 Patienten Zweitmalignome (2,5%) diagnostiziert und behandelt. In 7 Fällen führten die Zweitmalignome zum Tod. Bei diesen Patienten hatte eine Rezidivfreiheit hinsichtlich der Rektumkarzinomkrankung bestanden.

Tabelle 12: Todesfälle während der Nachsorgephase

	Gruppe-I				Gruppe-II				Gruppe-III		Σ	
	A (prim. OP)		B		A		B		Primäre OP			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	81	100,0	94	100,0	62	100,0	62 [#]	100,0	97	100,0	396	100,0
Tod während der Nachsorge												
nein	59	72,8	70	74,5	34	54,8	37	59,7	64	66,0	264	66,8
ja	22	27,2	24	25,5	28	45,2	25	40,3	33	34,0	132	33,3
TU-bedingt ¹	18	22,2	18	19,2	16	25,8	14	22,6	16	16,5	82	20,7
nicht-TU-bed.	4	4,9	6	6,4	12	19,4	11	17,7	17	17,5	50	12,6
nicht TU-bedingter Tod												
kardial	3	3,7	4	4,3	5	8,15	3	4,8	7	7,2	22	5,6
LE	1	1,2	0	0,0	2	3,2	2	3,2	1	1,0	6	1,5
pulmonal ²	0	0,0	0	0,0	2	3,2	1	1,6	4	4,1	7	1,8
abdominal ³	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	0	0,0	2	0,5
cerebral	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,0	1	0,3
Suizid	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
andere ⁴	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,2	2	2,1	4	1,0
Zweit-Ca. ⁵	0	0,0	1	1,1	3	4,8	1	1,6	2	2,1	7	1,8

¹TU-bedingter Tod: in 2 Fällen trat zwar der Tod nicht unmittelbar TU-bedingt ein, wurde aber aufgrund der Dynamik des TU-Progresses als TU-bedingt gewertet. ²pulmonal: Tod infolge von Pneumonie oder ARDS/Sepsis. ³abdominal: Tod infolge eines intrabdominellen septischen Fokus, d. h. 1x pelviner Abszess bei offenem Rektumstumpf, 1x bakterielle Peritonitis. ⁴andere Todesursachen: 1x keine Angabe, laut Hausarzt altersbedingt; 1x Kolonischämie und intraoperatives Herzversagen, 1x nach Ileus-OP mit nachfolgender Sepsis/ARDS, 1x infolge einer HWS-OP. ⁵Tod durch Zweitkarzinom: Gruppe-I (Arm B): 1x Bronchialkarzinom; Gruppe-II (Arm A): 1x neuroendokrines Karzinom der Harnblase, 1x Transitionalzellkarzinom der Harnblase, 1x hepatocelluläres Karzinom (HCC), 1x Vulvakarzinom (allerdings ohne ursächliche Todesfolge); Gruppe-II (Arm B): 1x Mammakarzinom; Gruppe-III: 1x Glioblastom und 1x Magenkarzinom, 1x MALT-Lymphom (nach CTx) in Remission. [#]In Gruppe-II (Arm B) sind nur 62 Patienten berücksichtigt worden, da ein Patient unter adCTx (aufgrund eines okkulten *Sick-sinus*-Syndroms) vor Beginn der Nachsorgephase gestorben war.

3.4 Tumorspezifische Parameter – Einfluss auf das Überleben

Im Folgenden werden klinische und (histo)pathologische Einflussfaktoren auf das Überleben der 402 Studienteilnehmer mit Rektumkarzinomen der Stadien cUICC-II oder -III nach Abschluss der Tumorthherapie dargestellt.

3.4.1 Gruppierte \leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Stadien, Therapie, RFS und CSS

In Kaplan-Meier-Überlebenskurven wird das RFS der Patienten unter Gruppierung in \leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Stadien gezeigt. Dabei wird das RFS nach primärer OP jenen Patienten gegenübergestellt, die eine präoperative CRT erhalten hatten. Unberücksichtigt blieben die Behandlungsperioden, die OP-Verfahren, das Resektionsausmaß und die jeweilige MMT (z. B. +/- OX).

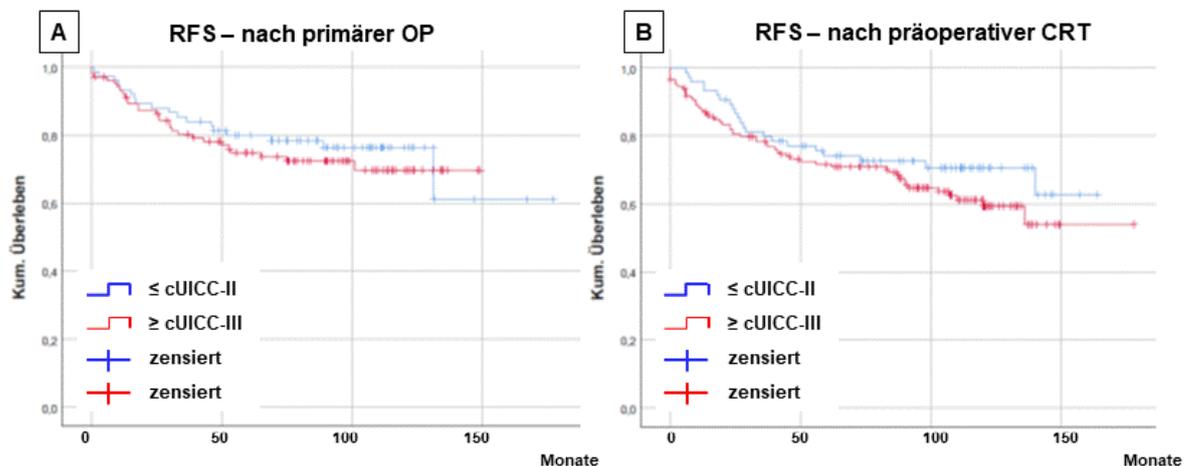


Abbildung 9: RFS (\leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten (n = 180) mit Rektumkarzinomen, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten; B: Patienten (n = 222) nach präoperativer CRT, OP und adCTx. RFS (*recurrence-free-survival*): rezidivfreies Überleben. Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für \leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Stadien; $\text{chiq}(1)$: 1,899; $p = 0,168$. X-Achse der K-M-Darstellung: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Während der Nachbeobachtung waren 121 (30,2%) Rezidive nachgewiesen worden. Es lagen 46 (25,7%) Ereignisse bei primär operierten Patienten (18 und 28 Ereignisse in den Stadien cUICC-II und -III) und 75 (33,8%) Rezidivereignisse bei neoadjuvant behandelten Patienten (22 und 53 Ereignisse in den Stadien cUICC-II und -III) vor. Beim Vergleich der K-M-Verlaufskurven in Abbildung 9 A vs. 9 B zeigte sich, dass nach dem 36. Beobachtungsmonat nicht nur deutlich mehr Rezidive bei Patienten mit einem ypUICC-III-Stadium aufgetreten waren, sondern diese auch zu

einem konsekutiv schlechteren Langzeitverlauf geführt hatten. Außerdem bestand zwischen den gruppierten cUICC-Stadien ein > 10%-iger Unterschied im RFS-Langzeitverlauf.

Aus diesen Beobachtungen ließ sich vermuten, dass aus den initial gleichen Prognosegruppen (cUICC-II/-III-Status in Abbildung 9 A und 9 B) unter dem Einfluss der präoperativen CRT mit ihren *Downsizing*- und *Downstaging*-Effekten prognostisch (völlig) unterschiedliche Patienten(sub-)gruppen sichtbar wurden. Offensichtlich sollten primär operierte Patienten (Abbildung 10 A) der gruppierten Stadien \leq cUICC-II bzw. \geq cUICC-III prognostisch nicht mit den Patienten der gruppierten \leq cUICC-II- oder \geq cUICC-III-Stadien nach präoperativer MMT gleichgesetzt werden (Abbildung 10 B; keine *competing risk* Analyse).

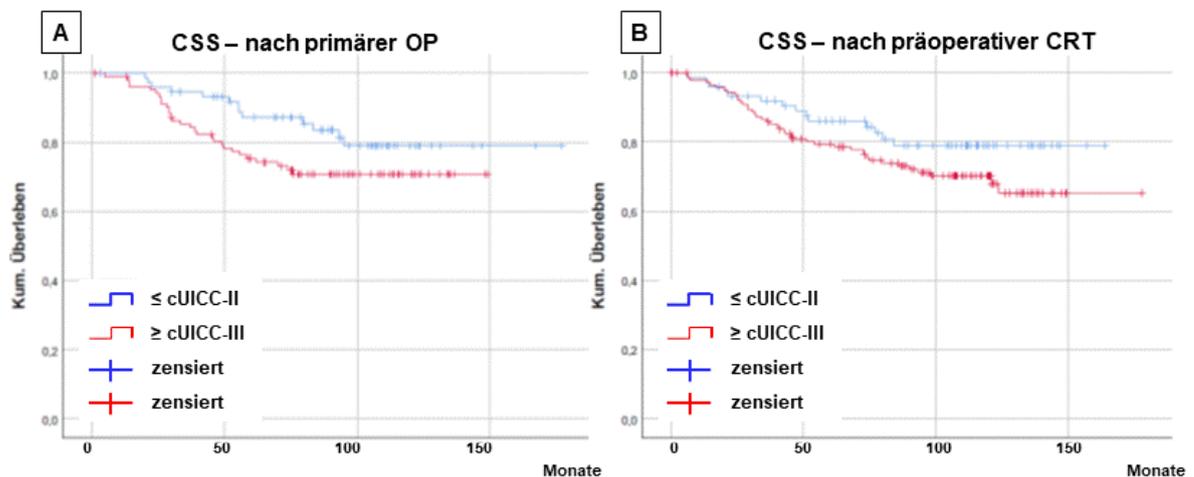


Abbildung 10: CSS (\leq cUICC-II- vs. \geq cUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten mit einem Rektumkarzinom, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten (n = 180); B: Patienten nach präoperativer CRT (n = 222), OP und adCTx. CSS (*cancer-specific survival*): krebsspezifisches Überleben. Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die cUICC-II- vs. cUICC-III-Stadien; $\chi^2(1)$: 5,243; p = 0,022.

Bei der Auswertung des CSS wurden 98 Ereignisse bei 402 Studienteilnehmern berücksichtigt. Davon waren 42 (23,3%) Rezidive bei primär operierten Patienten (13 und 29 Ereignisse in den Stadien cUICC-II und -III) und 56 (25,2%) Rezidive bei neoadjuvant behandelten Patienten (14 und 42 Ereignisse in den Stadien cUICC-II und -III) aufgetreten. Die Berechnungen zu den CSS-K-M-Überlebenskurven ergaben ein signifikant unterschiedliches CSS zwischen den beiden MMT-Regimen (p = 0,022).

Die K-M-Kurven zu den \leq UICC-II-Stadien zeigten unter beiden MMT-Regimen ein besseres CSS gegenüber Patienten mit \geq UICC-III-Status (Abbildung 10). Etwa 100 Monate *post operationem* betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 80% und erreichte ein stabiles Niveau.

3.4.2 Gruppierte \leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III- Stadien, Therapie, DFS und OS

Abbildung 11 zeigt die Einflüsse der primären OP (Abbildung 11 A) vs. der präoperativen CRT (Abbildung 11 B) auf das DFS in Korrelation zu den pUICC-Stadien.

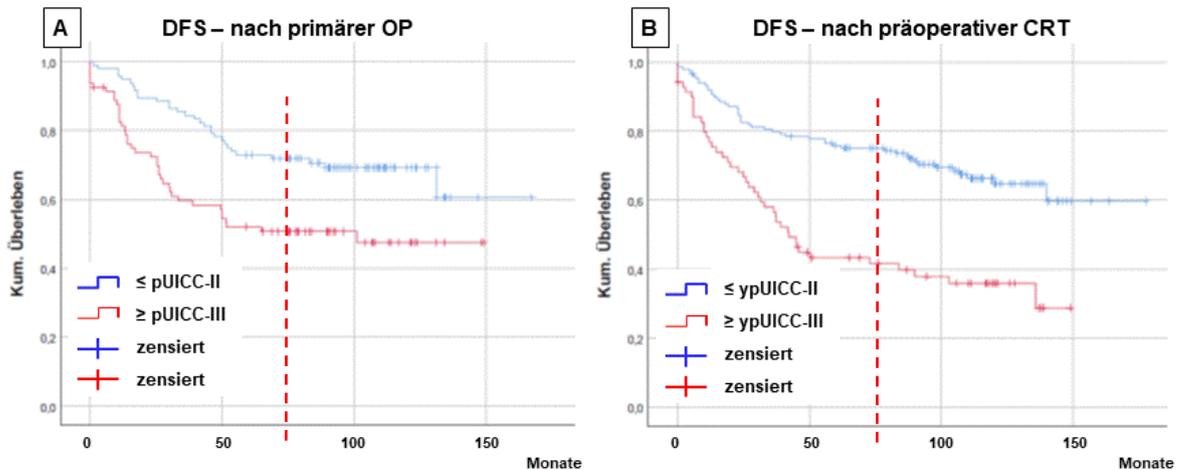


Abbildung 11: DFS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten; B: Patienten nach präoperativer CRT, OP und adCTx. DFS (*disease-free-survival*): krankheitsfreies Überleben.

DFS (rMW) in Abhängigkeit zur Therapie und zu den gruppierten (y)pUICC-Stadien

Überleben (DFS, in Monaten)									
Abbildung	Therapie	Stadium	n	Events	rMW*	SD	95%-CI**	logrank	
11 A	primäre OP	\leq pUICC-II	96	30	124,04	6,78	110,78	137,30	p = 0,0009
		\geq pUICC-III	81	40	84,75	7,28	70,48	99,02	
		\sum Kohorte A	177	70	110,00	5,46	99,30	120,70	
11 B	präoperative CRT	\leq ypUICC-II	150	49	129,25	5,84	117,81	140,69	
		\geq ypUICC-III	70	44	71,06	7,36	56,63	85,49	
		\sum Kohorte B	220	93	113,26	5,20	103,08	123,44	
Untersuchte Studienpopulation		\sum gesamt (A + B)	397	163	113,82	3,96	106,06	121,58	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist. SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien \leq (y)pUICC-II vs. \geq -III; $\chi^2(1)$: 31,831; p = 0,0009. Fünf Fälle mit synchronen FM (y)pUICC-IV-Status blieben unberücksichtigt.

Dabei wurden die gruppierten Stadien \leq (y)pUICC-II vs. \geq (y)pUICC-III verglichen. Es zeigten sich bei der gruppierten Testung in den K-M-Kurven zum DFS signifikante Unterschiede (p = 0,0009). Diese betrafen nicht nur das deutlich bessere DFS

für Patienten mit \leq (y)pUICC-II-Status vs. Patienten mit \geq (y)pUICC-III-Tumorstadien im direkten und indirekten Vergleich. Vielmehr bestätigte der gruppierte Verlauf der K-M-Kurven den vermuteten prognostischen Einfluss der CRT-induzierten *Downsizing-* und *Downstaging-*Effekte. Diese führten zu einem verbesserten DFS für Patienten mit einem \leq ypUICC-II-Status. Zugleich wurde deutlich, dass die Patienten mit einem residuellen \geq ypUICC-III-Status nicht nur eine schlechtere Prognose hatten, sondern auch als therapierefraktär anzusehen waren.

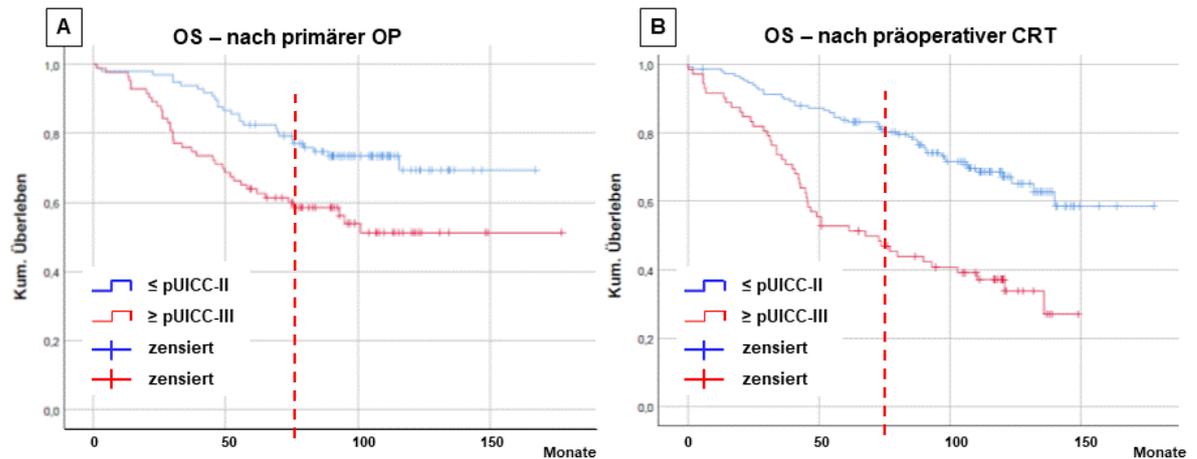


Abbildung 12: OS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten mit Rektumkarzinomen, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten; B: Patienten nach präoperativer CRT, OP und adCTx; OS (*overall-survival*): gesamtes Überleben.

OS (rMW) in Abhängigkeit zur Therapie und zu den gruppierten (y)pUICC-Stadien

Überleben (OS, in Monaten)									
Abbildung	Therapie	Stadium	n	Events	rMW*	SD	95%-CI**	logrank	
12 A	primäre OP	\leq pUICC-II	97	26	134,42	5,65	123,36	145,49	p = 0,0009
		\geq pUICC-III	83	37	112,51	7,95	96,93	128,08	
		\sum Kohorte A	180	63	128,29	5,03	118,42	138,15	
12 B	präoperative CRT	\leq ypUICC-II	150	47	136,28	5,12	126,26	146,31	
		\geq ypUICC-III	72	46	80,83	6,46	68,18	93,48	
		\sum Kohorte B	222	93	120,55	4,62	111,50	129,61	
Untersuchte Studienpopulation		\sum gesamt (A + B)	402	156	123,13	3,52	116,23	130,03	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das Gesamtüberleben (OS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien \leq (y)pUICC- II vs. \geq -III; $\text{chiq}(1)$: 33,809; p = 0,0009.

Erwartungsgemäß zeigten die K-M-Überlebenszeitkurven zum OS einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 12 A und Abbildung 12 B). Erneut bestanden signifikante Unterschiede bei der gruppierten Testung im direkten und indirekten Vergleich zwischen Patienten mit \leq (y)pUICC-II- vs. \geq (y)pUICC-III-Status (p = 0,0009). Zudem wurde

aufgrund der Anzahl und dem zeitlichen Auftreten der Ereignisse die vorab geäußerte Vermutung (Abbildung 9) bestätigt, dass Patienten mit den Stadien \leq pUICC-II und \geq pUICC-III prognostisch nicht mit Patienten der Stadien \leq ypUICC-II und \geq ypUICC-III gleichgesetzt werden dürfen. Durch Kenntnis genauerer Fallzahlen, der tatsächlichen *Downsizing*- und *Downstaging*-Effekte sowie des RFS und CSS sollte geklärt werden, ob die Malignomerkrankung *per se* oder die bestehende Komorbidität für das postoperative Überleben ausschlaggebend waren.

3.4.3 Gruppierte \leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Stadien, Therapie, RFS und CSS

In Abbildung 13 werden der Einfluss der primären OP (Abbildung 13 A) gegenüber der präoperativen MMT (Abbildung 13 B) auf das RFS und CSS unter Berücksichtigung der gruppierten Tumorstadien \leq (y)pUICC-II vs. \geq (y)pUICC-III demonstriert. Dabei blieben die einzelnen Behandlungsphasen unberücksichtigt.

Es ergaben sich für die Patienten im RFS signifikante Unterschiede ($p = 0,0009$). Sowohl bei den Patienten mit primärer OP (Abbildung 13 A) als auch bei den Patienten mit präoperativer CRT (Abbildung 13 B) war die Wahrscheinlichkeit für ein besseres RFS bei Patienten mit \leq (y)pUICC-II-Status signifikant höher als bei Patienten mit den Stadien \geq (y)pUICC-III. Nach 75-monatiger Beobachtung lag bei Patienten mit \leq (y)pUICC-II-Status die RFS-Wahrscheinlichkeit bei 80% und schien dem in Abbildung 11 dargestellten DFS von 72% und 75% leicht überlegen zu sein. Die RFS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit einem \geq pUICC-III-Status betrug immerhin 70% und lag $> 20\%$ über der DFS-K-M-Kurve (Abbildung 11 A). Demgegenüber wiesen Patienten mit \geq ypUICC-III-Tumorstadien 75 Monate *post operationem* nur eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit für ein RFS auf. Diese lag etwa 10% über dem DFS (Abbildung 11 B). Es ließ sich vermuten, dass Patienten mit \geq ypUICC-III-Stadien eher an ihrem Malignomgeschehen starben als an ihren Komorbiditäten; sie waren *Nonresponder* auf die präoperative CRT.

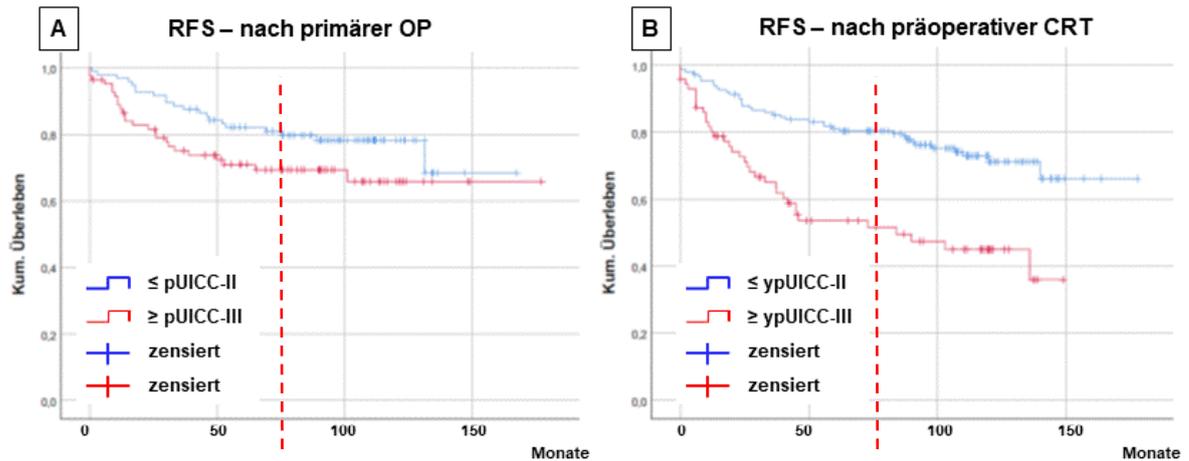


Abbildung 13: RFS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten mit Rektumkarzinomen, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten; B: Patienten nach präoperativer CRT, OP und adCTx. RFS (*recurrence-free-survival*): rezidivfreies Überleben.

RFS (rMW) in Abhängigkeit zur Therapie und zu den gruppierten (y)pUICC-Stadien

Überleben (RFS, in Monaten)									
Abbildung	Therapie	Stadium	n	Events	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
13 A	primäre OP	\leq pUICC-II	96	21	135,49	6,40	122,94	148,03	p = 0,0009
		\geq pUICC-III	83	25	126,90	8,37	110,50	143,29	
		Σ Kohorte A	179	46	134,98	5,62	123,96	146,00	
13 B	präoperative CRT	\leq ypUICC-II	150	39	138,94	5,48	128,21	149,67	
		\geq ypUICC-III	72	36	83,01	7,67	67,97	98,05	
		Σ Kohorte B	222	75	124,69	5,07	114,76	134,62	
Untersuchte Studienpopulation		Σ gesamt (A + B)	401	121	128,96	3,82	121,47	136,45	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das rezidivfreie Überleben (RFS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall. Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien \leq (y)pUICC-II vs. \geq -III; $\text{chiq}(1)$: 20,469; $p = 0,0009$. Der Gesamtvergleich ist für die beiden Kohorten korrigiert; ein Patient aus Arm A konnte nicht berücksichtigt werden ($n = 401$).

Der Einfluss der primären OP und der präoperativen MMT auf das CSS der gruppierten (y)pUICC-Stadien wird in Abbildung 14 demonstriert. Es ergaben sich bei der Testung auf Gleichheit der CSS-Verteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien \leq (y)pUICC-II vs. \geq -III signifikante Unterschiede ($p = 0,0009$). Erwartungsgemäß war sowohl bei den Patienten mit primärer OP (Abbildung 14 A) als auch bei den Patienten mit präoperativer CRT (Abbildung 14 B) das CSS in den Stadien \leq (y)pUICC-II signifikant besser vs. den Stadien \geq (y)pUICC-III.

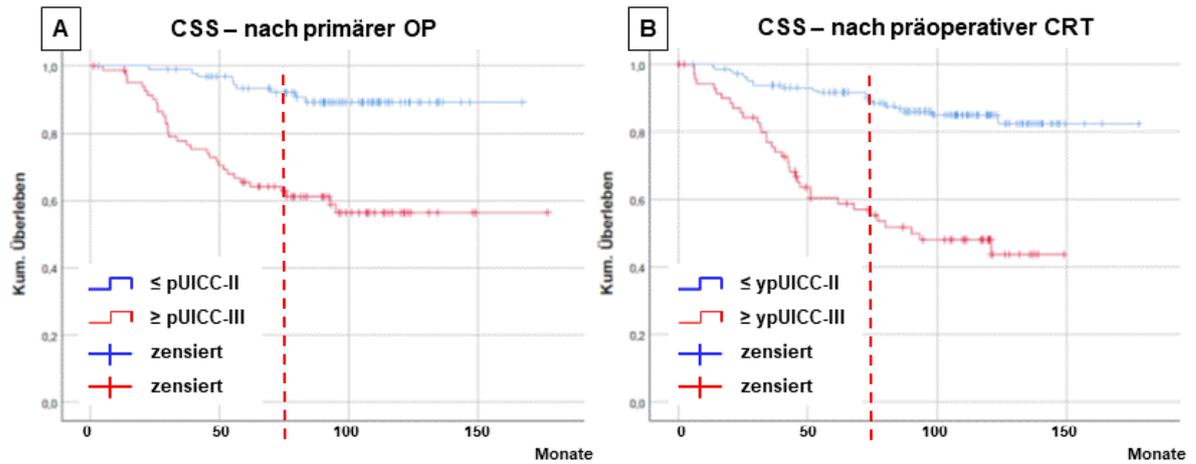


Abbildung 14: CSS (\leq pUICC-II- vs. \geq pUICC-III-Status) nach Therapie (1998 - 2013)

A: Patienten, die eine primäre OP (+/- postoperative MMT) erhalten hatten; B: Patienten nach präoperativer CRT, OP und adCTx. CSS (*cancer-specific-survival*): krebsspezifisches Überleben.

CSS (rMW) in Abhängigkeit zur Therapie und zu den gruppierten (y)pUICC-Stadien

Überleben (CSS, in Monaten)									
Abbildung	Therapie	Stadium	n	Events	rMW*	SD	95%-CI**	logrank	
14 A	primäre OP	\leq pUICC-II	97	9	155,49	3,74	148,16	162,83	p = 0,0009
		\geq pUICC-III	83	33	118,55	7,89	103,08	134,02	
		\sum Kohorte A	180	42	143,08	4,59	134,08	152,08	
14 B	präoperative CRT	\leq ypUICC-II	150	21	157,79	4,12	149,71	165,86	
		\geq ypUICC-III	72	35	92,00	6,89	78,49	105,52	
		\sum Kohorte B	222	56	140,71	4,31	132,26	149,17	
Untersuchte Studienpopulation		\sum gesamt (A + B)	402	98	141,76	3,19	135,51	148,02	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krebsspezifische Überleben (CSS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist. SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien \leq (y)pUICC- II vs. \geq -III; $\text{chiq}(1)$: 61,231; p = 0,0009.

3.5 Subgruppenanalysen: Patientengruppe-I

3.5.1 DFS, CSS, LR- und FM-freies Überleben

In Abbildung 15 sind das DFS, das CSS sowie das LR- und FM-abhängige Überleben der 177 Patienten aus Gruppe-I (Zeitraum I: 1998 bis 2005) angegeben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im DFS und CSS zwischen den Patienten aus Arm A (n = 81 primäre OP) gegenüber den Patienten aus Arm B (n = 94, mit präoperativer CRT). Tendenziell schienen jedoch Patienten von einer präoperativen, 5-FU-basierten CRT ab dem 48. Monat *post operationem* im DFS zu profitieren (Abbildung 15 A). Das CSS zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Therapien; ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten im LR- bzw. FM-bezogenen Überleben feststellen.

