Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

(Univ.-Prof. Dr. med. M. Ghadimi)

der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

Staging-Prozeduren (MRT, CT und rES) beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL) erste Ergebnisse aus der GAST-05-Phase-IIb-Studie

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
Anastasia Saskia Scheuring
aus
La Jolla, USA

Göttingen 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. T. Liersch
Ko-Betreuer/in: PD Dr. med F. Braulke

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Referent/in: PD Dr. med. C.- O. Sahlmann Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 01.06.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit den	n Titel "Staging-Prozeduren (rES, CT und
MRT) beim lokal fortgeschrittenen Adenoka	rzinom des oberen Rektums (≥ 12 cm ab
ACL) – erste Ergebnisse aus der GAST-05-F	Phase-IIb-Studie" eigenständig angefertigt
und keine anderen als die von mir angegebe	enen Quellen und Hilfsmittel verwendet
zu haben.	
München, den	
	(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildu	ıngsverzeichnis	III
Tabelle	nverzeichnis	V
Abkürzı	ungsverzeichnis	VIII
1	Einleitung	1
1.1	Kolorektale Karzinome – Inzidenz und Mortalität 2005	2
1.2	Anmerkungen zur Pathogenese kolorektaler Karzinome	4
1.3	TNM-/UICC-Klassifikation	6
1.4	Kolorektale Karzinome (KRK) – anatomische Aspekte	8
1.5	Prätherapeutisches Staging nach S3-Leitlinie (2004)	17
1.6	GAST-05-Phase-IIb-Studie – klinischer Hintergrund	18
1.7	Zielsetzung und Fragestellung	20
2	Patienten, Material und Methoden	21
2.1	Rekrutierung, Randomisation und Teilprojekte (1 - 3)	21
2.2	Diagnostische Verfahren	22
2.3	Projekteil-3: Second read der Staging-MRT (MRT 2nd read)	26
2.4	Intraoperatives Staging	32
2.5	Postoperatives Staging	33
2.6	Datenerhebung und statistische Vorgehensweise	36
3	Ergebnisse	40
3.1	Projektteil-1: Diagnostik, Tumortyp und Grading	41
3.2	Tumorlokalisation und -ausdehnung	41
3.3	CEA-Werte	42
3.4	Tumorstatus (per rES, CT und MRT)	43
3.5	Nodalstatus (per rES, CT und MRT)	46
3.6	OP-Verfahren	47
3.7	Postoperative, histopathologische Befunde	48
3.8	Stratifikationsmerkmale und DFS	51
3.9	Projektteil-2: Kohortenanalysen (Zentrum 1)	53
3.10	Rezidive und Überlebensparameter	70

3.11	Multiparametrische Analysen - Potentielle Prognosefaktoren	75
3.12	Univariable Modelle für das RFS	77
3.13	Multivariable Modelle für das RFS	81
3.14	Projektteil-3: MRT ^{2nd read}	82
4	Diskussion	88
4.1	MRT-Staging – Stellenwert in klinischen Studien	88
4.2	Anmerkungen zur Studienpopulation	89
4.3	Klinisches vs. postoperatives Staging - Risikogruppen	91
4.4	Projektteil-3: Relevanz anatomisch-chirurgischer Parameter	95
4.5	Ausblick	104
4.6	MRT	105
4.7	Zuordung der Tumorlokalisation - Konsens	106
4.8	Eigene Schlussfolgerungen	107
5	Zusammenfassung	108
6	Summary	110
7	Anhang	112
7.1	Anmerkungen zur GAST-05-Phase-IIb-Studie	112
8	Literaturverzeichnis	121

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der Rektosigmoid- und Rektumkarzinome in Deutschland	2
Abbildung 2: Karzinome des Rektosigmoids und Rektums in Deutschland (2014)	3
Abbildung 3: Histopathologische und genetische Alterationen in der KRK-Karzinogenese	6
Abbildung 4: Arterielle Versorgung des Kolons, Rektosigmoids und Rektums	9
Abbildung 5: Schematischer Sagittalschnitt durch das kleine Becken	11
Abbildung 6: Gefäßversorgung des rektosigmoidalen Übergangs	14
Abbildung 7: Pelvines Resektionsausmaß TME vs. PME und Grenzmarkierungen	16
Abbildung 8: Fallbeispiel eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in der MRT	17
Abbildung 9: Schema der GAST-05-Phase-IIb-Studie und des Promotionsprojekts	19
Abbildung 10: Projektteile-1 bis -3 mit Fallzahlen	22
Abbildung 11: Fallbeispiel für mrEMVI-Positivität	28
Abbildung 12: Sigmoid take-off und Seagull-Zeichen in der MRT	30
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Messungen beim MRT ^{2nd read}	31
Abbildung 14: Seagull-Zeichen und Sigmoid take-off am TME-Präparat	
Abbildung 15: Rektumkarzinom im Bereich der peritonealen Umschlagsfalte	34
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Serum-CEA-Spiegel pro Therapiearm	43
Abbildung 17: DFS nach Stratifikationsmerkmalen aus dem Staging	52
Abbildung 18: Intramurale Tumorausdehnung (pT-Status) in transversaler Ebene	59
Abbildung 19: RFS und CSS der Patienten aus Studienzentrum 1 nach UICC-Stadien	71
Abbildung 20: RFS der Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT)	73
Abbildung 21: CSS aller Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT)	74
Abbildung 22: RFS und CSS in Korrelation zum pL-/V-/Pn-Status (Zentrum 1)	75
Abbildung 23: Darstellung Modellkoeffizienten (HR) aus den multivariablen Modellen	82
Abbildung 24: RFS nach mrEMVI-Status (n = 35, Zentrum 1)	86
Abbildung 25: "Taillierung" im rektosigmoidalen Übergang (RSJ)	102
Abbildung 26: Methode zur Bestimmung der mesorektalen Fläche am RSJ	103
Abbildungen im Anhang	
Abbildung A 1: GAST-05-Phase-IIb-Studienschema	112
Abbildung A 2: CRF (Randomisationsanfrage I)	116

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A 3: CRF (Randomisationsanfrage II)	117
Abbildung A 4: CRF (Vitalparameter/ Tumoranamnese und -diagnostik)	118
Abbildung A 5: CRF (Labor Hämatologie/klinische Chemie)	119
Abbildung A 6: CRF (Follow-Up)	120

Sämtliche Abbildungen, die in der vorliegenden Dissertation verwendet und in den Abbildungslegenden nicht anders gekennzeichnet wurden, sind eigenständig und allein für die Dissertation erstellt worden. Die genutzten exemplarischen Fotografien sind freundlicherweise durch Herrn Prof. Dr. T. Liersch (CALL, UMG) und Herrn PD Dr. A. Seif (Radiologie, UMG) zur Verfügung gestellt worden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: KRK – Einteilung nach der TNM-/UICC-Klassifikation	7
Tabelle 2: UICC-/TNM-(Sub-)Stadien und Überleben bei KRK	8
Tabelle 3: Metrische und anatomische Landmarken zur Definition in Studien	12
Tabelle 4: Prätherapeutisches Staging nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom	18
Tabelle 5: Beurteilung des Tumor- und Nodalstatus in der Endosonographie (rES)	24
Tabelle 6: MRT-Standardprotokoll aus dem Studienzentrum 1	26
Tabelle 7: Beurteilung des Tumor- und Nodalstatus in der MRT	26
Tabelle 8: MRT-basierte Einteilung der extramuralen Gefäßinfiltration (EMVI)	29
Tabelle 9: Intraoperative Staging-Maßnahmen	32
Tabelle 10: Basisschritte der onkologischen Rektumresektion	33
Tabelle 11: Standardisierte Resektataufarbeitung	33
Tabelle 12: Histopathologische Basisdokumentation	34
Tabelle 13: Chirurgische Vorgehensweise bei LK-Präparation	35
Tabelle 14: Prinzip der eingesetzten Vierfeldertafel	36
Tabelle 15: Basisdaten der Studienteilnehmer in der GAST-05-Phase-IIb-Studie	40
Tabelle 16: Histopathologischer Befund der diagnostischen Tumorbiopsie	41
Tabelle 17: Lokalisation des aboralen Tumorrandes zur Anokutanlinie (in cm)	42
Tabelle 18: Transversale Tumorausdehnung und Tumorlokalisation	42
Tabelle 19: Tumormarker CEA beim Staging	43
Tabelle 20: rES-bestimmte Tumorstatus (uT-Status)	44
Tabelle 21: CT-bestimmter Tumorstatus (ctT-Status)	45
Tabelle 22: MRT-bestimmter Tumorstatus (mrT-Status)	45
Tabelle 23: Klinischer Tumorstatus (cT-Status) nach den rES-, CT- und MRT-Befunden	45
Tabelle 24: rES-bestimmter Nodalstatus (uN-Status)	46
Tabelle 25: CT-bestimmter Nodalstatus (ctN-Status)	46
Tabelle 26: MRT-bestimmter Nodalstatus (mrN-Status)	47
Tabelle 27: Klinischer Nodalstatus (cN-Status)	47
Tabelle 28: Chirurgisches Vorgehen (TME vs. PME)	48
Tabelle 29: Postoperatives histopathologisches Grading des Rektumkarzinoms	48
Tabelle 30: Klinischer (cT-) vs. histopathologischer (pT-) Tumorstatus	49
Tabelle 31: Gruppierter klinischer (cT) vs. pathologischer (pT) Tumorstatus (≥ T3 vs. ≤ T2	2) 49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 32: Klinischer (cN) vs. histopathologischer (pN) Nodalstatus	50
Tabelle 33: Gruppierter klinischer (cN) vs. histopathologischer Nodalstatus (pN)	50
Tabelle 34: Klinische (cUICC) vs. postoperativ ermittelte (pUICC) Tumorstadien	51
Tabelle 35: Gruppierter ≥ cUICC-II-Status im Vergleich zum < cUICC-II-Status	51
Tabelle 36: Patienten- und Tumorcharakteristika von Zentrum 1	54
Tabelle 37: OP-Verfahren, OP-Qualität, Residual- und CRM-Status (Zentrum 1)	55
Tabelle 38: Messwerte der Tumorresektate incl. LK-Status	56
Tabelle 39: Postoperativer Tumor-, Nodalstatus und UICC-Stadium (Zentrum 1)	57
Tabelle 40: Tumorlokalisation in der Transversalebene bezogen auf den pT-Status	58
Tabelle 41: Kohortenspezifische Tumorlage in der transversalen Ebene	59
Tabelle 42: Kohortenspezifische Tumorausdehnung in der transversalen Ebene	60
Tabelle 43: uT-Status vs. pT-Status (Kohorte A, Zentrum 1)	60
Tabelle 44: Gruppierter uT- vs. pT- Status (≥ T3 vs. ≤ T2)	61
Tabelle 45: Gruppierter uN- vs. pN-Status	61
Tabelle 46: Endosonographische (uUICC) vs. histopathologische (pUICC) Tumorstadie	n62
Tabelle 47: Gruppierte uUICC- vs. pUICC- Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)	62
Tabelle 48: Endosonographischer (uT) vs. histopathologischer (pT) Tumorstatus	62
Tabelle 49: Gruppierter uT- vs. pT-Status	63
Tabelle 50: Gruppierter uN- vs. pN-Status	63
Tabelle 51: Endosonographische (u) vs. histopathologische (p) UICC-Stadien	64
Tabelle 52: Gruppierte uUICC- vs. pUICC-Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)	64
Tabelle 53: mrT-Status vs. pT-Status (Kohorte A)	65
Tabelle 54: Gruppierte mrT- vs. pT-Status (≥ T3 vs. ≤ T2)	65
Tabelle 55: Präoperativer mrT-Status vs. postoperativer pT-Status mit Subkategorien	65
Tabelle 56: mrN-Status vs. pN-Status	66
Tabelle 57: mrUICC-Stadien im Vergleich zu den pUICC-Tumorstadien	67
Tabelle 58: Gruppierte mrUICC- und pUICC-Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)	67
Tabelle 59: mrCRM-Status und postoperativer pCRM-Status	67
Tabelle 60: CRM proximal der peritonealen Umschlagfalte	69
Tabelle 61: Rezidive und Sterblichkeit (Zentrum 1)	70
Tabelle 62: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV	72
Tabelle 63: Kohorten-spezifisches RFS in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV	73
Tabelle 64: Potentielle Finflussfaktoren auf das RFS (Kohorte A vs. Kohorte B)	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 65: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Kohorte A)	78
Tabelle 66: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Kohorte B)	79
Tabelle 67: Likelihood-Ratio-Tests in den Cox-Regressionsmodellen für das RFS (A)	80
Tabelle 68: Likelihood-Ratio-Test in den Cox-Regressionsmodellen für das RFS (B)	80
Tabelle 69: HR aus dem multivariabel Cox-Regressionsmodell für RFS (Kohorte A)	81
Tabelle 70: (HR) aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für RFS (Kohorte B) .	81
Tabelle 71: Patienten- und tumorspezifischer Parameter (per Gender) im MRT ^{2nd-read}	83
Tabelle 72: mrT-Status aus dem MRT ^{1rst read} und MRT ^{2nd read} vs. pT-Status	84
Tabelle 73: Gruppierter mrT-Status (MRT ^{1rst read} und MRT ^{2nd read}) vs. pT-Status	85
Tabelle 74: EMVI-Status aus MRT ^{2nd read} vs. pL-/V-/Pn-Status	85
Tabelle 75: mrEMVI-Status aus MR ^{2nd read} und pL-/V-/Pn-Status vs. pUICC-Stadien	86
Tabelle 76: Accuracy der MRT / rES bei potentiellen Prognoseparametern (Kohorte A).	93
Tabelle 77: Qualitativer Vergleich von MRT vs. rES beim Staging	95
Tabelle 78: Delphi-Consensus - klinisch genutzte Definitionen des Rektums	107

Abkürzungsverzeichnis

adCTX adjuvante Chemotherapie

ARR anteriore Rektumresektion

APR abdomino-perineale Rektumresektion

APE abdomino-perineale Rektumexstirpation

BMI body **m**ass **i**ndex, Körpermaßeinheit

c clinical, klinisch

CALL Kinik für Allemein-, Viszeral- und Kinderchiurgie

CME complete mesocolic excision, komplette mesokolische Exzision

CRF case reporting form

CRM circumferential resection margin, zirkumferentieller Resektionsrand

CRT Chemo-/Radiotherapie

CSS cancer-specific suvival, krebsspezifisches Überleben

CT Computertomographie

CTx Chemotherapie

DFG deutsche Forschungsgemeinschaft

DFS disease-free survival, krankheitsfreies Überleben

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, östliche kooperative

onkologische Gruppe

EMVI extramural vascular invasion, extramurale vaskuläre Infiltration

Esmo European Society of Medical Oncology, Europäische Gesellschaft für

Medizinische Onkologie

FAP familiäre adenomatöse Poliposis

18-FDG F-18 **D**esoxy**g**lukose

FOLFIRI Folinsäure, Fluoruracil (5-FU), Irinotecan

FOLFOX Folinsäure, Fluoruracil (5-FU), Oxaliplatin

FoV field of view

5–FU 5–Fluorouracil

G grading, Differenzierung von Karzinomzellen

G-BA gemeinsamer Bundesausschuss

GRCSG German Rectal Cancer Study Group, dt. Rektumkarzinom-Studien-

gruppe

Gy Gray, Einheit der Energiedosis

HNPCC- hereditary nonpolyposis colorectal cancer, herditäre nicht-Polyposis-

Syndrom assoziertes kolorektales Karzinom

KM KontrastmittelK-M Kaplan-Meyer

KOF Körperoberfläche

KRK Kolorektale Karzinome

L Lymphgefäße

LARC locally advanced rectal carcinoma, lokal fortgeschrittenes Rektumkar-

zinom in den Tumorstadien UICC-II und -III

Lk Lymphknoten

LKM Lymphknotenmetastase

LKP Leiter der klinischen Prüfung

LMP Lamina muscularis propria

LR Lokalrezidiv
M Metastasen

MMT multimodal Therapie

MRT Magnet-Resonanz-Tomographie

Mr-vTRG MRI-vessel-tumor regression grade, MRT-Tumorregressionsskala für

Gefäße

MSI Mikrosatelliteninstabilität

Nodalstatus, Lymphknoten-(LK-)status

NCT National Cancer Trial, DRKS: Deutsches Register Klinische Studien

NR not reached, nicht erreicht

NTU nicht tumorbedingt

OP Operation

OS overall survival, Gesamtüberleben

OX Oxaliplatin

p athologisch, steht für (histo-) pathologische Beurteilung

Pat. Patient(en)

pCR (histo-) pathologisch bestätigte complete remission, komplette Remis-

sion

PME partial mesorectal excision, partielle mesorektale Exzision

pT (histo-) **p**athologischer **T**-Status (**T** = **T**umorgröße / -infiltrationstiefe)

R (histo-) pathologisch bestimmter Residualstatus

RCT Radiochemotherapie

rES rektale Endosonographie

REMARC- Reporting Recommendations for Tumormarker Prognostic Studies, Kri-

Kriterien terien zur Empfehlung für Tumormarker

RFS relapse-free survival, Rezidiv-freies Überleben

rMW restriktiver Mittelwert (auch: restricted mean survival time (RMST), be-

schränkte erwartete mittlere Überlebenszeit)

RSJ rectosigmoidal junction, rektosigmoidale Übergangszone

RT Radiotherapie
SD stable disease

SGCRC Study Group Colo-Rectal Carcinoma, Studiengruppe Kolorektales Kar-

zinom

SSL Steinschnittlage

T Tumor, Tumorgröße/Tumorinfiltrationstiefe

TARR tiefe anteriore Rektumresektion

TE time of echo, Echozeit

TME total mesorectal excision, totale mesorektale Exzision

TNM Klassifikationssystem maligner Tumore: **T** = Tumor, Tumorgröße/Tumo-

rinfiltrationstiefe, N = Nodalstatus, M = Metastasen

TNT totale **n**eoadjuvante **T**herapie

TPPU tiefster Punkt der peritonealen Umschlagsfalte

TR time of repetition, Wiederholungszeit

TRG *tumor regression grading*, Tumorregressionsgrad

TTF *time to treatment failure*, Zeit bis zum Therapieversagen (Rezidiv)

UMG Universitätsmedizin Göttingen

USA *United States of America*, Vereinigte Staaten von Amerika

1 Einleitung

Im vorliegenden Promotionsprojekt werden die Ergebnisse der rektalen Endosonographie (rES), der kontrastmittelgestützten Computertomographie (CT) und der pelvinen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) während der Ausbreitungsdiagnostik fortgeschrittener Adenokarzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm ab Anocutanlinie (ACL)) dargestellt. Dazu wurden Teilnehmer der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützten multizentrischen, prospektiv randomisierten GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr. ISRCTN35198481) ausgewertet.

Die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker (*in memoriam*), Prof. Dr. med. T. Liersch (LKP)) prüfte die Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome der klinischen (c) Stadien cUICC-II/-III (cT3 / cT4 N0 oder cN+) im oberen Rektum mittels einer qualitätsgesicherten totalen (TME) vs. partiellen mesorektalen Exzision (PME). Postoperativ wurden die Studienteilnehmer einer additiven Chemotherapie (adCTx) zugeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie, an der zwischen 2007 und 2013 in Deutschland 54 Zentren teilnahmen, war das krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörte u. a. die Prüfung der *Accuracy* der im klinischen Alltag eingesetzten Stagingverfahren (rES, CT und MRT) anhand des durch den Pathologen ermittelten Tumorstatus nach der TNM-/UICC-Klassifikation.

Zur Durchführung der GAST-05-Phase-IIb-Studie und des vorliegenden Projektes haben Kooperationen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), 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) an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) bestanden.

Im gesamten Text erfolgen alle Angaben, die sich auf Patient*innen beziehen, genderneutral.

1.1 Kolorektale Karzinome – Inzidenz und Mortalität 2005

Im Jahr 2005, dem Jahr der Konzeption und Antragstellung der prospektiv randomultizentrischen GAST-05-Phase-Ilb-Studie (Studien-Nr.: ISRCTN misierten 35198481), stellten bösartige Erkrankungen des Kolons, des Rektosigmoids, des Rektums und des Anus als Gruppe der "kolorektalen Karzinome" (KRK) die dritthäufigste Malignomerkrankung des Mannes (nach Prostata- und Lungenkrebs) und der Frau (nach Brust- und Lungenkrebs) in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) dar (Jemal et al. 2004). In Deutschland waren KRK die zweithäufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache (Husmann et al. 2010). Die weltweite Inzidenz an KRK betrug über eine Millionen Neuerkrankungen pro Jahr; in Deutschland lag sie bei 61.000 neuen Krankheitsfällen (Husmann et al. 2010). Die Prävalenz innerhalb der Bevölkerung wurde mit 15% angegeben (Truninger und Sendi 2005). Bei Erstdiagnose waren 29% der KRK im Rektum und ca. 7% im Rektosigmoid lokalisiert (Kasparek und Jauch 2013). Die Sterberate (Mortalität) für KRK-Patienten betrug 27.486 Fälle im Jahr 2004 (Zentrum für Krebsregisterdaten, RKI 2020). In den nachfolgenden Jahren 2005 bis 2013 stagnierte die Inzidenz (Abbildung 1). Der Anteil an Karzinomen des Rektosigmoids (ICD-10: C19) nahm leicht ab; wohingegen die Inzidenz für Rektumkarzinome (ICD-10: C20) annähernd gleichblieb.

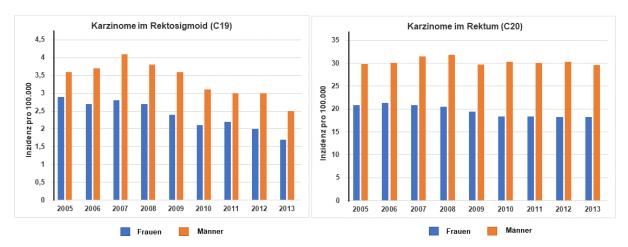


Abbildung 1: Inzidenz der Rektosigmoid- und Rektumkarzinome in Deutschland

Darstellung der Inzidenz von Karzinomen im Rektosigmoid (C19) und Rektum (C20) nach der International Classification of Diseases (ICD-10) (Parkin et al. 2005; Steliarova-Foucher et al. 2015; Bray et al. 2018; Graubner et al. 2019). Y-Achse: Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner; X-Achse: Erhebungsjahre 2005 bis 2013; blau: Frauen; orange: Männer; eigene Abbildung nach Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts Berlin.

Besorgniserregend war der sich ab 2002 abzeichnende weltweite Anstieg an Neuerkrankungen bei den < 50-Jährigen (de Voer et al. 2020; Siegel et al. 2020). Retrospektive Analysen aus den USA hatten gezeigt, dass zwar die Inzidenz von Rektumkarzinomen zwischen 1980 bis 2016 abgesunken war. Der Anteil neu erkrankter, junger Patienten (< 50. Lebensjahr) war jedoch von 27,6% auf 39,6% angestiegen. Allein in dieser Altersgruppe betrug die jährliche Zunahme der Inzidenz 2,3% (de Voer et al. 2020; Siegel et al. 2020).

Eine derartige Entwicklung hat nicht nur für die berufstätigen Patienten und ihre Familien enorme soziale und ökonomische Folgen, sondern auch für das Gesundheitssystem (Luengo-Fernandez et al. 2013; Brenner et al. 2014a; Brenner et al. 2014b; Brenner et al. 2016). Aktuelle Hochrechnungen aus den USA geben an, dass im Jahr 2019 78.500 Männer und 67.100 Frauen an KRK erkrankten. Dies entspricht einem Inzidenzanstieg von 3,8% im Vergleich zum Vorjahr (Siegel et al. 2018; Loomans-Kropp und Umar 2019; Siegel et al. 2019).

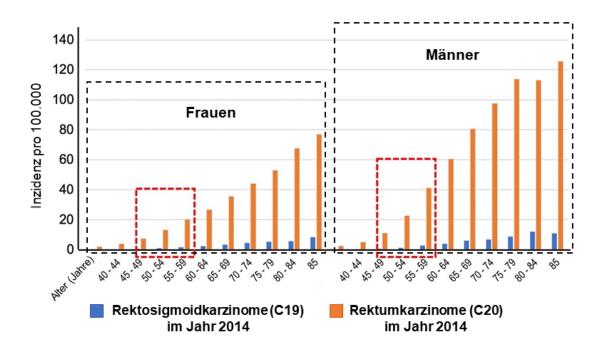


Abbildung 2: Karzinome des Rektosigmoids und Rektums in Deutschland (2014)

Altersgruppen- und genderbezogene Inzidenz von Karzinomen des Rektosigmoids (ICD-10: C19) und des Rektums (ICD-10: C20) im Jahr 2014, dem Rekrutierungsende der GAST-05-Phase-Ilb-Studie. Y-Achse: Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner; X-Achse: Altersgruppen von 35 bis 85 Jahren; blau: Rektosigmoid; orange: Rektum. Eigene Darstellung nach Abfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts Berlin (RKI 2020).

Die in Abbildung 2 dargestellte altersgruppen- und genderspezifische Inzidenz von Adenokarzinomen des Rektosigmoids und Rektums verdeutlicht, dass auch in Deutschland ein relevanter Anteil an Patienten unter dem 60. Lebensjahr an KRK erkrankt. In Anbetracht dieser Zunahme der Inzidenzrate bei < 60-Jährigen haben die seit > 25 Jahren bestehenden, staatlich geförderten Maßnahmen zur Prävention und Früherkennung von KRK weiterhin einen hohen Stellenwert. Mittlerweile umfassen sie den Test auf okkulten peranalen Blutabgang und die komplette Koloskopie bei Männern ≥ 50. Lebensjahr und bei Frauen ≥ 55. Lebensjahr (G-BA 2018). Zudem haben epidemiologische, molekularbiologische und systematisierte klinische Datenerhebungen bei KRK-Patienten, insbesondere bei Patienten mit Karzinomen im Rektosigmoid oder Rektum, für die Planung innovativer Therapiestudien an Bedeutung gewonnen. Bereits heute stellt die Einbeziehung prätherapeutischer sowie während der Behandlung erhobener Daten, insbesondere aus der radiologischen Bildgebung (digitale Imagingergebnisse), eine enorme interdisziplinäre Herausforderung im Umgang mit großen (Bild-)Datenmengen dar (Caliebe et al. 2019). Deren Analysen und die Entwicklung von klinischen Algorithmen unter Berücksichtigung von viszeralchirurgischen, gesundheits- und sozioökonomischen Aspekten wird zukünftig die Entwicklung und Durchführung komplexer Therapiestrategien bei KRK maßgeblich beeinflussen (Buhr et al. 2019).

1.2 Anmerkungen zur Pathogenese kolorektaler Karzinome

Die Gruppe der KRK ist tumorbiologisch sehr unterschiedlich. Ein Großteil der KRK entsteht auf dem Boden epithelialer Dysplasien infolge endogener und exogener Ursachen (Rawla et al. 2019). Im Gegensatz zum Dünndarm besteht beim Kolon und Rektum aufgrund eines geringen regenerativen Umsatzes der Darmschleimhautepithelien und der langen Verweildauer kanzerogener Noxen während der Darmpassage eine größere Vulnerabilität der Mukosa und Submukosa. Zudem erhöhen Risikofaktoren, wie z. B. eine fett- und fleischreiche, balaststoffarme Ernährung und Bewegungsmangel, das Malignomrisiko (Rawla et al. 2019).

In Abbildung 3 werden exemplarisch einige molekularbiologische Veränderungen aufgeführt, die für die Pathogenese sporadischer KRK verantwortlich sind. Diese

sporadischen KRK entwickeln sich nach der "Adenom-Karzinom-Sequenz-Hypothese" (Fearon und Vogelstein 1990) infolge von Mutationen aus Polypen (Adenomen) der Dickdarmmukosa zu einem unkontrolliert wachsenden, invasiven Tumor, d. h. zu einem Karzinom. Die zur Malignomentstehung notwendigen genetischen und chromosomalen Veränderungen werden durch Mutationen hervorgerufen, wie z. B. im K-ras-Onkogen (*kirsten rat sarcoma viral oncogene*) auf Chromosom 12, dem BRAF-Onkogen, den Tumorsuppressorgenen APC (*adenomatosis poliposis coli*), DCC (*deleted in colorectal carcinoma*) und dem Protein p53 (Tumorprotein: TP53). Sie sind zudem mit einer chromosomalen Instabilität (CIN) verbunden (Fearon und Vogelstein 1990; Hamilton et al. 2000; Jass 2007; Tannapfel et al. 2010).

Die "Adenom-Karzinom-Sequenz-Hypothese" wird für 65% der KRK verantwortlich gemacht, und es wird von weiteren multifaktoriellen Karzinogenesewegen ausgegangen Abbildung 3 (Li und Lai 2009). Ihnen gemeinsam ist ein molekulargenetisch vorgeschädigtes Mukosaepithel, welches während der Darmpassage wesentlich stärker auf karzinogene Noxen reagiert. In der Folge kommt es zu weiteren Epitheldysplasien, einer fortschreitenden Fehldifferenzierung der Zellen, zur Adenombildung und zu einem hyperproliferativen, unkontrollierten Adenomwachstum sowie letztlich unter Gewebeinvasion zur Karzinomentstehung.

Ein typischer Karzinogeneseweg verläuft z. B. über serratierte Adenome mit epigenetischen Promotor-Methylierungen von CpG-Motiven (Abbildung 3, Gruppe 1). Er geht mit einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI) einher. Außerdem sind Mischformen bekannt, sodass nach dem derzeitigen Wissensstand von einer großen biologischen Vielfalt in der KRK-Karzinogenese auszugehen ist. In Abbildung 3 sind fünf der bisher bekannten KRK-Karzinogenesewege (Gruppe-1 bis -5) aufgeführt. Dabei sind die Vorläuferläsionen, histopathologischen Befunde sowie genetische Alterationen den Tumorlokalisationen im rechten oder linken Hemikolon, im Rektosigmoid und Rektum zugeordnet. Für Karzinome im Sigma, Rektosigmoid und Rektum werden die genetischen Veränderungen der Gruppe-3 und -4 maßgeblich verantwortlich gemacht. Allein 65% bis 77% der Adenome, aus denen Karzinome hervorgehen können, treten im Rektosigmoid und im Rektum auf.

Unabhängig von den in Abbildung 3 genannten genetischen Veränderungen oder Lokalisationen haben Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen,

wie z. B. der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn, ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko. In seltenen Fällen treten KRK infolge vererbter genetischer Alterationen auf, wie z. B. bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) oder beim HNPCC-Syndrom (Lynch-Syndrom) (Hamilton et al. 2000). Ebenso können KRK beim Cowden-Syndrom aus einer intestinalen Polyposis entstehen. Auch bei den Cronkhite-Canada- und Turcot-Syndromen kann ein vermehrtes Auftreten von Polypen zu KRK führen.

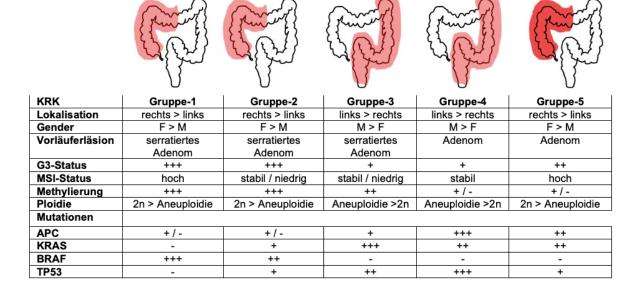


Abbildung 3: Histopathologische und genetische Alterationen in der KRK-Karzinogenese

Eigenständige Darstellung nach den aufgeführten Publikationen (Fearon und Vogelstein 1990; Hamilton et al. 2000; Jass 2007; Tannapfel et al. 2010); Markierung rot-transparent: hauptsächliche Entstehungsorte für Adenome und Karzinome; Markierung rot: in der Gruppe-5 bilden sich Adenome und Karzinome nahezu ausschließlich im rechten Hemikolon; F: Frauen; M: Männer; -: negativ; +: positiv, ++: stark positiv, +++: sehr stark positiv (nachweisbar und vorhanden).

1.3 TNM-/UICC-Klassifikation

Die Voraussetzung für jede onkologische Therapie ist die histopathologische Befundsicherung aus der Tumorbiopsie, eine prätherapeutische Abschätzung des Tumorstatus und die postoperative (histo-)pathologische Festlegung des Tumorstadiums. Dabei wird das Tumorstadium mit Hilfe der TNM-Klassifikation bestimmt (Harmer et al. 1968). Dieses von dem französischen Chirurgen P. Denoix zwischen 1943 und 1952 entwickelte System ermöglicht nicht nur die prognostische Einschätzung der Malignomerkrankungen, sondern auch die Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse zwischen Kliniken, Ärzten und Patienten aus der Routineversorgung und aus klinischen Studien (Brierley et al. 2017). Seit 1950 wird die TNM-Klassifikation von der 1933 gegründeten Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt.

Tabelle 1: KRK – Einteilung nach der TNM-/UICC-Klassifikation

T-Status	Beschreibung des Primärtumors (Tiefeninfiltration)
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert Lamina muscularis propria (LMP), durchbricht sie aber nicht
T3*	Tumor hat LMP durchbrochen, infiltriert die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikoli sches/-rektales (Fett-) Gewebe
T3a	Tumorinfiltration ≤ 1 mm
T3b	Tumorinfiltration > 1 mm bis 5 mm
T3c	Tumorinfiltration > 5 mm bis 15 mm
T3d	Tumorinfiltration > 15 mm
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe / Strukturen u./o. das viszerale Peritoneum
T4a	Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen
N - Status	Beschreibung des Lymphknoten-Status (LK–Status)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen (LKM)
N1	LKM in 1 bis 3 regionären LK
N1a	LKM in einem regionären LK
N1b	LKM in 2 bis 3 regionären LK
N1c	Karzinomknötchen bzw. Satellitenmetastasen** im Fettgewebe der Subserosa oder im nich peritonealisierten perikolischen/-rektalen (Fett-) Gewebe
N2	Lk-Metastasen in ≥ 4 regionären Lk
N2a	Lk-Metastasen in 4 bis 6 regionären Lk
N2b	Lk-Metastasen in ≥ 7 regionären Lk
M - Status	Beschreibung des Fernmetastasenstatus (FM-Status) unabhängig von den T- und N-Status
M0	keine FM
M1	FM
M1a	jeder T- / N-Status; FM in einem Organ (z. B. Leber, Lunge, Ovar) / einer Lokalisation ohne Peritonealbefall
M1b	jeder T- / N-Status; FM in ≥ 2 Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall
M1c	eder T- / N-Status, Peritonealbefall mit / ohne FM in anderen Organen / Lokalisationen

T: Tumorstatus, gibt die Infiltrationstiefe in die Rektumwand und in das peri-/mesorektale Weichgewebe an; N: Nodal-/Lymphknoten(N / K)-Status; M: Fermetastasen(M)-Status mit Angabe des betroffenen Organs (nach Wittekind und Meyer 2013); *: T3-Subklassifikation mit Tiefeninfiltration (in mm) in das peri-/mesorektale Weichgewebe. ** Satelliten: makroskopisch oder mikroskopisch kleine Karzinomknötchen im Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines LK.

In der TNM-Klassifikation werden die KRK nach ihrer Infiltrationstiefe, nach der

Anzahl an Lymphknotenmetastasen (LKM) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (FM) gruppiert (Tabelle 1). Lokal fortgeschrittene Karzinome, wie z. B. T3- / T4-Karzinome, werden nach ihrer Infiltration in das mesorektale Weichgewebe (T3a - d) oder in Nachbarorgane (T4a / T4b) in Subklassen eingeteilt. Während der Laufzeit der GAST-05-Phase-IIb-Studie wurde die TNM-/UICC-Klassifikation mehrmals aktualisiert.

In Tabelle 2 sind die UICC-Tumorstadien auf der Basis der aktuellsten TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind 2017) mit den 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinomen aufgelistet. Deutlich zu erkennen ist die eingeschränkte Prognose von Patienten mit pT4b-Karzinomen (UICC-IIc-) und mit LKM in den Stadien UICC-IIIa bis -IIIc. Allgemein zeigen Patienten mit Rektumkarzinomen in den Stadien > UICC-IIc einen ungünstigeren Verlauf.

Tabelle 2: UICC-/TNM-(Sub-)Stadien und Überleben bei KRK

-	JICC-	d TNM-Klassifika	•	on- Status	5- lahres-Ül	orlobon (%)
Stadien	Substadien	Tumor- / Nodal- / Fernmetastasen- Status Tumorstatus* Nodalstatus M-Status		5-Jahres-Überleben (% Kolon Rektu		
0	0	Tis	Hodaistatus	W-Otatus		00
U I	1					95
<u>.</u>	1	T1, T2				
II	lla	T3(a - d)	N0		> 9	90
	IIb	T4a			85 - 90	85
	IIc	T4b			72	70
III	IIIa	T1 - T2	N1a	1	83	55,1
		T1	N2a	MO		
	IIIb	T3(a - d) - T4	N1	1	64	35
		T2 - T3	N2a	1		
		T1 - T2	N2b	1		
	IIIc	T4a	N2a	1	44	24,5
		T3(a - d) - T4a	N2b	1		
		T4b	N1-2	1		
IV	IVa			M1a	< 3	30
	IVb	jedes T	jedes N	M1b	< :	30
	IVc	-		M1c	keine A	Angabe

Grau unterlegt: UICC-Substadien (8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation, Wittekind 2017); * in der Zuordnung zu den UICC-Substadien bleiben die Kategorien T3a - d unberücksichtigt; eigene Zusammenstellung nach (Le Voyer et al. 2003; Wittekind und Meyer 2010; Hofheinz et al. 2018).

1.4 Kolorektale Karzinome (KRK) – anatomische Aspekte

Anatomisch befindet sich das Colon transversum und das Colon sigmoideum intraperitoneal, das Colon ascendens sowie das Colon descendens sekundär retroperitoneal. In Abbildung 4 ist die arterielle Gefäßversorgung der Dickdarmabschnitte wie auch das Resektionsausmaß bei Karzinomen des Sigmas, des Rektosigmoids und des oberen Rektums angegeben.

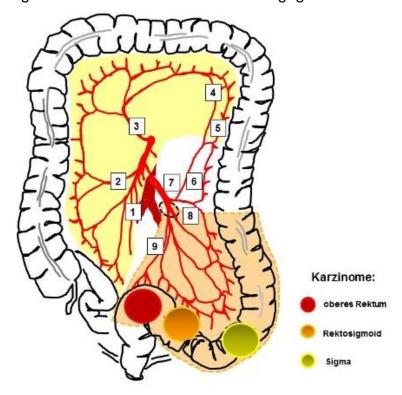


Abbildung 4: Arterielle Versorgung des Kolons, Rektosigmoids und Rektums

Die A. mesenterica superior versorgt über die A. ileocolica (1), A. colica dextra (2; nur in 13% angelegt) und die Aufzweigungen der A. colica media (3) das rechtsseitige Hemikolon bis zur linken Flexur (gelbe Fläche). Die Riolansche- (4) und Drummondsche- (5) Arkaden bilden Anastomosen mit den Endästen der A. colica sinistra (6). Diese geht aus der A. mesenterica inferior (7) ab und versorgt das Colon descendens. Die A. mesenterica inferior (7) zweigt sich weiter in die Aa. sigmoideae (8) auf zur Versorgung des Sigmas und Rektosigmoids sowie in die A. rectalis superior (9) für das proximale Rektumdrittel. Hellgelbe Fläche: Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior, d. h. des rechten Hemikolons; beige Fläche: Resektionsausmaß bei Karzinomen des Sigmas, des Rektosigmoids und des oberen Rektums unter en-bloc-Mitnahme des venösen und lymphatischen Abstromgebietes; eigens modifizierte Abbildung aus: Becker et al, Viszeralchirurgie, 2. Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

Nach zentralem Absetzen der *A. mesenterica inferior* (7) unter (*in situ*) Erhalt des Abgangs der *A. colica sinistra* (6) sind im Rektumresektat die *Aa. sigmoideae* (8), und die an der Rektumhinterwand kaudalwärts ziehende *A. rectalis superior* (9) mit ihrer dreiarmigen Aufzweigung enthalten (Abbildung 4). Die Endäste der *A. rectalis superior* münden distal in die Haemorrhoidalplexus (bei 3.00, 7.00 und 11.00 Uhr in Steinschnittlage). Die das mittlere und untere Rektumdrittel versorgenden, z. T.

unpaarig angelegten, auf dem *M. levator ani* verlaufenden *Aa. rectalis mediae* (aus der *A. iliaca interna*) sind nicht abgebildet. Ebenso werden in Abbildung 3 die paarigen (aber inkonstanten) *Aa. rectalis inferiores* nicht gezeigt, die neben der Sphinktermuskulatur auch ein kleines Areal an der distalen Rektumvorderwand versorgen. Diese Arterien sind Abgänge aus dem viszeralen Ast der *A. pundenda interna* aus dem Stromgebiet der *A. iliaca interna*. Die beiden *Aa. rectalis inferiores* bilden Anastomosen mit der *Aa. rectalis mediae* aus den beiden *A. iliaca internae*.

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Sigma, Rektosigmoid und Rektum unterscheiden sich die venösen Abflussgebiete, die sie begleitenden Lymphgefäße und LK-Stationen sowie das Metastasierungsmuster. So treten bei fortgeschrittenen Karzinomen des oberen Rektums und Rektosigmoids primär lymphogene und sekundär hämatogene Metastasen über die *Vena portae* in der Leber (*hepar*), der Lunge (*pulmo*) und dem Gehirn (*cerebrum*) auf. Demgegenüber können sich Zellverbände von Karzinomen aus dem unteren Rektumdrittel direkt über die *V. cava inferior* nach intrapulmonal absiedeln (Paulsen und Waschke 2010).

1.4.1 Pelvine anatomische und chirurgische Landmarken

Die Grenze zwischen dem Kolon und dem Rektum wird von Viszeralchirurgen üblicherweise intraoperativ anhand des Zusammenwachsens der *Taeniae coli* (*coalescence of the taeniae colonicum*, CTC) und des Ausbleibens der *Appendices epiploicae* in einer gedachten Ebene zum tiefsten Punkt der peritonealen Umschlagfalte, dem TPPU, festgelegt. Dabei wird der rektovesikale bzw. der rektouterine *Pouch* als Orientierungspunkt gewählt (Abbildung 5).

Dieses Vorgehen ist jedoch ungenau. Die Distanz zwischen dem TPPU zur Ebene der Anokutanlinie (ACL) hängt u. a. ab vom Patientengeschlecht, von der Anzahl an natürlichen Geburten, vom Alter, von der individuellen Körpergröße, dem Körpergewicht (BMI, *body mass index*) sowie von weiteren anatomischen Besonderheiten (Schmiegel et al. 2005). So kann die Distanz zwischen der ACL und den CTC bei Männern von 18,6 cm bis 25,5 cm und bei Frauen von 17,6 cm bis 25,4 cm reichen (Yun et al. 2008; Memon et al. 2009; Wasserman et al. 2016).

