Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

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

der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

**Oxaliplatin in der perioperativen,
multimodalen Behandlung
(präoperative Chemoradiotherapie,
TME-Chirurgie und postoperative
Chemotherapie) des Rektumkarzinoms
– eine monozentrische Analyse –**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Beate Michels, geb. Skubich

aus

Bruchköbel

Göttingen 2020

Dekan: 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. F. Braulke

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 11.02.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

„Oxaliplatin in der perioperativen, multimodalen Behandlung
(präoperative Chemoradiotherapie, TME-Chirurgie und postopera-
tive Chemotherapie) des Rektumkarzinoms – eine monozentri-
sche Analyse –“

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir ange-
gebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Publikationsliste

Daten aus der vorgelegten Dissertation wurden bereits teilweise publiziert:

Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, Sprenger T, Seitz CS, Schön MP, Neumann S, Stanek K, B. Michael Ghadimi BM, **Michels B**, Middel P, Schaefer IM, Liersch T, Conradi LC (2013): Oxaliplatin-induced leukocytoclastic vasculitis under adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: Two cases of a rare adverse event, Case Reports in Oncology, 2013 Dec 11, 6, 609-15

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Vorbemerkung.....	1
1.2 Kolorektale Karzinome – Inzidenz und Mortalität.....	2
1.3 Kolorektale Karzinome – Screeningmaßnahmen.....	3
1.4 Kolorektale Karzinome – <i>Staging</i> und Therapieprinzipien	5
1.5 Kolonkarzinome – chirurgische Maßnahmen.....	8
1.6 Rektumkarzinome – multimodale Therapiemaßnahmen.....	12
1.7 Nachsorge bei Kolon- und Rektumkarzinomen.....	13
1.8 Herleitung der aktuellen Fragestellung	13
1.9 Zielsetzung und Fragestellung.....	16
2 Material, Methoden und Patienten.....	17
2.1 Studienkohorten	17
2.2 Prätherapeutische <i>Staging</i> -Verfahren.....	18
2.3 Perioperative multimodale Behandlung	18
2.4 Chirurgische Behandlung	20
2.5 Untersuchung des Rektumresektats.....	21
2.6 Postoperative Behandlung.....	22
2.7 Chemotherapie – eingesetzte Substanzen	23
2.8 RT-/CTx-Dosisdichte sowie auftretende Nebenwirkungen.....	37
2.9 Statistische Daten-Auswertung.....	37
3 Ergebnisse	42
3.1 Präoperative MMT – Dosisapplikation und Toxizität	44
3.2 Operationsverfahren und TME-Qualität	44
3.3 Postoperatives <i>Staging</i>	46

3.4	Präoperative Multimodaltherapie – Toxizitätsgrade	49
3.5	Postoperative additive CTx, Dosis und Toxizitäten	54
3.6	Therapie-Compliance	60
3.7	Nachsorge – Lokalrezidive und Fernmetastasen	62
3.8	Nachsorge – Überlebenszeiten und Lebensalter	64
3.9	Überleben nach perioperativer Multimodaltherapie	65
3.10	Univariate Survivalanalysen zu den ypUICC-Stadien	67
3.11	Univariate Survivalanalyse zum Tumoransprechen	73
3.12	Univariate Survivalanalyse zum ypL-/V-/Pn-Status	77
3.13	Weitere Parameter nach MMT mit Einfluss auf das Überleben	82
3.14	Subgruppenanalysen	83
3.15	Multivariate Analysen – Überleben – Einfluss von Oxaliplatin	88
4	Diskussion	94
4.1	Allgemeiner Stellenwert der adCTx beim Rektumkarzinom	94
4.2	Ergebnisse im Kontext zu publizierten klinischen Studien	109
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick	114
5	Zusammenfassung	117
6	Anhang	119
6.1	Erläuternde Tabellen	119
6.2	Tumorgenese der KRK	129
6.3	Erbliche Pathogenese und weitere Risikofaktoren der KRK	130
6.4	KRK – Karzinome unterschiedlicher Organsysteme	131
6.5	Tumor-Klassifikation – Basissystematik	133
6.6	Prinzipien der MMT und Chirurgie beim Rektumkarzinom	137
6.7	Fachinformationen zu 5-FU, FS und OX	141
6.8	Therapiepläne der Kohorten A, B und C	142
7	Literaturverzeichnis	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der absoluten und jährlichen Neuerkrankungen für KRK (ICD-10: C18-C21) in Deutschland nach Altersgruppen (Zeitraum 2009 – 2014)	3
Abbildung 2: Perioperative Multimodaltherapie – Patientenkohorten A bis C	20
Abbildung 3: Patientenkohorten und erfolgte Therapie	23
Abbildung 4: Wirkmechanismen von 5-FU und Oxaliplatin (OX) bei KRK	24
Abbildung 5: 5-FU-Strukturformel	25
Abbildung 6: Strukturformel der Folinsäure	30
Abbildung 7: Strukturformel Oxaliplatin	31
Abbildung 8: Oxaliplatin-Addukte und OX-bedingte DNA-Konformationsänderung ...	32
Abbildung 9: Applikation der additiven CTx via Port-System ambulant auf der IKO des G-CCC der UMG	34
Abbildung 10: Leukozytoklastische Vaskulitis als CTx-Nebenwirkung	36
Abbildung 11: Leukozytoklastische Vaskulitis – Immunhistochemie/-fluoreszenz	36
Abbildung 12: Altersverteilung der Studienpopulation	37
Abbildung 13: Studienpopulation und Auswertungsparameter (I) nach MMT	66
Abbildung 14: DFS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	68
Abbildung 15: RFS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	69
Abbildung 16: CSS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	71
Abbildung 17: OS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	73
Abbildung 18: DFS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	74
Abbildung 19: CSS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	75
Abbildung 20: OS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	77
Abbildung 21: DFS in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status	78
Abbildung 22: CSS in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status	80
Abbildung 23: OS in Abhängigkeit des ypL-/V-/Pn-Status	81
Abbildung 24: Studienpopulation und Auswertungsparameter (II) nach MMT	83
Abbildung 25: K-M-Überlebenskurven (I) nach Ansprechen auf die MMT	86
Abbildung 26: K-M-Überlebenskurven (II) nach Ansprechen auf die MMT	86
Abbildung 27: RFS und CSS nach Tumoransprechen auf die MMT	87
Abbildung 28: DFS und OS nach Tumoransprechen auf die MMT	88

Abbildung 29: Multivariate Analyse (Forest-Plot-Darstellung) zum CSS.....	89
Abbildung 30: CSS aller Patienten mit abgeschlossener perioperative MMT und Eintritt in die Nachsorgephase	91
Abbildung 31: CSS in Korrelation zu den ypUICC-Stadien und Patienten-Kohorten ..	93
Abbildung 32: DFS in Abhängigkeit zu kompletten Applikationen/Zyklen der adCTx .	98
Abbildung 33: OS in Abhängigkeit zu kompletten Applikationen/Zyklen der adCTx ...	99
Anhang	
Abbildung A1: Adenom-Karzinom-Sequenz	129
Abbildung A2: Therapieplan der Kohorten A, B und C für präoperative CTx.....	143
Abbildung A3: Therapiepläne der Kohorten A und B für postoperative CTx, Kohorte C präoperative CTx nach CRT	144

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kolon- und Rektumkarzinom- <i>Screening</i> in Deutschland und Österreich.....	4
Tabelle 2: Einteilung der Kolon- und Rektumkarzinome nach Lokalisation	5
Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik bei Kolon- und Rektumkarzinomen	7
Tabelle 4: Chirurgische Maßnahmen bei Kolonkarzinomen	8
Tabelle 5: KRK-Stadien nach TNM-/UICC-Klassifikation und Überleben	9
Tabelle 6: Postoperative Maßnahmen beim Kolonkarzinom nach pUICC-Stadien ...	10
Tabelle 7: Tumorstadien-adaptierte adCTx bei Kolonkarzinomen	11
Tabelle 8: Multimodale Therapiemaßnahmen nach S3-Leitlinie KRK.....	12
Tabelle 9: Überlebensparameter nach Konsensusvereinbarungen	38
Tabelle 10: Überlebensparameter – Ereignisse und Endpunkte.....	39
Tabelle 11: Patientenkohorten und auswertbare CRF-Dokumentation.....	40
Tabelle 12: Prätherapeutisches <i>Staging</i> und Re- <i>Staging</i>	43
Tabelle 13: Operationsverfahren und Beurteilung der TME-Qualität	45
Tabelle 14: Pathologisches <i>Staging</i> und Tumor-Klassifikation	47
Tabelle 15: Residuelle Tumurlängsausdehnung (ypTE) und Tumorregression	48
Tabelle 16: Akute Nebenwirkungen präoperativer MMT (Kohorte A).....	50
Tabelle 17: Akute Nebenwirkungen präoperativer MMT (Kohorte B).....	51
Tabelle 18: Akute Nebenwirkungen unter präoperativer MMT (Kohorte C)	52
Tabelle 19: Akute Nebenwirkungen präoperativer mFOLFOX-CTx (Kohorte C).....	53
Tabelle 20: Postoperative Therapie in den Patientenkohorten A und B.....	56
Tabelle 21: Akute Nebenwirkungen unter adCTx in Kohorte A.....	58
Tabelle 22: Akute Nebenwirkungen unter adCTx in Kohorte B.....	59
Tabelle 23: Therapie-assoziierte Nebenwirkungen und Therapie-Compliance.....	61
Tabelle 24: Auftreten von Lokalrezidiven (LR) und Fernmetastasen (FM).....	62
Tabelle 25: Überlebenszeit nach Altersgruppen (Quartile)	64
Tabelle 26: Überlebenszeit nach Clusterung des Lebensalters in Dekaden	65
Tabelle 27: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	67
Tabelle 28: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	69
Tabelle 29: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	71
Tabelle 30: OS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV	72
Tabelle 31: DFS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	74

Tabelle 32: CSS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	75
Tabelle 33: OS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)	76
Tabelle 34: DFS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status	78
Tabelle 35: CSS der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status	79
Tabelle 36: OS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status	81
Tabelle 37: Überleben (rMW) in Abhängigkeit zum ypTE- und ypCRM-Status.....	82
Tabelle 38: Ansprechen gruppiert nach ypUICC- und sekundär nach TRG-Status	84
Tabelle 39: Überleben nach modifizierter Einteilung des Tumoransprechens	85
Tabelle 40: Daten der Therapiewechslers, die FOLFOX als adCTx erhielten	92
Tabelle 41: DFS (rMW) und OS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zu Applikationen/Zyklen adCTx	98
 Anhang	
Tabelle A 1: Patienten ohne additive Chemotherapie (adCTx).....	119
Tabelle A 2: Patienten der Kohorten A und B mit Dosisreduktionen in der präoperativen CRT	120
Tabelle A 3: Patienten Kohorte C mit Dosisreduktion in der präoperativen MMT	121
Tabelle A 4: Patienten der Kohorten A und B mit Dosisreduktion der adCTx	125
Tabelle A 5: Akute Nebenwirkungen unter präoperativer MMT (Kohorten A, B, C) .	126
Tabelle A 6: Akute Nebenwirkungen unter adCTx (Kohorten A und B)	127
Tabelle A 7: Residual-, TRG-Status, Rezidive, 3-Jahre DFS und OS nach Alter.....	128
Tabelle A 8: Risikofaktoren für das Auftreten von Kolon- und Rektumkarzinomen..	131
Tabelle A 9: Basissystematik der TNM-Klassifikation	133
Tabelle A10: Einteilung der KRK nach 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation.....	134
Tabelle A11: TNM-/UICC-Stadieneinteilung z. B. beim Rektumkarzinom.....	135
Tabelle A12: Residual(R)-Klassifikation	136
Tabelle A13: Tumorzell- <i>Grading</i>	136
Tabelle A14: Tumor-Ansprechen auf eine präoperative Multimodaltherapie gruppiert nach TRG	137

Abkürzungsverzeichnis

AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische O nkologie
AJCC	<i>American Joint Committee of Cancer</i> (TNM-/UICC-Klassifikation)
APC	<i>Adenomatous-polypsis-coli</i> -Protein/-Gen
APR	<i>abdomino-perineale</i> Rektumresektion
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische O nkologie
ARR	<i>anteriore</i> Rektumresektion
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i> , akutes Atemnotsyndrom
AI	Anastomoseninsuffizienz
B-RAF	<i>rapidly acceleration fibrosarcoma</i> oder <i>rat fibrosarcoma</i> , RAF -Proteinkinase/Isoform B-RAF
BRAF	BRAF -Proto-Onkogen zu B-RAF
c	<i>clinical</i> , klinisch
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft O nkologie
CME	<i>complete mesocolic excision</i> , komplette mesokolische Exzision
CR	<i>complete remission</i> , komplette Remission
CRM	<i>circumferential resection margin</i> , zirkumferentieller Resektionsrand
CRO	<i>Clinical Research Organisation</i> , Organisation für klinische Forschung
CRT	kombinierte C hemo-/ R adiotherapie
CSS	<i>cancer-specific survival</i> , krebsspezifisches Überleben
CT	C omputertomographie
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i> , Allgemeine Toxizitätskriterien
CTx	C hemotherapie
DACH	1,2-Diaminocyclohexal-Ligand
DFS	<i>disease-free survival</i> , krankheitsfreies Überleben
DGHO	Deutsche G esellschaft für H ämatologie und Medizinische O nkologie
DNA	<i>desoxyribonucleic acid (DNS)</i> , Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenase
DRKS	Deutsches R egister K linische S tudien
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ECOG/WHO Score: vereinfachter ECOG-Performance-Status mit 6 Punkten

EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i> , epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMVI	<i>extramural vascular invasion</i> , extramurale Gefäßinfiltration
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ETS	<i>extramural tumor spread</i> , extramurale Tumorausbreitung
FdUMP	Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FdUTP	Fluorodesoxyuridintriphosphat
FM	Fernmetastasen
FOLFIRI	CTx-Regime mit F olinsäure, F luorouracil (5-FU) und I rinotecan
FOLFOX	CTx-Regime mit F olinsäure, F luorouracil (5-FU) und O xaliplatin
FA/ FS	<i>folinic acid</i> , Folinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
G	<i>grading</i> , Differenzierung von Karzinomzellen
GCP	<i>good clinical practice</i> , gute klinische Praxis
GR	<i>good response</i> , gutes Ansprechen des Tumors auf eine Therapie
Gy	Gray , Einheit der Energiedosis
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	<i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i> , hereditäre nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HR	<i>hazard ratio</i> , Risiko für ein Ereignis
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and related health</i>
IQR	<i>interquartile range</i> , Interquartilsabstand
KFO	Klinische F orscherguppe
KRAS	KRAS -Gen/-Mutation, ein Proto-Onkogen im K irsten R At S arcoma-Virus erstmals identifiziert, K-RAS -Protein (G-Protein)
KM	Kontrastmittel
K-M	Kaplan-Meier
KRK	Kolorektale Karzinome
L	Lymphgefäße
LARC	<i>locally advanced rectal cancer</i> , lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom in den Tumorstadien UICC-II und -III
LE	Lungenembolie

LFU	<i>loss to follow-up</i> , Kontaktabbruch zum Patienten in der Nachsorge
LM	Lebermetastasen
LMP	<i>lamina muscularis propria</i>
LK/LKM	Lymphknoten/Lymphknotenmetastase
LR	Lokalrezidiv
M	Metastasen
moAk	monoklonaler Antikörper
MLH	<i>MutL-Homolog</i> 1-Gen, MLH1, 2 und 6
MMR	<i>mismatch repair system</i> , DNA-Mismatch-Reparaturproteine-/Gene
MMT	Multimodaltherapie
MRI/MRT	<i>magnetic-resonance-imaging</i> /Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
N	Nodalstatus, Lymphknoten-(LK-)status
NCI	<i>National Cancer Institut</i>
NCT	<i>National Cancer Trial</i>
nCR	<i>near complete response</i> , nahezu komplette Tumorremission
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin
p	pathologisch, in Kombination mit dem TNM-Klassifikationssystem
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> , Polymerase-Kettenreaktion
pCR	pathologisch bestätigte <i>complete remission</i> , komplette Remission
PFS	<i>progression-free survival</i> , progressionsfreies Überleben
p53	Tumorsuppressor-Protein p53
PME	<i>partial mesorectal excision</i> , partielle mesorektale Exzision
Pn	Perineuralscheideninfiltration
pT	(histo-)pathologisch bestimmter Tumorstatus
PR	<i>partial response</i> , teilweises Ansprechen
R	(histo-)pathologisch bestimmter postoperativer Residualstatus
RAS	<i>Rat Sarcoma</i> , kleines G-Protein (monomer) codierendes Protoonkogen
RFS	<i>relapse-free survival</i> , rezidivfreies Überleben
rMW	restriktiver Mittelwert (auch: <i>restricted mean survival time (RMST)</i> , beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit)

RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
rES	rektale E ndosonographie
RT	R adiotherapie
SSL	S teinschnittlage
SAPV	S pezialisierte a mbulante P alliativversorgung
T	T umor, T umorgröße/ T umorinfiltrationstiefe
TARR	tiefe <i>anteriore</i> R ektumresektion
TE	<i>tumor extent</i> , Tumorausdehnung
TDM	therapeutisches D rugmonitoring
TME	<i>total mesorectal excision</i> , totale mesorektale E xzision
TEM	transanale e ndoskopische M ikrochirurgie
TNM	Klassifikationssystem maligner Tumore: T = Tumor, Tumorgröße/ T umorinfiltrationstiefe, N = Nodalstatus, M = Metastasen
TP	T hymidin p hosphorylase
TRG	<i>tumor regression grading</i> , Tumorregressions g rad
TS	T hymidilatsynthase
u	endosonographische Einschätzung, in Kombination mit dem TNM-Klassifikationssystem (u T)
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i> , Internationale Vereinigung gegen Krebs
UTP	U ridin t riphosphat
V	V enengefäße
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
WHS	W und h eilungs s törung
y	Status nach präoperativer Therapie, in Kombination mit dem TNM-Klassifikationssystem

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

In dieser Dissertation wird der Einfluss des Zytostatikums Oxaliplatin (OX) während der perioperativen Multimodaltherapie (MMT) von Patienten mit Rektumkarzinomen dargestellt. Alle Patienten wurden prospektiv unter den Bedingungen klinischer Phase-II- und Phase-III-Studien mit einer präoperativen Chemo-/Radiotherapie (CRT) +/- Chemotherapie (CTx) in der Universitätsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen (UMG) behandelt. Anschließend wurden die Patienten einer qualitätskontrollierten totalen mesorektalen Exzision (TME) und einer postoperativen additiven CTx (adCTx) und/oder Nachbeobachtung zugeführt.

Die Datenauswertung umfasst 177 Patienten, die zwischen 07/2006 und 06/2016 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (bis 03/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker, *in memoriam*; seit 04/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi) der UMG eine TME +/- adCTx erhielten. Anschließend wurden die Patienten über > 5 Jahre in Kooperation mit den Zuweisern/Hausärzten über die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (CALL) und das CALL-Studiensekretariat nachbeobachtet.

Es bestanden Kooperationen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. C.-F. Hess), dem Institut für Pathologie (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Radzun (bis 06/2018), Univ.-Prof. Dr. med. Ph. Ströbel), der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trümper) und der Interdisziplinären Kurzzeit-Onkologie (IKO) des Göttinger *Comprehensive Cancer Centers* (G-CCC).

Im nachfolgenden Text wird auf eine genderspezifische Schreibweise verzichtet. Alle Patient*innen-bezogenen Angaben sind genderneutral zu verstehen.

1.2 Kolorektale Karzinome – Inzidenz und Mortalität

Krebserkrankungen des Kolons (ICD-10: C18), des Rektosigmoids (ICD-10: C19), des Rektums (ICD-10: C20) und des Anus (ICD-10: C21) werden im medizinischen Sprachgebrauch unter dem Begriff Kolorektale Karzinome (KRK) unabhängig von ihrer Kodierung im *International Classification of Disease (ICD)-10* System zusammengefasst (DIMDI 2019, Bray et al. 2018, Steliarova-Foucher et al. 2015). Im Jahr 2018 sind 58.047 KRK-Neuerkrankungen und 27.334 KRK-bedingte Todesfälle für Deutschland angegeben worden (IARC 2018a). Damit stehen KRK bei den Krebserkrankungen an dritter Stelle und bei krebisbedingten Todesfällen an zweiter Stelle. International gehört Deutschland zu den 10 Ländern mit den meisten KRK-Neuerkrankungen und Todesfällen (IARC 2018b).

In Abbildung 1 werden die Neuerkrankungsraten für KRK in Deutschland gezeigt. Derzeit erkranken Männer früher, d. h. zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr, und häufiger an KRK als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter der Männer liegt bei 70,3 Jahren, und die Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen ist am häufigsten betroffen (Kaatsch et al. 2015). Aufgrund ihrer genderspezifischen Lebenserwartung sinkt bei den > 80-jährigen Männern die Rate an KRK im Vergleich zu den Frauen ab. Derzeit liegt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 72,9 Jahren (RKI 2016).

KRK (ICD: C18-C21) sind aber nicht nur als Alterskrebserkrankungen anzusehen. Aus epidemiologischen Studien lässt sich eine zunehmende Inzidenz der KRK in der Bevölkerung der < 65-Jährigen herleiten. Insbesondere Männer erkranken ab dem 50. Lebensjahr, und eine im berufsfähigen Alter diagnostizierte KRK-Erkrankung stellt für den Patienten eine starke Herausforderung dar. Neben ihrer unmittelbaren Behandlungsbedürftigkeit führt die KRK-Erkrankung häufig zu erheblichen sozioökonomischen Belastungen für den Betroffenen, seine Familie und die Gesellschaft (Brenner et al. 2016; 2014a; 2014b; Luengo-Fernandez et al. 2013).

Abbildung 1: Inzidenz der absoluten und jährlichen Neuerkrankungen für KRK (ICD-10: C18-C21) in Deutschland nach Altersgruppen (Zeitraum 2009 – 2014)

KRK: kolorektale Karzinome; Balken und linke Y-Achse: Angabe der jährlichen Zahl an Neuerkrankungen; Linien und rechte Y-Achse: altersspezifische Rate an KRK; selbstgestellte Abbildung unter Nutzung von Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts Berlin. Der dargestellte Zeitraum beginnt mit dem Jahr 2009, in dem erstmalig die statistische Erfassung aller Bundesländer zur Verfügung gestanden hatte.

Für Deutschland wird derzeit eine Rate von 12 % bis 24 % an KRK-Neuerkrankungen prognostiziert. Dieser Anstieg an KRK ergibt sich allein aus den Veränderungen der Bevölkerungsstruktur (DGHO 2019, Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019).

1.3 Kolorektale Karzinome – Screeningmaßnahmen

Vor 25 Jahren wurden in Deutschland Programme zur Darmkrebs-Früherkennung für die Bevölkerung der < 60-Jährigen eingeführt. Diese Programme umfassten eine rektal-digitale Untersuchung, den Nachweistest auf okkultes Blut in der Stuhlprobe, eine starre Rektosigmoidoskopie und die Koloskopie mit einem flexiblen Endoskop. Mittlerweile wird die Koloskopie als "Goldstandard" für alle krankenversicherten Bürger ab dem 55. Lebensjahr empfohlen. Die Kosten für die Vorsorgeuntersuchungen werden bei gesetzlich Krankenversicherten durch die Krankenkassen übernommen (Brenner et al. 2017; Krebsfrüherkennungsrichtlinie 2002).