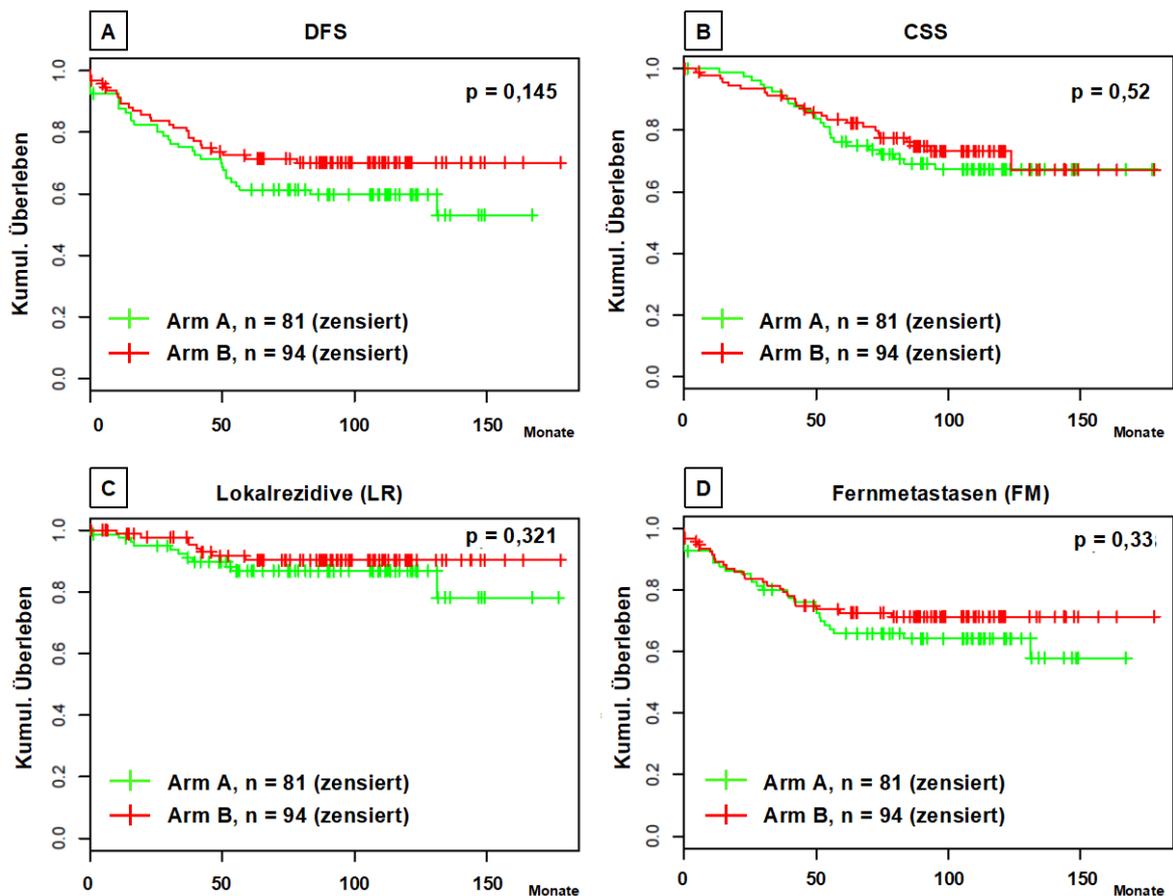


Abbildung 15: DFS, CSS, LR- und FM-abhängiges Überleben der Patientengruppe-I

Arm A: Patienten mit Rektumkarzinomen (\geq cUICC-II-Status) und primärer OP, postoperativer CRT und CTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT, OP und postoperativer CTx mit 5-FU.

Diese K-M-Kurven verdeutlichen, dass das Überleben der Patienten maßgeblich vom Auftreten der FM bestimmt worden war. Die LR-Rate hatte, insbesondere bei Patienten nach präoperativer CRT, nur noch einen sehr geringen Einfluss auf das Überleben. Zudem waren die LR mit zeitgleich auftretenden FM vergesellschaftet.

3.5.2 DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und Tumorlokalisation

In Abbildung 16 sind die K-M-Überlebenszeitkurven zum DFS und CSS der Patientengruppe-I in Abhängigkeit zur Therapie und zu den Tumorlokalisationen im unteren, mittleren und oberen Rektumdrittel dargestellt.

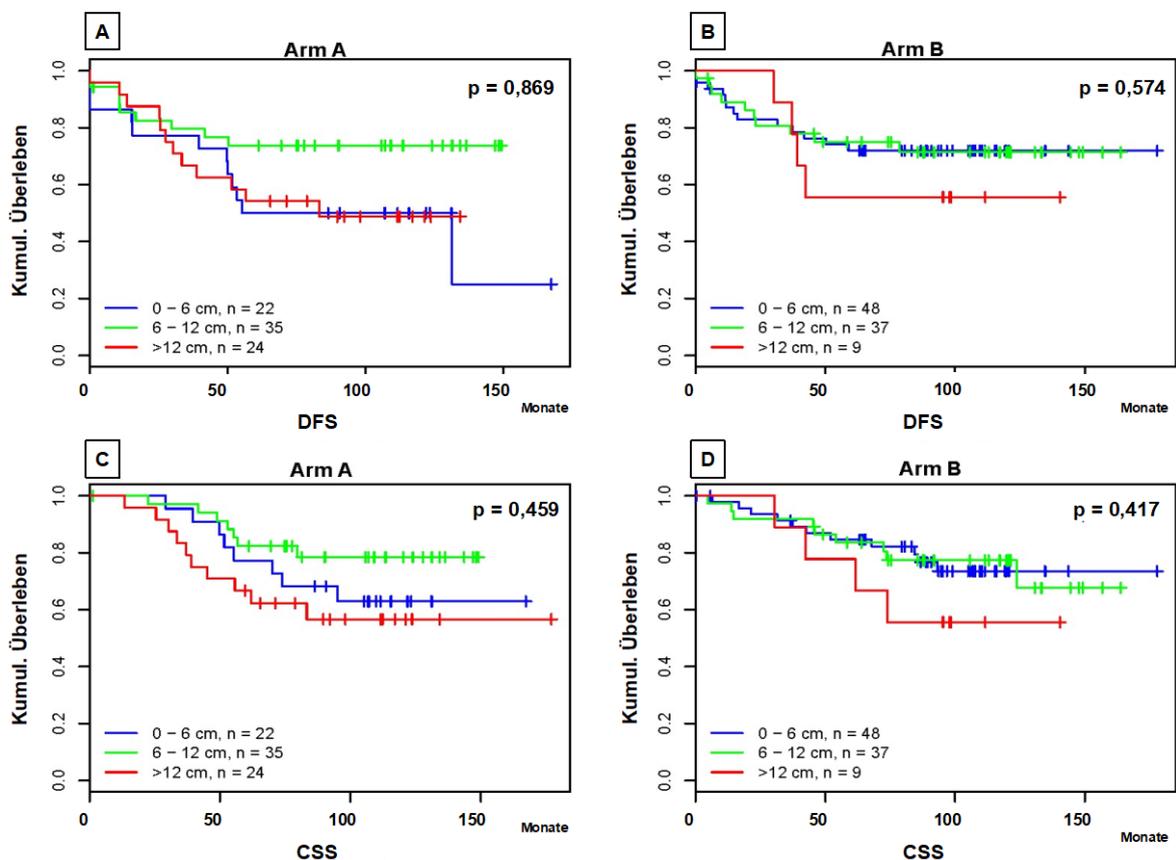


Abbildung 16: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und TU-Lokalisation

Arm A: Patienten (n = 81) der Gruppe-I mit \geq cUICC-II-Rektumkarzinomen nach primärer OP, postoperativer CRT und CTx mit 5-FU; Arm B: Patienten (n = 94) nach präoperativer CRT, OP und postoperativer CTx mit 5-FU; blau: Karzinome im unteren Rektum; grün: Karzinome im mittleren Rektum; rot: Karzinome im oberen Rektum. Der Gesamtvergleich ist für beide Kohorten (A und B) korrigiert.

Interessant ist, dass die DFS-K-M-Kurven nach präoperativer MMT für Karzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel zusammen verlaufen (Abbildung 16 B) im Gegensatz zu den Patienten mit primärer OP (Abbildung 16 A). Zudem scheinen

Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum von der präoperativen CRT nicht beeinflusst worden zu sein. Allerdings sind die Fallzahlen für belastbare Aussagen zu Karzinomen im oberen Rektumdrittel zu gering.

Patienten mit Rektumkarzinomen im mittleren Drittel zeigten im Trend die günstigsten K-M-Verläufe. Aber auch sie profitierten im DFS kaum von der neoadjuvanten CRT im Gegensatz zu Patienten mit Karzinomen des unteren Rektumdrittels (Abbildung 16 B). Diese Beobachtung wurde auch in den K-M-Analysen zum CSS bestätigt (Abbildung 16 C und 16 D). In der Gruppe-I hatten Patienten mit Karzinomen des oberen Rektums die ungünstigsten CSS-Verläufe; sie hatten keinen Vorteil durch die präoperative MMT. Tatsächlich profitierten allein Patienten mit sphinkternahen Karzinomen (< 6 cm ab ACL, Abbildung 16 D). Es wurde annähernd das gleiche CSS erreicht wie bei Karzinomen des mittleren Rektumdrittels.

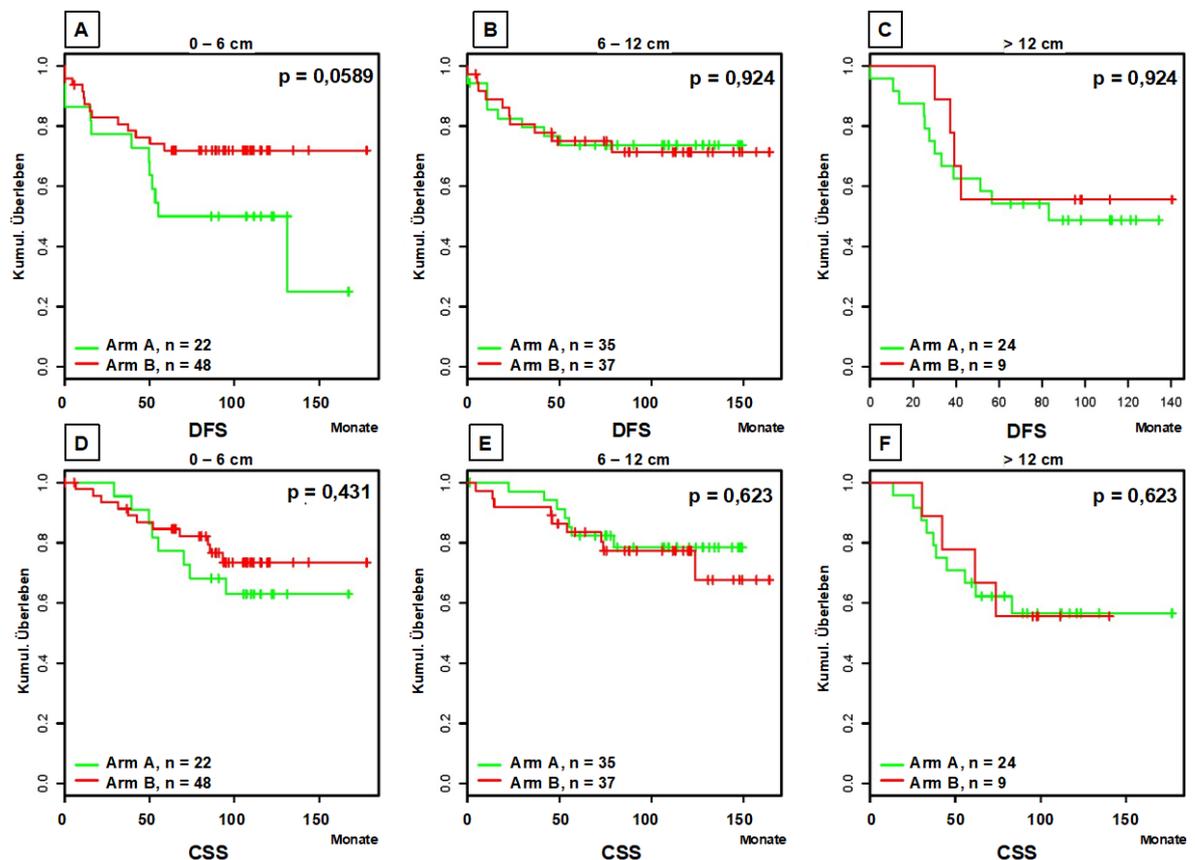


Abbildung 17: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation und MMT

Arm A (grün): Patienten der Gruppe-I nach primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU;
 Arm B (rot): Patienten mit präoperativer CRT, OP und adCTx mit 5-FU.

Auch in Abbildung 17 bestätigte sich der Vorteil im DFS für neoadjuvant behandelte Patienten mit tiefen Rektumkarzinomen (< 6 cm ab ACL) ($p = 0,058$, Abbildung 17 A

und 17 D). Es konnten annähernd gleich hohe DFS- und CSS-Wahrscheinlichkeiten erreicht werden wie für Patienten mit Karzinomen im mittleren Rektumdrittel (Abbildung 17 B und 17 E). Generell keinen Einfluss schien die neoadjuvante MMT auf das DFS und CSS von Patienten mit Karzinomen des mittleren und oberen Rektums gehabt zu haben (Abbildung 17 B, 17 C, 17 E und 17 F).

3.5.3 DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und zum (y)pT-Status

Die Auswirkungen der MMT und der Tumordinfiltrationstiefe auf das DFS und CSS der Rektumkarzinompatienten werden anhand des postoperativ ermittelten (y)pT-Status mittels K-M-Überlebenszeitanalysen demonstriert (Abbildung 18).

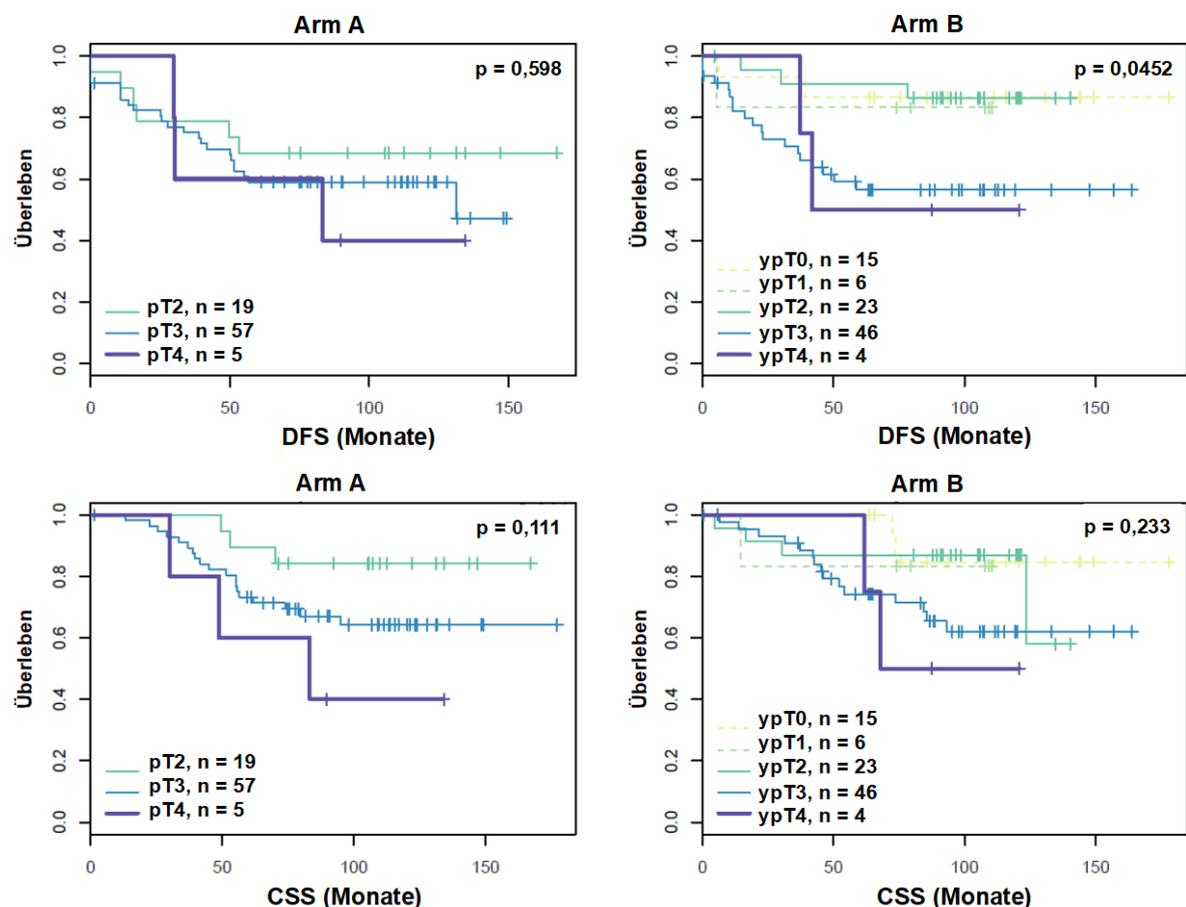


Abbildung 18: DFS und CSS in Abhängigkeit zur Therapie und zum (y) pT-Status

Arm A: Patienten (n = 81) aus der Gruppe-I nach primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU, angegeben ist der pT-Status nach onkologischer Resektion; Arm B: Patienten (n = 94) mit präoperativer CRT, OP und adCTx mit 5-FU, angegeben ist der jeweilige ypT-Status.

Nach primärer OP (Arm A) und nachfolgender MMT zeigten Patienten mit einem T2-Status tendenziell ein besseres CSS vs. T3- und T4-Karzinomen ($p = 0,111$). Ein ähnlicher Trend zeichnete sich auch für die 44 (46,8%) Patienten mit einem \leq ypT2-

Status nach präoperativer MMT (Arm B) ($p = 0,233$) ab. Diese Patienten hatten infolge CRT-induzierter *Downsizing*-Effekte des Primärkarzinoms ein signifikant besseres DFS gegenüber Patienten mit residuellem \geq ypT3-Status erreicht ($p = 0,0452$). Die gute, $> 82\%$ -ige Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich für Patienten mit \leq ypT2-Status nicht nur im 10-Jahres-DFS, sondern auch im 10-Jahres-CSS.

Von 21 Patienten mit einem \leq ypT1-Tumorstatus, d. h. Fällen mit einer pCR oder nahezu kompletter Remission des Primärkarzinoms, traten bei drei Patienten (P1: ypT0 N1 (1/11 LK) Gx R0; P2: ypT0 N0 (0/14 LK) Gx R0; P3: ypT1 N2 (5/18 LK)) hepatische und peritoneale FM auf. Diese führten im weiteren Krankheitsverlauf zum Tod. Allein bei einem Patienten mit ypUICC-0-Status wurde in der Nachbeobachtung ein Rezidiv diagnostiziert.

Zusammengefasst führte das CRT-induzierte *Downsizing* des Primarius zu einem verbesserten Überleben. Patienten mit persistierenden \geq ypT3-Status hatten eine limitiertere Prognose. Der Malignomverlauf schien aber vor allem vom pN-Status und dem Auftreten von FM abhängig zu sein.

3.5.4 DFS und CSS in Bezug zur Therapie und zum Nodalstatus

Für die Patientengruppe-I wurde das Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom postoperativ durch den Pathologen ermittelten (y) pN0- vs. (y) pN1/N2-Status berechnet (Abbildung 19). Das DFS nach primärer OP und adjuvanter MMT war bei Patienten mit pN1/N2-Status signifikant schlechter gegenüber Patienten mit einem pN0-Status ($p = 0,023$). In der weiteren Nachbeobachtung zeigte sich 50 Monate *post operationem* ein nahezu paralleler Verlauf der K-M-Überlebenskurven. Im CSS ergab sich ebenfalls ein annähernd signifikanter Vorteil ($p=0,057$) für Patienten mit einem pN0-Status und eine 80%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem 75. Monat (vs. einer 57%-igen CSS-Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit pN1/N2-Status).

Patienten, die eine präoperative CRT erhalten hatten und einen ypN0-Status aufwiesen, zeigten ein besseres DFS gegenüber Patienten mit einem ypN1/N2-Status ($p < 0,0001$). Dieser Überlebensvorteil für Patienten ohne residuelle LKM spiegelte sich noch ausgeprägter im CSS wider ($p < 0,00001$).

Zudem hatten Patienten mit einem persistierenden ypN1/N2-Status (Arm B) ein schlechteres DFS und CSS gegenüber Patienten mit einem pN1/N2-Status. Offen-sichtlich waren residuelle LKM nach neoadjuvanter CRT prognostisch als sehr un-günstig einzuschätzen.

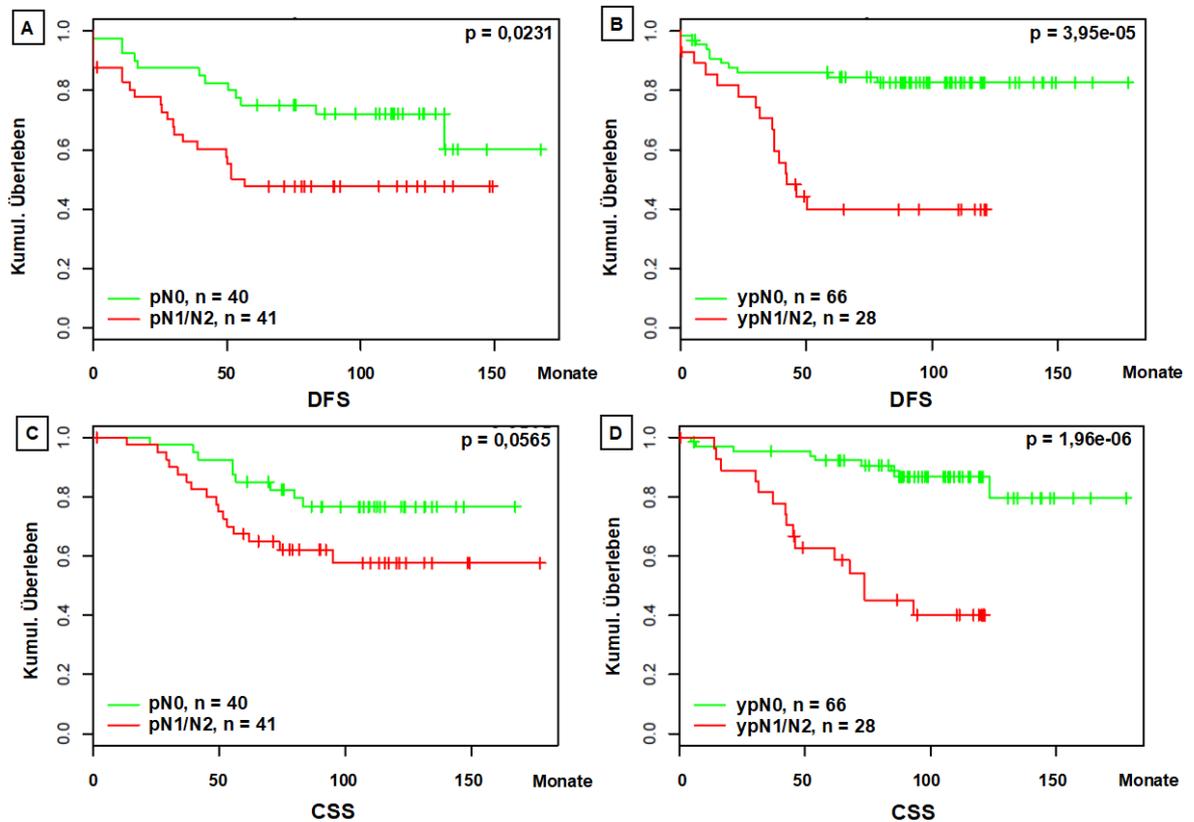


Abbildung 19: DFS und CSS in Abhängigkeit zur MMT und zum Nodalsstatus

Arm A: Patienten der Gruppe-I mit primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präop. CRT, OP und adCTx mit 5-FU; rot: Patienten mit einem (y) pN1/N2-Status; grün: Patienten mit einem (y) pN0-Status, d. h. ohne Hinweis auf LKM; X-Achse: Überleben in Monaten; Y- Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Andererseits schienen Patienten, bei denen ein CRT-induziertes *Downstaging*, d. h. eine LKM-Clearance, stattgefunden hatte, im DFS und CSS profitiert zu haben. Beim Vergleich der K-M-Kurven zeigten vorbehandelte Patienten im ypN0-Status ebenfalls Überlebensvorteile gegenüber Patienten mit einem pN0-Status und post-operativer MMT (siehe Diskussion, Abschnitt 4.7, zum (reversen) „Will-Rogers“-Phänomen, Fokas et al. 2015).

3.5.5 DFS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien

In Abbildung 20 wird das DFS der Gruppe-I in Abhängigkeit zu den Therapiearmen und (y)pUICC-Stadien demonstriert. Während der Nachbeobachtung waren in Arm A (primäre OP) 33 Ereignisse aufgetreten; 49 (59,8%) Ereignisse wurden zensiert. Das erwartete mittlere DFS (rMW) für die Stadien UICC-I bis -IV betrug 108,75 Monate \pm 7,95 Monate (95%-CI: 93,22 Monate; 124,28 Monate) (Tabelle 13).

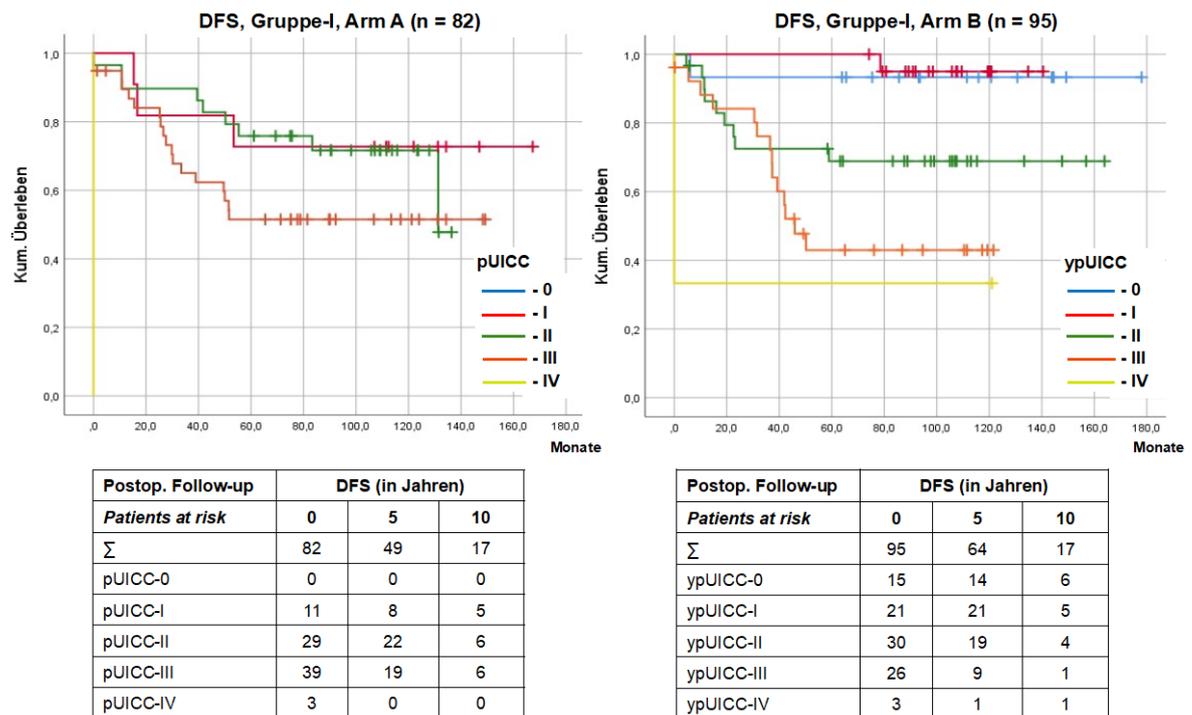


Abbildung 20: DFS in Korrelation zu den (y)pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I)

Arm A: Patienten mit primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präop. CRT, OP und adCTx mit 5-FU; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den K-M-Überlebenszeitkurven zwischen den \leq pUICC-II- und \geq pUICC-III-Tumorstadien ($p = 0,0009$). Interessanterweise glich sich das DFS der Patienten mit einem pUICC-I-Status dem der Patienten mit pUICC-II-Status und postoperativer MMT im Langzeitverlauf an. Bei den Patienten nach präoperativer MMT (Arm B, $n = 95$) traten nur 27 Ereignisse ein; 68 (71,6%) Ereignisse wurden zensiert. Das mediane DFS konnte nur für Patienten mit einem residuellen ypUICC-III-Status berechnet werden. Es lag bei 45,90 Monaten (95%-CI: 33,43 Monate; 58,37 Monate). Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, Tabelle 14) für alle Tumorstadien betrug 133,49 Monate \pm 7,28 Monate

(95%-CI:119,21 Monate; 147,76 Monate) und unterschied sich in den ypUICC-Stadien signifikant ($p = 0,0009$).

Tabelle 13: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien pUICC-I bis -IV

Überleben (DFS, in Monaten) – Kohorte A (primäre OP; n = 82)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
pUICC-I	11	3	129,44	18,85	92,49	166,38	p = 0,0009
pUICC-II	29	9	107,20	8,64	90,26	124,14	
pUICC-III	39	18	90,14	10,16	70,23	110,05	
pUICC-IV	3	3	0,0	0,0	0,0	0,0	
Σ	82	33	108,75	7,93	93,22	124,28	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die ypUICC-Stadien-0 bis -IV: $\text{chiq}(3): 42,229$; $p = 0,0009$. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 14: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV

Überleben (DFS, in Monaten) – Kohorte B (präoperative CRT; n = 95)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	15	1	166,53	11,08	144,82	188,25	p = 0,0009
ypUICC-I	21	1	137,40	3,02	131,48	143,32	
ypUICC-II	30	9	119,12	12,48	94,66	143,59	
ypUICC-III	26	14	69,72	9,42	51,26	88,18	
ypUICC-IV	3	2	40,33	32,93	0,00	104,88	
Σ	95	27	133,49	7,28	119,21	147,76	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien ypUICC-0 bis -IV; $\text{chiq}(4): 23,963$; $p = 0,0009$. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Beim Vergleich des DFS fiel der exzellente Verlauf der Patienten auf, bei denen durch die präoperative CRT ein *Downstaging* zu \leq ypUICC-I-Stadien hatte erreicht werden können ($n = 36$; 37,9%). Im 5-Jahres-Nachsorgeintervall nach TME war das DFS für Patienten mit einem ypUICC-II-Status und vor allem mit (residuellen) ypUICC-III-Stadien deutlich schlechter als bei den Patienten nach primärer Resektion.

3.5.6 CSS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien

In Abbildung 21 wird das CSS in Abhängigkeit zu den Therapiearmen und Tumorstadien dargestellt.