Die intraluminale Tumorlokalisation wird mit Hilfe eines starren Rektoskops unter

Messung der Distanz zwischen der ACL (distaler Messpunkt) und dem aboralen Tumorrand (apikaler Messpunkt) bestimmt. Üblicherweise wird die Rektoskopie in erhöhter Rückensitz- und Steinschnittlage (SSL) des Patienten durchgeführt. Karzinome, deren Tumore ≤ 16 cm ab ACL nachweisbar sind, werden als Rektumkarzinome definiert (Abbildung 5).

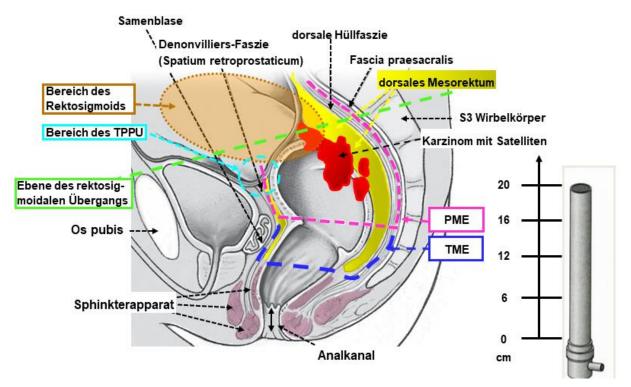


Abbildung 5: Schematischer Sagittalschnitt durch das kleine Becken

Grüne Linie: Ebene des rektosigmoidalen Übergangs vom Oberrand des Os pubis bis zum Oberrand des sakralen Wirbelkörpers S3; eigene Abbildung nach (D'Souza et al. 2018; Massalou et al. 2018); Einteilung des Rektums in das obere (≥ 12 cm bis 16 cm), mittlere (> 6 cm bis < 12 cm) und untere Organdrittel (≤ 6 cm ab ACL) nach den Vorgaben der TNM-/UICC-Klassifikation (Fielding et al. 1991; Søreide et al. 1997; Wittekind und Meyer 2010); eine Ausdehnung des oberen Rektums bis 20 cm ab ACL, d. h. bis zum Promotorium, entspricht aktuellen Konsensusvereinbarungen (D'Souza et al. 2018; D'Souza et al. 2019b). Üblicherweise wird der Bereich von > 16 cm bis 26 cm (ab ACL) als rektosigmoidaler Übergang bzw. als Rektosigmoid bezeichnet (D'Souza et al. 2019b; D'Souza et al. 2020b). Hellblau-gestrichelter Kreis: Areal des tiefsten Punktes der peritonealen Umschlagsfalte (TPPU). In diesem Bereich führen pT4a-Karzinome häufig zu einer frühzeitigen intraperitonealen Metastasierung. Eigens modifizierte Abbildung aus: Becker et al, Viszeralchirurgie, 2. Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

Aktuell genutzte anatomische Landmarken zur Beschreibung des Rektums oder rektosigmoidalen Übergangs () sind so heterogen, dass sie zu sehr unterschiedlichen Bewertungen von Therapieergebnissen klinischer Studien) führen können.

Tabelle 3: Metrische und anatomische Landmarken zur Definition in Studien

Landmarken, genutzt in klinischen Studien (Publikationen) und inter- / nationalen Leitlinien		Art der Mar-	Beschreibung der Grenzmarkierungen	Detektion zur OP		
nen) un	d inter- / nationalen Leitlinien	kierung		prä	intra	post
Sakrale	s Promontorium: Swedish Rectal Cancer Trial (S.R.C. 1997) TNM staging (Wittekind et al. 2001) US guidelines (ASCRS) (Monson et al. 2013)	anatomisch; knöchern	traditionelle Grenzmarkierung des Beginns des oberen Rektumdrittels: A: S3 (Mahadevan 2011), B: sakrales Promontorium (Oberrand von S1), das <i>ex situ</i> und <i>in situ</i> gegenüber S3 leichter identifiziert werden kann	X	X	X
Drittes	Sakralwirbelkörpersegment (S3):	anatomisch;	S.O.	Χ		
	(Mahadevan 2011)	knöchern				
Zweites	Sakralwirbelkörpersegment: Japan (Dennosuke und Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum 1983), Niederlande (Kapiteijn et al. 2001)	anatomisch; knöchern	S.O.	X		
Anterio	re peritoneale Umschlagfalte	anatomisch; viszeral	präoperativ im pelvinen MRT identifizierbar; intraoperativ tiefster Punkt des intraperitonealen Rektumanteils; postoperativ durch den Pathologen identifizierbar, sofern die Resektionsebene distaler war; ist korrespondierend zur TU-Lage zu beschreiben	Х	X	Х
	nenwachsen der <i>taeniae coli</i> , er <i>appendices epiploicae</i>	anatomisch; viszeral	die drei longitudinalen Bänder glatter Muskulatur der taeniae coli verschmelzen distal zu einer longitudinalen Muskelschicht; die Kolonhaustrierung erfolgt durch Kontraktion der taeniae; die appendices epiploicae sind nur am Kolon nachweisbar und lassen sich wie die CTC in der Bildgebung nicht sicher darstellen		X	X
Rektosi	gmoidaler Übergang	anatomisch, mesenterial	die präoperative Visualisierung im CT oder MRT (sigmoidal take off) ist möglich, intraoperativ manueller Nachweis anhand der erhöhten Kolonmobilität (Memon et al. 2009)	Х	Х	Х
16 cm	Deutschland (Wagner und Hermanek 2013) TNM-/UICC-Staging (Wittekind et al. 2001) SEER Staging (SEER 2017) CAO/ARO/AIO-94 Studie (Sauer et al. 2004)	metrisch; endoskopisch	Messung der Distanz (in cm) zwischen der ACL und dem aboralen Tumorrand mit dem star- ren Rektosigmoidoskop; nur in Ausnahmefällen per flexiblem Koloskop (unter Rückzug des Gerätes in gestreckter Position) oder per MRT	Х		
15 cm	US guidelines (ASCRS) (Monson et al. 2013); ESMO Guidelines (Glimelius et al. 2013) UICC Manual (Glynne-Jones et al. 2015); Dutch Rectal Cancer Trial (Kapiteijn et al. 2001); MRC CR07 trial (Sebag-Montefiore et al. 2009).	metrisch; en- doskopisch	S.O.	X		
12 cm	US guidelines(Nelson et al. 2001); Spain guidelines (Grávalos Castro et al. 2010); ACOSOG Z6051 trial (Fleshman et al. 2015).	metrisch; en- doskopisch	S.O.	Х		

In der vorliegenden Dissertation wurde das oberen Rektumdrittel mit ≥ 12 cm bis 16 cm ab ACL definiert; prä-, intra-, post-operative Detektion; eigenständig erstellte Tabelle nach (D'Souza et al. 2018; Massalou et al. 2018).

1.4.2 Das Rektosigmoid – anatomische Zuordnung

Im Jahr 2005 wurde in einer kanadischen Studie die Sichtweise von 124 Chirurgen zur Beschreibung einer Tumorlokalisation im Rektum und in der Abgrenzung zum Rektosigmoid untersucht (McMullen et al. 2005). Allein 66% der in der kolorektalen Chirurgie erfahrenen Teilnehmer gaben die peritoneale Umschlagfalte als proximale Begrenzung des Rektums an. Nur 30% der Chirurgen favorisierten die intraluminal (per Rektoskopie) gemessene Distanz zwischen ACL und dem Tumorunterrand als Unterscheidungskriterium zwischen Rektum- und Rektosigmoidkarzinomen. Tatsächlich waren in dieser Studie alle endoskopischen Messungen bis zum Promontorium erfolgt, d. h. die Länge des Rektums wurde mit 19 cm angegeben; sie umfasste somit nach TNM-/UICC-Kriterien bereits Anteile des Rektosigmoids. Bis heute nutzen Arbeitsgruppen das sakrale Promontorium als proximale Begrenzung des Rektums und geben als Rektumlänge eine Strecke von ≤ 20 cm (ab ACL) an (D'Souza et al. 2019b).

In Ergänzung zu den in Tabelle 3 aufgelisteten chirurgisch-anatomischen Landmarken (D'Souza et al. 2018; D'Souza et al. 2019b) bevorzugen Radiologen den in der pelvinen MRT darstellbaren *Sigmoid take-off* als Orientierungspunkt (Abbildung 6).

In situ wird der Anfang des sigmoidalen Mesokolons, welches sich nach ventral vom Sakrum abhebt, anhand der zunehmenden Mobilität des Darmes erkannt. Ex situ stellt sich das Sigmoid take-off-Areal als horizontal liegendes Darmsegment in sagittaler (Abbildung 6 A) und transversaler (Abbildung 6 B) MRT-Ebene dar, d. h. es zieht vom Sakrum wellenartig nach ventral (D'Souza et al. 2018). Aus der sagittalen MRT-Ebene wird deutlich (Abbildung 6 C), dass die Endäste der Sigmoidalarterien dieses horizontal verlaufende Darmsegment versorgen. Letztlich entspricht das Sigmoid take-off-Areal als MRT-Landmarke (D'Souza et al. 2019b) dem von Chirurgen beschriebenen Rektosigmoid.

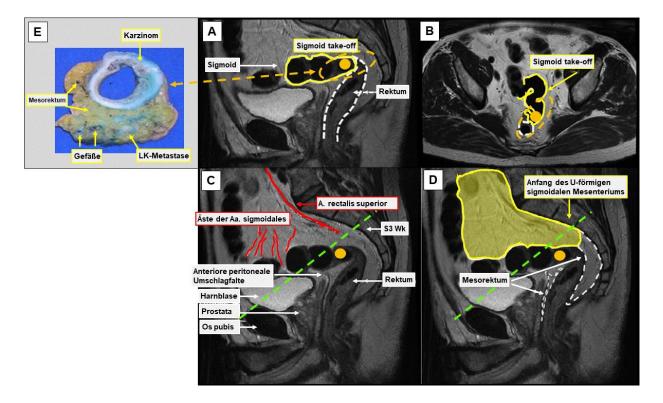


Abbildung 6: Gefäßversorgung des rektosigmoidalen Übergangs

A: Sagittalschnitt einer pelvinen MRT; gelbe Linie: rektosigmoidaler Übergang (*Sigmoid take-off*); oranger Kreis: Tumorlokalisation im Übergang des oberen Rektums zum Rektosigmoid; B: transversale MRT-Schicht mit Markierung (gelb) des rektosigmoidalen Übergangs; C: Sagittalschnitt mit Verlauf der *A. rectalis superior* (rot); Endaufzweigungen der Sigmoidalarterien; oranger Kreis: Tumor im rektosigmoidalen Übergang; grün gestrichelte Linie: Ebene des rektosigmoidalen Übergangs vom Oberrand des Os pubis bis zum Oberrand von S3 reichend; D: Sagittalschnitt mit Verlauf des Uförmigen sigmoidalen Mesenteriums (gelb umrandet) und des mesorektalen Weichgewebes (gestrichelt-weiße Linie, ventral und dorsal des Rektums); E: ventrolateral gelegenes Karzinom am rektosigmoidalen Übergang; korrespondierend zum Areal in Abbildung 6 A.

1.4.3 Anatomische Landmarken - Einfluss auf die OP-Strategie

Das Ziel jeder Rektumresektion ist die vollständige Entfernung des Malignoms (R0-Status) (Wittekind et al. 2002). Dabei richten sich die onkologischen Resektionsprinzipien nach der intraluminalen Höhenlokalisation des Tumors, seiner Eindringtiefe in die Rektumwand, seiner lymphogenen Ausbreitung und der Mitbeteiligung von Nachbarorganen.

Mit der totalen mesorektalen Exzision (TME) (Heald et al. 1982; Enker et al. 1995; Heald et al. 1998) wird das gesamte perirektale Weichgewebe, die arterielle Gefäßversorgung und das venöse / lymphatische Abflussgebiet *en bloc* entfernt (Liersch

et al. 2007a; Liersch et al. 2007b; Becker et al. 2012) (Abbildung 7). Die TME ist der zentrale chirurgisch-onkologische Bestandteil bei einer kontinenzerhaltenden, tiefen anterioren Rektumresektion (TARR). Diese wird bei Karzinomen angewendet, die > 1 cm oberhalb des Sphinkteroberrandes und bis 12 cm ab ACL lokalisiert sind. In jenen Fällen, bei denen das Rektumkarzinom ≤ 1 cm des Schließmuskeloberrandes beginnt, erfolgt eine ultratiefe TARR unter Teilresektion der Sphinktermuskulatur mit Anlage einer von Hand genähten koloanalen Anastomose (Cavaliere et al. 1995). Auch bei einer kontinuitätsunterbrechenden OP nach Henri Hartmann (Goncaware und Slanetz 1973) wird heutzutage eine TME unter Anlage eines endständigen Kolostomas und Erhalt des Schließmuskelapparates durchgeführt. Später kann in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf eine Kontinenzerstellung per Descendorektostomie erfolgen (Perry und Connaughton 2007; Pox et al. 2013).

Die abdominoperineale Rektumresektion (APR), auch als Rektumexstirpation (APE) bezeichnet, ist bei Karzinomen indiziert, die tief im unteren Rektumdrittel lokalisiert sind und u. U. großflächig den Sphinkter infiltrieren (Smith et al. 1988; Heald et al. 1997). Eine aus tumorchirurgischer Sicht adäquate APR umfasst neben der TME die Entfernung des gesamten Schließmuskelapparates mit partieller oder kompletter Resektion der Levatormuskulatur und des Beckenbodens. In Einzelfällen müssen ossäre Nachbarstrukturen (z. B. bei einer erweiterten APR mit Steißbeinresektion) en bloc entfernt werden (Nagtegaal et al. 2005; Holm et al. 2007; West et al. 2008; West et al. 2010).

Für Karzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL) kann neben der TARR mit TME auch eine anteriore Rektumresektion (ARR) mit partieller mesorektaler Exzision (PME, Abbildung 7) durchgeführt werden. Allerdings ist die onkologische Gleichwertigkeit dieser beiden OP-Verfahren hinsichtlich des Vermeidens von lokoregionären und/oder fernmetastatischen Rezidiven in randomisierten Studien bisher noch nicht bewiesen worden. Die Klärung dieser Frage ist das Ziel der GAST-05-Phase-IIb-Studie gewesen (siehe Abschnitt 1.5).

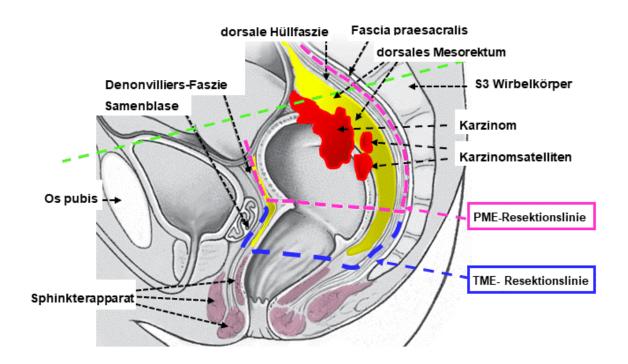


Abbildung 7: Pelvines Resektionsausmaß TME vs. PME und Grenzmarkierungen

Blau: distales Resektionsausmaß bei der totalen mesorektalen Exzision (TME); pink: Ausmaß der partiellen mesorektalen Exzision (PME); grüne Linie: Ebene des rektosigmoidalen Übergangs; Gelbe Fläche: dorsales peri-/ mesorektales Weichgewebe; eigens modifizierte Abbildung aus: Becker et al, Viszeralchirurgie, 2. Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

1.4.4 Problematik der Tumorlokalisation – ein klinisches Fallbeispiel

In der Abbildung 8 wird die Notwendigkeit einer optimalen präoperativen Diagnostik an einem Fallbeispiel veranschaulicht. Bei diesem Patienten war der Tumorunterrand (cUICC-III-Status) rektoskopisch bei 14 cm (ab ACL) mit einer longitudinalen Karzinomausdehnung von 5 cm bestimmt worden. Der Patient wurde mit der Frage nach einer primären Resektion (TME oder PME) oder Einleitung einer präoperativen Chemoradiotherapie (CRT) vorgestellt. Zugleich wurde von dem externen Tumorboard angefragt, ob dieses Karzinom nicht aufgrund seiner Lage als ein distales Sigmakarzinom anzusehen sei. In diesem Fall wäre dem Patienten doch eine primäre OP (ARR) und ggf., d. h. nach Bestätigung eines Stadiums pUICC-III, eine adCTx analog der Therapie von Kolonkarzinomen zu empfehlen.

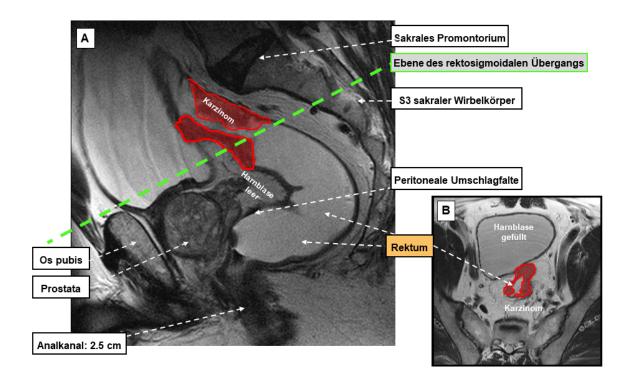


Abbildung 8: Fallbeispiel eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in der MRT

A: im Sagittalschnitt der MRT lag die Ebene des rektosigmoidalen Übergangs (grüne Linie) im unteren Drittel des Tumors. Aufgrund der entleerten Harnblase war die peritoneale Umschlagfalte nur unzureichend identifizierbar. B: im Transversalschnitt zeigte sich nach dem Auffüllen der Harnblase die enge Lagebeziehung des Rektumkarzinoms zur Harnblasenhinterwand.

Im MRT-Sagittalschnitt (Abbildung 8 A) lag die Ebene des rektosigmoidalen Übergangs (grüne Linie) im unteren Drittel des zirkulär wachsenden Tumors. Die Qualität der MR-Bildgebung war zunächst durch die entleerte Harnblase eingeschränkt und die peritoneale Umschlagfalte nur unzureichend identifizierbar. Nach Auffüllung der Harnblase konnte in der transversalen MRT-Ebene (Abbildung 8 B) eine enge Lagebeziehung zwischen dem Karzinom und der Harnblasenhinterwand nachgewiesen werden. Es wurde ein cT4b-Karzinom diagnostiziert. Intraoperativ bestätigte sich der Tumorkontakt zur Harnblasenhinterwand, sodass diese partiell und *en-bloc* mit dem Rektum per TARR und TME reseziert wurde. Der histopathologische Befund ergab ein pT3d-Rektumkarzinom ohne Einbruch in Nachbarorgane.

1.5 Prätherapeutisches Staging nach S3-Leitlinie (2004)

Im Januar 1999 war die erste evidenzbasierte Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der KRK in Deutschland erstellt worden. Neue Erkenntnisse aus

experimentellen und klinischen Studien führten im Jahr 2004 zur Aktualisierung dieser S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008). Es wurden nun folgende Empfehlungen gegeben Tabelle 4):

Tabelle 4: Prätherapeutisches Staging nach S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Staging	gempfehlungen nach S3-Leitlinie
Grad	Untersuchung
+	die digital-rektale Untersuchung mit Beschreibung des Rektumtumors nach Mason-Kriterien (Mason 1976), die Beurteilung des analen Kneifdruckes und des Sphinktertonus; eine Sphinktermanometrie wurde als optional angesehen
++	die starre Rektosigmoidoskopie mit Beschreibung des Tumors ab ACL (und Linea dentata); eine Angabe zur longitudinalen und transversalen Tumorausdehnung; die transversale Ausdehnung sollte in SSL angegeben werden (Liersch et al. 2005)
++	eine rektale Endosonographie (rES) zur Festlegung der Karzinominfiltration in die Rektumwand, in das mesorektale Weichgewebe und/oder Nachbarorgane (uT-Status); die rES sollte möglichst vor der Tumorbiopsie oder > 8 Tage später erfolgen, um eine als LKM falsch positive Bewertung reaktiv vergrößerter LK zu vermeiden (Liersch et al. 2003)
+	eine komplette Koloskopie mit Biopsien des Tumors und unauffälliger Mukosa; bei nicht passier- barer, tumorbedingter Stenose des Darmes sollte eine Koloskopie 3 bis 6 Monate nach der Tu- morresektion erfolgen
+	eine Abdomensonographie
+	eine Röntgen-Thorax-Kontrolle in 2 Ebenen
(+)	ein CT (oder MRT) bei suspekten Befunden aus der bisherigen Diagnostik
++	ein CT des Thorax/Abdomens und Beckens bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms
++	eine prätherapeutische CEA-Bestimmung mit weiteren, zeitlich definierten Kontrollen
-	keine Empfehlung zur Positronen-Emissionstomographie (PET) mit F-18 Desoxyglukose (18-FDG) und CT; d. h. zur sogenannten PET-CT
-	keine Empfehlung zu einer pelvinen MRT (nur in Ausnahmefällen sinnvoll)

Einteilung: + (starke Empfehlung), ++ (sehr starke Empfehlung), (+) (Folgeempfehlung); - (keine Empfehlung); nach S3-Leitlinie (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008).

1.6 GAST-05-Phase-IIb-Studie – klinischer Hintergrund

Galt bis zum Jahr 2004 die postoperative CRT mit adjuvanter Chemotherapie (adCTx) bei Rektumkarzinomen der Stadien pUICC-II/-III als Standard (Schmiegel et al. 2005) so wurde mit der CAO-/ARO-/AIO-94-Phase-III-Studie gezeigt, dass eine präoperative CRT und adCTx mit 5-Fluorouracil (5-FU) die 5-Jahres-Lokalrezidiv-Rate (LR-Rate) von 13% auf 6% (p = 0,006) senken kann (Sauer et al. 2004). Dieses Ergebnis hatte auch nach zehnjähriger Beobachtung mit einer LR-Rate von 7,1% vs. 10,1% (p = 0.048) Bestand (Sauer et al. 2012). Folglich etablierte sich die präoperative CRT als neuer Standard in der Multimodaltherapie (MMT) bei Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen (LARC, *locally advanced rectal cancer*) des mittleren und unteren Rektumdrittels. Für ein LARC im oberen Rektum konnte aus der

CAO-/ARO-/AIO-94-Studie keine Empfehlung abgeleitet werden, da sie nur zu 13% vorgelegen hatten. Die 5-Jahres-LR-Rate dieser Patienten hatte zwar nach der CRT 5% (n = 47) vs. 10% (Kontrolle; n = 69) betragen, dennoch blieb der Stellenwert der neoadjuvanten MMT bei cUICC-II/-III-Karzinomen des oberen Rektums unklar. Ebensowenig konnte eine valide Aussage über das notwendige OP-Ausmaß, d. h. über eine TME oder PME, gegeben werden.

Vor diesem Hintergrund wurde die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr.: ISRCT N35198481) initiiert. Als *add-on* Studie zur CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie (ClinicalTrials.gov, No NCT00349076), in der cUICC-II/-III-Karzinome der unteren / mittleren Rektumdrittel eine intensivierte MMT erhielten, wurden Patienten der GAST-05- Studie zur primären OP mittels TME (Arm A) oder PME (Arm B) randomisiert (Abbildung 9).

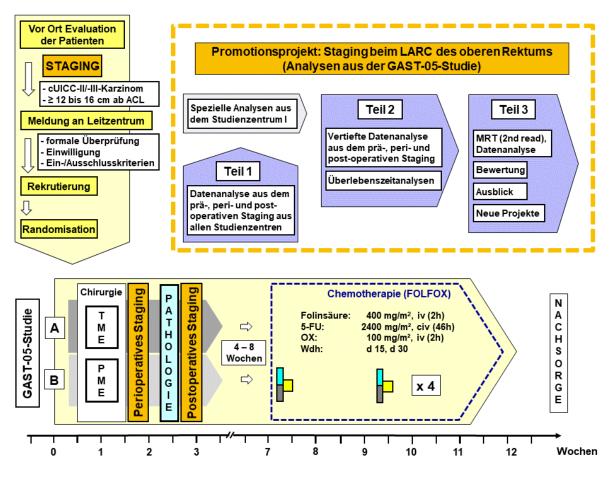


Abbildung 9: Schema der GAST-05-Phase-Ilb-Studie und des Promotionsprojekts

Gelbe Pfeilflächen: Ablauf der GAST-05-Phase-IIb-Studie; LARC: *locally advanced rectal cancer* (cUICC-II/-III-Status); orange-gestrichelte Umrandung: Projektteil-1 bis Projektteil-3.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Dissertation wurden die Ergebnisse der prä-, peri- und postoperativen Ausbreitungsdiagnostik von GAST-05-Phase-IIb-Studienteilnehmern analysiert.

<u>Projektteil-1:</u> Es wurden die beim *Staging* eingesetzten Verfahren; d. h. die rES, die pelvine CT und MRT, zur klinischen Beschreibung der Malignomsituation (nach TNM-/UICC-Kriterien) ausgewertet. Die Stagingergebnisse wurden mit dem histopathologischen Endbefund (pTNM-/UICC-Status) verglichen.

Projektteil-2: In vertiefenden Datenanalysen an Patienten des rekrutierungsstärksten GAST-05-Zentrums sollten die Accuracy, Sensitivität, Spezifität sowie positiven (PPW) / negativen (NPW) prädiktiven Werte der Stagingverfahren MRT, CT und rES bestimmt werden. Zudem sollte der Einfluss diverser kliniko-pathologischer Parameter, wie z. B. des zirkumferenziellen Resektionsrandes (CRM-negativ vs. -positiv), der gruppierten T- (≥ T3- vs. ≤ T2-Status) und N-Status (N1-/N2- vs. N0-Status) sowie der UICC-Stadien, unter Betrachtung der Stagingverfahren (mit MRT vs. kein MRT) auf das rezidivfreie Überleben (recurrence-free survival, RFS) getestet werden. Dabei sollten neben dem OP-Ausmaß (TME vs. PME) auch die Ausdehnung, das Volumen, die Lage der Karzinome in Bezug zum TPPU und zum Mesorektum berücksichtigt werden. Für jeden potentiellen Einflussfaktor auf das RFS sollten univariable Cox-Regressionsmodelle angepasst und Modellkoeffizienten ermittelt werden. Anschließend sollten anhand der während der Nachbeobachtung aufgetretenen Ereignisse die prädiktivsten Variablen für multivariable Cox-Regressionsmodelle zum RFS ausgewählt, angepasst und die Ergebnisse per Forest-Plot visualisiert werden.

<u>Projektteil-3:</u> Mit Hilfe eines *Second read* der *Staging*-MRT-Scans (MRT ^{2nd read}) sollten bei Patienten aus dem Zentrum 1 metrische Analysen zur Tumorlokalisation, zum TPPU, zur rektosigmoidalen Ebene und zum *Sigmoid take-off* erfolgen. Außerdem sollte der Nachweis einer extramuralen Gefäßinfiltration (EMVI) geführt und mit dem bereits ermittelten pL-/V-/Pn-Status verglichen werden. Durch erneute Evaluation der Ergebnisse aus dem MRT ^{2nd read} sollten die MRT-Beurteilbarkeit von Karzinomen im oberen Rektum / Rektosigmoid diskutiert und Handlungsempfehlungen für den zukünftigen Einsatz der MRT formuliert werden.

2 Patienten, Material und Methoden

Die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker (*in memoriam*), Prof. Dr. med. T. Liersch (LKP), positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen, Nr.: 21/11/06) war als offene multizentrische, prospektiv randomisierte Phase-IIb-Studie (Studien-Nr. ISRCTN35198481) konzipiert worden. Es hatten in den Jahren 2007 bis 2008 zunächst 17 Studienzentren mit der Patientenrekrutierung begonnen, später beteiligten sich deutschlandweit 54 Zentren.

2.1 Rekrutierung, Randomisation und Teilprojekte (1 - 3)

Von Oktober 2007 bis Juni 2013 wurden insgesamt 386 Patienten dem Studienleitzentrum, d. h. der Klink für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (CALL) an der UMG, zur verblindeten Randomisation gemeldet. Zuvor war bei allen potentiellen Studienteilnehmern ein Adenokarzinom im oberen Rektum histologisch gesichert, als cUICC-II/III-Stadium diagnostiziert und die Eignung zur Aufnahme in die GAST-05-Phase-IIb-Studie anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang 7.1.3 und 7.1.4) überprüft worden. Alle Patienten waren über ihre Krebserkrankung und die bestehenden Therapieoptionen (nach der gültigen nationalen S3-Leitlinie, Schmiegel et al. 2005) sowie die Zielsetzung der GAST-05-Phase-IIb-Studie umfassend informiert worden. Über den spezifischen Inhalt, die Randomisationsprozedur und die chirurgischen Therapieverfahren (TME vs. PME) der GAST-05-Phase-IIb-Studie waren alle Studienteilnehmer partizipativ aufgeklärt worden.

Vor Anmeldung zur Randomisation hatten in den Studienzentren die schriftlichen Einwilligungserklärungen der Patienten vorzuliegen und wurden später durch die CRO (clinical research organisation) WiSP (Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Langenfeld, Deutschland) überprüft. Nach Pseudonymisierung des Studienkandidaten war ein FAX mit dem ausgefüllten Registrierungsformular (GAST-05-Protokollversion 1.0 final/ 08.12.2006; korrigierte Version 08.06.2010) unter Angabe der Stagingergebnisse an das Studienleitzentrum geschickt worden (Anhang 7.1.5). Dort erfolgte die Vergabe einer teilnehmergebundenen Studiennummer und die Randomisation in einen der beiden chirurgischen Behandlungsarme (Abbildung 9). Das Ergebnis wurde dem lokalen Prüfarzt per Fax innerhalb von 24 h mitgeteilt.

Es wurden 194 Patienten einer TME (Therapiearm A; Abbildung 9) und 192 Patienten einer PME (Arm B) zugeteilt. Zwölf Studienteilnehmer mussten aufgrund von schweren Protokollverletzungen aus den weiteren Analysen ausgeschlossen werden. Zwei Patienten zogen ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Es konnten Daten aus den *case reporting forms* (CRFs) von 372 Patienten, d. h. von 188 Patienten, die eine TME (Therapiearm A) und 184 Patienten, die eine PME erhalten hatten (Therapiearm B), ausgewertet werden (Projektteil-1, Abbildung 10).

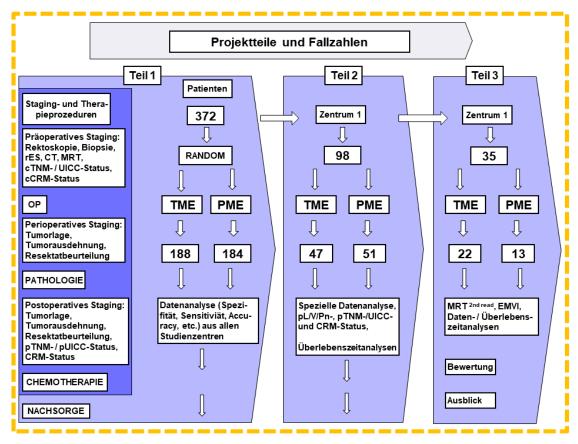


Abbildung 10: Projektteile-1 bis -3 mit Fallzahlen

In Erweiterung zur Abbildung 9 sind neben den Staging- und Behandlungsprozeduren (blau unterlegt) die Schwerpunkte und Fallzahlen (weiß unterlegt) in den Projektteilen (hellblau unterlegt) angegeben. Projektteil-1 berücksichtigt die gesamte Studienpopulation (n = 372); in Projektteil-2 sind weitergehende Analysen bei den Patienten (n = 98) aus dem rekrutierungsstärksten GAST-05-Studienzentrum (Zentrum 1) durchgeführt worden. In Projektteil-3 erfolgten bei 35 Patienten aus Zentrum 1 Neuauswertungen der *Staging*-MRT Form eines MRT ^{2nd read}.

2.2 Diagnostische Verfahren

Die eingesetzten Stagingmaßnahmen (Tabelle 4; Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008) und zur Datendokumentation genutzten Klassifikationssysteme (Greene

und Sobin 2002; Wittekind und Meyer 2010; Wittekind 2017) werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt.

2.2.1 Starre Rektosigmoidoskopie – Tumorbiopsie

Mit Hilfe der starren Rektosigmoidoskopie wurde die endoluminale Karzinomlokalisation durch Messung des Abstandes der ACL zum aboralen Tumorrand bestimmt (Liersch et al. 2005). Während der Rektoskopie, die vorzugsweise in SSL des Patienten erfolgte, wurden mehrere, bis zu 5 mm durchmessende Zangenbiopsien aus dem Tumorgewebe und aus unauffälliger Rektumschleimhaut entnommen. Diese Gewebeproben wurden umgehend für histopathologische Untersuchungen asserviert, in Formalin fixiert oder für weitergehende translationale Forschungsprojekte in Nährmedien kryokonserviert. Zusätzlich wurden der makroskopische Befund des Tumors, seine Vulnerabilität, sowie seine transversale und longitudinale Ausdehnung dokumentiert.

2.2.2 Rektale Endosonographie (rES)

Die rektale Endosonographie stand als ein die Patienten wenig belastendes, dynamisches Untersuchungverfahren in allen GAST-05-Zentren zur Verfügung. Es wurden Rotorschallköpfe mit Frequenzen zwischen 7,5 MHz und 20 MHz eingesetzt. Die rES-Untersuchungen (Dauer < 35 min) wurden von Chirurgen mit langjähriger Erfahrung (Fachärzte oder Facharztstatus) vorgenommen und oberärztlich betreut. Es wurde die Distanz zwischen dem oralen und aboralen Tumorrand zur ACL (Längsausdehnung des Tumors) bestimmt, sofern das Tumorgeschehen mit dem Endoskop passierbar war. Zudem wurden die transversale Tumorausdehnung, die Tiefeninfiltration in die Rektumwand und in das mesorektale Weichgewebe sowie in die Nachbarorgane erfasst. Lag ein Durchbruch durch die Rektumwand vor (≥ T3-Status, Tabelle 5), so wurde die Ausdehnung der Tumorausläufer fotodokumentiert und ausgemessen (in mm).

Vergrößerte mesorektale LK wurden nach ihrer Anzahl und Lage zum Tumor sowie nach ihrer Echotextur und metrischen Ausdehnung beschrieben. In Einzelfällen wurden pathologisch vergrößerte LK mittels Endosono-Kappentechnik punktiert, um zytologisch den Nachweis einer Karzinominfiltration bestätigen zu können. Die rES-

Ergebnisse wurden analog der TNM-/UICC-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beurteilung des Tumor- und Nodalstatus in der Endosonographie (rES)

T-Status	Beschreibung des Tumors bzw. seiner Infiltrationstiefe
uT1	der Tumor betraf allein die Rektummukosa und war nur als lokale Gewebeverdichtung dar- stellbar
uT2	der Tumor war auf die Submukosa beschränkt, die <i>lamina propria musosae</i> (LMP) war intakt
uT3	Durchbruch durch die LMP der Rektumwand, Nachweis von Tumorausläufern im peri-/mesorektalen Weichgewebe
uT4	der Tumor infiltrierte ventral die peritoneale Umschlagfalte oder durchbrach die perirektale Hüllfaszie; ventral konnten z. B. Tumorinfiltrationen in die Harnblase, in die Prostata oder vaginale Hinterwand vorliegen; lateral war ggf. ein Einbruch in die Beckenwand oder dorsal durch die fascia praesacralis darstellbar
N-Status	Beschreibung des Nodalstatus
uN- (uN0)	lokoregionale Lk mit einer Größe von < 5 mm und einem homogenen Binnenecho, kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (LKM)
uN+ (uN1/N2)	lokoregionale Lk mit einer Größe von ≥ 5 mm und einem verdichteten Binnenecho wurden als LKM gewertet; auf eine Subkategorisierung in einen uN1- oder uN2-Status wurde verzichtet

2.2.3 Computer-Tomographie (CT)

ten oberärztlich erneut evaluiert.

Bei endosonographisch bestätigten Rektumkarzinomen (≥ uT2) wurde bei den Teilnehmern der GAST-05-Phase-IIb-Studie eine i.v. Kontrastmittel-gestützte CT des Thorax, Abdomens und Beckens nach dem jeweiligen institutionellen Standard durchgeführt. Dabei galt die CT als das Verfahren der Wahl zur Abklärung von FM-suspekten Läsionen (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008). Zur besseren Abgrenzung des lokoregionären Tumorgeschehens gegenüber Nachbarorganen wurde intraluminales Kontrastmittel (Gastrographin) eingesetzt. Die bekannte Sensitivität der pelvinen CT zur Beurteilung des T-Status lag zwischen 66 % bis 88 % und für den Nachweis eines positiven N-Status bei < 0% (Liersch et al. 2003). Alle per CT-Diagnostik erhobenen Befunde wurden von erfahrenen Radiologen als ctT-, ctN- und ctM-Status analog der TNM-/UICC-Klassifikation bewertet und dokumentiert. Die Untersuchungsergebnisse wurden unter Verblindung der Patientenda-

2.2.4 Pelvine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Eine pelvine MRT konnte nicht in allen GAST-05-Phase-Ilb-Studienzentren durchgeführt werden. Zum einen stand sie nicht überall zur Verfügung, zum anderen war

die Durchführung der MRT beim *Staging* von Rektumkarzinomen in der nationalen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom aus dem Jahr 2004 nicht gefordert, sondern nur empfohlen worden (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008).

Im Zentrum 1 waren die Untersuchungen mit einem MRT-Gerät "SIEMENS MAG-NETOM Sonata syngo MR A30", 1.5 Tesla (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland), durchgeführt worden. Die 25-minütige Untersuchung erfolgte nach einem institutionell standardisierten Protokoll.

Zwei Ärzte bewerteten die MRT-Befunde unter oberärztlicher Kontrolle und unter Nutzung interner Auswertestandards. Zur Vermeidung von Bildartefakten durch eine erhöhte Darmmotilität wurde den Patienten während der Untersuchung zu zwei festgelegten Zeitpunkten das Parasympatholytikum Butylscopolamin (Buscopan®, Dosierung 2 ml pro 10 kg Körpergewicht (KG)) i. v. zur Spasmolyse verabreicht. Nur in Einzelfällen wurde das Kontrastmittel Dotarem (0,1 mmol/kg, Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) oder Gadolinium (2 ml/10 kg KG, Bayer GmbH, Leverkusen, Deutschland) i. v. verwendet. Die Adjustierung des MR-Scanners erfolgte in Rückenlage; Arme und Hände des Patienten lagen seitlich am Körper an. Die Untersuchung war in drei Phasen (neun Messungen) unterteilt worden, d. h. in die Orientierungsphase (drei Messungen), die Phase ohne i.v. Kontrastmittelgabe (vier Messungen) und die Phase unter i.v. Kontrastierung (zwei Messungen).

Die MRT begann in der Orientierungsphase im Lokalisationsmodus, in dem durch drei Übersichtsbilder in coronarer, sagittaler und axialer Schnittbildebene die Tumorformation identifiziert wurde. In den anschließenden vier Messungen in sagittaler und axialer Ebene wurden die Abgrenzungen des Rektumtumors zu den anatomischen Nachbarstrukturen gezeigt. Die letzten zwei Messungen erfolgten in sagittaler und transversaler Ebene. Die Endauswertung und Befundung der MRT-Scans wurde verblindet vorgenommen, d. h. der Befunder hatte keine Informationen über die Ergebnisse aus der rES und /oder der CT. Das MRT-Standard-Protokoll umfasste die in Tabelle 6 angegebenen Schritte.

Tabelle 6: MRT-Standardprotokoll aus dem Studienzentrum 1

1.	i.vGabe des Spasmolytikums Buscopan® (10 ml bis 20 ml) sowie vor jeder MRT-Untersuchung die rektale Applikation von 50 ml Sonographie-Gel
2.	eine Turbo-Spin-Echo T2-gewichtete Technik sowie DWI unter Nutzung einer pelvinen Oberflächenspule und eines kleinen FoVs; zur pelvinen Lokalisation wurden coronare, sagittale und transversale Turbo-Spin-Echo-Sequenzen mit 40 cm FoV, 8 mm Schnittbildscheiben in 4 mm Abstand, eine Echozeit (TE) von 85 msec, eine Wiederholungszeit (TR) zwischen > 2500 msec und < 5000 msec durchgeführt
3.	die Standardsequenzen umfassten hochauflösende axiale T2-gewichtete Turbo-Spin- Echos (69 msec TE, 4120 msec TR, 256 x 256 Matrix, 20 cm FOV, 4 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheibenabstand)
4.	hochauflösende sagittal T2-gewichtete Turbo-Spin-Echos (107 msec TE, 4760 msec TR, 256 x 256 Matrix, 23 cm FoV, 3 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheibenabstand)
5.	coronar in Abstufungen T2-gewichtete Turbo-Spin-Echos (100 msec TE, 3000 msec TR, 256 x 256 Matrix, 25 cm FoV, 3.6 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheibenabstand)
6.	zur präzisen Darstellung des Rektumtumors wurden zusätzlich axial abgestufte T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Untersuchungen (69 msec TE, 4000 msec TR, 256 x 256 Matrix, 22 cm FoV, 3.5 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheibenabstand) erhoben
7.	es erfolgte keine i.v. Kontrastmittelgabe, da bei Voruntersuchungen kein zusätzlicher positiver Effekt auf die Qualität der MR-Bildgebung festgestellt werden konnte

Der in der MRT (mr) erhobene T- und N-Status wurde analog der TNM-/UICC-Klassifikation bewertet (Tabelle 7) und in den CRFs dokumentiert.

Tabelle 7: Beurteilung des Tumor- und Nodalstatus in der MRT

T- Status	Beschreibung des Tumors bzw. der Tumorinfiltrationstiefe
mrT1	die tunica muscularis erschien von Karzinomzellen nicht infiltriert
mrT2	das Karzinom infiltrierte die <i>tunica muscularis</i> ; war aber auf die Submukosa beschränkt
mrT3	das Karzinom durchbrach die LMP und die Rektumwand; die Karzinominfiltration reichte in das mesorektale Weichgewebe bzw. bis an die mesorektale Hüllfaszie
mrT4	das Karzinom infiltrierte in Nachbarorganen
N-Status	Beschreibung des Nodalstatus
mrN-negativ (mrN0)	regionale Lymphknoten mit einer Größe von < 5 mm und einem homogenen Binnenecho
mrN-positiv (mrN1/N2)	regionale LK mit einer Größe von ≥ 5 mm und verdichtetem Binnenecho; auf eine Subkategorisierung in einen mrN1- und mrN2-Status wurde verzichtet

2.3 Projekteil-3: Second read der Staging-MRT (MRT 2nd read)

Bei den Patienten aus dem GAST-05- Studienzentrum 1 erfolgte eine erneute Beurteilung der *Staging*-MRT (MRT ^{1st read}) als MRT ^{2nd read} (Projektteil-3, Abbildung 10). Dabei bewerteten zwei Radiologen unabhängig voneinander die MRT-Scans

ohne Kenntnis der klinischen Patientendaten und der durchgeführten Behandlungsprozeduren. Bei dieser verblindeten Vorgehensweise wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein 1.5 T MRT in T2-Gewichtung (ohne Kontrastmittel) nach dem oben aufgeführten Protokoll erhalten hatten (Tabelle 6).