Im Vergleich zu einigen europäischen Nachbarländern, wie z. B. Österreich, setzen die KRK-Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland später ein (Tabelle 1).

Darmkrebs-Screening			
Intervall	Maßnahme	Deutschland	Österreich
jährlich	digitale rektale Untersuchung	ab dem 50. Lebensjahr	ab dem 40. Lebensjahr
	Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	50. bis 54. Lebensjahr	ab dem 40. Lebensjahr
> jährlich	Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunchemisch, iFOBT)	zweijährlich ab dem 55. Lebensjahr als Alternative zur Koloskopie	
	komplette Koloskopie*	Männer ab dem 50. Lebensjahr**, Frauen ab dem 55. Lebensjahr; Wiederholung nach 10 Jahren bei unauffälligem Befund*	ab dem 50. Lebensjahr; alle 5 bis 7 Jahre

Tabelle 1: Kolon- und Rektumkarzinom-Screening in Deutschland und Österreich

Eigene tabellarische Darstellung; * abhängig vom Befund wird eine Wiederholung der Koloskopie durch einen erfahrenen ärztlichen Erstuntersucher festgelegt; ** gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie vom 19.07.2018; (BMG 2018).

Ob eine Herabsetzung des Screeningalters für Männer auf das 50. Lebensjahr auch in Deutschland zu dem gewünschten Ergebnis einer Senkung fortgeschrittener Tumorstadien bei Erstdiagnose führen wird, bleibt aufgrund der Ergebnisse der GEDA-2014/2015-EHIS-Studie abzuwarten (Starker et al. 2018). In dieser Studie des Robert-Koch-Instituts Berlin wurde bei 9.489 Personen (4.878 Frauen, 4.611 Männer) der Zeitpunkt der letztmaligen Koloskopie seit dem 55. Lebensjahr abgefragt. Nur 57 % der Frauen und 61 % der Männer gaben an, dass bei ihnen eine Koloskopie innerhalb der letzten 10 Jahre durchgeführt worden sei. In der Altersgruppe der 55- bis 59-Jährigen lag die Koloskopierate sogar < 50 %. Diese geringe Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen lässt befürchten, dass ausgedehntere Screening-Angebote von der Bevölkerung in Deutschland nicht angenommen werden.

1.4 Kolorektale Karzinome – *Staging* und Therapieprinzipien

Klinisch beginnt die Zuordnung eines histologisch gesicherten Tumors zu Kolon- oder Rektumkarzinomen bereits während der initialen Ausbreitungsdiagnostik (*Staging*). Nach der aktuellen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019) hat neben der Koloskopie immer eine starre Rektosigmoidoskopie zu erfolgen. Diese ermöglicht eine endoluminale Positionsangabe des aboralen Tumorunterrands und erlaubt die Festlegung, ob die Tumorformation dem Rektum (bis 16 cm ab Anokutanlinie, ACL) oder dem Kolon (> 16 cm ab anocutan) zugerechnet werden muss (Tabelle 2). Ist die Tumorformation im Kolon, so erfolgt die Lokalisationsangabe während des Rückzugs des flexiblen Koloskops (in gestrecktem Zustand) aus dem Darm. Zuvor sollte die Tumorlokalisierung mit Hilfe von Tusche oder Titan-Clips markiert worden sein. Während der Biopsie werden idealerweise mehrere > 5 mm messende Tumorproben einschließlich unauffälliger Darmmukosa entnommen und für diagnostische sowie molekular-genetische Analysen asserviert.

		UICC-Klassifikation	ESMO-Klassifikation
	Tumor-Lokalisation	ab <i>linea anocutanea</i> (la)	ab <i>linea anocutanea</i> (la)
Kolonkarzinom	gesamtes Kolon	> 16 cm	> 15 cm
Rektumkarzinom	oberes Rektumdrittel	> 12 cm bis 16 cm	> 10 cm bis 15 cm
	mittleres Drittel	> 6 cm bis 12 cm	> 5 cm bis 10 cm
	unteres Drittel	≤ 6 cm	≤ 5 cm

Tabelle 2: Einteilung der Kolon- und Rektumkarzinome nach Lokalisation

Eigene tabellarische Darstellung; die Distanzangabe zwischen der Anokutanlinie und dem Tumorunterrand erfolgt während der Rektoskopie (in cm). Die Tumorumlage wird üblicherweise nach der TNM-/UICC- (Wittekind und Meyer 2010) und weniger nach der ESMO-Klassifikation festgelegt (Schmoll et al. 2012).

Beim Rektumkarzinom (ICD-10: C20) erfolgt zusätzlich eine Zuordnung der Tumoren zum unteren (≤ 6 cm ab ACL), mittleren (> 6 cm bis 12 cm ab ACL) und oberen Rektumdrittel (> 12 cm bis 16 cm ab ACL) (Wittekind und Meyer 2010). Die in Tabelle 2 sichtbare Diskrepanz zwischen der TNM-/UICC- und ESMO-Klassifikation in der Höhenzuordnung von Rektumkarzinomen kann bei der Effizienzbewertung moderner Therapieverfahren von Relevanz sein. So können unterschiedliche Zuordnungen die Aussage zur Wirksamkeit einer präoperativen

CRT z. B. bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel verfälschen, wenn ein Großteil der Tumoren eigentlich dem mittleren Rektumdrittel hätte zugerechnet werden müssen (Tabelle 2). In dieser Dissertation wird ausschließlich die Einteilung der UICC-/TNM-Klassifikation des *American Joint Committee of Cancer* (AJCC, TNM-) und der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (*Classification of Malignant Tumours*; Sobin et al. 2011) verwendet (Anhang 6.5).

Neben den Befunden aus der Ausbreitungsdiagnostik (Tabelle 3) sind die histopathologischen Ergebnisse aus den Tumorbiopsaten oder nach Polypabtragung die Grundlage für eine weitere Therapie. Diese richtet sich nach dem klinischen Krankheitsstadium (cUICC-Stadium) und Risikofaktoren, wie z. B. der Tumordinfiltrationstiefe bei Frühkarzinomen (T1), der Perineuralscheiden- (Pn1), Lymphgefäß- (L1) und Blutgefäßinfiltration (V1) bei den die *Lamina muscularis propria* (LMP) durchbrechenden, fortgeschrittenen Tumoren (T3) sowie dem Nachweis weiterer molekulargenetischer Prognoseparameter. Dazu gehören Faktoren des *Mismatch-Repair*(MMR)-Systems, die Mikro-Satelliten-Instabilität (MSI) als Ausdruck einer fehlerhaften DNA-Reparatur mit Veränderungen in der repetitiven DNA-Sequenz, Mutationen des *BRAF*-Gens (z. B. Nachweis einer *BRAF*-V600E-Mutation, bei der nach Austausch von Valin gegen Glutaminsäure das Protein-kinase Isomer B-RAF aktiviert wird, es gehört zur Familie der RAF-Proteine: *rapidly acceleration fibrosarkoma*), *KRAS*-Mutationen des „*Kirsten rat sarcoma viral oncogens*“ (z. B. *KRAS*-Mutationen in Codon 12 und 13 des Exons 2 oder 3 durch DNA-Sequenzierung) und *Non-RAS*-Mutationen (*RAS*-Protoonkogen mit Mutationen im Exon 2, 3 und 4). Sie gehören zur *RAS*(*rat sarcoma*)-Proto-Onkogen-Familie (Gains und Whiting 2002). *K-RAS* ist ein kleines G-Protein (molekular Gewicht von 21 kDa), das eine wichtige Rolle in zellulären Signaltransduktionsprozessen spielt. Eine therapeutische Konsequenz kann die Mutationsdetektion in der Therapie kolorektaler Karzinome mit Anti-EGFR-Antikörpern haben (Stintzing et al. 2009) (Abschnitt 1.5.1; 1.6; 2.7.3.1 und 6.3).

1 Einleitung

Methode	Einsatz beim		Befunderhebung
	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	
rektal-digital	X	X	Prüfung der Sphinkterfunktion und des Kneifdrucks; Beurteilung des Analkanals sowie der Schleimhaut im unteren Rektumdrittel, der Stuhlfarbe und -konsistenz, Kontrolle einer Beimengung frischen Blutes als Zeichen einer aktiven Blutung Positionsangabe des Tumors in SSL, Mason-Kriterien (Mason 1976a; 1976b) mit digitaler Überprüfung der Verschieblichkeit des Tumors gegenüber der Rektumwand
starre Rektoskopie	X	X	intraluminale Bestimmung der transversalen TU-Ausdehnung im Uhrzeigersinn und in Steinschnitt-Lage (SSL-Position) des Patienten; Angabe der longitudinalen Tumorausdehnung, sofern dieser mit dem Rektoskop überwindbar ist Messung des Abstands (in cm) zwischen aboralem Tumorunterrand und der Anokutanlinie sowie Angabe der Distanz zur <i>Linea dentata</i> mehrfache Biopsie (jeweils > 5 mm) von Tumorgewebe und unauffälliger Mukosa Markierung der Tumorage vor RT, z. B. per (Gold-) Clipmarkierung (Vorwerk et al. 2009)
rektale Endosonographie (rES)	-	X	dynamische intraluminale Untersuchung zur TU-Infiltration in die Rektumwandschichten analog des TNM-/UICC-Systems; uT1- und uT2-Tumoren sind limitierte Befunde; bei Durchbruch durch die <i>Lamina muscularis propria</i> (LMP) liegt ein uT3-Status vor, Angabe der intra-mesorektalen Tiefeninfiltration in mm und Klassifikation in uT3a- bis uT3d-Status Tumor-Ausbreitung in Nachbarorgane/-strukturen (uT4-Tumor); eine derartige Beurteilung per rES ist häufig nur eingeschränkt möglich Beurteilung der intramesorektalen Lymphknoten (LK); bei LK > 5 mm und einem suspekten Binnenecho besteht der V.a. auf LK-Metastasen (uN+ Status) (Liersch et al. 2003; Merkel et al. 2001); insgesamt sind die Sensitivität und Spezifität der rES in der Beurteilung von LK-Metastasen analog des TNM-/UICC-Systems unzureichend (Puli et al. 2009)
Koloskopie	X	X	endoskopische Kontrolle des gesamten Kolonrahmens mit Markierung der Tumoralisation nach Biopsie; die Tumorage bestimmt das onkologisch notwendige OP-Ausmaß Ausschluss von Zweitkarzinomen (5 %-15 %) (Liersch et al. 2005; Barillari et al. 1990) bei einer partiellen Koloskopie aufgrund einer tumorbedingten Passagebehinderung erfolgt die Restkoloskopie intraoperativ oder 3-6 Monaten postoperativ; in Ausnahmefällen ist eine CT-gestützte virtuelle Koloskopie indiziert (Neri et al. 2002)
pelvines MRT	-	X	Beurteilung der intramesorektalen Tiefeninfiltration (mrT) mit Subklassifikation in mrT3a- bis mrT3d-Karzinome; T4-Karzinome werden in T4a-/T4b-Status unterteilt Beurteilung des LK-Status (mrN-Status) mit Subklassen (mrN0-, mrN1- und mrN2-Status) Beurteilung des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM-positiv: < 2 mm tumorfreier Randsaum) (Kim et al. 2009; 2006; Kwok et al. 2000) Bestimmung der <i>cranio-caudalen</i> (longitudinalen) Tumorausdehnung (TE) Bestimmung prognostischer Parameter wie z. B. der extramuralen vaskulären Tumordinfiltration (EMVI) und der Therapie-induzierten Tumorregression (mrTRG)
Leber-MRT	(X)	(X)	Leber-MRT (individuelle Indikationsstellung) bei V.a. Lebermetastasierung nach vorausgegangener Kontrastmittel-Sonographie und nach CT-Diagnostik (Niekel et al. 2010)
Abdomen Sonographie	X	X	Abdomensonographie zur „real-time“ Detektion von suspekten Raumforderungen (z. B. Lebermetastasen) mit hoher Sensitivität (86 %) und Spezifität (98 %); bei V. a. LM wird der Einsatz der Kontrastmittel-gestützten (KM-) Sonographie empfohlen (Floriani et al. 2010)
Röntgen Thorax	X	X	Darstellung des Lungenparenchyms, Ausschluss größerer Lungenmetastasen (> 5 mm); Kontrolle von Veränderungen der Lungenstruktur
CT Thorax/Abdomen	X	X	CT-Thorax: folgt der Röntgen-Thorax-Untersuchung bei suspekten intrathorakalen Raumforderungen/Veränderungen; CT-Abdomen: Nachweis intrahepatischer und/oder intraperitonealer und/oder lymphatischer Fernmetastasen; orientierende Beurteilung von ossären Läsionen (ggf. Einleitung weiterer Spezialdiagnostik); Beurteilung der pelvinen Organe
Tumormarker (CEA und CA19-9)	X	X	CEA ist der einzige Tumormarker mit prognostischer Relevanz; er wird sinnvollerweise mit CA19-9 kombiniert (Duffy et al. 2001); TU-Marker-Bestimmungen erfolgen prä- und postoperativ sowie im Verlauf der Nachsorge (zu definierten Zeitpunkten)

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik bei Kolon- und Rektumkarzinomen

Tabellarische Zusammenstellung auf der Grundlage der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019)

1.5 Kolonkarzinome – chirurgische Maßnahmen

Die nationale S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom wurde erstmals 1998 veröffentlicht und in den Folgejahren mehrfach überarbeitet. Nach der aktuellen S3-Leitlinie (2019) werden die folgenden chirurgischen Maßnahmen empfohlen (Tabelle 4).

Tumore und Dignität	Chirurgische Maßnahmen nach S3-Leitlinie KRK
Kolontumore unklarer oder günstiger Dignität	endoskopische Submukosadisektion (ESD) zur histologischen Sicherung; lokale Abtragung von Kolonpolypen (<i>low-risk</i> Tumor; pT1, G1 / G2, pL0), sofern keine Hohlorganperforation zu erwarten ist
Kolonkarzinome mit ungünstiger Dignität	onkologische Kolonresektion für <i>high-risk</i> Polypen und Frühkarzinome (pT1, ≥ pG3 u./o. pL1/V1) (Jass und Sobin 1989) sowie T1-T4 Kolonkarzinome bzw. cUICC-Stadien I-III; die Resektion orientiert sich an der Tumorlokalisation, der Gefäßversorgung und am Lymphabfluß des betroffenen Kolonabschnitts und dessen zentraler Gefäßversorgung aus der <i>Aorta abdominalis</i> . Zur Vermeidung einer Tumorzelldissemination werden bei der OP primär die radikuläre Gefäßdissektion, das <i>no-touch</i> -Prinzip des tumortragenden Darmsegments, das Legen von Turnbull-Ligaturen zur Vermeidung einer intraluminalen Tumorzellfreisetzung und eine <i>en-bloc</i> Resektion von tumoradhärenten Nachbarstrukturen unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes durchgeführt. Zudem sind das geschlossene Absetzen des tumortragenden Darmabschnitts mit Klammernahtgeräten, das <i>in toto</i> Bergen des Resektats sowie eine Spülung des <i>Situs</i> mit physiologischer Kochsalzlösung wesentliche OP-Schritte (Becker und Liersch 2006).

Tabelle 4: Chirurgische Maßnahmen bei Kolonkarzinomen

Unter Einhaltung dieser Resektionsprinzipien und unter Vermeidung onkologisch unzureichender Verfahren, wie z. B. der Transversumresektion mit Ascendodendostomie bei Karzinomen im *Colon transversum*, konnten in den vergangenen 20 Jahren sowohl das rezidivfreie Überleben (*recurrence-free survival*, RFS) wie auch das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) der Patienten verbessert werden (André et al. 2009). Mit Einführung der kompletten mesokolischen Exzision (CME), d. h. der *en-bloc* Mitnahme retropankreatischer Lymphknoten-Areale bei flexurennahen Karzinomen im *Colon ascendens* ergab sich für die Hemikolektomie mit Ileotransversostomie eine 10 %-ige Verbesserung der 5-Jahre OS-Rate (Bertelsen et al. 2015; Hohenberger et al. 2009).

Die genannten Resektionsprinzipien gelten unabhängig davon, ob die OP offen per medianer Laparotomie oder laparoskopisch bzw. Roboter-unterstützt (z. B. mit einem DaVinci®-System) durchgeführt wird (Chen et al. 2018; Brenner et al. 2017; Babaei et al. 2016; Grade et al. 2016).

1.5.1 Kolonkarzinome – postoperative Prognoseabschätzung

Zur Prognoseabschätzung und vor Einleitung einer Chemotherapie ist die histopathologische Gesamtbeurteilung des Primärtumors, des *Gradings* (z. B. G2), des Residualstatus (z. B. R0-Status, Anhang 6.5.2), der OP-Qualität (z. B. gute Qualität der CME) und die Untersuchung von > 12 LK im Resektat erforderlich (Renzulli et al. 2006; Renzulli und Laffer 2005) (Tabelle 5).

UICC-Stadium	TNM Klassifikation			T-/N-/M-Befund	5 Jahre Überlebensrate (%)	
	Tumor-Status	Nodal-Status	FM-Status		Kolon	Rektum
0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ/intramukosales Karzinom	100	
I	T1, T2			Tumor beschränkt sich auf <i>Mukosa</i> und <i>Submukosa</i> (T1); infiltriert maximal in die LMP (T2)	> 95	
Ila	T3			LMP-Durchbruch, Infiltration in die <i>Subserosa</i> oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales/mesorektales Gewebe	> 90	
IIb	T4a			TU perforiert viszerales/peritoneales Gewebe	85-90	85
IIc	T4b			TU infiltriert angrenzende Organe/Strukturen	72	70
IIla	T1-2	N1	M0	N1: 1-3 LKM; N1a: 1 LKM; N1b: 2-3 LKM; N1c: Satelliten* im Fettgewebe	83	55,1
	T1	N2a		N2a: 4-6 LKM		
IIlb	T3-4	N1		N1: 1-3 LKM	64	35
	T2-3	N2a		N2a: 4-6 LKM		
	T1-2	N2b		N2b: ≥ 7 LKM		
IIlc	T4a	N2a		N2a: 4-6 LKM	44	24,5
	T3-T4a	N2b		N2b: ≥ 7 LKM		
	T4b	N1-2		N1: 1-3-LKM; N2: > 4 LKM		
IVa	jedes T	jedes N	M1a	FM auf 1 Organ begrenzt oder > 1 Lokalisation ohne peritoneale FM	< 30	
IVb			M1b	FM in ≥ 2 Organen oder ≥ 2 Lokalisationen ohne peritoneale FM	< 30	
IVc			M1c	peritonealer Befall +/- FM in anderen Organen/Lokalisationen	keine Angabe	

Tabelle 5: KRK-Stadien nach TNM-/UICC-Klassifikation und Überleben

Eigene tabellarische Zusammenstellung (modifiziert nach Fibbe 2018; Hofheinz et al. 2018a; Wittekind 2017; Wittekind und Meyer 2010, Le Voyer et al. 2003), LKM: Metastasen in Lymphknoten; *Satelliten: makro- oder mikroskopisch erkennbare Tumorzellcluster im Fettgewebe der *Subserosa* oder im nicht peritonealisierten perikolischen bzw. perirektalen Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines LK

Die Angabe der pUICC-Tumorstadien nach der TNM-/UICC-Klassifikation sowie die klinische Einschätzung des Patienten sind Grundlage für die Indikationsstel-

lung zur adCTx (Tabelle 7) (Le Voyer et al. 2003). Zudem kann die Kenntnis von molekularbiologischen Parametern, wie z. B. des *KRAS*-Status, die zur Behandlung eingesetzte Kombination zytostatischer Substanzen mit monoklonalen Antikörpern (moAk) beeinflussen. Diese als „*Biologicals*“ bezeichneten Medikamente richten sich häufig gegen zelluläre Oberflächenrezeptoren (z. B. gegen EGFR- und VEGFR-Bindungsstellen) (Stintzing et al. 2009).

1.5.2 Kolonkarzinome – postoperative additive Behandlung

Die nachfolgende Tabelle 6 listet die postoperativen, pUICC-Stadien-adaptierten Behandlungsmaßnahmen bei Kolonkarzinomen auf (Hofheinz et al. 2018a).

Kolonkarzinom mit pUICC-Stadium	postoperative Maßnahmen
pUICC-I und pUICC-IIa	alleinige Tumornachsorge aufgrund des sehr geringen Rezidivrisikos
pUICC-IIb und pUICC-IIc	fakultativ eine adCTx mit 5-FU; trotz eines R0-Status nach Kolonresektion treten in diesen <i>high-risk</i> Tumorstadien in < 30 % Rezidive auf. Sie werden als Folge eines pT4-Karzinoms, einer bereits intraabdominellen gedeckten Tumorperforation, eines perioperativen iatrogenen Tumoreinrisses oder einer Ileusbedingten Notfall-OP angesehen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Zur <i>high-risk</i> Gruppe zählen auch Patienten, bei denen < 12 LK im Kolonresektat untersucht worden sind, ein positiver pL-/V-/Pn- oder G3-Status u./o. persistierend hohe CEA-Spiegel vorliegen.
pUICC-III	grundsätzlich eine adCTx; dafür stehen 5-FU-basierte CTx-Regime zur Verfügung, wie z. B. das AIO-Regime mit 5-FU (c.i.v. 24 h) + Folinsäure (FS), das FOLFOX- (5-FU + FS + OX) oder das FOLFIRI-Regime (5-FU + FS + Irinotecan). Zudem kann das oral einzunehmende 5-FU-Prodrug Capecitabin (Xeloda®) allein oder in Kombination mit OX eingesetzt werden (Tabelle 7).
pUICC-IV	üblicherweise eine palliative CTx mit diversen zytotoxischen Substanzen in Kombination mit moAk (Tabelle 7)

Tabelle 6: Postoperative Maßnahmen beim Kolonkarzinom nach pUICC-Stadien

Seit Jahrzehnten besteht die Standard-CTx bei KRK aus der Kombination von 5-FU und FS. Dabei verlangsamt die FS den 5-FU-Metabolismus und steigert indirekt die zytostatische Wirkung (Haller et al. 2011; Abbildungen 2 und 4). Durch die Hinzunahme weiterer Zytostatika, wie z. B. von OX, kann die Anti-Tumorstoffwirkung der adCTx erhöht werden. Bei Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-III kann ein FOLFOX-Regime das DFS (*disease-free survival*) und OS (*overall survival*) um 15 % bis 20 % verbessern (André et al. 2009).