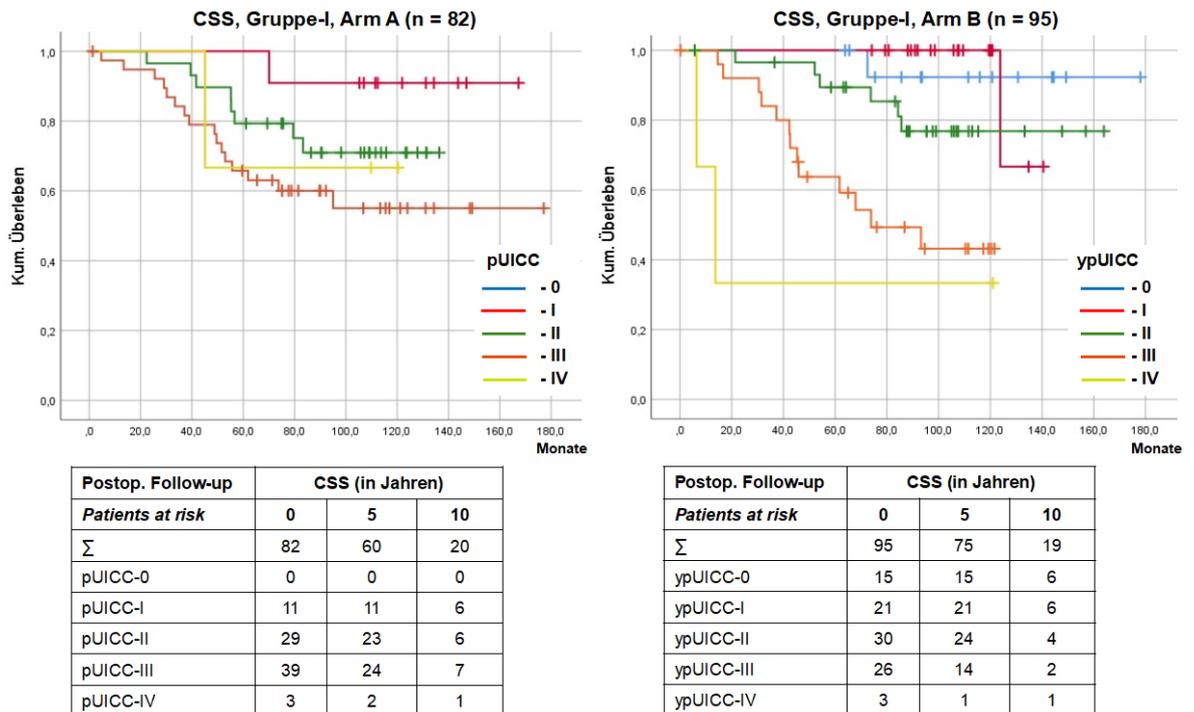


Abbildung 21: CSS in Korrelation zu den (y) pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I)

Arm A: Patienten mit primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präop. CRT, OP und adCTx mit 5-FU; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Während der Nachbeobachtung der Gruppe-I waren in Arm A (primäre OP) 26 (31,7%) Ereignisse aufgetreten; 56 (68,3%) Ereignisse wurden zensiert. Das erwartete mittlere CSS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -IV betrug 134,40 Monate \pm 6,96 Monate (95%-CI: 120,76 Monate; 148,04 Monate) (Tabelle 15). Es zeigte sich nur ein tendenzieller Unterschied in den Verläufen der K-M-Überlebenszeitkurven ($p = 0,139$).

Tabelle 15: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV

Überleben (CSS, in Monaten) – Kohorte A (primäre OP; n = 82)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank p = 0,139
pUICC-I	11	1	158,46	8,43	141,95	174,98	
pUICC-II	29	8	112,92	7,20	98,81	127,04	
pUICC-III	39	16	118,54	11,22	96,54	140,54	
pUICC-IV	3	1	95,23	20,47	55,12	135,35	
Σ	82	26	134,40	6,96	120,76	148,04	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krebspezifische Überleben (CSS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien pUICC-I bis -IV: $\text{chiq}(3): 5,490; p = 0,139$.

Bei den Patienten nach präoperativer CRT und OP (Arm B, n = 95) traten 23 (24,2%) Ereignisse ein; 72 (75,8%) Ereignisse wurden zensiert. Für die Tumorstadien \leq ypUICC-II konnte aufgrund fehlender Ereignisse kein medianes CSS berechnet werden. Für die Stadien ypUICC-III und -IV lag das mediane CSS bei 73,90 Monaten (95%-CI: 33,53 Monate; 114,27 Monate) und 13,70 Monaten (95%-CI: 2,09 Monate; 25,38 Monate). Das beschränkte, erwartete mittlere CSS (rMW; Tabelle 16) betrug für alle ypUICC-Stadien 142,21 Monate \pm 6,70 Monate (95%-CI: 129,08 Monate; 155,34 Monate) und unterschied sich in den ypUICC-Stadien signifikant.

Tabelle 16: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV

Überleben (CSS, in Monaten) – Kohorte B (präoperative CRT; n = 95)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	15	1	169,89	7,80	154,60	185,17	p = 0,0009
ypUICC-I	21	1	134,93	4,55	126,03	143,84	
ypUICC-II	30	6	140,66	8,48	124,05	157,28	
ypUICC-III	26	13	80,42	8,19	64,36	96,48	
ypUICC-IV	3	2	47,03	30,25	0,0	106,32	
Σ	95	23	142,21	6,70	129,08	155,34	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krebsspezifische Überleben (CSS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien ypUICC-0 bis -IV: $\text{chiq}(4)$: 31,314; p = 0,0009.

3.5.7 OS in Bezug zur Therapie und zu den (y)pUICC-Stadien

Das OS wird in Abbildung 22 in Abhängigkeit zur Therapie und den (y)pUICC-Stadien demonstriert.

Postoperativ waren in Arm A (primäre OP) der Gruppe-I 30 (36,6%) Ereignisse aufgetreten; 52 (63,4%) Ereignisse wurden zensiert. Aufgrund der geringen Ereigniszahl konnte kein medianes OS berechnet werden. Das beschränkte, erwartete mittlere OS (rMW; Tabelle 17) betrug 128,43 Monate \pm 7,15 Monate (95%-CI: 114,42 Monate; 142,45 Monate). Es zeigte sich erwartungsgemäß für die 11 Patienten mit einem pUICC-I-Status ein tendenzieller Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit den Stadien \geq pUICC-II (p = 0,161).

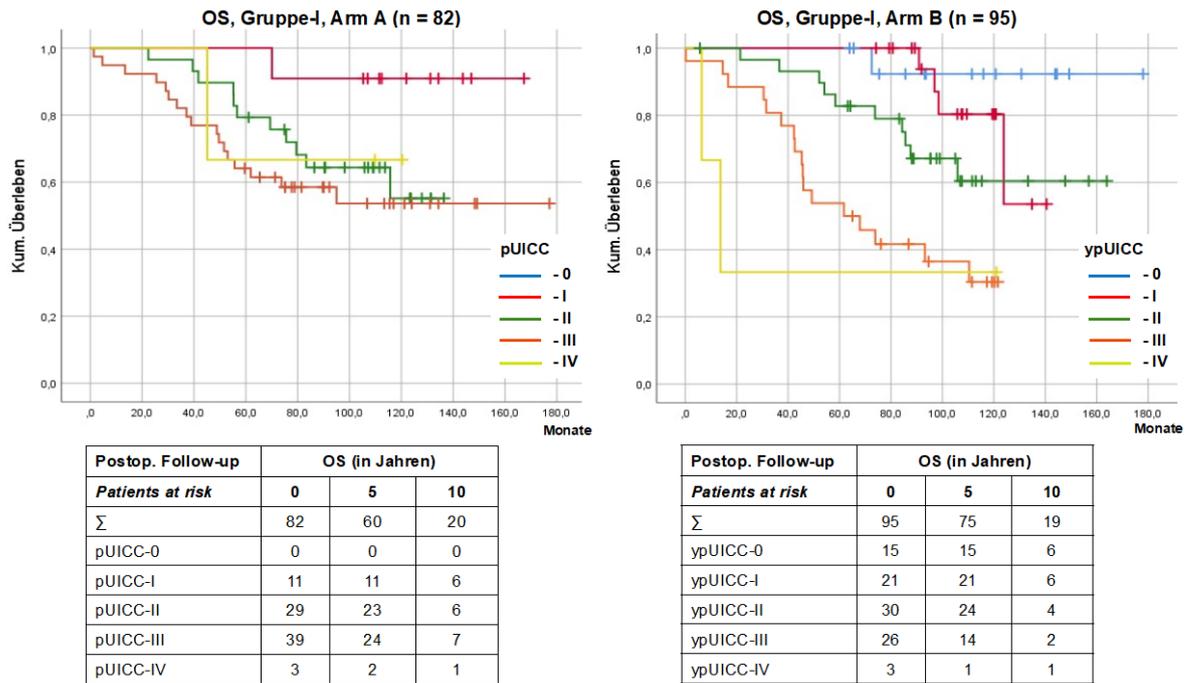


Abbildung 22: OS in Korrelation zu den (y)pUICC-Stadien und zur MMT (Gruppe-I)

Arm A: Patienten mit primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präop. CRT, OP und adCTx mit 5-FU; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 17: OS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV

Überleben (OS, in Monaten) – Kohorte A (primäre OP; n = 82)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
pUICC-I	11	1	158,46	8,43	141,95	174,98	p = 0,161
pUICC-II	29	11	106,73	7,27	92,48	120,98	
pUICC-III	39	17	115,53	11,33	93,33	137,74	
pUICC-IV	3	1	95,23	20,47	55,12	135,35	
Σ	82	30	128,43	7,15	114,42	142,45	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das Gesamtüberleben (OS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -IV: $\text{chiq}(3): 5,149; p = 0,161$.

Bei den neoadjuvant behandelten Patienten konnte das mediane OS für die Stadien \leq ypUICC-II ebenfalls nicht bestimmt werden. Für Patienten mit ypUICC-III-Stadien lag es bei 61,70 Monaten (95%-CI: 28,12 Monate; 95,28 Monate) und in den Stadien ypUICC-IV bei 13,70 Monaten (95%-CI: 2,02 Monate; 25,38 Monate). Das beschränkte, erwartete mittlere OS (rMW, Tabelle 18) betrug 128,80 Monate \pm 6,84 Monate (95%-CI: 115,39 Monate; 142,21 Monate).

Tabelle 18: OS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV

Überleben (OS, in Monaten) – Kohorte B (präoperative CRT; n = 95)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	15	1	169,89	7,80	154,60	185,17	p = 0,0009
ypUICC-I	21	4	127,20	5,43	116,55	137,84	
ypUICC-II	30	10	126,78	9,56	108,04	145,53	
ypUICC-III	26	17	72,24	8,03	56,50	87,99	
ypUICC-IV	3	2	47,03	30,25	0,0	106,32	
Σ	95	34	128,80	6,84	115,39	142,21	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean*) für das Überleben (OS); Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien ypUICC-0 bis -IV: $\chi^2(4)$: 27,715; $p = 0,0009$.

3.5.8 DFS und CSS unter Berücksichtigung der MMT und der OP-Verfahren

Es zeigte sich ein leichter Vorteil im DFS und CSS für Patienten, bei denen eine ARR oder TARR nach der CRT (Arm B) durchgeführt werden konnten (Abbildungen 23 B und 23 D).

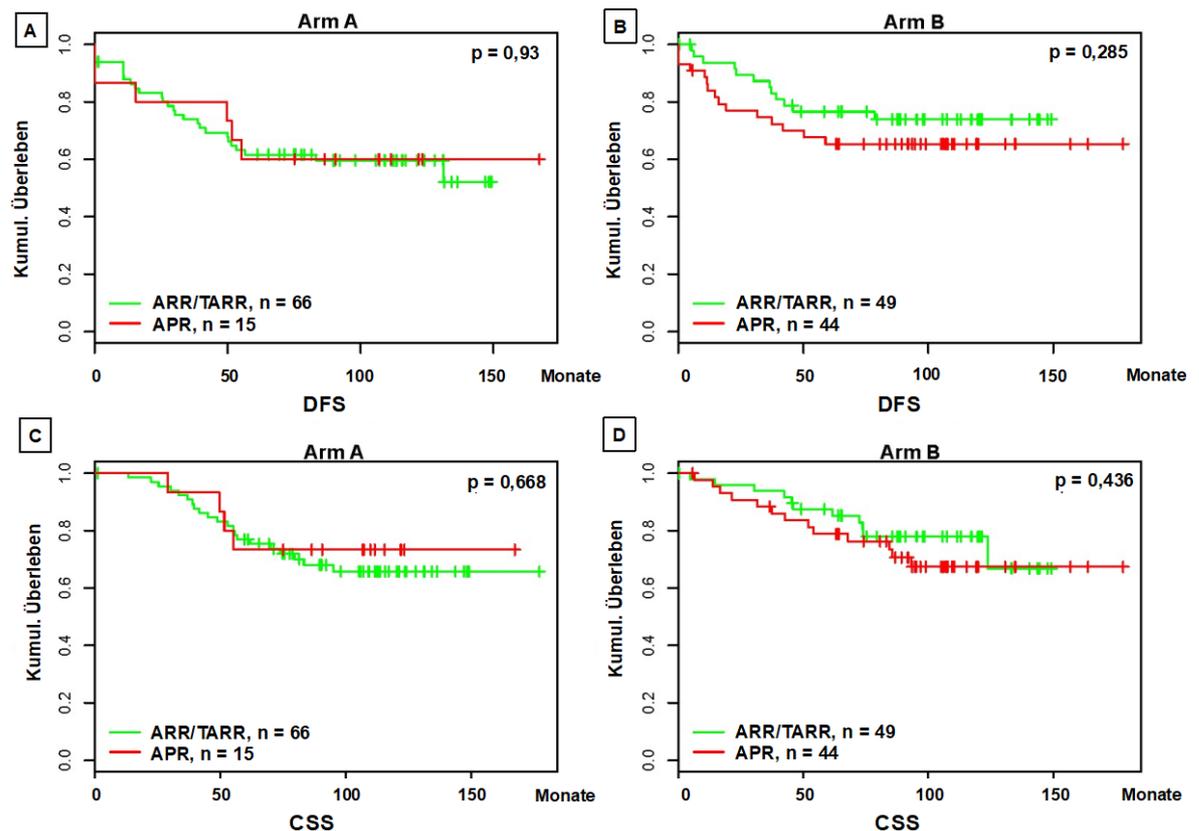


Abbildung 23: DFS und CSS unter Berücksichtigung der MMT und der OP-Verfahren

Arm A: Pat. mit \geq cUICC-II Karzinomen, primärer OP, CRT und CTx mit 5-FU; Arm B: Pat. mit präoperativer CRT, OP und adCTx mit 5-FU. In Arm B (n = 93) blieb ein Patient (TEM) unberücksichtigt.

Vergleicht man die Resektionsverfahren ARR/TARR vs. APR unter Berücksichtigung der MMT-Regime, so hat sich für Patienten nach neoadjuvanter CRT und kontinenzerhaltender Resektion ein tendenzieller Vorteil im DFS ($p = 0,089$) bestätigt. Bei den Studienteilnehmern, bei denen eine APR durchgeführt worden war, zeigte sich kein relevanter Einfluss der präoperativen CRT auf das DFS und CSS (Abbildung 24).

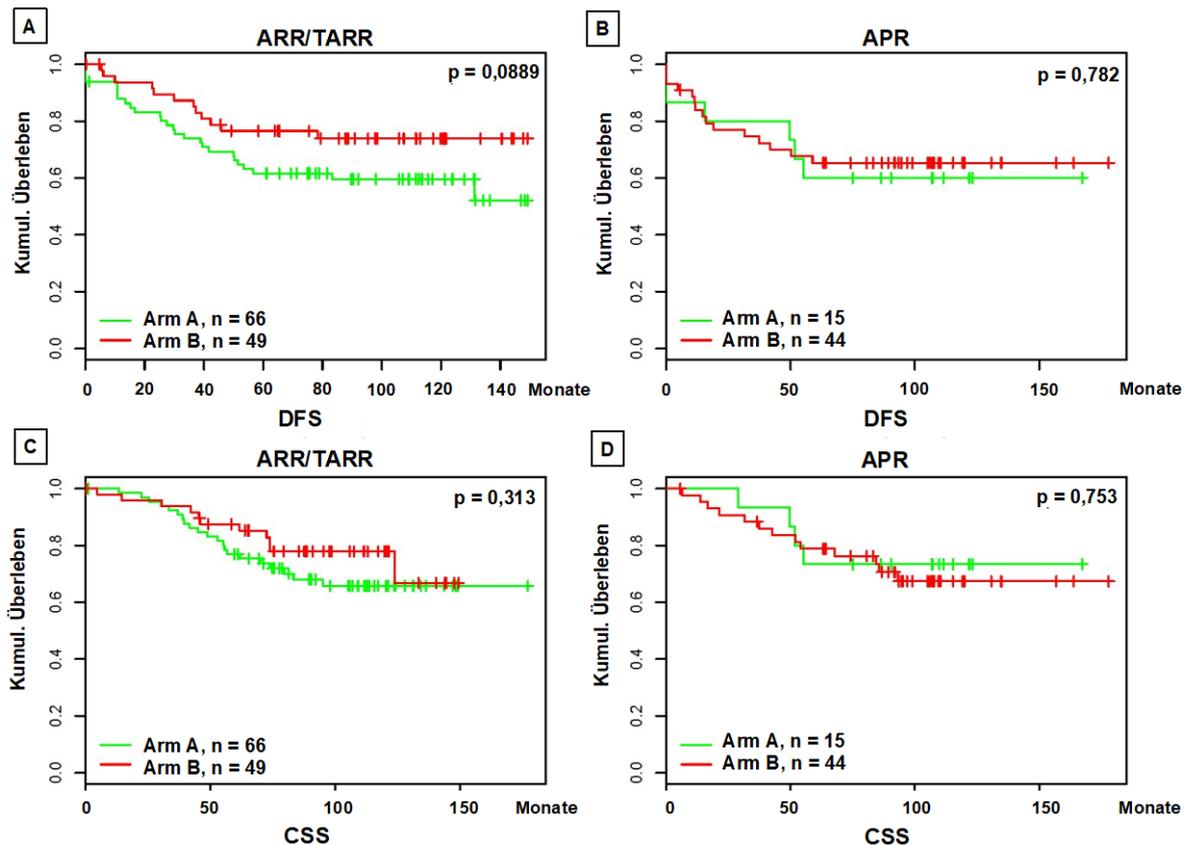


Abbildung 24: Überleben nach ARR/TARR vs. APR in Bezug zur MMT

ARR/TARR: Patienten der Gruppe-I, bei denen eine anteriore (ARR) oder tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) als kontinenzerhaltendes OP-Verfahren durchgeführt werden konnte; APR: Patienten, bei denen eine abdomino-perineale Rektumresektion (APR) erfolgt war; grün: Patienten mit primärer OP, postoperativer CRT und adCTx mit 5-FU; rot: Patienten mit präoperativer CRT, OP und adCTx mit 5-FU; der eine Patient mit einem lokalen OP-Verfahren (TEM; ypUICC-0 Status (pCR) und anhaltender Rezidivfreiheit bis zum Beobachtungsende) blieb unberücksichtigt. X-Achse: Überleben in Monaten, cave: in Abbildung A ist eine etwas andere Skalierung angegeben worden; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

3.6 Subgruppenanalysen: Patientengruppe-II

Im Weiteren werden die K-M-Überlebenszeitanalysen der Patientengruppe-II (n = 127) nach der präoperativen MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien dargestellt.

3.6.1 DFS und RFS nach MMT +/- OX in Bezug zu den ypUICC-Stadien

Während der Nachbeobachtung der Gruppe-II waren 68 Ereignisse aufgetreten; 59 (46,5%) Ereignisse wurden zensiert. Das erwartete mittlere DFS (rMW) betrug 88,21 Monate \pm 5,41 Monate (95%-CI: 77,61 Monate; 98,82 Monate).

Das mediane DFS für Patienten mit der Standard-MMT (Arm A) lag bei 103 Monaten (95%-CI: 65,01 Monate; 140,99 Monate) und für Arm B (MMT+OX) bei 107 Monaten (95%-CI: 71,08 Monate; 138,92 Monate) über alle ypUICC-Stadien hinweg. Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, Tabelle 19) unterschied sich in den ypUICC-Stadien signifikant (p = 0,0009).

Tabelle 19: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV

Überleben (DFS, in Monaten) – Kohorte A (MMT + 5-FU; n = 64)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	9	2	133,56	9,96	114,05	153,06	p = 0,0009
ypUICC-I	14	8	87,46	13,56	60,88	114,04	
ypUICC-II	16	9	78,06	13,25	52,09	104,03	
ypUICC-III	19	12	82,95	12,21	59,02	106,87	
ypUICC-IV	6	5	28,00	14,60	0,0	56,62	
Σ	64	36	87,30	7,20	73,19	101,42	

Überleben (DFS, in Monaten) – Kohorte B (MMT + 5-FU + OX; n = 63)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	9	1	126,22	12,05	102,61	153,06	p = 0,0009
ypUICC-I	17	8	92,12	13,98	64,71	114,04	
ypUICC-II	19	10	92,17	12,36	67,94	116,40	
ypUICC-III	12	7	74,58	18,09	39,12	110,05	
ypUICC-IV	6	6	3,5	1,20	1,14	5,86	
Σ	63	32	88,21	5,41	77,61	103,94	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien ypUICC-0 bis -IV: $\chi^2(4)$: 47,325; p = 0,0009. Der Gesamtvergleich ist für die beiden Kohorten korrigiert; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Für das Stadium ypUICC-0 (n = 18) konnte in beiden Therapiegruppen kein medianes DFS aufgrund ausgebliebener Ereignisse bestimmt werden. Ebenso konnte das

mediane DFS für Patienten (Arm B) im ypUICC-I-Status nicht berechnet werden, da bis zum Beobachtungsende bei weniger als 50% der Patienten Ereignisse eingetreten waren. Im Stadium ypUICC-II zeigten die Patienten nach MMT+OX (Arm B) im Median ein längeres DFS mit 107 Monaten (95%-CI: 62,47 Monate; 151,54 Monate) gegenüber 83 Monaten (95%-CI: 0 Monate; 198,91 Monate) nach der Standard-MMT. Der Anteil an Patienten mit einem therapieinduzierten *Downstaging* betrug nach MMT mit OX 71,4% (45 von 63 Patienten) vs. 60,9% (39 von 64 Patienten). Interessanterweise war das mediane DFS in den Stadien ypUICC-III und -IV bei den Patienten nach MMT+OX mit 29 Monaten (95%-CI: 0,0 Monate; 91,47 Monate) und 3 Monaten (95%-CI: 0,0 Monate; 6,6 Monate) schlechter gegenüber den ypUICC-III- und -IV-Stadien nach Standard-MMT mit 90 Monaten (95%-CI: 7,53 Monate; 172,47 Monate) und 10 Monaten (95%-CI: 0,40 Monate; 19,60 Monate). Diese Unterschiede waren auch in den K-M-Überlebenskurven zu erkennen (Abbildung 25).

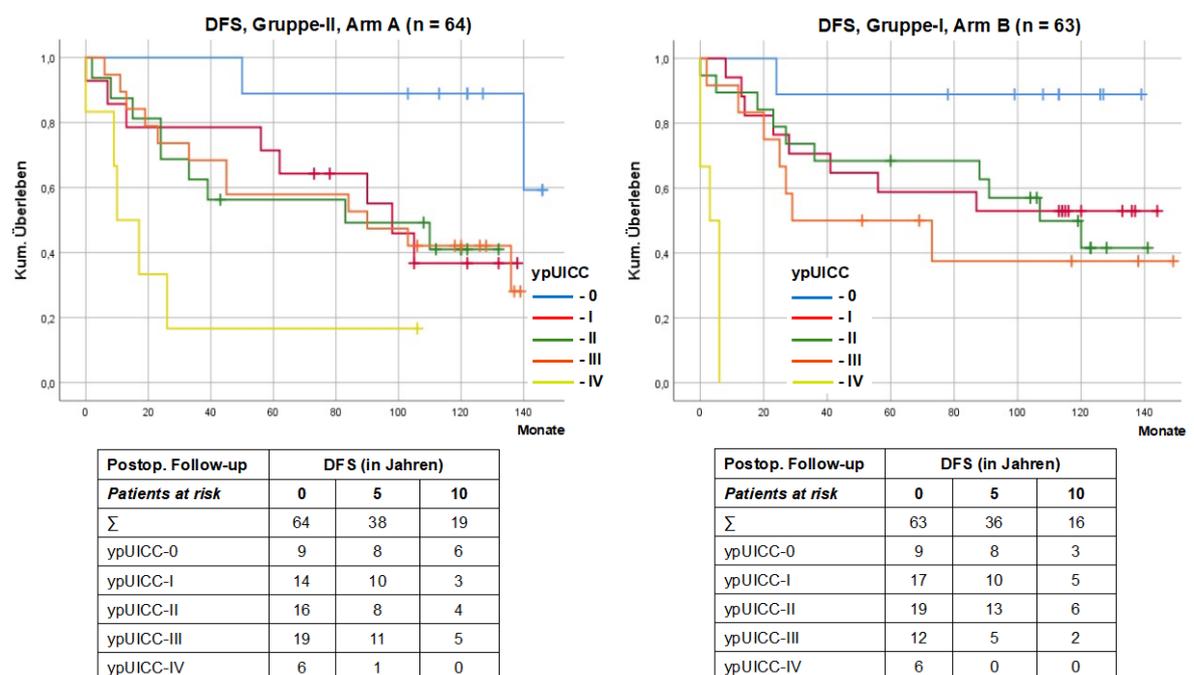


Abbildung 25: DFS nach MMT (+/-OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; aufgeführt sind die Stadien ypUICC-0 bis -IV; X-Achse: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Bei den 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten zeigte sich für die Patienten, die nach der MMT+OX ein *Downstaging* zu einem \leq ypUICC-II-Status (45 von 63; 71,4%) aufwiesen, in 86,1% (31 von 36 Fällen) und 87,5% (14 von 16 Fällen) ein

ereignisfreies Überleben vs. 68,4% (26 von 38 Fällen) und 68,4% (13 von 19 Fällen) in der Kontrolle (Arm A: nach Standard-MMT).

Zur Berechnung des RFS wurden 67 Ereignisse berücksichtigt; 60 (47,2%) Ereignisse wurden zensiert. Das erwartete mittlere RFS (rMW) war 88,72 Monate \pm 5,43 Monate (95%-CI: 78,07 Monate; 99,37 Monate) (Tabelle 20). Das mediane RFS lag für den Kohorte A der Gruppe-II bei 103 Monaten (95%-CI: 58,93 Monate; 147,07 Monate) und für Kohorte B bei 107 Monaten (95%-CI: 69,86 Monate; 144,14 Monate) über alle ypUICC-Stadien.

Tabelle 20: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den Stadien ypUICC-0 bis -IV

Überleben (RFS, in Monaten) – Kohorte A (MMT + 5-FU; n = 64)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	9	2	133,56	9,95	114,05	153,96	p = 0,0009
ypUICC-I	14	7	94,62	15,16	64,92	124,33	
ypUICC-II	16	9	78,06	13,25	52,09	104,03	
ypUICC-III	19	12	82,95	12,21	59,02	106,87	
ypUICC-IV	6	5	28,00	14,60	0,0	56,6	
Σ	64	35	88,55	7,32	74,20	102,90	

Überleben (RFS, in Monaten) – Kohorte B (MMT + 5-FU + OX; n = 63)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
ypUICC-0	9	1	126,22	12,05	102,61	149,83	p = 0,0009
ypUICC-I	17	8	92,12	13,98	64,71	119,52	
ypUICC-II	19	10	92,17	12,36	67,94	116,40	
ypUICC-III	12	7	74,58	18,09	39,12	110,05	
ypUICC-IV	6	6	3,50	1,20	1,14	5,86	
Σ	63	32	88,38	7,94	72,81	103,94	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das rezidivfreie Überleben (RFS). SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die ypUICC-Stadien: $\chi^2(4)$: 47,872; $p = 0,0009$.

Es konnte für Patienten der Gruppe-II (Arm A) mit einem ypUICC-0-Status (pCR) kein medianes RFS bestimmt werden. Für die ypUICC-I-Stadien betrug das mediane RFS 98,0 Monate, für ypUICC-II-Stadien 83 Monate (95%-CI: 0 Monate; 198,91 Monate), für ypUICC-III-Stadien 90 Monate (95%-CI: 7,5 Monate; 172,47 Monate) und für Patienten mit ypUICC-IV-Stadien 10,0 Monate (95%-CI: 0,40; 19,60 Monate).

Für Patienten aus dem Therapiearm B konnte aufgrund der geringen Ereigniszahl für die Stadien \leq ypUICC-I kein medianes RFS berechnet werden. Bei Patienten mit den Stadien ypUICC-II betrug das RFS 107 Monate (95%-CI: 62,47 Monate;

151,54 Monate), in den Fällen mit ypUICC-III-Status 29 Monate (95%-CI: 0,0 Monate; 91,47 Monate) und 3 Monate (95%-CI: 0,0 Monate; 6,60 Monate) für Patienten im ypUICC-IV-Stadium. Beim direkten Vergleich der K-M-Überlebenszeitkurven ergab sich für das 10-Jahres-DFS und -RFS nur ein minimaler Unterschied aufgrund eines Patienten (pUICC-I-Status, Arm A) (Abbildung 25 und 26). Ansonsten entsprach das DFS in der Gruppe-II dem RFS.