Dabei wurden die *Staging*-MRT-Scans mit Hilfe des Programms GE Centricity™ PACS RA1000 Workstation Barrington, IL, USA heruntergeladen und für eine Woche in einem Zwischenspeicher gelagert, sodass sie jederzeit für die Analysen abrufbar waren. Die erneute Befundung, d. h. der MRT ^{2nd read}, erfolgte unter Berücksichtigung radiologischer und chirurgisch-anatomischer Grenzmarkierungen. Sämtliche MRT-Scans waren in T2-Gewichtung angefertigt worden. Dadurch ließen sich hypointense Tumorformationen besser von hyperintensem Umgebungsgewebe abgegrenzen. Ebenso ließ sich das mesorektale Fasziensystem (hypointens) besser darstellen. Der MRT ^{2nd read} erfolgte an Schnitten in sagittaler, transversaler und (teilweise) coronarer Bildebene.

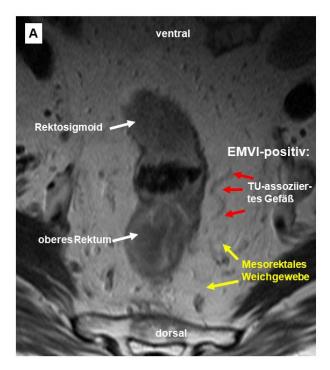
2.3.1 Der zirkumferentielle Resektionsrand (mrCRM) im Staging-MRT

Zu den in Tabelle 6 dargestellten Parametern sollte auch der potentielle zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) im MRT ^{2nd read} beurteilt werden. Analog der histopathologischen Vorgaben (Nagtegaal et al. 2002) wurde ein negativer mrCRM-Status angenommen, sofern ein tumorfreier Randsaum von ≥ 2 mm in den sagittalen, coronaren und transversalen MR-Schichten erkennbar war. Eine Tumorlokalisation < 2 mm zur gedachten chirurgischen Resektionsebene bzw. zur mesorektalen Hüllfaszie sowie zu LKM, die sich in < 2 mm Distanz zur mesorektalen Hüllfaszie befanden, wurden als mrCRM-positiv bewertet.

2.3.2 Die extramurale Gefäßinfiltration in der MRT (mrEMVI)

Beim MRT ^{2nd read} wurde insbesondere auf die extramurale Gefäßinfiltration (EMVI), d. h. auf Karzinomzellcluster in peritumorösen Gefäßen (zumeist Venen), innerhalb des mesorektalen Weichgewebes geachtet. Die Detektion der EMVI, die nach älteren histopathologischen Untersuchungen in 17% bis 70% der primären

Rektumkarzinome vorkommen kann (Talbot et al. 1980), erfolgte unter Nutzung der genannten MR-Technik (1.5 Tesla Gerät, 3 mm Schichten). Eine EMVI-Positivität wurde im MRT ^{2nd read} diagnostiziert, wenn in den T2-Sequenzen eine dem Tumorgeschehen entsprechende Signalintensität in gewundenen, teils tubulär abgrenzbaren Gefäßen als Zeichen der malignomassoziierten Neoangiogenese nachweisbar war (Abbildung 11).



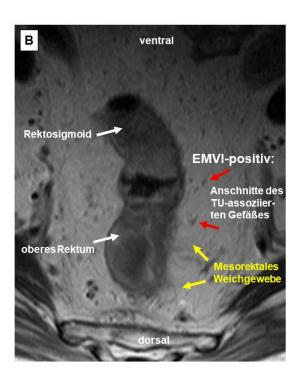


Abbildung 11: Fallbeispiel für mrEMVI-Positivität

A: Beim schichtweisen Durchmustern der transversalen MRT-Schnitte ist ein suspektes, tumorassoziiertes Gefäß im Längsverlauf identifiziert worden. Dieses Gefäß ist atypisch erweitert und unregelmäßig begrenzt. B: Anschnitte des suspekten Gefäßes in einer anderen transversalen MRT-Schicht. Beurteilung: EMVI-positiv, Grad 4. Der Tumor wird in diesen Schichten nicht explizit dargestellt.

Analog zur etablierten EMVI-Klassifikation (Smith und Brown 2008) erfolgte die Einteilung unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung und -lokalisation, des Gefäßdurchmessers sowie der Begrenzung der peritumorösen Gefäße (Tabelle 8). Es wurde initial ein fünfstufiges Bewertungssystem verwendet (Smith et al. 2008; Wietek und Kratt 2012), von dem eine mrEMVI-Positivität mit einer Sensitivität von 62% und einer Spezifität von 88% erwartet wurde.

Tabelle 8: MRT-basierte Einteilung der extramuralen Gefäßinfiltration (EMVI)

	Bezug zum Tumor (TU-)		Bezug zum Gefäß	Bezug zum Gefäß		
mrEMVI	Tumor- rand	Tumor- Lokalisation	Gefäß- Durchmesser	Gefäß- Begrenzung	Bewertung (vereinfacht)	
Grad 0	glatt	gefäßfern	normal	normal	EMVI-negativ	
Grad 1	nodulär					
Grad 2		gefäßnah			-	
Grad 3		in einem Gefäß	leicht erweitert		EMVI-positiv	
Grad 4			deutlich erweitert	irregulär		

Modifiziert nach Smith et al. 2008; Wietek und Kratt 2012.

Nachfolgend wurden beim MRT ^{2nd read} die mrEMVI-Kategorien Grad 0 bis Grad 2 vereinfachend als negativer EMVI-Status gewertet. Die mrEMVI-Grade 3 / 4 wurden als positiver mrEMVI-Status zusammengefasst. Ein mrEMVI-Grad 3 beschrieb Karzinome des oberen Rektums und Rektosigmoids, die keine sichtbaren Konturveränderungen des peritumorösen Gefäßverlaufes zeigten, sondern nur eine leichte Erweiterung des Gefäßkalibers. Beim mrEMVI-Grad 4 konnten deutlich erweiterte Gefäße, eine karzinombedingte Gefäßwandinfiltration und irreguläre Gefäßbegrenzungen nachgewiesen werden.

2.3.3 Identifikation des Seagull-Zeichens und des Sigmoid take-off

Der tiefste Punkt der peritonealen Umschlagfalte, der TPPU, sowie deren laterodorsaler Verlauf sind in der Bildgebung schlecht abgrenzbar. Mit den modernen MR-Techniken kann der anatomische Verlauf der peritonealen Umschlagfalte jedoch als sogenanntes *Seagull-*Zeichen in coronarer / axialer und / oder transversaler MR-Schichtführung dargestellt werden (Horvat et al. 2019) (Abbildung 12). Durch Identifikation dieses Zeichens, das seinen Namen in Analogie zur Flügelsilhouette einer Seemöwe erhalten hat, kann die intra- oder extraperitoneale Lage eines Karzinoms leichter bestimmt werden (Brown et al. 2004; Horvat et al. 2019). Demzufolge wurde auch beim MRT ^{2nd read} das *Seagull-*Zeichen in transversaler und sagittaler Schicht als Landmarke identifiziert und dazu genutzt (Gollub et al. 2013; Horvat et al. 2019), die Distanz zwischen dem Karzinom und dem TPPU auszumessen.

Außerdem wurde beim MRT ^{2nd read} die Lagebeziehung des Karzinoms zum *Sigmoid take-off* bestimmt (Memon et al. 2009; D'Souza et al. 2018; D'Souza et al. 2019b;

D'Souza et al. 2020b). Der *Sigmoid take-off* wurde in der axialen MR-Ebene und / oder in horizontaler Projektion in sagittaler Ebene bestimmt (D'Souza et al. 2020b).

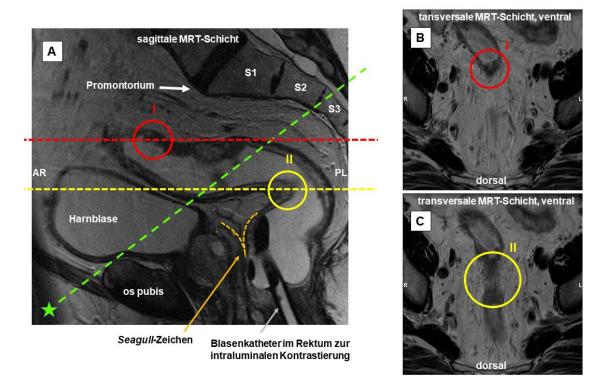


Abbildung 12: Sigmoid take-off und Seagull-Zeichen in der MRT

A: Sagittale MRT-Schichtführung mit Darstellung des *Seagull-*Zeichens. Es ist ein V-förmiges Zeichen, dessen Spitze den tiefsten Punkt der peritonealen Umschlagfalte abbildet. Das *Seagull-*Zeichen liegt deutlich unterhalb des aboralen Anfangs des Rektosigmoids (II) und des *Sigmoid take-off* (I) mit einem wandständigen mrT3-Karzinom. B: ventraler Verlauf des *Sigmoid take-off* (roter Kreis (I)); dort sind bei 6.00 Uhr Karzinomanteilen zu erkennen. C: im transversalen MRT-Schnitt wird die "Taillierung" am rektosigmoidalen Übergang gezeigt. Diese Region entspricht dem aboralen Anfang des Rektosigmoids. Grüne Linie mit Stern: chirurgisch-anatomische Ebene des Rektosigmoids.

2.3.4 Schematische Darstellung der Messmethode beim MRT ^{2nd read}

Beim MRT ^{2nd read} wurde die Strecke zwischen dem aboralen Tumorrand und der rektosigmoidalen Ebene (Abbildung 12, grün gestrichelte Linie) gemessen. Zudem wurde die Strecke zwischen dem aboralen Tumorrand und dem ventralseitigen, aboralen Beginn des *Sigmoid take-off* (Abbildung 13; II, gelbe Linie) bestimmt, und der Abstand zwischen dem TPPU und der ACL ermittelt. Vorab war die ACL-Ebene rekonstruiert worden, indem in der sagittalen MR-Schichtführung eine Linie vom anorektalen Übergang 2 cm distal des Sphinkters nach dorsal angelegt worden war. Zwischen dieser ACL-Ebene wurde im 90° Winkel die Strecke zum TPPU bestimmt.

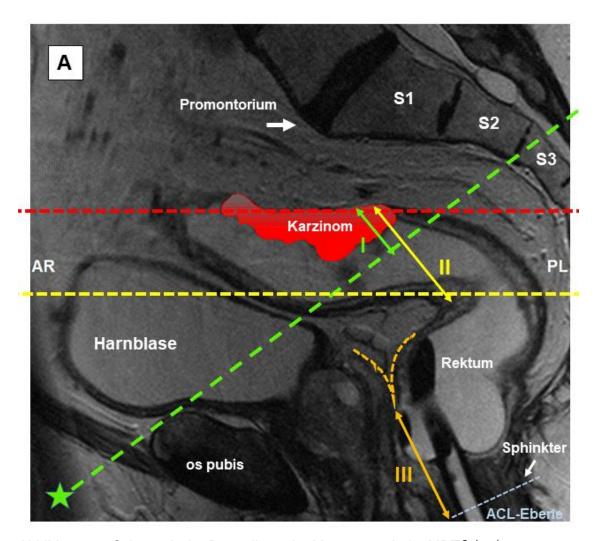


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Messungen beim MRT ^{2nd read}

Linie mit Stern: rektosigmoidale Ebene; I (grün): minimale Distanz zwischen dem Tumorunterrand und der Rektosigmoidalebene; II (gelb): Strecke zwischen dem aboralen Tumorrand und dem Sigmoid take-off; III (orange): Strecke zwischen dem TPPU und der Anokutanlinie (ACL).

2.3.5 Seagull-Zeichen und Sigmoid take-off am Resektat

Mit dem MRT ^{2nd read} wurde geprüft, ob der *Sigmoid take-off* mit dem vom Pathologen identifizierten mesorektalen/-kolischen Übergang übereinstimmte (Memon et al. 2009). Dieser Übergang wurde dort festgelegt, wo sich der posteriore Durchmesser des Mesenteriums über den peritonealen Umschlag ausdehnte. In der sagittalen MRT-Schichtführung zeigte sich dies als Übergang des Mesorektums in das U-förmige sigmoide Mesokolon (Abbildung 6 und Abbildung 14).

Alle per MRT ^{2nd read} erhobenen Daten wurden mit weiteren histopathomorphologischen Parametern und den Krankheitsverläufen der Patienten korreliert.

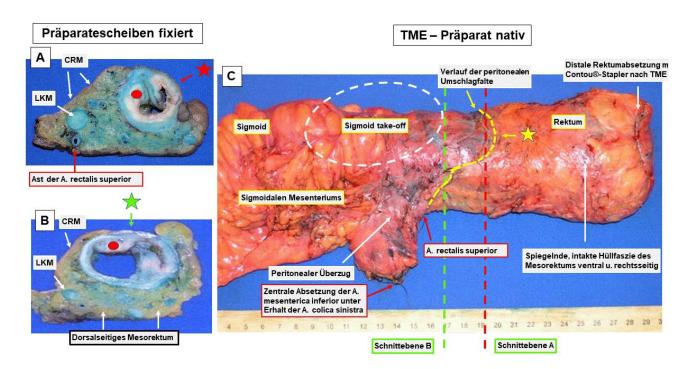


Abbildung 14: Seagull-Zeichen und Sigmoid take-off am TME-Präparat

A: Querschnitt durch ein fixiertes Rektumresektat direkt oberhalb des tiefsten Punktes der peritonealen Umschlagfalte (TPPU, roter Stern); die Schnittebene entspricht der rot-gestrichelten Linie (C); roter Punkt: Karzinomanteile. B: Querschnitt in Ebene B (siehe C) oberhalb des TPPU (grüner Stern), hier ist ventral kein Mesorektum. C: TME-Präparat eines Mannes in nativem Zustand nach Methylenblauanfärbung zur Kontrolle der perirektalen Hüllfaszie, die an den spiegelnden Lichtreflexen erkennbar ist. Gelber Stern: TPPU; er entspricht in der coronaren und/oder transversalen MRT-Ebene der Spitze des Seagull-Zeichens. Weiß-gestrichelte Ellipse: Areal des Sigmoid take-off.

2.4 Intraoperatives Staging

Das intraoperative *Staging* erfolgte durch den Operateur (Tabelle 9).

Tabelle 9: Intraoperative Staging-Maßnahmen

Inspektion des Situs; Beurteilung der intraoperativen Tumorlokalisation; Angabe des Tumorunterrandes in Bezug zum tiefsten Punkt der peritonealen Umschlagfalte (im CRF: oberhalb vs. unterhalb); Beurteilung des Peritoneums (Dokumentation von freier Flüssigkeit und ggf. Asservation derselben); bioptische Sicherung peritonealer Befunde, die auf eine peritoneale Tumoraussaat hindeuteten
 bimanuelle Palpation der Leber; intraoperative Lebersonographie; Bilddokumentation
 bioptische Verifizierung aller Läsionen, die auf Fernmetastasen (FM) oder nicht einfach entfernbare, distante Lymphknotenmetastasen (LKM) hinwiesen
 Beurteilung von Nachbarorganen, bei V. a. Karzinominfiltration in ein oder mehrere Nachbarorgane wurde eine *en bloc* Multiviszeralresektion (ggf. interdisziplinär) durchgeführt
 Durchführung der Resektion nach dem Randomisationsergebnis als TME (Arm A) oder PME (Arm B)
 makroskopisches Ausmessen des aboralen Sicherheitsabstandes am frischen, nicht ausgespannten Resektat im Fall einer TME oder PME *ex situ* (siehe Anhang 7.1.5)
 Ausschluss einer R2-Situation (*in situ*) lokal, hepatisch o. peritoneal nach Angabe des Operateurs

Die einzelnen Befunde hatten in den CRFs dokumentiert zu werden.

2.4.1 Prinzipien der onkologischen Rektumresektion

In der GAST-05-Phase-IIb-Studie wurden während der Rektumresektion die *no-touch*-Technik und eine *en-bloc*-Resektion von tumoradhärenten bzw. tumorinfiltrierten Organen zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzelldissemination durchgeführt. Die onkologische Resektion umfasste acht Basisschritte (Tabelle 10). Es galt das Prinzip der zentralen, radikulären Gefäßabsetzung; d. h. die aortennahe Durchtrennung der *A. mesenterica inferior* erfolgte möglichst unter Erhalt der *A. colica sinistra* unabhängig von einem offenen oder laparoskopischen OP-Verfahren.

Tabelle 10: Basisschritte der onkologischen Rektumresektion

1.	die "no-touch-Isolation"-Technik
2.	die luminale Darmligatur proximal des Tumors
3.	zentrale Gefäßdissektion der A. mesenterica inferior (Erhalt der A. colica sinistra)
4.	eine systematische lokoregionale Lymphadenektomie
5.	die qualitätskontrollierte TME oder PME (nach Randomisationsergebnis)
6.	die perioperative (ex situ) Qualitätskontrolle des Resektates
7.	die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes (dreidimensional)
8.	die "en-bloc"-Resektion bei organüberschreitendem Tumorwachstum (ggf. Multiviszeralresektion)

2.5 Postoperatives Staging

Das Ausmaß der Mesorektumentfernung wurde durch den Pathologen dokumentiert, die Resektatoberfläche makroskopisch beurteilt und das Präparate aufgearbeitet (Tabelle 11 und 13, Abbildung 15) (Liersch et al. 2006; Liersch et al. 2007a).

Tabelle 11: Standardisierte Resektataufarbeitung

1.	Ausmessung der Distanz zwischen dem Tumorrand (oral, aboral, lateral) und der Resektionsebene am
	frisch entnommenen Resektat ohne es künstlich auszuspannen. (Goldstein et al. 1999)
2.	Vermessung des Präparates, Angabe der longitudinalen und transversalen Tumorausbreitung
3.	Wuchsform: polypoid-gestielt, -tailliert, -sessil; ulzerös, szirrhös (Hermanek 1999a; Hermanek et al. 2003)
4.	Dokumentation der Lagebeziehung des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte
5.	Dokumentation assoziierter Begleitläsionen (z. B. Polypen)
6.	Präperation des Resektats oberhalb und unterhalb des Tumors, so dass das tumorenthaltendes Darm-
	segment und der Tumor selbst nicht durchschnitten wurden
7.	Einbringung (fakultativ) einer Tamponade zur Stabilisierung von endoluminal in die Tumorregion mitsamt
	den angrenzenden distalen und proximalen Darmabschnitten zur besseren Fixierung
8.	ein zugfreies Aufspannen des Resektats mit nachfolgender Formalinfixierung über 48h bis 72h
9.	Anfärbung der Mesorektumoberfläche nach Fixation und Befundung
10	lamellierende Querschnitte durch das Darmsegment und Mesorektum mit Aufarbeitung relevanter Präpa-
	ratescheiben, Beurteilung der Karzinominfiltrationstiefe und der minimalen Distanz des Tumors zum CRM
	(Hermanek 1999b; Hermanek et al. 2003; Liersch et al. 2006; Hermanek et al. 2015)

Die (histo-)pathologischen Untersuchungen wurden an den Studienzentren von zertifizierten Pathologen durchgeführt. Die Basisdokumentation erforderte die in Tabelle 12 aufgelisteten Angaben (Schmiegel et al. 2008; Wittekind und Meyer 2010):

Tabelle 12: Histopathologische Basisdokumentation

1.	Lokalisationsbeschreibung des Tumors und Tumortyps nach WHO-Klassifikation
2.	Ausmessen der Tumorinvasionstiefe (pT-Status);
3.	Erhebung des regionären Nodalstatus (pN-Status), dabei sollten > 12 Lk im Resektat untersucht sein (Hida et al. 1997; Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015)
4.	Anzahl der Lk-Metastasen mit morphologischer Befunderhebung
5.	Angabe des Differenzierungsgrades der Karzinomzellen (G1 bis G4);
6.	mikroskopische und immunhistochemische Untersuchung der tumorfreien Resektionsränder (oral, aboral und lateral); Messung des karzinomfreien CRM in mm; ein CRM < 2 mm wurde in der vorliegenden Dissertation als CRM-positiv gewertet
7.	Befundung des Residualstatus (R0-, R1- und R2-Einteilung)
8.	Darstellung einer Lymphgefäß- (L1-), Blutgefäß- (V1-) oder Perineuralscheiden-(Pn1-) Invasion
9.	Beurteilung der Qualität der TME oder PME nach MERCURY-Kriterien

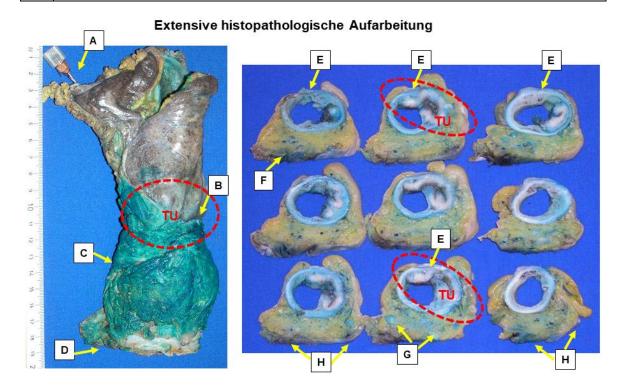


Abbildung 15: Rektumkarzinom im Bereich der peritonealen Umschlagsfalte

A: kanülierte *A. mesenterica inferior*, B: TPPU; roter Kreis: Tumorareal; C: bläulich gefärbtes Mesorektum mit intakter, noch spiegelnder Hüllfaszie; D: distale Absetzung; E: Präparat-Querschnitt oberhalb der Umschlagfalte, ventral ist kein Mesorektum vorhanden (dieses Areal entspricht der tradierten chirurgischen Grenzmarkierung zwischen Rektum und Rektosigmoid); die Tumorausläufer reichen an dieses Areal heran; F: dorsales mesorektales Weichgewebe begrenzt durch die Hüllfaszie; G: intramesorektale Lymphknoten, z. T. direkt unter der Hüllfaszie lokalisiert; H: CRM dorsal.

2.5.1 Histopathologische Beurteilung des CRM

Zur histopathologischen Beurteilung des CRM wurden lamellierende Querschnitte durch das Darmresektat angelegt. Durch eine standardisierte Einbettung der Präparatescheiben wurde später die quantitative Aussage über das Ausmaß der perirektalen/-kolischen Karzinominfiltration und über die minimale Entfernung des Tumors zur Resektatoberfläche (d. h. zum CRM) erleichtert. Letztlich wurde der Abstand des Tumorrandes oder von LKM bis zum chirurgischen Schnittrand makroskopisch und mikroskopisch bestimmt (Heald et al. 1998; MERCURY Study Group 2007). Es wurde der geringste tumorfreie Randsaum (in mm) dokumentiert. Ein tumorfreier CRM von < 2 mm wurde in den nachfolgenden Auswertungen als positiver CRM-Status gewertet (Nagtegaal et al. 2002). Ebenso wurden direkte Tumorperforationen oder vom Tumor entfernte Darmperforationen (mit Angabe der Distanz zum Tumorgeschehen) erfasst und dokumentiert (Adam et al. 1994).

2.5.2 Postoperative Beurteilung des LK-Status

Die Prognose fortgeschrittener Rektumkarzinome korreliert mit der quantitativen und qualitativen LK-Aufarbeitung aus dem Resektat (Goldstein et al. 1996; Goldstein et al. 1999; Swanson et al. 2003). Dabei hängt die korrekte Klassifikation der UICC-Stadien von der Anzahl untersuchter LK (> 12 LK) ab (Søreide et al. 1997; Wong et al. 1999; Tepper et al. 2001). Zur Optimierung der LK-Ausbeute waren in der GAST-05-Phase-IIb-Studie folgende drei Vorgehensweisen festgelegt worden:

Tabelle 13: Chirurgische Vorgehensweise bei LK-Präparation

1.	Präparation der Arterien von der Absetzungsstelle der A. mesenterica inferior,
2.	Unterteilung des die Arterien umgebenden Fettgewebes mit LK in die Kompartimente A (Ge-
	webe um A. mesenterica inferior und A. rectalis superior bis zu deren weiteren Aufteilung)
	und B (Gewebe um Aa. sigmoideae und um die Äste der A. rectalis superior)
3.	Präparation/Beurteilung von >12 regionären perirektalen/mesorektalen LK (Goldstein et al.
	1996; Ratto et al. 1999; Wong et al. 1999; Leibl et al. 2003)

Die Art der LK-Aufarbeitung war im Studienprotokoll nicht vorgeschrieben. Es konnte eine komplette Einbettung des peri-/mesorektalen Weichgewebes erfolgen. Im Studienleitzentrum war die Aceton-Kompressionsmethode etabliert und als Standard eingesetzt worden (Basten et al. 2010; Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015).

2.6 Datenerhebung und statistische Vorgehensweise

Die primäre Datenerhebung bei den GAST-05- Studienteilnehmern fand durch die Dokumentation in papierbasierten CRFs statt. Die CRFs waren von den behandelnden und für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrumsärzten während der gesamten Therapie und Nachsorgephase auszufüllen. Sämtliche Daten waren pseudonymisiert, von den jeweiligen Studienzentren überprüft und extern über die CRO WiSP-GmbH auf Konsistenz und Richtigkeit kontrolliert worden. Die Daten wurden in eine ACCESS-Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, WA/USA) eingespeist und supervidiert.

In der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) war die Studiendokumentation ebenfalls papierbasiert sowie zusätzlich in einer elektronischen Patientenakte über die Ixserv-Dokumentation (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland) erfolgt. Durch die elektronische Datensicherung wurde den an der Behandlung des Patienten beteiligten Ärzten der Zugang zu aktuellen laborchemischen, histopathologischen und radiologischen Befunden ermöglicht. Zudem konnten Arztbriefe und Befunde von bereits erfolgten früheren Arzt- und Klinikkonsultationen zeitnah eingesehen werden. Es erfolgte eine mehrfache Kontrolle der Studiendaten durch Mitarbeiter*innen des Chirurgischen Studiensekretariates der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie und durch die CRO.

Tabelle 14: Prinzip der eingesetzten Vierfeldertafel

Histopathologie (Standard-Referenzverfahren)					
Staging-Verfahren	Parameter vorhanden	Parameter nicht vorhanden	Σ		
Parameter vorhanden (positiv)	richtig positiv (RP)	falsch positiv (FP) b	a+b		
Parameter nicht vorhanden (negativ)	falsch negativ (FN)	richtig negativ (RN) d	c+d		
Σ	a+c	b+d	a+b+c+d		

Die Berechnungen wurden folgendermaßen durchgeführt: Sensitivität (S; richtig positive Rate) = a / (a+c); Spezifität (SP; richtig negative Rate) = d / (b+d); positiver prädiktiver Wert (PPW; Rate richtig positiver Ergebnisvorhersage) = a / (a+b) und negativer prädiktiver Wert (NPW; Wahrscheinlichkeit richtig negativer Ergebnisvorhersage) = d / (c+d). Die Accuracy ergab sich aus AC = (a+d) / (a+b+c+d). Die Prävalenz (PV) wurde aus dem Verhältnis der Teilpopulation (a+c) gegenüber der untersuchten Gesamtpopulation, d. h. PV = a+c / (a+b+c+d), bestimmt. Die Angaben erfolgten in %.

Vierfeldertafeln dienten zur Evaluation der Sensitivität, Spezifität, Accuracy, des

positiv prädiktiven Wertes (PPW) und des negativ prädiktiven Wertes (NPW) der einzelnen Stagingverfahren im Vergleich zum histopathologischen Endbefund der Malignomerkrankung. Dieser Endbefund war die Standardreferenz (Tabelle 12). Die auszuwertenden Parameter wurden vorab definiert und sind in den jeweiligen Tabellenlegenden angegeben.

2.6.1 Definition der Überlebensparameter

Es wurden die Überlebensparameter krankheitsfreies (*disease-free survival*, DFS), rezidivfreies (*recurrence-free survival*, RFS) und krebsspezifisches Überleben (*cancer-specific survival*, CSS) gemäß internationaler Konsensusvereinbarungen genutzt (Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011; Bonnetain et al. 2017).

Das DFS gab den Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, einer FM, eines Zweitkarzinoms oder von neu aufgetretenen Karzinomen anderer Entitäten sowie des Todes (jeder Ursache) an. Allein der Kontaktverlust zum Patienten war zensiert worden.

Das RFS war definiert als Zeitraum zwischen der onkologischen Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, von FM und des Todes (jeder Ursache). Zensiert wurde ein Kontaktverlust. Ignoriert wurden kolorektale Zweitkarzinome und neu aufgetretene Karzinome anderer Entitäten.

Das CSS umfasste den Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Rektum-karzinom-bedingten Tod. Dabei wurde der Tod aufgrund anderer Ursachen in den univariablen Analysen zensiert und andere Ereignisse (Nachweis von LR, FM, Zweitkarzinome oder neu aufgetretene Karzinome anderer Entitäten) ignoriert. Verstarben Patienten unter einem progredienten Tumorleiden (z. B. bei nachgewiesenen, progredienten FM) infolge von Komplikationen nach interventionellen und / oder chirurgischen Maßnahmen, die allein in palliativ-supportiver Intention erfolgt waren, so wurde der Tod (und der Zeitpunkt des Versterbens) als Rektumkarzinom-bedingt gewertet. Starben Patienten infolge interventioneller oder chirurgischer Eingriffe bei stabiler Tumorerkrankung (> 6 Monate), d. h. bei FM ohne eindeutigen Progress, so wurden diese seltenen Ereignisse als nicht tumorbedingt bewertet. Sie wurden in den jeweiligen Legenden angegeben.

2.6.2 Testverfahren und multiparametrische Überlebensmodelle

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand von Kaplan-Meier(K-M)-Überlebenskurven angegeben (Kaplan und Meier 1958; Zwiener et al. 2011). In die K-M-Analysen gingen alle Patienten mit einem R0- / R1-Status ein. Vergleiche zwischen Subgruppen aus den klinischen Stagingvariablen sowie der Therapiesituation mit einem Einfluss auf das Überleben wurden mittels nicht-parametrischer Logrank-Tests (Mantel-Cox) durchgeführt (Therneau und Grambsch 2000). Das mediane Überleben wurde, wenn möglich, mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) gezeigt. Sank der Anteil an Überlebenden nicht < 50%, so wurden die beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*, rMW) angegeben (A'Hern 2016; Buyse et al. 2016; Trinquart et al. 2016; Royston und Parmar 2013; Tang et al. 2007; Prentice 1989).

Im Projektteil-2 wurden Überlebenszeitanalysen bei 98 Patienten des Zentrums 1 durchgeführt. Die Überlebensraten wurden ebenfalls mit der K-M-Methode geschätzt und die Überlebenskurven mit dem nicht-parametrischen Logrank-Test verglichen. Potentiell einflussreiche Faktoren wurden in den beiden Kohorten (A: mit MRT; B: ohne MRT) durch absolute / relative Häufigkeiten, durch Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD), Mediane und Spannweiten (Min. - Max.) angegeben. Für eine Auswahl betrachteter Variablen wurden univariable Cox-Regressionsmodelle (Therneau und Grambsch 2000) für das RFS angepasst und die resultierenden Modellkoeffizienten (*Hazard Ratios*, HR) mit 95%-CI und p-Werten angegeben. Der jeweilige prädiktive Wert wurde mittels *Likelihood-Ratio*-Tests (LQT, Plausibilitätsquotiententests) gegen das Nullmodell bewertet. Die prädiktivsten Variablen aus Kohorte A wurden für multivariable Modelle ausgewählt. Separat wurde in beiden Kohorten (A und B) ein multivariables Cox-Regressions-Überlebenszeitmodell (Cox 1972) für RFS angepasst. Die resultierenden HR, 95%-CI und p-Werte sind berichtet und in Forest Plots visualisiert worden.

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. verfügbar über: http://www.R-project.org) sowie des R-Pakets *survival* (Version 3.1.8; Therneau TM, 2015. A Package for Survival Analysis in S. https://CRAN.R-project.org/package=survival)

für die Cox-Regressionsmodelle und Logrank-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau war für alle statistischen Tests alpha = 5.

Die Überlebenszeitmodelle wurden in Kooperation mit der Einrichtung "Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik" der UMG angepasst. Alle anderen Analysen wurden eigenständig erstellt.

2.6.3 Literaturrecherche

Es erfolgten Abfragen in den PubMed- und Google Scholar-Datenbanken nach den Stichworten "magnetic resonance imaging, (upper) rectal cancer, multimodality treatment, sigmoid cancer". Die Literatur ist im jeweiligen Textabschnitt angegeben.

3 Ergebnisse

Anhand der CRF-Dokumentation konnten Daten von 372 Patienten ausgewertet werden (Abbildung 17).

Tabelle 15: Basisdaten der Studienteilnehmer in der GAST-05-Phase-IIb-Studie

Patientengruppen		TME (Arm A)	PME (A	Arm B)	Σ	
N		188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Gender	Männlich	119	63,3%	122	66,3%	241	64,8%
	Weiblich	69	36,7%	62	33,7%	131	35,2%
Alter	MW ± SD	66,6 =	± 11,1	66,8 ±	± 10,3	66,7 ±	10,7
	Median	6	8	6	8	68	3
	Quartile	60 -	- 74	60 -	- 73	60 -	74
	Range	30 -	- 93	38 -	- 90	30 -	93
Altersgruppen	< 50 Jahre	15	8,0%	12	6,5%	27	7,3%
	50 - 59 Jahre	31	16,5%	32	17,4%	63	16,9%
	60 - 69 Jahre	55	29,3%	64	34,8%	119	32,0%
	70 - 79 Jahre	70	37,2%	56	30,4%	126	33,9%
	≥ 80 Jahre	17	9,0%	20	10,9%	37	9,9%
ECOG-Perfor-	ECOG 0	122	64,9%	120	65,2%	242	65,1%
mance-Status	ECOG 1	54	28,7%	56	30,4%	110	29,6%
	ECOG 2	12	6,4%	7	3,8%	19	5,1%
Stratifikation	cT1 - cT2 cN+	24	12,8%	25	13,6%	49	13,2%
	cT3 - cT4 cN0	69	36,7%	78	42,4%	147	39,5%
	cT3 - cT4 cN+	93	49,4%	79	42,9%	172	46,2%
	cT3 - cT4 cNx*	2	1,1%	2	1,1%	4	1,1%

^{*} Drei Patienten mit einem im CRF dokumentierten cNx-Status sind in den nachfolgenden Analysen aufgrund der vor Ort kontrollierten Stammdaten in der Patientenakte als cN0 gewertet worden. Zum Zeitpunkt der Stratifikationseinteilung war in einem Fall aufgrund widersprüchlicher Befunde ein cTxNx-Status dokumentiert gewesen, es lag jedoch nach Überprüfung ein ≥ cUICC-II-Status vor.

Insgesamt waren 241 (64,8%) Männer und 131 (35,2%) Frauen in die GAST-05-Phase-IIb-Studie aufgenommen worden. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 66,7 Jahre (± 10,7 Jahre) und der Median lag bei 68 Jahren. Am häufigsten waren Patienten aus den Altersgruppen der 70- bis 79-Jährigen (33,9%) und der 60- bis 69-Jährigen (32%) behandelt worden. Für beide Therapiegruppen bestand eine gute Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika. Das galt auch für den ECOG-Status und die Verteilung der cT-/cN-Stratifikationsmerkmale.

In 147 (39,5%) Fällen waren Rektumkarzinome im Stadium cUICC-II (cT3/cT4 N0; cT1/cT2 N+) diagnostiziert worden. Dabei hatten 66 Patienten aus Therapiearm A (TME) und 77 Patienten aus Arm B (PME) ein Substadium cUICC-IIa (pT3N0-Status). In drei (1,6%) Fällen des Therapiearms A (TME) und in einem (0,5%) Fall des Therapiearms B (PME) wurde ein Stadium cUICC-IIb (pT4aN0-Status) festgestellt. Ein Stadium cUICC-III (cT1/cT2/cT3/cT4 N+) hatten 221 (59,4%) Patienten und der Anteil an ≥ cT3-Karzinomen lag bei 86,8%. In 13,2% der Fälle mit < cT3-Karzinomen war ein positiver Nodalstatus (cN+) vermutet worden.

3.1 Projektteil-1: Diagnostik, Tumortyp und Grading

In Tabelle 16 werden die histopathologischen Ergebnisse aus der Tumorbiopsie zusammengefasst. In 93,8% der Rektumkarzinome waren Adenokarzinome nachgewiesen worden. Die große Mehrheit der Karzinome wies eine G2-Differenzierung (285 Patienten, 76,6%) auf; 4,6% hatten eine G1- und 6,7% (25 Fälle) eine G3-Differenzierung. In 12,1% aller Patienten waren keine Angaben über das initiale Tumorgrading gemacht worden.

Tabelle 16: Histopathologischer Befund der diagnostischen Tumorbiopsie

		Т	ME	F	PME		Σ
N		188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Adenokarzinom		179	95,2%	170	92,4%	349	93,8%
Sonderformen	muzinös	4	2,1%	2	1,1%	6	1,6%
	siegelringzellartig	1	0,5%*	1	0,5%	2	0,6%
	andere**	4	2,1%	11	6,0%	15	4,0%
Grading	G1	7	3,7%	10	5,4%	17	4,6%
	G2	149	79,3%	136	74,0%	285	76,6%
	G3	15	8,0%	10	5,4%	25	6,7%
	Gx***	17	9,0%	28	15,2%	45	12,1%

^{*} Durch Rundungseffekte werden nicht immer 100,0% erreicht; dies gilt prinzipiell auch für alle nachfolgenden Tabellen; ** Subtypen der Adenokarzinome; *** keine Angaben zum Grading.

3.2 Tumorlokalisation und -ausdehnung

In die GAST-05-Phase-IIb-Studie waren Patienten mit Rektumkarzinomen aufge-

nommen worden, deren aboraler Tumorrand ≥ 12 cm oberhalb der ACL lokalisiert war. In beiden Therapiegruppen (Tabelle 17) lag der Tumorunterrand 13,3 cm (Median) proximal der ACL; es lag eine ausgewogene Gruppenbalancierung vor.

Während der starren Rektosigmoidoskopie wurde auch die transversale Tumorausdehnung bestimmt. Bei 39,5% der untersuchten Studienteilnehmer war der Tumor am häufigsten ventral (zwischen ≥ 9.00 Uhr und ≤ 3.00 Uhr in SSL) lokalisiert (Tabelle 17). Allein 19,1% der Rektumkarzinome zeigten eine zirkuläre Ausdehnung. Klinisch hatte mehr als die Hälfte dieser Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bereits Obstipations- und Defäkationsbeschwerden.

Tabelle 17: Lokalisation des aboralen Tumorrandes zur Anokutanlinie (in cm)

Tumorlage ab ACL	TME (Arm A)	PME (Arm B)	Σ
N	187	181	368*
Mittelwert ± SD (cm)	13,3 ± 1,3	13,3 ± 1,3	13,3 ± 1,3
Median (cm)	13	13	13
Quartil (cm)	12 - 14	12 - 14	12 - 14
Min. – Max. (cm)	10** - 16	11 - 16	10** - 16

^{*} Bei vier Patienten lagen widersprüchliche metrische Angaben vor; ** ein Patient mit Beginn des invasiven Karzinoms bei 11,5 cm; die Angaben aus mehreren Rektoskopien variierte zwischen 10 cm bis 11,5 cm, der Haupttumor lag bei 14 cm ab Anokutanlinie (ACL).

Tabelle 18: Transversale Tumorausdehnung und Tumorlokalisation

Transversale Tumorlokalisation*		TME	TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
	N	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%	
ventral	(≥ 9.00 bis ≤ 3.00 Uhr)	72	38,3%	75	40,8%	147	39,5%	
dorsal	(> 3.00 bis < 9.00 Uhr)	44	23,4%	36	19,6%	80	21,5%	
lateral	(links und rechts)	38	20,2%	36	19,6%	74	19,9%	
zirkulär		34	18,1%	37	20,1%	71	19,1%	

^{*} SSL: Angabe der Tumorausdehnung im Uhrzeigersystem (größte Tumorlast in zentraler Position).

3.3 CEA-Werte

Neben zahlreichen Blut- und Laborparametern wurde der CEA-Tumormarkerwert bei 338 Patienten in den CRFs erfasst (Tabelle 19). Im Durchschnitt lag der prätherapeutische S-CEA-Wert bei 6,9 μ g/l \pm 14,6 μ g/l (S-CEA Normalwert: \leq 3,4 μ g/l). Die Tatsache, dass der Median mit 2,7 μ g/l kleiner als der Normalwert war, verdeutlicht,

dass bei zahlreichen Rektumkarzinomen keine erhöhten CEA-Tumormarkerwerte im peripheren Vollblut festgestellt worden waren. In einem Fall war der initiale CEA-Wert auf das > 38-fache der oberen Normgrenze (131,1 µg/l) angestiegen gewesen.

Tabelle 19: Tumormarker CEA beim Staging

Therapiegruppe	TME (Arm A)	PME (Arm B)	Σ
N	174	164	338
Mittelwert ± SD (in μg/l)	7,8 ± 17,5	6,1 ± 10,7	6,9 ± 14,6
Median (in µg/l)	2,7	2,8	2,7
Quartile (in µg/l)	1,5 – 6,5	1,6 – 5,9	1,5 – 6,3
Min. – Max. (in μg/l)	0,2 - 131,1*	0,3 – 101,4	0,2 – 131,1

^{*} Dieser Patient hatte einen S-CEA-Wert von 131,1 μg/l; dieser Wert ist in Abbildung 16 als singulärer Maximalwert nicht abgebildet; er wurde aber bei den Berechnungen berücksichtigt.

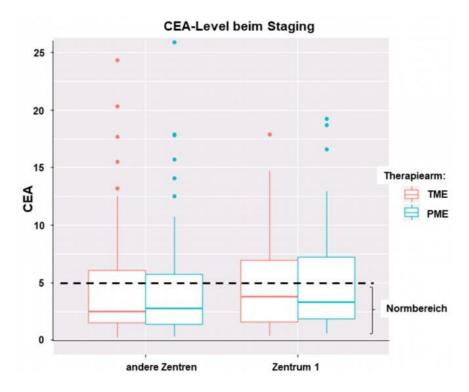


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Serum-CEA-Spiegel pro Therapiearm

Aus der Boxplot-Darstellung (Abbildung 16) ergibt sich die Verteilung und Streubreite der Serum-CEA-Werte zum Zeitpunkt des *Stagings*. Zwischen den Therapiearmen A (TME) und B (PME) bestand kein signifikanter Unterschied.

3.4 Tumorstatus (per rES, CT und MRT)

In der GAST-05-Studie erhielten nicht alle Patienten die im Protokoll empfohlenen

drei bildgebenden Stagingverfahren. Dies lag zum einen an der begrenzten Verfügbarkeit von MRT-Geräten und Untersuchungstechniken in den einzelnen Studienzentren. Zum anderen war die pelvine MRT während der Rekrutierungsphase der GAST-05- Studie in der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008) nicht als diagnostisches Standardverfahren bei Patienten mit Rektumkarzinomen empfohlen worden.