1 Einleitung

pUICC- Status	Postoperatives Staging			OP	R- Status	Postop. Therapie	CTx
	pT- Status	pN- Status	FM- Status				
I	pT1, pT2	pN0	cM0	CME	R0	keine	keine
II a	pT3a/b				R0, R1	optional adCTx	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX • 5-FU oder Capecitabin • FOLFIRI
II b	pT3c/d					adCTx	
II c	pT4a/b				R2	palliative CTx, **CTx vor OP von FM	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOXIRI (OX + 5-FU + FS + Irinotecan) +/- moAk • FOLFOX + moAk • FOLFIRI + moAk • 5-FU oder Capecitabin +/- moAk
III a-c	pT1 - pT4	pN1/N2					
IV a-c	pTx	pN1/N2	pM1		R1, R2		

Tabelle 7: Tumorstadien-adaptierte adCTx bei Kolonkarzinomen

Eigene Darstellung; R0: Residualstatus ohne Tumorrest; R1-Status: mikroskopischer Tumorrest; R2-Status: makroskopischer (R2a) oder mikroskopischer (R2b) Nachweis von *in situ* verbliebenem Karzinomgewebe; moAk: monoklonale Antikörper, wie z. B. VEGFR-Antikörper: Aflibercept (Zaltrap®), Bevacizumab (Avastin®); oder EGFR-Antikörper: Panitumumab (Vectibix®), Cetuximab (Erbix®); CME: komplette mesokolische Exzision; **CTx: FOLFOXIRI +/- moAk; FOLFOX 6 +/- moAk; FOLFIRI +/- moAk; FM: Fernmetastasen, ggf. sekundäre Resektion der FM nach erfolgter CTx + moAk unter potentiell kurativer Intention möglich

1.6 Rektumkarzinome – multimodale Therapiemaßnahmen

Beim Rektumkarzinom ist die prätherapeutische Einschätzung des cUICC-Stadiums die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung. Derzeit wird in Deutschland die in Tabelle 8 aufgeführte Vorgehensweise (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019; Hofheinz et al. 2018b) empfohlen.

Rektumkarzinom cUICC-Stadium	Multimodale Therapiemaßnahmen nach S3-Leitlinie KRK
cUICC-I, geringes Rezidivrisiko (pT1, <i>low-risk</i>)	bei Tumoren < 3 cm und G1- oder G2-Status ist eine lokale Vollwandexzision (per TEM) ausreichend, sofern postoperativ pV0/L0/Pn0- und R0-Status bestätigt werden können
cUICC-I, hohes Rezidivrisiko (pT1, <i>high-risk</i>)	bei Tumoren < 3 cm mit G3- oder G4-Differenzierung erfolgt ohne Einsatz einer präoperativen Multimodaltherapie eine TME bei Karzinomen im unteren (distaler Sicherheitsabstand ≥ 2 cm) und mittleren Rektumdrittel (≥ 5 cm Sicherheitsabstand); bei pT1- <i>high-risk</i> Tumoren im oberen Rektumdrittel ist eine PME (distaler Sicherheitsabstand ≥ 5 cm) möglich
cUICC-II (cT3-cT4 cN0) und cUICC-III (cTx cN1-2)	<p>alleiniger Einsatz einer präoperativen Kurzzeit-RT (Einzeldosis: 5 Gy/d, Gesamtdosis: 25 Gy) mit nachfolgender Therapiepause von 8-12 Wochen oder einer präoperativen 5-FU-haltigen CRT (Einzeldosis: 1,8 Gy bis 2,0 Gy/d, d 1-d 5, Gesamtdosis: 45,0-50,4 Gy); insbesondere durch die präoperative CRT kann eine Reduktion der Tumorausdehnung (<i>Tumor-Downsizing</i>) und/oder des UICC-Stadiums (<i>UICC-Downstaging</i>) erreicht werden. Zudem kann die präoperative CRT bei cT4-Rektumkarzinomen deren Resektabilität (Ziel: Erreichen eines R0-Status mit einem tumorfreien, zirkumferentiellen Resektionssaum (CRM) von ≥ 2 mm) fördern und zu einer langanhaltenden Reduktion der Lokalrezidivrate führen. Postoperativ komplettiert eine adCTx mit 5-FU diese multimodale Behandlung; sie ist aufgrund der Langzeitergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie in Deutschland zum Standard für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome des unteren und mittleren Rektumdrittels geworden (Sauer et al. 2012; 2004)</p> <p>Eine postoperative CRT (analog des Kontrollarms der CAO/ARO/AIO-94-Studie) bei primär operierten Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien pUICC-II oder pUICC-III; vor Einführung der präoperativen CRT konnten mit Hilfe dieser postoperativen RT/CRT die LR-Rate um 46 % und die FM-Rate um 37 % gesenkt werden mit einer Verbesserung des krebsspezifischen Überlebens um 36 % (Krook et al. 1991); nach postoperativer RT/CRT erhalten die Patienten eine adCTx mit 5-FU</p>
cUICC-IV (cTx, cNx, M1)	<p>multimodale Therapiekonzepte unter Nutzung verschiedener Zytostatika +/- mAk; vorab muss allerdings immer das Ausmaß der Metastasierung bekannt sein</p> <p>In Fällen mit polytopen, nicht resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen kann eine palliative CTx mit FOLFOX oder FOLFIRI oder FOLFOXIRI $\pm$ EGFR/VEGFR-Inhibitoren zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen; durch derartige CTx-Regime kann eine Steigerung des OS von 8 Monaten auf bis zu 30 Monate erreicht werden (Kopetz et al. 2009)</p> <p>unter dem Ziel einer maximal möglichen Lebenszeitverlängerung bei zufriedenstellender Lebensqualität muss, unter Einbindung eines in der hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Viszeralchirurgen, unterschieden werden zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primär resektablen Leber- und Lungenmetastasen • sekundär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen nach systemischer mit CTx +/- mAk oder CTx +/- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) • Einzelfällen mit einer limitierten oder ausgedehnten peritonealen Metastasierung; in letzteren Fällen kann in Abhängigkeit der Malignomdynamik eine HIPEC-Prozedur mit intraperitonealer CTx erwogen werden (Verwaal et al. 2008). Die Effektivität der HIPEC, einer Kombination aus ausgedehnter Multiviszeralresektion (u. a. Peritonektomie) und intra-/perioperativer, in die freie Bauchhöhle applizierter CTx, ist bisher nur in Fallkohorten-Studien belegt worden. In Deutschland musste 2018 eine prospektive Multizenterstudie, die GASTRIPEC-Studie (Rau et al. 2017), aufgrund mangelhafter Patientenrekrutierung vorzeitig geschlossen werden.

Tabelle 8: Multimodale Therapiemaßnahmen nach S3-Leitlinie KRK

1.7 Nachsorge bei Kolon- und Rektumkarzinomen

Die Nachsorge KRK erfolgt UICC-Stadien-adaptiert. Nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019) wird für das pUICC-I Stadium des Kolonkarzinoms eine Nachsorge nur optional empfohlen.

Für Kolonkarzinome der Stadien pUICC-II/-III,-IV besteht die Nachsorge in den ersten zwei Jahren in halbjährlichen, danach jährlichen Kontrollen bestehend aus einer Anamnese, der körperlichen Untersuchung, einer Abdomen-Sonographie, einem Röntgen-Thorax und der CEA-Bestimmung bis zum 5. Jahr *post operationem*. Eine Koloskopie sollte nach einem Jahr und nach fünf Jahren durchgeführt werden.

Bei Rektumkarzinomen der Stadien pUICC-II/-III und pUICC-IV nach potentieller R0-Resektion sollte ein CT des Thorax/Abdomens/Beckens drei Monate nach Beendigung der Multimodaltherapie stattfinden. Alle sechs Monate (über mindestens zwei Jahre) sollte eine Rektosigmoidoskopie bei jenen Patienten erfolgen, bei denen zuvor keine präoperative (neoadjuvante) oder postoperative (adjuvante) CRT durchgeführt worden war. Eine jährliche Röntgen-Thorax-Kontrolle wird über mindestens fünf Jahre empfohlen.

Die alleinige endoskopische Kontrolle mit starrer Rektosigmoidoskopie und Koloskopie bilden die Nachsorgemaßnahmen für Rektumkarzinome im pUICC-I Stadium mit R0-Status.

Die o. g. Nachsorge-Empfehlungen gelten auch für alle Tumorstadien (ypUICC-0 bis ypUICC-IV bei R0-Status) nach perioperativer Multimodaltherapie und kurativ-intendierter Metastasenresektion.

1.8 Herleitung der aktuellen Fragestellung

Die präoperative CRT umfasst bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen (LARC, *locally advanced rectal cancer*) des unteren oder mittleren Rektumdrittels die Langzeitbestrahlung (RT: 50,4 Gy) in Kombination mit 5-FU +/- OX gefolgt von einer TME und einer adCTx mit 5-FU +/- OX (Rödel et al. 2015; 2012; Sauer et al. 2012; 2004; García-Aguilar et al. 2003). In einzelnen klinischen Studien ist gezeigt worden, dass die Hinzunahme von OX zur präoperativen CRT zu einem längeren

RFS, einer Reduktion der LR-Rate und einer stärkeren Tumorregression führen kann (Fokas et al. 2018; 2017; 2015; 2014; Rödel et al. 2015; Martijnse et al. 2012). Dabei reichte der unter Anwendung eines 5-stufigen Tumorregressionsgrad(TRG)-Systems (Dworak et al. 1997) ermittelte Therapieeffekt von einer guten (TRG 3 und TRG 4) und partiellen (TRG 1 und TRG 2) Regression bis zur Resistenz (TRG 0). Im Gegensatz zur Wirkung der präoperativen CRT ist die Bedeutung der adCTx ungeklärt. Insbesondere der zusätzliche Effekt von OX wird sehr kontrovers diskutiert (Carvalho und Glynne-Jones 2017).

Auch in der aktuellen Version der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019) wird eine eindeutige Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz einer adCTx bei Rektumkarzinom-Patienten nach einer präoperativen CRT und TME vermieden. Diese Zurückhaltung ergibt sich einerseits aus der bekannten *Overstaging*-Rate von 15 % in der rES zwischen uT2- und uT3-Karzinomen an der Grenzschrift der LMP (Liersch et al. 2003; Mackay et al. 2003; Harewood et al. 2002). Andererseits hat die Begrenzung einzelner eingesetzter *Staging*-Prozeduren wie z. B. der Verzicht auf die starre Rektoskopie, rES, CT oder pelvine MRT, mit einem *Overstaging* von 18 % bis > 20 % erheblichen Einfluss auf die Bewertung bisheriger klinischer Studien (Bosset et al. 2014; Sainato et al. 2014; Sauer et al. 2004; Beets-Tan und Beets 2004; Beets-Tan et al. 2001).

Unzureichende Definitionen des CRM im *Staging* und im postoperativen (histo-)pathologischen Befund (Smith et al. 2008) sowie ein heterogenes Therapieinduziertes Karzinomansprechen erschweren zusätzlich die Empfehlung zu einer adCTx. Insbesondere das Ansprechen auf eine präoperative Therapie kann von der kompletten Remission (CR) des Tumorgeschehens (ypT0 N0-Status, ypUICC-0 Stadium) in ≤ 15 % der Fälle über eine nahezu CR (ypUICC-I Stadium) in 20 % der Fälle (Maas et al. 2010) bis zu den prognostisch ungünstigen Stadien ypUICC-III und -IV reichen (Chand et al. 2014; Gosens et al. 2007; Mawdsley et al. 2005). Weitere Gründe, die eine allgemeingültige Empfehlung zur adCTx bisher nicht zuließen, liegen in einer in klinischen Studien bisher unzureichenden Qualitätskontrolle der TME (Quirke et al. 2009) und der Resektatoberfläche (wie z. B. bei der APR) als Parameter für die Einhaltung chirurgisch-onkologischer Resektionsprin-

zipien (Heald 1998; Heald et al. 1998) sowie in einer erheblich eingeschränkten Compliance (43 % bis 58 %) der Studienteilnehmer gegenüber der geplanten postoperativen CTx (Mari et al. 2019; Xu et al. 2017; Chand et al. 2014; Wolf et al. 2012; Bosset et al. 2006). Zudem wird immer wieder das unterschiedliche mediane Alter zwischen den Teilnehmern an klinischen Studien gegenüber den Nicht-Teilnehmern (*real-life patients*) mit Auswirkungen auf das OS als Argument gegen eine allgemeingültige Empfehlung zur adCTx angeführt (Elliot et al. 2016).

1.9 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, den Stellenwert von OX in der perioperativen Multimodaltherapie (MMT) bei 177 LARC-Patienten darzustellen. Alle Patienten dieser monozentrischen Auswertung waren im Rahmen prospektiver klinischer Studien standardisierten *Staging*-Verfahren, einer präoperativen CRT (+/- CTx), einer qualitätskontrollierten TME mit nachfolgender extensiver (histo-)pathologischen Resektataufarbeitung, einer adCTx und/oder einer alleinigen Nachbeobachtung (> 5 Jahre) zugeführt worden.

Folgende Aspekte werden bearbeitet:

1. Beschreibung der Studienpopulation bestehend aus Kohorte A (präoperative CRT + TME + adCTx mit 5-FU), Kohorte B (präoperative CRT+OX + TME + adCTx mit 5-FU + OX) und Kohorte C (präoperative CRT + 5-FU + OX und 3x mFOLFOX + TME)
2. Darstellung tumorspezifischer Parameter
3. Darstellung der adCTx (Anzahl applizierter Therapiezyklen, dokumentierte Toxizitätsgrade und Patienten-Compliance); Vergleich mit den Ergebnissen aus der präoperativen Behandlungsphase
4. Beurteilung eines frühen Behandlungserfolgs (z. B. anhand der CRT-induzierten Tumorregression, des UICC-*Downstaging*s sowie weiterer Parameter des Ansprechens auf die MMT)
5. Einfluss der Therapie-induzierten Tumorremission auf das Überleben (DFS, RFS, CSS und OS) und Evaluation von möglichen Prognose-Parametern, wie z. B. des Tumor(T)-Status, der longitudinalen Tumorausdehnung (TE), einer lymphatischen (L1-Status) und/oder venösen Gefäßbeteiligung (V1-Status) und/oder Perineuralscheideninfiltration (Pn1-Status), der individuellen Tumorregression (TRG) und des UICC-Status nach MMT
6. Versuch einer altersadjustierten Analyse der Therapie- und Überlebensergebnisse
7. Vergleich der eigenen Daten mit der Literatur und Schlussfolgerungen.

2 Material, Methoden und Patienten

Nach dem *Staging* mit klinischer Einschätzung des Tumorstatus ($\geq$ cUICC-II Stadien) waren alle Patienten dem interdisziplinären Tumorboard des G-CCC der UMG vorgestellt worden. Sämtliche Befunde waren prospektiv dokumentiert, durch eine externe CRO (*Clinical Research Organisation*) evaluiert und nochmals intern auf Validität überprüft worden. Der weitere Therapieablauf innerhalb der Patienten-Kohorten A bis C ist in Abbildung 2 übersichtlich dargestellt. Während der MMT angewandte klinische (z. B. die Erhebung von Toxizitäten nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute* (CTCAE, Version 4.03, gültig seit 14.06.2010) (NCI 2010) sowie pathologische Einteilungssysteme (TNM-/UICC-Klassifikation) wurden fortlaufend aktualisiert und sind in der zuletzt gültigen Version angegeben.

2.1 Studienkohorten

Insgesamt wurden 177 LARC-Patienten mit einem WHO-Performance-Status ECOG $\leq$ 2 und einem histologisch nachgewiesenen Adenokarzinom der unteren beiden Rektumdrittel (von 0 bis 12 cm ab Anokutanlinie) ausgewertet. Vor Erweiterung der Ausbreitungsdiagnostik und vor Einleitung therapeutischer Maßnahmen, einschließlich studienbegleitender Untersuchungen, wurde die schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten nach Aufklärung über die vorliegende Erkrankung, die geplanten Therapie-, Nachsorge- und Analyseverfahren eingeholt.

Die perioperative MMT wurde jeweils nach den Vorgaben der CAO/ARO/AIO-04 (Rödel et al. 2015; 2012) oder der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Phase-I/-II-Studie (WHO-UTN-U1111-1132-0235) der *German Rectal Cancer Study Group* (GRCSG) durchgeführt. Die Datenerfassung war prospektiv im Teilprojekt 5a-KFO-179-2 (Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Liersch; „Prädiktive und prognostische Biomarker beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom“; Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit Antragsnummer 9/8/08) der Klinischen Forschergruppe 179 begonnen und fortgesetzt worden (KFO-179; Sprecher: Prof. Dr. med.

B. M. Ghadimi; gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG). Für beide Studien liegen positive Ethikvoten vor (für die CAO/ARO/AIO-04-Studie, EudraCT-Nr.: 2006-002385-20, ein zentrales Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Erlangen-Nürnberg (Bearbeitung-Nr.: 07_2006); und für die TransValid-KFO-179/GRCSSG-B-Studie, EudraCT-Nr.: 2011-004228-37, ein zentrales Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen (Antrag-Nr.: 23/10/11)). Die Studien und die vorliegenden Analysen wurden nach ICH-GCP (E6) Leitlinie und gemäß der Erklärung von Helsinki (1964) durchgeführt (Wiesing und Parsa-Parsi 2009).

2.2 Prätherapeutische *Staging*-Verfahren

Das prätherapeutische *Staging* bestand aus einer rektal-digitalen Untersuchung, der starren Rektosigmoidoskopie mit Tumorbiopsien, einer rES und einer pelvinen MRT. Zudem erfolgten Kontrastmittel gestützte CT-Scans von Thorax, Abdomen und Becken zum Ausschluss von FM. Sämtliche *Staging*-Ergebnisse wurden nach Kontrolle unter oberärztlicher Supervision anhand der TNM-/UICC-Klassifikation als cUICC-Stadium zusammengefasst (Amin et al. 2017; Sobin et al. 2011; Greene et al. 2002). Dabei wurden Rektumkarzinome als cT4-Tumoren angesehen, sofern die Beckenboden- (Ebene des *M. levator ani*) oder seitliche Beckenwandmuskulatur infiltriert zu sein schien. Ein LARC, dass in den inneren Analsphinktermuskel (*M. sphincter ani internus*) einbrach, wurde als cT3-Karzinom eingestuft (Beets-Tan et al. 2018). Karzinome mit dem Verdacht auf intramesorektale Lymphknotenmetastasen (LKM) wurden als cUICC-III Stadium gewertet.

2.3 Perioperative multimodale Behandlung

Die Indikationsstellung zur Durchführung einer perioperativen MMT erfolgte nach Vorstellung des Patienten im multiprofessionellen Tumorboard des G-CCC. Dort wurde die interdisziplinäre Diskussion mit dem Ziel geführt, ein optimales Therapiekonzept unter Berücksichtigung einer Teilnahme des Patienten an klinischen Studien zu finden. Die Behandlungsmaßnahmen (Abbildung 2) bestanden für die

Patientenkohorte A ($n = 64$) aus einer präoperativen CRT (RT, Gesamtdosis: 50,4 Gray (Gy), appliziert in 28 Fraktionen, Einzeldosis pro Tag 1,8 Gy, Tag (d) 1-5 pro Woche) mit 5-FU. Die 5-FU Gaben erfolgten simultan zur RT an d 1-d 5 und an d 29-d 33 als 120 h-ige Dauerinfusion (Dosierung von 5-FU: 1000 mg/m²/d) via Port-System. Nach einem therapiefreien Intervall von fünf bis sechs Wochen wurde die TME durchgeführt. Vier bis fünf Wochen nach der TME wurde die adCTx (5-FU: 500 mg/m², als i.v. Bolus über 2-5 Minuten, ein Zyklus: d 1-d 5; Wiederholung an d 29) mit insgesamt vier Zyklen eingeleitet.

Bei der Patientenkohorte B ($n = 63$) erfolgte die präoperative CRT mit 5-FU + OX (Dosierung 5-FU: 250 mg/m²/d, Dauerinfusion an den d 1-d 14 und d 22-d 35 via Port-System; Dosierung OX: 50 mg/m² an d 1, d 8, d 22 und d 29 als 2 h i.v. Infusion in 500 ml Glukose 5 %). Nach einem therapiefreien Intervall von fünf bis sechs Wochen, einer TME und einer erneuten Therapiepause von vier bis fünf Wochen wurde die adCTx mit 5-FU + OX durchgeführt (OX: 100 mg/m² i.v. als 2 h-Infusion in 500 ml Glukose 5 %, d 1; FS: 400 mg/m² als 2 h-Infusion, d 1; 5-FU: 2400 mg/m² als 46 h-Infusion mittels Baxter®-Pumpe via Port-System (Abbildung 9); Wiederholung d 15, insgesamt acht Applikationen (vier Zyklen).

In der Patientenkohorte C ($n = 50$) erhielten die Patienten eine präoperative CRT analog der Kohorte B (5-FU: 250 mg/m²/d, c.i.v. via Port-System an d 1-d 14 und an d 22-d 35; OX: 50 mg/m², i.v. appliziert über 2 h, an d 1, d 8, d 22 und d 29) gefolgt von drei Gaben einer modifizierten FOLFOX-CTx (FS: 400 mg/m², i.v. über 2 h, an d 1, d 15 und d 30; 5-FU: 2400 mg/m², c.i.v. über 46 h Infusion über Baxter®-Pumpe, an d 1, d 15 und d 30; OX: 100 mg/m², i.v. über 2 h, an d 1, d 15 und d 30). Nach einem therapiefreien Intervall von vier bis fünf Wochen wurde eine TME durchgeführt.

Abbildung 2: Perioperative Multimodaltherapie – Patientenkohorten A bis C

Eigene Darstellung nach den Studienprotokollen; Abkürzungen: RT: Radiatio, alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy; CTx: Chemotherapie; OX: Oxaliplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; Folinsäure (FS): FS + 5-FU + OX (FOLFOX-CTx); TME: totale mesorektale Exzision; civ: kontinuierliche intravenöse Infusion via Port-System; iv: intravenös, WdH: Wiederholung; d: Tag der Applikation; Wo: Wochen

2.4 Chirurgische Behandlung

Nach Abschluss der präoperativen MMT wurde bei allen Patienten eine TME durchgeführt. Die Rektumkarzinome wurden *en-bloc* mit dem umgebenden mesorektalen Weichgewebe im Rahmen kontinenzerhaltender tiefer anteriorer Resektionen (TARR) entfernt. Bei abdomino-perinealen Resektionen (APR) wurden zusätzlich das gesamte extraperitoneale/perineale Fett- und Lymphgewebe oberhalb der Ebene des *M. levator ani* reseziert (Sprenger et al. 2016; Peeters et al. 2007; Heald 1998; Heald et al. 1998; Enker et al. 1997; Heald et al. 1982). In Einzelfällen war die Mitresektion des *M. levator ani* i. S. einer erweiterten extralevatorischen und zylindrischen APR erforderlich (West et al. 2008; Holm et al. 2007).

Die Festlegung des jeweiligen OP-Verfahrens erfolgte nach den *Staging*-Befunden anhand der anatomischen Lage und des Ausmaßes des Rektumkarzinoms. Grundsätzlich hatte die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands zwischen dem Rektumkarzinom und der chirurgischen Resektionsebene Vorrang. Sphinktererhaltende Verfahren einschließlich der intersphinktären Resektion mit koloanaler Anastomose wurden nur bei Gewährleistung eines makroskopischen Sicherheitsabstandes von > 1,5 cm (nach distal) favorisiert. Die Qualität der TME wurde perioperativ (*ex situ*) von Chirurgen beurteilt (Anhang 6.6.1).