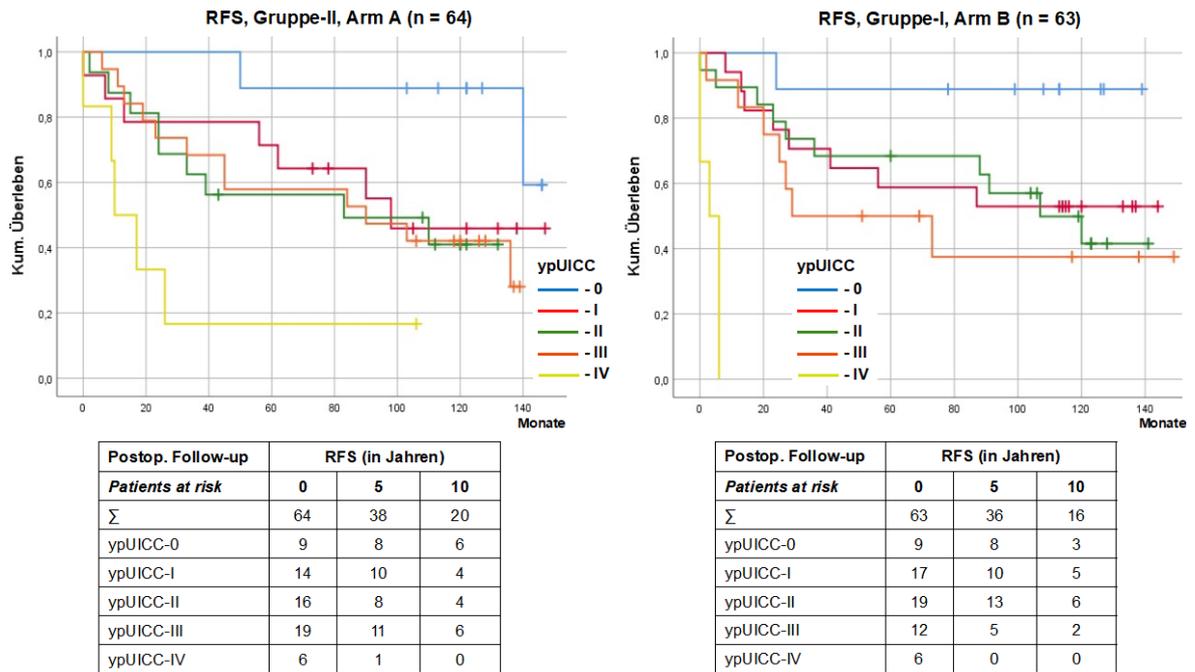


Abbildung 26: RFS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit \geq cUICC-II-Rektumkarzinomen und präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; aufgeführt sind die Stadien ypUICC-0 bis -IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Im 5- und 10-Jahres-Follow-up zeigte sich für die 71,4% Patienten (45 von 63 Fälle, Arm B), bei denen ein *Downstaging* zu \leq ypUICC-II-Stadien eingetreten war, in 86,1% (31 von 36 Fällen) und 87,5% (14 von 16 Fällen) ein ereignisfreies Überleben. Demgegenüber waren 68,4% (26 von 38 Fällen) und 70,0% (14 von 20 Fällen) der insgesamt 60,9% Patienten (39 von 64 Fällen, Arm A), die ein *Downstaging* nach Standard-MMT erreicht hatten, im 5- und 10-Jahres-Überleben ereignisfrei geblieben.

3.6.2 OS und CSS nach MMT +/- OX in Bezug zu den ypUICC-Stadien

In Abbildung 27 werden die K-M-Kurven für das OS der Patientengruppe-II in Abhängigkeit zur durchgeführten MMT und den postoperativ ermittelten Tumorstadien dargestellt. Das mediane OS konnte aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl nicht bestimmt werden. Während der Nachbeobachtung waren 59 Ereignisse aufgetreten, davon 30 (46,9%) in Therapiearm A und 29 (46,0%) in Arm B. Die K-M-Überlebenszeitkurven zum OS unterscheiden sich in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien signifikant (logrank-Test: $p = 0,0009$).

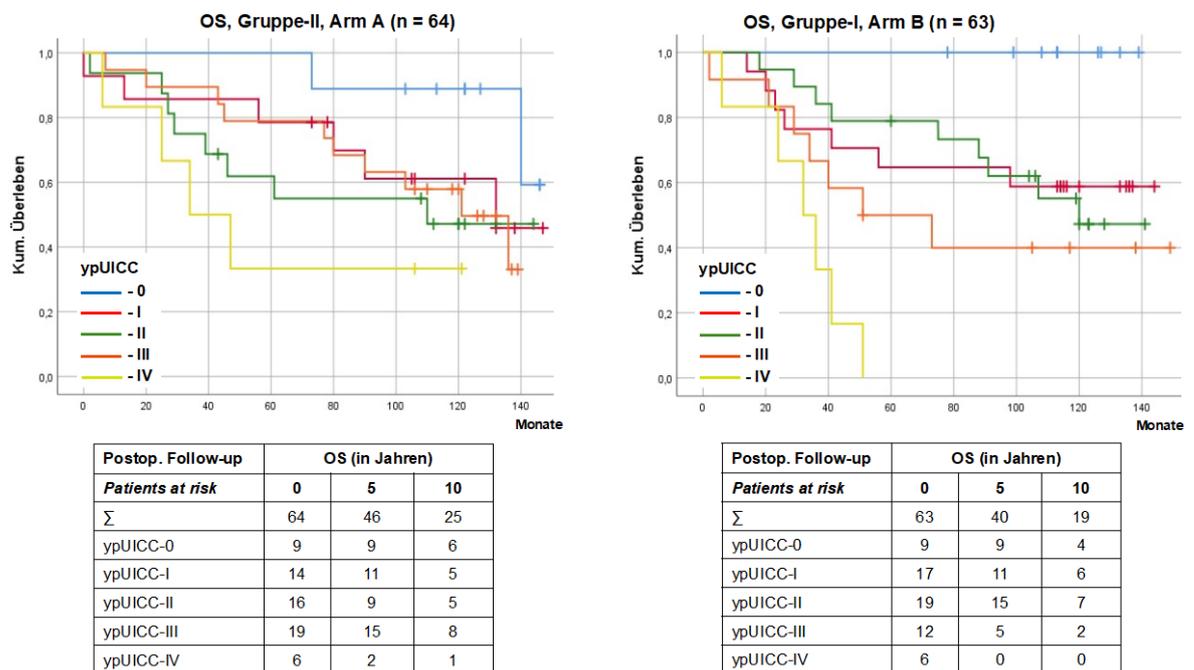


Abbildung 27: OS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; aufgeführt sind die Stadien ypUICC-0 bis -IV; X-Achse der K-M-Darstellung: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Bei Patienten mit einer pCR (ypUICC-0-Status) traten in den ersten 5 Jahren der Nachbeobachtung keine Ereignisse ein. Bei den Patienten aus Therapiearm B blieb die Überlebenswahrscheinlichkeit auch 10 Jahre *post operationem* bei 100% (Abbildung 27). Die 5-Jahres- und 10-Jahres-OS-Raten waren für die Patienten des Therapiearmes B in den Stadien \leq ypUICC-II ($n = 45$ von 63) mit 87,5% (in 35 von 40 Fällen) und mit 89,5% (in 17 von 19 Fällen) deutlich länger als für die Patienten nach Standard-MMT ($n = 39$ von 64, Arm A) mit 63,04% (in 29 von 46 Fällen) und

64,0% (in 16 von 25 Fällen). Dementsprechend waren auch die OS-Überlebensraten für die Patienten nach Standard-MMT niedriger.

Ob diese Beobachtung eher von der Komorbidität der Patienten oder vom Malignomgeschehen beeinflusst worden ist, wird anhand des CSS in der K-M-Kurven in Abbildung 28 deutlich. Es konnte aufgrund der geringen Ereigniszahlen kein Median berechnet werden. Wie beim OS unterschieden sich die K-M-Überlebenskurven um CSS in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien signifikant ($\chi^2(4): 30,824; p = 0,0009$).

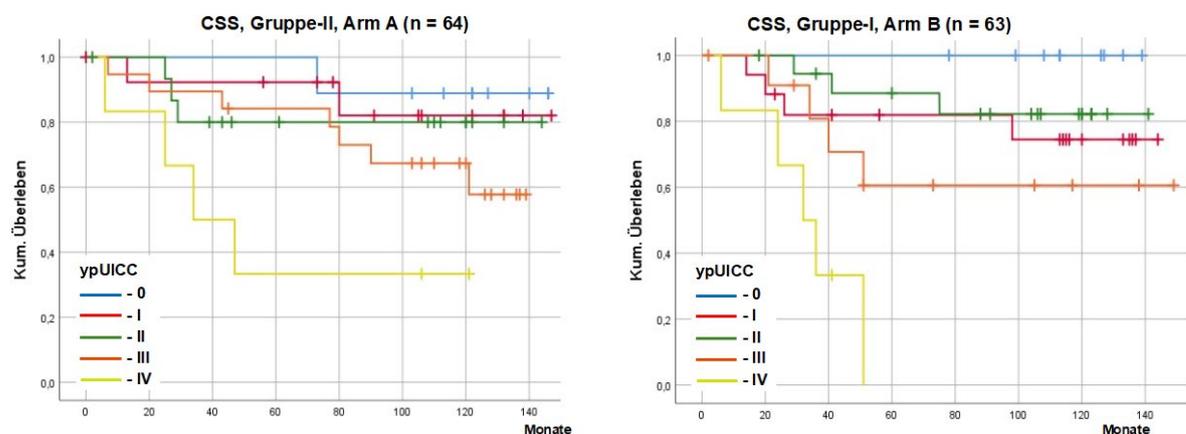


Abbildung 28: CSS nach MMT (+/- OX) in Abhängigkeit zu den ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; aufgeführt sind alle Stadien ypUICC-0 bis -IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Bei den Patienten aus Arm B mit einem ypUICC-0-Status blieb die Überlebenswahrscheinlichkeit auch zum 10-Jahres-Kontrollzeitpunkt bei 100% (Abbildung 28). Unter ausschließlicher Berücksichtigung des Rektumkarzinom-bedingten Todes lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten (Arm B) mit den Stadien \leq ypUICC-II bei 86,1% (in 31 von 36 Fällen) und 87,5% (in 14 von 16 Fällen) gegenüber den Patienten aus Arm A mit 68,4% (in 26 von 38 Fällen) und 70,0% (in 14 von 20 Fällen; Daten nicht als „Patients at risk“ gezeigt; Abbildung 39).

Insbesondere Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien zeigten nach präoperativer MMT bis 98 Monate *post operationem* Überlebensraten von \geq 80%. Damit bestätigte sich in den angegebenen *Intention-to-treat*-Analysen die klinische Hypothese, dass eine präoperative CRT indirekt „Therapieansprecher“ (*Responder*) identifiziert, welche dann langfristig von der MMT profitieren können.

3.6.3 Gruppierte UICC-Stadien, DFS und RFS nach MMT +/- OX

Betrachtet man das DFS unter MMT +/- OX nach gruppierten ypUICC-Stadien, so hatten Patienten mit einem \leq ypUICC-II-Status nach Standard-MMT ein medianes DFS von 140,0 Monaten (95%-CI: 87,45 Monate; 192,55 Monate) vs. 93,0 Monaten (95%-CI: 0,0 Monate; 128,23 Monate) bei einem \geq ypUICC-III-Status. Dieser Unterschied erschien für die \leq ypUICC-II-Stadien nach MMT + OX noch deutlicher; das mediane DFS konnte allerdings nicht bestimmt werden. Das DFS von Patienten mit einem \geq ypUICC-III-Status war 20,0 Monate (Median; 95%-CI: 0,0 Monate; 47,03 Monate). Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, Tabelle 21) unterschied sich in den gruppierten Tumorstadien signifikant (logrank-Test: $p = 0,001$).

Tabelle 21: DFS (rMW) in Abhängigkeit gruppiertes ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV)

Überleben (DFS, in Monaten) – Patientengruppe-II							
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
Arm A	64	36	87,30	7,2	73,19	101,42	p = 0,001
ypUICC-0/-I/-II	39	19	97,30	8,87	79,91	114,69	
ypUICC-III/-IV	25	17	71,04	11,2	49,07	93,01	
Arm B	63	32	88,38	7,94	72,81	103,94	
ypUICC-0/-I/-II	45	19	100,27	8,24	84,12	116,43	
ypUICC-III/-IV	18	13	50,89	14,42	22,62	79,16	
Arm A + B (gesamt)	127	68	88,21	5,41	77,61	98,82	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreies Überleben (DFS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien ypUICC-0 bis -II vs. ypUICC-III bis -IV: $\text{chiq}(1): 10,652; p = 0,001$.

Es zeigte sich in der K-M-Darstellung für Patienten mit einem MMT-induzierten (gruppierten) \leq ypUICC-II-Status ein besseres DFS vs. Patienten mit einem \geq ypUICC-III-Status (Abbildung 29). Besonders deutlich war der Unterschied im DFS nach MMT + OX (Therapiearm B) für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien (DFS (rMW): 100,27 Monate; 95%-CI: 84,12 Monate; 116,43 Monate) vs. Patienten mit \geq ypUICC-III-Stadien (DFS (rMW): 50,89 Monate; 95%-CI: 22,62 Monate; 79,16 Monate). Im Gruppenvergleich wiesen Studienteilnehmer mit einem \geq ypUICC-III-Status nach MMT + OX das schlechteste DFS auf.

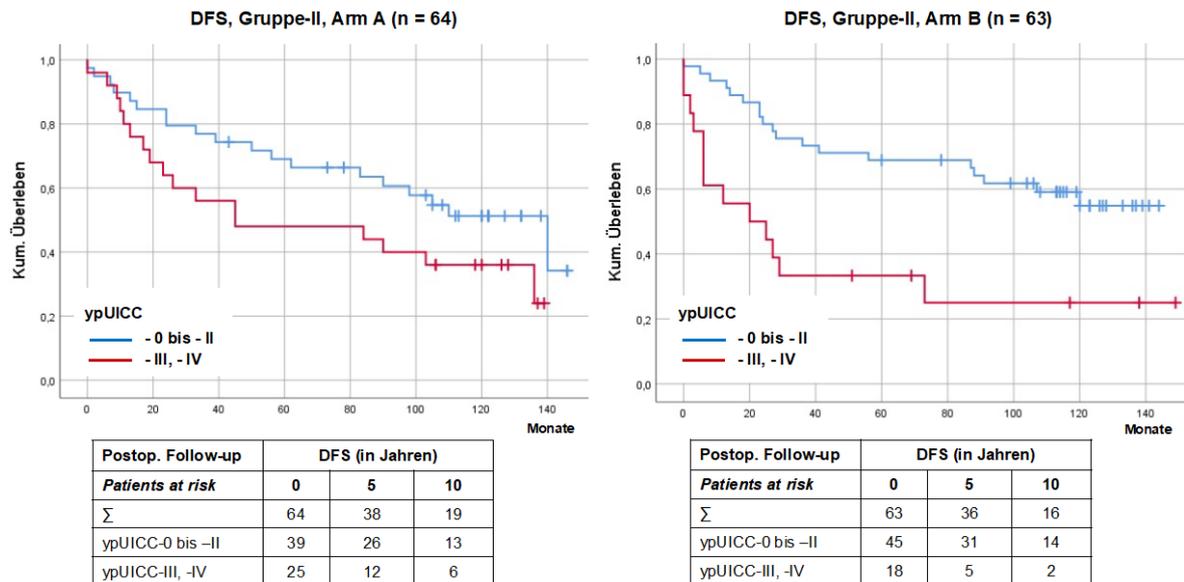


Abbildung 29: DFS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; blau: Stadien ypUICC-0/-I/-II; rot: Stadien ypUICC-III/-IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Bei der Analyse des RFS nach MMT +/- OX zeigte sich für Patienten mit einem Status \leq ypUICC-II nach Standard-MMT ein medianes RFS von 140,0 Monaten (95%-CI: 75,48 Monate; 204,52 Monate) vs. 45,0 Monaten (95%-CI: 0,0 Monate; 128,23 Monate) bei Patienten mit einem \geq ypUICC-III-Status. Dieser Unterschied in der Überlebenszeit zeigte sich noch deutlicher für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien nach MMT + OX. Bei diesen Patienten konnte das mediane RFS nicht bestimmt werden, da zu wenige Ereignisse eingetreten waren. Demgegenüber war das mediane RFS mit 20,0 Monaten (95%-CI: 0,0 Monate; 47,03 Monate) für Patienten mit einem residuellen \geq ypUICC-III-Status erheblich schlechter.

Der rMW für das RFS (Tabelle 22) unterschied sich erwartungsgemäß in den gruppierten Tumorstadien signifikant ($p = 0,001$). Es zeigte sich wie beim DFS in den K-M-Kurven für Patienten mit einem MMT-induzierten \leq ypUICC-II-Status ein besseres RFS vs. Patienten mit \geq ypUICC-III-Status (Abbildung 30). Ebenfalls war das RFS nach MMT + OX (Arm B) für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien (RFS (rMW): 100,27 Monate; 95%-CI: 84,12 Monate; 116,43 Monate) höher vs. Patienten mit \geq ypUICC-III-Stadien (RFS (rMW): 50,89 Monate; 95%-CI: 22,62 Monate; 79,16 Monate).

Tabelle 22: RFS (rMW) in Abhängigkeit gruppierter ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV)

Überleben (RFS, in Monaten) – Patientengruppe-II							
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
Arm A	64	35	88,55	7,32	74,20	102,90	p = 0,001
ypUICC-0/-I/-II	39	18	99,17	9,05	81,44	116,91	
ypUICC-III/-IV	25	17	71,04	11,21	49,07	93,01	
Arm B	63	32	88,38	7,94	72,81	103,94	
ypUICC-0/-I/-II	45	19	100,27	8,24	84,12	116,43	
ypUICC-III/-IV	18	13	50,89	14,42	22,62	79,16	
Arm A + B (gesamt)	127	67	88,72	5,43	78,07	99,37	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das rezidivfreie Überleben (RFS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die gruppierten Stadien ypUICC-0 bis -II vs. ypUICC-III bis -IV: $\chi^2(1): 11,589$; $p = 0,001$.

Die 5- und 10-Jahres-RFS-Raten waren für die Patienten in Arm B (mit MMT + OX) in den Stadien \leq ypUICC-II mit 86,1% (in 31 von 36 Fällen) und mit 87,5% (in 14 von 16 Fällen) länger als bei Patienten nach Standard-MMT mit 68,4% (in 26 von 38 Fällen) und 70,0% (in 14 von 20 Fällen) (Abbildung 30). Demgegenüber wiesen Patienten aus Therapiearm B mit $>$ ypUICC-II-Stadien schlechtere 5- und 10-Jahres-RFS-Raten mit 13,9% (in 5 von 36 Fällen) und 12,5% (in 2 von 16 Fällen) auf vs. Patienten in Arm A mit 31,6% (in 12 von 38 Fällen) und 30% (in 6 von 20 Fällen).

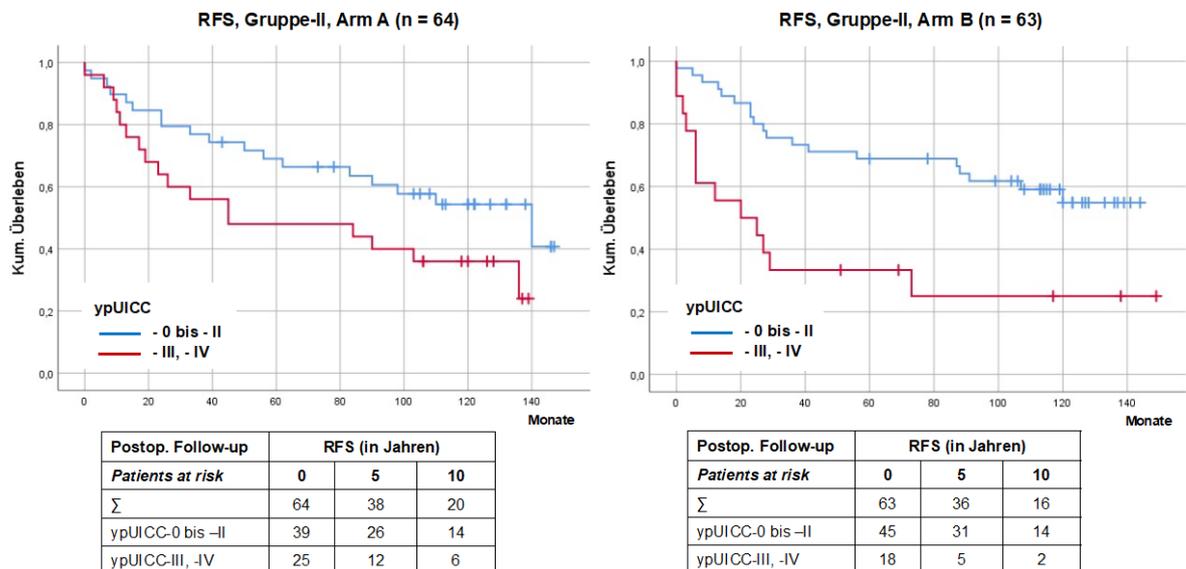


Abbildung 30: RFS nach MMT (+/- OX) und gruppierter ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; blau: Stadien ypUICC-0/-I/-II; rot: Stadien ypUICC-III/-IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind die absoluten Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Beim direkten Vergleich der signifikant unterschiedlichen RFS-K-M-Überlebenskurven für Patienten mit den residuellen Stadien ypUICC-III/-IV zeigte sich, wie schon bei den Analysen zum DFS angedeutet, das sogenannte „reverse *Will-Rogers-Phänomen*“ (siehe Diskussion, Abschnitt 4.7).

3.6.4 UICC-Stadien-gruppiertes OS und CSS nach MMT +/- OX

Betrachtet man für die Gruppe-II das OS unter MMT +/- OX, so zeigte sich für Patienten mit einem \leq ypUICC-II-Status nach Standard-MMT ein medianes OS von 140,0 Monaten (95%-CI: 122,19 Monate; 157,82 Monate) vs. 121,0 Monaten bei Patienten mit \geq ypUICC-III-Stadien. Dieser Unterschied im Überleben war noch deutlicher für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien nach MMT + OX; allerdings konnte kein medianes OS aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl berechnet werden.

Der rMW für das OS unterschied sich in den gruppierten Tumorstadien signifikant ($p = 0,003$, Tabelle 23). Es zeigte sich in den K-M-Kurven für Patienten mit einem MMT-induzierten \leq ypUICC-II-Status generell ein besseres OS vs. Patienten mit einem \geq ypUICC-III-Status (Abbildung 31). Insbesondere das OS nach MMT + OX (Arm B) für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien (OS (rMW): 111,62 Monate; 95%-CI: 97,78 Monate; 125,46 Monate) war deutlich erhöht gegenüber Patienten mit \geq ypUICC-III-Stadien (OS (rMW): 64,99 Monate; 95%-CI: 40,18 Monate; 89,8 Monate).

Tabelle 23: OS (rMW) in Abhängigkeit gruppiertes ypUICC-Stadien (0 - II vs. III - IV)

Überleben (OS, in Monaten) – Patientengruppe-II							
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
Arm A	64	30	103,18	6,49	90,45	115,90	p = 0,001
ypUICC-0/-I/-II	39	16	108,12	8,25	91,95	124,29	
ypUICC-III/-IV	25	14	93,74	9,84	74,45	113,02	
Arm B	63	29	100,52	6,99	86,81	114,22	
ypUICC-0/-I/-II	45	16	111,62	7,06	97,78	125,46	
ypUICC-III/-IV	18	13	64,99	12,66	40,18	89,8	
Arm A + B (gesamt)	127	59	102,02	4,81	92,59	111,45	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das Gesamtüberleben (OS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die gruppierten Stadien ypUICC-0 bis -II vs. ypUICC-III bis -IV: $\text{chiq}(1): 9,063; p = 0,003$.

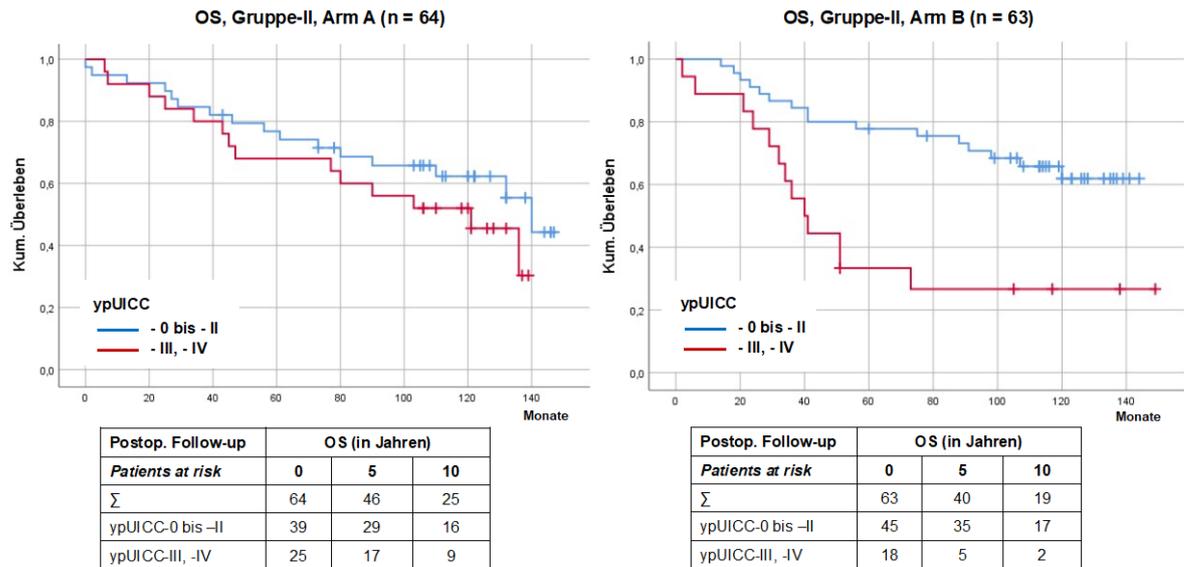


Abbildung 31: OS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; blau: Stadien ypUICC-0/-I/-II; rot: Stadien ypUICC-III/-IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. In den Tabellen unter den K-M-Verläufen sind absolute Zahlen für Patienten angegeben, bei denen bis 5- oder 10-Jahre *post operationem* noch kein Ereignis eingetreten war.

Noch deutlicher wurde die prognostische Bedeutung der gruppierten ypUICC-Stadien in den Therapiekohorten A und B bei der Berechnung des CSS (Tabelle 24) und in der Darstellung der K-M-Überlebenszeitkurven (Abbildung 32).

Tabelle 24: CSS (rMW) in Abhängigkeit der gruppierten ypUICC-Stadien 0-II und III-IV

Überleben (CSS, in Monaten) – Patientengruppe-II						
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**	logrank
Arm A	64	17	118,04	6,21	105,87	p = 0,0009
ypUICC-0/-I/-II	39	6	128,98	6,83	115,10	
ypUICC-III/-IV	25	11	98,65	10,03	79,00	
Arm B	63	16	118,36	6,65	105,32	
ypUICC-0/-I/-II	45	7	127,29	5,97	115,59	
ypUICC-III/-IV	18	9	82,98	14,73	54,12	
Arm A + B (gesamt)	127	33	118,82	4,59	109,83	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das kreisfreie Überleben (CSS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die gruppierten Stadien ypUICC-0 bis -II vs. ypUICC-III bis -IV: $\chi^2(1)$: 14,614; p = 0,0009.

Der rMW für das CSS unterschied sich in den gruppierten Tumorstadien hochsignifikant (p = 0,0009; Tabelle 24). Es zeigte sich in den K-M-Kurven für Patienten mit

einem MMT-induzierten \leq ypUICC-II-Status ein deutlich besseres CSS vs. Patienten mit \geq ypUICC-III-Status (Abbildung 32). Insbesondere das CSS nach MMT + OX (Arm B) für Patienten mit \leq ypUICC-II-Stadien war exzellent (CSS (rMW): 127,29 Monate; 95%-CI: 115,59 Monate; 138,99 Monate) und signifikant erhöht vs. Patienten mit den Stadien \geq ypUICC-III (CSS (rMW): 82,98 Monate; 95%-CI: 54,12 Monate; 111,84 Monate).

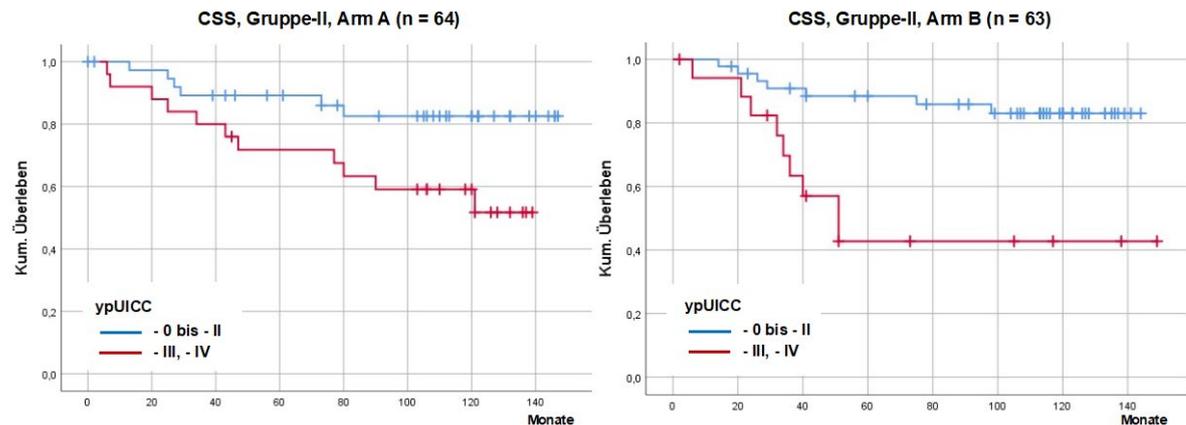


Abbildung 32: CSS nach MMT (+/- OX) und gruppierten ypUICC-Stadien

Arm A: Patienten der Gruppe-II mit präoperativer Standard-CRT, OP und adCTx mit 5-FU; Arm B: Patienten mit präoperativer CRT+OX, OP und adCTx mit FOLFOX; blau: Stadien ypUICC-0/-I/-II; rot: Stadien ypUICC-III/-IV; X-Achse: Überleben in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

3.7 Subgruppenanalysen: Patientengruppe-III

Die Patientengruppe-III wurde während der zweiten Behandlungsperiode (2006 bis 2013) im Rahmen der GAST-05-Phase-IIb-Studie mit einer primären Rektumresektion und adCTx mit FOLFOX behandelt (Abbildung 8). Nachfolgend werden die K-M-Überlebenszeitanalysen der 98 Patienten unabhängig von den erfolgten Resektionsverfahren (TME oder PME) in Korrelation zu den ermittelten pUICC-Stadien dargestellt.