Es lagen von 231 (62,1%) Studienteilnehmern Befunde zum uT-Status vor. Bei 133 Patienten war kein rES-Befund dokumentiert worden, wobei in 88 (66,2%) Fällen eine tumorbedingte Darmstenose vorgelegen hatte. Bei 42 (31,6%) Studienteilnehmern waren keine weiteren Angaben zur fehlenden rES-Dokumentation gemacht worden. In drei Fällen war es zu einem schmerzbedingten Abbruch der rES-Untersuchung gekommen.

Tabelle 20: rES-bestimmte	Tumorstatus ((uT-Status)	
Tabelle 20. IEO bestilling	i unionotatuo i	iai Olalas <i>i</i>	

		TME (A	rm A)	PME (Arm B)	Σ	
	N	120	100,0%	111	100,0%	231	100,0%
T-Status nach rES	uT1	0	0,0%	0	0,0%-	0	0,0%-
	uT2*	15	12,5%	21	18,9%	36	15,6%
	uT3	98	81,7%	83	74,8%	181	78,4%
	uT4	1	0,8%	1	0,9%	2	0,9%
	uTx**	6	5,0%	6	5,4%	12	5,2%

^{*} Diese uT2-Fälle wiesen einen positiven Nodalstatus (uN+) auf und erfüllten als klinische cUICC-III-Stadien die Studieneinschlusskriterien; ** die Tumorinfiltrationstiefe konnte bei diesen Patienten nicht sicher bestimmt werden.

In den dokumentierten rES-Befunden (Tabelle 20; mit der Häufigkeitsverteilung der uT-Status) war bei 12 (5,2%) Patienten infolge einer tumorbedingten Darmstenose oder aus anderen Gründen keine präzisen Angaben zum uT-Status möglich gewesen. Diese Situation betraf jeweils sechs Fälle in beiden Therapiegruppen; klinisch war bei diesen Patienten ein ≥ cT3-Status angenommen worden.

Bei 246 Patienten wurde der Tumorstatus während des präoperativen Stagings mit Hilfe der pelvinen CT ermittelt (Tabelle 21). In 5,3% der untersuchten Patienten war eine Differenzierung zwischen einem T3- und T4-Status nicht möglich gewesen.

Die pelvine Magnet-Resonanz-Tomographie konnte bei 169 (45,4%) Patienten zur Bestimmung des klinischen mrT-Status genutzt werden (Tabelle 22). Bei 1,2% der

Patienten konnte nicht zwischen einem T3- oder T4-Status unterschieden werden; klinisch war bei diesen Patienten ein cT3-Status angenommen worden.

Tabelle 21: CT-bestimmter Tumorstatus (ctT-Status)

			Therapi					
		TME (Arm A)			Arm B)	Σ		
	N	129	100,0%	117	100,0%	246	100,0%	
T-Status	ctT1*	1	0,8%	0	0,0%	1	0,4%	
nach CT	ctT2	21	16,3%	10	8,5%	31	12,6%	
	ctT3	96	74,4%	96	82,1%	192	78,0%	
	ctT4	5	3,9%	4	3,4%	9	3,7%	
	ctTx**	6	4,7%	7	6,0%	13	5,3%	

^{*} Das Rektumkarzinom war in der rES als uT3N0-Status (16 cm ab ACL) diagnostiziert worden; postoperativ ergab sich ein Status mit pT1(sm2) N0 (0/36 Lk) G2 R0 V0 L0 Pn0 und negativem CRM (> 2 mm); die Resektionsqualität der TME war optimal (MERCURY Grad III); ** eine Bestimmung des ctT-Status war nicht möglich gewesen.

Tabelle 22: MRT-bestimmter Tumorstatus (mrT-Status)

			Therap				
		TME (Ar	m A)	PME	(Arm B)	Σ	
	N	92	100,0%	77	100,0%	169	100,0%
T-Status	mrT1	0	0,0%	0	0,0%-	0	0,0%
nach MRT	mrT2	21	22,8%	12	15,6%	33	19,5%
	mrT3	62	67,4%	58	75,3%	120	71,0%
	mrT4	8	8,7%	6	7,8%	14	8,3%
	mrTx	1	1,1%	1	1,3%	2	1,2%

Tabelle 23: Klinischer Tumorstatus (cT-Status) nach den rES-, CT- und MRT-Befunden

		Therapiegruppen							
		TME (A	Arm A)	PME (Arm B)			Σ		
	N	187	100,0%	181	100,0%	368	100,0%		
klinischer	cT1	1*	0,5%	1**	0,6%	2	0,5%		
(c)T-Status	cT2	24	12,8%	19	10,5%	43	11,7%		
	сТ3	154	82,4%	155	85,6%	309	84,0%		
	сТ4	7	3,8%	6	3,3%	13	3,5%		
	cTx***	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%		

Bei nicht übereinstimmenden rES- und MRT-Befunden wurde der cT-Status nach unabhängiger Supervision festgelegt; * in der rES war ein uT3N0-Status (16 cm ab ACL) erhoben worden; postoperativ ergab sich ein Status mit pT1(sm2) N0 (0/36 Lk) R0 V0 L0 Pn0 G2; ** extern war ein uT3N0-Tumor (4 x 2,5 cm durchmessend, ≥ 16 cm ab ACL) diagnostiziert worden; es ergab sich der Status pT1 (sm2) N0 (0/36 Lk) R0 V0 L0 Pn0 G2; *** cTx: keine T-Kategorisierung möglich.

In Tabelle 23 werden die Ergebnisse der rES-, der CT- und der MRT-Untersuchungen als klinischer cT-Status zusammengefasst. In annähernd 88% der Fälle waren Rektumkarzinome mit einem ≥ cT3-Status diagnostiziert worden.

3.5 Nodalstatus (per rES, CT und MRT)

Es lagen rES-Befunde von 227 (61,0%) Studienteilnehmern mit einer Kategorisierung des uN-Status vor. Bei 11% der Patienten konnte keine eindeutige Beurteilung des LK-Status in einen negativen bzw. positiven Nodalstatus erfolgen (Tabelle 24).

Tabelle 24: rES-bestimmter Nodalstatus (uN-Status)

			Therapie				
	TME (Arm A)			PME (Arm B)	Σ	
	N	118	100,0%	109	100,0%	227	100,0%
N-Status	uN-	65	55,1%	58	53,2%	123	54,2%
nach rES	uN+	42	35,6%	37	34,0%	79	34,8%
	uNx*	11	9,3%	14	12,8%	25	11,0%

^{*} Eine Zuordnung zum positiven (uN+) / negativen (uN-) N-Status per ES war nicht möglich.

Bei 251 (67,5%) Patienten ist der Nodalstatus mit Hilfe der pelvinen CT bestimmt worden (Tabelle 25). In 2,4% der untersuchten Patienten war eine sichere ctN-Kategorisierung nicht möglich gewesen.

Tabelle 25: CT-bestimmter Nodalstatus (ctN-Status)

			Therapi	egruppen				
		TME		Arm A)	PME (A	rm B)	Σ	
	N	132	100,0%	119	100,0%	251	100,0%	
N-Status	ctN-	87	65,9%	78	65,5%	165	65,7%	
nach CT	ctN+	44	33,3%	36	30,3%	80	31,9%	
	ctNx*	1	0,8%	5	4,2%	6	2,4%	

^{*} Eine Zuordnung zu einem positiven (ctN+) bzw. negativen (ctN-) Nodalstatus war per CT in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

Mit der pelvinen MRT wurde bei den oben bereits genannten 169 Patienten der klinische mrN-Status erhoben (Tabelle 26).

Tabelle 26: MRT-bestimmter Nodalstatus (mrN-Status)

			Therapie	gruppen			
		TME (Arm A)	PME (Arm B)		Σ
	N	92	100,0%	77	100,0%	169	100,0%
N-Status	mrN-	30	32,6%	22	28,6%	52	30,7%
nach MRT	mrN+	61	66,3%	54	70,1%	115	68,1%
	mrNx*	1	1,1%	1	1,3%	2	1,2%

^{*} Eine Zuordnung zu einem positiven (mrN+) bzw. negativen (mrN-) Nodalstatus war per MRT in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

Zwischen den beiden Therapiearmen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit der MRT-Untersuchungen. In Tabelle 27 werden die Ergebnisse der rES-, CT- und MRT-Untersuchungen zum klinischen Nodalstatus gezeigt. In 40% der Studienteilnehmer musste ein ≥ cUICC-III-Stadium angenommen werden.

Tabelle 27: Klinischer Nodalstatus (cN-Status)

			Therapie					
		TME (A	Arm A)	PME (Arm B)	Σ		
	Nodalstatus	187	100,0%	181	100,0%	368	100,0%	
Klinischer (c)	cN-negativ	99	52,9%	109	60,2%	208	56,5%	
N-Status	cN-positiv	79	42,3%	69	38,1%	148	40,2%	
	cNx*	9	4,8%	3	1,7%	12	3,3%	

Klinischer (c) N-Status aus den rES-, CT- und den MRT-Untersuchungen; * eine Zuordnung zu einem positiven (cN+) bzw. negativen (cN-) N-Status war in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

3.6 OP-Verfahren

Bei 372 Patienten waren die per Randomisation vorgegebenen OP-Verfahren TME bei 162 (43,6%) Patienten und PME in 161 (43,3%) Fällen durchgeführt worden (Tabelle 28). Bei insgesamt 48 Patienten (13%) wurde von der geplanten Vorgehensweise abgewichen. Es erfolgte in 25 (13,3%) Fällen ein Wechsel von Therapiearm A (TME) zu Arm B (PME) und bei 23 (12,5%) Patienten von Arm B zu Arm A. Die Fallzahl in den beiden Therapiearmen war ausgeglichen.

Tabelle 28: Chirurgisches Vorgehen (TME vs. PME)

		Thera	piegruppe				
		TME (A	rm A)	PME (A	rm B)		Σ
	N	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%
Durchgeführte	TME	162	86,2%	23	12,5%	185	49,7%
ОР	PME	25	13,3%	161	87,5%	186	50,0%
	andere*	1	0,5%	0	0,0%	1	0,3%

Randomisierte Zuteilung zu den OP-Prozeduren (TME vs. PME) im Vergleich zu den tatsächlich durchgeführten OP-Verfahren; * bei einem Patienten erfolgte keine onkologische Resektion (keine TME / PME) aufgrund des intraoperativen Nachweises einer fortgeschrittenen Peritonealkarzinose.

3.7 Postoperative, histopathologische Befunde

Postoperativ zeigten die Adenokarzinome in 81,7% (n = 304) der Patienten eine G2und in 17,8% (n = 66) eine G3-Differenzierung (Tabelle 29). Lediglich bei zwei Patienten wurden G1-Rektumkarzinome beschrieben. In einem Fall handelte es sich um eine Patientin mit einem $5,0 \times 5,5 \times 2,5$ cm durchmessenden Karzinom im Status pT3 N0 G1. Bei einem Studienteilnehmer war ein $5,4 \times 5,1 \times 0,5$ cm durchmessender Rektumtumor im Status pTis N0 G1 diagnostiziert worden.

Die divergenten Häufigkeitsverteilungen zwischen den prä- und postoperativen Befundungen zum Grading (Tabelle 16 vs. Tabelle 29) resultierten aus dem geringen Gewebevolumen der Biopsate und der heterogenen Karzinomzelldifferenzierung.

Tabelle 29: Postoperatives histopathologisches Grading des Rektumkarzinoms

			Therapi					
		TME (Arm A)		PME (A	rm B)	Σ		
	N	188	100,0%	184	100,0%	372	100,0%	
Postoperatives	G1	0	0,0%	2	1,1%	2	0,5%	
pathologisches Grading	G2	153	81,4%	151	82,1%	304	81,7%	
Grading	G3	35	18,6%	31	16,8%	66	17,8%	

3.7.1 Vergleich des cT-Status mit dem pT-Status

Beim Vergleich des cT-Status mit dem postoperativen pT-Status zeigte sich eine korrekte Vorhersage des cT-Status bei 63,2% der Studienteilnehmer (in 235 von 372 Fällen; Tabelle 30, grau unterlegte Felder).

Tabelle 30: Klinischer (cT-) vs. histopathologischer (pT-) Tumorstatus

		Postoperativer Tumorstatus (pT-Status)									
Klinischer Tumor- status (cT-Status)	T-Status	pTis	pT1	pT2	pT3	pT4	рТх	Σ			
	сТ0	-	-	-	-	-	-	-			
	cT1	-	2	1	1	1	•	2			
	cT2	-	6	18	18	1	•	43			
	сТ3	1	8	61	210	29	1*	310			
	cT4	-	1	2	8	5	•	16			
	сТх**	-	1	1	1	1	•	1			
	Σ	1	18	81	236	35	1	372			

Die Darstellung erfolgte ohne Berücksichtigung der Randomisation in die Therapiearme A (TME) und B (PME); * ein Patient mit einem cT3-Status, bei dem aufgrund einer Peritonealkarzinose keine onkologische OP durchgeführt worden war; ** ein Patient mit klassifizierbarem T-Status.

Die Rate eines *Overstagings* für den cT-Status lag bei 23,7% (88 Fällen). Die Rate des prognostisch relevanteren *Understagings* im T-Status betrug 13,2% (49 Fälle). Unter Gruppierung des T-Status in ≥ cT3- vs. ≤ cT2-Status ergab sich für das klinische *Staging* eine *Accuracy* von 75,0% (279 von 372 Patienten). Ein *Overstaging* wurde in 19,9% festgestellt. Das *Understaging* betrug 5,1%. Für die Vorhersage der ≥ cT3-Status wurden eine Sensitivität und Spezifität von 93,0% und 26,0% ermittelt. Der positive prädiktive Wert (PPW) lag bei 77,4%, der negative prädiktive Wert (NPW) bei 57,8% und die Prävalenz der pT3/pT4- Karzinome bei 73,1% (Tabelle 31).

Tabelle 31: Gruppierter klinischer (cT) vs. pathologischer (pT) Tumorstatus (≥ T3 vs. ≤ T2)

		pT-S	Status	
		≥ pT3	≤ pT2	Σ
Klinischer Tumorstatus	≥ cT3	253	74*	327
(cT-Status)	≤ cT2	19	26	45
	Σ	272	100	372

^{*} ein Fall mit nicht eindeutig klassifizierbarem cT-Status; grau unterlegt: übereinstimmende Befunde.

3.7.2 Vergleich des cN-Status mit dem postoperativen pN-Status

In Tabelle 32 wird die Übereinstimmung des klinischen Nodalstatus mit dem postoperativen pN-Befund angegeben (grau unterlegte Felder). In 41,4% war der Nodalstatus korrekt diagnostiziert worden.

Tabelle 32: Klinischer (cN) vs. histopathologischer (pN) Nodalstatus

		Postope	Postoperativer Nodalstatus (pN-Status)						
	N-Status	pN0	pN1	pN2	pNx	Σ			
Klinischer Nodal-	cN0	103	20	7	1*	131			
status (cN-Status)	cN1	112	46	52	-	210			
	cN2	10	6	5	-	21			
	cNx	4	4	2	-	10			
	Σ	229	76	66	1	372			

^{*} Bei diesem Patienten war keine onkologische Resektion erfolgt.

Die Overstaging-Rate betrug 37,1% (138 Fälle) und das Understaging 21,5% (80 Fälle). Nicht alle eingesetzten Stagingverfahren hatten eine sichere Differenzierung des Nodalstatus in die N1- und N2-Subkategorien zugelassen, sodass die alleinige Unterteilung in einen negativen (N0) und positiven (N1/N2) Nodalstatus erfolgte (Tabelle 33). In 58,7% der sicher auswertbaren Fälle (212 von 361 Patienten) stimmte der präoperativ ermittelte cN-Status mit dem postoperativen pN-Status überein. Beim prätherapeutischen Staging betrug die Overstaging-Rate des Nodalstatus 33,8% (122 Fälle) unter Ausschluss der Patienten mit einem cNx- oder pNx-Status. Die Understaging-Rate lag bei 7,5% (27 Patienten).

Tabelle 33: Gruppierter klinischer (cN) vs. histopathologischer Nodalstatus (pN)

		Postoperative	Postoperativer Nodalstatus (pN-Status)							
	N-Status	pN0	pN1/2	pNx	Σ					
Klinischer Nodal- status (cN-Status)	cN0	103	27	1*	131					
	cN1/cN2	122	109	-	231					
	cNx	4	6	-	10					
	Σ	229	142	1	372					

^{*} Bei diesem Patienten war keine onkologische Resektion erfolgt.

3.7.3 Vergleich der cUICC- mit den pUICC-Tumorstadien

Beim Vergleich der prätherapeutischen cUICC-Stadien mit den postoperativ durch den Pathologen festgelegten pUICC-Stadien (ohne Subgruppendarstellung) zeigte sich eine Übereinstimmung bei 172 Studienteilnehmern (46,7%) (Tabelle 34).

Tabelle 34: Klinische (cUICC) vs. postoperativ ermittelte (pUICC) Tumorstadien

		Postopera	Postoperative Tumorstadien (pUICC-Stadien)					
	UICC-Status	pUICC-I	pUICC-II	pUICC-III	pUICC-IV	Σ		
Klinische Tumor- stadien (cUICC- Stadien)	cUICC-I	4	1	-	-	5		
	cUICC-II	32	69	32	3	136		
,	cUICC-III	44	78	99	6	227		
	cUICC-IV	-	-	-	0	0		
	cUICC-X *	-	2	2	-	4		
	Σ	80	150	133	9	372		

Grau unterlegt sind die Felder, in denen die klinischen und histopathologischen Befunde bezüglich der UICC-Stadien übereinstimmten; die *Accuracy* betrug 46,7% (172 von 368 Fällen); * in 4 Fällen konnte wegen eines cNx-Status kein eindeutiges cUICC-Stadium angegeben werden.

Das *Overstaging* in den cUICC-Stadien betrug 42,5% (158 Fälle). Die Rate des aus Sicht des Klinikers relevanteren *Understagings* lag bei 11,3%. In vier Fällen erfolgte eine Zuordnung nach dem pUICC-Befund (Tabelle 34); diese Fälle wurden in die weiteren Analysen einbezogen.

Vergleicht man die Stadien ≥ UICC-II- vs. ≤ UICC-I, so lag die *Accuracy* des *Stagings* bei 79,3% (grau unterlegt, Tabelle 35). Das *Overstaging* betrug 20,4% und das *Understaging* 0,3%; die Prävalenz der Stadien ≥ UICC-II lag bei 78,5%.

Tabelle 35: Gruppierter ≥ cUICC-II-Status im Vergleich zum < cUICC-II-Status

		pUICC-S	Stadien	
		≥ pUICC-II	≤ pUICC-I	Σ
Klinisches (c) Tumorstadium	≥ cUICC-II	291	76	367
	≤ cUICC-I	1	4	5
	Σ	292	80	372

Für die gruppierten ≥ cUICC-II-Stadien betrugen die Sensitivität 99,6%, die Spezifität 5,0%, der PPW 79,3%, der NPW 80,0% und die Prävalenz 78,5%. Die *Accuracy* lag bei 79,3%.

3.8 Stratifikationsmerkmale und DFS

Unter Berücksichtigung der Stratifikationsmerkmale (Tabelle 16), d. h. der Status cT3 / cT4 / N0 (cUICC-II) vs. cT1 / cT2 / N+ (cUICC-IIIa) vs. cT3 / cT4 / N+ (cUICC-IIIb), ist das DFS dargestellt (Abbildung 17).

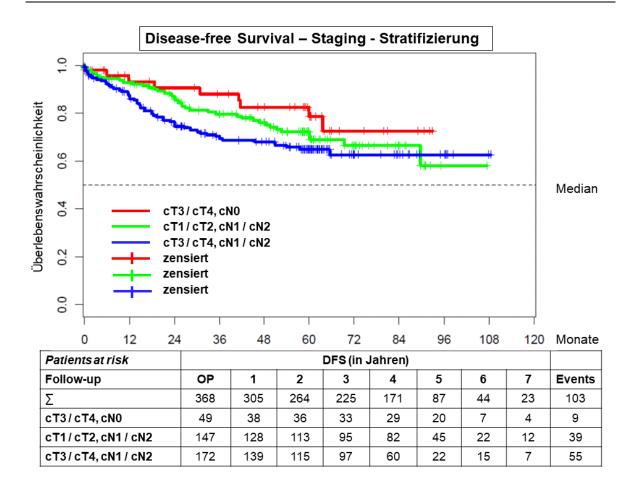


Abbildung 17: DFS nach Stratifikationsmerkmalen aus dem Staging

Dafür wurden 368 Patientenverläufe unabhängig von den OP-Verfahren, den pUICC-Stadien und der weiteren Therapie (+ / - adCTx) ausgewertet. Während der Nachbeobachtung wurde der Median für die DFS-Überlebenswahrscheinlichkeit nicht erreicht. Tendenziell zeigte die fallzahlmäßig kleinste Patientengruppe mit cUICC-II-Status (cT3 / cT4 / N0, rote Linie im K-M-Kurvenverlauf) das günstigste DFS. Außerdem schienen sich die K-M-Kurven der Patienten mit einem cUICC-IIIa-Status (cT1 / cT2 / N+; grüne K-M-Verlaufskurve) von der Gruppe mit einem cUICC-IIIb-Status (cT3 / cT4 / N+; blaue K-M-Verlaufskurve) zu unterscheiden.

Aus dem Verlauf der K-M-Überlebenszeitkurven zum DFS ließ sich vermuten, dass Patienten mit einem negativen Nodalstatus eine günstigere Prognose hatten (Abbildung 17). Außerdem schien bei den Patienten mit vermuteten LKM (cN1 / cN2-Status) die jeweilige ermittelten Tumorinfiltrationstiefe (cT-Status) eine unabhängige prognostische Bedeutung zu haben.

Um diese und weitere Fragen klären zu können, wurden weitergehende

Kohortenanalysen bei 98 Patienten aus dem rekrutierungsstärksten GAST-05-Studienzentrum in Projektteil-2 durchgeführt.

3.9 Projektteil-2: Kohortenanalysen (Zentrum 1)

Es wurde an den 98 Patienten des Studienzentrums 1 u. a. geprüft, ob mit der Staging-MRT die Prädiktion eines positiven CRM, eines ≥ T3-Status oder von ≥ UICC-II-Stadien sicherer möglich und mit einem potentiellen Prognosevorteil verbunden gewesen seien vs. Patienten ohne MRT (Abbildung 9).

3.9.1 Staging-, Therapie- und Tumorparameter (Zentrum 1)

Die Patienten des Zentrums 1 wurden in zwei Subgruppen eingeteilt. Die Kohorte A (n = 47) hatte neben der Rektoskopie und rES ein präoperatives *Staging*-MRT aufgrund der Entscheidung der verantwortlichen Behandler erhalten. Zudem war bei 40 (85,1%) Patienten dieser Kohorte A bereits eine CT des Thorax/Abdomens und Beckens erfolgt. Wegen einer intraluminalen, tumorbedingten Rektumstenose konnte der Nodalstatus endosonographisch in 23 (48,9%) Fällen nur eingeschränkt beurteilt werden. In Kohorte B (n = 51) war kein *Staging*-MRT (Kontrollgruppe) durchgeführt worden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die GAST-05-Studie hatten 37 (72,6%) Patienten bereits ein CT des Thorax/Abdomens und Beckens erhalten. In vier Fällen dieser Kohorte war sogar ein PET/CT durchgeführt worden. Während der rES konnte in 32 (62,8%) Fällen der Rektumtumor aufgrund einer intraluminalen Stenose nur eingeschränkt beurteilt werden. Nach der Rektumresektion erhielten 14 Patienten, bei denen aufgrund eines Stadiums ≥ pUICC-II eine adCTx indiziert war, die noch ausstehende CT-Untersuchung zum Ausschluss von FM.

In Tabelle 36 sind die Patienten- und Tumorcharakteristika der beiden Kohorten einander gegenübergestellt.

Tabelle 36: Patienten- und Tumorcharakteristika von Zentrum 1

		Patienten	Koho	orte A	Koho	orte B		Σ
Zentrum 1 (n = 98)		N	47	100,0%	51	100,0%	98	100,0%
Gender		W	18	38,3%	15	29,4%	33	33,7%
		М	29	61,7%	36	70,6%	65	66,3%
Alter	Alter		67,66	± 11,06	67,20	± 9,92	67,42	± 10,48
		Median	7	' 1	6	69	(5 9
		Min – Max	39	- 87	38	- 86	38	- 87
Distanz des aborale	n Tumorran	des zur ACL						
•	rektoskopisch (in mm)		136,70	± 12,43	146,18 ± 21,09		141,63 ± 18,11	
(in min)			130		140		140	
		Min – Max	120 -160		120 - 250		120 - 250	
rES		MW ± SD	136,38 ± 12,87		147,84	± 22,32	142,35	± 19,28
(in mm)		Median	1:	30	150		140	
		Min – Max	120	- 160	120 - 260		120 - 260	
MRT		MW ± SD	118,51	± 22,69		-		-
(in mm)		Median	1:	20		-		-
		Min – Max	70 -	160		-		-
Transversale TU-Lo	kalisation							
ventral	(≥ 9.00 bis	≤ 3.00 Uhr)	8	17,0%	7	13,7%	15	15,3%
dorsal	(> 3.00 bis	(> 3.00 bis < 9.00 Uhr)		4,3%	2	3,9%	4	4,1%
lateral	(links und r	(links und rechts)		21,3%	6	11,8%	16	16,3%
zirkulär			27	57,4%	36	70,6%	63	64,3%

Es fällt in Kohorte A auf, dass die Höhenlokalisation des aboralen Tumorrandes in der MRT (MW: 118,51 ± 22,69 mm, Median: 120 mm) gegenüber den Messungen aus der rES (MW: 136,38 ± 12,87 mm, Median: 130 mm) und Rektoskopie (MW: 136,70 ± 12,43 mm, Median: 130 mm) niedriger ausfiel. Dieser Unterschied war methodenbedingt. In der MRT-Auswertung war initial nicht die Distanz zwischen ACL und Tumorunterrand, sondern zwischen dem Sphinkteroberrand und dem Tumorunterrand gemessen worden. Ebenfalls als methodenbedingt sind die geringen Unterschiede in der Angabe der Höhenlokalisation zwischen der Rektoskopie und rES zu werten. In Einzelfällen war durch die Endosonographiesonde der aborale Tumorrand "aufgeladen" worden, d. h. er wurde nach proximal verschoben und fehlerhaft gemessen.

Bei der Betrachtung der transversalen Tumorausdehnung fällt der hohe Anteil an zirkulär (64,3%) gegenüber lateral- (16,3%) und ventral (15,3%) wachsenden Rektumkarzinomen auf. Bei 92,9% der Patienten war der aborale Rand des jeweiligen

Rektumkarzinoms oberhalb der peritonealen Umschlagfalte nachweisbar gewesen (Tabelle 37).

Tabelle 37: OP-Verfahren, OP-Qualität, Residual- und CRM-Status (Zentrum 1)

	Patienten	Koho	orte A	Koh	orte B		Σ
Zentrum 1	N	47	100,0%	51	100,0%	98	100,0%
OP-Verfahren	PME	20	42,6%	34	66,7%	54	55,1%
	TME	27	57,4%	17	33,3%	44	44,9%
TU-Lage zur peritonea-	oberhalb	43	91,5%	48	94,1%	91	92,9%
len Umschlagfalte (allgemein*)	gleiche Höhe	3	6,4%	3	5,9%	6	6,1%
	unterhalb	1	1,0%	-	-	1	1,0%
TU-Lage zur peritonea- len Umschlagfalte (in mm**)	MW ± SD	22,49 :	± 21,54	31,43	± 33,53	27,4	± 28,77
	Median	20			25	20	
	Min - Max	0 - 85		0 - 140		0 - 140	
Resektat-Qualität***	optimal	41	87,2%	40	78,4%	81	82,7%
	moderat	6	12,8%	10	19,6%	16	16,3%
	schlecht	ı	-	1	2.0%	1	1,0%
Residualstatus (lokal)	R0	45	95,7%	50	98,0%	95	96,9%
	R1	2	4,3%	1	2,0%	3	3,1%
CRM-Status	negativ (≥ 2 mm)	32	68,1%	36	70,6%	68	69,4%
	positiv (< 2 mm)	15	31,9%	15	29,4%	30	30,6%
CRM-Distanz zum Tu- mor	Mittelwert ± SD	6,49	± 6,70	5,27 ± 7,02		5,86	± 6,90
(in mm)	Median	•	5		3		5
	Min - Max	0 -	25	0 - 35		0	- 35
TU-freie Distanz	Mittelwert ± SD	6,84	± 7,63	5,59 ± 7,31		6,19 ± 7,49	
(in mm)	Median	;	3		3	3	
	Min - Max	0 -	25	0	- 35	0	- 35

^{*} Lage des Tumorunterrandes in Bezug zum tiefsten Punkt der peritonealen Umschlagfalte (TPPU) intra- und postoperativ bestimmt; ** vom Pathologen gemessene Distanz (in mm) zwischen der peritonealen Umschlagfalte und dem aboralen Tumorrand; *** postoperative Beurteilung der Qualität der Rektumresektion durch den Pathologen nach MERCURY-Kriterien.

Dabei zeigten sich genderspezifische Unterschiede. Bei fünf (5,1%) männlichen Studienteilnehmern begann das intraluminale Tumorwachstum direkt auf Höhe der peritonealen Umschlagfalte. Diese Situation war nur bei einer (1,0%) Patientin nachweisbar. Bei einem anderen Studienteilnehmer (1,0%) der Kohorte A begann der aborale Tumorrand bei 12 cm ab ACL. Aufgrund der individuellen Anatomie lag dieser Tumorrand jedoch 1 cm unterhalb der peritonealen Umschlagfalte. Die Haupttumormasse war im Resektat bei 16 cm ab ACL bestätigt worden.

Alle Rektumresektionen im Zentrum 1 waren gemäß der Randomisation als TME

oder PME durchgeführt worden (Tabelle 37). In 79,6% der Fälle (78,6% in Kohorte A; 80,4% in Kohorte B) kam es zu einer Ausweitung des chirurgischen Eingriffs. Die Qualität der Rektumresektate war postoperativ bei 82,7% der Studienteilnehmer als optimal bewertet worden. Ein R0-Residualstatus konnte in 96,9% erreicht werden. Ein negativer CRM mit einer tumorfreien Distanz von \geq 2 mm lag in 69,4% der Fälle vor. Die minimale tumorfreie Distanz zur chirurgischen Resektionsebene betrug im Median 3 mm. Bei ventralseitiger Tumorlokalisation konnte in 30 Fällen keine tumorfreie Sicherheitszone von \geq 3 mm erreicht werden. Bei 19 (40,4%) Patienten der Kohorte A betrug der tumorfreie Resektionssaum < 3 mm. In Kohorte B wiesen 21 (41,2%) Fälle einen Sicherheitsabstand von < 3 mm auf.

Die Resektataufarbeitung ergab keine relevanten Unterschiede zwischen Kohorte A und B im Ausmaß der Darm- und Tumorpräparate (Tabelle 38).

Tabelle 38: Messwerte der Tumorresektate incl. LK-Status

Zentrum 1		Kohorte A	Kohorte B	Σ
Resektatlänge	Mittelwert ± SD	278,66 ± 62,95	284,12 ± 85,11	281,5 ± 75,35
(mm)	Median	270	280	270
	Min. – Max.	150 - 425	165 - 730	150 - 730
Distanz Resektionsebene	Mittelwert ± SD	57,50 ± 21,04	66,27 ± 30,82	61,9 ± 26,97
zum TU-Unterrand (in mm)	Median	53	60	55
	Min. – Max.	15 - 105	20 - 160	15 - 160
Tumor-Längsausdehnung	Mittelwert ± SD	45,57 ± 17,37	48,33 ± 19,27	47,01 ± 18,43
(in mm)	Median	40	45	45
	Min. – Max.	19 - 139	10 - 100	10 - 130
Transversale TU-Ausdeh-	Mittelwert ± SD	43,34 ± 16,29	49,35 ± 21,88	46,47 ± 19,63
nung (in mm)	Median	40	45	45
	Min. – Max.	15 - 85	5 - 120	5 - 120
Tumordicke	Mittelwert ± SD	17,23 ± 9,19	17,57 ± 10,99	17,41 ± 10,16
(in mm)	Median	15	15	15
	MinMax.	4 - 50	3 - 60	3 - 60
Lymphknoten (LK) im Resektat untersucht	Mittelwert ± SD	37,30 ± 15,82	32,61 ± 14,30	34,86 ± 15,23
iii nesekiai uiileisuoili	Median	37	33	34,5
	Min. – Max.	12 - 73	12 - 67	12 - 73
LK-Metastasen* (≥ 1 LKM)	Mittelwert ± SD	6,43 ± 9,73	4,55 ± 3,97	4,55 ± 3,97
im Resektat nachgewiesen	Median	3	4	4
	Min. – Max.	1 - 47	1 - 16	1 - 16

^{*} In beiden Patientenkohorten konnten die Pathologen mindestens eine Lymphknotenmetastase (LKM) bei jeweils 21 Patienten nachweisen.

Die medianen Tumorvolumina betrugen in Kohorte A und B 24 cm 3 sowie 30,4 cm 3 . Der Unterschied zwischen distaler Darmabsetzung und aboralem Tumorrand (53 mm für Kohorte A vs. 60 mm für Kohorte B) hatte keine klinische Bedeutung. Die Anzahl untersuchter LKwar sehr hoch; sie übertraf mit 34,5 LK (Median; MW: 34,86 \pm 15,23 LK) deutlich die geforderte Mindestanzahl von > 12 LK.

Tabelle 39: Postoperativer Tumor-, Nodalstatus und UICC-Stadium (Zentrum 1)

		K	ohorte A	ŀ	(oh	orte B			Σ
Zentrum 1			n=47		n:	=51		n:	=98
Tumorstatus	pT1	1	2,1%	3		5,9%	4		4,1%
	pT2	11	23,4%	6	1	11,8%	17	1	17,3%
	pT3	31	66,0%	33	6	64,7%	64	6	65,3%
	-3a	1	3 17,0%	•	7	13,7%		15	15,3%
	-3b	1.	4 29,8%		14	27,5%	:	28	28,6%
	-3c		7 14,9%		10	19,6%	,	17	17,3%
	-3d		2 4,3%		2	3,9%		4	4,1%
	pT4	4	8,5%	9	1	17,6%	13	1	13,3%
	-4a	;	6,4%		5	9,8%		8	8,2%
	-4b		1 2,1%		4	7,8%		5	5,1%
Nodalstatus	pN 0	26	55,3%	30	5	58,8%	56	5	57,1%
	pN 1	12	25,5%	11	2	21,6%	23	(2	23,5%
	-1a		5 10,6%		4	7,8%		9	9,2%
	-1b		7 14,9%		5	9,8%		12	12,2%
	-1c				2	4,0%		2	2,1%
	pN2	9	19,2%	10	1	19,6%	19	,	19,4%
	-2a	:	2 4,3%		6	11,8%		8	8,2%
	-2b		7 14,9%		4	7,8%		11	11,2%
UICC-Stadium	pUICC-I	8	17,0%	6	1	11,8%	14	1	14,3%
	pUICC-II	18	38,3%	24	4	47,1%	42	4	13,9%
	-lla	1	7 36,2%		19	37,3%	;	36	36,7%
	-IIb				5	9,8%		5	5,1%
	-IIc		1 2,1%		,	-		1	1,0%
	pUICC-III	18	38,3%	19		35,3%	37	3	36,7%
	-IIIa				3	5,9%		3	3,0%
	-IIIb	1	ŕ		10	19,6%		24	24,5%
	-IIIc	4	4 8,5%		6	11,8%	,	10	10,2%
	pUICC-IV	3	6,4%	2		3,8%	5		5,1%
	-IVa		6,4%		1	1,9%		4	4,1%
	-IVb				-	-		-	-
	-IVc				1	1,9%		1	1,0%

Aufgrund Prognose-limitierender Parameter, wie z. B. eines pT4a/b-Status (13,3%), eines positiven Nodalstatus (42,9%), einer G3-Differenzierung (26,5%), einer L-/V-/Pn-Positivität (35,7%) und der ≥ UICC-II (85,7%) Tumorstadien, musste bei > 50% der Patienten aus dem Zentrum 1 von einer fortgeschrittenen Malignomerkrankung ausgegangen werden (Tabelle 39). Demgegenüber hatten 14 Patienten ein Stadium pUICC-I. Somit lag die *Overstaging*-Rate für dieses UICC-Stadium bei 14,3%.

3.9.2 Tumorlokalisation und pT-Status (Zentrum 1)

Im Vergleich zur Gesamtzahl der GAST-05-Phase-IIb-Studienteilnehmer mit 39,5% ventral, 11,5% links-, 8,4% rechts- und 21,5% dorsalseitig lokalisierten Rektumkarzinomen sowie 19,1% zirkulär wachsenden Tumoren hatten sich die Karzinome der Patienten aus Zentrum 1 zu 64,3% zirkulär ausgedehnt (Tabelle 40).

Tabelle 40: Tumorlokalisation in der Transversalebene bezogen auf den pT-Status

		Tu	morlage in tra	pene			
Zentrum 1		ventral	lateral	dorsal	zirkulär	Σ	%
Tumorstatus	pT1	1	1	1	1	4	4,1%
	pT2	4	5	1	7	17	17,3%
	рТ3	8	9	2	45	64	65,3%
	pT4	2	1	-	10	13	13,3%
	Σ	15	16	4	63	98	100,0%
	%	15,3%	16,3%	4,1%	64,3%	100,0%	

In der Verteilung der Karzinome fiel der hohe Anteil von 84,4% (n = 65) an pT3- / pT4-Karzinomen auf, die sowohl ventral als auch zirkulär wachsend oberhalb des TPPU diagnostiziert worden waren. In der nachfolgenden Abbildung sind die Häufigkeitsverteilungen nach pT-Status (Tumorinfiltrationstiefe) und Lagetyp in SSL für alle 98 Patienten aus dem Zentrum 1 dargestellt (Abbildung 18).

In Kohorte A waren 19 (40,4%) ventral gelegene Rektumkarzinome mit einem CRM von ≤ 2 mm nachgewiesen worden (Tabelle 41). In 15 Fällen betrug der Sicherheitsabstand ≤ 1 mm, davon allein bei 7 Patienten < 0,5 mm. Nach dorsal war in einem Fall eine tumorfreie Distanz von 1 mm festgestellt worden. Formal hatte bei den 19 Patienten der Kohorte A zu 79,4% ein R0-Residualstatus bestanden. In Kohorte B waren die ventralseitigen Karzinome in 22 (43,1%) Fällen mit CRM von ≤ 2 mm

reseziert worden. In 17 Fällen betrug der CRM ≤ 1 mm; in 10 Fällen < 0,5 mm.

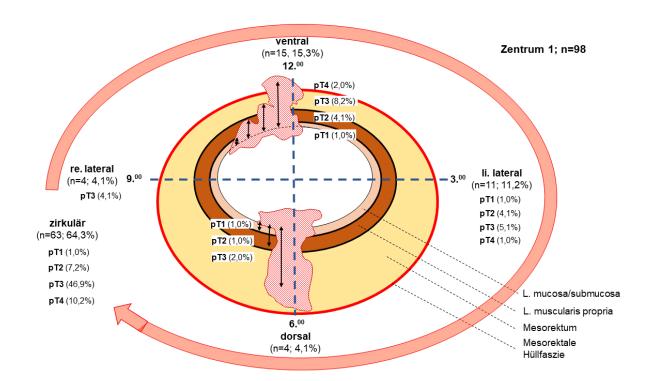


Abbildung 18: Intramurale Tumorausdehnung (pT-Status) in transversaler Ebene

Tabelle 41: Kohortenspezifische Tumorlage in der transversalen Ebene

		Tumorlokalisationen											
Zentrum 1 Kohorten		ventral		lateral*		dorsal		zirkulär		Σ		Σ	
		Α	В	Α	В	Α	В	Α	В	Α	%	В	%
pT-Status	pT1	1	-		1		1		1	1	2,1	3	5,9
	pT2	4	-	2	3	1		4	3	11	23,4	6	11,8
	рТ3	3	5	7	2	1	1	20	25	31	66,0	33	64,7
	pT4	-	2	1	-			3	7	4	8,5	9	17,6
	Σ	8	7	10	6	2	2	27	36	47	100,0	51	100,0
	%	17,0	13,7	21,3	11,8	4,3	3,9	57,4	70,6				

^{*} lateral: Die links- und rechtsseitigen Tumorlokalisationen wurden zusammengefasst.

In Tabelle 42 sind die pUICC-Stadien der jeweiligen transversalen Tumorlage zugeordnet. Auffällig ist der mit 71,4% hohe Anteil an ≥ UICC-II Fällen (n=70), die ventralseitig oder zirkulär lokalisiert waren.

Tabelle 42: Kohortenspezifische Tumorausdehnung in der transversalen Ebene

				Tu	morlol	kalisati	on						
Zentrum 1		ven	itral	late	ral*	doı	rsal	zirk	ulär		Σ		Σ
Kohorten		Α	В	Α	В	Α	В	Α	В	Α	%	В	%
pUICC-	-I	4	-	1	3	1	1	2	2	8	17,0	6	11,8
Stadium	-II	1	3	4	3	1	1	12	18	18	38,2	25	49,0
	-III	3	4	5	-	-	-	10	14	18	38,2	18	35,3
	-IV	-	-	-	-	-	-	3	2	3	6,4	2	3,9
	Σ	8	7	10	6	2	2	27	36	47	100,0	51	100,0
	%	17,0	13,7	21,3	11,8	4,3	3,9	57,4	70,6				

^{*} lateral: Die links- und rechtsseitigen Tumorlokalisationen wurden zusammengefasst.

3.9.3 Vergleich zwischen den rES- und postoperativen Befunden

Die endosonographische Beurteilung der Karzinome im oberen Rektum war in Kohorte A in 24 Fällen durch eine intraluminale Tumorstenose erschwert. Eine Subtypisierung der uT3- und uT4-Karzinome war nicht möglich gewesen. Auf den Vergleich mit den histopathologischen ≥ pT3-Subklassen musste verzichtet werden.

3.9.3.1 uT-/uN- Status versus pT-/pN- Status (Kohorte A)

Aus Tabelle 43 ergibt sich eine Accuracy der rES von 55,3% für den pT-Status.