2.5 Untersuchung des Rektumresektats

Postoperativ wurde die Qualität der TME auch durch Pathologen beurteilt. Unter Anwendung der MERCURY-Kriterien wurde die Unversehrtheit der mesorektalen Hüllfaszie gegenüber der intramesorektalen und LMP-Resektionsebene bewertet (Hermanek et al. 2015; MERCURY Study Group 2007; Quirke 2003; Hermanek et al. 2003; Merkel et al. 2001; Nagtegaal et al. 2002b; Quirke et al. 1986). In Fällen einer APR wurde zusätzlich die chirurgische Resektatoberfläche im extraperitonealen/-perinealen Bereich beurteilt (Kitz et al. 2018; Rödel et al. 2015; 2012; Quirke et al. 2009; Nagtegaal et al. 2005; Anhang 6.6.2). Eine im Rektumresektat nachweisbare L-, V- oder Pn-Tumorzellinfiltration wurde als ypL-/V-/Pn-positiv klassifiziert. Zudem wurde die extramurale Tumorausdehnung (ETS, *extramural tumor spread*), d. h. die Ausbreitung von Karzinomzellverbänden über die LMP ins Mesorektum hinausgehend, bei allen T3-Tumoren gemessen und nach präoperativer CRT als ypT3a (< 1 mm Tumorzellinfiltration), ypT3b (< 5 mm), ypT3c (< 15 mm) und ypT3d (≥ 15 mm) Status eingeteilt. Die proximalen, lateralen und distalen Resektionsränder wurden einzeln beurteilt und bei mikroskopisch karzinomfreien Schnitträndern als R0-Residualstatus gewertet. Ein R1-Status lag bei einem mikroskopisch nachweisbaren Tumorkontakt zur chirurgischen Schnittebene vor. Ein R2-Status wurde angegeben, sofern intraoperativ makroskopisch Karzinomgewebe *in situ* verblieben war (Tabelle 7 und A12). Der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) wurde als negativ eingestuft, sofern der Abstand zwischen den Karzi-

nomzellen und dem Resektionsrand ≥ 2 mm betragen hatte (Nagtegaal et al. 2017; 2002a; Fokas et al. 2014; Glynne-Jones et al. 2006). Die Therapie-induzierte Tumorregression wurde mit Hilfe eines fünfstufigen Tumor-Regression-Grading-Systems (TRG-System) beschrieben (Dworak et al. 1997) (Anhang 6.5.4). Als gutes Tumorsprechen (GR; *good response*) auf die MMT wurden jene Fälle gewertet, bei denen ein TRG-3 oder ein TRG-4 vorlag. Fälle mit einem TRG-1- oder TRG-2-Status wurden als partielles Ansprechen (PR, *partial response*) dokumentiert. Die Therapie-induzierte Fibrose wurde als prozentualer Anteil am Tumorgewebe (% im Sichtfeld des Lichtmikroskops) bestimmt.

2.6 Postoperative Behandlung

Für die Patienten der Kohorten A und B waren vier bis sechs Wochen nach der TME die Einleitung einer adCTx mit 5-FU oder mit 5-FU + FS + OX (mFOLFOX) vorgesehen gegenüber der alleinigen Nachbeobachtung in Kohorte C (Abbildung 3). Bei zehn Patienten konnte nach der TME keine Zuteilung zu den postoperativen Therapiegruppen erfolgen. Die Gründe dafür sind in Tabelle A1 aufgeführt. Zudem erhielten neun Patienten der Kohorte A (Patient H20, H30; H35, H41, H50, H71, H79, H88, H168) eine adCTx nach dem Behandlungsregime der Kohorte B (Abbildung 3). Zwei Patienten (Patient H63, H83) aus der Kohorte B wurde 5-FU Monotherapie nach dem Protokoll der Kohorte A verabreicht. Insgesamt starteten 52 Patienten mit 5-FU und 66 Patienten mit mFOLFOX die adCTx.

Abbildung 3: Patientenkohorten und erfolgte Therapie

Eigene Darstellung; adCTx: postoperative additive Chemotherapie; OX: Oxaliplatin; 5-FU: 5-Fluorouracil; mFOLFOX: modifizierte CTx mit Folinsäure (FS), 5-FU und OX; **: bei einem Patienten wurden statt infusionalem 5-FU äquivalente Dosen an oralem 5-FU (Xeloda®) verabreicht; rot umrandet: Patienten mit schwerer Protokollverletzung (Tabelle A1, Anhang 6.1) oder *Common Toxicity Criteria*(CTC)-Grad 5 (Tabelle 22); blau umrandet: Therapiewechsler zwischen den Kohorten A und B

2.7 Chemotherapie – eingesetzte Substanzen

In den Patientenkohorten A, B und C wurden verschiedene CTx-Regime durchgeführt. Die jeweilige Dosis wurde Körperoberflächen (KOF) adaptiert ermittelt nach der Formel: $A = 0,007184 \text{ m}^2 \times (\text{h/cm})^{0,725} \times (\text{m/kg})^{0,425}$ (Du Bois und Du Bois 1989). Dabei wurde die KOF (A: xy mg/m²) aus der Körpergröße (h in cm) und dem Körpergewicht (m in kg) bestimmt. In Fällen mit einer KOF > 2 m² wurde eine maximale KOF von 2,1 m² zur CTx-Dosisberechnung festgelegt (sogenanntes „dose-capping“). Im Folgenden werden die CTx-Arzneistoffe in ihrer Struktur, Wirkung, Applikationsform und ihren Nebenwirkungen veranschaulicht (Abbildung 4).

Abbildung 4: Wirkmechanismen von 5-FU und Oxaliplatin (OX) bei KHK

Modifizierte Abbildung nach Very et al. (2018); schwarze Pfeile: Metabolisierungsweg; Strichlinien mit gelbem Kreis: Hemmung des chemischen Prozesses (OX-Weg) oder der Enzymfunktion; blaue Punkte: anaboler Metabolisierungsweg; fett gedruckt: Biomarker für CTx-Resistenz. 5-MTHF: 5-Methyltetrahydrofolat; Cl⁻: Chlor; DHF: Dihydrofolat; dTTP: Desoxythymidintriphosphat; dUTP: Desoxyuridintriphosphat; FdUDP: Fluordesoxyuridin-diphosphat; 5-FU: 5-Fluorouracil; FUDP: Fluoruridin-diphosphat; FUMP: Fluoruridinmonophosphat; FUR: Fluoruridin; MTHFR: Methylentetrahydrofolatreduktase; NDK: Nucleosid-diphosphatkinase; Pt (DACH) (Cl₂): Dichlor-DACH-Platin; Pt (DACH) (H₂O) 2: Diaquo-DACH-Platin; Pt (DACH) (H₂O) Cl: Monoaquo-DACH-Platin; RR: Ribonukleotidreduktase; UK: Uridinkinase; UMP-CMPK: Uridinmonophosphat/Cytidinmonophosphat-Kinase; UP: Uridinphosphorylase.

A: grüner Kreis mit 5-FU-Strukturformel; 5-FU-Metabolismus: 5-FU dringt über SLC-Transporter (Nucleoside Solute Carrier), wie SLC29A1, in die Tumorzelle. Es wird in die Hauptmetabolite Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP), Fluordesoxyuridintriphosphat (FdUTP) und Fluoruridintriphosphat (FUTP) umgewandelt. FdUMP verringert die Biosynthese von Pyrimidinnukleotiden durch Hemmung von Thymidylatsynthase (TS). Die TS katalysiert als Enzym die reduktive Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) zu Desoxythymidinmonophosphat (dTTP) unter Verwendung von 5,10-Methylentetrahydrofolat (5,10-MTHF). FdUMP hemmt die DNA-Synthese und -Reparatur mit der Folge eines DNA-Strangbruchs und einer Apoptose-Induktion. 5-FU kann auch in die DNA (über die FdUTP) oder RNA (über das FUTP) eingebaut werden mit einer nach-

folgenden DNA-Fragmentierung und Reduktion der Proteinbiosynthese. Die Folinsäure (FS) erhöht den intrazellulären Gehalt an 5,10-MTHF und steigert so auch die Toxizität von 5-FU. DPD (Dihydropyrimidinehydrogenase) wandelt 5-FU zu inaktivem Dihydrofluoruracil (DHFU) um. 5-FU-Metabolite werden durch ABC-Transporter, wie ABCC11, aus der Zelle geschleust. Intrazelluläre TS- und OPRT-Überexpressionen sind wichtige molekulare Marker für eine 5-FU-Resistenz.

B: roter Kreis OX-Strukturformel); Oxaliplatin-Metabolismus: OX, wird von organischen Kationen (OCT1/2) und Kupfer (CTR1/2) in die Zelle transportiert. ATPase (ATP7A/B)-Transporter vom P-Typ und ABC-Transporter fördern ihren Ausstrom. Durch Hydrolyse erfolgt die Umwandlung von OX in die aktiven Metaboliten: Monoaquo-1,2-diaminocyclohexan (DACH)-Platin, Diaquo-DACH-Platin mit der Folge einer Alkylierung der DNA (G-/G- oder G-/A-Intra-Strang-Vernetzungen), einer Blockade der DNA-Replikation-/Transkription und der Einleitung der Apoptose. (CC BY 3.0)

2.7.1 5-Fluorouracil (5-FU)

5-Fluorouracil (5-FU, Firma: Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH, Hamburg, Deutschland; Arzneimittelfachinformation im Anhang 6.7) hat die Strukturformel $C_4H_3FN_2O_2$ (Longley et al. 2003) und die molare Masse von 130,08 g/mol. 5-FU ist ein Pyrimidinantagonist und gehört zur Gruppe der Antimetabolite (Heidelberger et al. 1957).

Abbildung 5: 5-FU-Strukturformel

Bereits vor über 40 Jahren wurde die Synthese von 5-FU aus der Biotransformation von Fluoracetat (Salz der Fluoressigsäure) zu Fluorcitrat als heterocyclische organische Verbindung beschrieben (Heidelberger 1975; Elliort und Birch 1972). Diese Verbindung, bestehend aus einem Pyrimidingrundgerüst mit zwei Carbonylgruppen und Fluor, bildet ein Derivat von großer Strukturähnlichkeit mit der Nukleinbase Uracil. Wird dieses Derivat als funktionsloser Antimetabolit während der DNA-/RNA-Replikation anstelle der Pyrimidinbasen Cytosin und Thymidin (DNA-Nukleotide) bzw. Uracil (RNA-Nukleotid) eingebaut, so kommt es zu einer Hemmung der Zellteilung (Abbildung 4). Letztlich ist 5-FU ein *Prodrug*, d. h. 5-FU wird erst intrazellulär in aktive Nukleotide, wie z. B. das Fluorouridin-Monophosphat(5-FUMP), umgewandelt. Dieses Nukleotid wird entweder über eine

Kinase in Fluorouridin-Monophosphat (5-FUTP) oder über eine Reduktase in 5-Fluorodesoxyuridin-Monophosphat (5-FdUMP) und weiter in Fluorodesoxyuridin-Triphosphat (5-FdUTP) metabolisiert. 5-FU wird als „falscher“ Metabolit (5-FdUMP) in die DNA-/RNA-Replikation eingebaut (Pizzorno et al. 1997) und führt zur Hemmung der zelleigenen Thymidilatsynthase (TS). Diese bewirkt die Umwandlung von Uridin in Thymin (Walther et al. 2009; Locker et al. 2006). Zudem ist die TS essentiell für die DNA-Synthese und das Zellwachstum. Somit wirkt 5-FdUMP in der Interphase des Zellzyklus und hemmt neben der DNA-/RNA-Synthese und -Reparatur auch den für die Zellen lebensnotwendigen Exosom-Komplex (Fang et al. 2004). Es kommt zu Einzelstrangbrüchen in der DNA, einem Stopp der Proteinbiosynthese (Liao et al. 2005; Lönn und Lönn 1984; Mandel 1981) und zum Zelltod durch Apoptose-Induktion (Abbildung 4).

Die enzymatische Elimination von 5-FU findet vorwiegend in der Leber statt und nur 20 % des intravenös applizierten 5-FU werden unverändert renal ausgeschieden (Mutschler et al. 2008; Mutschler 2001; Pinedo und Peters 1988). Die Metabolisierung von 5-FU (normale Halbwertszeit: 10-15 min) kann aber durch Genpolymorphismen in den abbauenden Enzymen (z. B. der Dihydropyrimidindehydrogenase und der TS) erheblich verlängert sein (pathologische Halbwertszeit: 159 min) (Saif et al. 2009).

Die kumulative Anflutung von intrazellulärem 5-FU führt zu einer stärkeren zytostatischen Wirkung sowie erhöhten Nebenwirkungen. Mit dem 5-FU induzierten Absterben von Epithelzellen kann es zu starken Entzündungsreaktionen an Schleimhäuten und zur Knochenmarkdepression kommen. Zudem zeigen 1,6 % aller Patienten unter 5-FU-Therapie eine *Angina Pectoris*-Symptomatik oder entwickeln eine Myokardischämie. Bei Patienten mit vorbekannten Herzerkrankungen beträgt der Anteil an schweren Koronargefäßspasmen und Vaskulitiden sogar 4,5 % (Sara et al. 2018; Scheffold et al. 2005; Labianca et al. 1982).

2.7.1.1 DPD-Exon 14 Skipping Mutationstest

Eine zentrale Rolle im 5-FU-Stoffwechsel spielt die auf Chromosom 1p22 lokalisierte Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (Abbildung 4 und A1). Dieses Enzym verstoffwechselt > 80 % des applizierten 5-FU, wobei die DPD-Aktivität intra- und interindividuell stark schwanken kann (Adjei et al. 2002). Eine Exon-14-Skipping-Punktmutation der DPD verursacht ein inaktives Enzym. In der Folge kann in therapeutischer Dosis verabreichtes 5-FU von DPD-Mutationsträgern nur schlecht abgebaut werden. Die kumulative Anflutung von 5-FU wirkt stark toxisch und kann zu schweren bis lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen, wie z. B. zur febrilen Neutropenie, zu progredient ulzerierenden Mukositiden, zur kardialen Dekompensation infolge rezidivierender Koronarspasmen und zu schweren neurologischen sowie gastrointestinalen Begleiterscheinungen (Capitain et al. 2008; Locker et al. 2006; Wei et al. 1996). Etwa 40 % der heterozygoten Merkmalsträger einer Exon-14-Skipping-Mutation erleiden Toxizitäten mit *Common Toxicity Criteria*(CTC)-Grad 4 (van Kuilenburg 2004).

In Europa ist bei 5 % der Bevölkerung ein partielles und in 0,2 % ein komplettes DPD-Defizit bekannt (Saif et al. 2009; Walther et al. 2009). Es wurden bisher > 30 autosomal vererbare DPD-Genpolymorphismen identifiziert, die für eine reduzierte DPD-Aktivität verantwortlich gemacht werden können (Saif et al. 2009). Durch den Einsatz eines DPD-Exon-14-Skipping-Mutationstests können > 35 % aller 5-FU-induzierbaren, schweren Toxizitätsfälle vorhergesagt werden. Wird der Nachweis einer heterozygoten Mutationsträgerschaft geführt, so kann dem Patienten nach Überprüfung der Indikationsstellung zur 5-FU-haltigen CTx nur eine strengstens überwachte 5-FU-Dosisermittlung empfohlen werden. Nach der 5-FU Einzeltstdosis kann der Patient durch Messungen des Dihydrouracil/Uracil-Verhältnisses und der 5-FU Plasmaclearance als tatsächlicher Risikopatient identifiziert werden (Gamelin et al. 2007). Bei 17 % der Patienten mit phänotypisch reduzierter DPD-Aktivität kann eine molekulargenetische Ursache nachgewiesen werden (Gamelin et al. 2007). Eine Kontraindikation zur CTx mit 5-FU CTx besteht immer bei komplett homozygotem DPD-Mutationsstatus, der in < 0,1 % der Bevölkerung vorliegt (Boisdron-Celle et al. 2007).

Bei allen Patienten der vorliegenden Dissertation waren prätherapeutisch DPD-Exon-14-Skipping-Mutationsteste zum Ausschluss eines homozygoten DPD-Mutationsstatus erfolgt. Zur Durchführung eines Tests waren den Patienten 4 ml EDTA-Vollblut abgenommen worden (Raida et al. 2001; van Kuilenburg et al. 2000; 1999).

2.7.1.2 Applikationsformen und Nebenwirkungen von 5-FU

5-FU kann als kontinuierliche Gabe (über 46-48 h) über ein subkutan implantiertes, zentralvenöses Port-Kathetersystem in einer Dosierung von 2400 mg/m² KOF verabreicht werden. Vor der 5-FU-Gabe erhalten die Patienten üblicherweise eine FS-Infusion zur Hemmung der intrazellulären TS und der intrazellulären Thymidinsynthese. Aufgrund des nachfolgend verzögerten 5-FU Metabolismus bewirkt die FS-Applikation aus therapeutischer Sicht deutlich höhere 5-FU Dosen ohne relevante Steigerung der Nebenwirkungen. Mit einer ambulant durchführbaren 5-FU-Dauerinfusion nach vorausgegangener FS-Gabe können bei Patienten mit mKRK Remissionsraten > 30 % erreicht werden (Gramont et al. 1997; Lokich et al. 1989). Die Pharmakokinetik von 5-FU wird durch das Alter, das Geschlecht, die Organfunktionen, zahlreiche Medikamenten-Interaktionen und vom Genotypus der Patienten beeinflusst (Kaldate et al. 2012; Extermann et al. 2004; Milano et al. 1992). Die toxischen Auswirkungen von 5-FU zeigen sich als Mukositis, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und Alopezie. Zudem kann 5-FU eine passagere Knochenmarkdepression mit Suppression der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese auslösen. Besonders gefürchtet sind aber die 5-FU-getriggerten Koronargefäßspasmen, die von einer initialen *Angina Pectoris*-Symptomatik bis zum fulminanten Myokardinfarkt führen können (Scheffold et al. 2005). Diese kardiale Problematik kann auch unter oraler 5-FU-Medikation mit Capecitabin (Xeloda®) auftreten (Frickhofen et al. 2002). Im Gegensatz zu den im EKG ablesbaren regionalen linksventrikulären Kontraktilitätsstörungen sind komplexe Herzrhythmusstörungen unter 5-FU viel seltener zu beobachten (Patel et al. 1987). Die kardialen Symptome treten in den ersten Stunden unter 5-FU Gabe auf. Für Patienten mit einer

vorbekannten koronaren Herzerkrankung ist das Risiko für klinisch manifeste bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen um das 7-fache unter 5-FU Exposition erhöht (Meyer et al. 1997).

Unter der fortgesetzten Applikation hoher Dosen an 5-FU oder Capecitabin ist mit Epitheliolysen an den Akren zu rechnen. Dieses sogenannte Hand-Fuß-Syndrom zeigt sich durch erythematöse Hautveränderungen in den Handinnenflächen und an den Fußsohlen (Salzberg und Herrmann 2000). Wesentlich seltener treten unter 5-FU Schädigungen der Gliazellen auf (Han et al. 2008), die sich klinisch als zerebelläres Syndrom mit Ataxie, Dysarthrie und Dysmetrie äußern. Verantwortlich für die kardio- und neurotoxischen Schädigungen unter 5-FU-haltiger CTx (Upshaw et al. 2019; Sara et al. 2018; Polk et al. 2014; 2013; Scheffold et al. 2005; Yamashita et al. 2004; Arellano et al. 1998; Koenig und Patel 1970a; 1970b) ist der Metabolit Fluoracetat (Heidelberger 1975). Die klinische Konsequenz beim Auftreten einer 5-FU-Toxizität ist die sofortige Dosisreduktion bzw. der vorzeitige Abbruch der CTx. Zur Vermeidung höhergradiger Toxizitäten, deren Auswirkungen die Therapie-Compliance der Patienten negativ beeinflussen könnten, ist ein 5-FU-*Drug-Monitoring* geeignet. Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe TP5 der KFO-179-2 zeigten, dass 5-FU Spiegelmessungen im Blutserum (5-FU-AUC-Spiegelmessungen) mit Hilfe des Nanopartikelimmunoassays 5-Fluorouracil (My5-FU™) Assay (CE-zertifiziertes Verfahren der Firma Saladax Biomedical, Bethlehem, PA, USA) reproduzierbar gewesen sind (Quack 2015; Quack et al. 2013). Die Bestimmung der individuellen 5-FU-Metabolisierung war unabhängig vom Geschlecht der Patienten, vom Alter und einem DPD-Defizit. Interessanterweise traten höhergradige Toxizitäten beim Erreichen von 5-FU-AUC-Spiegeln im therapeutischen Zielbereich auf ($p = 0,0118$). Bei Frauen konnten deutlich höhere AUC-Spiegel erzielt ($p = 0,00235$) werden, allerdings ging ein besseres Tumoranprechen auch mit einer höheren, passageren Hämatotoxizität einher (Quack 2015).

2.7.2 Folinsäure

Folinsäure (FS, *folinic acid* oder auch FA, *folinic acetate*; Firma: Pfizer Pharma PEE GmbH, Berlin, Deutschland; aktuelle Arzneimittelfachinformation, Anhang 6.7) wird auch als Citrovorum-Faktor (CF) oder Leukovorin (LV), kurz CHO-FH4, bezeichnet.

Abbildung 6: Strukturformel der Folinsäure

Sie hat die Strukturformel $C_{20}H_{23}N_7O_7$ und eine molare Masse von 473,44 g/mol. FS ist das 5-Formylderivat der Tetrahydrofolsäure und stellt die aktive Form der Folsäure dar. Sie ist an zahlreichen intrazellulären Stoffwechselprozessen (z. B. Nukleotidsynthese, Aminosäurestoffwechsel) beteiligt. In der Tumorthherapie KHK wird FS häufig mit 5-FU eingesetzt, um synergistisch die zytostatische Wirkung von 5-FU auf Tumorzellen zu erhöhen. Dabei erfolgen Dosierungen der FS mit 20-500 mg/m² KOF (Abbildung 2) in Abhängigkeit vom jeweiligen CTx-Regime. Durch Bindung von FS an die 5-FU-metabolisierende TS wird die intrazelluläre Thymidilat-Konzentration reduziert und nachfolgend die zytostatische Wirkung von 5-FU verstärkt. Zudem kann die sequentielle i.v. Applikation von FS zur 5-FU-haltigen CTx zytotoxische Nebenwirkungen von Arzneistoffen aus der Gruppe der Folsäure-Antagonisten reduzieren. Weiterhin können mit einer niedrig dosierten FS-Gabe Folsäure-Mangelzustände ausgeglichen werden. Derzeit existieren vier Isomere der Folinsäure, die zwei Stereozentren haben: das Calciumfolinat (Calcium-Salz), das Calciumfolinat-Pentahydrat, das Natriumfolinat (Dinatriumsalz) sowie die Levofolinsäure als rein biologisch aktives L-Isomer.

Diese vier Isomere werden als Fertigarzneimittel eingesetzt (PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149436>; abgerufen am 12.01.2020).

2.7.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin (OX; Eloxatin®, Firma: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH – Industriepark Höchst in Frankfurt am Main, aktuelle Arzneimittelfachinformation, Anhang 6.7) hat die Strukturformel C₈-H₁₄-N₂-O₄-Pt (Aktories et al. 2010) und eine molare Masse von 397,28 g/mol.