3.7.1 DFS und RFS nach primärer OP in Bezug zu den pUICC-Stadien

In der Nachbeobachtungszeit waren in der Patientengruppe-III 40 (40,8%) Ereignisse aufgetreten; 58 (59,2%) Ereignisse wurden zensiert. Das erwartete mittlere DFS (rMW) betrug $90,44 \pm 5,56$ Monate (95%-CI: 79,55 Monate; 101,33 Monate) (Tabelle 25). Das mediane DFS lag für 36 Patienten im Stadium pUICC-III bei 101,0 Monaten und für 5 Patienten im Stadium UICC-IV bei einem Monat (95%-CI: 0,0 Monate; 3,15 Monate). Für die Stadien pUICC-I und -II konnte kein medianes DFS berechnet werden, da Ereignisse in $< 50\%$ der Patienten eingetreten waren. Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, Tabelle 25) in den K-M-Überlebenskurven (Abbildung 33) unterschied sich in Bezug auf die pUICC-Stadien signifikant ($p = 0,0009$).

Tabelle 25: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien

Überleben (DFS, in Monaten) – Patientengruppe-III (TME / PME; n = 98)						
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**	logrank
pUICC-0	0	0	0	0	0	p = 0,0009
pUICC-I	14	4	107,00	12,16	83,16	
pUICC-II	43	15	98,84	7,53	84,09	
pUICC-III	36	16	78,68	8,45	62,12	
pUICC-IV	5	5	5,40	3,36	0,00	
Σ	98	40	90,44	5,56	79,55	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -IV: $\text{chiq}(3): 62,40; p = 0,0009$.

In der Patientengruppe-III waren während der Nachbeobachtung zum RFS 36 (36,7%) Ereignisse aufgetreten; 62 (63,3%) Ereignisse wurden zensiert. Das er-

wartete mittlere RFS (rMW) betrug 94,82 Monate \pm 5,45 Monate (95%-CI: 84,13 Monate; 105,51 Monate). Das mediane RFS konnte für 36 Patienten im Stadium pUICC-III mit 101,0 Monaten und für 5 Patienten im Stadium UICC-IV mit 1 Monat (95%-CI: 0,0 Monate; 11,98 Monate) berechnet werden. Für die Stadien \leq pUICC-II traten Ereignisse in $<$ 50% der Patienten ein. Das beschränkte, erwartete mittlere RFS (rMW, Tabelle 26) unterschied sich in den pUICC-Stadien hochsignifikant (logrank-Test: $p = 0,0009$).

Tabelle 26: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien

Überleben (RFS, in Monaten) – Patientengruppe-III (TME / PME; n = 98)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
pUICC-0	0	0	0	0	0	0	$p = 0,0009$
pUICC-I	14	4	107,00	12,16	83,16	130,84	
pUICC-II	43	11	108,94	6,71	95,78	122,09	
pUICC-III	36	16	78,68	8,45	62,12	95,24	
pUICC-IV	5	5	5,40	3,36	0,0	11,98	
Σ	98	36	94,82	5,45	84,13	105,51	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das rezidivfreie Überleben (RFS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die pUICC-Stadien: $\text{chiq}(3): 69,46; p = 0,0009$.

Wie in den K-M-Analysen (Abbildung 33) dargestellt traten die meisten Ereignisse in der Patientengruppe-III innerhalb der ersten 3 Jahre *post operationem* auf. Nach 5 Jahren bestand für Patienten mit den Stadien \leq pUICC-II ein DFS zu $>$ 70% und für die Stadien pUICC-III von $>$ 60%. Interessanterweise glich sich das DFS von Patienten mit einem prognostisch als günstig eingeschätzten pUICC-I-Stadium nach 5 Jahren dem DFS der Patienten mit pUICC-II-Stadien an. Als mögliche Ursache wurde ein vermehrtes Auftreten von FM bei den Patienten mit pUICC-I-Stadien angenommen, da bei ihnen in Übereinstimmung mit der nationalen S3-Leitlinie KRK (aus den Jahren 2004 und 2008; Schmiegel et al. 2008) keine adCTx durchgeführt worden war. Ob für die genannte Angleichung der Überlebenskurven der Patienten mit pUICC-I- und -II-Stadien (letztere nach erfolgter adCTx) tatsächlich das häufigere Auftreten von Rezidiven verantwortlich gewesen war, sollte in K-M-Analysen zum RFS geklärt werden.

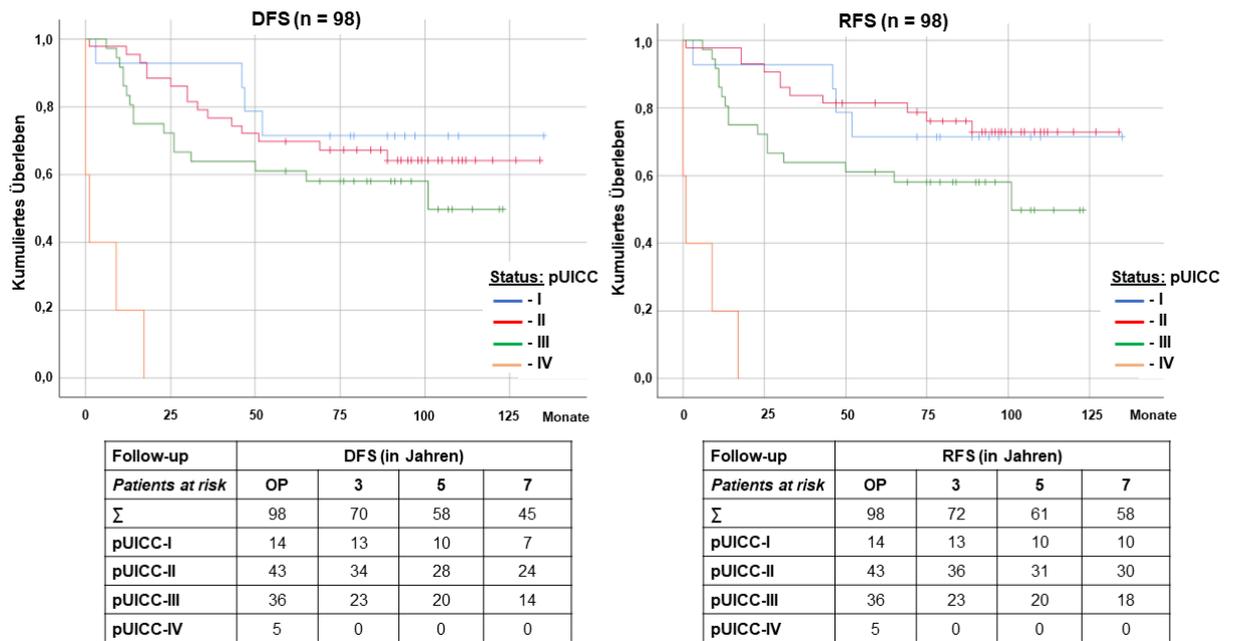


Abbildung 33: DFS und RFS nach primärer OP in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien

DFS und RFS der Patienten aus Gruppe-III mit primärer Rektumresektion (TME oder PME); aufgeführt sind das DFS und RFS für Patienten mit den Stadien pUICC-I bis -IV; X-Achse: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %. *Patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis *post operationem* eingetreten war.

Auch in den K-M-Überlebenszeitkurven zum RFS (Abbildung 33) traten die meisten Ereignisse innerhalb der ersten 3 Jahre *post operationem* auf. Nach 5 Jahren bestand für Patienten mit den Stadien pUICC-I und -II ein RFS von 78% und > 82% vs. 64% für die Stadien pUICC-III. Nach 10 Jahren der Nachbeobachtung betrug die Wahrscheinlichkeit für ein RFS in den Stadien pUICC-I und -II > 70% und 75% gegenüber 50% bei einem pUICC-III-Status. Die bereits bei den K-M-Analysen zum DFS beschriebene Angleichung der Überlebenskurven zwischen Patienten mit pUICC-I- und -II-Stadien resultierte tatsächlich aus dem Auftreten von FM.

Hinsichtlich des 10-Jahres-DFS und -RFS zeigte sich für die Patienten in den Stadien UICC-I/-II ein annähernd gleicher Verlauf. Signifikant schlechter war das RFS im pUICC-III-Status, obwohl diese Studienteilnehmer ebenfalls einer adCTx zugeführt worden waren. Offensichtlich war die lymphogene Metastasierung ausschlaggebend für die weitere Prognose.

3.7.2 OS und CSS nach primärer OP in Bezug zu den pUICC-Stadien

In Abbildung 34 werden die unterschiedlichen OS-K-M-Verläufe in Abhängigkeit zu den aus dem Resektat der Gruppe-III ermittelten Tumorstadien gezeigt. Das mediane OS konnte für die Stadien pUICC-I, -II und -III nicht bestimmt werden, da bis zum Ende der Beobachtungszeit Ereignisse bei < 50% der Patienten eingetreten waren. Für Patienten im pUICC-IV-Krankheitsstadium lag das mediane OS bei 20 Monaten (95%-CI: 7,12 Monate; 32,88 Monate). Die rMW zum OS unterschieden sich in Bezug zu den pUICC-Stadien hochsignifikant (logrank-Test: $p = 0,0009$, Tabelle 27).

Tabelle 27: OS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien

Überleben (OS, in Monaten) – Patientengruppe-III (TME / PME; n = 98)							
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank
pUICC-0	0	0	0	0	0	0	$p = 0,0009$
pUICC-I	14	4	107,00	12,66	83,16	130,84	
pUICC-II	43	10	113,24	5,96	101,56	124,92	
pUICC-III	36	14	90,58	6,94	76,97	104,19	
pUICC-IV	5	5	18,4	2,11	14,26	22,54	
Σ	98	33	102,97	4,79	92,68	111,47	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das Überleben (OS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -IV: $\chi^2(3): 75,36; p = 0,0009$.

Die meisten Ereignisse traten innerhalb der ersten 75 Monate *post operationem* auf. Nach 5 Jahren bestand für Patienten mit den Stadien pUICC-I/-II eine OS-Wahrscheinlichkeit von 78% und 84% vs. 76% für Patienten im pUICC-III-Status. Nach 10 Jahren betrug die OS-Wahrscheinlichkeit in den Stadien pUICC-I und -II > 70% und 77% vs. 52% für die Patienten mit einem pUICC-III-Status (Abbildung 34). Interessanterweise verlief die K-M-Kurve zum OS für Patienten im pUICC-I-Stadium unterhalb der Überlebenszeitkurve von Patienten im pUICC-II-Status. Inwiefern dabei die Komorbiditäten der Patienten oder das Auftreten von Rezidiven entscheidend das Überleben beeinflusst hatten, sollte sich aus dem Vergleich mit den K-M-Kurven zum CSS beantworten lassen (Abbildung 34 und später Abbildung 39). Auch für das CSS konnten aufgrund der geringen Ereigniszahl keine medianen Überlebenszeiten berechnet werden. Wie beim OS unterschieden sich die rMW zum CSS und den ypUICC-Stadien signifikant ($p = 0,0009$). Es waren insgesamt nur 16

Ereignisse eingetreten, davon 12 Ereignisse bei den Patienten mit pUICC-III-Stadien und 4 Ereignisse bei Patienten mit pUICC-IV-Tumorstadien (Tabelle 28).

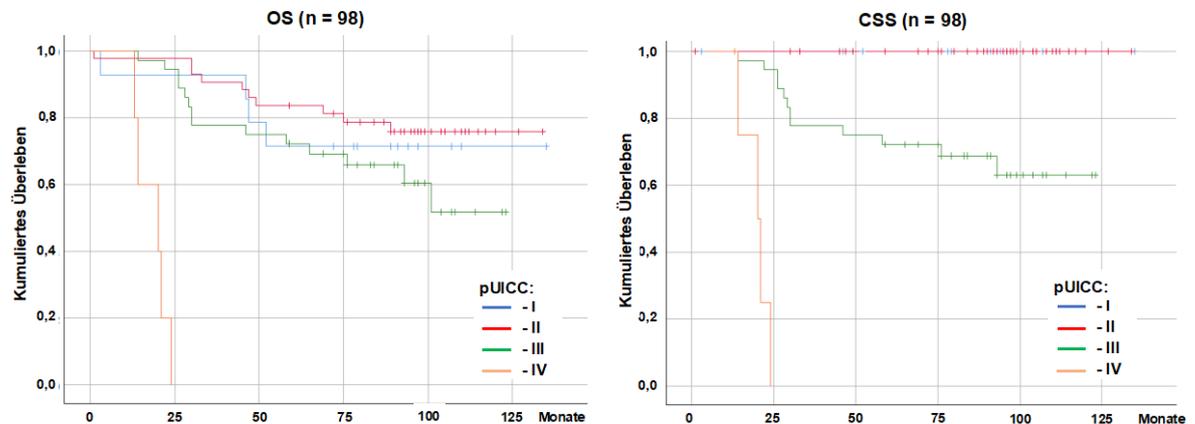


Abbildung 34: OS und CSS nach primärer OP in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien

OS und CSS der Patienten aus Gruppe-III mit primärer Rektumresektion (TME oder PME); aufgeführt sind die Stadien pUICC-I bis -IV; X-Achse: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Die Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres- und 10-Jahres-CSS betrug für Patienten mit pUICC-I/-II-Stadien 100% gegenüber 76% und 62% für Patienten mit pUICC-III-Status. Daraus ließ sich vermuten, dass die Patienten mit einem pUICC-I-Status eher an ihren Komorbiditäten verstorben waren und nicht an Tumorrezidiven (Abbildung 34 und später Abbildung 39).

Tabelle 28: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien

Überleben (CSS, in Monaten) – Patientengruppe-III (TME / PME; n = 98)						
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**	logrank
pUICC-0	0	0	aufgrund fehlender und zensierter Ereignisse konnte keine weitere statistische Berechnung erfolgen			p = 0,0009
pUICC-I	14	0				
pUICC-II	43	0				
pUICC-III	36	12				
pUICC-IV	5	4				
Σ	98	16				

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean*) als Mittelwert für das Rektumkarzinom-spezifische Überleben (CSS); SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -IV: $\chi^2(3): 111,62; p = 0,0009$. Gesamtvergleich der Patientengruppe-III; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Ähnliches schien auch für die mit adCTx behandelten Patienten im pUICC-III-Status

zu gelten. Diese Patienten hatten zwar Rezidive der Rektumkarzinome erlebt, blieben jedoch infolge weiterer Behandlungsmaßnahmen während des Beobachtungszeitraumes am Leben.

3.7.3 DFS und CSS nach primärer OP – postoperative MMT vs. FOLFOX-CTx

Infolge der oben geäußerten Vermutungen wurden das DFS und CSS der Patienten aus Gruppe-I (Arm A, n = 82) mit den Patienten der Gruppe-III (n = 98; Tabelle 29) verglichen. In beiden Kohorten war bei Patienten mit einem postoperativ gesicherten pUICC-I-Stadium keine adCTx erfolgt. Das 5-Jahres-DFS und -CSS war für diese Patienten nahezu gleich; allerdings lag nur eine begrenzte Fallzahl (n = 25) vor.

In den Stadien pUICC-II ergab sich zumindest im 5-Jahres-DFS eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für jene Patienten, die bei Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel eine postoperative CRT und adCTx erhalten hatten. Im CSS zeigte sich dieser vermeintliche Einfluss und eventuelle Vorteil der CRT und adCTx gegenüber der alleinigen adCTx mit FOLFOX nicht. Allerdings konnte in beiden Patientenkohorten für die Stadien UICC-III eine geringere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im DFS und CSS festgestellt werden.

Tabelle 29: Patients at risk im 5-Jahres DFS und CSS bei Patienten mit primärer OP

	Gruppe-I (OP + CRT + 5-FU-CTx)			Gruppe-III (OP + 3x FOLFOX-CTx)		
DFS						
N (randomisiert)	82 (100%)			98 (100%)		
Patients at risk	OP	5-Jahre		OP	5-Jahre	
∑	82	49	59,8%	98	58	59,2%
pUICC-I	11	8	72,7%	14	10	71,4%
pUICC-II	29	22	75,9%	43	28	65,1%
pUICC-III	39	19	48,7%	36	20	55,6%
pUICC-IV	3	0	0,0%	5	0	0,0%
CSS						
N (randomisiert)	82 (100%)			98 (100%)		
Patients at risk	OP	5-Jahre		OP	5-Jahre	
∑	82	60	73,2%	98	68	69,4%
pUICC-I	11	11	100,0%	14	10	71,4%
pUICC-II	29	23	79,3%	43	34	79,1%
pUICC-III	39	24	61,5%	36	24	66,7%
pUICC-IV	3	2	66,7%	5	0	0,0%

Dargestellt sind die Patienten aus Gruppe-I (Arm A) mit postoperativer 5-FU-basierter CRT und adCTx mit 5-FU (n = 82) vs. Patienten aus Gruppe-III mit postoperativer FOLFOX-CTx. In der Tabelle blieben die unterschiedlichen Lokalisationen der Rektumkarzinome ab ACL unberücksichtigt.

3.8 Uni- und multiparametrische Überlebenszeitmodelle

Anhand von uni- und multiparametrischen Analysen und Überlebenszeitmodellen wurden potentielle Prädiktoren für das Überleben der Patienten untersucht.

Es wurden das OS und das DFS sowie das CSS (unter Berücksichtigung des Todes anderer Ursache als *competing risk*) analysiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in den nachfolgenden K-M-Kurven für jene Subgruppen dargestellt, die nach den potentiell prognostischen Faktoren, der Vorbehandlung und der Tumorlokalisation definiert worden sind.

3.8.1 OS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie

In den nachfolgenden Darstellungen wird bei der Angabe der UICC-Tumorstadien auf das Präfix (y) als Zeichen für eine erfolgte präoperative CRT verzichtet. Die Kennzeichnung der jeweiligen Subgruppen ergibt sich aus dem tabellarischen Kontext und / oder aus der Beschreibung im Text.

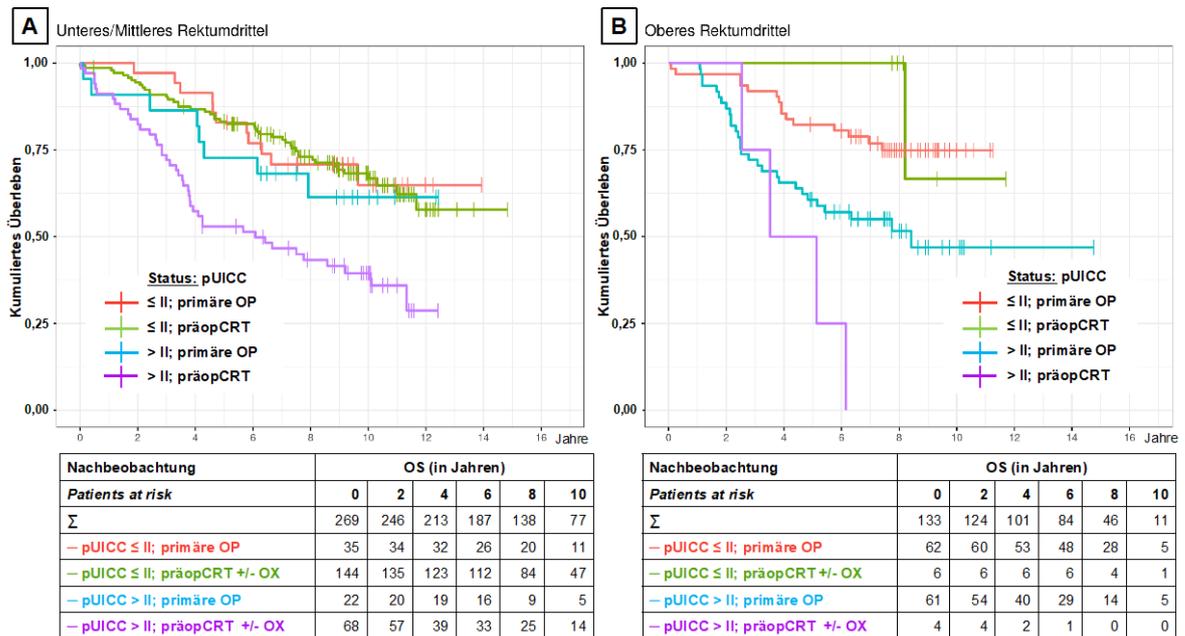


Abbildung 35: OS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie

Tabelle 30: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für OS

Term	HR	CI	p.value	p.adjustiert
Studie CAO/ARO/AIO-04	1,3	[0,69; 2,50]	0,219	1,000
Studie GAST-05	1	[0,37; 2,90]	0,926	1,000
Gender (w)	0,74	[0,44; 1,20]	0,092	1,000
≤ pUICC-II vs. > pUICC-II	1,2	[0,34; 4,00]	0,724	1,000
präoperative CRT vs. primäre OP	0,78	[0,29; 2,10]	0,473	1,000
Tumorlokalisierung: < 12 cm vs. ≥ 12 cm	0,74	[0,19; 3,00]	0,535	1,000
pUICC- (≤ II vs. > II) : präop. CRT vs. primäre OP	2,3	[0,62; 8,70]	0,068	0,813
pUICC- (≤ II vs. > II) : Tumorlokalisierung (≥ 12 cm)	2,4	[0,57; 9,80]	0,085	1,000
präop. CRT vs. prim. OP: Tumorlokalisierung (≥ 12 cm)	1,2	[0,20; 7,50]	0,757	1,000

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR) mit 99,58%-CI und die dazu gehörigen p-Werte (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

In Abbildung 36 sind die Modellkoeffizienten (95%-CI, unangepasste p-Werte) aus der Tabelle 30 mittels Forst-Plot zur vereinfachten Übersicht visualisiert worden.

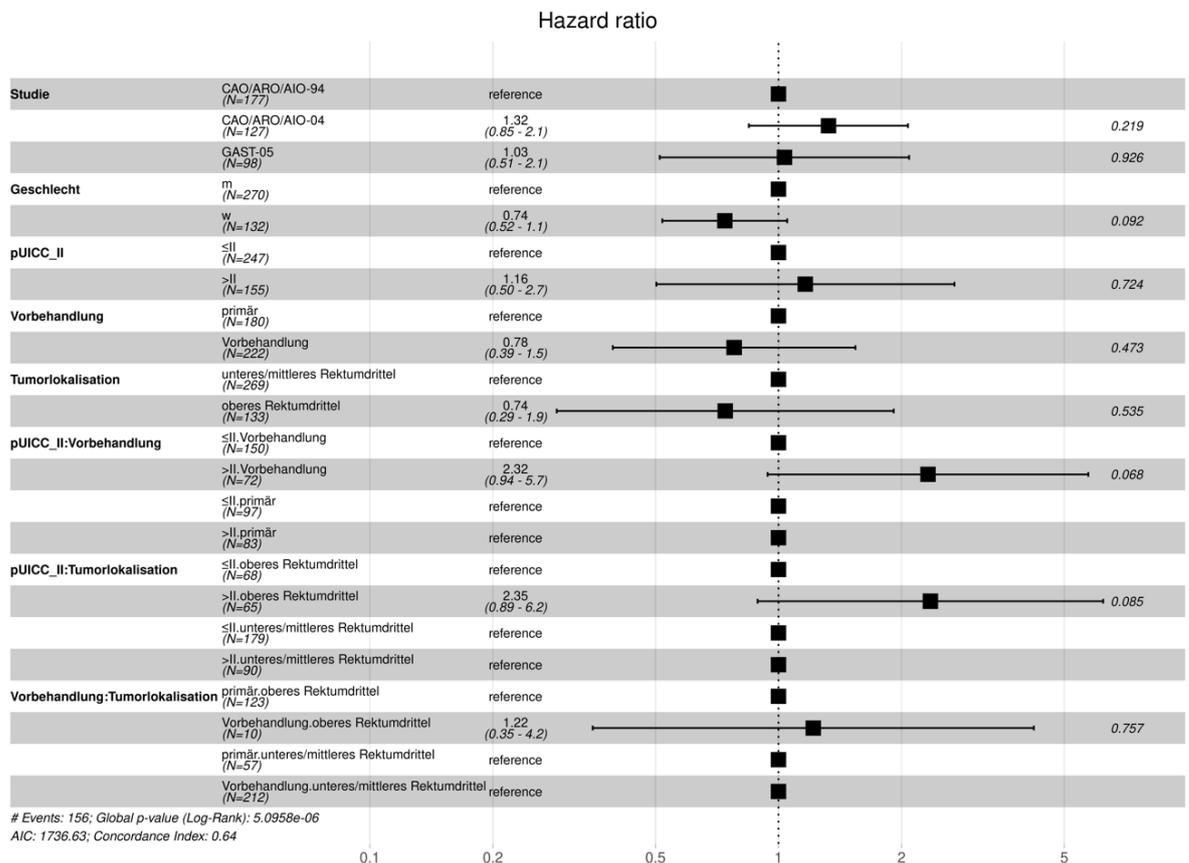


Abbildung 36: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 30

In der Betrachtung der Koeffizienten aus der paarweisen Kontrasttestung zeigte sich für das OS (Tabelle 31) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung, des gruppierten pUICC-Status und der Therapie unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten ein

signifikant positiver Effekt durch den Einsatz der präoperativen CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,37, adjustierter p < 0,001).

Tabelle 31: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (OS)

Tumorlokalisation	Therapie	Term	Kontrast	HR	CI	p.value	p.adjustiert
< 12 cm	primäre OP	pUICC-II	\leq II / > II	0,86	[0,25; 2,93]	0,724	1,000
< 12 cm	präoperativ	pUICC-II	\leq II / > II	0,37	[0,20; 0,68]	< 0,001	< 0,001
\geq 12 cm	primäre OP	pUICC-II	\leq II / > II	0,37	[0,15; 0,91]	0,002	0,018
\geq 12 cm	präoperativ	pUICC-II	\leq II / > II	0,16	[0,04; 0,69]	< 0,001	0,004

Die ersten Spalten geben eine Untergruppe an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58%-CI und dem dazu gehörigen p-Wert (Nullhypothese: kein Unterschied).

Ebenfalls signifikant war der positive Effekt der präoperativen CRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,16; adjustierter p-Wert: p = 0,004). Dieser Effekt war additiv für die Karzinome im oberen Rektum mit den Stadien \leq pUICC-II. D. h., im oberen Rektum war das OS im Kontrollarm für die Stadien \leq pUICC-II (unter Einschluss der Patienten mit einem *Overstaging*) per se besser vs. Patienten mit den Stadien > pUICC-II (HR: 0,37; p = 0,018).

3.8.2 DFS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie

Ein sehr ähnliches Bild ergab sich auch für das DFS.

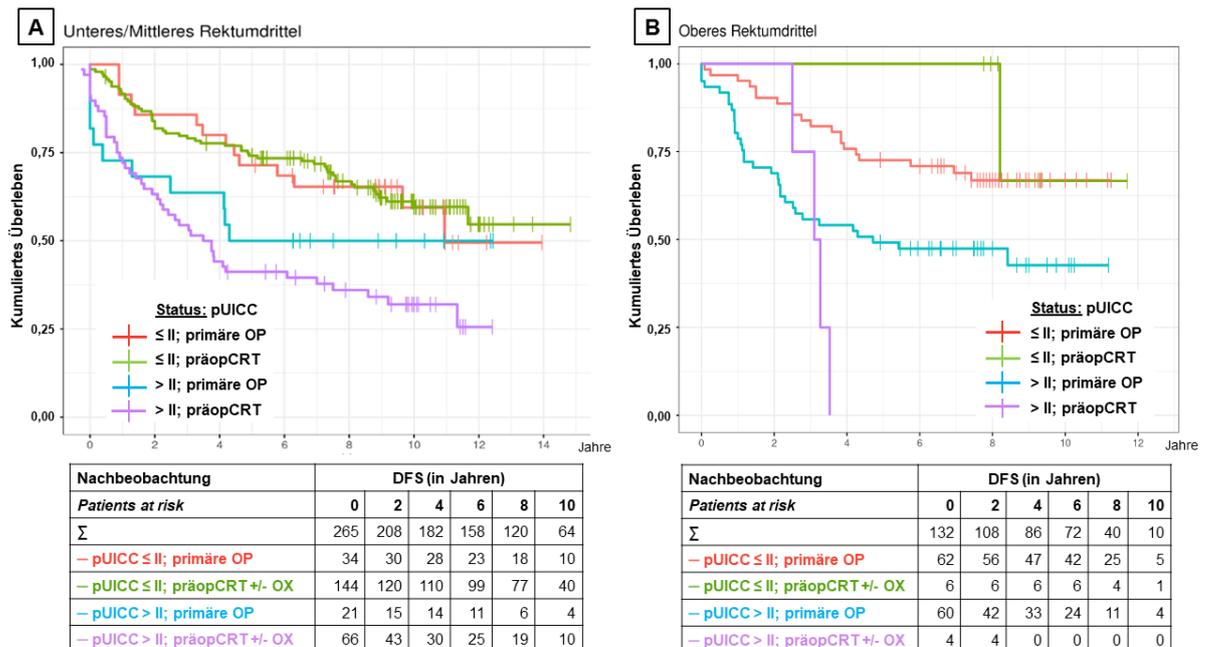


Abbildung 37: DFS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie

Tabelle 32: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für DFS

Term	HR	CI	p.value	p.adjustiert
Studie CAO/ARO/AIO-04	1,5	[0,82; 2,82]	0,051	0,608
Studie GAST-05	1	[0,39; 2,58]	0,981	1,000
Gender (w)	0,6	[0,37; 0,98]	0,003	0,034
≤ pUICC-II vs. > pUICC-II	1,4	[0,48; 4,17]	0,356	1,000
präoperative CRT vs. primäre OP	0,61	[0,25; 1,52]	0,124	1,000
Tumorlokalisierung: < 12 cm vs. ≥ 12 cm	0,72	[0,21; 2,51]	0,454	1,000
pUICC- (≤ II vs. > II) : präop. CRT vs. primäre OP	1,9	[0,59; 6,23]	0,115	1,000
pUICC- (≤ II vs. > II) : Tumorlokalisierung (≥ 12 cm)	1,7	[0,47; 6,05]	0,235	1,000
präop. CRT vs. prim. OP: Tumorlokalisierung (≥ 12 cm)	1,3	[0,23; 7,17]	0,681	1,000

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierten Hazard Ratios (HR) mit 99,58%-CI und die dazu gehörigen p-Werten (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

In der nachfolgenden Abbildung 38 sind die Modellkoeffizienten (95%-CI, unangepasste p-Werte) aus der Tabelle 32 mittels Forst-Plot visualisiert worden.