Tabelle 43: uT-Status vs. pT-Status (Kohorte A, Zentrum 1)

		Postope				
Kohorte A (n = 47)		pT1	pT2	рТ3	pT4	Σ
	uT1	-	-	-	-	-
per rES	uT2	-	2	6	-	8
	uT3	1	9	24	4	38
	uT4	-	-	1	-	1
	Σ	1	11	31	4	47

Unter der vereinfachten Einteilung in uT3-/uT4-Karzinome vs. uT1/uT2-Karzinome zeigten sich für die Prädiktion des ≥ uT3-Status eine Sensitivität von 82,9%; eine Spezifität von 16,7%, ein PPW von 74,4%, ein NPW von 25,0% und eine Prävalenz von 74,5%. Die *Accuracy* der rES lag bei 66,0% (Tabelle 44, grau unterlegt). Ein *Overstaging* wurde bei 21,3% (10 Patienten) und ein *Understaging* bei 12,8% (6

Patienten) festgestellt.

Tabelle 44: Gruppierter uT- vs. pT- Status (≥ T3 vs. ≤ T2)

		pT-S		
Kohorte A (n = 47)		≥ pT3	≤ pT2	Σ
uT-Status	≥ uT3	29	10	39
per rES	≤ uT2	6	2	8
	Σ	35	12	47

Wie bereits erwähnt, war die Einschätzung des Nodalstatus mit der rES in 25 Fällen (11%) nur eingeschränkt möglich (Tabelle 24). Es betraf 11 Fälle mit einem pN0-Status und 13 Fälle mit einem pN1-/pN2-Status. Im Rahmen des prätherapeutischen *Stagings* musste jedoch auch in diesen uneindeutigen Fällen unter Berücksichtigung weiterer Parameter (z. B. Zweit- oder Drittuntersucher) eine Bewertung vorgenommen werden. Es wurden letztlich 8 Fälle als uN-negativ und 16 Fälle als uN-positiv gewertet. Unter Berücksichtigung dieser Einschätzung ergaben sich in der Beurteilung des Nodalstatus für die rES eine *Accuracy* von 59,6% (grau hinterlegte Felder, Tabelle 45), eine Sensitivität von 66,7%, eine Spezifität von 53,9%, ein PPW und NPW von 53,9% und 66,7%. Die Prävalenz hatte 44,7% betragen.

Tabelle 45: Gruppierter uN- vs. pN-Status

		pN-S		
Kohorte A (n = 47)		pN0	pN1/pN2	Σ
uN-Status	uN- negativ	14	7	21
per rES	uN- positiv	12	14	26
	Σ	26	21	47

In der Auswertung wurden die pN1- und pN2-Status als pN-positiv zusammengefasst.

3.9.3.2 Vergleich des uUICC- mit dem pUICC-Status (Kohorte A)

Für die rES-Prädiktion der UICC-Stadien zeigte sich für Kohorte A des Zentrums 1 eine *Accuracy* von 36,2% (Tabelle 46, grau unterlegt).

Unter dem Vergleich gruppierter ≤ UICC-I-Stadien vs. ≥ uUICC-II-Stadien zeigte sich für die rES eine *Accuracy* von 72,3% (Tabelle 47).

Das Overstaging betrug 17,0% und das Understaging 10,6%.

Tabelle 46: Endosonographische (uUICC) vs. histopathologische (pUICC) Tumorstadien

			pUICC-Stadien					
Kohorte A (n = 47)		pUICC-I	pUICC-II	pUICC-III	pUICC-IV	Σ		
UICC-Stadium	-I	1	3	2		6		
per rES	-II	5	4	4	1	14		
	-III	3	10	12	2	27		
	-IV	-	-	-	-	-		
	Σ	9	17	18	3	47		

Tabelle 47: Gruppierte uUICC- vs. pUICC- Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)

		pUICC-		
Kohorte A (n = 47)		≤ pUICC-I	≥ pUICC-II	Σ
uUICC-Status	≤ uUICC-I	1	5	6
per rES	≥ uUICC-II	8	33	41
	Σ		38	47

Die *Accuracy* für ≥ UICC-II betrug 72,3%, die Sensitivität 86,8%%, die Spezifität 11,1%, der PPW 80.5%, der NPW 16,7% und die Prävalenz 80,9%. Grau unterlegt: korrekte Vorhersagen.

3.9.3.3 Vergleich zwischen dem uT- und pT-Status (Kohorte B)

Die rES-Beurteilung der Karzinome im oberen Rektum und Rektosigmoid war in 34 Fällen der Kohorte B durch ein stenosierendes Tumorwachstum erschwert. In drei Fällen konnte keine uT-Kategorisierung (uTx) erfolgen. Es handelte sich dabei um ventralseitige pT3a-Rektumkarzinome. Zudem war eine Subkategorisierung der uT3-/uT4-Tumoren nicht möglich gewesen. In 29 von 51 (56,9%) Fällen war die endosonographische Einschätzung korrekt (grau unterlegte Felder, Tabelle 48).

Tabelle 48: Endosonographischer (uT) vs. histopathologischer (pT) Tumorstatus

Kohorte B (n = 51)		pT1	pT2	рТ3	pT4	Σ
per rES u'u'u'	uT1	-	-	-	-	-
	uT2	-	-	1	-	1
	uT3	3	6	29	9	47
	uT4	-	-	-	-	-
	uTx *	-	-	3	-	3
	Σ	3	6	33	9	51

^{*} In 3 Fällen konnte per rES keine eindeutige uT-Kategorisierung vorgenommen werden; es handelte sich jeweils um ventral gelegene pT3a-Rektumkarzinome.

Unter der vereinfachten gruppierten Einteilung in ≥ uT3- (uT3-/uT4-) vs. ≤ uT2- (uT1/uT2-) Karzinome zeigten sich für die endosonographische Vorhersagen eines ≥ uT3-Status eine Sensitivität von 90,5%, eine Spezifität von 0%, ein PPW von 80,9%, ein NPW von 0% und eine Prävalenz von 82,4% (Tabelle 49).

Tabelle 49: Gruppierter uT- vs. pT-Status

		pT-S		
Kohorte B (n = 51)		≥ pT3	≤ pT2	Σ
uT-Status	≥ uT3	38	9	47
per rES	≤ uT2*	4	0	4
	Σ	42	9	51

^{*} Drei Fälle mit uTx-Status aus Tabelle 50 wurden zur Gruppe ≤ uT2 subsummiert, da auch im CT jeweils ein ctT2-Status beschrieben worden war; postoperativ wurde ein pT3a-Status nachgewiesen.

Die *Accuracy* lag bei 74,5%. Ein *Understaging* wurde in 7,8% (bei 4 Patienten) und ein *Overstaging* in 17,6% (bei 9 Patienten) festgestellt.

3.9.3.4 Vergleich zwischen dem uN-und pN- Status (Kohorte B)

In Kohorte B konnten 17 von 51 (33,3%) Patienten per rES im Nodalstatus beurteilt werden. Bei diesen Patienten gelang in 10 Fällen eine korrekte Einschätzung; die *Accuracy* betrug also 58,8%. (Tabelle 50, grau unterlegt).

Tabelle 50: Gruppierter uN- vs. pN-Status

		pN-S		
Kohorte B (Kohorte B (n = 51)		pN1/pN2	Σ
uN-Status	uN- negativ	9	2	11
per rES	uN- positiv	5	1	6
	uNx	17	17	34
	Σ	31	20	51

Die eingeschränkte Beurteilbarkeit des Nodalstatus war bei 34 Patienten z. T. Folge eines stenosierenden Tumorwachstums; es wurden in jeweils 17 Fällen ein negativer bzw. positiver Nodalstatus nach der Resektataufarbeitung histopathologisch bestätigt.

3.9.3.5 Vergleich der uUICC- mit den pUICC-Stadien (Kohorte B)

Die rES-Einschätzung der UICC-Stadien hatte eine Präzision von 47,1% (grau

unterlegt, Tabelle 51). In vier Fällen konnte kein uUICC-Status angegeben werden.

Tabelle 51: Endosonographische (u) vs. histopathologische (p) UICC-Stadien

			pUICC-Tumorstadien					
Kohorte B (n = 51)		pUICC-I	pUICC-II	pUICC-III	pUICC-IV	Σ		
UICC-Stadien per rES	-I	1	-	-	-	1		
	-II	4	19	11	-	34		
	-III	1	6	4	1	12		
	-IV	-	-	-	-	-		
	-x	-	-	4	-	4		
	Σ	6	25	19	1	51		

Unter der vereinfachten Einteilung in gruppierte ≥ uUICC-II- vs. ≤ UICC-I-Stadien ergab sich für die rES eine prädiktive *Accuracy* für die pUICC-Stadien von 82,4% (grau unterlegt, Tabelle 52).

Tabelle 52: Gruppierte uUICC- vs. pUICC-Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)

		pUICC-S	pUICC-Stadien			
Kohorte B (n = 51))	≤ pUICC-I	≥ pUICC-II	Σ		
UICC-Stadien	≤ uUICC-I	1	0	1		
per rES	≥ uUICC-II	5	41	46		
	uUICC-x	-	4	4		
	Σ	6	45	51		

Die Sensitivität betrug 91,1%, die Spezifität 16,7%, der PPW 89,1%, der NPW 100% (1 von 1) und die Prävalenz für ≥ UICC-II-Status 88,2%. Ein *Understaging* war unter o.g. Bedingungen nicht aufgetreten. In vier Fällen konnte das UICC-Stadium per rES nicht festgelegt werden (uUICC-x, Tabelle 52). Das *Overstaging* lag bei 10,6% für die 47 sicher beurteilbaren Fälle.

3.9.3.6 Vergleich des mrT- mit dem pT-Status (Kohorte A)

Im Vergleich des mrT- und des pT-Status ergab sich in 66,0% (n = 31) eine korrekte Einschätzung für Kohorte A (*Accuracy*, Tabelle 53, grau unterlegt). Das MR-morphologisches *Overstaging* betrug 21,3% (10 Fälle) und das *Understaging* in 12,8% (6 Fälle) vor.

Tabelle 53: mrT-Status vs. pT-Status (Kohorte A)

			Postoperativer pT-Status					
Kohorte A (n = 47)		pT1	pT2	рТ3*	pT4*	Σ		
T-Status mrT1 per MRT mrT2	mrT1	-	-	-	-	-		
	mrT2	1	4	4	-	9		
	mrT3*	-	7	26	2	35		
	mrT4*	-	-	2	1	3		
	Σ	1	11	32	3	47		

^{*} Die erhobenen Befunde wurden weder MR-morphologisch noch histopathologisch in T3- / T4-Sub-kategorien unterteilt; grau unterlegt: korrekte MR-Einschätzung.

Wurden die Rektumkarzinome nach ihrer Prognose in ≤ T2- vs. ≥ T3-Status gruppiert, so ergab sich für die MRT eine korrekte Prädiktion des pT-Status in 76,6%, ein *Overstaging* in 14,9% und ein *Understaging* in 8,5% (Tabelle 54, grau unterlegt).

Tabelle 54: Gruppierte mrT- vs. pT-Status (≥ T3 vs. ≤ T2)

		pT-Status (n)			
Kohorte A (n = 47)		≥ pT3	≤ pT2	Σ	
T-Status per MRT	≥ mrT3	31	7	38	
	≤ mrT2	4	5	9	
	Σ	35	12	47	

Für den \ge mrT3-Status betrugen die Sensitivität 88,6%, die Spezifität 41,7%, der PPW 81,6%, der NPW 55,6% und die Prävalenz für \ge pT3-Status 74,5%.

Tabelle 55: Präoperativer mrT-Status vs. postoperativer pT-Status mit Subkategorien

			Postoperativer T-Status								
Tumorstatus		pT1	pT2	рТ3а	pT3b	рТ3с	pT3d	pT4a	pT4b	Σ	
Präope-	mrT1	-	-	-	-	-	-	-	-		
rativer T-Status (MRT)	mrT2	-	4	2	2	-	-	-	-	8	
	mrT3a	-	-	2	-	-	-	-	-	2	
	mrT3b	1	7	4	11	1	-	-	-	24	
	mrT3c	-	-	-	-	5	-	-	-	5	
	mrT3d	-	-	-	1	-	1	3	-	5	
	mrT4a	-	-	-	-	1	1	-	-	2	
	mrT4b	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
	Σ	1	11	8	14	7	2	3	1	47	

Orange unterlegt sind die ≥ T3-Karzinome (mit ihren Subkategorien).

Die pelvine MRT ermöglichte außerdem die bildmorphologische Subklassifikation

der ≥ mrT3-Status. In Tabelle 55 wird die diagnostische Trefferquote veranschaulicht. Für die initial als mrT3-Subtypen (n = 36) eingestuften Rektumkarzinome betrug die korrekte MR-Vorhersage des pT-Subtyps 61,3% (in 19 von 31 Fällen). Allein in der Vorhersage einer T3-Infiltration (ohne Subkategorisierung) in das Mesorektum hatte die MRT bei den pT3-Rektumkarzinomen eine *Accuracy* von 80,6% (in 25 von 31 Fällen; grau unterlegte Felder).

Die Limitationen der Staging-MRT zeigten sich in der Abgrenzung von mrT2- Tumoren gegenüber pT3a-/pT3b-Karzinomen mit einer geringen mesorektalen Infiltrationstiefe (Tabelle 55). Vier Patienten mit pT2-Rektumkarzinomen wurden richtig erkannt. In weiteren 4 Fällen wurde zwar ein mrT2-Status postuliert, jedoch wurde bei jeweils zwei Patienten ein pT3a- oder pT3b-Karzinom bestätigt. In 13 Fällen wurden Tumoren mit einem mrT3b-Status diagnostiziert, die sich postoperativ als pT1- (1x), pT2- (7x), pT3a- (4x) und pT3c- (1x) Karzinome herausstellten. Bei weiteren 5 Patienten, bei denen in der *Staging*-MRT ein mrT3d-Status diagnostiziert worden war, wurde dieser in nur einem Fall bestätigt. In einem Fall lag ein pT3b-Status vor. In den drei weiteren Fällen wies der Pathologe im Rektumresektat einen Durchbruch des viszeralen Peritoneums nach, d. h. es lag ein pT4a-Status vor.

Die Beurteilung des Nodalstatus in der MRT erfolgte nach der im Material- und Methodenteil beschriebenen Definition einer LKM. Unter der vereinfachten Einteilung in einen negativen und positiven Nodalstatus ergab sich eine korrekte MRT-Vorhersage in 35 von 47 Fällen (*Accuracy*: 74,5%, Tabelle 56, grau unterlegt). Bei einem Patienten war der positive Nodalstatus nicht festgestellt worden (*Understaging*rate: 2,1%). Demgegenüber hatte man bei 11 (*Overstaging*rate: 23,4%) Patienten fälschlicherweise LKM diagnostiziert.

Tabelle 56: mrN-Status vs. pN-Status

		pN-St		
Kohorte A (n = 47)		pN0	pN1/pN2	Σ
N-Status	mrN-negativ	15	1	16
per MRT	mrN-positiv	11	20	31
	Σ	26	21	47

Für den positiven mrN-Status betrug die Sensitivität 95,2%; die Spezifität 57,7%; der PPW 64,5%; der NPW 93,8% und die Prävalenz für einen positiven Nodalstatus 44,7%.

Die Vorhersage des pUICC-Stadiums mit der MRT erreichte bei den Studienteilneh-

mern aus Zentrum 1 lediglich eine *Accuracy* von 55,3% (grau hinterlegt, (Tabelle 57). Die *Overstaging*-Rate betrug 36,2% und das *Understaging* lag bei 8,5%.

Tabelle 57: mrUICC-Stadien im Vergleich zu den pUICC-Tumorstadien

Kohorte A (n = 47)		pUICC I	pUICC II	pUICC III	pUICC IV	Σ
UICC-Stadium	-I	2	1			3
per MRT	-II	2	6		1	9
	-III	4	11	18	2	35
	-IV	-	-	-	-	0
	Σ	8	18	18	3	47

Wurden die UICC-Stadien in prognostisch günstige (≤ UICC-I) vs. ungünstige Tumorstadien (≥ UICC-II) unterteilt, so betrug die *Accuracy* der MRT 85,1% (Tabelle 58, grau unterlegt). Dabei wurden 38 von 39 ≥ pUICC-II-Karzinome erkannt.

Tabelle 58: Gruppierte mrUICC- und pUICC-Stadien (≥ UICC-II vs. ≤ UICC-I)

		pUICC	pUICC-Status			
Kohorte A (n = 47)		≤ pUICC-I	≥ pUICC-II	Σ		
UICC-Status per MRT	≤ mrUICC-I	2	1	3		
	≥ mrUICC-II	6	38	44		
	Σ	8	39	47		

Die Sensitivität der MRT in der Erkennung der ≥ UICC-II-Stadien lag bei 97,3%, die Spezifität bei 25%, der PPW bei 86,4% und der NPW bei 66,7. Die Prävalenz betrug für den ≥ pUICC-II-Status 83,0%. Ein *Understaging* wurde bei einem (2,1%) Patienten und ein *Overstaging* bei sechs Patienten (12,8%) festgestellt.

3.9.4 mrCRM-Status vs. pCRM- und pT-Status (Kohorte A)

In der *Staging*-MRT war bei 7 Patienten der Kohorte A ein positiver CRM diagnostiziert worden. Dieser Verdacht bestätigte sich in drei (42,9%) Patienten mit initial positivem mrCRM-Status (Tabelle 59).

Tabelle 59: mrCRM-Status und postoperativer pCRM-Status

		pCRM-		
Kohorte A (n = 47)		negativ	positiv	Σ
CRM-Status per MRT	mrCRM-negativ	29	11	40
	mrCRM-positiv	4	3	7
	Σ	33	14	47

Für die Vorhersage des CRM-Status hatte die MRT eine Sensitivität von 21,4%, eine Spezifität von 87,9%, einen PPW 42,9% und einen NPW von 72,5%. Die Prävalenz für einen positiven CRM lag bei 29,8% und die *Accuracy* betrug 68,1% (Tabelle 59; grau unterlegt). Bei 11 (23,4%) Patienten war der CRM in der MRT falschnegativ diagnostiziert worden. In drei Fällen war das Rektumkarzinom ventral lokalisiert gewesen mit tumorfreien Sicherheitsabständen von 0,1 mm (mrT3b, pT3b), 0,5 mm (mrT3b, pT3b) und 0,6 mm (mrT2, pT3b) (Tabelle 60).

In sechs Fällen zeigte sich ein zirkuläres Karzinomwachstum. Bei diesen Patienten lagen tumorfreie Sicherheitsabstände von 0,5 mm (mrT3c, pT3c), 0,5 mm (mrT3b, pT2), 0,6 mm (mrT2, pT3b) und in drei Fällen von 1 mm (mrT2, pT3a; mrT3b, pT3b; mrT3d, pT4a) vor. In einem weiteren Fall war das Karzinom linksseitig lokalisiert gewesen mit einem tumorfreien Randsaum von 1 mm (mrT3c, pT3c). Bei dem letzten Patienten mit einer rechtsseitiger Karzinomlokalisation hatte der Sicherheitsabstand ebenfalls nur 1 mm (mrT3b, pT3a) betragen.

In vier (8,5%) Fällen konnte die in der *Staging*-MRT geäußerte mrCRM-Positivität, d. h. ein tumorfreier Sicherheitsabstand von < 2 mm, nicht bestätigt werden. Dies betraf zwei Patienten mit zirkulär wachsenden Rektumkarzinomen und einem postoperativ verifizierten tumorfreien Randsaum von 5 mm (nach ventral). Bei diesen beiden Patienten wurde aber der diagnostizierte mrT3b-Status histopathologisch als pT3b-Karzinom bestätigt. In dem anderen Fall wurde der mrT3d-Status als pT3b-Karzinom verifiziert. In einem dritten Patientenfall betrug der Sicherheitsabstand 5 mm (nach lateral) bei einem pT3d-Rektumkarzinom, das inital als mrT4a-Tumor angesehen worden war. Bei dem vierten Patienten wurde ein mrT3b-Status letztlich als pT3a-Karzinom mit einem Sicherheitsabstand von 18 mm (nach lateral) beschrieben.

In drei Fällen gelang mit der *Staging*-MRT eine korrekte Vorhersage der pCRM-Positivität (CRM ≤ 2 mm). Es betraf zwei Studienteilnehmer mit zirkulär wachsenden mrT4a- und mrT4b-Karzinomen, die letztlich als pT3c- und pT4b-Karzinome diagnostiziert wurden. Im dritten Fall lag ein ventral und linksseitig lokalisiertes pT4a-Karzinom vor, das als mrT3d-Status vorbeschrieben worden war. In Tabelle 60 sind jene Patienten aus den Kohorten A und B zusammengestellt, deren kleinster tumorfreier transversaler Sicherheitsabstand oberhalb des TPPU nachweisbar gewesen war. Es zeigte sich, dass in der *Staging*-MRT die Detektion einer

Tumorinfiltration in und durch das viszerale Peritoneum äußerst schwierig gewesen war (Pat. Nr.: 9, 13, 19 und 23 aus Kohorte A, Tabelle 60). Demgegenüber hatten alle Karzinome in dorsaler Lokalisation ausreichende Sicherheitsabstände; diese Fälle sind nicht aufgeführt.

Tabelle 60: CRM proximal der peritonealen Umschlagfalte

		Karzinome proximal des TPPU						
		(n = 24 a	us Kohorte	A, Zentr	um 1)			
		Tumor-	CRM	Sta	tus			
		lage	(in mm)	mrT-	pT-			
Pat.	1	5	0,5	3b	2			
	2	1	1	2	3a			
	3	1	5	3b	1			
	4	5	1	3b	3b			
	5	5	2	3b	2			
	6	1	0,1	3b	3b			
	7	5	1	3b	3b			
	8	1	2	3b	2			
	9	5	5	4a	3d			
	10	5	5	3b	3a			
	11	5	3	3b	2			
	12	5	1	3b	3b			
	13	5	0	3d	4a			
	14	5	1	2	3b			
	15	1	1	2	3b			
	16	5	5	3b	3b			
	17	5	2	3c	3c			
	18	2	1	3c	3c			
	19	2	0	3d	4a			
	20	2	2	2	3a			
	21	5	0,5	3c	3c			
	22	5	2	3c	3c			
	23	5	0	3d	4a			
	24	5	0	4b	4b			

		Karzinome proximal des TPPU (n = 32 aus Kohorte B, Zentrum 1)							
		Tumor-	CRM	Status					
		lage	(in mm)	pT-					
Pat.	1	1	2	3a					
	2	5	5	3b					
	3	1	3	3a					
	4	5	0	4a					
	5	5	1	3c					
	6	4	0,3	3d					
	7	5	1	3d					
	8	5	0	4a					
	9	5	5	1					
	10	5	1	3b					
	11	5	1	3b					
	12	5	2	3c					
	13	5	2	3b					
	14	5	0,8	3b					
	15	5	0,8	3b					
	16	5	3	3c					
	17	1	2	3c					
	18	5	5	2					
	19	5	0	4a					
	20	5	1	3b					
	21	5	5	2					
	22	5	0	4a					
	23	1	0	4b					
	24	5	0	4a+b					
	25	5	0	3c					
	26	1	3	3c					
	27	5	0	4a					
	28	5	5	3b					
	29	5	2	3b					
	30	5	5	2					
	31	1	0	4a					
	32	5	5	3b					

Dargestellt sind die Patienten aus den Kohorten A und B des Zentrums 1; TPPU: tiefster Punkt der peritonealen Umschlagfalte; Tumorlage: transversale Tumorausdehnung (1: ventral; 2: linksseitig; 3: dorsal; 4: rechtsseitig; 5: zirkulär); CRM: kleinster tumorfreier Sicherheitsabstand nach ventral (in mm); mrT-Status: in der MRT erhobener Tumorstatus; pT-Status: durch den Pathologen bestimmter T-Status. In der Kohorte B war kein Staging-MRT durchgeführt worden. Farblich hinterlegt sind die Fälle, bei denen aufgrund des unzureichenden tumorfreien Sicherheitsabstandes ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko angenommen werden konnte.

3.10 Rezidive und Überlebensparameter

Während einer medianen Beobachtungszeit von 101 Monaten (95%-CI: 62,1 - 130,8 Monate) wurden bei 22,5% der Patienten aus Zentrum 1 Fernmetastasen diagnostiziert (Tabelle 61).

Tabelle 61: Rezidive und Sterblichkeit (Zentrum 1)

		Koho	orte A	Kohoi	te B		Σ
		n=47	100,0%	n=51	100,0%	n=98	100,0%
Rezidive	Lokalrezidive	0	0%	1	2,0%	1	1,0%
	Fernmetastasen	12	25,5%	10	19,6%	22	22,5%
	Zweitkarzinome*	3	6,4%	4	7,8%	7	7,1%
Tod	nein	30	63,8%	35	68,6%	65	66,3%
	ja	17	36,2%	16	31,4%	33	33,7%
Todesursache	TU**-bedingt	9	19,1%	7	13,7%	16	16,3%
	NTU-bedingt	7	14,9%	8	15,7	15	15,4%
	Zweitmalignom***	1	2,1%	1	2,0	2	2,0%

^{*} Zweitkarzinome, die während der Nachsorge diagnostiziert wurden; ** in 2 Fällen trat der Tod nicht unmittelbar tumorbedingt ein; er wurde aber in Anbetracht der Dynamik der Malignomerkrankung als TU-bedingt gewertet; *** in Kohorte A (mit MRT) und Kohorte B (ohne MRT) war jeweils ein Todesfall infolge eines therapierefraktären Zweitmalignoms eingetreten; NTU: nicht tumorbedingter Tod.

Das einzige Lokalrezidiv (1%) in der Kohorte B war 35 Monate nach der Multiviszeralresektion eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (pT4a/b N2a (4/33 Lk)) zeitgleich mit dem röntgenologischen Verdacht auf eine ossäre FM im BWK 12 aufgetreten. Dieser Verdacht bestätigte sich drei Monate später mit dem zusätzlichen Nachweis einer disseminierten Peritonealkarzinose.

Während der Beobachtungszeit waren bei 8 von 33 Frauen (24,2%) und bei 32 von 65 Männern (49,2%) Ereignisse aufgetreten. Frauen zeigten in der Nachbeobachtung eine günstigeren DFS-Wahrtscheinlichkeit (p=0,015). Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, restricted mean) lag für Frauen bei 104,4 \pm 7,3 Monaten (95%CI: 90,2 – 118,7 Monate) und für Männer bei 80,2 \pm 7,1 Monaten (95%CI: 66,4 – 94,0 Monate).

3.10.1 UICC-Stadien- und krebsspezifisches Überleben (RFS und CSS)

Die nachfolgenden Überlebenszeitanalysen schließen Patienten des Zentrums 1 ein, bei denen postoperativ ein pUICC-Stadium ermittelt werden konnte. Es wurde

somit auch jener Patient berücksichtigt, bei dem aufgrund einer erst intraoperativ diagnostizierten Peritonealkarzinose keine onkologische Rektumresektion durchgeführt worden war.

In Abbildung 19 werden die signifikant unterschiedlichen, pUICC-Stadien-abhängigen K-M-Überlebenskurven zum RFS gezeigt (p < 0,0001). Die meisten Rezidive traten innerhalb der ersten 36 Monate *post operationem* auf. Patienten mit einem Tumorstadium pUICC-I/-II hatten im Langzeitverlauf eine kumulative Rezidivfreiheit von > 75%. Bei Patienten im pUICC-III-Stadium, d. h. mit bereits lymphogen metastasierten Rektumkarzinomen, zeigten sich signifikant schlechtere Überlebensverläufe. Dennoch blieb auch bei diesen Patienten die wahrscheinliche Rezidivfreiheit innerhalb der ersten 60 Monate *post operationem* bei > 60%. In der Folge konnte aufgrund fehlender Ereignisse kein medianes RFS für die Patienten mit den Stadien pUICC-I bis -III berechnet werden.

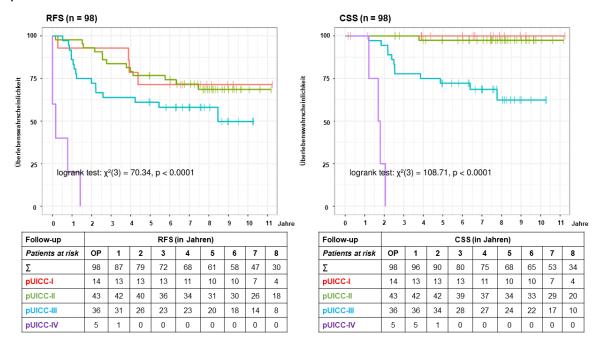


Abbildung 19: RFS und CSS der Patienten aus Studienzentrum 1 nach UICC-Stadien

Postoperatives rezidivfreies (RFS) und krebsspezifisches Überleben (CSS). Y-Achse: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in %; X-Achse: Beobachtungszeit in Monaten. *Patients at risk*: Patienten, bei denen zum angegebenen Untersuchungszeitpunkt kein Ereignis eingetreten war.

Zudem wird in Abbildung 20 anhand der K-M-Überlebenszeitkurven zum CSS der signifikant unterschiedliche (p < 0,0001) und sehr gute Langzeitverlauf für Patienten

mit den Stadien UICC-I und -II graphisch verdeutlicht. Auch für Patienten mit einem Stadium pUICC-III bestand eine > 75%-ige und > 60%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit für ein 5-Jahres- bzw. 10-Jahres-CSS. Demgegenüber betrug die 50%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem pUICC-IV-Status im RFS nur 2 Monate und im CSS 22 Monate.

Während der Nachbeobachtung waren in den Stadien ≤ pUICC-II keine Rektumkarzinom-assoziierten Todesfälle eingetreten. Es verstarben 12 (33,3%) Patienten mit pUICC-III- und fünf (100%) Patienten mit pUICC-IV-Stadien aufgrund ihrer Malignomprogression. In Tabelle 62 sind die Ergebnisse für das RFS den pUICC-Stadien gegenübergestellt.

Zentrum 1			Überlebe	en (RFS, ir	n)	Logrank***	
Stadium	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		p = 0,0009
pUICC-I	14	4	107,0	12,2	83,2	130,8	
pUICC-II	43	11	108,9	6,7	95,8	122,1	
pUICC-III	36	16	78,7	8,5	62,1	95,2	
pUICC-IV	5	5	5,4	3,4	0	12,0	
Σ	98	36	94.8	5.5	84 1	105.5	

Tabelle 62: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV

Das RFS (rMW) für die Stadien pUICC-I (107 Monate; 95%-CI: 83,2 - 130,8 Monate) und pUICC-II (108,9 Monate; 95%-CI: 95,8 - 122,1 Monate) war signifikant besser vs. Patienten mit lymphogener Metastasierung, d. h. im Stadium pUICC-III (rMW: 78,7 Monate; 95%-CI: 62,1 - 95,2 Monate).

3.10.1.1 Kohorten- und UICC-Stadien- abhängiges Überleben

Während der Nachbeobachtung waren bei Patienten mit den Stadien ≤ pUICC-II nur ein CSS-spezifisches Ereignis eingetreten. Sieben (38,9%) Patienten der Kohorte A mit den Stadien pUICC-III und zwei (66,7%) Patienten mit den Stadien pUICC-IV waren tumorbedingt verstorben. In der Kohorte B erlagen 5 (27,8%) Patienten mit den Stadien pUICC-III und zwei (100%) mit pUICC-IV ihrer Malignomerkrankung (Tabelle 63).

^{*} Beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (rMW) für das rezidivfreie Überleben (RFS) in Monaten; SD: Standardabweichung; ** 95%-Konfidenzintervall; Testung von Unterschieden in der Überlebensverteilung für die Stadien pUICC-I- bis -IV.

Tabelle 63: Kohorten-spezifisches RFS in Abhängigkeit von den pUICC-Stadien I-IV

			Überleben (RFS, in Monaten)												
_	CC-		Kohorte A (n = 47)							Kohorte B (n = 51)					
Status		N	N _E	rMW*	SD	95%	6-CI**	MD	N	N _E	rMW*	SD	95%	%-CI**	MD
	-1	8	3	97,1	17,9	62,0	132,3	-	6	1	96,8	9,3	78,6	115,0	-
	-II	18	4	100,3	8,9	82,9	117,6	-	25	7	107,7	8,8	90,4	125,1	-
	-III	18	8	70,6	11,3	48,4	92,7	101,0	18	8	81,3	11,4	59,0	103,5	-
	-IV	3	3	3,33	2,8	0	8,9	1,0	2	2	8,5	8,5	0	25,2	0
	Σκ	47	18	90,34	8,4	74,0	106,7	-	51	18	97,9	7,1	84,0	111,8	-
	Σ_{G}	98													

N_E: Anzahl der Ereignisse (E) in der jeweiligen Kohorte; * beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (rMW) für das RFS; SD: Standardabweichung; ** 95%-Konfidenzintervall; MD: Median.

Nachfolgend werden die K-M-Überlebenszeitkurven zum RFS und CSS (Abbildung 20 und Abbildung 21) der beiden Kohorten in Abhängigkeit zu den Stadien pUICC-I bis -IV graphisch veranschaulicht und einander gegenübergestellt.

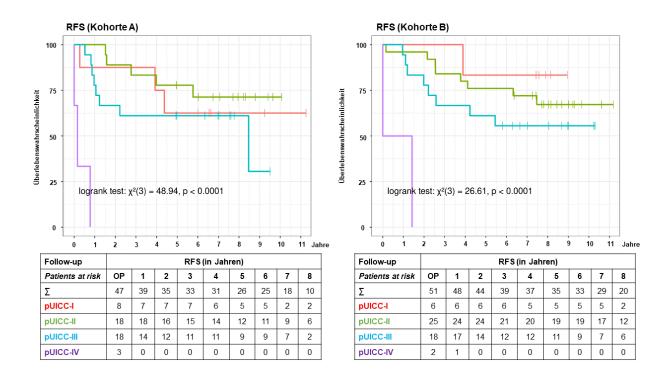


Abbildung 20: RFS der Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT)

RFS: rezidivfreies, pUICC-Stadien-assoziiertes Überleben in den Kohorten A (mit Staging-MRT) und B (ohne MRT) aus Zentrum 1. *Patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

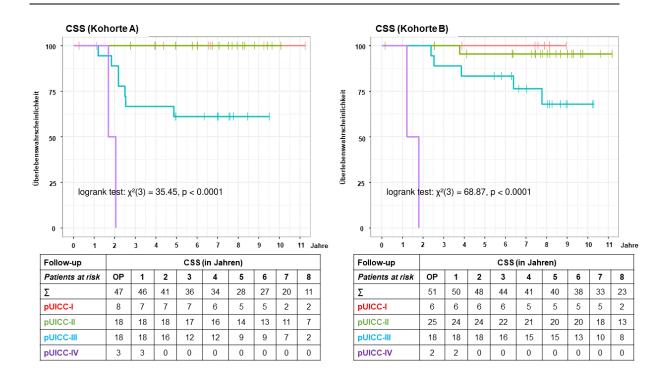


Abbildung 21: CSS aller Patienten in Kohorte A (mit MRT) und B (ohne MRT)

CSS: krebsspezifisches. pUICC-Stadien-assoziiertes Überleben in den Kohorten A (mit Staging-MRT) und B (ohne MRT). *Patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

In Kohorte A hatten 7 Patienten (14,9%) mit einem ≤ pUICC-II Rektumkarzinom ein FM-Rezidiv, das erfolgreich reseziert (R0-Status) werden konnte. In der Kohorte B erlitten 8 Patienten (15,7%) mit einem ≤ pUICC-II Rektumkarzinom ein Rezidiv. Letztlich bestanden in den K-M-Kurven zum RFS und CSS für die Patienten mit den Stadien pUICC-I/-II nur geringe Unterschiede. Im CSS hatten Patienten der Kohorte A im Stadium pUICC-III einen schlechteren K-M-Kurvenverlauf zum CSS vs. Patienten der Kohorte B (Abbildung 21).

3.10.2 Extramurale Karzinominfiltration (pL-/V-/Pn-Status) und Überleben

Neben den pUICC-Stadien wurde auch der Einfluss des pL-/V-/Pn-Status auf das RFS und CSS in K-M-Kurven dargestellt (Abbildung 22).

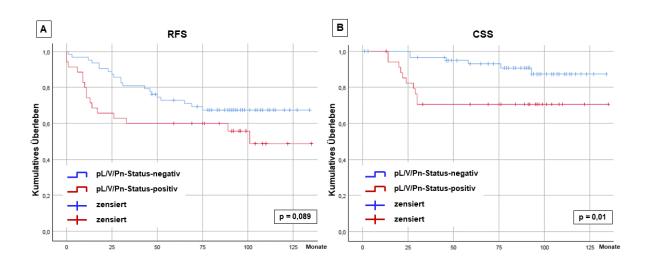


Abbildung 22: RFS und CSS in Korrelation zum pL-/V-/Pn-Status (Zentrum 1)

A: Postoperative RFS (recurrence-free survival) und B: CSS (cancer-specific survival) der Patienten in Monaten in Abhängigkeit vom pL-/V-/Pn-Status. Testung bezüglich von Unterschieden in der RFS-Verteilung anhand der K-M-Darstellung: chq(1): 2,894; p=0,089. Testung von Unterschieden in der CSS-Verteilung: chiq(1): 6,621; p=0,01.

Offensichtlich hatten Patienten mit einem negativen pL-/V-/Pn-Status ein besseres CSS. Im Trend erlebten Patienten mit einem negativen pL-/V-/Pn-Status weniger Rezidive. Inwiefern diese Beobachtung mit einem mrEMVI-Status (*extramural-ves-sel-infiltration*) übereinstimmte, sollte durch einen MRT ^{2nd read} im Projektteil-3 untersucht werden (Abbildung 10).

3.11 Multiparametrische Analysen - Potentielle Prognosefaktoren

Nachfolgend wurden diverse klinikopathologische Parameter, die aus klinischer Sicht als prognoserelevant angesehen wurden, für die beiden Patientenkohorten A und B aus Zentrum 1 getestet. Wie u. a. an den aadjustierten p-Werten in Tabelle 64 zu erkennen ist, bestanden für die prognostisch relevanten Parameter zwischen den Kohorten A und B keine signifikanten Unterschiede. Der vermeintliche Gruppenunterschied im OP-Ausmaß (TME vs. PME) resultierte aus der zentralen Randomisation.

Tabelle 64: Potentielle Einflussfaktoren auf das RFS (Kohorte A vs. Kohorte B)

Parameter	Level	A	В	p-Wert	Adjust. p-Wert	Test
N		47	51			
Alter	MW ± SD Median (Min; Max)	68 ± 11 71 (39; 87)	67 ± 10 69 (38; 86)	0,83	1,00	Welch Two Sample t-test
Alter (69) (Jahre)	> 69 ≤ 69	25 (53,2%) 22 (46,8%)	22 (43,1%) 29 (56,9%)	0,42	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
Geschlecht	W M	18 (38,3%) 29 (61,7%)	15 (29,4%) 36 (70,6%)	0,40	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
TU-Infiltration (intrameso- rectal)	< 5mm ≥ 5 mm	34 (72,3%) 13 (27,7%)	29 (56,9%) 22 (43,1%)	0,14	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
pN [0/1/2]	0 1 2	26 (55,3%) 12 (25,5%) 9 (19,1%)	30 (58,8%) 11 (21,6%) 10 (19,6%)	0,96	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
Nodalstatus	negativ positiv	26 (55,3%) 21 (44,7%)	30 (58,8%) 21 (41,2%)	0,84	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
L1V1N1	negativ positiv	30 (63,8%) 17 (36,2%)	33 (64,7%) 18 (35,3%)	1,00	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
Grading	< G3 ≥ G3	35 (74,5%) 12 (25,5%)	37 (72,5%) 14 (27,5%)	1,00	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
pUICC-Status	I II III	8 (17,0%) 18 (38,3%) 18 (38,3%) 3 (6,4%)	6 (11,8%) 25 (49,0%) 18 (35,3%) 2 (3,9%)	0,71	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
pUICC-Status (gruppiert)		26 (55,3%) 21 (44,7%)	31 (60,8%) 20 (39,2%)	0,68	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
pCRM	MW ± SD Median (Min; Max)	6,5 ± 6,8 5 (0; 25)	5,3 ± 7,1 3 (0; 35)	0,39	1,00	Welch Two Sample t-test
pCRM	< 2 mm ≥ 2 mm	14 (29,8%) 33 (70,2%)	17 (33,3%) 34 (66,7%)	0,83	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
pCRM	< 1 mm ≥ 1 mm	7 (14,9%) 40 (85,1%)	10 (19,6%) 41 (80,4%)	0,60	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data

(Fortsetzung der Tabelle 64 auf der folgenden Seite)

Parameter	Level	A	В	p-Wert	Adjust. p-Wert	Test
N		47	51			
pCRM (mm)	< Median ≥ Median	19 (40,4%) 28 (59,6%)	26 (51,0%) 25 (49,0%)	0,32	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
TPPU	MW ± SD Median (Min; Max)	22 ± 22 20 (0; 85)	31 ± 34 25 (0; 140)	0,12	1,00	Welch Two Sample t-test
Sicherheitsab- stand (distal) (mm)	MW ± SD Median (Min; Max)	57 ± 21 53 (15; 105)	66 ± 31 60 (20; 160)	0,09	1,00	Welch Two Sample t-test
Sicherheitsab- stand(distal) (cm)	< 5 cm ≥ 5 cm	17 (36,2%) 30 (63,8%)	12 (23,5%) 39 (76,5%)	0,19	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
Tumorlage	ventral lateral dorsal zirkulär	8 (17,0%) 10 (21,3%) 2 (4,3%) 27 (57,4%)	7 (13,7%) 6 (11,8%) 2 (3,9%) 36 (70,6%)	0,53	1,00	Pearson's Chi ² - test
Tumorlage (gruppiert)	zirkulär / ventral	35 (74,5%) 12 (25,5%)	43 (84,3%) 8 (15,7%)	0,32	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
TU-Volumen_1 (cm ³)	MW± SD Median (Min; Max)	45 ± 61 24 (3,5; 390)	59 ± 86 27 (0,15; 428)	0,35	1,00	Welch Two Sample t-test
TU-Volumen_2 (cm ³)	< Median ≥ Median	25 (53,2%) 22 (46,8%)	23 (45,1%) 28 (54,9%)	0,54	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
Sigmoid	Rektosigmoid Rektum	2 (4,3%) 45 (95,7%)	7 (13,7%) 44 (86,3%)	0,16	1,00	Fisher's Exact Test for Count Data
OP-Methode (ITT)	PME TME	17 (36,2%) 30 (63,8%)	33 (64,7%) 18 (35,3%)	0,01	0,20	Fisher's Exact Test for Count Data
OP-Methode (as treated)	PME TME	20 (42,6%) 27 (57,4%)	34 (66,7%) 17 (33,3%)	0,02	0,57	Fisher's Exact Test for Count Data

Sigmoid: aboraler Tumorrand > 26 cm ab ACL; Rektosigmoid: aboraler Tumorrand (> 15 cm ab ACL) bis < 26 cm; oberes Rektum: aboraler Tumorrand (> 12 cm bis < 15 cm + TU-Längsausdehnung).

3.12 Univariable Modelle für das RFS

Für jeden potentiellen Einflussfaktor (aus Tabelle 64) wurde ein univariables Cox-Regressionsmodell separat für beide Kohorten (A und B) angepasst.