Abbildung 7: Strukturformel Oxaliplatin

Oxaliplatin ist ein Platinanalogon der dritten Generation (Kidani et al. 1978a; 1978b). Gegenüber dem stark nephro- und ototoxischen Cisplatin wurden bei OX die Chloridionen durch Sauerstoffionen und Amino-Liganden (NH₂ statt NH₃) ersetzt. Dies führte in Tumorgeweben zu einer veränderten parenchymatösen und intrazellulären Verteilung. Durch den neutralen 1,2-Diaminocyclohexyl-Liganden (**DACH**-Ligand) ist für OX eine Kreuzresistenz gegenüber Cisplatin ausgeblieben. Zudem ist ein Platin-Ion als aktiver Metabolit mit dem **DACH**-Liganden und dem Oxalation gebunden. Dieser Komplex ist das Enantiomer *cis*-[oxalato (*trans*-L-1,2-Diaminocyclohexan)]platin (Bruck et al. 1984).

2.7.3.1 Wirkmechanismen Oxaliplatin

Die zytotoxische Wirkung von OX beruht auf der Biotransformation von Platin-DNA-Addukten. Diese Aquakomplexe reagieren aufgrund einer hohen Nukleophilie des Imidazolrings mit den Nukleotiden der DNA (Di Francesco et al. 2002; Graham et al. 2000; Luo et al. 1999; Chaney et al. 1995). Die Bindung der Basen an die DNA führt zur Bildung von Di-Platin-DNA-Addukten. In der Folge werden die H-Brückenbindungen zwischen den komplementären Basen abgeschwächt und die thermische Stabilität der DNA reduziert. Aufgrund ihrer bifunktionellen Struktur können die Mono- und Diaquakomplexe zwei Nukleotide auf einem DNA-Strang (Intrastrangverbindungen), zwei DNA-Strängen (Interstrangverbindungen) miteinander

der und die DNA mit Proteinen (Interstrang-Crosslinks) vernetzen (Mani et al. 2002, Raymond et al. 2002). Diese DACH-Liganden (1,2-Diaminocyclohexyl-Ligand) hindern aufgrund ihrer Konformationsänderungen Zellen daran, Platin-Addukte zu tolerieren. In der Folge werden die DNA-Transkription-/Replikation und die Proteinbiosynthese gestört. DNA-Polymerasen können sich nicht mehr ausreichend an die DNA anlagern und es kommt zu DNA-Strangbrüchen. Diese führen zur Unterbrechung des Zellzyklus und zur schnelleren, verstärkten Einleitung der Apoptose gegenüber Cis-Diamino-Platin-Addukten (Raymond et al. 1998; Saris et al. 1996; NGTATG 1992) (Abbildungen 4, 8, 10 und 11).

Außerdem zeigt OX im Vergleich zu Cis-/Carboplatin keine Interaktion mit dem zellulären DNA-*Mismatch-Repair*-System (MMR-System). Gerade bei KRK-Patienten können Störungen im MMR-System zu Resistenzentwicklungen gegenüber Cis-/Carboplatinhaltigen CTx-Regimen führen. Demgegenüber bleibt OX auch bei Störungen des MMR-Systems tumortoxisch wirksam (Di Francesco et al. 2002; Scheeff et al. 1999).

Abbildung 8: Oxaliplatin-Addukte und OX-bedingte DNA-Konformationsänderung

Grün: Kohlenstoff; blau: Stickstoff; rot: Sauerstoff; weiß: Wasserstoff; magenta: Phosphor; grau: Platin; orange (*): Amine bzw. Amin-Stickstoffe; gelb-grün: Cyclohexanring an Oxaliplatin (OX); bei der Konformationsänderung entwindet sich die DNA um ca. 80 % und knickt um 20-40 % in Richtung der „großen Furche“ ab; stärkere DNA-Furche durch den Diaminocyclohexanring (siehe Pfeile). Modifizierte Abbildung nach Scheeff et al. 1999, die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von ASPET.

In Deutschland ist OX seit 1999 in der Therapie des mKRK zugelassen. Seit 2004 ist es auch für die postoperative adjuvante Behandlung (pUICC-III Stadien) auf-

grund der Resultate der MOSAIC-Studie (André et al. 2004) zugelassen. In dieser Studie konnte durch die Hinzunahme von OX zur üblichen Standardbehandlung mit 5-FU das 3-Jahre DFS und das 6-Jahre OS verbessert werden. In weiteren klinischen Studien wurde die synergistische Wirkung von OX, wie z. B. im FOLFOX-4 Regime (OX: 85 mg/m² KOF d 1 i.v.; 5-FU c.i.v. über 46-48 h, WH d 14, 12 Gaben), mit 5-FU und FS bestätigt (Schmoll et al. 2015; Graeven et al. 2004). Seit 2005 ist OX bei Erwachsenen sowohl in der Erstlinientherapie von KRK im Stadium pUICC-III als auch in der Zweitlinientherapie von mKRK zugelassen.

Eine Kombination der CTx mit moAk gegen zelluläre EGF- und VEGF-Rezeptorstrukturen, wie z. B. mit Panitumumab (Vectibix®), Cetuximab (Erbix®), Bevacizumab (Avastin®) oder Afibercept (Zaltrap®), kann die Überlebensrate von Patienten mit mKRK deutlich verbessern (Hofheinz et al. 2018a). So erhöhten sich die Remissionsraten bei *KRAS*-Wildtyp-Patienten mit einem linksseitigen Kolonkarzinom unter FOLFOX, FOLFIRI oder 5-FU + FS in Kombination mit Cetuximab auf 55-65 % gegenüber 8 % unter alleiniger Cetuximab-Gabe. Ähnliches zeigte sich für Panitumumab, das als Monotherapie nur eine 10 %-ige Remissionsrate nach Versagen einer CTx mit FOLFOX +/- Bevacizumab erbrachte. In Kombination mit dem FOLFIRI-Regime konnten allerdings Remissionsraten von 35 % erreicht werden. In der Zweitlinientherapie steigerten auch die Kombinationen von Bevacizumab mit FOLFOX- oder FOLFIRI-Regimen die Remissionsraten um 50 %, das PFS von 4,7 auf 6,9 Monate (HR: 0,758; $p < 0,001$) und das OS um 1,4 Monate (Median; HR: 0,817; $p = 0,0032$) (Stellungnahme der DGHO 2013). In der ACROBAT Phase-II Studie ergab die Kombination von FOLFOX-4 mit Cetuximab ein PFS von 12,3 Monaten (im Median, Díaz-Rubio et al. 2005) und in der CRYSTAL-Phase-I/II-Studie (Folprecht et al. 2006) ein OS von ≤ 33 Monaten. Somit war das bis dahin bekannte 20-monatige OS von mKRK-Patienten unter einer alleinigen FOLFOX- oder FOLFIRI-CTx durch deren Kombination mit moAk deutlich verbessert worden (Reich 2006; Köhne et al. 2005; Tournigand et al. 2004; Folprecht et al. 2004; Goldberg et al. 2004; Simmonds 2000). Zudem können derartig intensivierte CTx-Regime auch ambulant, appliziert (Abbildung 9) und eine Hospitalisierung der Patienten vermieden werden.

Abbildung 9: Applikation der additiven CTx via Port-System ambulant auf der IKO des G-CCC der UMG

Die additive CTx (*) wird den Patienten über ein links präpectoral implantiertes, zentralvenöses Portsystem (**) und eine Baxter®-Pumpe (***) infusional auf der IKO des G-CCC der UMG appliziert. Die Veröffentlichung des Fotos erfolgte mit schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten vom 20.05.2019

2.7.3.2 Nebenwirkungen von Oxaliplatin

Klinisch relevante, d. h. behandlungsbedürftige CTC Grade 3/4 Nebenwirkungen sind bei > 10 % der Patienten unter FOLFOX-CTx zu erwarten. Sie umfassen Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Mukositiden/Stomatitiden, myelosuppressive Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombopenie, Neutropenien der CTC-Grade 3/4) und periphere sensorische Polyneuropathien (PNP). Die Hälfte aller mit OX behandelten Patienten entwickelt eine PNP Grad 1 (Monga und O'Connell 2006). Diese Neurotoxizität unter FOLFOX kann mit Kalzium- und Magnesium-Infusionen gemildert werden (Gamelin et al. 2004). Die Verabreichung von Gabapentin (Antiepileptikum, auch wirksam gegen Neuralgien/Neuropathien) hat bei der OX-assoziierten PNP keinen Stellenwert (Wong et al. 2005). Zudem können unter OX vermehrt Phlebitiden, tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien (LE) auftreten (1 von 10 behandelten Patienten). Bei 1 von 10.000 Patienten kommt es zu Gefäßerkrankungen der Leber. Die Häufigkeit einer allergischen Vaskulitis, einer *Angina Pectoris*, von Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung im EKG) oder eines Myokardinfarkts (z. B. linksventrikulärer Myokardinfarkt durch Koronarspas-

men ausgelöst; Maurer et al. 1996) ist nicht sicher bekannt (Gebrauchsinformation des Herstellers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019 (Anhang 6.7); Schlitt et al. 2014).

Ein seltenes Ereignis stellt die OX-assoziierte leukozytoklastische Vaskulitis dar, die bisher nur in zwei Fällen beschrieben worden ist (Quack et al. 2013). Diese multifaktorielle, inflammatorische Erkrankung der dermalen postkapillären Venolen ist gekennzeichnet durch eine Mitbeteiligung innerer Organe, insbesondere der Nieren, des zentralen Nervensystems und/oder der Augen verbunden mit Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Arthralgie und Fieber. Es sind sehr schwere Krankheitsverläufe mit akuten Glomerulonephritiden und Nierenversagen beschrieben worden, trotz des Einsatzes einer hochdosierten Corticoid-Medikation. Treten unter OX-Therapie klinische Zeichen einer Vaskulitis auf, so ist ein sofortiger Abbruch der CTx vorzunehmen. Zumindest die OX-Gabe darf nicht weitergeführt werden (Abbildungen 10 und 11; Fallbeispiel).

Abbildung 10: Leukozytoklastische Vaskulitis als CTx-Nebenwirkung

Leukozytoklastische Vaskulitis mit sichtbaren Hautläsionen 2 Tage nach OX-Applikation (FOLFOX-CTx) bei einer Patientin mit KRK. Histologie: Entzündung/Ödem mit lymphozytären Infiltraten und Ablagerungen von Zellkerntrümmern und Fibrin, Schwellung der Endothelzellen in dermalen Venolen. Klinische Symptome: Purpura an den Zehen (Abbildung 10A) und Unterschenkeln (Abbildung 10B) (Quack et al. 2013) (CC-BY-NC 3.0)

Abbildung 11: Leukozytoklastische Vaskulitis – Immunhistochemie/-fluoreszenz

Immunhistochemische Färbungen gegen Chloroacetatesterase (CAE) und direkte Immunfluoreszenz-Analyse gegen den Komplementfaktor C3 und IgA an Hautbiopsien aus den Vaskulitisläsionen. Die CAE-Färbung (a) und die IHC-Färbung gegen CD15 (b) zeigen eine Anhäufung von Granulozyten um kleinste Gefäße. Die Immunfluoreszenz weist den Komplementfaktor C3 (c) und IgA-Ablagerungen (d) in kleinsten Gefäßstrukturen der papillären Dermis nach Quack et al. (2013). (CC-BY-NC 3.0)

2.8 RT-/CTx-Dosisdichte sowie auftretende Nebenwirkungen

Während der perioperativen MMT aufgetretene Nebenwirkungen wurden nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* Version 4.03 (gültig seit dem 14.06.2010) des *U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI 2010))*, bewertet und dokumentiert. Jede unter der perioperativen MMT notwendige Dosisreduktion wurde in papierbasierten CRFs erfasst und zentral supervidiert.

2.9 Statistische Daten-Auswertung

Die Datenanalyse wurde in Kooperation mit Dr. rer. nat. Andreas Leha, Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen, durchgeführt.

2.9.1 Patienten und auswertbare Datendokumentation

Die untersuchten Patientenkohorten zeigten eine ausgewogene Altersverteilung (Abbildung 12). Allein in Kohorte C fällt der geringere Anteil der > 69-Jährigen im Vergleich zu den Kohorten A und B auf.

Abbildung 12: Altersverteilung der Studienpopulation

Grün: Kohorte A (n = 64); blau: Kohorte B (n = 63); orange: Kohorte C (n = 50); durch die farbigen Punkte sind Ausreißerwerte markiert (Kohorte A: Patient H23, 35 Jahre; Kohorte C: Patient H110, 20 Jahre). *SD: Standardabweichung; **95%-CI: 95%-Konfidenzintervall

2.9.2 Definition von Überlebensparametern

Die Überlebensparameter wurden nach internationalen Empfehlungen definiert (Tabellen 9 und 10).

Parameter	Definition
DFS (<i>disease-free survival</i>)	Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, einer FM, von sekundären Primärkarzinomen (Karzinome des Kolons oder anderer Entitäten) oder des Todes (jeder Ursache); zensiert wurde ein Kontaktverlust zum Patienten.
RFS (<i>relapse-free survival</i>)	Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Nachweis eines LR, einer FM, des Todes (jeder Ursache); zensiert wurde ein Kontaktverlust. Ignoriert wurden kolorektale Zweitkarzinome und neu aufgetretene Karzinome anderer Entität.
CSS (<i>cancer-specific survival</i>)	Zeitraum zwischen der Rektumresektion und dem Zeitpunkt des Rektumkarzinom-bedingten Todes; dabei wurden beobachtete Ereignisse, wie der Tod aufgrund anderer Ursachen, zensiert und ignoriert. Verstarben Patienten unter einem progredienten Tumorleiden (progrediente 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 nach interventionellen und/oder chirurgischen Interventionen bei stabiler Tumorerkrankung, d. h. bei FM ohne eindeutigen Progress, so wurden diese Ereignisse als nicht durch das Rektumkarzinom verursacht bewertet.
OS (<i>overall survival</i>)	Zeitraum zwischen der Rektumresektion bis zum Auftreten eines Ereignisses oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt; ignoriert wurden LR, FM, Zweitkarzinome im Kolon und primäre Zweitkarzinome anderer Entität. Als Ereignis gewertet wurden der Tod verursacht durch das Rektumkarzinom, der Tod aufgrund einer anderen Ursache, der nicht krebsbedingte sowie der therapiebedingte Tod. Zensiert wurde der Kontaktabbruch zum Patienten.

Tabelle 9: Überlebensparameter nach Konsensusvereinbarungen

Tabelle modifiziert nach Bonnetain et al. 2017; Birgisson et al. 2011; Punt et al. 2007.

Ereignis:	DFS	RFS	CSS	OS
Lokalrezidiv	E	E	I	I
Fernmetastasen	E	E	I	I
Zweitkarzinom, KRK	E	I	I	I
Zweitkarzinom anderer Entität	E	I	I	I
Tod durch Rektumkarzinom	E	E	E	E
Tod durch Karzinom anderer Entität	E	E	C	E
Tod, nicht Karzinom verursacht	E	E	C	E
Therapie-assoziiertes Tod	E	E	C	E
Kontaktverlust (in der Nachsorge)	C	C	C	C

Tabelle 10: Überlebensparameter – Ereignisse und Endpunkte

E: Ereignis (*event*); C: zensiertes Ereignis (*censored event*); I: ignoriertes Ereignis (*ignored event*); Kontaktverlust: Kontaktabbruch zum Patienten (*loss to follow-up*); eine weitere Datenerhebung in dem geplanten Nachsorge-Zeitraum war nicht möglich. Somit wurde der letzte Beobachtungszeitpunkt dokumentiert und bewertet (Birgisson et al. 2011; Punt et al. 2007).

In die präsentierten Überlebenszeitanalysen gingen allein Patienten mit einem vom Pathologen bestätigten R0-/R1-Status nach TME ein. Dabei wurden immer die lokoregionäre und systemische Malignomsituation berücksichtigt. Einzelfälle, bei denen nach erfolgter Rektumresektion mit lokalem R0-Status aufgrund von synchronen Lebermetastasen *in vivo* ein tatsächlicher R2a-Status vorlag und bei denen später innerhalb von vier Monaten nach der Rektumresektion eine komplette Metastasenresektion durchgeführt werden konnte, wurden in den Überlebenszeitanalysen berücksichtigt und gekennzeichnet (Tabelle A6).

Insgesamt wurden 177 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen (Tabelle 11). Alle Patienten hatten die geplante präoperative CRT +/- mFOLFOX-CTx erhalten. Nach der präoperativen MMT und einem *Re-Staging* war bei allen Patienten eine qualitätskontrollierte TME erfolgt. Postoperativ war eine adCTx für die Patienten der Kohorte A (5-FU) und Kohorte B (FS + 5-FU + OX) gegenüber der alleinigen Beobachtung in Kohorte C vorgesehen. Zehn Patienten standen für die adCTx nicht zur Verfügung (Tabelle A1). Bei den verbliebenen 167 (94,4 %) Studienteilnehmern wurde bei 11 Patienten ein Wechsel der ursprünglich geplanten adCTx durchgeführt (9x von Kohorte A nach B; 2x von Kohorte B nach A). Letztlich wurden 52 Patienten mit 5-FU adCTx und 66 Patienten mit mFOLFOX adCTx weiter behandelt. Ein Patient (0,9 %), der nach dem CTx-Protokoll der Kohorte B

behandelt worden war, verstarb vor Beginn der Nachsorgephase (Tabelle A4, Patient H161).

	Gesamt	Kohorte A 5-FU	Kohorte B 5-FU + OX	Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX
	n	n	n	n
Σ Patienten nach <i>Intention-to-treat</i> (ITT)	177	64	63	50
Auswertbarkeit bzgl.				
Basisdaten	177	64	63	50
<i>Staging</i>				
Präoperative CRT				
Präoperative CTx mit 3x mFOLFOX* nach CRT	50	0	0	50
NWK, Toxizitäten	177	64	63	50
Operationen				
Postoperative Komplikationen				
Pathologie				
Postoperative adCTx (ITT)	118	59	59	0
Postoperative adCTx (<i>as-treated</i>)	118	52	66	0
NWK, Toxizitäten				
Therapieabschluss	167	52	66	49
Nachsorge	166	52	65	49

Tabelle 11: Patientenkohorten und auswertbare CRF-Dokumentation

ITT (*intention-to-treat*): Zuordnung der Patienten zu den Kohorten A bis C vor Therapiebeginn; CRT: Chemoradiotherapie; CTx: Chemotherapie; adCTx (*intention-to-treat*): geplante postoperative adCTx nach der initialen Zuteilung in Kohorte A (n = 59) und B (n = 59); adCTx (*as-treated*): Patienten (n = 118), die mindestens einen Zyklus adCTx erhalten hatten und nach dem CTx-Regime der Kohorte A (n = 52) oder B (n = 66) behandelt wurden (inklusive der Therapiewechsler); *mFOLFOX: drei Gaben der modifizierten FOLFOX-CTx

2.9.3 Testverfahren und multiparametrische Überlebensmodelle

Insgesamt 167 Patienten (94,4 %) der ursprünglichen Studienpopulation erfüllten die Einschlusskriterien für Überlebenszeitanalysen. Diese wurden nach *Intention-to-treat*- und *As-treated*-Kriterien bei jenen Patienten durchgeführt, die entweder die Rektumresektion und die adCTx begonnen hatten oder die den ersten Nachsorgetermin nach Therapieabschluss wahrnehmen konnten. Details werden in den jeweiligen Abbildungslegenden angegeben.

Gruppenvergleiche in den klinischen und pathologischen Variablen wurden mit dem logrank-Test (Mantel-Cox) und Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Mit allen betrachteten Variablen wurde nach manueller Auswahl ein multiparametrisches Cox-Regressions-Überlebenszeitmodell für CSS entwickelt. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen mit der Patienten- und der Ereignisanzahl, der Hazard Ratio (HR, bei multivariater Analyse), dem 95%-Konfidenzintervall (CI) und den jeweiligen p-Werten angegeben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten werden anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven (K-M-Kurven) veranschaulicht.

Eine Korrelation zwischen klinisch-pathologischen Parametern (z. B. GR) und Überlebenszeiten (z. B. DFS) wurde mit Hilfe des Cox-Regression-Modells geprüft. Das mediane Überleben wurde mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 % angegeben. Sank der Anteil an Überlebenden im Nachbeobachtungszeitraum nicht unter 50 %, so erfolgte die Angabe als NR (*not reached*). Zudem werden die Überlebensparameter als beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (restriktiver Mittelwert (rMW); auch *restricted mean of survival time (RMST)*) gezeigt (A'Hern 2016; Buyse et al. 2016; Trinquart et al. 2016; Royston und Parmar 2013; Tang et al. 2007; Prentice 1989).

Die uni- und multivariaten Analysen zur Ermittlung eines prognostischen Einflusses klinischer Parameter erfolgten mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Cox 1972). Alle Ergebnisse wurden mit IBM® SPSS Statistics® Version 26 (IBM Corp. Armonk New York, US) und der Statistischen Programmierungsumgebung R (The R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; Version 3.4.2 verfügbar über: <http://www.r-project.org>) unter Verwendung des "*survival*"-Pakets berechnet. Alle Tests erfolgten auf einem Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$.

3 Ergebnisse

Die perioperative Multimodaltherapie wurde bei 55 (31,1 %) Frauen und 122 (68,9 %) Männern mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der klinischen Stadien cUICC-II (n = 7; 4,0 %), cUICC-III (n = 161; 90,9 %) und cUICC-IV (n = 9; 5,1 %) untersucht. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Mittelwert: $62 \pm 10,7$ Jahre, Min.-Max.: 20-82 Jahre) und der WHO-ECOG-Performance-Status ≤ 2 . Die Patienten hatten entweder eine präoperative CRT mit 5-FU (Patientenkohorte A, n = 64) oder mit 5-FU + OX (Kohorte B; n = 63) erhalten (Abbildungen 2 und 3, Tabelle 12). Allein in der Patientenkohorte C (n = 50) folgten der präoperativen CRT mit 5-FU + OX nach einem Intervall von drei Wochen drei Applikationen einer präoperativen CTx mit mFOLFOX. Insgesamt waren 46,9 % (n = 83) der Karzinome im mittleren und 53,1 % (n = 94) im unteren Rektumdrittel lokalisiert (Tabelle 12). Das prätherapeutische *Staging* ergab in 96,6 % (n = 171) einen klinischen $\geq$ cT3-Status. Bei 24,9 % der Patienten wurde ein organüberschreitendes cT4-Rektumkarzinom vermutet. Eine CRM-Positivität wurde in 57,1 % (n = 101) und eine Metastasierung in intramesorektalen Lymphknoten in 89,8 % (n = 159) der Fälle diagnostiziert. Klinisch fortgeschrittene Tumorstadien $\geq$ cUICC-III lagen somit bei 96,1 % (n = 170) der Patienten vor, sodass für die Studienpopulation von einer ungünstigen Malignomsituation ausgegangen werden musste. Nach der präoperativen MMT zeigte sich im klinischen *Re-Staging* (yc) eine veränderte Verteilung in den UICC-Tumorstadien. Es wurden in 2,8 % (n = 5) der Patienten yUICC-0, in 12,4 % (n = 22) yUICC-I, in 27,7 % (n = 49) yUICC-II, in 56,5 % (n = 100) yUICC-III und in 0,6 % (n = 1) yUICC-IV Stadien diagnostiziert. Die auffällig hohe Anzahl an Patienten (n = 76) mit $<$ yUICC-III Stadien konnte bereits als Zeichen eines deutlichen Tumoransprechens auf die Behandlung gewertet werden. Neben der Anzahl an ycUICC-0/-I Stadien (n = 27) erhöhte sich auch die Anzahl der ycUICC-II Fälle von n = 7 auf n = 49.