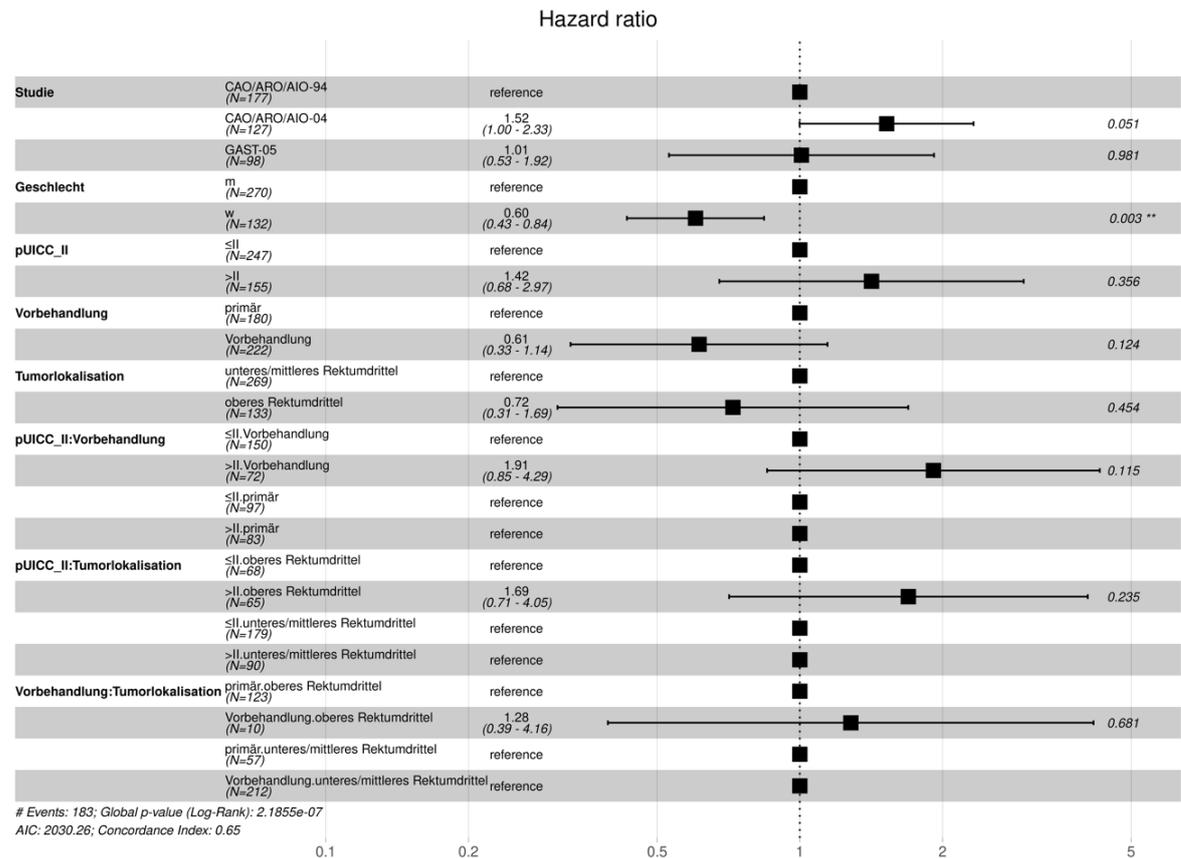


Abbildung 38: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 32

In der Betrachtung der Koeffizienten aus der paarweisen Kontrasttestung zeigte sich für das DFS (Tabelle 33) abhängig von der Tumorlokalisierung, des gruppierten pUICC-Status und der Therapie unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten ein

signifikant positiver Effekt durch den Einsatz der präoperativen CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,37, adjustierter p-Wert: $p < 0,001$). Ebenfalls signifikant war der positive Effekt der präoperativen CRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,22; adjustierter $p = 0,014$). In dieser Tumorlokalisation hatten Patienten mit Karzinomen der Stadien \leq pUICC-II vs. Patienten mit den Stadien $>$ pUICC-II ein besseres DFS (HR: 0,42; $p = 0,024$).

Tabelle 33: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (DFS)

Tumorlokalisation	Therapie	Term	Kontrast	HR	CI	p.value	p.adjustiert
< 12 cm	primäre OP	pUICC-II	\leq II / $>$ II	0,71	[0,24; 2,08]	0,356	1,000
< 12 cm	präoperativ	pUICC-II	\leq II / $>$ II	0,37	[0,21; 0,65]	< 0,001	< 0,001
\geq 12 cm	primäre OP	pUICC-II	\leq II / $>$ II	0,42	[0,18; 0,94]	0,002	0,024
\geq 12 cm	präoperativ	pUICC-II	\leq II / $>$ II	0,22	[0,06; 0,83]	0,001	0,014

Die ersten Spalten geben eine Untergruppe an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58%-CI und dem zugehörigen p-Wert (Nullhypothese: kein Unterschied).

3.8.3 CSS: Einfluss der Lokalisation, pUICC-Stadien und Therapie

Der Effekt der präoperativen CRT auf das CSS wurde nachfolgend unter Berücksichtigung des Todes anderer Ursache (als *competing risk*) untersucht.

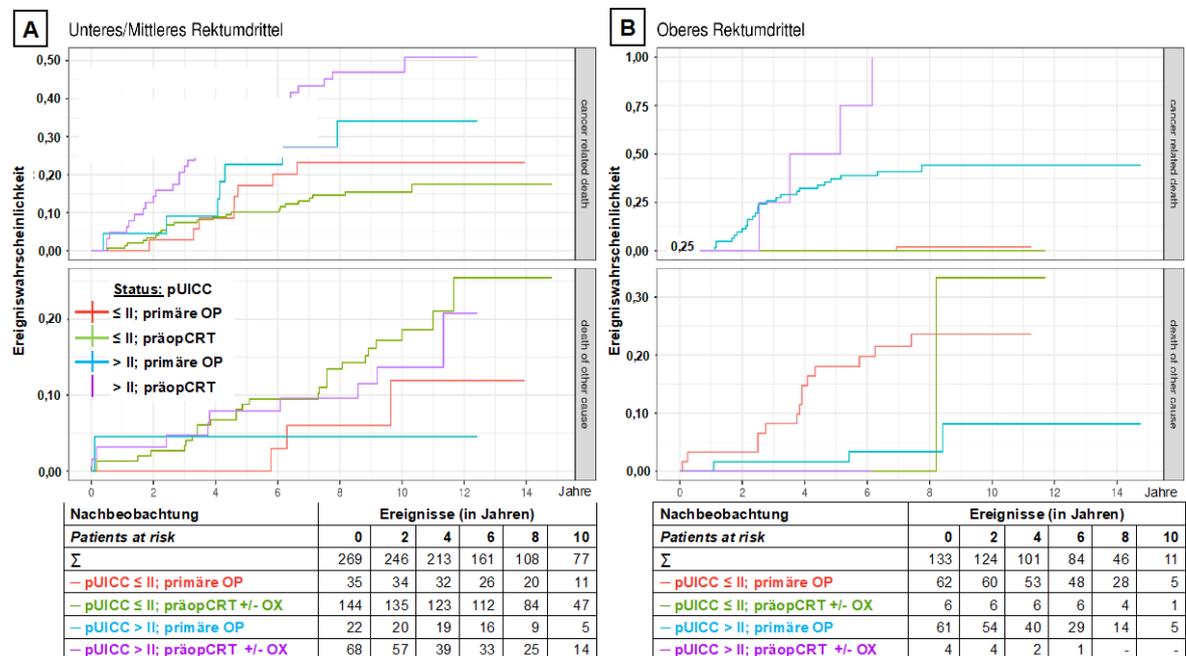


Abbildung 39: CSS in Abhängigkeit von Lokalisation, pUICC-Status und Therapie

In Abbildung 39 sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten für jene Subgruppen per K-M-Kurven dargestellt, die nach den prognostischen Riskofaktoren, der Vorbehandlung und der Tumorlokalisierung definiert worden waren.

In der Tabelle 34 sind die Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell (95%-CI, unangepasste p-Werte) für CSS aufgelistet.

Tabelle 34: Modellkoeffizienten des multivariablen Cox-Regressionsmodells für CSS

Term	HR	CI	p.value	p.adjustiert
Studie CAO/ARO/AIO-04	1	[0,47; 2,3]	0,881	1,000
Studie GAST-05	0,64	[0,22; 1,9]	0,238	1,000
Gender (w)	0,69	[0,36; 1,3]	0,097	1,000
≤ pUICC-II vs. > pUICC-II	1,5	[0,37; 5,9]	0,429	1,000
präoperative CRT vs. primäre OP	0,59	[0,17; 2,1]	0,238	1,000
Tumorlokalisierung: < 12 cm vs. ≥ 12 cm	0,096	[0,00; 2,2]	0,031	0,373
pUICC- (≤ II vs. > II) : präop. CRT vs. primäre OP	3	[0,65; 14,3]	0,040	0,478
pUICC- (≤ II vs. > II) : Tumorlokalisierung (≥ 12 cm)	23	[0,96; 567,2]	0,005	0,057

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierten Hazard Ratios (HR) mit 99,58%-CI und die dazu gehörigen p-Werten (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

In der nachfolgenden Abbildung 40 sind die Modellkoeffizienten (95%-CI, unangepasste p-Werte) aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell (aus Tabelle 34) mittels Forst-Plot veranschaulicht worden.

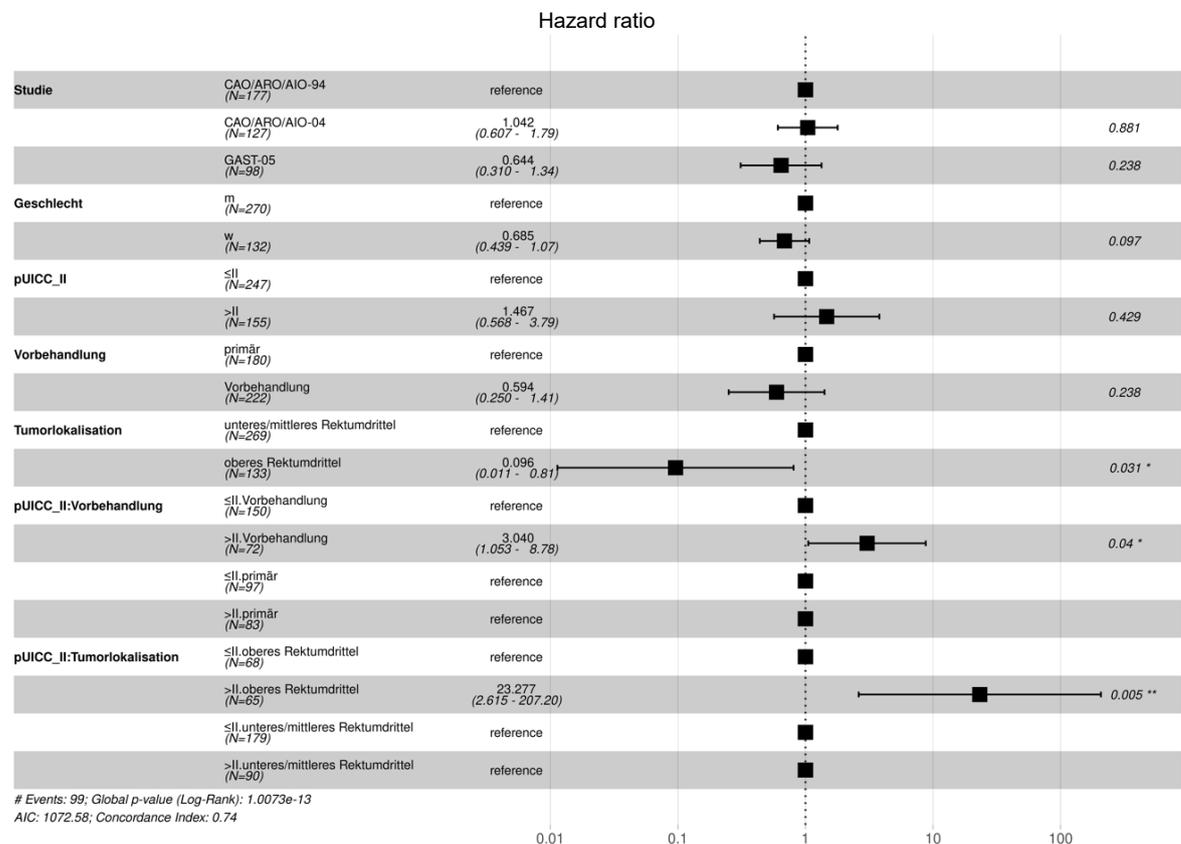


Abbildung 40: Forest-Plot der Modellkoeffizienten aus der Tabelle 34

Tabelle 35: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests innerhalb des Modells (CSS)

Tumorlokalisation	Therapie	Term	Kontrast	HR	CI	p.value	p.adjustiert
< 12 cm	primäre OP	pUICC-II	≤ II / > II	0,68	[0,17; 2,73]	0,429	1,000
< 12 cm	präoperativ	pUICC-II	≤ II / > II	0,22	[0,10; 0,50]	< 0,001	< 0,001
≥ 12 cm	primäre OP	pUICC-II	≤ II / > II	0,029	[0,00; 0,55]	0,001	0,007
≥ 12 cm	präoperativ	pUICC-II	≤ II / > II	0,0096	[0,00; 0,25]	< 0,001	0,001

Die ersten Spalten geben eine Untergruppe an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms die modellierte Hazard Ratios (HR) mit dem 99,58%-CI und dem zugehörigen p-Wert (Nullhypothese: kein Unterschied).

Die Koeffizienten aus der paarweisen Kontrasttestung wiesen im CSS (Tabelle 35) abhängig von der Tumorlokalisation, des gruppierten pUICC-Status und der Therapie mitsamt den Interaktionseffekten auf einen signifikant positiven Effekt der präoperativen CRT zugunsten der Stadien ≤ pUICC-II (HR: 0,22, adjustierter p-Wert: $p < 0,001$) hin.

Ebenfalls signifikant war der positive Effekt der präoperativen CRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,0096; adjustierter p-Wert: $p = 0,001$). In dieser Tumorlokalisation hatten Patienten mit Karzinomen der Stadien ≤ pUICC-II vs. Patienten mit den Stadien > pUICC-II ein signifikant besseres CSS (HR: 0,029; adjustierter p-Wert: $p = 0,007$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation sollten bei 402 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (\geq cUICC-II-Stadien) die chirurgisch-onkologischen Behandlungsergebnisse (aus dem Zeitraum von 1998 bis 2013) dargestellt und der Einfluss der multimodalen Therapie untersucht werden. Die nachfolgende Diskussion beschränkt sich auf die tumorspezifischen Ergebnisse, die aus Sicht des Klinikers relevant für die Weiterentwicklung der präoperativen MMT waren und sind.

4.1 *Overstaging* und *Understaging* – ein relevantes Problem?

Unter Berücksichtigung der Studieneinschlusskriterien, d. h. nur Rektumkarzinome der Stadien cUICC-II und -III sollten eine perioperative MMT erhalten, und der postoperativ bestätigten Fälle mit pUICC-I-Status betrug die *Overstaging*-Rate 13,9%. Sie betraf 25 der 180 primär operierten Patienten (Gruppe-I, Arm A: n = 11 und Gruppe-III: n = 14; Tabelle 30) und lag unter der bekannten 18%-igen *Overstaging*-rate aus der multizentrischen CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004; Rödel et al. 2009).

Trotz erweiterter Stagingmaßnahmen unter Einsatz der pelvinen MRT und der Kontrastmittel-gestützten Abdomensonographie (seit 2001) konnten bei 23 Patienten (5,7%) erst intra-/postoperativ (y) pUICC-IV-Stadien verifiziert werden. Im Staging war nur in 6 Fällen (1,5%; Tabelle 9) ein cUICC-IV-Status vermutet worden, der aufgrund resektabel erscheinender FM als potentiell kurabel angesehen worden war. Letztlich betrug die ermittelte *Understaging*rate $< 6\%$. Sie lag damit in den Bereichen der CAO/ARO/AIO-04-Studie (*Understaging*rate: 6% im Kontrollarm, 4% im experimentellen Studienarm; Rödel et al. 2012) und der PETACC-6-Studie (*Understaging*rate: $> 5,1\%$; Schmoll et al. 2021). In einer kürzlich publizierten Untersuchung zum MRT-Staging von 92 Patienten mit cT1- bis cT3-Rektumkarzinomem wurde *post operationem* beim Vergleich der prätherapeutischen Einschätzung mit dem pT-Status eine *Understaging*rate von 7,4% nachgewiesen (Danihel et al. 2019).

4.2 OP-Verfahren, TRG-, R- und CRM-Status nach präop. CRT

Bei den Studienteilnehmern waren als OP-Verfahren eine (0,3%) TEM, 36 (9,0%) ARR, 276 (68,6%) TARR und 89 APR (22,1%) durchgeführt worden. Es waren somit insgesamt 313 (77,9%) kontinenzerschonende Eingriffe erfolgt. In der alleinigen Betrachtung der neoadjuvant behandelten Patienten hatten bei 148 (66,7%) Patienten sphinkterschonende Resektionsverfahren stattgefunden (Tabelle 10). Beim direkten Vergleich der Patientengruppen-I (Arm B) vs. -II (Arm A und Arm B) zeigte sich, dass durch die Hinzunahme von OX die APR-Rate auf 17,5% (n = 11) abgesenkt werden konnte vs. 47,4% (Gruppe-I, Arm B) und 28,1% (Gruppe-II, Arm B; Tabelle 10) nach Standard-CRT. Dabei ergab sich der deutliche Zugewinn an sphinktererhaltenden OP-Verfahren nicht nur aus einem besseren Tumoransprechen auf die OX-haltige CRT. Vielmehr resultierte er auch aus der Bereitschaft des Operateurs die MMT-induzierte Tumorremission bei der Entscheidung über einzuhaltende Sicherheitsabstände und einen möglichen Sphinktererhalt zu berücksichtigen.

Bei vergleichbarer Malignomsituation lag der 82,5%-ige Anteil an TARR-Verfahren (n = 52; Tabelle 10) bei den eigenen 402 Studienteilnehmern über der Rate kontinenzerschonender OPs in der PETACC-6- Studie mit 73,1% (Arm A, Kontrolle: präoperative RT+CAP) und 70,8% (Arm B, experimentell: präoperative RT+CAP+OX) (Schmoll et al. 2021) sowie in der CAO/ARO/AIO-04- Studie mit 72,5% (Arm A: präoperative Standard-CRT) und 72,0% (Arm B, experimentell: präoperative CRT+OX) (Rödel et al. 2012; Rödel et al. 2015; Tabelle 30).

In die PETACC-6-Studie, die parallel zur CAO/ARO/AIO-04-Studie konzipiert und etwas später gestartet worden war, konnten zwischen 11/2008 bis 09/2011 insgesamt 1.094 Patienten (n = 547 Patienten pro Arm) aus 181 Zentren (Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel und Neuseeland) eingeschlossen und therapiert werden. Nach zentraler Randomisation hatten die Studienteilnehmer entweder eine RT (45 Gy oder 50,4 Gy) mit CAP (Arm A) oder eine RT mit CAP+OX (Arm B) erhalten. Insgesamt waren 1.068 Patienten in den gut balancierten Studienarmen auswertbar gewesen (Arm A: n = 543; Arm B: n = 525). Die CRT-induzierte Tumoregression (\geq TRG-2) hatte 70,9% im Arm A und 75,8% im experimentellen Arm B betragen. Im eigenen Patientenkollektiv hatte die CRT-induzierte Tumoregression (alle Grade) unter Standard-MMT von 86,3% bis 92,3% gereicht und unter MMT mit OX sogar 95,2% betragen (Tabelle 10).

Die pCR-Raten in der eigenen Studienpopulation lagen mit 15,1% und 14,3% im Bereich der Ergebnisse aus der PETACC-6-Studie mit 11,5% und 13,5% (Schmoll et al. 2021) und der CAO/ARO/AIO-04-Studie mit 13,4% und 17,4%. Allerdings zeigten sich in der PETACC-6-Studie und den eigenen Daten keine signifikant erhöhten pCR-Raten unter der Zugabe von OX, ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie (Tabelle 30).

Tabelle 36: Ergebnisvergleich mit den PETACC-6- und CAO/ARO/AIO-04-Studien

Phase-III-Studien	PETACC-6		CAO/ARO/AIO-04		Eigene Ergebnisse	
Klinische Stadien	cUICC-II u. -III		cUICC-II u. -III		cUICC-II u. -III	
n (randomisiert)	1094		1236		222	
Präop. CRT	RT + CAP	RT + CAPOX	RT + 5-FU	RT + 5-FU + OX	RT + 5-FU	RT + 5-FU + OX
Postop. CTx	CAP	CAPOX	5-FU	FOLFOX	5-FU	FOLFOX
n (auswertbar)	523	497	615 ³⁾	596 ³⁾	159	63
Prozentangabe	%	%	%	%	%	%
TARR	73,2	70,8	³⁾ 72,5	³⁾ 72,0	59,7	82,5
APR	26,0	27,4	³⁾ 24,7	³⁾ 25,3	39,6	17,5
Andere	0,8	0,8	³⁾ 2,8	³⁾ 2,7	0,8	-
TME	89,1	89,5	³⁾ 95,6	³⁾ 94,6	99,5	100,0
R0	95,8	93,4	³⁾ 95,0	³⁾ 95,1	98,7	98,4
CRM-	k.A.	k.A.	¹⁾ 70,3	¹⁾ 65,0	96,9	90,5
CRM+	k.A.	k.A.	¹⁾ 5,8	¹⁾ 5,4	* 3,1	* 9,5
keine Daten	k.A.	k.A.	¹⁾ 11	¹⁾ 12	-	-
ypCR	11,5	13,5	¹⁾ 13,4	# ¹⁾ 17,4	15,1	14,3
≤ ypUICC-II	44,9	44,4	¹⁾ 65,0	¹⁾ 68,0	65,4	71,4
≥ TRG 2	70,9	75,8	¹⁾ 77,4	¹⁾ 82,1	88,7	95,2
≤ TRG 1	29,1	24,2	¹⁾ 22,6	¹⁾ 17,9	11,3	4,8
Sphinktererhalt	²⁾ 71,3	²⁾ 69,9	¹⁾ 73,4%	¹⁾ 71,6	60,4	82,5
Tod < 60 d	⁴⁾ 0,6	⁴⁾ 0,6	³⁾ 1,0%	³⁾ 0,7	1,9	0,0

¹⁾: Angaben aus der CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie (Rödel et al. 2012) mit 606 Patienten (RT + 5-FU) und n = 591 (CRT + OX); ²⁾: Angaben zur Chirurgie nach dem *Intention-to-treat*-Prinzip bezogen auf 1.094 Patienten (n = 547 pro Therapiearm) der PETACC-6-Phase-III-Studie (Schmoll et al. 2021); ³⁾: Angaben aus CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie (Rödel et al. 2015), u. a. zu den erfolgten TME-Verfahren ohne Darstellung der Qualitätsgrade/-subgruppen; ⁴⁾: nur < 30 d Sterblichkeit *post operationem* angegeben (Schmoll et al. 2021); * CRM-positiv bei < 2 mm (nach Nagtegaal et al. 2002a, Nagtegaal et al. 2002b); bei den anderen Angaben galt ein CRM als CRM-positiv bei ≤ 1 mm tumorfreier Distanz; für die PETACC-6-Studie wurden in der bisherigen Originalarbeit keine Daten zum CRM angegeben (Schmoll et al. 2021). Signifikante p-Werte ergaben sich allein aus dem Vergleich der Therapiearme in der CAO/ARO/AIO-04-Studie: # p = 0,038 für die pCR-Rate und p = 0,03 für das 3-Jahres DFS im Therapiearm mit OX.

Während in der PETACC-6-Studie eine *Downstagingrate* zum ≤ ypUICC-II-Status von 44,9% (Arm A) bzw. 44,4% (Arm B) angegeben wurde, lagen sie im eigenen

Patientenkollektiv bei 65,4% (n = 104) nach Standard-CRT (n = 159; Tabelle 10; allein in Kohorte A der Gruppe-II 60,9%) und bei 71,4% (n = 45; Tabelle 9) nach MMT mit OX.

4.3 R- und CRM-Status nach primärer OP

Bei den 402 Studienpatienten konnten in 98,5% ein R0-Status, in 1,2% ein R1-Status und in 0,3% ein R2-Status vom Pathologen bestätigt werden (Tabelle 9). Ein negativer CRM mit einem tumorfreien Randsaum von ≥ 2 mm wurde in 88,8% der Rektumresektionen erreicht. Eine CRM-Positivität, d. h. ein tumorfreier zirkumferentieller Resektionssaum von < 2 mm, lag in 11,2% (45 Fälle) vor. Von dieser histopathologisch bestimmten CRM-Positivität waren 34 (75,6%) Patienten nach primärer Rektumresektion betroffen. Allein 30 Fälle (30,6%) gehörten zur Gruppe-III mit Karzinomen im oberen Rektum. Demgegenüber war ein positiver CRM in 8,7% (11 Fälle der Gruppe-II) der Resektate bei Karzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels festgestellt worden. Interessanterweise betraf die CRM-Positivität vor allem Patienten, deren Rektumkarzinome ventral und/oder oberhalb der peritonealen Umschlagfalte lokalisiert gewesen waren; also dort, wo wenig oder gar kein Mesorektum vorhanden war.

Die relativ hohe Rate an CRM-Positivität in Patientengruppe-III ließ vermuten, dass im weiteren Verlauf eine erhöhte LR-Rate und ein limitiertes Überleben der Patienten auftreten könnte. Tatsächlich wurden während der Nachbeobachtung ein LR (1%) mit synchroner FM und in 22 Fällen (22,7%) metachronen FM diagnostiziert (Tabelle 11). Offensichtlich hatte der positive CRM-Status bei Karzinomen im oberen Rektum eine andere tumorbiologische Bedeutung gegenüber den erhöhten LR-Raten infolge eines positiven CRM-Status (*post operationem*) bei Karzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels.

4.4 Postoperative Krankenhaus-Sterblichkeit

Im Jahr 2019 wurden Ergebnisse zur Krankenhaussterblichkeit nach viszeralchirurgischen Eingriffen bei 3.287.199 Patienten aus 1.392 deutschen Krankenhäusern veröffentlicht (Baum et al. 2019). In dieser retrospektiven Studie waren die bundesweiten, DRG-basierten Krankenhausabrechnungsdaten (DRG: *diagnosis related*

groups) von 2009 bis 2015 ausgewertet worden. Es wurden die Krankenhaussterblichkeit, die OP-assoziierten Komplikationen, deren Behandlung und die Todesfolge nach viszeralchirurgischen Eingriffen berücksichtigt. Mit dem *Failure-to-rescue*-Index (FTR-Index) wurden in der Datenanalyse jene Patienten erfasst, die nach schwerwiegenden, aber prinzipiell behandelbaren Komplikationen verstorben waren. Die ermittelte allgemeine Krankenhaussterblichkeit betrug 1,9%. Der Anteil an kolorektalen Operationen lag bei 17,6% (n = 577.325) der ausgewerteten Gesamtpopulation und umfasste Eingriffe wie rechtsseitige, linksseitige und erweiterte Hemikolektomien, Transversum-, Sigma- und Rektumresektionen. Nach den kolorektalen OPs betrugen die Krankenhaussterblichkeit für die Patienten 7,5% (95%-CI: 7,43; 7,57; n = 43.461 Fälle) und die stationäre Liegedauer 20,2 d ± 16,6 d (Mittelwert ± SD). Die FTR-Rate für die Resektionen am Kolon und Rektum lag bei 25,4% (95%-CI: 25,29; 25,51). Pro chirurgischem Eingriff ergaben sich FTR-Raten von 26,1% (95%-CI: 25,99; 26,21; n = 17.056) für die Peritonitis, von 30,1% (95%-CI: 29,98; 30,22) für die Sepsis, von 29,8% (95%-CI: 29,68; 29,92) für Lungenembolien, 36,7% (95%-CI: 36,58; 36,82) für Myokardinfarkte, 16,4% (95%-CI: 16,30; 16,50; n = 6.267) für eine Anastomoseninsuffizienz und 30,5% (95%-CI: 30,38; 30,62; n = 11.904) für die postoperative Pneumonie.

Für die eigene Patientenpopulation (n = 402) wurde eine 60-Tage Krankenhaussterblichkeit von 1,2% (5 Todesfälle) nach Resektion der ≥ cUICC-II-Rektumkarzine ermittelt (Tabelle 11). Damit lag sie unter der genannten Sterblichkeitsrate von 2% nach viszeralchirurgischen Eingriffen bzw. unter den 7,5% nach kolorektalen Operationen (Baum et al. 2019). Sie entsprach den Ergebnissen der großen randomisierten Phase-III-Studien, wie z. B. der PETACC-6- und CAO/ARO/AIO-04-Studien (Tabelle 36).