Tabelle 65: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Kohorte A)

Kohorte A Variable	level	N	N.events	HR	95%-CI	p.value
Tumorinfiltrationstiefe	< 5 mm	34	11	Referenz		
	≥ 5 mm	13	8	3,3	[1,30; 8,30]	0,013
Alter		47	19	1,1	[1,00; 1,10]	0,028
pUICC-III	1 / 11	26	8	Referenz		
	≥	21	11	2,4	[0,96; 6,0]	0,062
Tumorvolumen		47	19	1	[1,00; 1,00]	0,049
Geschlecht	W	18	5	Referenz		
	M	29	14	2,2	[0,78; 6,0]	0,136
L1V1N1	negativ	30	10	Referenz		
	positiv	17	9	2,1	[0,84; 5,10]	0,113
G3	< 3	35	12	Referenz		
	≥ 3	12	7	1,7	[0,68; 4,50]	0,245
pCRM	< 1 mm	7	4	Referenz		
(1 mm)	≥ 1 mm	40	15	0,57	[0,19; 1,70]	0,318
pCRM (Median)	< Median	19	9	Referenz		
	≥ Median	28	10	0,69	[0,28; 1,70]	0,423
OP-Methode (as treated)	PME	20	9	Referenz		
	TME	27	10	0,8	[0,32; 2,0]	0,630
Sicherheitsabstand (distal)		47	19	1	[0,97; 1,00]	0,670
Tumorlage (gruppiert)	zirkulär / ventral	35	15	Referenz		
	lateral/dorsal	12	4	0,79	[0,26; 2,40]	0,686
OP-Methode (ITT)	PME	17	6	Referenz		
	TME	30	13	1,2	[0,45; 3,20]	0,716
Sigmoid	Rektosigmoid	2	1	Referenz		
	Rektum	45	18	0,68	[0,09; 5,20]	0,708
pCRM (2 mm)	< 2	14	6	Referenz		
	≥ 2	33	13	0,86	[0,33; 2,30]	0,770
pCRM		47	19	0,99	[0,92; 1,10]	0,800
TPPU		47	19	1	[0,98; 1,00]	0,898

Darstellung der Hazard Ratios (HR) aus den univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS in Kohorte A (mit MRT); für jede Variable (bei kategorialen Prädiktoren für jedes Nicht-Referenzniveau jeder Variable) werden die Anzahl der Beobachtungen (N), der beobachteten Ereignisse (N.events) und die HR mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert gezeigt.

Die resultierenden Modellkoeffizienten (HR) für die univariablen Modelle sind in Tabelle 65 für die Patientenkohorte A (mit Staging-MRT) aufgeführt.

Für die Kohorte B (ohne MRT) sind die resultierenden Modellkoeffizienten aus Tabelle 64 für das RFS anhand der univariablen Modelle in Tabelle 66 gezeigt.

Tabelle 66: Modellkoeffizienten (HR) für das RFS (Kohorte B)

Kohorte B					0=0/ 01	
Variable	Level	N	N.events	HR	95%-CI	p.value
Alter		51	19	1,1	[1,00; 1,10]	0,005
Tumorinfiltrationstiefe		51	19	2,8	[1,10; 7,10]	0,031
pUICC-III	1 / 11	31	9	Referenz		
	≥	20	10	2,3	[0,92; 5,60]	0,075
Geschlecht	W	15	3	Referenz		
	М	36	16	2,7	[0,78; 9,30]	0,115
OP-Methode (ITT)	PME	33	10	Referenz		
	TME	18	9	1,9	[0,77; 4,70]	0,166
OP-Methode (as treated)	PME	34	11	Referenz		
	TME	17	8	1,6	[0,63; 3,90]	0,337
G3	< 3	37	15	Referenz		
	≥ 3	14	4	0,66	[0,22; 2,0]	0,459
Sigmoid	Rektosigmoid	7	3	Referenz		
	Rektum	44	16	0,71	[0,21; 2,40]	0,581
L1V1N1	negativ	33	12	Referenz		
	positiv	18	7	1,3	[0,50; 3,20]	0,629
Tumorvolumen		51	19	1	[1,00; 1,00]	0,677
pCRM (2 mm)	< 2	17	7	Referenz		
	≥ 2	34	12	0,84	[0,33; 2,10]	0,709
pCRM		51	19	1	[0,95; 1,10]	0,742
Tumorlage (gruppiert)	zirkulär/ventral	43	16	Referenz		
	lateral/dorsal	8	3	0,88	[0,26; 3,0]	0,834
TPPU		51	19	1	[0,98; 1,00]	0,872
pCRM (Median)	< Median	26	10	Referenz		
	≥ Median	25	9	0,94	[0,38; 2,30]	0,900
Sicherheitsabstand (distal)		51	19	1	[0,99; 1,00]	0,918
pCRM (1 mm)	< 1	10	4	Referenz		
	≥ 1	41	15	0,95	[0,31; 2,90]	0,924

Darstellung der Hazard Ratios (HR) aus den univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS in Patientenkohorte B (ohne MRT); für jede Variable (bei kategorialen Prädiktoren für jedes Nicht-Referenzniveau jeder Variable) sind die Beobachtungen (N), die beobachteten Ereignisse (N.events) und die Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert (p.value) angegeben.

Aus den beiden Tabelle 65 und Tabelle 66 wird deutlich, dass sowohl in Kohorte A als auch Kohorte B die Tumorinfiltrationstiefe und das Patientenalter im univariablen Modell zum RFS einen signifikanten Einfluss haben. Der Status ≥ pUICC-III scheint ebenfalls starke, aber nicht signifikante Auswirkungen auf das RFS zu haben vs. den Stadien ≤ pUICC-II.

3.12.1 Likelihood-Ratio-Tests in univariablen Cox-Regressionsmodellen

Für jedes Modell wurde ein *Likelihood-Ratio(Quotienten)*-Test (LQT) gegen das Nullmodell durchgeführt, um die Verbesserung der Modellleistung zu bewerten.

Tabelle 67: Likelihood-Ratio-Tests in den Cox-Regressionsmodellen für das RFS (A)

Kohorte A Variable	Test	df	p.value
			<u> </u>
Tumorinfiltrationstiefe	5,6	1	0,018
Alter	5,6	1	0,018
pUICC-III	3,5	1	0,060
Tumorvolumen	2,7	1	0,100
Geschlecht	2,5	1	0,117
L1V1N1	2,4	1	0,119
G3	1,3	1	0,259
pCRM (1 mm)	0,89	1	0,345
pCRM (Median)	0,63	1	0,426
OP-Methode (as treated)	0,23	1	0,631
distaler Sicherheitsabstand	0,19	1	0,667
Tumorlage (gruppiert)	0,17	1	0,679
OP-Methode (ITT)	0,14	1	0,713
Sigmoid	0,13	1	0,723
pCRM (2 mm)	0,084	1	0,772
pCRM	0,065	1	0,798
TPPU	0,016	1	0,898

Tabelle 68: Likelihood-Ratio-Test in den Cox-Regressionsmodellen für das RFS (B)

Kohorte B Variable	Test	df	p.value
Alter	8,5	1	0,003
Tumorinfiltrationstiefe	4,9	1	0,027
pUICC_III	3,1	1	0,076
Geschlecht	3,1	1	0,081
OP_Methode_ITT	1,9	1	0,172
OP_Methode_as_treated	0,89	1	0,345
G3	0,59	1	0,442
sigmoid	0,28	1	0,596
L1V1N1	0,23	1	0,632
Tumorvolumen	0,16	1	0,689
pCRM2	0,14	1	0,711
pCRM	0,1	1	0,750
Tumorlage2	0,045	1	0,831
TPPU	0,026	1	0,871
pCRMmedian	0,016	1	0,900
distaler_Sicherheitsabstand	0,01	1	0,918
pCRM1	0,009	1	0,924

Die Spalten enthalten die Teststatistik (Test), die Freiheitsgrade (df) und den resultierenden p-Wert.

Die Ergebnisse des LQT sind in den Tabelle 67 (für die Kohorte A) und Tabelle 68 (für die Kohorte B) aus univariablen Cox-Regressionsmodellen für das RFS dargestellt.

3.13 Multivariable Modelle für das RFS

Aufgrund der begrenzten Anzahl aufgetretener Ereignisse während der Langzeitnachbeobachtung zum RFS wurden nur die drei prädiktivsten Variablen (bewertet
über die LQT für die univariablen RFS-Modelle in Kohorte A, siehe Tabelle 67) für
die multivariablen Cox-Regressionsmodelle ausgewählt. Diese Variablen waren die
Tumorinfiltrationstiefe, das Alter und der pUICC-III-Status.

Interessanterweise waren diese Variablen auch die drei prädiktivsten Variablen in Kohorte B (siehe Tabelle 68). In jeder Kohorte (A und B) wurde ein multivariables Cox-Regressionsmodell für das RFS angepasst. Die Tabelle 69 und Tabelle 70 zeigen die resultierenden Modellkoeffizienten (Hazard Ratios).

Tabelle 69: HR aus dem multivariabel Cox-Regressionsmodell für RFS (Kohorte A)

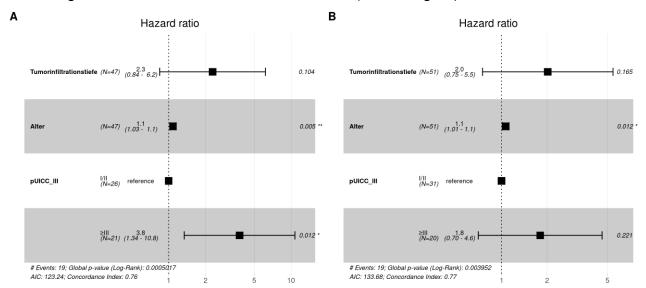
Kohorte A Variable	Level	N	N.events	HR	95%-CI	p.value
Tumorinfiltrationstiefe		47	19	2,3	[0,84; 6,2]	0,104
Alter		47	19	1,1	[1,03; 1,1]	0,005
pUICC-III	1 / 11	26	8	Referenz		
	≥	21	11	3,8	[1,34; 10,8]	0,012

Für jeden Term im Modell (bei kategorialen Prädiktoren gilt dies für jede Nicht-Referenzstufe des Prädiktors) sind die Beobachtungen (N), die beobachteten Ereignisse (N.events) und die Hazard Ratios (HR) mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und p-Wert dargestellt.

Tabelle 70: (HR) aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für RFS (Kohorte B)

Kohorte B Variable	Level	N	N.events	HR	Ci	p.value
Tumorinfiltrationstiefe		51	19	2,0	[0,75; 5,50]	0,165
Alter		51	19	1,1	[1,01; 1,10]	0,012
pUICC-III	1 / 11	31	9	Referenz		
	≥III	20	10	1,8	[0,70; 4,60]	0,221

Für jeden Term im Modell (bei kategorialen Prädiktoren gilt dies für jede Nicht-Referenzstufe des Prädiktors) sind die Anzahl der Beobachtungen (N), die Anzahl der beobachteten Ereignisse (N.events) und die Hazard Ratios (HR) mit 95%-CI und p-Wert dargestellt.



Diese Ergebnisse sind in Forest Plots visualisiert (Abbildung 23).

Abbildung 23: Darstellung Modellkoeffizienten (HR) aus den multivariablen Modellen

Im Forest-Plot sind die Modellkoeffizienten (Hazard Ratios) aus den multivariablen Modellen für Kohorte A (linke Tafel, siehe Tabelle 71) und Kohorte B (rechte Tafel, siehe Tabelle 72) angegeben.

Zusammengefasst hatten das Patientenalter, der ≥ pUICC-III-Status und die Tumorinfiltrationstiefe unter all den initial aus klinisch-therapeutischer Sicht als prognostisch relevant eingeschätzten kliniko-pathologischen Parametern einen signifikanten Einfluss auf das RFS der GAST-05-Phase-IIb-Studienteilnehmer aus Zentrum 1. Unabhängig von den anderen Prädiktoren zeigte das Alter in beiden Patientenkohorten und in Kohorte A zusätzlich das p-UICC-Stadium signifikanten Einfluss auf das RFS.

3.14 Projektteil-3: MRT 2nd read

Bei insgesamt 35 Patienten (13 Frauen und 22 Männer, medianes Alter: 71 Jahre) des Zentrums 1 wurde ein MRT ^{2nd read} mit Hilfe des Programms GE Centricity™ PACS RA1000 Workstation durchgeführt (Tabelle 71).

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Beurteilung der chirurgisch-anatomischen Landmarken. So konnte das *Seagull-*Zeichen im MRT ^{2nd read} bei Frauen nur in 7,7% in der sagittalen MR-Schnittebene eindeutig identifiziert

werden, während dies bei Männern in 72,7% gelang. Der TPPU war bei Frauen signifikant näher an der ACL lokalisiert. Folglich war der aborale Tumorrand mit 40 mm (im Median) deutlich weiter vom TPPU entfernt vs. der 12,5 mm messenden Distanz (im Median) bei Männern. Ebenso waren die Rektumkarzinome bei Frauen (im Median) näher am distalen Anfang des *Sigmoid take-off* und entfernter von der rektosigmoidalen Ebene lokalisiert im Vergleich zu den Karzinomen der männlichen Studienteilnehmer (Abbildung 5).

Tabelle 71: Patienten- und tumorspezifischer Parameter (per Gender) im MRT ^{2nd-read}

Zentrum 1 (n = 35),		Patie	nten- und tu	morsp	ezifische l	Parame	ter
MRT ^{2nd} read		F	rauen	M	änner		Σ
	N	13	100,0%	22	100%	35	100,0%
Patientenalter	MW ± SD	6	8 ± 11	68	3 ± 11	68	,0 ± 11
	Median		70		72		71
	Min – Max	47 - 87		46 - 84		44 - 87	
Seagull-Zeichen	ja	1	7,7%	16	72,7%	17	48,6%
(MRT ^{2nd read})	nein	12	92,3%	6	27,3%	18	51,4%
Sphinkterkomplex	ja	12	92,3%	19	86,4%	31	88,6%
(MRT ^{2nd read})	nein	1	7,7%	3	13,6%	4	11,4%
Tumorlokalisation im Bereich des	ja	7	53,8%	6	27,3%	13	37,1%
Sigmoid-take off	nein	6	46,2%	16	72,7%	22	62,9%
Distanz (MRT ^{2nd read}) zwischen:							
TPPU* bis zur ACL (in mm)	MW ± SD	7,4	2 ± 25,7	60,1	8 ± 43,3	88,7	7 ± 15,99
(in mm)	Median		0		9,75		83,6
	Min – Max	0 - 96		0 - 144		74	1 - 144
aboralem Tumorrand und dem	MW ± SD	11,31 ± 18,43		18,47 ± 16,19		15,81 ± 17,4	
Sigmoid take-off (in mm)	Median		0	17,8		16	
,	Min – Max	(0 - 61) - 69		0 - 69
aboralem Tumorrand bis zur rekto-	MW ± SD	29,2	5 ± 14,82	15,16	6 ± 11,68	20,4 ± 14,62	
sigmoidalen Ebene (in mm)	Median		36		11		14
	Min – Max		- 45,5) - 46		0 - 46
aboralem Tumorrand zum TPPU	MW ± SD	32,6	9 ± 20,25	·	1 ± 17,71	24,3	4 ± 19,76
(in mm**)	Median		40		12,5		20
	Min – Max		0 - 70) - 59		0 - 70
zur ACL	MW ± SD	140	,0 ± 11,1		1 ± 12,31	136,2	29 ± 12,21
(Rektoskopie, in mm)	Median		130		130		130
	Min – Max	13	30 - 160	120 - 160		120-160	
OP-Methode	TME	8	61,5%	14	66,6%	22	62,9%
	PME	5	38,5%	8	36,4%	13	37,1%

^{*} TPPU: tiefster Punkt der peritonealen Umschlagfalte; Spitze des V-förmigen Seagull-Zeichens;

^{**} vom Pathologen gemessene Distanz (in mm) zwischen dem TPPU und dem aboralen Tumorrand.

Von den 35 Studienteilnehmern des Zentrums 1 waren im MRT ^{1rst read} 82,6% der pT3-Karzinomen (in 19 von 23 Fällen) richtig vorhergesagt worden. Die präoperative Subgruppeneinschätzung in 2x mrT3a-, 8x mrT3b- und 4x mrT3c-Karzinome wurde histopathologisch bestätigt (Tabelle 72). Beim MRT ^{2nd read} traf die Prädiktion von pT3-Karzinomen in 87% (20 von 23 Fällen) zu. Eine korrekte Einschätzung des pT3-Substatus war allerdings nur in vier Fällen gelungen.

Tabelle 72: mrT-Status aus dem MRT 1rst read und MRT 2nd read vs. pT-Status

						Po	Postoperativer pT-Status											
	p [']	T1	р	Γ2	рТ	3a	рТ	3b	рТ	Зс	рТ	3d	рТ	4a	рТ	4b	Σ 1rst	Σ ^{2nd}
mrT1																		
mrT2			3		2	1	1	1									6	2
mrT3a				1	2			1									2	2
mrT3b	1		6	3	4	6	8	3									19	12
mrT3c		1		5		1		4	4	1				1			4	13
mrT3d							1	1		3			2				3	4
mrT4a									1	1				1			1	2
mrT4b																	-	-
∑1rst read	1		9		8		10		5				2				35	
∑ ^{2nd} read		1		9		8		10		5				2				35

Grau hinterlegt: übereinstimmende Befunde zwischen dem mrT- und pT-Status; Werte mit rot kursiver Schrift: MRT ^{2nd read}; Werte mit schwarzer Schrift: MRT ^{1rst read}.

In der *Staging*-MRT (MRT ^{1rst read}) lag die *Accuracy* bei den 35 Studienpatienten des Zentrums 1 in der Vorhersage gruppierter mrT3b- und mrT3c- Status bei 97,1% (Tabelle 73). Beim MRT ^{2nd read} wurde nur eine *Accuracy* von 65,7% erreicht. Die Vorhersage von ≥ pT3c Karzinomen gelang im der MRT ^{1rst read} und der MRT ^{2nd read} gleichermaßen. Allerdings fiel den erfahrenen Untersuchern beim MRT ^{2nd read} die korrekte Abgrenzung eines mrT3b- vs. einem mrT3c-Karzinom deutlich schwerer.

Letztlich bleibt auffallend, dass sowohl im MRT ^{1rst read} wie auch im MRT ^{2nd read} die weit fortgeschrittenen, ≥ pT3c Karzinome des Rektums oder Rektosigmoids gleichermaßen korrekt und identisch erkannt worden waren.

Tabelle 73: Gruppierter mrT-Status (MRT 1rst read und MRT 2nd read) vs. pT-Status

MRT ^{1rst} -vs. N	MRT ^{2nd read}	pT-S	tatus			
	Gruppierter Tumorstatus	Gruppierter Tumorstatus ≤ pT3b ≥ pT3c				
MRT ^{1rst read}	≤ mrT3b	27	0	27	77,1%	
≥ mrT3c	≥ mrT3c	1	7	8	22,9%	
	Σ	28	7	35		
	%	80,0%	20,0%		100,0%	
MRT ^{2nd read}	≤ mrT3b	16	0	16	45,7%	
	≥ mrT3c	12	7	19	54,3%	
	Σ	28	7	35		
	%	80,0%	20,0%		100,0%	

Grau hinterlegt: übereinstimmende Befunde zwischen mrT- und pT-Status.

3.14.1 MRT ^{2nd read} - mrEMVI-Status - pL-/V-/Pn-Status

Ein positiver mrEMVI-Status wurde beim MRT^{2nd read} in 29 Fällen (82,9%) beschrieben. Tatsächlich wurde ein positiver pL-/V-/Pn-Status in 11 Fällen (31,4%) bestätigt. Insgesamt war die Einschätzung des EMVI-Status in 17 von 35 Patienten korrekt (48,6%) (Tabelle 74). Im MRT ^{1st read} war der EMVI-Status nicht erhoben worden.

Tabelle 74: EMVI-Status aus MRT 2nd read vs. pL-/V-/Pn-Status

	Postoperativer p	L-/V-/Pn-Status		
MRT ^{2nd read}	pL-/V-/Pn-negativ	pL-/V-/Pn-positiv	Σ	%
EMVI-negativ	6	0	6	17,1%
EMVI-positiv	18	11	29	82,9%
Σ	24	11	35	100,0%

Grau hinterlegt: übereinstimmende Befunde zwischen mrEMVI- und pL-/V-/Pn-Status.

In Tabelle 75 wird der im MRT ^{2nd read} erhobene Befund eines positiven oder negativen mrEMVI- Status dem histopathologischen Nachweis eines positiven oder negativen pL-/V-/Pn-Status und den pUICC-Stadien gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass in den Stadien pUICC-II/-III eine deutlich erhöhte Rate an positiven EMVI-Fällen vorgelegen hatte. Histopathologisch wurde in 53,3% (in 8 von 15 Fällen) der Stadien UICC-III/-IV eine pL/V/Pn-Positivität nachgewiesen. Gegenüber 15 Patienten mit den Stadien pUICC-I/-II und einer mrEMVI-Positivität konnte tatsächlich nur in drei Fällen eine pL/V/Pn-Positivität bestätigt werden.

Tabelle 75: mrEMVI-Status aus MR 2nd read und pL-/V-/Pn-Status vs. pUICC-Stadien

	Postoperativer pUICC-Status											
MRT ^{2nd read}	pUICC-I	pUICC-II	pUICC-III	pUICC-IV	Σ	%						
mrEMVI-negativ	2	3	1	0	6	17,1%						
mrEMVI-positiv	5	10	12	2	29	82,9%						
Postoperativer Status						•						
pL/V/Pn-negativ	5	12	7	0	24	68,6%						
pL/V/Pn-positiv	2	1	6	2	11	31,4%						

Der Einfluss der mrEMVI-Positivität auf das RFS wird in Abbildung 24 veranschaulicht. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied (p = 0,69) im RFS zwischen Patienten mit vs. ohne EMVI-Nachweis in der MRT ^{2nd read} festgestellt.

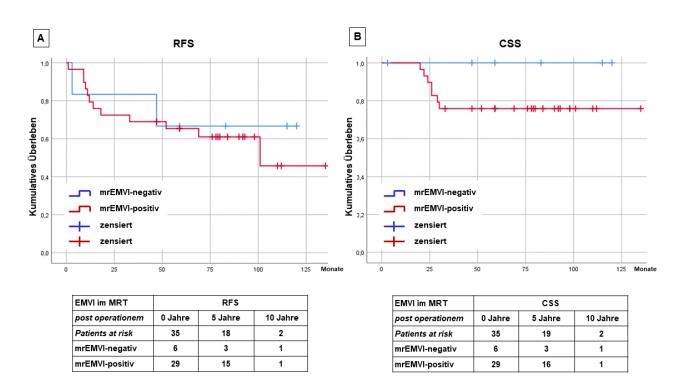


Abbildung 24: RFS nach mrEMVI-Status (n = 35, Zentrum 1)

A: Rezidivfreies Überleben (RFS, recurrence-free survival) von 35 Patienten der Kohorte A (mit MRT) mit negativen oder positiven mrEMVI-Status. Testung bezüglich von Unterschieden in der RFS-Verteilung anhand der K-M-Darstellung für mrEMVI: chiq(1): 0,163; p = 0,686.

B: Krebsspezifisches Überleben (CSS, cancer-specific survival). Testung bezüglich von Unterschieden in der CSS-Verteilung: chiq(1): 1,359; p = 0,244.

Die RFS- und CSS-Tabellen veranschaulichen, wieviele Patienten (*patients at risk*) zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt in Abhängigkeit vom EMVI-Status noch lebten bzw. ereignisfrei waren.

Auffällig sind jedoch die 12 (41,4%) Rezidivereignisse bei 29 Patienten mit mrEMVI-Positivität gewesen. Innerhalb der ersten 24 Monate *post operationem* traten die meisten Rezidive bei Patienten mit mrEMVI auf.

In der Folge waren die meisten Ereignisse zum CSS innerhalb der ersten 36 Monate *post operationem* aus den K-M-Kurven abzulesen (Abbildung 24 B). Im Trend hatten die Patienten mit einer mrEMVI-Positivität ein schlechteres CSS vs. Patienten ohne mrEMVI-Nachweis.

Insgesamt waren aber sowohl die Ereigniszahl als auch die Fallzahl zu gering, um eine tatsächliche prognostische Relevanz der mrEMVI an dieser untersuchten Patientenkohorte zu bestätigen oder auszuschließen.

4 Diskussion

Die GAST-05-Phase-IIb-Studie sollte nicht nur einen Beitrag zur Kontroverse TME vs. PME bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen im oberen Rektum und Rektosigmoid leisten, sondern explorativ die Relevanz der eingesetzten diagnostischen Methoden klären. Basierend auf Daten aus der GAST-05-Phase-IIb-Studie sollte die Genauigkeit bildgebender Methoden im klinischen *Staging* anhand des postoperativ erhobenen histopathologischen Befundes (Goldstandard) ermittelt werden. Zudem sollten klinische Parameter auf ihre prädiktiv prognostische Relevanz und ihre Anwendbarkeit geprüft und diskutiert werden.

4.1 MRT-Staging – Stellenwert in klinischen Studien

Während der Planung der GAST-05-Phase-IIb-Studie waren nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008) die Rektoskopie, die rES und die CT als Standardverfahren im *Staging* von Karzinomen des Rektums angesehen worden. Die damals innovativste Untersuchungstechnik, d. h. die pelvine MRT, stand in Deutschland nicht flächendeckend zur Verfügung. Sie wurde in spezialisierten Darmkrebszentren vorrangig bei T4-Karzinomen der mittleren und unteren Rektumdrittel vor Einleitung einer präoperativen CRT eingesetzt.

In anderen europäischen Ländern, wie z. B. in Dänemark, wurde bereits seit 2002 neben der rES auch die pelvine MRT als *Standard of Care* bei Rektumkarzinomen genutzt (Bondeven 2016). In Deutschland rückte die pelvine MRT erst während der Laufzeit der im Jahr 2006 gestarteten CAO/ARO/AIO-04-Studie zur OX-haltigen neoadjuvanten CRT und adjuvanten CTx von cUICC-II/-III-Karzinomen in den Fokus der interdisziplinären Behandlungsteams (Rödel et al. 2012). Zur Beurteilung des Therapieerfolges waren präzise, reevaluierbare Angaben über die lokale Ausbreitung eines Rektumkarzinoms, seine Lagebeziehung zum Sphinkterapparat, zur Levatorebene sowie zur peritonealen Umschlagfalte notwendig geworden (Rödel et al. 2015).

Es entwickelte sich der Konsens, dass vor Einleitung einer präoperativen MMT nicht allein der Chirurg auf genaue Aussagen über das infiltrative Tumorwachstum zur Festlegung des Resektionsausmaßes angewiesen war, sondern auch der

Radioonkologe zur adäquaten Planung der Strahlenfelder unter Einschluss der venösen und lymphatischen Abflusswege des Rektumkarzinoms. Folglich wurde auch außerhalb von klinischen Studien der Einsatz der pelvinen MRT für Karzinome im mittleren und unteren Rektumdrittel bei Nachweis eines ≥ cT3- oder positiven Nodalstatus empfohlen (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008). Diese Empfehlung galt aber nicht für Karzinome im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) bzw. für Karzinome mit Ausdehnung in das Rektosigmoid.

4.2 Anmerkungen zur Studienpopulation

In diesem Projekt wurden z. T. Daten von 372 Patienten der GAST-05-Phase-Ilb-Studie ausgewertet. Es waren 241 (64,8%) Männer und 131 (35,2%) Frauen in diese Studie aufgenommen worden. Das genderspezifische Verhältnis von 1,84 zu 1,0 entsprach dem Quotienten aus anderen klinischen Studien in Deutschland (Rödel et al. 2015).

4.2.1 Alterstruktur der Patienten

Das mediane Erkrankungsalter der Studienteilnehmer hatte 68 Jahre (Mittelwert: 66,7 Jahre ± 10,7 Jahre) betragen. Damit lag das Alter der untersuchten GAST-05-Phase-IIb-Studienpopulation über dem Lebensalter der Teilnehmer aus der CAO/AIO/ARO-94- (Median: 62 Jahre; Sauer et al. 2004), der CAO/AIO/ARO-04- (Median: 63 Jahre bzw. 64 Jahre; Rödel et al. 2012) und der PETACC-6-Studie (Median: 62 Jahre; Schmoll et al. 2020).

Am häufigsten waren in der GAST-05-Phase-IIb-Studie die Altersgruppen der 70bis 79-Jährigen (33,9%) und der 60- bis 69-Jährigen (32%) behandelt worden.

4.2.2 Balancierung der Patientencharakteristika

Nach zentraler Randomisation waren 188 Patienten dem Therapiearm A (TME) und 184 Patienten dem Arm B (PME) zugeteilt worden. Beim Vergleich der Patientencharakteristika (Tabelle 15) zeigte sich eine gute Balancierung für den ECOG-

Status, die Tumorlokalisationen, die T- und N-Status sowie in der Verteilung der cUICC-Stadien.

Bezogen auf die Einschlusskriterien der GAST-05-Phase-IIb-Studie war die prätherapeutische Einschätzung der Stadien UICC-I vs. ≥ UICC-II in 79,1% (d. h. in 291 von 368 Fällen) korrekt. Das *Overstaging* betrug 20,7% (in 76 von 368 Fällen) und entsprach der vorbekannten 18%-igen *Overstaging*-Rate aus der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004). Das für jeden Kliniker wesentlich relevantere *Understaging* lag bei 0,3% (Tabelle 35).

4.2.3 Stagingverfahren in der Gesamtpopulation

Nicht alle GAST-05-Phase-IIb-Studienpatienten erhielten die im Studienprotokoll empfohlenen Verfahren rES, CT und MRT zum *Staging*. Es lagen letztlich von 231 (62,1%) Studienteilnehmern endosonographische Befunde zum uT-Status vor (Tabelle 20). Bei 133 Patienten war kein rES-Befund dokumentiert worden, wobei darunter in 88 (66,2%) Fällen keine eindeutige Aussage aufgrund einer tumorbedingten Darmstenose erfolgen konnte. Zur Einschätzung des uN-Status lagen rES-Befunde von 227 (61,0%) Patienten vor. Bei 11% der Patienten hatte keine Festlegung des N-Status stattgefunden (Tabelle 24).

Bei 246 (66,1%) Patienten war der Tumorstatus mittels einer pelvinen CT bestimmt worden. In 5,3% der untersuchten Patienten war weder eine Differenzierung zwischen einem T3- und T4-Status noch eine Kategorisierung in deren Subtypen möglich gewesen. Bei 251 (67,5%) Patienten konnte der ctN-Status festgelegt werden in 2,4% der Fälle war eine sichere ctN-Einteilung nicht möglich gewesen (Tabelle 25). Eine Subkategorisierung der ctT3-Karzinome in die jeweiligen ctT3a- bis ctT3d-Substatus war ebensowenig erfolgt wie der Nachweis einer EMVI (ctEMVI).

Eine Staging-MRT war bei 169 (45,4%) GAST-05-Phase-IIb-Studienpatienten zur Festlegung des mrT-Status (Tabelle 22) und des mrN-Status (Tabelle 26) genutzt worden. Bei 1,2% der Patienten konnte nicht zwischen einem T3- und T4-Status unterschieden werden. In 68,1% der Patienten wurde ein positiver mrN-Status angenommen (Tabelle 26). Eine Aussage zum mrEMVI-Status war im Studienprotokoll nicht gefordert gewesen; folglich wurde dieser Status nur vereinzelt angegeben.

4.3 Klinisches vs. postoperatives Staging - Risikogruppen

Bei 63,2% der GAST-05-Phase-IIb-Studienteilnehmer war die Vorhersage des T-Status unter Einbeziehung aller verfügbaren bildgebenden Befunde korrekt. Die *Overstaging*-Rate lag bei 23,7% (n = 88) und die *Understaging*-Rate bei 13,2% (n = 49) (Tabelle 30). Die Unterscheidung von ≤ T2- und ≥ T3-Karzinomen war klinisch besonders relevant; nach Gruppierung in die ≥ T3-Karzinome vs. ≤ T2-Karzinome ergab sich für das *Accuracy* von 75,0% (n = 279) (Tabelle 31). Das *Overstaging* betrug 19,9% und das *Understaging* 5,1%. Für die Einschätzung der Gruppe mit einem ≥ cT3-Status wurden eine Sensitivität und Spezifität von 93,0% und 26,0% ermittelt.

Der Nodalstatus (cN-Status, Tabelle 32) war nur in 41,4% (n = 154) korrekt diagnostiziert worden. Die vereinfachte Unterteilung in einen negativen vs. positiven cN-Status führte zu einer korrekten Vorhersage in 58,6% der Fälle (n =212). Die *Overstaging*-Rate betrug 33,7% und das *Understaging* 7,7% (Tabelle 33).

Diese unbefriedigenden Ergebnisse zur prätherapeutischen Einschätzung des Nodalstatus lagen in einem Bereich, der einer aktuelleren Metaanalyse zur Prädiktion von LKM per CT bei Sigmakarzinomen entspricht (D'Souza et al. 2019a). Auch mit der CT konnten LKM bei KRK nur mit einer Spezifität von 55% bis 67% vorausgesagt werden (Leufkens et al. 2011; Nerad et al. 2016; Rollvén et al. 2017). Ob durch die Kombination mehrerer Stagingverfahren (wie z. B. mit der rES ± MRT ± CT) eine synergistische und bessere Prädiktion von LKM erreicht werden kann, sollte in randomisierten Vergleichsstudien geprüft werden unter Nutzung innovativer, standardisierter Technologien (Abschnitt 4.5). Vergleiche zwischen historischen Studien und evtl. veralteten Stagingtechnologien lassen nur begrenzte Aussagen zu.

Unter der Gruppierung in *high-risk* vs. *low-risk* cUICC-Stadien, d. h. in Stadien (≥ UICC-II vs. < UICC-II) gelang eine korrekte Vorhersage in 79,3% (295 von 372 Patienten). Für die ≥ cUICC-II-Stadien betrugen die Sensitivität 99,6%, die Spezifität 5,0%, der PPW 79,3%, der NPW 80,0% und die Prävalenz 78,5% (Tabelle 35).

4.3.1 Projektteil 2: Präzision der Staging-MRT und der rES (Zentrum 1)

Die weitere Diskussion beschränkt sich auf die Ergebnisse aus Studienzentrum 1,

da in nicht allen GAST-05-Phase-IIb-Studienzentren eine *Staging*-MRT durchgeführt worden war. In der Kohorte A (mit MRT) hatte sich der mrT-Status postoperativ in 66% der Fälle bestätigt (Tabelle 53). Das *Overstaging* lag bei 21,3% und das *Understaging* bei 12,8%. Für die Unterscheidung zwischen ≥ mrT3- vs. ≤ mrT2-Status betrugen die Sensitivität 88,5%, die Spezifität 41,7%, der PPW 81,6%, der NPW 55,6% und die Prävalenz 74,5%. Die *Accuracy* lag bei 76,6% (Tabelle 54). Ein *Overstaging* wurde in 14,9% und ein *Understaging* in 8,5% festgestellt.

Der mrN-Status (gruppiert in mrN0- vs. mrN1/N2-Status) war in 74,5% der Fälle richtig vorhergesagt worden. In 23,4% lag ein *Overstaging* und in 2,1% ein *Understaging* vor (Tabelle 56). Dieses Ergebnis übertraf die publizierten Ergebnisse mit der CT, die eine *Accuracy* von 69% bei KRK ergeben hatten (Leufkens et al. 2011) und keine (prädiktive) Assoziation des ctNodal-Status mit der Rezidivwahrscheinlichkeit bei Sigmakarzinomen zeigten (D'Souza et al. 2019a).

Die MRT-Accuracy für die Stadien ≥ mrUICC-II (high-risk) betrug 85,1% bei einer Sensitivität von 25%, einer Spezifität von 97,4% und einer Prävalenz von 82,9%. Das Understaging dieser UICC-Stadien lag bei 2,1% und das Overstaging bei 12,8% (6 Fälle) (Tabelle 58). Die Accuracy des mrT-Status und des mrN-Status im vorliegenden Datensatz betrugen 66,0% (Tabelle 53) und 74,5% (Tabelle 56). Im Vergleich zu diesen Ergebnissen waren in einer älteren, retrospektiven Studie (n = 34 Patienten) der mrT- und der mrN-Status in 89,7% bzw. 76,5% korrekt eingeschätzt worden (Halefoglu et al. 2008).

Hinsichtlich der Genauigkeit der rES ergab die eigene Auswertung eine *Accuracy* von 55,3% (Tabelle 43) und 59,6% (Tabelle 45) bezüglich des uT- bzw. uN-Status. In der bereits genannten Studie lag die *Accuracy* der rES lag für den T- und N-Status bei 89,4% bzw. 76,6% (Halefoglu et al. 2008). In einer aktuelleren Kohortenstudie (n = 38) an Patienten mit T1- bis T4-Karzinomen (Guo et al. 2014) ergaben sich für den mrT- und mrN-Status eine *Accuracy* von 86,4% bzw. 93,2% und für die rES 88,6% (T-Status) und 75,0% (N-Status).

Die Unterschiede zwischen den publizierten und den eigenen Ergebnissen können aus unterschiedlichen Fallzahlen und Tumorstadien, aus verschiedenen MRT-Techniken (wie z. B. der Nutzung endorektaler MR-Spulen bei Halefoglu et al. 2008) und wenig standardisierten Auswerteprotokollen resultieren. Zudem war die rES im Zentrum 1 von einem Untersucherteam (unter Supervision) und nicht durch einen

Einzeluntersucher (wie bei Halefoglu et al. 2008) durchgeführt worden. Beim Vergleich der rES-Ergebnisse zwischen Kohorte B (*Accuracy* für die gruppierten uT-Status: 56,9%) und Kohorte A (*Accuracy* für die gruppierten uT-Status: 55,3%) waren die Beurteilungen in 66,7% und 51% der Fälle durch endoluminale Stenosierungen des Rektums beeinträchtigt gewesen. Diese Imbalance in der Rate der Stenosierungen schien sich auf die jeweilige *Accuracy* in den Kohorten A und B negativ ausgewirkt zu haben.

Nachfolgend werden die relevanten Testparameter zur Beurteilung des ≥ T3-, des Nodal- und CRM-Status sowie der ≥ UICC-II-Stadien zusammengefasst. Eine ausreichende *Accuracy* wurde für Werte > 75% postuliert (Tabelle 76).

Tabelle 76: Accuracy der MRT /	rES bei potentiellen Prognoseparam	etern (Kohorte A)

		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Accuracy
Koho	rte A (Zentrum 1)					
MRT	≥ mrT3	88,5%	41,7%	81,6%	55,6%	76,6%
	mrN-positiv	57,7%	95,2%	93,8%	64,5%	74,5%
	mrCRM-positiv	87,9%	21,4%	72,5%	21,4%	68,1%
	≥ mrUICC-II	25,0%	97,4%	66,7%	86,4%	85,1%
rES	≥ uT3	82,9%	16,7%	74,4%	25,0%	74,5%
	uN-positiv	53,9%	66,7%	66,7%	53,9%	59,6%
	≥ uUICC-II	11,1%	84,6%	16,7%	80,5%	72,3%

Sensitivität, Spezifität, PPW, PNW und *Accuracy* im *Staging* fortgeschrittener Karzinome im oberen Rektum (≥ T3-, positiver Nodalstatus, positiver CRM-Status unter dem Einschluss von T4-Karzinomen, ≥ UICC-II-Stadien). Dabei stellt die *Accuracy* ein Gesamtmaß der Übereinstimmung zwischen den einzelnen MRT- bzw. rES-Staging-Ergebnissen und der histopathologischen Messgröße dar.

4.3.2 Staging-MRT und rES: Prädiktion des CRM-Status

Die Prädiktion des CRM-Status beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom spielt bei der multimodale Therapieplanung eine wichtige Rolle. Bereits 2003 wurde bei 98 Patienten mit Rektumkarzinomen von einer 92%-igen *Accuracy* der *Staging*-MRT in der Beurteilung des CRM-Status berichtet (Brown et al. 2003b). In einer anderen Kohortenuntersuchung (n = 24 Patienten) zeigte sich, dass die Sensitivität und Spezifität für die MRT- und rES- Beurteilung des T- (91,1% vs. 100%, 92,6% vs. 81,5%; p > 0,05 in jedem Fall) und N-Status (63,6% vs. 57,6%, 92,3% vs. 82,1%; p > 0,05 in jedem Fall) fast übereinstimmten (Chun et al. 2006). Dabei ermöglichte die MRT

eine genauere Beurteilung der Tumorinfiltration bis zur mesorektalen Hüllfaszie, d. h. bis zum CRM als der potentiellen chirurgischen Resektionsebene. In einer weiteren retrospektiven Analyse (n = 91) wurde gezeigt, dass mit der *Staging*-MRT eine korrekte Vorhersage des pCRM in 86% der Patienten mit Rektumkarzinomen erreicht werden konnte (Videhult et al. 2007). In diesen Publikationen war der CRM-Status als "positiv" gewertet worden, sofern der tumorfreie Randsaum ≤ 1 mm betragen hatte. In den eigenen Analysen der Kohorte A (Zentrum 1) stimmte der mrCRM unter der Anforderung eines tumorfreien Randsaumes von ≥ 2 mm (Nagtegaal et al. 2002) in 68,1% mit dem pCRM-Status überein. Es bestand eine Spezifität von 87,9%, eine Sensitivität von 21,4% und eine Prävalenz von 29,8% (Tabelle 59). Eine falsch-negative Vorhersage des CRM-Status erfolgte in 23,4% (11 von 47 Patienten) und eine falsch-positive Rate in 8,5% (Tabelle 59).

Die Beurteilung des mrCRM war bei ventraler Tumorlage oberhalb der peritonealen Umschlagfalte bzw. des TPPU erheblich eingeschränkt. Die rektale Endosonographie konnte zur Prädiktion des CRM keinen Beitrag leisten.

4.3.3 Vorteile der MRT gegenüber der rES

Die *Staging*-MRT zeigte gegenüber der rES Vorteile in der Beschreibung der fortgeschrittenen Karzinome im oberen Rektum und ihrer Ausdehnung in das Rektosigmoid. Mit der MRT konnte nicht nur die Infiltrationstiefe bei > T3b-Karzinomen, sondern *ex vivo* auch die longitudinale und transversale Tumorausdehnung beurteilt werden.

Trotz der MRT-Limitationen in der Prädiktion des N-Status sollte berücksichtigt werden, dass 48% der LKM von Rektumkarzinomen ≤ 5 mm durchmessen (Steup et al. 2002; Topor et al. 2003; Santiago et al. 2020). Somit scheint die Vorgabe der alleinigen metrischen LK-Deskription zur Prädiktion von LKM völlig unzureichend zu sein. Zudem sind karzinomfreie LK im oberen Mesorektum morphometrisch größer und zahlreicher vorhanden als LK im mittleren und unteren Drittel (Santiago et al. 2020). Demgegenüber wird die Inzidenz an LKM in allen Mesorektumabschnitten als gleich angegeben; zumindest korreliert sie mit dem pT-Status (Yao et al. 2011; Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015). Die meisten LKM treten in einem Abstand

von < 1 cm unter- und oberhalb der Rektumkarzinome auf (Cserni et al. 2001). In > 90% der Fälle erfolgt die lymphogene Metastasierung nach kranial (Koh et al. 2005; Engelen et al. 2008).