3 Ergebnisse

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
Altersstruktur*								
Median	63		64		63		62	
Min.-Max.	20-82		35-82		35-81		20-74	
Patientenverteilung								
	n	%	n	%	n	%	n	%
Kohorte	177	100,0	64	36,2	63	35,6	50	28,2
Alter (Median)**								
≤ 63 Jahre	93	52,5	32	50,0	32	50,8	29	58,0
> 63 Jahre	84	47,5	32	50,0	31	49,2	21	42,0
Alter (Quartile)**								
≤ 54 Jahre	45	25,4	12	18,8	18	28,6	15	30,0
> 54 ≤ 63 Jahre	48	27,1	20	31,3	14	22,2	14	28,0
> 63 ≤ 69 Jahre	40	22,6	11	17,2	15	23,8	14	28,0
> 69 Jahre	44	24,9	21	32,8	16	25,4	7	14,0
Gender								
männlich	122	68,9	46	71,9	39	61,9	37	74,0
weiblich	55	31,1	18	28,1	24	38,1	13	26,0
Staging (klinisch, c)								
Tumorlokalisierung								
≤ 6 cm	94	53,1	34	53,1	35	55,6	25	50,0
> 6 cm - ≤ 12 cm	83	46,9	30	46,9	28	44,4	25	50,0
> 12 cm	-	-	-	-	-	-	-	-
Tumor (T)-Status								
cT2	6	3,4	3	4,7	3	4,8	-	-
cT3	127	71,8	45	70,3	45	71,4	37	74,0
cT4	44	24,9	16	25,0	15	23,8	13	26,0
Nodal (N)-Status								
cN0	18	10,2	10	15,6	7	11,1	1	2,0
cN1	121	68,4	54	84,4	56	88,9	11	22,0
cN2	38	21,5	-	-	-	-	38	76,0
UICC-Tumorstadien								
cUICC-0	-	-	-	-	-	-	-	-
cUICC-I	-	-	-	-	-	-	-	-
cUICC-II	7	4,0	5	7,8	1	1,6	1	2,0
cUICC-III	161	91,0	56	87,5	59	93,7	46	92,0
cUICC-IV***	9	5,1	3	4,7	3	4,8	3	6,0
cCRM***								
negativ (≥ 2 mm)	76	42,9	37	57,8	34	54,0	5	10,0
positiv (< 2 mm)	101	57,1	27	42,2	29	46,0	45	90,0
Präoperatives klinisches RE-Staging nach erfolgter Multimodaltherapie (yc)								
UICC-Tumorstadien								
ycUICC-0	5	2,8	1	1,6	3	4,8	1	2,0
ycUICC-I	22	12,4	8	12,5	8	12,7	6	12,0
ycUICC-II	49	27,7	16	25,0	16	25,4	17	34,0
ycUICC-III	100	56,5	39	60,9	36	57,1	25	50,0
ycUICC-IV***	1	0,6	-	-	-	-	1	2,0

Tabelle 12: Prätherapeutisches *Staging* und *Re-Staging*

FOLFOX: modifizierte (m) FOLFOX-CTx bestehend aus Folinsäure (FS), 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (OX); Kohorte A: präoperative CRT mit 5-FU; Kohorte B: präoperative CRT und 5-FU + OX; Kohorte C: präoperative CRT und 5-FU + OX sowie drei Applikationen mFOLFOX; * Median und Quartile für die Gesamtpopulation (n = 177); **cUICC-IV und ycUICC-IV Stadium: Patienten mit Fernmetastasen (FM); ***cCRM: zirkumferentieller Resektionsrand

3.1 Präoperative MMT – Dosisapplikation und Toxizität

Von den 177 Studienteilnehmern konnten drei (1,7 %) Patienten die geplante RT-Dosis nicht erhalten (Tabelle A2). Bei zwei dieser drei Patienten wurde die begleitende CTx aufgrund der Entscheidung des behandelnden Strahlentherapeuten unterbrochen. Im ersten Fall (Patient H170) wurde die OX-Dosis aufgrund von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (CTC-Grad 3) während der CRT im ersten Zyklus auf 50 % reduziert. Im zweiten CTx-Zyklus wurde OX bei zunehmender gastrointestinaler Schmerzsymptomatik ausgesetzt. Die adCTx konnte fristgerecht gestartet werden, jedoch wurde die OX-Dosis auf 50 % reduziert aufgrund einer prolongierten Strahlenenteritis (CTC-Grad 3) und einer PNP (CTC-Grad 2). Im zweiten Fall (H177) wurde ebenfalls aufgrund von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (CTC-Grad 3) die OX-Gabe im ersten Zyklus auf 50 % reduziert und der zweite Zyklus CTx ausgesetzt. Postoperativ konnte die adCTx mit vier Zyklen FOLFOX problemlos verabreicht werden. Es waren in der Kohorte A bei 1,6 % (n = 1, Patient H97), in der Kohorte B bei 12,7 % (n = 8, Tabelle A11.1) und in der Kohorte C bei 18,0 % (n = 9, Tabelle A3) der Patienten Dosisreduktionen vorgenommen worden. Gemessen an der Summe aller RT-Applikationen/CTx-Zyklen (n = 1.153) betrug die Rate an Dosisreduktionen lediglich 12,2 % (n = 141, Tabelle 23).

3.2 Operationsverfahren und TME-Qualität

Nach dem klinischen Re-*Staging* erfolgte innerhalb von zwei Wochen eine tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) mit TME bei 126 (71,2 %) Patienten. Bei 51 (28,8 %) Patienten wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) mit TME durchgeführt. Aufgrund sehr weit fortgeschrittener Karzinome im unteren Rektumdrittel war bei 19 Patienten (36,5 %) eine erweiterte, zylindrische APR (eAPR) notwendig. Dies betraf vor allem Patienten der Kohorte C. In dieser Kohorte betrug der APR-Anteil insgesamt 44 % infolge der Tumorlokalisation. Die perioperative Kontrolle zeigte in 79,7 % (n = 141) der Rektumresektate eine gute TME-Qualität. In 17,5 % (n = 31) wurde die TME-Qualität einschließlich des extraperitonealen und perinealen Weichgewebes als moderat und in 2,8 % (n = 5) als schlecht bewertet (Tabelle 13).

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Σ Patienten	177	100,0	64	100,0	63	100,0	50	100,0
OP-Verfahren mit TME								
TARR	126	71,2	46	71,9	52	82,5	28	56,0
APR	51	28,8	18	28,1	11	17,5	22	44,0
Resektatqualität I*								
gut	141	79,7	49	76,6	52	82,5	40	80,0
moderat	31	17,5	11	17,2	11	17,5	9	18,0
schlecht	5	2,8	4	6,3	-	-	1	2,0
Resektatqualität II**								
gut	139	78,5	45	70,3	49	77,8	45	90,0
moderat	32	18,1	15	23,4	13	20,6	4	8,0
schlecht	6	3,4	4	6,3	1	1,6	1	2,0

Tabelle 13: Operationsverfahren und Beurteilung der TME-Qualität

Nach erfolgter totaler mesorektaler Exzision (TME) wurde die Integrität der Resektatoberfläche durch Chirurgen (perioperativ) und später durch Pathologen (postoperativ) nach den MERCURY-Kriterien (TNM-/UICC-Klassifikation) bewertet. TARR: tiefe anteriore Rektumresektion mit Sphinktererhalt; APR: abdominoperineale Rektumexstirpation; I*: perioperative (*ex situ*) Untersuchung der Qualität der chirurgischen Resektatoberfläche; II**: postoperative Untersuchung der Qualität der Resektatoberfläche durch Pathologen

Unabhängig von der perioperativen TME-Beurteilung ergab die Begutachtung durch den Pathologen in 78,5 % (n = 139) eine gute, in 18,1 % (n = 32) eine moderate und in 3,4 % (n = 6) eine schlechte Qualität der TME einschließlich des extraperitonealen/perinealen Weichgewebes. Im Gruppenvergleich war die Resektatqualität in Kohorte C trotz ihres großen APR-Anteils von den Pathologen am höchsten bewertet worden. Offensichtlich hatten Chirurgen die Unversehrtheit des perinealen Weichgewebes (18,0 % moderate Resektat-Qualität versus 8,0 %, Tabelle 13) kritischer beurteilt.

3.3 Postoperatives Staging

3.3.1 Postoperatives pathologisches Staging

Bei 171 (96,6 %) Patienten wurde ein R0-Status bestätigt und bei 15 (8,5 %) Rektumresektaten lag nach der MMT noch eine ypCRM-Positivität (CRM < 2 mm, nach Nagtegaal et al. 2005) vor (Tabelle 14). Der Anteil an Resektaten mit einem ypCRM < 1 mm betrug 5,1 % (n = 9). In 54 (30,5 %) Rektumresektaten wurden eine ypL-/V-/Pn-Positivität und in 59 (33,3 %) Fällen residuelle ypG3-Status diagnostiziert. Sowohl die ypL-/V-/Pn-Positivität als auch die verbliebene ypG3-Differenzierung (Anhang 6.5.3) sind als unabhängige, prognostisch ungünstige Parameter einzustufen.

Unter Anwendung institutionell etablierter Methoden zur verbesserten LK-Aufarbeitung (Scheel et al. 2015; Gehoff et al. 2012) wurden in den 177 Rektumresektaten insgesamt 4.481 Lymphknoten untersucht. Die LK-Ausbeute betrug 22 LK im Median. Pro Resektat wurden im Mittel 25 ± 14 LK (Min.-Max.: 7 bis 81 LK) bewertet. Insgesamt konnten 184 LKM bei 54 (30,5 %) Patienten nachgewiesen werden. Im Median wurden 2 LKM entdeckt (Mittelwert: 3 ± 4 LKM pro Rektumresektat, Min.-Max.: 1 bis 22 LKM). Die Ratio zwischen der Gesamtzahl an LMK zu untersuchten LK betrug 0,041. Das Verhältnis von LKM zur LK-Zahl pro Resektat lag im Median bei 0,075 und variierte von 0,02 bis 1,0.

Nach der präoperativen CRT +/- mFOLFOX wurden als Tumorstadien 14,7 % (n = 26) ypUICC-0, 23,1 % (n = 41) ypUICC-I, in 27,7 % (n = 49) ypUICC-II, 24,9 % (n = 44) ypUICC-III und 9,6 % (n = 17) ypUICC-IV Stadien diagnostiziert (Tabelle 14).

3 Ergebnisse

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Σ Patienten	177	100,0	64	100,0	63	100,0	50	100,0
Residualstatus*								
R0	171	96,6	62	96,9	62	98,4	47	94,0
R1	5	2,8	1	1,6	1	1,6	3	6,0
R2	1	0,6	1	1,6	-	-	-	-
ypCRM**								
negativ (≥ 2 mm)	162	91,5	59	92,2	57	90,5	46	92,0
positiv (< 2 mm)	15	8,5	5	7,8	6	9,5	4	8,0
ypL-/V-/Pn-Status***								
positiv	54	30,5	22	34,4	16	25,4	16	32,0
negativ	123	69,5	42	65,6	47	74,6	34	68,0
ypTumor (T)-Status								
ypT0	29	16,4	9	14,1	9	14,3	11	22,0
ypT1	13	7,3	4	6,2	8	12,7	1	2,0
ypT2	38	21,5	16	25,0	11	17,5	11	22,0
ypT3	85	48,0	32	50,0	32	50,8	21	42,0
ypT3a (< 1 mm)	27	15,3	8	12,5	9	14,3	10	20,0
ypT3b (1-5 mm)	32	18,1	14	21,9	13	20,6	5	10,0
ypT3c (> 5-15 mm)	21	11,9	7	10,9	8	12,7	6	12,0
ypT3d (> 15 mm)	5	2,8	3	4,7	2	3,2	-	-
ypT4	12	6,8	3	4,7	3	4,8	6	12,0
ypT4a	3	1,7	2	3,1	1	1,6	-	-
ypT4b	9	5,1	1	1,6	2	3,2	6	12,0
ypNodal (N)-Status								
ypN0	123	69,5	42	65,5	47	74,6	34	68,0
ypN1	38	21,5	15	23,5	13	20,6	10	20,0
ypN1a (1 LNM)	23	13,0	7	10,9	11	17,5	5	10,0
ypN1b (2-3 LNM)	14	7,9	8	12,5	2	3,2	4	8,0
ypN1c (Satellit)	1	0,6	-	-	-	-	1	2,0
ypN2	16	9,0	7	10,9	3	4,8	6	12,0
ypN2a	8	4,5	3	4,7	2	3,2	3	6,0
ypN2b	8	4,5	4	6,3	1	1,6	3	6,0
ypUICC-Tumorstadien								
ypUICC-0	26	14,7	9	14,1	9	14,3	8	16,0
ypUICC-I	41	23,1	14	21,8	17	27,1	10	19,9
ypUICC-II	49	27,7	16	25,0	19	30,2	14	28,0
ypUICC-IIa	45	25,4	16	25,0	17	27,0	12	24,0
ypUICC-IIb	3	1,7	-	-	2	3,2	1	2,0
ypUICC-IIc	1	0,6	-	-	-	-	1	2,0
ypUICC-III	44	24,9	19	29,7	12	19,0	13	26,0
ypUICC-IIIa	9	5,1	4	6,3	2	3,2	3	6,0
ypUICC-IIIb	23	13,0	9	14,1	10	15,9	4	8,0
ypUICC-IIIC	12	6,8	6	9,4	-	-	6	12,0
ypUICC-IV****	17	9,6	6	9,4	6	9,5	5	10,0
ypUICC-IVa	10	5,6	4	6,3	5	7,9	1	2,0
ypUICC-IVb	7	4,0	2	3,1	1	1,6	4	8,0

Tabelle 14: Pathologisches *Staging* und Tumor-Klassifikation

*R: postoperativer lokoregionärer Residualstatus; **ypCRM: histopathologisch ermittelter zirkumferentieller Resektionsrand; ***ypL-/V-/Pn-Positivität: residuelle Karzinominfiltration in Lymphgefäßen, Venen und/oder Perineuralscheiden; ****ypUICC-IV Stadium: die komplette Resektion der FM war beim *Staging* angenommen worden. **Grau:** Substadien

3.3.2 Therapie-induzierte Tumorremission

Die präoperative MMT führte in 16,4 % (n = 29) der Patienten zu einer vollständigen Remission (CR, TRG 4, ypT0-Status) des Rektumkarzinoms (Anhang 6.5.4). Eine Tumorregression der TRG 3 und TRG 2 traten in 76,8 % (n = 139) und eine TRG 1 in 6,8 % (n = 12) ein. Insgesamt wurden bei 97 (54,8 %) Patienten ein gutes Therapieansprechen des Rektumkarzinoms (GR, *good response*; TRG 3/ TRG 4) und bei 80 Patienten (45,2 %) ein partielles Ansprechen (PR, *partial response*; TRG 1/TRG 2) nachgewiesen (Tabelle 15).

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Σ Patienten	177		64		63		50	
Tumorlängsausdehnung*								
≤ 25 mm	97	54,8	30	46,9	37	58,7	30	60,0
> 25 mm	80	45,2	34	53,1	26	41,3	20	40,0
Tumor-Regressiongrade**								
ypTRG 4	29	16,4	9	14,1	9	14,3	11	22,0
ypTRG 3	68	38,4	28	43,7	29	46,0	11	22,0
ypTRG 2	68	38,4	22	34,4	22	34,9	24	48,0
ypTRG 1	12	6,8	5	7,8	3	4,8	4	8,0
ypTRG 0	-	-	-	-	-	-	-	-
Ansprechen auf präoperative CRT***								
gut (TRG 3, TRG 4; GR)	97	54,8	37	57,8	38	60,3	22	44,0
partiell (TRG 1, TRG 2; PR)	80	45,2	27	42,2	25	39,7	28	56,0
ypTRG in % an Fibrose****								
< 20 %	3	1,7	1	1,6	1	1,6	1	2,0
20-39 %	7	4,0	4	6,2	1	1,6	2	4,0
40-49 %	2	1,1	1	1,6	1	1,6	-	-
50-59 %	16	9,0	6	9,4	4	6,3	6	12,0
60-69 %	21	11,9	7	10,9	5	7,9	9	18,0
70-79 %	22	12,4	8	12,5	12	19,1	2	4,0
80-89 %	27	15,3	8	12,5	9	14,3	10	20,0
90-99 %	50	28,3	20	31,2	21	33,3	9	18,0
100 %	29	16,4	9	14,1	9	14,3	11	22,0

Tabelle 15: Residuelle Tumورlängsausdehnung (ypTE) und Tumorregression

yp: nach präoperativer MMT pathologischer Befund; * postoperative Tumورlängsausdehnung (ypTE) nach MMT (Median: 25 mm); ** Tumor-Regressionsgrade (ypTRG): 5-stufiges Tumor-Regressionsgrading-System (Dworak et al. 1997); *** Ansprechen auf präoperative CRT: gutes Ansprechen (GR, *good response*) umfasst alle Fälle mit ypTRG 3 und ypTRG 4; partielles Ansprechen (PR, *partial response*) gilt für alle Fälle mit ypTRG 1 und ypTRG 2; ****ypTRG in % an Fibrose: Angabe der Therapieinduzierten Tumorfibrose in Prozent

Darüber hinaus konnte nach der präoperativen CRT eine Schrumpfung der Tumurlängsausdehnung (ypTE) auf 25 mm (Median und Mittelwert: 25,0 mm, Standardabweichung $\pm$ 18 mm, Min.-Max.: 0-115 mm) festgestellt werden. Bezogen auf diesen Medianwert betrug die residuelle Tumorausdehnung bei 54,8 % (n = 97) der Patienten $\leq$ 25 mm und bei 23,3 % (n = 41) der Patienten $\leq$ 10 mm. Die im *Staging* diagnostizierte CRM-Positivität von 57,1 % war nach der präoperativen CRT +/- mFOLFOX auf 8,5 % (n = 15) gesunken (Tabellen 12, 14 und 15).

3.4 Präoperative Multimodaltherapie – Toxizitätsgrade

In den nachfolgenden Tabellen (Tabellen 16 bis 22, im Anhang Tabelle A5 und A6) sind die während der präoperativen CRT +/- mFOLFOX-CTx aufgetretenen Nebenwirkungen (NWK) nach Symptomen und Toxizitätsgraden der NCI-CTCAE-Klassifikation (Version 4.03) (NCI 2010) dargestellt. Für alle 177 Patienten aus den Kohorten A, B und C wurden 918 CTx-bedingte Ereignisse erfasst. Davon waren 646 (70,4 %) Ereignisse unbedeutend (Grad 1: mit Anämie (HB-Abfall), Zystitis, Hauttoxizität, Strahlenproktitis) und 232 (25 %) Ereignisse hatten eine z. T. geringe klinische Relevanz (Grad 2: Hauttoxizität, Strahlenproktitis, intestinale NW). Neurologische Nebenwirkungen traten in 41 Fällen mit CTC-Grad 1 und bei 6 Patienten mit CTC-Grad 2 (z. B. PNP) auf. Insgesamt wurden 40 Ereignisse mit Grad 3 und/oder Grad 4 Toxizitäten festgestellt. Diese führten zu einer Dosisreduktion der CTx, wie z. B. in zwei Fällen mit einer schweren Zystitis (CTC-Grad 4, Tabelle A5). Unter den CTC-Grad 3 Toxizitäten fanden sich zu 25 % intestinale Nebenwirkungen (10 Ereignisse, Tabelle A5). Jeweils 5x wurden Hauttoxizitäten und gastrale Nebenwirkungen im CTC-Grad 3 aufgeführt. Eine Strahlenproktitis CTC-Grad 3 wurde 4x erfasst und die verbleibenden 15 Fälle mit CTC-Grad 3 Nebenwirkungen verteilten sich auf Ereignisse wie Fieber, Infektionen, allergische Reaktionen sowie sonstige kurzzeitig pathologisch veränderte Laborwerte.

3.4.1 Präoperative CRT – Toxizitätsgrade in den Kohorten A, B und C

In den Tabellen 16 bis 18 sind die während der präoperativen CRT aufgetretenen Toxizitäten aufgelistet. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten klinisch relevanter Toxizitätsgrade feststellen.

n = 64 Patienten Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte A						
	Ereignisse*	%	Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3		
Unter präop. CRT									
Geschmacksinn/-irritation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmerz	2	0,9	1	1	-	-	-	1	-
Fatigue	1	0,4	1	-	-	-	-	-	-
Hämoglobin	37	16,5	28	7	2	-	-	9	2
Leukozyten	13	5,8	8	4	1	-	-	5	1
Thrombozyten	10	4,5	10	-	-	-	-	-	-
konstitutionelle Symptome **	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kreatinin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut	51	22,8	28	22	1	-	-	23	1
Stomatitis/Mukositis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystitis	21	9,4	16	5	-	-	-	5	-
Proktitis	51	22,8	23	28	-	-	-	28	-
intestinale NWK	28	12,5	21	7	-	-	-	7	-
gastrale NWK	8	3,6	4	4	-	-	-	4	-
renale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
neurologische NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
kardiale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fieber/Infektion	2	0,9	-	1	1	-	-	2	1
Alopezie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktion	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose (TVT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Summe	224	100,0	140	79	5	-	-	84	5

Tabelle 16: Akute Nebenwirkungen präoperativer MMT (Kohorte A)

*Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und drei Wochen nach der präoperativen CRT bei Patienten der Kohorte A (n = 64) aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden als „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben sind in der Tabelle die prozentual häufigsten Symptome; zudem werden klinisch relevante Toxizitäten aufgeführt ($\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2), da sie häufig als Begründung für Dosisreduktionen dienten.

3 Ergebnisse

n = 63 Patienten Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte B						
	Ereignisse*	%	Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3		
Unter präop. CRT									
Geschmacksinn/-irritation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmerz	4	1,6	2	1	1	-	-	2	1
Fatigue	2	0,8	1	1	-	-	-	-	-
Hämoglobin	39	15,4	36	3	-	-	-	3	-
Leukozyten	23	9,1	16	6	1	-	-	7	1
Thrombozyten	4	1,6	4	-	-	-	-	-	-
konstitutionelle Symptome **	7	2,8	6	1	-	-	-	1	-
Kreatinin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut	37	14,6	20	15	2	-	-	17	2
Stomatitis/Mukositis	2	0,8	1	-	1	-	-	1	1
Zystitis	23	9,1	12	9	1	1	-	11	2
Proktitis	46	18,2	27	19	-	-	-	19	-
intestinale NWK	32	12,6	15	10	7	-	-	17	7
gastrale NWK	17	6,7	7	5	5	-	-	10	5
renale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
neurologische NWK	7	2,8	6	1	-	-	-	1	-
kardiale NWK	1	0,4	1	-	-	-	-	-	-
Fieber/Infektion	5	2,0	1	2	2	-	-	4	2
Alopezie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktion	2	0,8	-	1	1	-	-	2	1
AZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6-Syndrom	1	0,4	-	1	-	-	-	1	-
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose (TVT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	1	0,4	-	1	-	-	-	1	-
Sonstige	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Summe	253	100,0	155	76	21	1	-	97	22

Tabelle 17: Akute Nebenwirkungen präoperativer MMT (Kohorte B)

*Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und innerhalb von drei Wochen nach der präoperativen CRT bei Patienten der Kohorte B (n = 63) aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden als „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben sind in der Tabelle die prozentual häufigsten Symptome; zudem werden klinisch relevante, höhergradige Toxizitäten mit klinischer Konsequenz aufgeführt ($\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2), da sie häufig als Begründung für Dosisreduktionen dienten.