Beim Vergleich der Therapiezeiträume, 1998 bis 2005 vs. 2006 bis 2013, ließen sich keine relevanten Unterschiede in der allgemeinen Komplikationshäufigkeit und den FTR-Raten feststellen. Der Einsatz einer intensivierten und differenzierteren MMT im zweiten Behandlungszeitraum hatte keinen negativen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate, die Patientencompliance und Therapieadhärenz. Detailliertere Angaben werden in der vorliegenden Dissertation nicht gemacht, da die entsprechenden Analysen thematisch in anderen Projekten bearbeitet worden sind (siehe z. B. in der Dissertation von Michels B (2021)).

In externen Erhebungen zeigten sich ähnliche Sterblichkeitsraten nach kolorektalen Eingriffen (Baum et al. 2019). So betrug in Frankreich die Sterblichkeit nach Resektionen von Kolonkarzinomen 5% bei 84.000 analysierten Patienten (Panis et al. 2011). Aus den USA wurde nach SEER-Auswertungen („*The Surveillance, Epidemiology, and Ends Results (SEER)*“-Programm) von einer 5,9%-igen Krankenhaussterblichkeit nach Resektion kolorektaler Karzinome (über alle Stadien hinweg) berichtet (de Vries et al. 2014). In der eigenen Patientenpopulation waren ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (Stadien \geq cUICC-II) sowie unter den Bedingungen der perioperativen MMT ausgewertet worden.

4.5 LR, FM und Überlebensparameter nach präoperativer MMT

In der PETACC-6-Studie betrug die 5-Jahres-LR-Rate 8,68% (95%-CI: 6,22%; 11,14%) im Kontrollarm (Arm A) gegenüber 6,02% (95%-CI: 3,93%; 8,11%) im CAPOX-Studienarm (Arm B; $p = 0,204$). Die 5-Jahres-FM-Rate lag im Arm A bei 21,43% (95%-CI: 17,88%; 24,97%) gegenüber 19,22% (95%-CI: 15,77%; 22,67%) im CAPOX-Arm B ($p = 0,246$).

Im eigenen, neoadjuvant behandelten Patientenkollektiv ($n = 219$) wurden während der Nachsorge (> 60 Tage *post operationem*, medianes Follow-up: 91 Monate) 66 Rezidive (30,1%) festgestellt (Tabelle 11). In keinem Fall war ein alleiniges LR aufgetreten. In 5,8% ($n = 9$) waren LR mit synchronen FM nach Standard-MMT vs. 7,9% ($n = 5$) nach MMT+OX nachweisbar gewesen. Alleinige FM hatten in 19,2% ($n = 30$) nach Standard-MMT und in 34,9% ($n = 22$) nach MMT+OX vorgelegen.

Bei den Patienten ($n = 1.236$) der CAO/ARO/AIO-04-Studie waren während eines medianen Follow-ups von 50 Monaten (IQR 38 - 61 Monate; Rödel et al. 2015) in 3,7% alleinige LR und in 22,5% FM als Erstereignisse bei Patienten unter Standard-CRT (Kontrollarm) aufgetreten. Bei den Patienten im Studienarm (MMT+OX) wurden isolierte LR in 2,0% und FM in 17,5% festgestellt. Insgesamt lagen in der 3-Jahres-DFS-Analyse 31,8% Rezidivereignisse nach Standard-MMT ($n = 198$) und 25,9% nach intensivierter MMT + OX ($n = 159$) vor (Rödel et al. 2015). Das 3-Jahres-DFS unterschied sich mit 71,2% (Kontrolle) signifikant von der experimentellen MMT (Arm B) mit 75,9% ($p = 0,03$; HR: 0,79). Das bisher publizierte 3-Jahres-OS

lag bei 88,0% gegenüber 88,7% und zeigte keinen Unterschied in den Therapiearmen (HR: 0,96).

In der PETACC-6-Studie betrug die Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres-DFS 71,3% (Kontrolle; RT+CAP) vs. 70,5% (RT+CAP+OX; HR: 1,03; $p = 0,78$) und für ein 7-Jahres-DFS 66,1% vs. 65,5%. Es zeigte sich auch im 5-Jahres-OS mit 83,1% vs. 80,1% und im 7-Jahres-OS mit 73,5% vs. 73,7% (HR: 1,19; 95%-CI: 0,91; 1,157; $p = 0,205$) kein (signifikanter) Unterschied zwischen den Therapiearmen (Schmoll et al. 2021).

Im eigenen Patientenkollektiv der neoadjuvant behandelten Patienten betrug das 5-Jahres- und 7-Jahres-DFS 64% und 54% ($n = 159$; Standard-MMT mit 5-FU) vs. 57% und 51% ($n = 63$; MMT+OX). Das 5-Jahres- und 7-Jahres-OS lag bei 76% und 62% ($n = 159$; Standard-MMT) vs. 63% und 57% ($n = 63$; MMT+OX).

Es hatten sich jedoch erhebliche Unterschiede im UICC-Stadien-abhängigen Überleben der Patienten ergeben (Abbildung 9 ff.). Insbesondere Patienten mit CRT-induzierten *Downsizing*- und/oder *Downstaging*-Effekten, die zu \leq ypUICC-II-Stadien geführt hatten, profitierten signifikant im Überleben (DFS, RFS, CSS und OS). Einhergehend mit einer kompletten Tumorremission des Primärkarzinoms (ypT0; TRG-4) hatten Patienten im ypUICC-0-Status eine exzellente Prognose (Abbildung 27). Sie waren die tatsächlichen „Gewinner“ der präoperativen MMT, insbesondere nach Einsatz von OX (Abbildung 28).

Die pCR-Rate aus dem eigenen Patientenkollektiv (Tabellen 9 und 10) und der damit verbundene signifikante Überlebensvorteil entsprachen den Ergebnissen aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie mit einer pCR-Rate von 13% vs. 17% ($p = 0,038$). Sie lag insgesamt über den pCR-Raten der mit CAP- bzw. CAPOX-MMT behandelten Patienten aus der PETACC-6-Studie (11,5% vs. 13,5%; $p = 0,31$).

Unter den eigenen, neoadjuvant behandelten Patienten waren nach Therapieabschluss hepatische, pulmonale und peritoneale FM in 12,8%, 10,5% und in 3,7% als Erstmanifestation aufgetreten. Bei Diagnose der FM waren in 22,4% ein Organsystem, in 5,9% zwei und in 0,9% drei Organsysteme betroffen (Tabelle 11). Aufgrund der hohen Rate an isoliert befallenen Organsystemen konnten bei > 50% der Patienten Metastasenresektionen unter potentiell kurativem Anspruch durchgeführt werden. Zuvor waren interdisziplinär (Homayounfar et al. 2014) die Sinnhaftigkeit

und das Ausmaß der FM-Resektionen (Homayounfar et al. 2009; Homayounfar et al. 2012) sowie die Möglichkeit, diese Patienten mit UICC-IV-Stadien ebenfalls in Therapieoptimierungsstudien einbinden zu können, geprüft worden (Homayounfar et al. 2010; Homayounfar et al. 2013).

Demzufolge waren während des gesamten Erhebungs- und Beobachtungszeitraumes des vorliegenden Promotionsprojektes Patienten mit hepatischen FM in Phase-I/-II-Studien eingebracht worden. In diesen klinischen Studien konnten die Patienten entweder präoperativ (CELIM-I/-II-Studien; Folprecht et al. 2010; Folprecht et al. 2014) vor einer Lebermetastasenresektion oder postoperativ mit einer innovativen Anti-CEA-¹³¹I-Radioimmuntherapie (Liersch et al. 2005b, Liersch et al. 2007c; Sahlmann et al. 2017; Niessner 2018) behandelt werden.

4.6 Verzicht auf die präoperative MMT – ein Fehler?

Die o.g. interdisziplinäre Vorgehensweise bei Diagnose von FM erfolgte natürlich auch bei den 178 LARC-Patienten nach primärer Rektumresektion. Bei diesen Patienten der Gruppe-I (Arm A) und Gruppe-III waren hepatische, pulmonale und peritoneale FM in 11,2%, 9,6% und 3,9% entdeckt worden. Sie betrafen in 20,8% ein Organsystem, in 5,1% zwei Organsysteme und in 1,1% drei Organsysteme. Stets wurde vor Einleitung systemtherapeutischer Maßnahmen eine primäre oder sekundäre Resektabilität der FM durch in der hepatobilären und kolorektalen Chirurgie erfahrene Tumorboardmitglieder geprüft. Die in Tabelle 11 angegebenen Rezidivraten (LR: 0%, LR + FM: 1%, FM: 22,7%) lagen unter oder im Bereich der Angaben von 1.016 Patienten aus den CAO/ARO/AIO-94- und CAO/ARO/AIO-04-Studien, die alle mit einer Standard-MMT behandelt worden waren (Diefenhardt et al. 2019): Bei diesen Patienten betragen die LR-Raten 6,2% (bei Männern) bis 7,2% (bei Frauen; logrank: $p = 0,25$) und die FM-Raten 24,9% (bei Männern) bis 24,2% (bei Frauen; logrank: $p = 0,80$).

Die Notwendigkeit einer Standard-MMT ist bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum seit Publikation der Langzeitergebnisse (Follow-up von 134 Monaten im Median) der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2012) umstritten. In 15% der Studienteilnehmer waren cUICC-II/-III-Karzinome in einer Lokalisation von > 10 cm ab ACL diagnostiziert und behandelt worden. Die 10-Jahres-LR-Rate lag nach der präoperativen Standard-MMT bei 4,3% vs. 10,4% (Kontrolle). Eine weitere Studie

berichtete ebenfalls über eine Reduktion der LR-Rate auf 1,2% nach präoperativer CRT vs. 6,2% nach selektiver postoperativer CRT (Sebag-Montefiore et al. 2009). Demgegenüber konnten Subgruppenanalysen aus den bereits in der Einleitung genannten schwedischen und niederländischen Multizenterstudien keine signifikanten Effekte der präoperativen CRT auf Karzinomen im oberen Rektum (> 10 cm ab ACL) nachweisen (Swedish Rectal Cancer Trial 1997; Kapiteijn et al. 2001).

In einer internationalen, retrospektiven Langzeitnachbeobachtung von 2.102 asiatischen Patienten ohne präoperative MMT konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-LR-Raten bei Sigmakarzinomen (> 15 cm bis 30 cm ab ACL) und Karzinomen im oberen Rektum (> 10 cm ab ACL) mit 2,5% und 3,5% vs. der 11,1%-igen LR-Rate bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektums (< 9,9 cm ab ACL) signifikant niedriger waren ($p < 0,001$) (Park et al. 2016). In Subgruppenanalysen wurden bei Karzinomen (> 10 cm ab ACL) mit pT3N0-, pT3N1/N2-, pT4N0- und pT4N1/N2-Status nach 5-Jahren LR-Raten von 1,2%, 5,7%, 5,6% und 17,2% nachgewiesen. Das 5-Jahres-DFS hatte für Karzinome im oberen Rektum in den Stadien pUICC-II- und -III 77,1% (CI-95%: 73,0; 81,5) und 65,2% (CI-95%: 59,4; 70,9) betragen. Das 5-Jahres-OS lag in den Stadien pUICC-II- und -III bei 81,1% (CI-95%: 77,8; 85,4) und bei 76,1% (CI-95%: 70,9; 81,3) (Park et al. 2016).

In den eigenen K-M-Analysen zur Patientengruppe-III ergaben sich für die Stadien pUICC-II und -III 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten für das DFS von 70% und 61% (Abbildung 33); für das OS betragen sie 82% und 76% (Abbildung 34).

In den multiparametrischen Analysen zum CSS zeigten die Koeffizienten aus der paarweisen Kontrasttestung (Tabelle 35) abhängig von der Tumorlokalisierung, des gruppierten pUICC-Status und der Therapie einen positiven Effekt der präoperativen CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,22, adjustierter p-Wert: $p < 0,001$). Ebenfalls signifikant war der positive Effekt der präoperativen CRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,0096; adjustierter p-Wert: $p = 0,001$).

In Zusammenschau der o.g. Studienergebnisse und der Behandlungsdaten aus Patientengruppe-III war die Entscheidung, Karzinome des oberen Rektumdrittels (≥ 12 cm ab ACL) aus der präoperativen, 5-FU-basierten CRT herauszunehmen, conse-

quent und scheinbar ohne Nachteil für die Betroffenen gewesen. In dieser Tumorklassifikation hatten Patienten mit Karzinomen der Stadien \leq pUICC-II vs. Patienten mit den Stadien $>$ pUICC-II ein besseres CSS (HR: 0,029; $p = 0,007$).

Unter Einhaltung hoher chirurgischer Qualitätsstandards scheint das LR bei Karzinomen im oberen Rektum nicht mehr als „Ereignis“ im therapeutischen Vordergrund zu stehen.

Es bleibt allerdings die Herausforderung bestehen, die mit einer lymphogenen Metastasierung einhergehende Limitation der Patientenprognose frühzeitig und nachhaltig zu ändern. Eine postoperative adCTx mit 8 Applikationen FOLFOX für Patienten im \geq (y) pUICC-III-Status scheint dabei weder bei Karzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels noch für Karzinome im oberen Rektum und Rektosigmoid ausreichend zu sein. Konsequenterweise sollte für diese Patienten über intensivere präoperative wie auch postoperative Therapiemaßnahmen nachgedacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.7 Nodalstatus, MMT, „Will-Rogers“-Phänomen

Während die prätherapeutische Beurteilung des T-Status beim Rektumkarzinom mit Hilfe der rES und der MRT ziemlich verlässlich gelingen kann (Junginger et al. 2002), ist die Identifizierung von LKM mit einer hohen Rate an Fehleinschätzungen verbunden. Bisher erlaubt allein der postoperative, histopathologische Nachweis von LKM eine valide Prognoseabschätzung der Patienten (Sprenger 2009; Sprenger et al. 2010; Sprenger et al. 2013; Sprenger et al. 2016a; Sprenger et al. 2016b). Dazu muss aber weiterhin eine Mindestzahl von 12 LK im Rektumresektat zur Beurteilung des (y)pN-Status untersucht worden sein (Hermanek et al. 1995).

In der eigenen Patientenpopulation zeigte sich, dass bei 180 Patienten nach primärer Rektumresektion 5.459 LK untersucht worden waren. Bei 30 LK pro Resektat (Range: 9 LK bis 144 LK) fiel auf (Tabelle 10), dass nach einer TME bei Karzinomen im oberen Rektum mit 37 LK (im Median) deutlich mehr als im unteren und mittleren Rektumdrittel (Gruppe-I, Arm A; Median: 22 LK) aufgearbeitet worden waren. Nach einer neoadjuvanten CRT konnten 5.304 LK untersucht werden, d. h. im Mittel wurden nur 24 LK pro Resektat (Median 22 LK, Range: 2 LK bis 81 LK) befundet.

Nach primärer OP wurden insgesamt 555 LKM nachgewiesen, und es lagen im Mittel 3,1 LKM pro Resektat vor. Durch die präoperative CRT sank dieser Metastasenanteil im Mittel auf 1 LKM (Range: 1 LKM bis 22 LKM). Der Anteil an pN0-Fällen nach primärer OP betrug 53,3%, an pN1- sowie pN2-Fällen jeweils 23,3%. Durch die neoadjuvante MMT sank der Anteil an Patienten mit einem ypN2-Status auf 9%; der Anteil an ypN1-Fällen betrug 27,0% und der an Patienten mit einem ypN0-Status 69,8% (n = 155) (Tabelle 9 und 10). Der Effekt einer MMT+OX zeigte sich in 74,6% der Patienten mit einem ypN0-, in 20,6% mit einem ypN1- und in 4,8% mit ypN2-Status. Demgegenüber waren bei den primär operierten Patienten in 66,7% (n = 106) ein ypN0-, in 21,4% ein ypN1- und in 10,7% ein ypN2-Status diagnostiziert worden.

Infolge der CRT-bedingten Eradikation von LKM sank der Anteil an Patienten mit einem pUICC-III-Status von 47,6% (Gruppe-I, Arm A) auf 28,4% (Gruppe-I, Arm B) und 29,7% (Gruppe-II, Arm A). Unter der Hinzunahme von OX reduzierte sich der Anteil an Patienten mit einem persistierenden ypUICC-III-Status sogar auf 19,0% (Gruppe-II, Arm B). Allerdings hatten diese Patienten in der weiteren Nachbeobachtung einen besonders ungünstigen Krankheitsverlauf.

Diese letzte Beobachtung entsprach dem reversen „*Will-Rogers*“-Migrationsphänomen (Fokas et al. 2015). Es betraf nicht nur für das vermehrte Auftreten von FM bei Patienten mit ypUICC-II-Stadien vs. Patienten mit pUICC-II-Stadien (nach primärer OP), sondern auch die schlechteren K-M-Überlebenszeitverläufe von Patienten mit ypUICC-III-Stadien vs. Patienten mit pUICC-III-Status. Zudem konnte es im Vergleich der Stadien ypUICC-III nach Standard-MMT vs. nach MMT+OX festgestellt werden (Fokas et al. 2015).

Letztlich führte die präoperative MMT nicht nur zur „klassischen“ Mittelwertverschiebung im DFS und CSS („*Will-Rogers*“-Phänomen, Feinstein et al. 1985) vs. den primär operierten Patienten in den Stadien UICC-I/-II. Insbesondere durch die Hinzunahme von OX zur MMT schien mit dem reversen „*Will-Rogers*“-Phänomen“ eine genauere Abgrenzung von *Nonrespondern* vs. *Respondern* möglich zu werden.

4.8 Aktuelle Entwicklungen in der Multimodaltherapie

Aus den bisher diskutierten Ergebnissen bleibt festzuhalten, dass Patienten mit residuellem (y) pUICC-III-Status nach einer MMT + OX Kandidaten für eine intensivere Systemtherapie zu sein scheinen. Offensichtlich ist der Nodalstatus ein wichtiger Prognosefaktor. Er korreliert mit der Malignomprogression und einer erworbenen Therapieresistenz. Aus klinischer Sicht besteht die Möglichkeit *post operationem* eine intensivierete CTx (z. B. FOLFOXIRI, d. h. FOLFOX + Irinotecan) einzuleiten. Tumorbologisch sinnvoller erscheint es jedoch, eine der präoperativen CRT + OX nachfolgende FOLFOX-CTx, im Sinne einer „Konsolidierungs-CTx“, einzusetzen. Aus diesen Überlegungen heraus ist, wie einleitend beschrieben, das Konzept der „totalen neoadjuvanten Therapie“ (TNT) entwickelt worden. Dabei wird die lokoregional hochwirksame CRT + OX durch drei nachfolgende, präoperative Applikationen einer FOLFOX-CTx erweitert.

Klinisch ist dieses TNT-Konzept auf seine Verträglichkeit und Durchführbarkeit initial in der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Phase-I/-II-Studie (WHO-UTN-U1111-1132-0235) in zwei Studienzentren, d. h. in der UMG und am Universitätsklinikum Frankfurt a. Main) und später multizentrisch in der CAO/ARO/AIO-012-Phase-IIb-Studie (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02363374) geprüft worden (Fokas et al. 2019) (Abbildung 5). Beide TNT-Studien der GRCSG hatten das Ziel, die ypCR-Rate möglichst auf $\geq 25\%$ zu steigern. Zugleich sollte durch die TNT der Anteil an \leq ypUICC-I/-II-Stadien erhöht und deren FM-Rate während der Nachbeobachtungsphase auf $< 20\%$ gesenkt werden. Eine weitere Zielvorgabe war, den Anteil der Patienten mit ypUICC-III-Status zu verringern. Außerdem sollten für diese therapierefraktären ypUICC-III-Fälle mittels translationaler Begleitforschung neue Strategien für den Einsatz postoperativer CTx-Regime +/- *Biologicals* gewonnen werden.

In der CAO/ARO-/AIO-012-Studie wurden dem „*Pick-the-winner*“-Prinzip eine Induktionstherapie (drei Applikationen einer FOLFOX-CTx) vor der präoperativen CRT + OX (50,4 Gy) und TME (Arm A) vs. einer präoperativen CRT + OX mit nachfolgender Konsolidierungstherapie (drei Applikationen FOLFOX-CTx) und TME (Arm B) geprüft. Die vorgeplante pCR-Rate von $\geq 25\%$ konnte allein von den Patienten im Therapiearm B erreicht ($p < 0,001$) werden. Dort lag der Anteil an \leq ypUICC-II-Stadien bei 76,8% vs. 73,9% und für die Stadien \geq ypUICC-III bei 21,8%

vs. 25,4%. Durch die TNT konnten in fast 50% der Studienteilnehmer \leq ypUICC-I-Stadien erreicht werden (Arm B: 48,6% vs. 47,2%) (Fokas et al. 2019).

Ob diese TNT-induzierten *Downstaging*effekte auch zu einem deutlich verbesserten Überleben führen, bleibt bei der noch unzureichenden Nachbeobachtungszeit abzuwarten. Allerdings bietet die TNT aus chirurgisch-onkologischer Sicht die Möglichkeit organerhaltende Maßnahmen zu prüfen, die von der Lokalexzision residueller Tumornarben bis zur alleinigen Beobachtung (*“Wait and Watch“-Prinzip*) reichen können (van der Valk et al. 2018; Habr-Gama et al. 2019; van der Valk et al. 2020; Fernandez et al. 2021).

4.9 Bewertung der eigenen Ergebnisse und Fazit

Die dargestellten Ergebnisse bei 402 Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (von 1998 bis 2013) haben die positiven Auswirkungen einer qualitativ verbesserten onkologischen Chirurgie unter Einbindung in multimodale Therapiekonzepte verdeutlicht. Die Einführung der präoperativen CRT, insbesondere unter der Hinzunahme von OX, ergab höhere Raten an *Downsizing-* und *Downstaging*effekten, an kontinenserhaltenden OP-Verfahren, an *Compliance* sowie Therapieadhärenz und eine bessere Verträglichkeit der MMT. Patienten-Subgruppen mit einer guten MMT-induzierter Tumorregression zeigten Vorteile im DFS, RFS und CSS, sodass die Weiterentwicklung der MMT zu einer Intensivierung des systemischen Therapiekomponente führte.

Ein weiterer, wichtiger Schritt in der Entwicklung der MMT war der Verzicht auf eine präoperative CRT bei Patienten mit Karzinomen des oberen Rektums und die Einführung der postoperativen FOLFOX-CTx als Standard-CTx. So wurde die „systemtherapeutische Lücke“ gegenüber den Patienten mit Kolonkarzinomen in den Stadien pUICC-II ^{high risk} und -III geschlossen. Die Ergebnisse aus den multiparametrischen Überlebenszeitmodellen legen nahe, dass diese Änderung der MMT für Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum (\geq 12 cm ab ACL) von Vorteil sein könnte. Weitere klinische Studien und Metaanalysen sollten in absehbarer Zukunft den Stellenwert der adCTx bei Patienten mit Rektumkarzinomen klären können.

Durch die kontinuierliche Teilnahme an prospektiv randomisierten, klinischen Multizenterstudien zur Therapieoptimierung wurde eine zu starre Fokussierung auf institutionelle Verfahrenweisen aufgehoben und die MMT im interdisziplinären Diskurs weiterentwickelt (Vorwerk et al. 2009). Im gleichen Maße führte die Studienteilnahme zur umfassenderen (histo)pathologischen Resektatbeurteilung, zur Einführung neuer Aufarbeitungstechniken und zum Ausbau der in anderen Tumor-entitäten (wie z. B. beim Lungenkarzinom) bereits weiter entwickelten Molekularpathologie. Durch die aktive Teilnahme an klinischen Forschungsverbänden, wie z. B. der KFO-179, wurden unter Nutzung translationaler Forschungsergebnisse neue Wege zur Rezidivrisiko-adaptierten Therapie für die Patienten mit Rektumkarzinomen beschritten.

Neben all diesen positiven Entwicklungen bleibt jedoch eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der individuellen Komorbidität (Shah et al. 2013; Bohmer et al. 2014) im Zentrum jeder Arzt-Patienten-Aufklärung, insbesondere vor einer MMT. Nur so können eine niedrige 60-Tage-Sterblichkeit und gute onkologische Langzeitergebnisse erreicht werden. Für letztere ist vor allem der Umgang mit eingetretenen Komplikationen essenziell (Ghaderi et al. 2009). Der langfristige Nutzen einer perioperativen MMT hängt wesentlich vom Erfolg eines multiprofessionellen Komplikationsmanagements ab und beeinflusst ebenfalls die Prognose (Sprenger et al. 2018; Sprenger et al. 2020). Dabei besteht gerade in der onkologischen Viszeralchirurgie ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Umgang mit Komplikationen (jeder Art), dem Krankenhausvolumen und der postoperativen Sterblichkeit (Nimptsch et al. 2017). Dieser Zusammenhang sollte bei der Einführung und Bewertung innovativer Therapien immer mitberücksichtigt werden (Sprenger et al. 2020).

5 Zusammenfassung

Von der präoperativen, 5-Fluorouracil(5-FU)-basierten Chemoradiotherapie (CRT +/- Oxaliplatin; OX) bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Rektums (cUICC-II/-III-Stadien, LARC) werden eine bessere Resektabilität, mehr sphinktererhaltende OP-Verfahren, niedrigere Rezidivraten sowie Überlebensvorteile erwartet. Gegenüber einer alleinigen OP (Heald et al. 2017) sind synergistische Auswirkungen einer Multimodaltherapie (+/- prä- oder postoperativer MMT) auf die UICC-abhängige Prognose umstritten. Für UICC-II/-III-Karzinome im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) wird der Nutzen einer präoperativen MMT bezweifelt.

Zwischen 1998 und 2013 wurden 402 LARC-Patienten (Männer: 67,2%, Frauen: 32,8%; medianes Alter: 64 Jahre) standardisierten MMT-Regimen zugeführt. Die LARCs lagen im unteren (33,8%), mittleren (33,3%) und oberen (32,9%) Rektum als cUICC-II/-III-Stadien in 28,4% und 68,7% vor. Es erfolgten in 9,0% anteriore (ARR; mit partieller mesorektaler Exzision, PME), in 68,6% tiefe anteriore (TARR; TME oder PME) und in 22,1% abdomino-perineale Rektumresektionen (APR). In 98,5% wurde ein R0- und in 88,8% ein negativer CRM-Status (tumorfreier Randsaum ≥ 2 mm) erreicht. In 77,8% lag eine optimale Resektatqualität vor. Die 60-Tage Krankenhaussterblichkeit betrug 1,2%.

Nach primärer OP (n = 180) wurden die Stadien pUICC-I bis -IV in 13,9%, 40,0%, 41,7% und 4,4% sowie eine CRM-Positivität (tumorfreie Distanz < 2 mm) in 30,3% ermittelt. Nach präoperativer CRT (n = 222) lagen die Stadien ypUICC-0 bis -IV in 14,9%, 19,4%, 33,6%, 33,1% und 5,7% vor. Die CRM-Positivität war auf 7,2% abgesunken. Während der 91-monatigen Nachbeobachtung (Median) traten 119 Rezidive in 30,0% der Patienten auf; davon alleinige Lokalrezidive in 1% und zusammen mit Fernmetastasen in 5,3%.

Anhand von multiparametrischen Überlebenszeitmodellen wurden potentielle Prädiktoren für das OS, DFS und CSS (mit Tod anderer Ursache als *competing risk*) untersucht. Für jeden Risikofaktor und Überlebensendpunkt wurden multivariable proportionale Cox-Regressionsmodelle angepasst, die den Risikofaktor, die Vorbehandlung, die Tumorlokalisation und deren 2-Wege-Interaktionen berücksichtigten sowie die Therapieregime der CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien.

Es zeigte sich aus den paarweisen Kontrasttestungen für das OS (Tabelle 31) ein signifikanter Effekt für den Einsatz der präoperativen CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,37; adjustierter p-Wert: $p < 0,001$). Ebenfalls war ein positiver Effekt der präoperativen CRT bei Karzinomen (\leq pUICC-II) im oberen Rektum (HR: 0,16; adjustierter p-Wert: $p = 0,004$) festzustellen. Dieser Effekt schien synergistisch zu sein, da auch nach primärer OP (Kontrollarm) das OS in den Stadien \leq pUICC-II vs. $>$ pUICC-II überlegen war (HR: 0,37; $p = 0,018$).

Für das DFS (Tabelle 33) ergab sich ein ähnlicher Effekt durch die präoperative CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,37, adjustierter p-Wert: $p < 0,001$). Ebenfalls positiv wirkte sich die präop. CRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,22; adjustierter p-Wert: $p = 0,014$) aus. Dieser Effekt war jedoch geringer; Patienten mit \leq pUICC-II-Karzinomen hatten ein besseres DFS (HR: 0,42; $p = 0,024$) vs. Patienten mit $>$ pUICC-II-Stadien.

Auch im CSS (Tabelle 35) ergaben sich positive Effekte der präop. CRT zugunsten der Stadien \leq pUICC-II (HR: 0,22; adjustierter p-Wert: $p < 0,001$) im unteren und mittleren Rektumdrittel sowie für Karzinome im oberen Rektum (HR: 0,0096; adjustierter p-Wert: $p = 0,001$). In dieser Tumorlokalisation hatten Patienten in den Stadien \leq pUICC-II vs. $>$ pUICC-II *per se* ein besseres CSS (HR: 0,029; $p = 0,007$); der tatsächliche Nutzen der präop. MMT blieb somit fraglich.

Die präoperative MMT, insbesondere die MMT + OX, führte zu Überlebensvorteilen für Patienten mit \leq ypUICC-II-Status, insbesondere bei Karzinomen in den unteren Rektumdritteln (< 12 cm ab ACL). Patienten mit residuellen Stadien \geq ypUICC-III wurden als *Non-Responder* auf die präop. MMT identifiziert.

Für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum ergab sich unter Verzicht auf die präop. MMT kein Nachteil im Überleben der Patienten mit \leq pUICC-II-Status. Ob Patienten mit einem pUICC-III-Status nach primärer OP evtl. von einer intensivierten adjuvanten Therapie (vs. FOLFOX) profitieren können, sollte in weiteren klinischen Studien geprüft werden.