Die gegenwärtig verlässlichsten Kriterien zur Beschreibung von mesorektalen LKM sind LK mit dem kleinsten Durchmesser > 3 mm und einer unregelmäßigen Kontur, einer auffälligen Signalheterogenität oder Signaländerung in der MR-T2-Gewichtung (Brown et al. 2003a; Hunter und Brown 2016; Zhang et al. 2017). D. h., der bisher postulierte 5 mm Durchmesser für LKM kann so nicht mehr gelten.

In Tabelle 77 sind die wichtigsten Vor- und Nachteile der MRT und rES beim *Staging* von Karzinomen im oberen Rektum zusammengefasst.

Tabelle 77: Qualitativer Vergleich von MRT vs. rES beim Staging

Staging von Karzinomen im oberen Rektum	Staging-Verfahren		
Parameter	MRT	rES	
direkte Abhängigkeit vom befundenden Untersucher	nein	ja	
extra Befunder-Team (ggf. Nachbearbeitung)	notwendig	unnötig	
Abgrenzung von T1- vs. T2-Karzinomen	noch limitiert	gut	
Abgrenzung von T2- vs. T3-Karzinomen	ja	ja	
Abgrenzung von T3- vs. T4-Karznomen	(sehr) gut	begrenzt bis schlecht	
Tumorausdehnung (in drei Ebenen) bei Stenose	sehr gut	kaum / nicht möglich	
Beurteilung und Angabe der Tumorlängsausdehnung	sehr gut	gut bis gar nicht (TU-Stenose)	
Aussage über die mesorektale Karzinominfiltration (in mm)	sehr gut	gut bis schlecht	
Aussage über mesorektale LK (N-negativ vs. N-positiv) *	gut	nur gut auf Tumorhöhe	
Beurteilung des CRM (-negativ vspositiv; und in mm)	sehr gut	selten möglich	
Darstellung der mesorektalen Hüllfaszie	gut	sehr begrenzt möglich	
Darstellung der peritonealen Umschlagfalte (TPPU)	gut	selten möglich	
Darstellung des Sigmoid take-off	gut	kaum möglich	

Die Angaben erfolgten anhand der präsentierten Daten und der Literatur. Die CT-Diagnostik blieb unberücksichtigt. * In der MRT wurden LK metrisch, nach ihrer Form und Signaldichte beurteilt.

Die pelvine MRT bietet erhebliche Vorteile in der Einschätzung des T-, N- und CRM-Status (D'Souza et al. 2018). Dennoch sollten beide Verfahren, d. MRT und rES, einander ergänzend zur Einschätzung des Malignomgeschehens genutzt werden. Dabei kann die rES in der Differenzierung von T1- vs. T2-Tumoren und von LKM auf Tumorhöhe eine wichtige Rolle spielen (wie z. B. unter Einsatz der gezielten rES-Kappenpunktionstechnik).

4.4 Projektteil-3: Relevanz anatomisch-chirurgischer Parameter

Während internationaler Konsens darin besteht, dass cUICC-II- / -III-Karzinome im mittleren oder unteren Rektumdrittel (< 12 cm ab ACL) einer präoperativen CRT zugeführt werden sollen, herrscht weiterhin eine Debatte über die bestmögliche Therapie von Karzinomen des oberen Rektums und des Rektosigmoids (Bondeven 2016; D'Souza et al. 2019c; Bondeven et al. 2020).

4.4.1 Behandlungsoptionen, Studienergebnisse, TPPU

Die propagierten Behandlungsoptionen reichen von der alleinigen Resektion (TME oder PME) über eine adCTx (5-FU-Monotherapie oder FOLFOX-CTx) bis zur prä-/ postoperativen MMT (nur in Einzelfällen, wie z. B. bei cT4-Status; (Sauer et al. 2003). Diese Therapieoptionen resultieren aus z. T. sehr widersprüchlichen Ergebnissen klinischer Studien, von denen drei exemplarisch dargestellt werden: Studie I: In der retrospektiven Analyse eines GAST-05-Phase-IIb-Studienzentrums zeigte sich bei UICC-II/-III-Karzinomen (n = 499; Zeitraum: 1990 bis 2006), dass die Höhenlokalisation des Tumors ein unabhängiger Prognosefaktor war (p = 0,036) (Rosenberg et al. 2010). Die Karzinome waren beim Staging in 60% dem Sigma (n = 299; 15,1 cm bis 40 cm ab ACL), in 19% dem oberen $(n = 95; 10,1 \text{ cm bis } 10,1 \text{ cm bis$ 15 cm) und in 21% dem mittleren (n = 105; 5,1 cm bis 10 cm) Rektum zugeordnet worden. Alle Patienten hatten eine primäre Resektion erhalten und wiesen einen R0- und negativen CRM-Status (≥ 1 mm) auf. Während der Nachbeobachtung (Median: 80 Monate) zeigte sich, dass Patienten mit Karzinomen im oberen (HR: 1,87; p = 0,007) und mittleren Rektum (HR: 1,43; p = 0,022) eine erhöhte krebsspezifische Todesrate hatten vs. Patienten mit Sigmakarzinomen. Unter Nutzung eines Scoringssystems, das einen ≥ G3-, ≥ pT3- oder ≥ pN1-Status mit jeweils einem Punkt bewertete, konnte eine Hochrisikogruppe unter den Karzinomen des oberen Rektums identifiziert werden. Patienten mit einem Einser-Score hatten ein 5-Jahres-CSS von 90,7% ± 4,5%, Patienten mit einem Zweier-Score von 57,4% ± 9,6% und Patienten mit einem Dreier-Score von 50,9% ± 15,8% (p < 0,001). In der multivariablen Analyse wurden die Tumorlokalisation (p = 0.036), das Grading (p = 0.010), der pT- (p = 0.001), der pN- (p = 0.001) und der R-Status (p = 0.001) sowie das OP-Jahr (p = 0,034) als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert.

Die Autoren folgerten, dass Karzinome des oberen Rektums mehr Gemeinsamkeiten mit Karzinomen des mittleren Drittels hätten als mit Sigmakarzinomen. Es wurde spekuliert, ob die identifizierte Hochrisikogruppe nicht eher von einer präoperativen CRT als von der primären OP mit nachfolgender CRT hätte profitieren können. Aus Sicht der Autoren sollte die Prädiktion von *high-risk*-Patienten anhand der Tumorbiopsie, der Rektoskopie, rES und ggf. einer MRT erfolgen (Rosenberg et al. 2010). Spezielle Anforderungen an diese *Staging*-MRT wurden nicht formuliert.

Studie II: Das Wissen über die Karzinomausdehnung und nach distal versprengte, intramesorektale Tumorzellcluster oder LKM beeinflusst die Art der OP und die Rezidivrate. Bei 381 Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien UICC-I bis -IV war der in den japanischen Leitlinien empfohlene distale Sicherheitsabstand von 3 cm überprüft worden (Shimada et al. 2011). Dieser Sicherheitsabstand wurde für Karzinome eingefordert, deren aboraler Tumorrand oberhalb des TPPU diagnostiziert worden war. Für Karzinome, deren Tumorunterrand unterhalb des TPPU lag, galt ein Abstand von 2 cm. Postoperativ wurden die intramurale und mesorektale Ausdehnung der Karzinome anhand von transversalen Großschnitten durch den Pathologen untersucht. Bei 325 (85,3%) Patienten war keine Karzinomausbreitung über die vorgegebenen Sicherheitsabstände hinaus feststellbar gewesen. Bei 14,7% (n = 56) der Patienten wurde ein grenzüberschreitendes Karzinomwachstum entdeckt. Davon hatten 8 Patienten (2,1%) eine Ausbreitung über 3 cm bzw. 2 cm hinaus. Das Ausmaß der distalen Karzinomausbreitung korrelierte mit den pUICC-Stadien (pUICC-I: 2,7%; pUICC-II: 5,3%; pUICC-III: 17,4%; pUICC-IV: 46,2%). Die maximale Tumorausbreitung nach distal betrug bei Karzinomen oberhalb des TPPU 3,8 cm. Karzinome, deren aboraler Tumorrand unterhalb des TPPU begann, zeigten eine Tumorausdehnung < 3,5 cm. Multivariable Analysen ergaben, dass der N-Status und das FM-Auftreten unabhängige Risikofaktoren einer distalen Tumorausbreitung waren. Als Risikofaktor für ein grenzüberschreitendes Tumorwachstum wurde allein das Auftreten von FM identifiziert.

Die Autoren folgerten, dass die in den japanischen Leitlinien empfohlenen Sicherheitsabstände für die meisten primär operierten Patienten ausreichen würden. Allerdings könnte eine Erweiterung des tumorfreien Resektionsrandes um bis zu 2 cm die lokale Tumorkontrolle bei *high-risk* Patienten verbessern.

Diese geforderte Erweiterung des Resektionsausmaßes war im GAST-05-Phase-

Ilb-Studienprotokoll durch Festlegung eines distalen Abstandes von 5 cm (*in situ*) bei der PME *a priori* festgelegt worden. Sowohl während der perioperativen Qualitätskontrolle als auch später am Rektumresektat konnte die Einhaltung dieser Sicherheitsabstände bestätigt werden. Für die Resektate im Zentrum 1 (Tabelle 38) betrug die vom Pathologen gemessene Distanz zwischen dem aboralen Tumorrand und der chirurgischen Resektionsebene im Median 5,3 cm für Kohorte A (mit MRT; 1,5 cm bis 10,5 cm) und 6,0 cm für Kohorte B (ohne MRT; 2,0 cm bis 16,0 cm) (Tabelle 38).

Studie III: In einer Metaanalyse an Patienten aus sieben Institutionen (Hongkong, Japan und Korea; 01/2004 und 05/2008) war untersucht worden, ob bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen eine präoperative CRT notwendig sei (Park et al. 2016). Es wurden die Behandlungsergebnisse von 2.102 Patienten mit primär operierten Rektumkarzinomen (Stadien pUICC-II/-III) oder Patienten mit Sigmakarzinomen (Kontrollgruppe) verglichen. Die 5-Jahres-LR-Raten betrugen bei Sigmakarzinomen (15,1 cm bis 30 cm ab ACL) 2,5%, bei Karzinomen des oberen Rektums (10 cm bis 15 cm) 3,5% und der unteren Rektumdrittel (< 9,9 cm) 11,1%. In der multivariablen Analyse waren der pT-, ein positiver pN- und EMVI-Status sowie die Tumorlokalisation mit der LR-Rate assoziiert. Die kumulative Inzidenz der LR betrug 94,4% für Karzinome, die < 9 cm oberhalb der ACL lokalisiert gewesen waren. Die Autoren folgerten, dass der Einsatz einer präoperativen CRT bei Rektumkarzi-

nomen, die > 9 cm ab ACL diagnostiziert werden, nicht notwendig sei. Vielmehr favorisierten sie eine detaillierte Beschreibung der peritonealen Umschlagsfalte (TPPU) zur Abgrenzung der Karzinome im oberen Rektum.

4.4.2 Seagull-Zeichen – Landmarke für die Therapieentscheidung?

Die präoperative Darstellung der peritonealen Umschlagfalte ist relevant zur Durchführung einer adäquaten chirurgisch-onkologischen Therapie von Rektumkarzinomen (Park et al. 2016). In der *Staging-MRT* entspricht die Umschlagfalte dem als V-förmige, hypointense T2-Linie identifizierbaren *Seagull-*Zeichen (Abbildung 12) (Gollub et al. 2013; Yiqun et al. 2016; Santiago et al. 2020). Der tiefste Punkt des *Seagull-*Zeichens, der TPPU, ist in Rückenlage der Patienten häufig durch die

Ansammlung freier Peritonealflüssigkeit im rektovesicalen bzw. retrouterinen Pouch erkennbar; allerdings kann er gegenüber der ACL sehr variabel sein. In > 10% bis 25% ist der TPPU in der MRT nicht darstellbar (Gollub et al. 2013; Yiqun et al. 2016). In der *Staging*-MRT (MRT ^{1rst read}) der eigenen Patienten des Zentrums 1 wurde das *Seagull*-Zeichen nicht befundet. Im MRT ^{2nd read} war die Darstellung des TPPU in 34% der Fälle (Teilprojekt-3) nur eingeschränkt möglich. Dieser mangelhafte TPPU-Nachweis betraf ausschließlich Frauen und war z. T. auf eine veränderte intrapelvine Anatomie zurückzuführen (z. B. Zustand nach Hysterektomie).

Hatte im MRT ^{1rst read} die *Accuracy* für die gruppierten ≤ T3b- vs. ≥ T3c-Status 97,1% betragen (Tabelle 73), so wurde beim MRT ^{2nd read} lediglich eine *Accuracy* von 65,7% erreicht. Die Vorhersage von ≥ pT3c-Karzinomen gelang in beiden MRT-Bewertungen gleichermaßen. Allerdings fiel den Befundern im MRT ^{2nd read} die Differenzierung zwischen mrT3b- und mrT3c-Karzinomen schwerer. Offensichtlich war nicht dieselbe MR-Schicht zur Beurteilung getroffen worden. Zudem war der MRT ^{2nd read} verblindet erfolgt, d. h. die Untersucher hatten keine Vorkenntnisse über den klinischen Zustand der Patienten gehabt.

4.4.3 EMVI - ein "neuer" Parameter zur Therapieentscheidung?

Der Nachweis einer Gefäßinvasion, d. h. der Manifestation von Karzinomanteilen oder -zellen in einem peritumorösen Gefäß des peri-/mesorektalen Weichgewebes, kann sowohl in der *Staging*-MRT wie auch in der histopathologischen Resektatbeurteilung gelingen. Aufgrund älterer Untersuchungen wird eine EMVI in 17% - 70% bei Rektumkarzinomen erwartet (Talbot et al. 1980). Der positive EMVI-Nachweis gilt als unabhängiger, negativer Prädiktor für die LR-Rate, die FM-Rate und das Überleben (Park 2021). So kann eine EMVI mit einem vierfach erhöhten FM-Risiko (52% bei EMVI vs. 12% ohne EMVI) einhergehen (Smith et al. 2008). In der *Staging*-MRT kann eine EMVI mit einer Sensitivität von 62% und einer Spezifität von 88% erkannt werden. Eine mrEMVI ≥ Grad 3 ist mit einem reduzierten RFS (35% vs. 75%; (Smith et al. 2008; Sohn et al. 2015)) und einem hohen Risiko für synchrone (OR: 5,68; 95%-CI: 3,75 – 8,61) und metachrone FM (OR: 3,91; 95%-CI: 2,61 – 5,86) verbunden (Sohn et al. 2015).

In der Staging-MRT des Zentrums 1 (MRT ^{1rst read}) wurde die mrEMVI nicht bestimmt. Aufgrund der vorbeschriebenen prognostischen Relevanz wurde bei 35 Patienten die mrEMVI per MRT ^{2nd read} nachbestimmt und mit dem RFS und CSS korreliert. Es zeigte sich kein Unterschied (p = 0,69) im RFS zwischen Patienten mit vs. ohne mrEMVI-Nachweis. Auffällig war jedoch die relativ hohe Zahl von 12 (41,4%) Rezidiven bei 29 Patienten mit einer mrEMVI-Positivität (MRT 2nd read). Die mrEMVIassoziierten Rezidive traten innerhalb der ersten 24 Monate post operationem auf (Abbildung 24). Folglich zeigten sich in den K-M-Überlebenskurven zum CSS die meisten mrEMVI-assoziierten Ereignisse innerhalb der ersten 36 Monate post operationem (Abbildung 21). Im Trend hatten Patienten mit einer mrEMVI ein schlechteres CSS vs. Patienten ohne mrEMVI-Nachweis (p = 0,244). Insgesamt waren jedoch sowohl die Ereignis- als auch die Fallzahl zu gering, um die prognostische Relevanz der mrEMVI an der untersuchten Patientenkohorte aus Zentrum 1 bestätigen zu können. Diese Problematik soll an einem größeren Patientenkollektiv unter Einschluss aller GAST-05-Phase-IIb-Studienzentren in einem bereits angelaufenen Folgeprojekt geklärt werden.

Die MRT ^{2nd read} Analysen waren aufgrund einer retrospektiven Studie an 62 Patienten mit EMVI-positiven Rektumkarzinomen durchgeführt worden. In dieser Studie, die die REMARC-Kriterien (*Reporting Recommendations for Tumormarker Prognostic Studies*) für Biomarker erfüllte (Chand et al. 2014), waren die Rektumkarzinome präoperativ mit einer CRT behandelt und die Ergebnisse der *Staging*- und der Kontroll-MRT (vor OP) mit dem postoperativen Befund verglichen worden. Die Änderungen in der mrEMVI wurden mit einer Tumorregressionsskala für Gefäße (mrvTRG) erfasst, die sich am Grad der CRT-induzierten Fibrosierung orientierte, und mit dem DFS verglichen. Bei 35 Patienten mit einer > 50%-igen Fibrose der mrEMVI (mr-vTRG-1 bis -3) betrugen das 3-Jahres-DFS 87,8% und die Rezidivrate 9%. Demgegenüber zeigten 27 Patienten mit < 50%-iger Fibrose (mr-vTRG-4 / -5) ein 3-Jahres-DFS von nur 45,8% und eine Rezidivrate von 44% (p < 0,0001). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse war nur der mr-vTRG-4 / -5 mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiiert gewesen (HR: 5,748).

Die Autoren folgerten, dass Patienten mit einer CRT-induzierten Regression der EMVI ein besseres DFS haben. Patienten mit geringem Ansprechen in der EMVI sollten als Kandidaten für eine intensivere präoperative MMT angesehen werden.

Der EMVI-Nachweis gelingt aber nicht nur in der *Staging*-MRT, sondern auch mit der CT, wie bei Patienten mit Kolonkarzinomen im cT3-status gezeigt wurde (Dighe et al. 2012; Yao et al. 2016; Hunter et al. 2017). Wie bei der pelvinen MRT können auch in der multiplanaren CT-Rekonstruktion drainierende, irregulär verlaufende peritumoröse Gefäße identifiziert werden (Yao et al. 2016).

In einer Studie an 414 Patienten (60% Männer; Alter: 66,1 ± 12,7 Jahre), die zwischen 01/2006 und 01/2015 eine ARR aufgrund eines Sigmakarzinoms erhalten hatten, wurde der Stellenwert der *Staging*-CT untersucht (D'Souza et al. 2019a). Während der Nachbeobachtung (Median: 61 Monate) traten bei 122 (29,5%) Patienten Rezidive auf. In der multiparametrischen Analyse waren der Nachweis von Tumordepositen (HR: 1,90; 95%-CI: 1,21-2,98; p = 0,006) und einer EMVI (HR: 1,97; 95%-CI: 1,26-3,06; p = 0,003) signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert. Der gleichzeitige Nachweis von Tumorzelldepositen und einer EMVI (HR: 2,45; 95%-CI: 1,68-3,56) war gegenüber LKM am stärksten mit einem ungünstigen Überleben verbunden. Anhand der CT-Diagnostik von Tumorzelldepositen, der T3-Subklassen und einer EMVI ließen sich *high-risk* Patienten identifizieren. Die CT-Beurteilung des Nodalstatus hatte jedoch keine prognostische Relevanz.

Die Autoren empfahlen eine Änderung der TNM-/UICC-Klassifikation durch Aufnahme der EMVI als Prognosefaktor. Während der Nachweis einer mrEMVI in den ESMO Guidelines bereits die Indikation zur präoperativen MMT zulässt (Glynne-Jones et al. 2017), wird die EMVI in den NCCN-Guidelines bisher nicht als therapierelevanter Prognosefaktor akzeptiert (Santiago et al. 2020; NCCN 2020).

4.4.4 Bedeutung der Rectosigmoid-juntion (RSJ) im MRT

Die präoperative Darstellung des rektosigmoidalen Übergangs (RSJ, rectosigmoid junction) ist hilfreich zur Interpretation von Studienergebnissen und zur Festlegung von Therapieentscheidungen. In einer prospektiven Untersuchung an 20 Patienten wurde die in der MRT ermittelte RSJ als Referenzpunkt bestimmt und ihr Abstand zum TPPU (zweiter Referenzpunkt) von zwei Radiologen (C und D) gemessen. Die Ergebnisse der beiden verblindeten Untersucher wurden mit dem Pathologiebefund

verglichen (D'Souza et al. 2020b). Bei 17 Patienten betrug der mittlere Abstand vom TPPU bis zur RSJ 20,3 mm (C) bzw. 23,1 mm (D) und in der pathologischen Beurteilung 20,6 mm. Die Differenz der Mittelwerte zwischen den MRT- und Resektatmessungen betrugen -0,31 mm (-2,83 mm bis 2,20 mm) bzw. 2,51 mm (95% CI: -0,31 mm bis 5,33 mm). Die Korrelationskoeffizienten für die Untersucher waren 0,77 und 0,81. Die Autoren postulierten, dass der mrRSJ den tatsächlichen oralen Endpunkt des Rektums definieren kann. Ferner behaupteten sie, dass mit der RSJ als Grenzmarkierung Karzinome leichter klassifiziert und gezielter der jeweils notwendigen Therapie zugeführt werden könnten (D'Souza et al. 2020b).

In einer weiteren Untersuchung an diesen 20 OP-Präparaten wurde geprüft, ob die bereits in der Literatur beschriebene "Taillierung" des Mesenteriums tatsächlich am rektosigmoidalen Übergang nachzuweisen wäre (D'Souza et al. 2020b) Diese Einschnürung des Weichgewebes, wie sie exemplarisch an einem eigenen Fallbeispiel demonstriert wird (Abbildung 25), stellt nach Ansicht einiger Autoren den entscheidenden anatomischen Risikofaktor für frühzeitig auftretende LR dar.

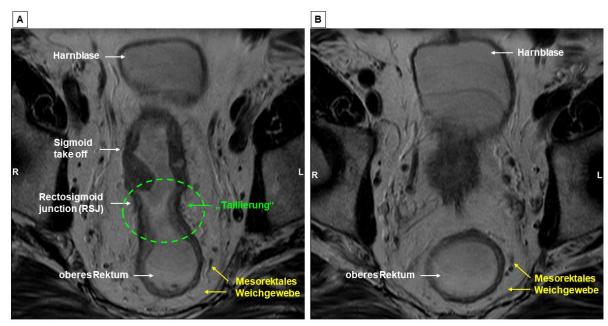


Abbildung 25: "Taillierung" im rektosigmoidalen Übergang (RSJ)

A: laterale Einengung ("Taillierung", grün gestrichelter Kreis) des rektosigmoidalen Übergangs (*rectosigmoid junction,* RSJ), dem anatomischen Beginn des Rektosigmoids (distaler Anfang des *Sigmoid take-off*) in transversaler MRT-Schicht. B: ca. 1 cm darunter liegende transversale MRT-Schicht durch das obere Rektum. Eigenes Fallbeispiel aus dem Projektteil-3 (MRT ^{2nd read}).

Als Ursache wird eine geringere mesorektale Fläche und ein damit verbundener, unzureichender Sicherheitsabstand zwischen dem Karzinom und der Resektionsebene angeführt.

In der oben genannten Folgestudie von D'Souza et al. (2020a) wurden die OP-Präparate per MRT gescannt und anschließend quer zur Darmlängsachse nach MERCURY-Kriterien aufgearbeitet und fotografiert. Beim Vergleich der MRT-Bilder mit
den Pathologiebefunden hatte sich in allen Resektaten eine "Taillierung" der Mesenterialfläche am RSJ gezeigt. Diese "Taillierung" ist auch im eigenen Fallbeispiel in
der MRT-Transversalebene nachvollziehbar (Abbildung 25 A).

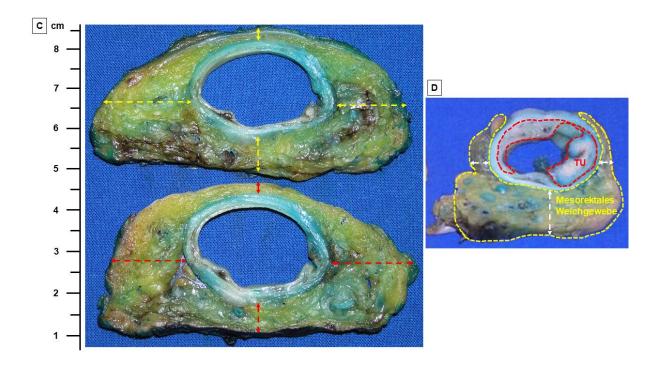


Abbildung 26: Methode zur Bestimmung der mesorektalen Fläche am RSJ

In Abbildung 26 wird anhand der Resektatscheiben demonstriert, wie die mesorektale Fläche durch Ausmessen der Referenzstrecken bei 0.00, 3.00, 6.00 Uhr und 9.00 Uhr zwischen der Hüllfaszie (bzw. chirurgischen Resektionsebene) und der äußeren Rektumwand bestimmt worden war (Abbildung 26 C und D). Es ist zu erkennen, dass oberhalb des TPPU im oberen Rektum die transversale Oberfläche und der hintere Abstand des Mesenteriums abnimmt. Ventral ist kein perirektales Weichgewebe vorhanden (Abbildung 26 D) vs. den unterhalb des TPPU liegenden Transversalschnitten (Abbildung 26 C). Die Weichteilfläche nimmt erst oberhalb des

RSJ durch das Mesenterium des Sigmas wieder zu.

In der Studie von (D'Souza et al. 2020a) wurde die rektosigmoidale "Taillierung" in einer mittleren Distanz von 23,6 mm (MRT) und 21,7 mm (histopathologischer Befund) oberhalb des TPPU angegeben. Die Autoren folgerten, dass Karzinome am RSJ aufgrund des geringeren Volumens des Mesenterialgewebe häufiger mit LR vergesellschaftet sein können.

Diese Hypothese ließ sich in den eigenen Untersuchungen nicht bestätigen. In der Subgruppenanalyse des MRT ^{2nd read} wurde bei 35 Patienten jeweils die Distanz des aboralen Tumorrandes zum *Sigmoid take-off* und zum TPPU bestimmt (Tabelle 71). Im MRT ^{2nd read} betrug die Strecke zwischen dem aboralen Tumorrand und dem TPPU bei Frauen 40 mm (Median; MW: 32,69 mm ± 20,25 mm) und bei Männern 12,5 mm (Median; MW: 19,41 mm ± 17,71 mm). Der Abstand zwischen dem aboralen Tumorrand und dem distalen Anfang des *Sigmoid take-off* (bzw. des RSJ) reichte bei Frauen von 0 mm bis 61 mm (Median: 0 mm; MW: 11,31 mm ± 18,43 mm) und bei Männern von 0 mm bis 69 mm (Median: 17,8 mm; MW: 18,47 mm ± 16,19 mm). Diese Parameter waren in der o.g. Studie nicht erhoben worden (D'Souza et al. 2020a).

Während der Nachbeobachtung der eigenen Patienten traten bei 24,2% der Frauen (in 8 von 33 Fällen) und bei 49,2% der Männer (in 32 von 65 Fällen) Ereignisse auf. Frauen hatten in der Nachbeobachtung ein längeres DFS. Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, restricted mean survival) lag für Frauen bei $104,4 \pm 7,3$ Monaten (95%CI: 90,2 - 118,7 Monate) und für Männer bei $80,2 \pm 7,1$ Monaten (95%CI: 66,4 - 94,0 Monate).

Die in den Rektumresektaten nachweisbare Taillierung des RSJ hatte in Zentrum 1 keinen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven gehabt.

4.5 Ausblick

Die Diskussion über die adäquate Therapie von Karzinomen im oberen Rektum und Rektosigmoid resultiert aus der diagnostischen Unschärfe der bisher einsetzbaren Stagingverfahren sowie den diversen chirurgischen und systemtherapeutischen Maßnahmen.

4.6 MRT

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel hat sich die pelvine MRT als *Staging*-Methode der Wahl vs. der CT und rES durchgesetzt (Lee und Lee 2017). Aufgrund ihrer hohen Weichteilauflösung und der damit verbundenen besseren Differenzierung von Gewebestrukturen ist die MRT mittlerweile zentraler Bestandteil der chirurgischen Therapieplanung geworden (Hope et al. 2019).

Für Karzinome im oberen Rektum, im Rektosigmoid und im distalen Sigma besteht jedoch ein deutlicher Verbesserungsbedarf. Innovative Techniken, wie z. B. das whole-body PET/MRT, könnten helfen anatomische Strukturen anhand ihrer Stoffwechselaktivität nach Gabe radioaktiv beladener 18F-Fluorodesoxyglucose-(FDG)-Moleküle besser zu beurteilen. Anhand des metabolic tumor volume (MTV) könnte die Stoffwechselaktivität des Tumors und auch von LKM quantifiziert und durch Parameter wie z. B. die TLG- (total lesion glycolysis) und SUV-Werte (standard uptake value) präzisiert werden. Bisherige MRT-Techniken unter Nutzung von parasupermagnetischen Nano-Eisenoxidpartikeln (USPIO), wie z. B. Ferumoxtran-10, ließen jedoch keine ausreichende Beurteilung von Signalintensitäten in LKM (< 10 mm oder < 5 mm) zu (Koh et al. 2005; Langman et al. 2015).

Bei Rektosigmoid- und Sigmakarzinomen wurde die *Staging*-MRT unter Nutzung des tumorbedingten Diffusionskoeffizienten (ADC) geprüft (Dam et al. 2017). In einer retrospektiven Untersuchung an 35 Patienten, die eine MRT (1.5 T) mit hochauflösender T2-gewichteter (T2W) Bildgebung, Diffusionsgewichtung (DWI) und ohne Kontrastverstärkung erhalten hatten, war die Interobservervariabilität von zwei Radiologen bestimmt worden. Es wurden der T-, N-, EMVI- und der ADC-Status (verblindet) ermittelt und mit dem histologischen Befund verglichen. Die Genauigkeit der beiden Radiologen (A vs. B) im *Staging* von T1- bis T3a/b- vs. T3c/d- bis T4-Karzinomen sowie des Nodal- und EMVI-Status betrugen 94% (A) vs. 89% (B), 60% (A) vs. 66% (B) sowie 77% (A) vs. 60% (B). Die Übereinstimmung zwischen den beiden Beobachtern lag bei k = 0,86 (95% CI: 0,67 – 1,00), k = 0,64 (95% CI: 0,39 – 0,90) und k = 0,52 (95% CI: 0,23 – 0,80). Alle gemessenen ADC-Mittelwerte lagen < 1,0 x 10⁻³ mm²/s bei einem Intraklassenkorrelationskoeffizienten (*intra-class correlation coefficient*) von 0,85 für T3c/d-/T4-Karzinome.

Die Autoren folgerten, dass mit einer pelvinen *Staging*-MRT (+ ADC) Karzinome des Rektosigmoids und des Sigmas sicher identifiziert werden können. Die MRT sei auch in diesem Darmbereich die Bildgebung der Wahl zur Detektion von ≥ T3c-Karzinomen. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass in dieser Publikation keine Lokalisationsangabe (ab ACL) für die untersuchten Karzinome gemacht worden waren. Somit bleibt offen, ob es sich tatsächlich um Sigmakarzinome oder um Karzinome des Rektosigmoids gehandelt hatte.

Hinsichtlich der Genauigkeit im *Staging* von ≤ T3b- vs. ≥ T3c-Karzinomen sowie des Nodal- und EMVI-Status haben die eigenen Ergebnisse (MRT ^{2nd read} ohne ADC) mit 97,1%, 62,9% und 48,6% in einem ähnlichen Bereich gelegen.

4.7 Zuordung der Tumorlokalisation - Konsens

Die unterschiedlichen Angaben zur anatomischen und metrischen Ausdehnung des Rektums, Rektosigmoids und distalen Sigmas führen zu erheblichen Inkonsistenzen in der Therapie und Interpretation von Studienergebnissen.

Zwischen 10/2017 und 04/2018 wurde von einem multidisziplinären Expertenteam eine Konsensusfindung mit Hilfe der Delphi-Methode durchgeführt (D'Souza et al. 2019b). Dabei wurden von den Teilnehmern elf verschiedene Definitionen des Rektums angegeben (Tabelle 78).

Bei der Frage nach den klinisch eingesetzten Stagingverfahren wurde die pelvine MRT mit 67% am häufigsten genannt. Die MRT wurde von 72% der Studienteilnehmer zur Definition des Rektums bevorzugt. Das Areal des *Sigmoid take-off* wurde von 56% der Befragten als eine anatomische und bildmorphologische Grenzmarkierung des RSJ, d. h. des Übergangs zwischen Mesorektum und Mesokolon, akzeptiert. In der zweiten Runde der Konsensusfindung erreichte der in der MRT bestimmbare *Sigmoid take-off* eine Zustimmung von 81%. Zudem wurde er von 87% der Teilnehmer als Grenzmarkierung für das proximale Ende des Rektums anerkannt (D'Souza et al. 2019b).

Tabelle 78: Delphi-Consensus - klinisch genutzte Definitionen des Rektums

Fragen nach der Definition des Rektums	Übereinstimmung
□ ≤ 20 cm von der ACL gemessen	< 2,5%
□ ≤ 16 von der ACL gemessen	> 5,0%
□ ≤ 15 von der ACL gemessen	> 40,0%
□ ≤ 12 von der ACL gemessen	> 5,0%
vordere peritoneale Umschlagsfalte (TPPU)	> 15,0%
sakrales Promontorium	> 10,0%
Umschlagspunkt des Mesokolons zum Mesorektum	10,0%
Umschlagspunkt der Sigmoidalgefäße zur Versorgung des oberen Rektums	< 5,0%
CTC, Verlust der Haustren, Verlust der Appendices epiploicae	< 2,5%
(Kohlrausch-Falte) endoskopisch gemessen	< 2,5%
andere	> 10,0%

Eigenständig erstellte Tabelle mit Auflistung der Befragungsergebnisse zur Anwendung verschiedener Definitionen des Rektums / Rektosigmoids (nach D'Souza et al. 2019b).

4.8 Eigene Schlussfolgerungen

Die präoperative räumliche Darstellung eines Karzinoms im oberen Rektum oder Rektosigmoid ist für Chirurgen essentiell zur Einhaltung ausreichend tumorfreier Sicherheitsabstände. Aufgrund der im eigenen Patientenkollektiv ermittelten LR-Rate von 1,0% und einer FM-Rate von 22,5% sollte die Prädiktion von *high-risk* Karzinomen (≥ UICC-II-Status) im Fokus zukünftiger Ausbreitungsdiagnostik stehen. Die Mitbeurteilung der EMVI, sei es in der MRT oder in der CT, könnte als unabhängiger Prognosefaktor die Entscheidung zur primären OP oder zu einer neoadjuvanten Therapie unter Einbeziehung molekularbiologischer Parameter (Park 2021) erleichtern. Abhängig von der topographischen Zuordnung des Karzinoms kann eine adäquate Behandlung von der präoperativen CRT (bei Karzinomen < 12 cm ab ACL) (Sauer et al. 2003), der primären OP (> 12 cm ab ACL) oder einer innovativen präoperativen CTx (> 16 cm ab ACL) (Seymour und Morton 2019) reichen.

Die Voraussetzung für derartig differenzierte Therapiestrategien ist der Gebrauch standardisierter Auswertekriterien in der MRT- (Gollub et al. 2013; Santiago et al. 2020) und/oder CT-Diagnostik (D'Souza et al. 2019a). Neben ihren Vorteilen in der Bewertung des T-, N-, CRM- und EMVI-Status kann die *Staging-MRT* durch topographisch-anatomische Darstellung des Tumors prätherapeutisch die Weichen für eine Rezidivrisiko-adaptierte Behandlung stellen.

5 Zusammenfassung

Die pelvine Magnet-Resonanztomographie (MRT) hat sich im Staging fortgeschrittener Adenokarzinome des Rektums (UICC-Stadien ≥ II; aboraler Tumorrand < 12 cm ab ACL) neben der rektalen Endosonographie (rES) und der Computertomographie (CT) etabliert. Ungeklärt ist ihr Stellenwert bei Karzinomen des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL) unter Nutzung anatomisch-chirurgischer Landmarken. In diesem Promotionsprojekt wurden die Stagingbefunde aus der MRT, rES und CT bei 372 GAST-05-Phase-IIb-Studienteilnehmern (Teil 1) mit den (histo)pathologischen Ergebnissen post operationem verglichen. Anschließend (Teil 2) wurden bei 98 Patienten aus dem Zentrum 1 die Accuracy (AC), Sensitivität, Spezifität sowie die positiven / negativen prädiktiven Werte für die MRT und rES anhand des Karzinomstatus nach der 7. TNM-/UICC-Klassifikation bestimmt. Es wurden diverse, prognostisch relevant erscheinende Parameter (u. a. der T-, N- und UICC-Status, der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) und die extramurale Gefäßinfiltration (EMVI)) in Bezug auf das rezidivfreie (RFS) und krebsspezifischen Überleben (CSS) per Logrank-Test und Kaplan-Meier-Methode analysiert. Mit ausgewählten Variablen wurde ein multiparametrisches Cox-Proportional-Hazard-Regression-Modell für das RFS entwickelt. Anschließend (Teil 3) erfolgten bei 35 Patienten (Zentrum 1) MRT ^{2nd read} Auswertungen zur Tumorlokalisation, -ausdehnung, zur peritonealen Umschlagfalte (TPPU), zur Rektosigmoidalebene, zum Sigmoid take-off und zur mrEMVI.

Von 372 Patienten mit Karzinomen der klinischen Stadien cUICC-II- (36,8%) und - III- (61,3%) waren 188 Patienten per Randomisierung einer totalen (TME) und 184 einer partiellen mesorektalen Exzision (PME) zugeführt worden. Nach der (histo)pathologischen Beurteilung wurde eine AC von 79,3% in der klinischen Abgrenzung von ≥ II- vs. < II-UICC-Stadien ermittelt; das *Overstaging* betrug 20,4% und das *Understaging* 0,3%. Die MRT hatte eine AC im N- Status und ≥ UICC-II-Status von 74,5% und 85,1% (vs. 59,6% und 72,3% mit der rES). Ebenso zeigte sich die MRT in der Beschreibung des CRM- und EMVI-Status der rES und CT überlegen.

Der prognostische Einfluss der *Staging*-MRT wurde in Kohorte A (n = 47; mit MRT) vs. B (n = 51; ohne MRT) des Zentrums 1 in multiparametrische Überlebensmodellen geprüft. Dabei zeigten sich das Patientenalter, der ≥ pUICC-III-Status und die

Tumorinfiltrationstiefe (T-Status) unter allen initial als prognostisch relevant eingeschätzten Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das RFS. Unabhängig von den anderen Prädiktoren hatten das Alter in beiden Kohorten des Studienzentrums 1 - und für Patienten der Kohorte A zusätzlich der pUICC-Status – signifikante Einflüsse auf das RFS.

Der MRT ^{2nd read} ergab, dass der TPPU bei Frauen signifikant näher an der ACL lokalisiert war, der aborale Tumorrand weiter vom TPPU entfernt lag (Median 40 mm vs. 12,5 mm) und das *Seagull-*Zeichen seltener (7,7% vs. 72,7%) darstellbar war. Die MRT hatte eine AC in der EMVI-Bestimmung von 48,6% und ermöglichte eine Beurteilung basierend auf dem *Seagull-*Zeichen. Ein positiver mrEMVI-Status wurde in 82,9% postuliert und in 11 Fällen (31,4%) als positiver pL-/V-/Pn-Status bestätigt. Patienten mit einem negativen pL-/V-/Pn-Status schienen eine bessere CSS-Wahrscheinlichkeit und im Trend weniger Rezidive zu haben.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte die pelvine *Staging*-MRT als Standard bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) und Rektosigmoid (> 16 cm bis ggf. < 30 cm ab ACL) zur bestmöglichen Erfassung des T-, N-, UICC-, CRM-, EMVI-Status und der Tumorlage eingesetzt werden. Zusammen mit der (limitierten) rES könnte eine präzisere Darstellung des Malignomgeschehens im oberen Rektum und Rektosigmoid unter Berücksichtigung chirurgisch-anatomischer Landmarken und Nachbarstrukturen bereits nach dem *Staging* die Entscheidung zu individualisierteren, Rezidivrisko-adaptierten Therapie erleichtern.

6 Summary

Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) has become well established in the staging of advanced adenocarcinomas of the rectum (stages ≥ UICC-II; aboral tumor margin < 12 cm from ACL) alongside rectal endosonography (rES) and computed tomography (CT). Its value in carcinomas of the upper rectum (≥ 12 cm from ACL) using anatomic surgical landmarks is still unclear.

In this project, staging findings from MRI, rES, and CT in 372 GAST-05-phase-Ilb study participants (part 1) were compared with postsurgical (histo)pathologic findings. Subsequently (part 2), accuracy (AC), sensitivity, specificity, and positive/negative predictive values for MRI and rES were determined in 98 patients from center 1 based on carcinoma status according to the 7th TNM/UICC classification. Various parameters that appeared prognostically relevant (including T, N, and UICC status, circumferential resection margin (CRM), and extramural vascular infiltration (EMVI)) were analyzed in relation to recurrence-free survival (RFS) and cancer-specific survival (CSS) by logrank test and Kaplan-Meier method. With selected variables, a multiparametric Cox proportional hazard regression model for RFS was developed. Subsequently (part 3), MRI ^{2nd read} evaluations of tumor location, extent, peritoneal envelope fold (TPPU), rectosigmoidal plane, sigmoid take-off, and mrEMVI were performed in 35 patients (center 1).

Of 372 patients with clinical stage (cUICC) II (36.8%) and III (61.3%) carcinomas, 188 patients were randomly assigned to total (TME) and 184 to partial mesorectal excision (PME). After postsurgical evaluation, an AC of 79.3% was determined in the distinction of stages ≥ II vs. < II; overstaging was 20.4% and understaging was 0.3%. MRI had an AC in N-status and stage ≥ II of 74.5% and 85.1% (vs. 59.6% and 72.3% with rES), respectively. Similarly, MRI was shown to be superior to rES and CT in describing CRM and EMVI status.

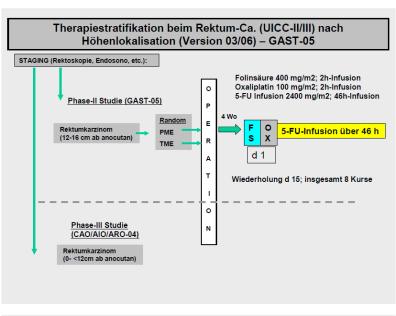
The prognostic impact of MRI was tested in cohort A (n = 47; with MRI) vs. B (n = 51; without MRI) in multiparametric survival models. In these models, patients age, stage \geq III, and tumor infiltration depth (T-status) showed a significant impact on RFS among all variables initially assessed as prognostically relevant. Independently, age had a significant impact on RFS in both cohorts of study center 1 - and UICC stage in cohort A.