Im Vergleich zu den Patientenkohorten A und C weist Kohorte B eine höhere Anzahl an CTC-Grad 3 Toxizitäten auf.

3 Ergebnisse

n = 50 Patienten Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte C						
	Ereignisse*	%	Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
			1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3
Unter präop. CRT									
Geschmacksinn/-irritation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmerz	4	2,0	3	1	-	-	-	1	-
Fatigue	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämoglobin	29	14,5	26	3	-	-	-	3	-
Leukozyten	16	8,0	12	4	-	-	-	4	-
Thrombozyten	6	3,0	5	1	-	-	-	1	-
konstitutionelle Symptome **	1	0,5	-	1	-	-	-	1	-
Kreatinin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut	30	15,0	16	12	2	-	-	14	2
Stomatitis/Mukositis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zystitis	24	12,0	20	3	1	-	-	4	1
Proktitis	39	19,5	22	13	4	-	-	17	4
intestinale NWK	29	14,5	15	11	3	-	-	14	3
gastrale NWK	8	4,0	6	2	-	-	-	2	-
renale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
neurologische NWK	1	0,5	-	1	-	-	-	1	-
kardiale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fieber/Infektion	3	1,5	3	-	-	-	-	-	-
Alopezie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktion	1	0,5	1	-	-	-	-	-	-
AZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose (TVT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	9	4,5	3	4	2	-	-	6	2
Summe	200	100,0	132	56	12	-	-	68	12

Tabelle 18: Akute Nebenwirkungen unter präoperativer MMT (Kohorte C)

*Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und innerhalb von drei Wochen nach der präoperativen CRT bei Patienten der Kohorte C (n = 50) aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden als „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben sind in der Tabelle die prozentual häufigsten Symptome; zudem werden klinisch relevante, höhergradige Toxizitäten mit klinischer Konsequenz aufgeführt ($\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2), da sie häufig als Begründung für Dosisreduktionen dienten.

3.4.2 Präoperative CTx nach CRT – Toxizitätsgrade Kohorte C

In Kohorte C (n = 50) kam es nach der Komplettierung der präoperativen CRT während der mFOLFOX-Applikationen zu 241 Ereignissen (Tabelle 19). Darunter waren 219 Ereignisse mit Grad 1, 21 Ereignisse mit Grad 2 und ein Ereignis mit Grad 3 (Leukopenie) Nebenwirkungen. Die CTx-assoziierten Organ-Toxizitäten umfassten 44 Hämoglobinabfälle, die bei 39 Patienten einen passageren CTC-Grad 1 und in 5 Fällen einen CTC-Grad 2 aufwiesen. Zudem waren 39 neu-

3 Ergebnisse

rologische Ereignisse mit CTC-Grad 1 in 35 Fällen und Grad 2 Toxizitäten bei vier Patienten dokumentiert worden. Temporäre Leukopenien traten in 28 Fällen auf, davon in 23 Fällen mit Grad 1, in vier Fällen mit Grad 2 und in einem Fall mit Grad 3. Die Thrombozytenwerte waren in 21 Fällen leicht reduziert (CTC-Grad 1).

n = 50 Patienten Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte C						
	Ereignisse*	%	Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3		
Unter präop. CTx nach CRT									
Geschmacksinn/-irritation	8	3,3	8	-	-	-	-	-	-
Schmerz	11	4,6	9	2	-	-	-	2	-
Fatigue	19	7,9	18	1	-	-	-	1	-
Hämoglobin	44	18,3	39	5	-	-	-	5	-
Leukozyten	28	11,6	23	4	1	-	-	5	1
Thrombozyten	21	8,7	21	-	-	-	-	-	-
konstitutionelle Symptome **	17	7,1	16	1	-	-	-	1	-
Kreatinin	4	1,7	4	-	-	-	-	-	-
Haut	7	2,9	6	1	-	-	-	1	-
Stomatitis/Mukositis	5	2,1	5	-	-	-	-	-	-
Zystitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Proktitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
intestinale NWK	14	5,8	13	1	-	-	-	1	-
gastrale NWK	13	5,4	11	2	-	-	-	2	-
renale NWK	3	1,2	3	-	-	-	-	-	-
neurologische NWK	39	16,2	35	4	-	-	-	4	-
kardiale NWK	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fieber/Infektion	2	0,8	2	-	-	-	-	-	-
Alopezie	2	0,8	2	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktion	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AZ	2	0,8	2	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose (TVT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	2	0,8	2	-	-	-	-	-	-
Summe	241	100,0	219	21	1	-	-	22	1

Tabelle 19: Akute Nebenwirkungen präoperativer mFOLFOX-CTx (Kohorte C)

Die drei Applikationen der mFOLFOX-CTx erfolgten nach der präoperativen CRT mit 5-FU + OX; *Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und innerhalb von drei Wochen nach Komplettierung der präoperativen CRT bei Patienten der Kohorte B (n = 50) aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden als „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben sind die prozentual häufigsten Symptome; zudem werden klinisch relevante, höhergradige Toxizitäten mit klinischer Konsequenz aufgeführt ($\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2), da sie häufig als Begründung für Dosisreduktionen dienten.

3.5 Postoperative additive CTx, Dosis und Toxizitäten

Nach Abschluss der präoperativen CRT und erfolgter TME war für 127 Patienten der Kohorten A (n = 64) und B (n = 63) eine adCTx mit 5-FU oder FOLFOX geplant. Zehn Patienten erhielten postoperativ keine adCTx aufgrund der Entscheidung ihrer behandelnden Ärzte oder auf Wunsch der Patienten (Abbildung 3, Tabelle A1 im Anhang 6.1). Dies betraf fünf Patienten der Kohorte A (Patienten H1, H42, H49, H64 und H154) sowie vier Patienten der Kohorte B (Patienten H51, H70, H96 und H100). Bei einem Patienten der Kohorte B (H96, 60 Jahre, APR, ypUICC-IVb Stadium) wurde aufgrund eines R2b-Status und einer progredienten ypM1-Situation eine palliative CTx eingeleitet. Dieser Patient starb fünf Monate (OS) nach Rektumresektion am Tumorprogress. Insgesamt lehnten vier Patienten die geplante adCTx nachträglich unter Hinweis auf ihr fortgeschrittenes Alter (> 80 Jahre) und ihre bisherigen Therapieerfahrungen ab. Bei einem weiteren Patienten (H113, 69 Jahre, Tabelle A1) der Kohorte C mit R2b-Status wurde die polytope hepatische Metastasierung (ypUICC-IVb) mit drei Zyklen FOLFIRI-CTx weiter behandelt. Dieser Patient verstarb acht Monate nach OP am Malignomprogress. Bei elf Patienten hatte ein Wechsel der ursprünglich geplanten CTx stattgefunden (CONSORT-Schema, Abbildung 3).

Außerdem wurden vier Patienten der Kohorte C entgegen der ursprünglichen Planung einer alleinigen Nachbeobachtung postoperativ mit einer FOLFOX-CTx (nach Kohorte B) behandelt. Im ersten Fall (H102, 51 Jahre, APR, ypUICC-IVa) mit resektabel erscheinenden synchronen bilobulären LM wurden vor der zweizeitig geplanten Hemihepatektomie (Segmente V-VIII) noch drei Einzelgaben mFOLFOX verabreicht. Bei diesem Patienten betrug das RFS 40 Monate bis zum Auftreten von pulmonalen Metastasen. Letztlich verstarb der Patient an progredienten ossären und cerebralen Metastasen in der heimatnahen spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) 60 Monate (OS) nach der Rektumresektion. In dem zweiten Patientenfall (H131, 63 Jahre, ypUICC-IVb, APR, Kohorte C) wurde nach der erweiterten Rektumresektion mit LM-Resektion ein R0-Status im Stadium ypUICC-IVb bestätigt. Aufgrund der histopathologisch nachgewiesenen hochgradigen Tumorregression im Primarius sowie in den LM in den Segmenten II

(LM: 0,5 cm, ypG3) und VI (LM: 0,4 cm, ypG3) wurde postoperativ die FOLFOX-Therapie in „pseudoadjuvanter“ Intention mit drei Zyklen fortgesetzt. Der Patient war bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt tumorfrei geblieben (RFS: bisher 50 Monate). Beim dritten Patienten (H123, 57 Jahre, m, APR, ypUICC-IVb, Kohorte C) mit einem R1-Status im viszeralen Peritoneum wurde auf Empfehlung des behandelnden Chirurgen und seines Verdachts auf eine R2b-Situation *in situ* nach dem dritten Zyklus FOLFOX eine weitere CTx mit FOLFIRI + Cetuximab (drei Zyklen) eingeleitet. Im weiteren Verlauf bestätigte sich leider eine peritoneale und lymphogene Metastasierung. Der Patient starb aufgrund eines rasanten Tumorprogresses 10 Monate nach der Rektumresektion (OS, RFS: 0 Monate). Der vierte Patient (H128, 66 Jahre, m, ypUICC-IIa, TARR, Kohorte C) wurde aufgrund eines R1- und eines positiven CRM-Status postoperativ mit drei Zyklen FOLFOX behandelt. Der Patient hatte bis zur letzten Beobachtung ein RFS von 61 Monaten.

Von insgesamt 118 Patienten, die für eine postoperative adCTx qualifiziert waren, starteten tatsächlich 52 (44,1 %) Patienten mit 5-FU und 66 (55,9 %) Patienten mit mFOLFOX (Tabelle 20). Die adCTx musste bei einem Patienten nach Abschluss von zwei Zyklen FOLFOX-CTx aufgrund von allergischen Reaktionen und kardialen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Dieser Patient (H161, Tabelle A4) verstarb 14 Tage nach der letzten CTx-Gabe in seiner häuslichen Umgebung infolge eines kardialen *Sick-Sinus*-Syndroms. Bei dem Patienten war der obligatorische prätherapeutische DPD-Exon-14-Skipping-Mutationstest unauffällig gewesen.

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX	
	n		n		n	
Patienten / Therapie						
Patienten (postop. adCTx geplant)	127		64		63	
Postop. adCTx nicht möglich	8		5		3	
Postop. palliative CTx	1		-		1*	
Postop. Therapiewechsel zwischen den Kohorten A und B	11		9		2	
Patienten <i>as-treated</i>	118		52		66	
	n	%	n	%	n	%
Patienten mit tatsächlich applizierten Zyklen der adCTx						
adCTx gestartet	118	100,0	52	100,0	66	100,0
1 Zyklus adCTx	118	100,0	52	100,0	66	100,0
≤ 2 Zyklen adCTx	116	98,3	51	98,1	65	98,5
≤ 3 Zyklen adCTx	112	94,9	50	96,2	62	93,9
≤ 4 Zyklen adCTx	105	89,0	49	94,2	56	84,8
Patienten mit und ohne Dosisreduktion adCTx						
ohne Dosisreduktion	84	71,2	46	88,5	38	57,6
mit Dosisreduktion	34	28,8	6	11,5	28	42,4

Tabelle 20: Postoperative Therapie in den Patientenkohorten A und B

*Patient mit einem R2b- und ypUICC-IVb Status

Insgesamt erhielten alle 118 Patienten mindestens einen Zyklus der adCTx, 116 Patienten zwei (98,3 %) Zyklen, 112 (94,9 %) Patienten drei Zyklen und 105 (89,0 %) Studienteilnehmer vier Zyklen (Tabelle 20). Eine Dosisreduktion erfolgte bei 34 (28,8 %) Patienten. Es betraf sechs der 52 (11,5 %) Patienten unter additiver 5-FU CTx und 28 (42,4 %) Patienten unter dem FOLFOX Regime. Bei fünf (4,2 %) Patienten wurden allein die OX-Dosierungen reduziert. Darüber hinaus wurde bei zwei Patienten (1,7 %) die OX-Gabe während der adCTx aufgrund von allergischen Reaktionen, Unwohlsein und subjektiven intolerablen neurologischen Nebenwirkungen, wie z. B. Kribbelparästhesien und Kälteempfindlichkeit in den Akren, unterbrochen bzw. abgesetzt (Kohorte B). Interessanterweise war bei keinem der 46 Patienten aus der Kohorte C (CONSORT-Schema, Abbildung 3) während der präoperativen mFOLFOX-CTx ein Therapieabbruch aufgrund von relevanten Nebenwirkungen notwendig gewesen.

Bei insgesamt drei Patienten (Tabelle A4) wurde das postoperativ geplante adCTx-Regime modifiziert. In einem Fall wurde statt vier Zyklen mit infusionalem 5-FU eine äquivalente Medikation mit Capecitabin (Xeloda®) verabreicht (Patient H63, Kohorte B). Die Umstellung der postoperativen adCTx auf die alleinige orale

5-FU-Medikation erfolgte als Vorsichtsmaßnahme, da der Patient (H63, Kohorte B, Tabelle A4) während der präoperativen CRT allergische Reaktionen auf die Kombination von infusionalem 5-FU + OX angab. Klinisch konnten diese Angaben nicht verifiziert werden, aber aufgrund eines zusätzlichen Portinfekts erfolgte die Entscheidung zur Portexplantation und nachfolgenden Therapieumstellung. In der Bewertung der CTx, z. B. der CTx-assoziierten Nebenwirkungen, wird dieser Patient weiterhin als 5-FU Kasus geführt.

Die unter der adCTx aufgetretenen akuten Nebenwirkungen sind für alle 118 Patienten in Tabelle A6 aufgeführt. Die Toxizitäten zeigen ein heterogenes Bild. Jeweils weniger als 16 % der beobachteten Ereignisse entfallen auf gastrale Nebenwirkungen (15,7 %) und passagere HB-Abfälle (Anämie, 15,4 %). Aus den verbleibenden 70 % der Toxizitätsereignisse lässt sich keine zukünftige Handlungsanweisung ableiten. Von 635 dokumentierten Toxizitätsereignissen entfielen 65 % (n = 413) auf den CTC-Grad 1 und 29,3 % (n = 186) auf den CTC-Grad 2. Die klinisch relevanten CTC-Grad 3 Toxizitäten (n = 29, 4,6 %) ergaben sich aus intestinalen Nebenwirkungen (n = 7), Fieber/Infektionen (n = 7), gastralen Begleiterscheinungen (n = 4) und potentiell lebensbedrohlichen Gefäßthrombosen (n = 3). Sechs Fälle mit CTC-Grad 4 Ereignissen zeigten keinen organbezogenen Symptomkomplex. Der einzige kardial bedingte Todesfall (CTC-Grad 5, Tabelle 22; Tabelle A4: Patient H161, postoperativer adCTx), ist aufgrund der anatomischen Normvariante nur eingeschränkt als Folge der MMT zu werten.

In den nachfolgenden Tabellen 21 und 22 sind die Toxizitätsereignisse für die Kohorten A und B jeweils separat dargestellt. Auffällig ist die nahezu doppelt so hohe Anzahl der Toxizitätsereignisse in der Kohorte B. Die Anzahl der klinisch relevanten $\geq$ Grad 3 Nebenwirkungen weisen dagegen nur einen geringen Unterschied auf (Kohorte A: n = 16 und Kohorte B: n = 20). Im Vergleich der höhergradigen Toxizitäten ($\geq$ Grad 3) zur Gesamtzahl, einem bewährten Instrument zur klinischen Beurteilung intensivierterer Therapiemaßnahmen, hatte Kohorte A mit 7,4 % sogar ein schlechteres Verhältnis als Kohorte B mit 4,8 %. Allerdings sind die relativ geringen OX-assoziierten Nebenwirkungen eher als Folge frühzeitiger Dosismodifikationen als ein Ergebnis besserer Verträglichkeit zu werten. In Bezug auf das

3 Ergebnisse

Tumoransprechen und die Überlebensparameter ist eine um OX erweiterte MMT der MMT mit alleiniger 5-FU-CTx vorzuziehen. Während der perioperativen MMT traten unter FOLFOX-CTx in der Kohorte B 672 Nebenwirkungen auf (Σ Tabellen 17 und 22). Für die Kohorten A (Σ Tabellen 16 und 21) und C (Σ Tabellen 18 und 19) wurden 440 und 441 Ereignisse gezählt. Interessanterweise lagen die behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen ≥ Grad 3 in den Kohorten A (n = 21) und Kohorte C (n = 13) deutlich unter den Angaben zu Kohorte B (n = 42).

n = 52 Patienten (as-treated) Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte A Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
	Ereignisse*	%	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3
Unter postop. CTx									
Geschmacksinn/-irritation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schmerz	7	3,2	2	4	1	-	-	5	1
Fatigue	2	0,9	2	-	-	-	-	-	-
Hämoglobin	43	19,9	33	10	-	-	-	10	-
Leukozyten	20	9,3	11	7	-	2	-	9	2
Thrombozyten	7	3,2	6	-	-	1	-	1	1
konstitutionelle Symptome **	10	4,6	7	3	-	-	-	3	-
Kreatinin	15	6,9	13	2	-	-	-	2	-
Haut	4	1,9	3	1	-	-	-	1	-
Stomatitis/Mukositis	6	2,8	1	5	-	-	-	5	-
Zystitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Proktitis	10	4,6	3	7	-	-	-	7	-
intestinale NWK	18	8,3	10	6	2	-	-	8	2
gastrale NWK	26	12,0	20	3	3	-	-	6	3
renale NWK	6	2,8	2	4	-	-	-	4	-
neurologische NWK	4	1,9	3	1	-	-	-	1	-
kardiale NWK	4	1,9	1	2	-	1	-	3	1
Fieber/Infektion	6	2,8	2	2	2	-	-	4	2
Alopezie	1	0,5	1	-	-	-	-	-	-
Allergische Reaktion	2	0,9	-	2	-	-	-	2	-
AZ	1	0,5	-	1	-	-	-	1	-
Dyspnoe	5	2,3	4	1	-	-	-	1	-
IL-6-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophile	1	0,5	-	1	-	-	-	1	-
Thrombose (TVT)	4	1,9	1	1	2	-	-	3	2
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	7	3,2	6	1	-	-	-	1	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	7	3,2	1	4	1	1	-	6	2
Summe	216	100,0	132	68	11	5	-	84	16

Tabelle 21: Akute Nebenwirkungen unter adCTx in Kohorte A

Die Therapie der Kohorte A (n = 52; As-treated-Prinzip) erfolgte nach Komplettierung der präoperativen MMT; *Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und innerhalb von drei Wochen nach der adCTx aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden unter „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben werden die Toxizitäten ≥ CTC-Grad 3 mit den häufigsten Symptomkomplexen und der möglichen Konsequenz einer CTx-Dosisreduktion (z. B. bei Leukozyten ≥ CTC-Grad 2).

3 Ergebnisse

Mit den Ereignissen Leukopenie (CTC-Grad 2) und PNP (CTC-Grad 2) erhöhte sich der Anteil an Nebenwirkungen in Kohorte B (n = 67, ≥ Grad 2). Die ab Grad 2 als schwerwiegend empfundene PNP führte zur Dosisreduktion oder CTx-Intervallverlängerung (Tabelle A2: Pat. H19, H45; Tabelle A3: Pat. H118, H149).

n = 66 Patienten (as-treated) Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorte B						
	Ereignisse*	%	Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
			1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3
Unter postop. CTx									
Geschmacksinn/-irritation	3	0,7	1	2	-	-	-	2	-
Schmerz	10	2,4	6	4	-	-	-	4	-
Fatigue	5	1,2	4	1	-	-	-	1	-
Hämoglobin	55	13,1	42	12	1	-	-	13	1
Leukozyten	31	7,4	21	10	-	-	-	10	-
Thrombozyten	7	1,7	7	-	-	-	-	-	-
konstitutionelle Symptome **	20	4,8	15	4	1	-	-	5	1
Kreatinin	20	4,8	15	4	-	1	-	5	1
Haut	6	1,4	4	2	-	-	-	2	-
Stomatitis/Mukositis	9	2,1	6	3	-	-	-	3	-
Zystitis	2	0,5	1	1	-	-	-	1	-
Proktitis	10	2,4	4	6	-	-	-	6	-
intestinale NWK	28	6,7	8	15	5	-	-	20	5
gastrale NWK	74	17,7	54	19	1	-	-	20	1
renale NWK	9	2,1	5	4	-	-	-	4	-
neurologische NWK	46	11,0	36	8	2	-	-	10	2
kardiale NWK***	3	0,7	1	1	-	-	1	2	1
Fieber/Infektion	22	5,3	12	5	5	-	-	10	5
Alopezie	3	0,7	2	1	-	-	-	1	-
Allergische Reaktion	6	1,4	3	3	-	-	-	3	-
AZ	1	0,2	-	1	-	-	-	1	-
Dyspnoe	4	1,0	2	1	1	-	-	2	1
IL-6-Syndrom	3	0,7	1	2	-	-	-	2	-
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombose (TVT)	3	0,7	-	2	1	-	-	3	1
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	31	7,4	27	4	-	-	-	4	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	8	1,9	4	3	1	-	-	4	1
Summe	419	100,0	281	118	18	1	1	138	20

Tabelle 22: Akute Nebenwirkungen unter adCTx in Kohorte B

Die Therapie der Kohorte B (n = 66; As-treated-Prinzip) erfolgte nach der präoperativen MMT; *Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während und drei Wochen nach der adCTx aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden unter „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. ***Der Patient mit dem CTC-Grad 5 (Sick-Sinus-Syndrom) verstarb 14 Tage nach dem zweiten Zyklus mFOLFOX. Farblich hervorgehoben sind die Toxizitäten ≥ CTC-Grad 3 mit den häufigsten Symptomkomplexen und der möglichen Konsequenz einer CTx-Dosisreduktion (z. B. bei Leukozyten ≥ CTC-Grad 2).

3.6 Therapie-Compliance

In Tabelle 23 werden die therapieassoziierten Nebenwirkungen nach CTC-Kriterien, die applizierten CTx-Zyklen mit den durchgeführten Dosisreduktionen und die Compliance der Patienten dargestellt. Der Anteil der Grad 3 und Grad 4 Toxizitäten beträgt 4,8 % (Kohorte A: 1,5 %, Kohorte B: 2,5 % und Kohorte C: 0,8 %). Auffällig sind die hohen Anteile an gastrointestinalen und neurologischen/sensorischen Nebenwirkungen in der Kohorte B (Tabelle 22 und 23), die vor allem während der adCTx aufgetreten waren.

Bis zur TME-OP konnten alle Patienten nach den geplanten Therapieschemata (*intention-to-treat*) behandelt werden. Bei 98 % aller Patienten erfolgte keine Reduktion der RT-Dosis und bei 95 % keine Dosisreduktion der begleitenden präoperativen CTx. Die nachfolgende mFOLFOX-CTx in Kohorte C konnte zu > 86 % in der geplanten Dosis appliziert werden. Zusammengefasst weisen die drei Patienten-Kohorten eine hohe Therapie-Compliance auf. In der postoperativen Behandlungssituation wird dieses hohe Niveau ebenfalls für die ersten beiden Zyklen der adCTx erreicht. Bei den nachfolgenden Zyklen sinkt die Compliance auf lediglich 88,2 % (im dritten Zyklus) und 82,7 % (im vierten Zyklus).