6 Summary

Preoperative 5-fluorouracil (5-FU)-based chemoradiotherapy (CRT +/- oxaliplatin; OX) for locally advanced adenocarcinoma of the rectum (LARC; clinically staged as stages II and III) is expected to improve resectability, sphincter-preserving surgery and survival. Compared with surgery alone (Heald et al. 2017), synergistic effects of multimodality therapy (+/- pre- or postoperative MMT) on UICC-dependent prognosis are controversial. For stage II and III carcinomas in the upper rectum (≥ 12 cm above anal verge), the benefit of preoperative MMT is doubtful.

Between 1998 and 2013, 402 LARC patients (male: 67.2%, female: 32.8%; median age: 64 years) underwent standardized MMT according to phase-II/-III clinical trial protocols. LARCs were present in the lower (33.8%), middle (33.3%), and upper (32.9%) rectum as clinical stages II and III in 28.4% and 68.7%, respectively. Anterior (ARR; with PME), low anterior (TARR; with TME or PME) and abdomino-perineal resections (APR; with TME) were performed in 9.0%, 68.6% and 22.1%, respectively. R0 and negative CRM status (tumor-free margin ≥ 2 mm) were achieved in 98.5% and in 88.8%, while optimal quality of the specimen was confirmed in 77.8%. The 60-days hospital mortality was 1.2%.

After primary surgery (n = 180), stages pUICC-I to -IV were identified in 13.9%, 40.0%, 41.7%, and 4.4%, respectively, and CRM positivity in 30.3%. After preoperative CRT (n = 222), stages ypUICC-0 to -IV were present in 14.9%, 19.4%, 33.6%, 33.1%, and 5.7%, respectively. CRM positivity had decreased to 7.2%. During 91-months (median) follow-up, 119 recurrences occurred in 30.0% of patients; of these, local recurrences had been detected in 1% (alone) and 5.3% (combined with distant metastases).

Multiparametric survival models were used to examine potential predictors of OS, DFS, and CSS (with death from other causes as competing risk). Multivariable proportional Cox regression models were fitted for each risk factor and survival endpoint, accounting for risk factor, pretreatment, tumor location, and their 2-way interactions, as well as the treatment regimens (CAO/ARO/AIO-94, CAO/ARO/AIO-04, and GAST-05 trials).

There was a significant effect for the use of preoperative CRT in favor of stages \leq pUICC-II from the pairwise contrast tests for OS (HR: 0.37; adjusted p < 0.001;

table 31). Likewise, there was a positive effect of preoperative CRT for carcinomas (\leq pUICC-II) in the upper rectum (HR: 0.16; adjusted $p = 0.004$). This effect appeared to be synergistic, as OS was also superior after primary surgery (control arm) in stages \leq pUICC-II vs. $>$ pUICC-II (HR: 0.37; $p = 0.018$).

For DFS, there was a similar effect of preoperative CRT in favor of stages \leq pUICC-II (HR: 0.37; adjusted $p < 0.001$, table 33). There was also a positive effect of preoperative CRT for carcinoma of the upper third (HR: 0.22; adjusted $p = 0.014$). However, this effect was smaller; patients with \leq pUICC-II carcinomas had better DFS (HR: 0.42; $p = 0.024$) vs. patients with $>$ pUICC-II stages.

In CSS, there were also positive effects of preoperative CRT in favor of stages \leq pUICC-II (HR: 0.22; adjusted $p < 0.001$; table 35) in the lower and mid rectum and for carcinomas in the upper third (HR: 0.0096; adjusted $p = 0.001$). In this tumor location, patients with stages \leq pUICC-II vs. $>$ pUICC-II *per se* had better CSS (HR: 0.029; $p = 0.007$); the true benefit of preoperative MMT thus remained questionable.

Preoperative MMT, especially MMT+OX, resulted in survival benefits for patients with \leq ypUICC-II status, especially for carcinomas in the lower and mid rectum (< 12 cm from ACL). Patients with residual stages \geq ypUICC-III were identified as "non-responders" to preoperative MMT.

For patients with carcinomas in the upper rectum, there was no disadvantage in stages \leq pUICC-II status when preoperative MMT was omitted. Whether patients with pUICC-III status after primary surgery may benefit from a more intensive adjuvant therapy (vs. FOLFOX) should be assessed in further clinical trials.

7 Literaturverzeichnis

- Aalen OO, Johansen S (1978): An empirical transition matrix for non-homogeneous Markov chains based on censored observations. *Scand J Statistics* 5, 141–50
- Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P (1994): Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344, 707-711
- A'Hern RP (2016): Restricted mean survival time: an obligatory endpoint for time-to-event analysis in cancer trials? *J Clin Oncol* 34, 3474-3476
- Aitken, RJ (1996): Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83, 214-216
- Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer CT, Wiegering A (2019): Mortality and complications following visceral surgery — a nationwide analysis based on the diagnostic categories used in German hospital invoicing data. *Dtsch Arztebl Int* 116, 739-746
- Becker H, Liersch T: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom. In: Becker H, Encke A, Röhr HD (Hrsg., 2006): *Viszeralchirurgie*. 2. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München, 579-631
- Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone MP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P (2002): Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 235, 449-457
- Birgisson H, Wallin U, Holmberg L, Glimelius B (2011): Survival endpoints in colorectal cancer and the effect of second primary other cancer on disease free survival. *BMC Cancer* 11, 438
- Bohmer AB, Wappler F, Zwissler B (2014): Preoperative risk assessment – from routine tests to individualized investigation. *Dtsch Arztebl Int* 111, 437-446
- Bonnetain F, Borg C, Adams RR, Ajani JA, Benson A, Bleiberg H, Chibaudel B, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Fuchs CS et al. (2017): How health-related quality of life assessment should be used in advanced colorectal cancer clinical trials. *Ann Oncol* 28, 2077-2085
- Brenner H, Kloor M, Pox CP (2014a): Colorectal cancer. *Lancet* 383, 1490-1502
- Brenner H, Stock C, Hoffmeister M (2014b): Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 348, g2467
- Buess G, Kipfmüller K, Hack D, Größner R, Heintz A, Junginger T (1988): Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 2, 71-75
- Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, van der Elst W, Burzykowski T (2016): Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J* 58, 104-132
- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ (2004): Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 140, 603-613
- Compton CC (2002): Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2, 149-160
- Cox DR (1972): Regression models and life-tables. *J Roy Statist Soc Series B (Methodological)* 34, 187-220

- Crane CH, Skibber J (2003): Preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer: rationale, technique, and results of treatment. *Semin Surg Oncol* 21, 265- 270
- Danihel Jr L, Danihel Sr L, Rajcok M, Mosna K, Belan V, Varga I, Schnorrer M (2019): Significance of MRI in rectal carcinoma therapy optimization – correlation of preoperative T- and N-staging with definitive histopathological findings. *Neoplasma* 66, 494-498
- De Vries S, Jeffe DB, Davidson NO, Deshpande AD, Schootman M (2014): Postoperative 30-day mortality in patients undergoing surgery for colorectal cancer: development of a prognostic model using administrative claims data. *Cancer Causes Control* 25, 1503-1512
- Delitto D, George Jr TJ, Loftus TJ, Qiu P, Chang GJ, Allegra CJ, Hall WA, Hughes SJ, Tan SA, Shaw CM, Iqbal A (2018): Prognostic value of clinical vs pathologic stage in rectal cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 110, 460-466
- Diefenhardt M, Hofheinz RD, Martin D, Beissbarth T, Arnold D, Hartmann A, et al (2019): Leucocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial. *Int J Cancer* 145, 2282-2291
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12, 19-23
- Enker WE (1997): Total mesorectal excision—the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29, 127-133
- Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen und klinisches Krebsregister Niedersachsen (Hrsg.): Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016. Im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung in Niedersachsen. August 2019
- Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759-767
- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK (1985): The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 312, 1604-1608
- Fernandez LMF, São Julião GP, Figueiredo NL, Beets GL, van der Valk MJM, Bahadoer RR, Hilling DE, Meershoek-Klein Kranenburg E, Roodvoets AGH, Renehan AG, van de Velde CJH, ProfAngelita Habr-Gama A, Perez RO, the International Watch & Wait Database Consortium (2021): Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multi-centre registry study. *Lancet Oncol* 22, 43-50
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Sauer R, Wittekind C, Rödel C (2015): Downstage migration after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: the reverse of the Will Rogers phenomenon? *Cancer* 121, 1724-1727
- Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL et al. (2019): Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37, 3212-3222
- Fokas E, Glynne-Jones R, Appelt A, Beets-Tan R, Beets G, Haustermans K, et al (2020): Outcome measures in multimodal rectal cancer trials. *Lancet Oncol* 21, e252-264
- 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, 5644-5650

- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH (2010): Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11, 38-47
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Köhne CH (2014): Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 25, 1018-1025
- Francois Y, Nernoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al (1999): Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 17, 2396
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L (1993): Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36, 564-572
- Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B (2001): Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50, 427-434
- Gavioli M, Bagni A, Piccagli I, Fundaro S, Natalini G (2000): Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: Comparison between sonographic and histopathologic changes. *Dis Colon Rectum* 43, 1075-1083
- Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi LC, Bismarck C, Bandorski D, Merkelbach-Bruse S, Schneider-Stock R, Stoehr R, Wirtz RM et al. (2012): Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy. Acetone compression is a new and highly efficient method. *Am J Surg Pathol* 36, 202-213
- Ghaderi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB 2009: Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. *Ann Surg* 250, 1029-1034
- Göhl J, Merkel S, Rödel C, Hohenberger W (2003): Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Dis* 5, 436-441
- Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ (1996): Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 106, 209-216
- Gruner LF, Hoffmeister m, Ludwig L, Meny S, Brenner (2020): The effects of differing invitation models on the uptake of immunological fecal occult blood testing – results from a randomized controlled trial. *Dtsch Arzteblatt Int* 117, 423-430
- Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Fernandez LM, Vailati BB, Andrade A, Araujo SEA, et al (2019): Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think. *Dis Colon Rectum* 62, 802-808
- Hamilton A, Larsimont D, Paridaens R, Drijckoningen M, van de Vijver M, Bruning P, Hanby A, Houston S, Treilleux I, Guastalla JP, et al. (2000): A study of the value of p53, HER2, and Bcl-2 in the prediction of response to doxorubicin and paclitaxel as single agents in metastatic breast cancer: a companion study to EORTC 10923. *Clin Breast Cancer* 1, 232–233

- Havenga K, De Ruyter MC, Enker WE, Welvaart K (1996): Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83, 384–388
- Heald RJ (1998): Total mesorectal excision. The new European gold standard. *G Chir* 19, 253-255
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69, 613-616
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998): Rectal cancer: The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133, 894-899
- Heald RJ, Santiago I, Pares O, Carvalho C, Figueiredo N (2017): The perfect total mesorectal excision obviates the need for anything else in the management of most rectal cancers. *Clin Colon Rectal Surg* 30, 324-332
- Hermanek P (1999a): Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 42, 559-562
- Hermanek P (1999b): Entwicklung von Standards und Leitlinien durch die Deutsche Krebsgesellschaft. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 93, 9-13
- Hermanek P, Hermanek PJ (2000): Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 19, 329-335
- Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P (1995): Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German Multicentre Study SGCRC. *Tumori* 81, 60-64
- Hermanek P, Hermanek PJ, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T (2003): The pathological assessment of mesorectal excision: Implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 18, 335-341
- Herzog U: *Das Rektumkarzinom: Diagnostik, Behandlung, Resultate*. Verlag Hans Huber, Bern 1994
- Hill GL, Rafique M (1998): Extrafascial excision of the rectum for rectal cancer. *Br J Surg* 85, 809-812
- Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B (2001): Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 88, 839-843
- Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T (2009): Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 24, 409-418
- Homayounfar K, Liersch T, Niessner M, Meller J, Lorf T, Becker H, Ghadimi BM (2010): Multimodal treatment options for bilobar colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 395, 633-641
- Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Beissbarth T, Lorf T, Niessner M, Sahlmann CO, Meller J, Becker H, Liersch T, Ghadimi BM (2012): Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal Dis* 27, 1359-1367
- Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M, Sahlmann CO, Meller J, Liersch T, Ghadimi BM (2013): Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 28, 1009-1017
- Homayounfar K, Bleckmann A, Helms HJ, Lordick F, Rüschoff J, Conradi LC, Sprenger T, Ghadimi M, Liersch T (2014): Discrepancies between medical oncologists and surgeons in assessment of resectability and indication for chemotherapy in patients with colorectal

- liver metastases. *Br J Surg* 101, 550-557
- Jakob C, Aust DE, Meyer W, Baretton GB, Schwabe W, Häusler P, Becker H, Liersch T (2004): Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase expression and histological tumour regression after 5-FU based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Pathol* 204, 562-568
- Jakob C, Liersch T, Meyer W, Baretton GB, Hausler P, Schwabe W, Becker H, Aust DE (2005): Immunohistochemical analysis of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase in rectal cancer (cUICC II/III): correlation with histopathologic tumor regression after 5-fluorouracil-based long-term neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 29, 1304-1309
- Jass JR (2007): Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am* 36, 927-946
- Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK (2004): Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 101, 3-27
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009): Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59, 225-249
- Jo P, Nietert M, Gusky L, Kitz J, Conradi LC, Müller-Dornieden A, Schüler P, Wolff HA, Rüschoff J, Ströbel P, Grade M, Liersch T, Beißbarth T, Ghadimi MB, Sax U, Gaedcke J (2016): Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer- Biobanking of Preoperative Tumor Biopsies. *Sci Rep* 6, 35589
- Junginger T, Hermanek P, Klimpfinger M (Hrsg.): *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes*. Springer, Berlin 2002
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH (Dutch Colorectal Cancer Group) (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345, 638-646
- Langer C, Liersch T, Süss M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, Füzesi L, Becker H (2003): Surgical cure for early rectal carcinoma and large adenoma: Transanal endoscopic microsurgery (using ultrasound or electrosurgery) compared to conventional local and radical resection *Int J Colorectal Dis* 18, 222-229
- Leibl S, Tsybrovsky O, Denk H (2003): How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 443, 133-138
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, Januar 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>, Zugriff am 16.01.2020
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.0, 2020, AWMF Registernummer: 081-004OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom>, Zugriff am 28.10.2020
- Lenth R (2019): Emmeans: Estimated Marginal Means, Aka Least-Squares Means. <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
- Li FY, Lai MD (2009): Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* 10, 219-229

- Liersch T, Langer C, Jakob C, Müller D, Ghadimi BM, Siemer A, Markus PM, Füzési I, Becker H (2003): Präoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ($\geq T3$ oder N+): Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma ($\geq T3$ or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?] *Chirurg* 74, 224-234
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005a): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. [Present treatment strategies for rectal carcinoma.] *Chirurg* 76, 309-334
- Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, Ghadimi BM, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID, Becker H, Goldenberg DM (2005b): Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with ^{131}I -labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: Five-year safety and efficacy results. *J Clin Oncol* 23, 6763-6770
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Rothe H, Hess CF, Becker H (2006a): Technik der mesorektalen Exzision beim Rektumkarzinom – immer noch ein aktuelles Thema? [Technique of mesorectal excision in rectal cancer – still a hot subject?] *Viszeralchirurgie* 41, 313-323
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Langer C, Becker H (2006b): Chirurgische und pathologische Qualitätssicherung beim Rektumkarzinom – eine besondere Herausforderung mit Einfluss auf die Therapie? [Surgical and pathological quality assurance in rectal cancer – a particular challenge with impact on therapy?] *Viszeralchirurgie* 41, 324-332
- Liersch T, Becker H, Langer C (2007a): Rektumkarzinom. Allgemein- und Viszeralchirurgie update 1, 41-72
- Liersch T, Rothe H, Rödel C, Ghadimi BM, Becker H, Langer C (2007b): Chirurgie des Rektumkarzinoms – Qualitätssicherung. [Surgery of rectal cancer. Quality management.] *Viszeralchirurgie* 42, 66-72
- Liersch T, Meller J, Bittrich M, Kulle B, Becker H, Goldenberg DM (2007c): Update of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with (^{131}I) -labetuzumab after salvage resection of colorectal liver metastases: comparison of outcome to a contemporaneous control group. *Ann Surg Oncol* 14, 2577-2590
- Liersch T, Gaedcke J, Grade M, Sprenger T, Conradi L, Becker H, Ghadimi BM (2010): Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. *Der Onkologe* 16, 779-788
- Lin C, Franceschi S, Clifford GM (2018): Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 18, 198-206
- Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW (1998): Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124, 612-617
- Lynch HT, Smyrk T (1996): Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): An updated review. *Cancer* 78, 1149-1167
- MERCURY Project (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study). (2002) Study Protocol (Study Coordinator I. Daniels, Pelican Centre, North Hampshire Hospital, Basingstoke, Hampshire/ UK, Informationen unter: www.pelicancancer.org/researchprojects)
- Martinez ME (2005): Primary prevention of colorectal cancer: Lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res* 166, 177-211

- Maslekar S, Abhiram S, MacDonald A, Gunn J, Monson JRT, Hartley JE (2007): Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 50, 168-175
- Michels B: Oxaliplatin in der perioperativen, multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms. Med. Diss. Göttingen 2021
- Midgley R, Kerr D (1999): Colorectal cancer. *Lancet* 353, 391-399
- Muto T, Bussey HJ, Morson BC (1975): The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36, 2251-2270
- Nagtegaal ID, van Krieken JHJM (2007): The multidisciplinary treatment of rectal cancer: Pathology. *Ann Oncol* 18, 122-126
- Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM (2002a): Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26, 350-357
- Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM (2002b): Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20, 1729-1734
- Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P (2017): Tumor deposits in colorectal cancer: Improving the value of modern staging-A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 35, 1119-1127
- Niessner MW: Wiederholte Anti-CEA-Radioimmuntherapie mit 131I-Labetuzumab nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen – Ergebnisse einer monozentrischen Phase I/II-Studie. Med. Diss. Göttingen 2018
- Nimptsch U, Mansky T (2017): Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: Observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open* 7, e016184
- Pahlman L, Glimelius B (1984): Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 150, 331-335
- Panis Y, Maggiori L, Caranhac G, Bretagnol F, Vicaut E (2011): Mortality after colorectal cancer surgery: A French survey of more than 84.000 patients. *Ann Surg* 254, 738-743, discussion 743-744
- Park JS, Sakai Y, Simon NSM, Law WL, Kim HR, Oh JH, Shan HCY, Kwak SG, Choi GS (2016): Long-term survival and local relapse following surgery without radiotherapy for locally advanced upper rectal cancer: An international multi-institutional study. *Medicine (Baltimore)* 95, e2990
- Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser E-D, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, Holm T, Harris CC, Link K-H, Kornmann M (2018): Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci* 19, 2577
- Paschke S, Hebart H, Goeb R, Staib L, Fleck U, Henne-Bruns D, et al. (2019): Adjuvant Chemotherapy of Locally Advanced Colon Cancer: Final Results of a Randomized Trial Comparing 5-Fluorouracil and Folinic Acid with Folfiri. *Visc Med* 35, 124-132
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW et al. (2007): The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 246, 693-701

- Petrides PE: Tumorgewebe. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 5. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg 1997, 1088-1113
- Petrelli F, Trevisan F, Cabbidu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, Ghidini M, Turati L (2020): Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg* 271, 440-448
- Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984): Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 71, 12-16
- Porter GA, Saskolne CL, et al (1998): Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 227, 157-167
- Prentice RL (1989): Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8, 431-440
- Punt CJA, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A, Douillard JY (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99, 998-1003
- Quack H: 5-Fluorouracil-Spiegelbestimmung unter neoadjuvanter Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom: Analyse der pharmakologischen Variabilität von 5-Fluorouracil mittels Nanopartikelimmunoassays. Med. Diss. Göttingen 2015
- Quirke P, Dixon MF (1988): The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 3, 127-131
- Quirke P, Durdey P, Dixon M, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 2, 996-999
- R Core Team (2018): R - A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org>
- Raida M, Schwabe W, Häusler P, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, Behnke D, Höffken K (2001): Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res* 7, 2832-2839
- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F (1999): Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 42, 143-154
- Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Sun Myint A, Rooney PS, Sunerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. (2016): Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *17*, 174-183
- Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. 12. Auflage; Robert Koch-Institut, Berlin 2019
- Rödel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R (2000): Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43, 312-319

- Rödel C, Grabenbauer G, Papadopoulos T, Hohenberger w, Schmoll HJ, Sauer R (2003): Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 21, 3098-3104
- Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese Th, Hipp M, Fürst A, Schwella N, Bieker M, Hellmich G, Ewald H, Haier J, Lordick F, Flentje M, Sülberg H, Hohenberger W, Sauer R (2007): Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 25,110-117
- Rödel C, Arnold D, Hipp M, Liersch T, Dellas K, Iesalnieks I, Hermann RM, Lordick F, Hinke A, Hohenberger W, Sauer R (2008): Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70, 1081-1086
- Rödel C, Knoefel WT, Schlitt HJ, Staib L, Hohler T (2009): [Neoadjuvant and surgical treatment for rectal cancer]. *Onkologie* 32, 17-20
- Rödel C, Arnold D, Becker H, Fietkau R, Ghadimi M, Graeven, Hess C, Hofheinz R, Hohenberger W, Post St, Raab R, Sauer R, Wenz, Liersch T (2010): Induction chemotherapy before chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer: Is it time for a randomized phase III trial? *Strahlenther Onkol* 186, 658-664
- Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR et al. (2012): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 679-687
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16, 979-989
- Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, Weiss C, Wirtz R, Balermipas P, Fokas E, Rödel C. (2015): Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 136, 278-288
- Rödel F, Martin D, Balermipas P, Wieland U, Winkelmann R, Riekmann T, Falk S, Rödel C, Fokas E (2019): Modulation of radiation sensitivity and antitumor immunity by viral pathogenic factors: Implications for radio-immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1871, 126-137
- Royston P, Parmar MKB (2013): Restricted mean survival time: An alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 13, 152
- Sahlmann CO, Homayounfar K, Niessner M, Dyczkowski J, Conradi LC, Bräulke F, Meller B, Beißbarth T, Ghadimi BM, Meller J, Goldenberg DM, Liersch T (2017): Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: Safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study. *Cancer* 123, 638-649
- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitser H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R (2001): Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol.* 177, 173-181

- 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, 406-415
- 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, for the German Rectal Cancer Study Group (2004): Preoperative compared with postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 351, 1731-1740
- 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, 1926-1933
- Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Günther B, Heiss MM, Huber FT, Lamerz R, Lau U, Lersch C, Roder JD, Sackmann M, Sander R, Stieber P, Waldner H, Weber B, Wiebecke B, Zoller WG: Kolonkarzinome. In: Heiss MM (Hrsg.): *Manual Gastrointestinale Tumoren*, 6. Auflage, Zuckschwerdt Verlag, München 2001, 215-243
- Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C, Zellmann K: Kolonkarzinom. In: Sendler A (Hrsg.): *Manual – Gastrointestinale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 7. Auflage. Zuckschwerdt Verlag, München 2006, 117-160
- Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. *J Clin Pathol* 68, 458-464
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühnbacher T, et al. (2005): S3-Leitlinienkonferenz „kolorektales Karzinom“ 2004. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 130, 5-53
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M et al. (2008): S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 46, 799-840
- Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne JF, Janssens J, Brenner B, Schmidt P, Reinel H et al. (2018): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6. *J Clin Oncol* 36, 3500
- Schmoll H-J, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, Janssens J, Brenner B, Reinel H, Hollerbach S, Caca K, Fauth F, Hannig CV, Zalberg J, Tebbutt N, Mauer ME, Marreaud S, Lutz MP, Haustermans K (2021): Pre- and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 39, 17-29
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al (2009): Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter randomised trial. *Lancet* 373, 811-820
- Shah N, Hamilton M (2013): Clinical review: Can we predict which patients are at risk of complications following surgery? *Crit Care* 17, 226
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS et al. (2013): Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 369, 1106-1114

- Sobin LH, Fleming ID (1997) TNM classification of malignant tumors, fifth edition. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 80, 1803-1804
- Sprenger T: Prognostische Bedeutung von Tumorresponsparametern beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Med. Diss. Göttingen 2009
- Sprenger T, Rothe H, Homayounfar K, Beissbarth T, Ghadimi BM, Becker H, Liersch T (2010): Preoperative chemoradiotherapy does not necessarily reduce lymph node retrieval in rectal cancer specimens--results from a prospective evaluation with extensive pathological work-up. *J Gastrointest Surg* 14, 96-103
- Sprenger T, Rothe H, Becker H, Beissbarth T, Homayounfar K, Gauss K, Kitz J, Wolff H, Scheel AH, Ghadimi M, Rödel C, Conradi LC, Liersch T (2013): Lymph node metastases in rectal cancer after preoperative radiochemotherapy: impact of intramesorectal distribution and residual micrometastatic involvement. *Am J Surg Pathol* 37, 1283-1289
- Sprenger T, Rothe H, Beissbarth T, Conradi L-C, Kauffels A, Homayounfar K, Behnes CL, Rödel C, Liersch T, Ghadimi M (2016a): Lymphknotenmetastasen beim ypT1/2-Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Die Achillesferse organerhaltender Operationsverfahren? *Chirurg* 87, 593-601
- Sprenger T, Rothe H, Conradi LC, Beissbarth T, Kauffels A, Kitz J, Homayounfar K, Wolff H, Ströbel P, Ghadimi M, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch T (2016b): Stage-dependent frequency of lymph node metastases in patients with rectal carcinoma after preoperative chemoradiation: Results from the CAO/ARO/AIO-94 trial and from a comparative prospective evaluation with extensive pathological workup. *Dis Colon Rectum* 59, 377-385
- Sprenger T, Beißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Liersch T et al (2018): Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. *Br J Surg* 105, 1510-1518
- Sprenger T, Beißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Hohenberger W, Staib L, Raab H-R, Rödel C, Ghadimi M (2020): The long-term influence of hospital and surgeon volume on local control and survival in the randomized German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. *Surg Oncol* 35, 200-205
- Stelzner F (1998): Surgery of rectal carcinoma: 1997 status assessment 128, 915
- Sterk P: Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P (Hrsg.): *Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Urban & Fischer, München, Jena 2003, 51-92
- Sterk P, Kasperk R, Opitz T, Schubert F, Klein P (2000): Vascular organization in the mesorectum: Angiography of rectal resection specimens. *Int J Colorectal Dis* 15, 225-228
- Swedish Rectal Cancer Trial (1997): Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med*. 336, 980-987
- Syk E, Torkzad MR, Blomquist L, Ljungqvist O, Glimelius B (2006): Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 93, 113-119 (Authors' reply: *Br J Surg* 93, 506-507)
- Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007): Surrogate endpoints for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25, 4562-4568
- Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010): The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int* 107, 760-766

- Therneau TM, Grambsch PM (Hrsg.): Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer-Verlag, New York 2000
- Therneau TM (2015): A Package for Survival Analysis in S. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
- Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R (2016): Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 1813-1819
- van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJH, IWWD Consortium (2018): Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *Lancet* 391, 2537-2545
- van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Roodvoets AGH, Bahadoer RR, Fokstuen T, et al. (2020): Erratum to „Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial“. [*Radiother. Oncol.* 147 (2020) 75-83]. *Radiother Oncol* 147, e1
- van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, van Lenthe H, Abreu RA de, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH (2000): Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: Identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 6, 4705-4712
- Vorwerk H, Liersch T, Rothe H, Ghadimi M, Christiansen H, Hess CF, Hermann RM (2009): Gold markers for tumor localization and target volume delineation in radiotherapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 185, 127-133
- Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark JF, Myrvold HE, Soreide O (für die Norwegian Rectal Cancer Group/ University Hospital Trondheim) (2002): A national strategic change in treatment policy for rectal cancer – implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 45, 8857-8662
- Wiesing U, Parsa-Parsi RW (2009): Deklaration von Helsinki: Neuste Revision. *Deutsches Ärzteblatt* 106, 503-506
- Wittekind C (Hrsg.): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2017
- Wittekind C, Tannapfel A (2003): Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy: An inventory. *Pathologe* 24, 61-65
- Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage; Wiley-Blackwell, Weinheim 2010
- Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002): TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94, 2511-2516
- Wittekind C, Bootz F, Meyer HJ: Tumoren des Verdauungstraktes, In: Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage, Springer Berlin, Heidelberg 2003, 53-88
- Wong J, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS (1999): Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 17, 2896-2900
- Zasadil LM, Britigan EM, Weaver BA (2013): 2n or not 2n: Aneuploidy, polyploidy and chromosomal instability in primary and tumor cells. *Semin Cell Dev Biol* 24, 370-379

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival analysis – Part 15 of a series on evaluation of scientific publications. [Überlebenszeitanalyse – Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.] Dtsch Arztebl Int 108, 163-169

Danksagung

Mein größter und herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch. Er hat das Promotionsprojekt konzipiert und über die lange Zeit der Datenerhebung durch seine stetige, nachhaltig motivierende Art und seine zahlreichen, z. T. detaillierten Anregungen sehr unterstützt. Durch seine stets konstruktive Kritik und wohlwollende, persönliche Betreuung konnte die Dissertation abgeschlossen werden. Ich bin ihm für das über Jahre hinweg in mich gesetzte Vertrauen dankbar.

Ebenso danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Becker (*in memoriam*; ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie) und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG) für die Möglichkeit, in ihrer Institution unsere Patienten in den genannten Studien behandelt, wissenschaftlich begleitet und diese Dissertation abgeschlossen haben zu können.

Herrn Dr. rer. nat. Andreas Leha (Leiter der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der UMG) bin ich dankbar für die umfassende Beratung und Betreuung bei den statistischen Analysen.

Sehr herzlich bedanke ich mich beim Team des Chirurgischen Studiensekretariats mit Frau Elke Stauffer (*in memoriam*), Frau Susanne Klie, Frau Larissa Geier und Frau Birgit Jünemann für ihr großes Engagement in der Patientenbetreuung, Datenerhebung und Asservation von Gewebeproben.

Mein besonderer Dank geht an Frau Johanna Kreutzer, MA, für die Koordination der klinischen Studien und ihre Unterstützung.