The MRI ^{2nd read} revealed that women's TPPU was significantly closer to the ACL. The aboral tumor margin was more distant from the TPPU (median 40 mm vs. 12.5 mm), and the Seagull sign was less frequently visualizable (7.7% vs. 72.7%). MRI had an AC in EMVI determination of 48.6% and allowed assessment based on the Seagull sign. Positive mrEMVI status was postulated in 82.9% and confirmed as positive pL-/V-/Pn status in 11 cases (31.4%). Patients with a negative pL-/V-/Pn status appeared to have better CSS and a trend toward decreased recurrence. Based on the present results, pelvic staging MRI should be used as standard of care in patients with adenocarcinomas in the upper rectum (≥ 12 cm from ACL) and rectosigmoid (> 16 cm to < 30 cm from ACL, if applicable) to best assess T, N, UICC, CRM, EMVI status and tumor location. Together with the (limited) rES, a more precise description of the malignancy in the upper rectum and rectosigmoid, taking in account surgical-anatomical landmarks and neighboring structures already at staging, could facilitate the decision for a more individualized, recurrence-risk-adapted treatment.

7 Anhang

7.1 Anmerkungen zur GAST-05-Phase-Ilb-Studie

7.1.1 Studiendesign



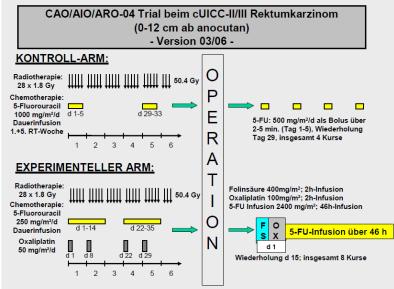


Abbildung A 1: GAST-05-Phase-IIb-Studienschema

Schema der GAST-05-Phase-IIb- (Studien-Nr.: ISRCTN35198481) und der CAO/ARO/AIO-04-Studie (Abbildung entnommen aus dem GAST-05-Phase-IIb-Studienprotokoll, Protokollversion 1.0 final/08.12.06; korrigiert 08.06.2010).

In den beiden Studien der GRCSG erfolgte die Behandlung lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome der Stadien cUICC-II/-III unter prospektiv randomisierten Bedingungen. Für die Adenokarzinome im oberen Rektumdrittel waren weder die MMT noch das OP-Ausmaß (PME oder TME) in ihrer Effektivität bewiesen.

7.1.2 Kriterien zur Teilnahme an der GAST-05-Phase-Ilb-Studie

Vor Aufnahme eines Patienten in die GAST-05-Phase-IIb-Studie mussten nachfolgende Prozeduren durchgeführt worden sein:

A.) innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn

- war eine schriftliche Einwilligungserklärung einzureichen,
- die Anamnese durchzuführen,
- sollten Begleiterkrankungen und Medikamente dokumentiert werden
- sollte die klinische Stadieneinteilung nach rES (möglichst vor Biopsie oder 10 Tage nach Biopsie zur Vermeidung einer "falsch-positiven" Lymphknoten-Beurteilung) erfolgen, ggf. erst nach CT Becken und/oder MRT (fakultativ),
- sollte die Rektosigmoidoskopie und Biopsie des Rektumtumors; die Bestimmung der Entfernung des Tumorunterrandes von der Linea anocutanea und der Linea dentata (Angabe der Distanzen) durchgeführt worden sein; die Tumorbiopsien (mindestens 4) sollten an repräsentativer Stelle sowie 2 3 Mukosaproben in mindestens 3 cm Abstand vom äußeren, makroskopisch sichtbaren Tumorrand erfolgen; je 1 Tumorbiopsie und 1 Mukosabiopsie wurden histopathologisch beurteilt; das weitere Biopsiematerial wurde umgehend getrennt in RNA-later überführt und an das Referenzzentrum für Gen-Profiling-Untersuchungen weitergeleitet (Translationales Forschungsprojekt),
- Durchführung einer Koloskopie oder Kolon-Doppelkontrasteinlauf zum Ausschluß eines Zweittumors; sollte eine tumorbedingte Stenose nicht passierbar gewesen sein, so wurde die Abklärung des Restkolons postoperativ innerhalb von 3 Monaten nachgeholt,
- Vorliegen einer Thoraxröntgen p.a./seitlich,
- Durchführung der Sonographie der Leber/ des Oberbauchs,
- CT-Thorax/Abdomen/Becken-Aufnahme,
- sollte eine neurologische Eingangsuntersuchung (Dokumentation von Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus) erfolgt sein.

B.) innerhalb von 7 Tagen vor Therapiebeginn

- körperliche Untersuchung (Körpergröße, Körpergewicht und Vitalzeichen, z. B. Blutdruck und Pulsfrequenz)
- Beurteilung des Performance-Status nach WHO-ECOG-Skala,

- EKG
- vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin), Tumormarker: CEA und Ca19-9
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Biliubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Anmeldung zur Randomisation in die Behandlung A (TME) oder B (PME).

7.1.3 Studien-Einschlusskriterien

Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllt hatten, wurden in die GAST-05-Studie aufgenommen:

- 1. Alter mindestens 18 Jahre, keine obere Altersgrenze,
- 2. histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes primäres Rektumkarzinom in 12 16 cm ab ACL (gemessen mit einem starren Rekto(sigmoido)skop),
- 3. uT3-4 oder uN+, ohne Hinweis auf synchrone Fernmetastasen,
- 4. keine präoperative Behandlung (Strahlen- und/oder Chemotherapie) erhalten hatten,
- 5. WHO ECOG-Status ≤ 2,
- 6. ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten > $,5 \times 10^9$ /L, Neutrophile > 1,5 $\times 10^9$ /L, Thrombozyten > 100×10^9 /L, Hämoglobin > 0 g/dl,
- 7. Ausreichende Leberfunktion: Bilirubin < 2,0 mg/dl, SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT < des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs
- 8. Serumkreatinin: < 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance: > 50 ml/min
- 9. Dokumentation (Angabe des Datums) darüber, dass der Patienten die Inhalte des Studienprotokolls verstanden hatte und eine schriftliche Einverständniseklärung zur Teilnahme an der GAST-05-Phase-Ilb-Studie vorlag.

7.1.4 Studien-Ausschlusskriterien

Patienten, die eines der folgenden Kriterien aufwiesen, wurden von der klinischen Prüfung ausgeschlossen:

- 1. schwangere oder stillende Frauen,
- 2. gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage waren,
- 3. zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch.
- 4. Chemotherapie (innerhalb der letzten 3 Monate),

- 5. Radiotherapie des Beckens (innnerhalb der letzten 3 Monate),
- 6. gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen zurückliegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten,
- 7. gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln,
- 8. Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten und/oder sich behandeln und nachuntersuchen zu lassen,
- 9. Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, k\u00f6rperlichen oder geistigen Erkrankungen, wie z. B. mit instabiler kardialer Erkrankung trotz medikament\u00f6ser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn, mit neurologischen o. psychiatrischen St\u00f6rungen einschlie\u00dflich Demenz und Anfallsleiden; Patienten mit aktiver, nicht-kontrollierbarer Infektion oder Sepsis, mit aktiver disseminierter intravasaler Gerinnungsst\u00f6rung,
- 10. symptomatische periphere Neuropathie NCI-CTC Grad > 1,
- 11. Patienten mit Zweitmalignom; mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut oder eines Carcinoma in situ der Zervix, welche erfolgreich behandelt worden waren; der Einschluss von Patienten mit anderen Tumoren, die erfolgreich behandelt wurden und innerhalb der letzten 5 Jahre nicht wieder aufgetreten sind, musste mit dem Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) bzw. der Studienleitung diskutiert werden,
- 12. chronische Diarrhoe (NCI-CTCAE Grad >1) oder andere Störungen, die die Medikamentenresorption beeinträchtigen,
- 13. Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen,
- 14. gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin, Brivudin und Analoga,
- 15. bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD) mit Nachweis durch Exon-14-Skipping-Test (siehe Glossar, Abschnitt xy)
- 16. Angabe des zusammenfassenden klinischen Tumorstadium bei Antragstellung auf zentrale Randomisation: cT1-2 cN+, cT3-4 cN0 oder cT3-4 cN+

7.1.5 Angaben zur Case Report Form (CRF)

Nachfolgend sind exemplarische CRF-Bögen aus der GAST-05-Phase-IIb-Studie aufgeführt, aus denen Parameter für das vorliegenden Promotionsprojekt erhoben und ausgewertet worden sind (Protokollversion 1.0 final/ 08.12.06; korrigiert 08.06.2010)

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch				
RANDOMISATIONSANFRAGE (I)				
	Bitte ausfüllen (S. 1A und	1B) und an die Randomisationszentrale	faxen	1:
Stud	diensekretariat der Allgemein	chirurgie, UK Göttingen Fax: ++49	(0) 55	1 39 14155
Klinik	: (Stempel)			
Nama	des verent vertieben Arates	Eav No.		
Name	des verantwortlichen Arztes:	Fax-Nr.:		
	f - Tl	T		
Gebur	tsmonat/-jahr: 📖 / 📖	Geschlecht: männlich		weiblich
OP-Te	ermin:			
Eins	chlußkriterien:		ja	nein
1.	Alter mindestens 18 Jahre, keine obere	e Altersgrenze		
2.		enes primäres Rektumkarzinom ab 12 cm von der / oder bildgebend (Spiral-CT, MRT) T3-4 oder N+		
3.	Keine Vorbehandlung außer primärer A	nus-praeter-Anlage (z.B. wegen drohendem lleus)		
4.	ECOG-Status ≤ 2 (s. Protokoll-Anhang)			
5.	Ausreichende Knochenmarkfunktion:			
	Neutrophile > 1,5	x 10 ⁹ /I x 10 ⁹ /I)x 10 ⁹ /I g/dl		
6.	Ausreichende Leberfunktion:			
		mg/dl ches des oberen Grenzwerts des Normbereichs		
7.	7. Serumkreatinin < 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance > 50 ml/min			
8.	8. Verständnis der Inhalte des Protokolls und schriftliches Einverständnis gegeben			
	am LILI			
	ls eine der Fragen mit nein beantwon genommen werden!	tet wurde, kann der Patient nicht in die Studie		

Abbildung A 2: CRF (Randomisationsanfrage I)

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch RANDOMISATIONSANFRAGE (II) Ausschlußkriterien: ja nein

Auss	chlußkriterien:	ja	nein		
1.	Schwangere oder stillende Frauen				
2.	Gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage sind				
3.	Zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch				
4.	Chemotherapie (innerhalb der letzten 3 Monate)				
5.	Radiotherapie des Beckens (innerhalb der letzten 3 Monate)				
6.	Gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen liegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten				
7.	Gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln				
8.	Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten und behandeln sowie nachuntersuchen zu lassen				
9.	Unkontrollierte schwerwiegende körperliche oder geistige Erkrankungen, wie z.B.: Instabile kardiale Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn, neurologische oder psychiatrische Störungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden, aktive, nicht kontrollierbare Infektion oder Sepsis, aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörung				
10.	Symptomatische periphere Neuropathie (NCI-CTCAE Grad > 1)				
11.	 Zweitmalignom mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut oder des Carcinoma in situ der Zervix, welche erfolgreich behandelt worden sind. Der Einschluss von Patienten mit anderen Tumoren, die erfolgreich behandelt wurden und innerhalb der letzten 5 Jahre nicht wieder aufgetreten sind, muß mit der Studienleitung diskutiert werden. 				
12.	Chronische Diarrhoe (NCI-CTCAE Grad > 1) oder andere Störungen, die die Medikamentenresorption beeinträchtigen				
13.	Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen				
14.	Gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin und Analoga				
15.	Bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD) – Nachweis durch Exon 14-Test				
Falls	eine der Fragen mit ja beantwortet wurde, kann der Patient nicht in die Studie aufgen	ommen werd	den!		
Stadiu	m: T-Stadium: □ cT1-2 N-Stadium: □] cN0			
	□ cT3-4] _{cN+}			
Wird vo	om Studiensekretariat Göttingen ausgefüllt!				
Der Patient erhält die Patienten-Nummer: RANDOMISATIONSERGEBNIS: Arm A: TME Arm B: PME					
Datum	n der Meldung Unterschrift des Arztes / Klinikstempel Unterschrift Random	isation-zo-t			

Abbildung A 3: CRF (Randomisationsanfrage II)

Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch VITALPARAMETER / TUMORANAMNESE UND -DIAGNOSTIK WISPKOOZ					
Catipunkt: Aufnahme Klinik/PatNr.:	GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch				
Datum der Untersuchung:					
Größe:	Zeitpunkt: Aufnahme Klinik/PatNr.: Geburtsmonat/-jahr: // // // // // // // // // // // // //				
TUMORANAMNESE: Erstdiagnose des Rektumkarzinoms:	VITALPARAMETER:				
Erstdiagnose des Rektumkarzinoms: Catum:	Größe: LLL, Lcm Gewicht: LLL, kg Körperoberfläche: LLL m²				
TT MM JJ	ECOG Performance Status (s. Umschlagseite):				
CT:	TUMORANAMNESE:				
Biopsie des Rektumkarzinoms: Datum:	Erstdiagnose des Rektumkarzinoms: Klinisches Stadium bei Erstdiagnose: Endosonographie: cT				
Histologie: Adeno-Ca. muzinöses Adeno-Ca. Siegelringkarzinom undifferenz. Ca. andere :	Entfernung des Tumors zum Mesorektum: mm, gemessen im CT MRT				
undifferenz. Ca. andere :	Biopsie des Rektumkarzinoms: Datum:				
Grading: G1 G2 G3 unbekannt TUMORDIAGNOSTIK: Becken: CT Endosono Datum der Messung: CT Datum der Messung: Datum der Messung: Datum der Messung: Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea anocutanea: Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea dentata (optional): Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):	Histologie: Adeno-Ca. ☐ muzinöses Adeno-Ca. ☐ Siegelringkarzinom ☐				
TUMORDIAGNOSTIK: Becken: CT	undifferenz. Ca. andere :				
Rektosigmoidoskopie: durchgeführt: ja nein Datum der Messung: Lilium der Messung: Lili	Grading: G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ unbekannt ☐				
Rektosigmoidoskopie: durchgeführt: ja nein Datum der Messung: Lilium der Messung: Lili	Tumordiagnostik:				
Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea anocutanea: Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea dentata (optional): Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):	Becken: CT ☐ Endosono ☐ Datum der Messung: ☐ ☐ ☐				
Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea anocutanea: Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea dentata (optional): Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):	Rektosigmoidoskopie: durchgeführt: ja 🗆 nein 🗆 Datum der Messung: 🛄 📗				
Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea dentata (<i>optional</i>):	Stenosierend? ja 🗆 nein 🗆				
Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):	Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea anocutanea:				
Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):	Präoperativ bestimmte Entfernung des Tumorunterrandes zur Linea dentata (optional):				
Tumoreinbruch in das Mesorektum: ventral lateral dorsal	Ausdehnung des Tumors in Steinschnittlage (SSL):				
	Tumoreinbruch in das Mesorektum: ventral lateral dorsal				

Abbildung A 4: CRF (Vitalparameter/ Tumoranamnese und -diagnostik)

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch				3
LABOR: HÄMATOLOGIE / KLINISCHE CHEMIE				<i>WiSP</i> /GO02
				r
Zeitpunkt: Aufnahme	Klinik/PatNr.:	G C	eburtsmonat/-jahr:	
LABOR				
Parameter:	Parameter: Einheit Aufnahme Anmerkung			1
	(bitte angeben, falls von Vorgabe abweichend)	TT MM JJ		
Hämatologie				
Hämoglobin [g/dl]				
Erythrozyten [*10 ³ /nl]		لـــال		
Leukozyten [/nl]		لـــال		
Neutrophile [/nl]		L,L		
Thrombozyten [/nl]				
Klinische Chemie				
Natrium [mmol/l]				
Kalium [mmol/l]				
Calcium [mmol/l]				
Kreatinin [mg/dl]				
Bilirubin gesamt [mg/dl]		اللل الله		
Gesamt-Eiweiß [g/l]		ا السا		
Albumin [g/l]		اللبال		
GOT [U/I]				
GPT [U/I]				
AP [U/I]				
LDH [U/I]				
Tumormarker CEA [U/I]				
	l	,		
Lebensqualität r	mit Modul EORTC QLC	Q-c30 /-CR38 / Wexner	-Score erhoben am:	
Datum Unterschrift des Arztes / Klinikstempel				GO02C04/23.10.06

Abbildung A 5: CRF (Labor Hämatologie/klinische Chemie)

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch					12)	
FOLLOW-UP					WiSP/G	O02	
-							
	1 1	Klinik/PatN		Geburtsmonat/-jal			_
STATUS am:			v/Progression bere a, weiter mit " Klinis	its früher dokumentiert scher Status")	? ja	a∟ nei≀	nШ
rezidiv/progressi	onsfrei 🗌			Rezidiv/Progre	ß□ am: L⊥	$\perp \perp \perp$	Ш
Beschreibung:	Lokalrez.	Fernmetasta	sen: Leber 🗌 Lu	nge 🗌 Sonstiges 🗌			
KLINISCHER S	TATUS:			Allgemeinzustand (EC	OG) (s. Umso	hlagseite	;): 🔲
SONSTIGE FOL	LOW-UP-I	NFORMATIONEN:	ggf. Spättoxizität,	bitte spezifizieren (ger	mäß NCI CTC	AE):	
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4		Gr. 5
Anastomosen- stenose		asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomat.; Einfluss auf GI-Funktion (z.B. Diät, Erbr., Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr <24h erforderlich	symptomat.; grav. Einfluss auf GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus oder TPN 24h erforderlich; chirurg. Intervention indiziert	lebensbedroher operative Interv die Resektion e ständigen Orga erfordert (z.B. to Kolektomie)	ention, die ines voll- ns	Tod
lleus	kein	asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbe- dürftig	symptomatisch mit Gl- Funktionseinschr.; invasi- ve oder endosk. Intervent.	lebensbedroher	nde Folgen	Tod
Haut	normal	geringes, blasses Erythem; trockene Desquamation	mäßiges Erythem; fleckförmig feuchte Desquamation, meist in Hautfalten; mäßiggrad. Ödem	feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten; Blutung durch leichtes Trauma o. Schürfung	Hautnekrose od tiefgehende Ulz spontane Blutu betroffenen Reg	eration; ng in der	Tod
Stuhlinkontinenz	keine	gelegentlich Vorla- gen nötig	täglich Vorlagen nötig	Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; op. Intervention indiziert	permanente Da tung indiziert	rmablei-	Tod
Neurotoxizität (Sensorium)	keine (\(\) nderun- gen)	Verlust der tiefen Sehnenreflexe od. Parästhesien ohne Funktionseinbuße	obj. Verlust od. funk- tionsbeeinträchtig. Parästhesien ohne Behind. des tägl. Leb.	Sensibilitätsverlust od. Parästhesie, die das tägliche Leben beeinträchtigen	permanenter Se sibilitätsverlust Funktionseinbu	mit ßen	Tod
Diarrhoe	nicht vorhanden	vermehrte Stühle (<4 /Tag); geringe Zunahme an Stoma- ausfluss	um 4-6 vermehrte Stühle/ Tag) parenter. Flüssigkeit <24h; moderate Zunahme an Stomaausfluss; kein Einfluss auf die tägl. Aktivitäten	um 🛮 7 vermehrte Stühle/ Tag); Inkontinenz; parenter. Flüssigk. 🗈 24h; Hospitalisierg.; schwere Zunahme an Stoma- ausfluss; Einfluss auf die tägl. Aktivität	lebensbedrohliche Folgen (z.B. hämodynamischer Kollaps)		Tod
Cystitis	keine	asymptomatisch	Harndrang mit Dysurie; makroskop. Hämaturie	Transfusion; iv- Schmerzmed.; Blasen- spülung indiziert	massive Blutung; nicht- elektive Intervention erford.		Tod
ggfs. Folgetherapie: palliative system. Therapie: neoadj. Chemoth. vor Op der Fernmetastasen: Operation Ergebnis: R0 R2 R3/2 Radiotherapie Sonstiges: Patient lebt verstorben am:							
Todesursache: ☐ Tumor ☐ sonstige:							
	Datum Unter schrift des Arztes / Klinikstempel conzcienza cons						

8 Literaturverzeichnis

Adam IJ, Martin IG, Finan P, Johnston D, Mohamdee MO, Scott N, 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 end point for time-to-event analysis in cancer trials? J Clin Oncol 34, 3474–3476

Basten O, Bandorski D, Bismarck C, Neumann K, Fisseler-Eckhoff A (2010): Acetonkompression: Schnelle, standardisierte Methode zur Untersuchung von Lymphknoten im Gastrointestinaltrakt. Pathol 31, 218–224

Becker H, Homayounfar K, Ghadimi M (Hrsg.): Open total mesorectal excision (TME) for rectal cancer (Operation Primer). Band 10; 1. Auflage; Springer, Stuttgart 2012

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

Bondeven P (2016): Cancer of the upper rectum. Dan Med J 63, 31

Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Pedersen BG (2020): Impact of a multidisciplinary training programme on outcome of upper rectal cancer by critical appraisal of the extent of mesorectal excision with postoperative MRI. BJS Open <u>4</u>, 274–283

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

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLO-BOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin <u>68</u>, 394–424

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, 1–12

Brenner H, Schrotz-King P, Holleczek B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016): Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany: An analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. Dtsch Arztebl Int 113, 101–106

Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg.): TNM classification of malignant tumours. Eighth edition; John Wiley & Sons, Inc, Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ 2017

Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT (2003a): Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Radiology <u>227</u>, 371–377

Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT (2003b): Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. Br J Surg <u>90</u>, 355–364

Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, Newell R, Sinnatamby C, Heald RJ (2004): High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. Am J Roentgenol 182, 431–439

Buhr HJ, Klinger C, Lehmann KS, Strahwald B, Rieger A (2019): DGAV-Risikorechner für Eingriffe beim Kolonund Rektumkarzinom: Vorstellung eines chirurgischen Algorithmus zur Patientenpartizipation und Qualitätssicherung. Chir <u>90</u>, 287–292

Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, Elst WV der, Burzykowski T (2016): Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. Biom J <u>58</u>, 104–132

Caliebe A, Burger H-U, Knoerzer D, Kieser M (2019): Big Data in der klinischen Forschung. Vieles ist noch Wunschdenken. Dtsch Arztebl <u>116</u>, 5

Cavaliere F, Pemberton JH, Cosimelli M, Fazio VW, Beart RW (1995): Coloanal anastomosis for rectal cancer: Long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics. Dis Colon Rectum 38, 807–812

Chand M, Swift RI, Tekkis PP, Chau I, Brown G (2014): Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. Br J Cancer 110, 19–25

Chun H-K, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, Lee SJ, Kim CK (2006): Preoperative staging of rectal cancer: Comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography. AJR Am J Roentgenol 187, 1557–1562

Coding guidelines rectosigmoid junction C199 SEER program coding and staging manual, SEER (2015).https://seer.cancer.gov/archive/manuals/ 2015/AppendixC/rectosigmoid/coding_guidelines.pdf; abgerufen am 01.06.2021

Cox DR (1972): Regression models and life-tables. J R Stat Soc Ser B Methodol 34, 187–220

Cserni G, Tarján M, Bori R (2001): Distance of lymph nodes from the tumor: an important feature in colorectal cancer specimens. Arch Pathol Lab Med 125, 246–249

Dam C, Lindebjerg J, Jakobsen A, Jensen LH, Rahr H, Rafaelsen SR (2017): Local staging of sigmoid colon cancer using MRI. Acta Radiol Open 6, 1–6

de Voer RM, Diets IJ, van der Post RS, Weren RDA, Kamping EJ, de Bitter TJJ, Elze L, Verhoeven RHA, Vink-Börger E, Eijkelenboom A, et al. (2020): Clinical, pathology, genetic, and molecular features of colorectal tumors in adolescents and adults 25 years or younger. Clin Gastroenterol Hepatol 20, 1-33

Dennosuke J, Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum (1983): General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Jpn J Surg 13, 557–573

Dighe S, Swift I, Magill L, Handley K, Gray R, Quirke P, Morton D, Seymour M, Warren B, Brown G (2012): Accuracy of radiological staging in identifying high-risk colon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience. Colorectal Dis 14, 438–444

D'Souza N, de Neree tot Babberich MPM, Lord A, Shaw A, Abulafi M, Tekkis P, Wiggers T, Brown G (2018): The rectosigmoid problem. Surg Oncol 27, 521–525

D'Souza N, Shaw A, Lord A, Balyasnikova S, Abulafi M, Tekkis P, Brown G (2019a): Assessment of a staging system for sigmoid colon cancer based on tumor deposits and extramural venous invasion on computed tomography. JAMA Netw Open 11

D'Souza N, de Neree tot Babberich MPM, d'Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH, Nagtegaal ID, Blomqvist L, Holm T, Glimelius B, et al. (2019b): Definition of the rectum: An international, expert-based Delphi consensus. Ann Surg <u>270</u>, 955–959

D'Souza N, Lord A, Shaw A, Abdulafi M, Kontovounisios C, Sjövall A, Tekkis P, Brown G (2019c): Meta-analysis of oncological outcomes of sigmoid cancers: A hidden epidemic of R1 "palliative" resections. Eur J Surg Oncol 45, 489–497

D'Souza N, Lord AC, Shaw A, Patel A, Balyasnikova S, Tudyka V, Abulafi M, Moran B, Rasheed S, Tekkis P, et al. (2020a): Ex vivo specimen MRI and pathology confirm a rectosigmoid mesenteric waist at the junction of the mesorectum and mesocolon. Colorectal Dis <u>22</u>, 212–218

D'Souza N, Lord A, Shaw A, Patel A, Balyasnikova S, Tudyka V, Abulafi M, Moran B, Rasheed S, Tekkis P, et al. (2020b): The sigmoid take-off: An anatomical imaging definition of the rectum validated on specimen analysis. Eur J Surg Oncol 46, 1668–1672

Engelen SME, Beets-Tan RGH, Lahaye MJ, Kessels AGH, Beets GL (2008): Location of involved mesorectal and extramesorectal lymph nodes in patients with primary rectal cancer: Preoperative assessment with MR imaging. Eur J Surg Oncol <u>34</u>, 776–781

Enker W, Thaler H, Cranor M, Polyak T (1995): Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg <u>4</u>, 335–346

Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61, 759-767

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathrick B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol <u>6</u>, 325–344

Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, et al. (2015): Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. JAMA 314, 1346–1355

G-BA (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie; In: Bundesanzeiger (2018)

1-40

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3418/2018-07-19_2018-08-02_oKFE-RL_Beschluss-oKFE-RL-Aenderung_KFE-RL_konsolidiert_BAnz.pdf?; Zugriff am 20.10.2020

Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi L-C, 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

Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D (2013): Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 24, vi81–vi88

Glynne-Jones R, Brown G, Chau I, Moran BJ: Colon and rectum. In: UICC Manual of Clinical Oncology. John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken, NJ, 2015, 308–326

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D (2017): Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28, iv22–iv40

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

Goldstein NS, Soman A, Sacksner J (1999): Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements: The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. Am J Clin Pathol 111, 349–351

Gollub MJ, Maas M, Weiser M, Beets GL, Goodman K, Berkers L, Beets-Tan RGH (2013): Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. Am J Roentgenol 200, 97–101

Goncaware RD, Slanetz CA (1973): Hartmann Procedure for Carcinoma of the Sigmoid and Rectum: Ann Surg 178, 28–30

Graubner B, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Deutschland (Hrsg.): Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision-German Modification; September 2018; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2019

Grávalos Castro C, Maurel Santasusana J, Rivera Herrero F, Salazar Soler R, Sevilla García I, Sastre Valera J, Tabernero Caturla JM, González Flores E, Lomas Garrido M, Isla Casado D (2010): SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer. Clin Transl Oncol 12, 724–728

Greene FL, Sobin LH (2002): The TNM system: Our language for cancer care. J Surg Oncol 80, 119-120

Guo F, Ren J, Wang S, Dai W, Ma N (2014): Comparative study of endorectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Europe PMC. Zhonghua Yi Xue Za Zhi <u>94</u>, 1318–1321

Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A (2008): Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. World J Gastroenterol <u>14</u>, 3504–3510

Hamilton SR, Aaltonen LA, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, et al.: Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (Hrsg.): World Health Organization Classification of Tumours.Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon 2000, 101–142

Harmer M, Denoix P, Hamperl H (1968): Das TNM-System zur Klassifikation von Tumorkrankheiten. Klin Wochenschr <u>46</u>, 1181–1185

Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69, 613–616

Heald RJ, Chir M, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran M (1997): Abdominoperineal Excision of the Rectum--An Endangered Operation. Dis Colon Rectum <u>40</u>, 747–751

Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK (1998): Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. Arch Surg 133, 894-899

Hermanek P (1999a): Entwicklung von Standards und Leitlinien durch die Deutsche Krebsgesellschaft. Z Arztl Fortbild Qualitatssich Im Gesundheitswesen 93, 9–13

Hermanek P (1999b): Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum <u>42</u>, 559–562

Hermanek P, Hermanek P, 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

Hermanek P, Merkel S, Ptok H, Hohenberger W (2015): Qualität der Mesorektumexzision ("plane of surgery") – Welche Qualitätsziele sind angemessen? Zentralbl Chir 140, 627–632

Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K (1997): Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. J Am Coll Surg 184, 584–588

Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi M, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Heinemann V, Meybier T, et al. (2018): Rektumkarzinom; https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html; Zugriff am 31.05.2021

Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J (2007): Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. Br J Surg <u>94</u>, 232–238

Hope TA, Kassam Z, Loening A, McNamara MM, Paspulati R (2019): The use of PET/MRI for imaging rectal cancer. Abdom Radiol 44, 3559–3568

Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ (2019): MRI of rectal cancer: tumor staging, imaging techniques, and management. Radiographics <u>39</u>, 367–387

Hunter C, Brown G (2016): Pre-operative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 10, 1011–1025

Hunter C, Siddiqui M, Delisle TG, Blake H, Jeyadevan N, Abulafi M, Swift I, Toomey P, Brown G (2017): CT and 3-T MRI accurately identify T3c disease in colon cancer, which strongly predicts disease-free survival. Clin Radiol 72, 307–315

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2005/06.7. Ausgabe; RKI, 2010

Jass JR (2007): Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology 50, 113–130

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ (2004): Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin <u>54</u>, 8–29

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH et al. (2001b): Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. N Engl J Med 345, 638-646

Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc <u>53</u>, 457–481

Kasparek M, Jauch K-W: Kolorektales Karzinom. In: Jauch K-W, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz K-G (Hrsg.): Chirurgie Basisweiterbildung. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2013, 793–806

Koh DM, Brown G, Temple L, Blake H, Raja A, Toomey P, Bett N, Farhat S, Norman AR, Daniels I, Husband JE (2005): Distribution of mesorectal lymph nodes in rectal cancer: in vivo MR imaging compared with histopathological examination. Initial observations. Eur Radiol <u>15</u>, 1650–1657

Langman G, Patel A, Bowley DM (2015): Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens: Dis Colon Rectum <u>58</u>, 406–414

Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003): Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 21, 2912–2919

Lee DH, Lee JM (2017): Whole-body PET/MRI for colorectal cancer staging: Is it the way forward? J Magn Reson Imaging 45, 21–35

Leibl S, Tsybrovskyy 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 <u>443</u>, 133–138

Leufkens AM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, Siersema PD (2011): Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: A systematic review. Scand J Gastroenterol <u>46</u>, 887–894

Li F, Lai M (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, Füzesi L, Becker H (2003): Präoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (≥T3 oder N+): Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? Chirurg 74, 224–234

Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. Chirurg <u>76</u>, 309–334

Liersch T, Rothe H, Ghadimi B, Langer C, Becker H (2006): Chirurgische und pathologische Qualitätssicherung beim Rektumkarzinom - eine besondere Herausforderung mit Einfluss auf die Therapie? Viszeralchirurgie 41, 324–332

Liersch T, Rothe H, Rödel C, Ghadimi B, Becker H, Langer C (2007a): Chirurgie des Rektumkarzinoms - Qualitätssicherung. Viszeralchirurgie 42, 66–72

Liersch T, Becker H, Langer C (2007b): Rektumkarzinom. Allgemein- und Viszeralchirurgie Up2date 1, 41-69

Loomans-Kropp HA, Umar A (2019): Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. J Cancer Epidemiol 2019, 1–9

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R (2013): Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol 14, 1165–1174

Mahadevan V (2011): The anatomy of the rectum and anal canal. Surgery 29, 5-10

Massalou D, Moszkowicz D, Mariage D, Baqué P, Camuzard O, Bronsard N (2018): Is it possible to give a single definition of the rectosigmoid junction? Surg Radiol Anat 40, 431–438

McMullen TPW, Easson AM, Cohen Z, Swallow CJ (2005): The investigation of primary rectal cancer by surgeons: current pattern of practice. Can J Surg <u>48</u>, 8

Memon S, Keating JP, Cooke HS, Dennett ER (2009): A study into external rectal anatomy: improving patient selection for radiotherapy for rectal cancer. Dis Colon Rectum 52, 87–90

MERCURY Study Group (2007): Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology <u>243</u>, 132–139

Monson JRT, Weiser MR, Buie W. D., Chang GJ, Rafferty JF, Buie W. Donald, Rafferty J, Guillem J, Boushey R, Chang G, et al. (2013): Practice parameters for the management of rectal cancer (Revised). Dis Colon Rectum <u>56</u>, 535–550

Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM (2002): 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 <u>26</u>, 350–357

Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, van Krieken JHJM, Quirke P (2005): Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. J Clin Oncol 23, 9257–9264

NCCN 2020. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.; Zugriff am 01.06.2021

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D (2001): Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. JNCI J Natl Cancer Inst <u>93</u>, 583–596

Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, Beets-Tan RGH (2016): Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: A systematic review and meta-analysis. Am J Roentgenol <u>207</u>, 984–995

Park H (2021): Predictive factors for early distant metastasis after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. World J Gastrointest Oncol 13, 252–264

Park JS, Sakai Y, Simon NSM, Law WL, Kim HR, Oh JH, Shan HCY, Kwak SG, Choi G-S (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, 1–7

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005): Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55, 74-108

Paulsen F, Waschke J: Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen Band 1: Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat - mit Zugang zum Elsevier-Portal. 23. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2010

Perry W, Connaughton J (2007): Abdominoperineal resection: How is it done and what are the results? Clin Colon Rectal Surg <u>20</u>, 213–220

Pox C, Aretz S, Bischoff S, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F, et al. (2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 - Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. Z Für Gastroenterol 51, 753–854

Prentice RL (1989): Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. Stat Med 8, 431–440

Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A, Douillard J-Y (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. JNCI J Natl Cancer Inst 99, 998–1003

Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F (1999): Accurate lymphnode detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance: Dis Colon Rectum <u>42</u>, 143–154

Rawla P, Sunkara T, Barsouk A (2019): Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Gastroenterol Rev <u>14</u>, 89–103

RKI (2020) https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html; Zugriff am 12.05.2020

Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab H-R, 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 R-D, 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

Rollvén E, Abraham-Nordling M, Holm T, Blomqvist L (2017): Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. Cancer Imaging 17, 3

Rosenberg R, Maak M, Schuster T, Becker K, Friess H, Gertler R (2010): Does a Rectal Cancer of the Upper Third Behave More Like a Colon or a Rectal Cancer? Dis Colon Rectum 53, 761–770

Royston P, Parmar MK (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, 1–15

Santiago I, Figueiredo N, Parés O, Matos C (2020): MRI of rectal cancer—relevant anatomy and staging key points. Insights Imaging 11, 21

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens J-H, Becker H, et al. (2003): Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. Colorectal Dis <u>5</u>, 406–415

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess C, et al. (2004): Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. N Engl J Med 351, 1731–1740

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva M-T, Witzigmann H, et al. (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

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 <u>68</u>, 458–464

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T, et al. (2005): S3-Leitlinienkonferenz "Kolorrektales Karzinom" 2004. DMW - Dtsch Med Wochenschr 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 Für Gastroenterol <u>46</u>, 799–840

Schmoll H-J, Stein A, Cutsem EV, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, Janssens J, Brenner B, Reinel H, et al. (2020): 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, 24

Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, et al. (2009): Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet <u>373</u>, 811–820

Seymour MT, Morton D (2019): FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. J Clin Oncol 37, 3504–3504

Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, Ohta T (2011): Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy: Dis Colon Rectum <u>54</u>, 1510–1520

Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018): Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68, 7-30

Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019): Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 69, 7-34

Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A (2020): Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 70, 145–164

Smith N, Brown G (2008): Preoperative staging of rectal cancer. Acta Oncol 47, 20-31

Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G (2008): Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. Br J Surg <u>95</u>, 229–236

Smith SRG, Swift I, Gompertz H, Baker WNW (1988): Abdominoperineal and anterior resection of the rectum with retrocolic omentoplasty and no drainage. Br J Surg 75, 1012–1015

Sohn B, Lim J, Kim H, Myoung S, Choi J, Kim NK, Kim M-J (2015): MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer. Eur Radiol <u>25</u>, 1347–1355

Søreide O, Norstein J, Fielding LP, Silen W: International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Søreide O, Norstein J (Hrsg.): Rectal cancer surgery: Optimisation — standardisation — documentation. Springer, Berlin, Heidelberg 1997, 405–445

S.R.C.T (1997): Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med <u>336</u>, 980–987

Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, Bray F, Comber H (2015): The European Cancer Observatory: A new data resource. Eur J Cancer 51, 1131–1143

Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH (2002): Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. Eur J Cancer <u>38</u>, 911–918

Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI (2003): The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 10, 65–71

Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC (1980): The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg <u>67</u>, 439–442

Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007): Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol <u>25</u>, 4562–4568

Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010): The origins of colorectal carcinoma. Dtsch Arztebl Online 43, 760–766

Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, Cummings B, Gunderson L, Macdonald JS, Mayer RJ (2001): Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 19, 157–163

Therneau TM, Grambsch PM: Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York 2000

Topor B, Acland R, Kolodko V, Galandiuk S (2003): Mesorectal lymph nodes: Their location and distribution within the mesorectum. Dis Colon Rectum <u>46</u>, 779–785

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 <u>34</u>, 1813–1819

Truninger K, Sendi P (2005): Screening zur Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. Swiss Med Forum <u>5</u>, 8

Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W (2007): Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer in clinical practice: high accuracy in predicting circumferential margin with clinical benefit. Colorectal Dis 9, 412–419

Wagner G, Hermanek P (Hrsg.): Organspezifische Tumordokumentation: Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. Springer-Verlag 2013

Wasserman MA, McGee MF, Helenowski IB, Halverson AL, Boller A-M, Stryker SJ (2016): The anthropometric definition of the rectum is highly variable. Int J Colorectal Dis <u>31</u>, 189–195

West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P (2008): Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. J Clin Oncol 26, 3517–3522

West NP, Anderin C, Smith KJE, Holm T, Quirke P (2010): Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. Br J Surg <u>97</u>, 588–599

Wietek B, Kratt T (2012): Aktuelle MRT-Diagnostik des Rektumkarzinoms. Fortschr Röntgenstr 184, 992–1001

Wittekind C, Hutter RVP, Sobin LH: TNM Supplement: a Commentary on the Uniform Use. 2.; Wiley-Liss, New York 2001

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH (2002): TNM residual tumor classification revisited. Am Cancer Soc 94, 2511–2516

Wittekind C, Meyer H-J: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2010

Wittekind C, Meyer H (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren (UICC International Union Against Cancer). 7.; Wiley-VCH, Weinheim 2013

Wittekind C (Hrsg.): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2017

Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS (1999): Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol 17, 2896–2896

Yao X, Yang S-X, Song X-H, Cui Y-C, Ye Y-J, Wang Y (2016): Prognostic significance of computed tomography-detected extramural vascular invasion in colon cancer. World J Gastroenterol 22, 7157–7165

Yao Y-F, Wang L, Liu Y-Q, Li J-Y, Gu J (2011): Lymph node distribution and pattern of metastases in the mesorectum following total mesorectal excision using the modified fat clearing technique. J Clin Pathol <u>64</u>, 1073–1077

Yiqun S, Tong T, Fangqi L, Sanjun C, Chao X, Yajia G, Ye X (2016): Recognition of anterior peritoneal reflections and their relationship with rectal tumors using rectal magnetic resonance imaging. Medicine (Baltimore) <u>95</u>

Yun HR, Chun H-K, Lee WS, Cho YB, Yun SH, Lee WY (2008): Intra-operative measurement of surgical lengths of the rectum and the peritoneal reflection in Korean. J Korean Med Sci 23, 999–104

Zhang H, Zhang C, Zheng Z, Ye F, Liu Y, Zou S, Zhou C (2017): Chemical shift effect predicting lymph node status in rectal cancer using high-resolution MR imaging with node-for-node matched histopathological validation. Eur Radiol 27, 3845–3855

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Überlebenzeitanalyse. Dtsch A Online Deutschlandkarte.https://de.wikipedia.org/wiki/Land_(Deutschland)#/media/Datei:Germany_location_map.svg; Zugriff am 20.11.2019

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch, bin ich in großer Dankbarkeit verbunden, da er durch die Konzipierung des interessanten Promotionsthemas, die vielen anregenden Diskussionen und seine sehr freundliche, persönliche und unermüdliche Betreuung meine Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten maßgeblich geweckt und gefördert hat.

Frau PD. Dr. med. Friederike Braulke danke ich für ihre sehr guten Anregungen und Ergänzungen in den Progess-Reports.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Ghadimi (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) für die Möglichkeit bedanken, an seiner Klinik dieses Promotionsprojekt bearbeitet haben zu können.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Seif (Ltd. OA am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; UMG) für die Begleitung der Dissertation und seine stetige Bereitschaft, weiterführende radiologische Fragen lösungsorientiert und konstruktiv zu diskutieren.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer nat. Andreas Leha, dem Leiter der Einrichtung "Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik" am Institut Medizinische Statistik und Biometrie; UMG) für die Beratung und Betreuung bei den statistischen Analysen und den Überlebenszeitmodellen.

Ebenfalls dankbar bin ich Herrn Heiko Sülberg, dem damaligen CEO der Wisp-GmbH, für seine ständige Bereitschaft und sehr konstruktive Unterstützung in der Klärung von Nachfragen zur GAST-05-Phase-IIb-Studie.

Zudem gilt mein Dank Laura Werle, Charlotte de Boer und Tatiana Grammatikopoulou für zahlreiche Diskussionen, Zoom-Meetings und das Korrekturlesen. Zusammen haben wir unter den anhaltenden COVID-Pandemie-Bedingungen eine besondere und einander sehr wertschätzende Arbeitsgruppe gebildet.

Abschließend möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Johanna Kreutzer und dem gesamten Team des Chirurgischen Studiensekretariates mit Frau Elke Stauffer (*inmemoriam*), Frau Susanne Klie, Frau Larissa Geier und Frau Birgit Jünemann für ihre immer sehr freundliche Unterstützung bedanken.