3 Ergebnisse

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Toxizitäts (Tox.)-grade (NCI-CTCAE Version 4.03)*								
Σ aller Ereignisse	1.553	100,0	482	31,0	630	40,6	441	28,4
Σ Grad 3 / Grad 4	75	100,0	24	32,0	38	50,7	13	17,3
Σ Grad 3 / Grad 4 hämatologisch	9	100,0	6	66,7	2	22,2	1	11,1
Σ Grad 3 / Grad 4 gastrointestinal	30	100,0	5	16,7	18	60,0	7	23,3
Σ Grade 2 / 3 / 4 Sensorik**	35	100,0	7	20,0	20	57,1	8	22,9
davon Grad 3 / 4	4	100,0	1	25,0	3	75,0	-	-
Σ Grad 3 / Grad 4 laborchemisch	1	100,0	-	-	1	100,0	-	-
Σ Grad 3 / Grad 4 kardial	1	100,0	1	100,0	-	-	-	-
Σ Grad 3 / Grad 4 urologisch	3	100,0	-	-	2	66,7	1	33,3
Σ weitere Tox. Grad 3 / Grad 4	27	100,0	8	29,6	15	55,6	4	14,8
Therapie-Compliance*** (präoperativer RT)								
Radiatio (50,4 Gy)								
komplett appliziert	173	97,7	64	100,0	59	93,7	50	100,0
mit Dosisreduktion	4	2,3	-	-	4	6,3	-	-
Therapie-Compliance*** (präoperativer CRT)								
Anzahl Patienten mit vollständigen CTx Zyklen / Applikationen								
1 (5-FU) / 1 + 2 (FOLFOX)	172	97,2	63	98,4	60	95,2	49	98,0
2 (5-FU) / 3 + 4 (FOLFOX)	168	94,9	63	98,4	56	88,9	49	98,0
Therapie-Compliance*** (präoperativer CTx nach präoperativer CRT)								
Anzahl Patienten mit vollständigen präoperativer CTx Applikationen								
1 (mFOLFOX)	45	90,0	-	-	-	-	45	90,0
2 (mFOLFOX)	43	86,0	-	-	-	-	43	86,0
3 (mFOLFOX)	46	92,0	-	-	-	-	46	92,0
Therapie-Compliance**** (adCTx)								
Anzahl Patienten mit vollständigen adCTx Zyklen / Applikationen								
1 (5-FU) / 1 + 2 (FOLFOX)	118	100,0	52	100,0	66	100,0	-	-
2 (5-FU) / 3 + 4 (FOLFOX)	116	98,3	51	98,1	65	98,5	-	-
3 (5-FU) / 5 + 6 (FOLFOX)	112	94,9	50	96,2	62	93,9	-	-
4 (5-FU) / 7 + 8 (FOLFOX)	105	89,0	49	94,2	56	84,8	-	-
Zyklen / Applikationen CTx und Radiatio								
Σ	1.153	100,0	400	100,0	453	100,0	300	100,0
komplett applizierte MMT	1.012	87,8	376	94,0	354	78,1	282	94,0
mit Dosisreduktion	141	12,2	24	6,0	99	21,9	18	6,0
Σ präoperativ	681	100,0	192	100,0	189	100,0	300	100,0
präoperativ mit geplanter Dosis	648	95,2	190	99,0	176	93,1	282	94,0
präoperativ mit Dosisreduktion	33	4,8	2	1,0	13	6,9	18	6,0
Σ postoperativ	472	20,5	208	26,0	264	29,1	-	-
postoperativ mit geplanter Dosis	365	77,3	186	89,4	179	67,8	-	-
postoperativ mit Dosisreduktion	107	22,7	22	10,6	85	32,2	-	-

Tabelle 23: Therapie-assoziierte Nebenwirkungen und Therapie-Compliance

MMT: multimodale Therapie; *Toxizität: NCI-CTCAE Grade 1-4; bei einem Patienten trat eine Toxizität Grad 5 (H161; Kohorte B; kardial bedingter Exitus; Tabelle A4) auf; ein weiterer Patient (H64; Kohorte A, Tabelle A1) war 10 Tage nach Relaparotomie aufgrund einer Lungenembolie gestorben; **sensorische Toxizität der Grade 2-4; ***die Prozentangabe bezieht sich auf die Patienten Kohorten (Kohorte A: n = 64, Kohorte B: n = 63, Kohorte C: n = 50) oder Gesamtzahl (n = 177); ****bei 14 Patienten wurde die geplante adCTx geändert; die Prozentangaben beziehen sich nach dem *As-treated*-Prinzip auf alle mit postoperativer CTx behandelten Patienten (Kohorte A: n = 52, Kohorte B: n = 66).

3.7 Nachsorge – Lokalrezidive und Fernmetastasen

Nach Abschluss der perioperativen Multimodalbehandlung traten 166 (93,8 %) der 177 Patienten in die geplante Nachsorge-Phase ein. Diese Patienten standen im Fokus von Überlebenszeitanalysen (Abbildung 13). Während der Nachbeobachtung (Median: 73 Monate; Mittelwert: 77,3 Monate; Min.-Max.: 03-149 Monate) traten bei 52 (31,3 %) von 166 Patienten Fernmetastasen auf (Tabelle 24).

	Gesamt		Kohorte A 5-FU		Kohorte B 5-FU + OX		Kohorte C 5-FU + OX + mFOLFOX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Σ Fernmetastasen (FM)	52	100,0	16	100,0	26	100,0	10	100,0
Primärlokalisation FM								
hepar	22	42,3	3	18,8	16	61,5	3	30,0
pulmonal	17	32,7	8	50,0	6	23,1	3	30,0
peritoneal	9	17,3	4	25,0	2	7,7	3	30,0
ossär	3	5,8	1	6,3	1	3,8	1	10,0
inguinal	1	1,9	-	-	1	3,8	-	-
Anzahl der von FM-betroffenen Organe								
1 Organ	41	78,8	14	87,5	20	76,9	7	70,0
2 Organe	8	15,4	2	12,5	3	11,5	3	30,0
3 Organe	1	1,9	-	-	1	3,8	-	-
> 3 Organe	2	3,8	-	-	2	7,7	-	-
Auftreten von FM und Lokalrezidiven (LR)								
Anzahl Patienten	166	100,0	52	100,0	66	100,0	48	100,0
davon nur FM	43	25,9	12	23,1	21	31,8	10	20,8
davon nur LR	-	-	-	-	-	-	-	-
davon FM und LR	9	5,4	4	7,7	5	7,6	-	-
davon keine	114	68,7	36	69,2	40	60,6	38	79,2

Tabelle 24: Auftreten von Lokalrezidiven (LR) und Fernmetastasen (FM)

Die Angabe der fernmetastatischen Rezidive während der Nachsorge (nach Therapieabschluss) von 166 Patienten erfolgt nach der primären Lokalisation und der Anzahl an betroffenen Organsystemen; FM und LR: bei diesen Patienten traten neben den FM im Verlauf auch lokoregionäre Rezidive auf.

Bei den Patienten der Kohorte A (n = 52) wurden in 16 Fällen (31 %), in der Kohorte B (n = 66) in 26 Fällen (39 %) und in der Kohorte C (n = 48) in 10 Fällen (21 %) Fernmetastasen nachgewiesen. Im kürzeren Nachbeobachtungszeitraum der Kohorte C traten bisher weniger FM auf (Tabelle 24). Lokoregionäre Rezidive (LR) wurden insgesamt bei neun Patienten (5,0 %) zeitgleich mit den FM oder se-

kundär diagnostiziert. Ein alleiniges Lokalrezidiv wurde nicht entdeckt.

Die FM waren in 22 Fällen in der Leber (Kohorte A: n = 3, Kohorte B: n = 16, Kohorte C: n = 3), in 17 Fällen in der Lunge (Kohorte A: n = 8, Kohorte B: n = 6, Kohorte C: n = 3) und bei einem Patienten zeitgleich intrahepatisch und pulmonal festgestellt worden. Bei einem Patienten (Kohorte B) lag eine inguinale FM vor. In drei Fällen konnten ossäre (Kohorte A, B und C mit jeweils einem Patienten) und bei neun Studienteilnehmern intraperitoneale Metastasen (Kohorte A: n = 4, Kohorte B: n = 2, Kohorte C: n = 3) diagnostiziert werden. Insgesamt wurden bei 41 Patienten (Kohorte A: n = 14, Kohorte B: n = 20, Kohorte C: n = 7) FM in einem Organsystem nachgewiesen. Polytope FM wurden bei acht Patienten (Kohorte A: n = 2, Kohorte B: n = 3, Kohorte C: n = 3) in zwei Organsystemen, bei einem Patienten (Kohorte B) in drei Organsystemen und bei 2 Patienten (Kohorte B: n = 2) in > 3 Organsystemen entdeckt. Bis zum letzten Tag der Datenerhebung (31.12.2018) waren 22,0 % (n = 39) der 177 Patienten aufgrund ihrer Malignomerkrankung gestorben.

Weitere 31 (17,5 %) Patienten starben während der Nachsorgephase nicht Rektumkarzinom-bedingt infolge einer schweren Herzinsuffizienz (n = 5), einer pulmonalen Infektion (n = 2), einer Lungenembolie (n = 4) oder fortschreitender Sekundärmalignome (n = 5) sowie anderer Ursache (Sepsis: n = 4; Apoplex: n = 2; Suizid: n = 1).

Bei insgesamt neun (5,4 %) von 166 Patienten, die sich der Tumornachsorge unterzogen hatten (Patient H161 verstarb noch während der adCTx-Phase, Tabelle A4), wurden sekundäre Malignome anderer Entitäten festgestellt. Diese Malignomerkrankungen wurden als chronische lymphatische Leukämie (CLL, n = 1; H41), Harnblasenkarzinome (n = 2; H24, H152), Vulvakarzinom (n = 1; H61) und Mammakarzinom (n = 1; H87) sowie HCC (n = 1; H9) diagnostiziert. Bei drei Patienten (H41, H103, H116) traten sekundäre Darmkrebserkrankungen auf. Der Patient H41 wurde aufgrund eines sekundären Karzinoms im *Colon ascendens* (Stadium pUICC-II) mit einer Hemikolektomie (rechts) ohne postoperativer adCTx kurativ behandelt (bisheriges OS/CSS: 121 Monate, DFS/RFS: 10 Monate). Der Patient H103 entwickelte bei polytope pulmonaler Metastasierung unter Therapie mit FOLFIRI + Cetuximab sowie anschließender FOLFOX + Cetuximab Behandlung

ein Zweitkarzinom im *Colon ascendens*. Nach rechtseitiger Hemikolektomie starb der Patient am Progress der pulmonalen Metastasierung (CSS: 42 Monate, RFS: 12 Monate). Der dritte Patient, Fall H116 mit einem sekundären Sigmakarzinom (pUICC-III), erhielt postoperativ eine adCTx mit sechs Zyklen (12 Applikationen) FOLFIRI in kurativer Intention. Dieser Patient ist weiterhin tumorfrei und das OS/CSS beträgt bislang 71 Monate (DFS: 55 Monate, RFS: 56 Monate).

3.8 Nachsorge – Überlebenszeiten und Lebensalter

Das mittlere DFS nach der TME betrug für 167 Patienten 91,47 Monate, das RFS 92,61 Monate, das CSS 121,67 Monate und das OS 105,89 Monate (Tabelle 25).

	DFS	RFS	CSS	OS
Kohorte A, B und C in Summe nach Altersgruppen				
bis 54 Jahre				
rMW*	83,76	88,40	112,32	108,44
95%-CI	64,92-102,60	69,11-107,69	95,87-128,77	91,97-124,92
> 54 bis 63 Jahre				
rMW*	95,51	95,51	122,00	105,54
95%-CI	78,32-112,70	78,32-112,70	108,09-135,92	90,16-120,91
> 63 bis 69 Jahre				
rMW*	93,04	93,04	115,61	99,8
95%-CI	74,66-111,41	74,66-111,41	100,05-131,17	82,61-117,00
> 69 Jahre				
rMW*	87,20	87,20	124,52	102,16
95%-CI	69,28-105,12	69,28-105,12	111,46-137,59	87,06-117,25
gesamt				
rMW*	91,47	92,61	121,67	105,86
95%-CI	82,08-100,86	83,19-102,04	113,83-129,50	97,50-114,22
logrank**	p = 0,695	p = 0,839	p = 0,536	p = 0,951

Tabelle 25: Überlebenszeit nach Altersgruppen (Quartile)

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival time*) als Mittelwert für das jeweilige Überleben, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall; **p-Werte nach logrank-Test

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten (Tabelle 25 und 26). Dabei wurden in der Gruppe der < 49-Jährigen vier Patienten miterfasst, die jünger als 40 Jahre waren. Auch in der Altersgruppe der > 70-Jährigen wurden vier Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 79 Jahre waren (Tabelle 26).

	DFS	RFS	CSS	OS
Kohorte A, B und C in Summe nach Altersgruppen				
bis 49 Jahre*				
rMW**	92,35	92,35	108,47	105,88
95%-CI	64,52-120,18	64,52-120,18	84,01-132,92	81,94-129,82
50 bis 59 Jahre				
rMW**	88,02	92,05	120,30	107,73
95%-CI	70,992-105,039	74,51-109,58	105,75-134,84	92,26-123,19
60 bis 69 Jahre				
rMW**	91,16	91,16	114,95	100,44
95%-CI	76,55-105,76	76,55-105,76	102,86-127,04	87,14-113,73
ab 70 Jahre*				
rMW**	87,20	87,20	124,520	102,16
95%-CI	69,28-105,12	69,28-105,12	111,46-137,60	87,06-117,25
gesamt				
rMW**	91,47	92,61	121,67	105,86
95%-CI	82,08-100,86	83,19-102,04	113,83-129,50	97,50-114,22
logrank***	p = 0,897	p = 0,926	p = 0,593	p = 0,945

Tabelle 26: Überlebenszeit nach Clusterung des Lebensalters in Dekaden

* beim Clustern bis 49 Jahre und ab 70 Jahre wurden jeweils vier Patienten erfasst, deren Lebensalter außerhalb der Dekade lag; **rMW: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival time*) als Mittelwert für das jeweilige Überleben, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; 95%-Konfidenzintervall; *** p-Werte nach logrank-Test

3.9 Überleben nach perioperativer Multimodaltherapie

In den folgenden Abschnitten werden das DFS, RFS, CSS und OS für jene 167 Patienten angegeben, die nach erfolgter präoperativer MMT bereit waren, die geplante postoperative Weiterbehandlung und Nachsorge anzutreten. Dabei bestand die adCTx für Kohorte A aus vier Zyklen (vier Applikationen, 1-5 d) 5-FU-Monotherapie und für Kohorte B aus vier Zyklen FOLFOX (acht Applikationen, Abbil-

derung 13). Die Überlebenszeitanalysen erfolgten nach den *Intention-to-treat*- und *As-treated*-Verfahrensweisen, wie jeweils in den Legenden der nachfolgenden Darstellungen im Ergebnisteil angegeben. Dabei wurden unter besonderen Fragestellungen auch diejenigen Patienten ausgewertet, die die adCTx gewechselt hatten (neun Patienten von Kohorte A nach B; zwei Patienten von Kohorte B nach A).

Abbildung 13: Studienpopulation und Auswertungsparameter (I) nach MMT

Eigene Darstellung; die Auswertung erfolgte nach präoperativer Multimodaltherapie, TME und Start der postoperativen Therapie (+/- adCTx; n = 167 Patienten)

3.10 Univariate Survivalanalysen zu den ypUICC-Stadien

3.10.1 ypUICC-Stadien – krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) aller 167 Patienten mit einem initial fortgeschrittenen Rektumkarzinom (Kohorten A-C) betrug in den Stadien ypUICC-0 und ypUICC-I im Median 140 Monate bzw. 106 Monate. Demgegenüber hatten Patienten mit Tumorstadien ypUICC-III und ypUICC-IV ein medianes DFS von 84 Monaten (95%-CI: 29,19-138,81 Monate) und 9 Monaten (95%-CI: 2,37-15,63 Monate).

			Krankheitsfreies Überleben (DFS, in Monaten)				
Stadium	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypUICC-0	25	3	133,78	6,54	120,96	146,59	p < 0,0009
ypUICC-I	38	17	96,74	8,82	79,46	114,02	
ypUICC-II	45	20	92,11	8,38	75,70	108,53	
ypUICC-III	44	25	79,99	9,26	61,83	98,14	
ypUICC-IV	15	13	22,87	8,86	5,51	40,23	
Σ	167	78	91,47	4,79	82,08	100,86	

Tabelle 27: DFS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of disease-free survival*) als Mittelwert für das krankheitsfreie Überleben (DFS); diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier (K-M)-Darstellung für die verschiedenen ypUICC-Stadien: Chi-Quadrat 50,908, 4 Freiheitsgrade; logrank***: logrank-Test: p < 0,0009

Das beschränkte, erwartete mittlere DFS (rMW, Tabelle 27) in den K-M-Überlebenskurven (Abbildung 14) unterscheidet sich in den Tumorstadien signifikant (logrank-Test: p < 0,0009). Es zeigte sich ein exzellentes DFS für Patienten mit einem ypUICC-0 Stadium nach perioperativer MMT. Es waren nur drei Ereignisse bei den 25 Patienten mit CR aufgetreten. Bei den Patienten mit den Stadien ypUICC-I und ypUICC-II sind innerhalb der ersten fünf Jahre der Langzeitbeobachtung passagere Unterschiede im DFS festzustellen (ypUICC-I: DFS (rMW): 96,74 Monate; 95%-CI: 79,46-114,02 Monate; ypUICC-II: DFS (rMW): 92,11 Monate; 95%-CI: 75,70-108,53 Monate). Allerdings grenzen die Patienten sich deutlich von jenen Fällen mit einem ypUICC-III Stadium ab (DFS (rMW): 79,99 Mona-

te; 95%-CI: 61,83-98,14 Monate). Patienten mit einem ypUICC-IV Stadium hatten ein DFS (rMW) von 22,87 Monaten (95%-CI: 5,51-40,23 Monate). Bei einer im Verhältnis zur Patientenzahl erwartungsgemäß hohen Anzahl an Ereignissen (Tabelle 27; 87 %) haben sie gegenüber den anderen Tumorstadien (12-57 %) ein deutlich schlechteres krankheitsfreies Überleben.

Abbildung 14: DFS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

Postop. FU: postoperatives *Follow up*

3.10.2 ypUICC-Tumorstadien – rezidivfreies Überleben (RFS)

Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) aller 167 Patienten beträgt im Stadium ypUICC-0 140 Monate, im Stadium ypUICC-II 110 Monate, im Stadium ypUICC-III 84 Monate sowie 9 Monate im ypUICC-IV. Für das ypUICC-I Tumorstadium kann kein RFS-Medianwert angegeben werden. Folglich sind in Tabelle 28 die rMW für das RFS, die Anzahl der Ereignisse und das 95%-CI in Abhängigkeit zu den Stadien ypUICC-0 bis ypUICC-IV aufgeführt. Es besteht im Vergleich zu den Angaben des DFS nur ein geringer Unterschied, sodass in den folgenden Abschnitten auf

die Darstellung des RFS verzichtet wird.

			Überleben (RFS, in Monaten)				
Stadium	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypUICC-0	25	3	133,78	6,54	120,96	146,59	p < 0,0009
ypUICC-I	38	15	102,04	9,19	84,03	120,04	
ypUICC-II	45	20	92,11	8,38	75,70	108,53	
ypUICC-III	44	25	79,96	9,26	61,83	98,14	
ypUICC-IV	15	13	22,87	8,86	5,51	40,23	
Σ	167	76	92,61	4,81	83,19	102,04	

Tabelle 28: RFS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of RFS*) als Mittelwert für das RFS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die ypUICC-Stadien: Chi-Quadrat 52,0, 4 Freiheitsgrade; logrank***: logrank-Test: p < 0,0009

Postop. FU	RFS (Jahre)				
<i>Patients at risk</i>	0	2,5	5	7,5	10
Σ	167	117	86	60	35
ypUICC-0	25	23	19	14	8
ypUICC-I	38	30	24	16	9
ypUICC-II	45	34	22	16	9
ypUICC-III	44	27	20	13	9
ypUICC-IV	15	3	1	1	0

Abbildung 15: RFS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

Postop. FU: postoperatives *Follow up*

Die Analyse des RFS zeigt eine noch deutlichere prognostische Abgrenzbarkeit der Patienten mit $\leq$ ypUICC-II Tumorstadien gegenüber den Stadien ypUICC-III und ypUICC-IV. Neben dem exzellenten Krankheitsverlauf von Patienten mit einer CR haben auch Patienten mit einem ypUICC-I Stadium ein gutes Langzeitansprechen auf die MMT.

3.10.3 ypUICC-Stadien – krebsspezifisches Überleben (CSS)

Das mediane krebsspezifische Überleben (CSS) beträgt nach perioperativer MMT bei Patienten mit einem Tumorstadium ypUICC-IV 47,0 Monaten. Wie aus den signifikant unterschiedlich verlaufenden K-M-Überlebenskurven (logrank-Test: $p < 0,0009$) für das CSS deutlich wird, haben Patienten mit ypUICC-0 bis -II Stadien ein sehr gutes Rektumkarzinom-freies Langzeitüberleben ($\geq 80\%$) unabhängig von der tatsächlich durchgeführten perioperativen MMT. Der rMW für das CSS von Patienten mit einer CR (ypUICC-0 Stadium) beträgt 141,94 Monate ($\pm 3,94$ Monate; 95%-CI: 134,22-149,67 Monate), für Patienten mit einem Stadium ypUICC-I 133,82 Monate ($\pm 6,28$ Monate; 95%-CI: 121,52-146,12 Monate) und für Patienten mit einem ypUICC-II Stadium 121,89 Monate ($\pm 7,00$ Monate; 95%-CI: 108,17-135,62). Demgegenüber sind die rMW des CSS für Patienten mit einem residuellen ypUICC-III Stadium oder gar ypUICC-IV Stadium auf 111,50 Monaten ($\pm 8,48$ Monate; 95%-CI: 94,89-128,12 Monate) und 56,31 Monate ($\pm 11,28$ Monate; 95%-CI: 34,21-78,42 Monate, Tabelle 29) reduziert. Unter Berücksichtigung der Studieneingangskriterien scheinen Patienten mit einem Tumorstadium $\leq$ ypUICC-II die eigentlichen „Gewinner“ der perioperativen MMT zu sein. Diese These muss allerdings in multiparametrischen Überlebensmodellen überprüft werden (Abschnitt 3.15). Ähnlich wie bei den K-M-Kurven zum RFS kann bei den CSS-Überlebenskurven über zwei prognostisch unterschiedliche Subgruppen im ypUICC-II Stadium diskutiert werden. Zudem ist auch das CSS von Patienten im Stadium ypUICC-IV bemerkenswert. Trotz dieses allgemein infausten Status leben immerhin noch 50 % der Patienten 45 Monate *post operationem*. Ein Ergebnis, das vor Einführung multimodaler Therapiekonzepte undenkbar war (Sahlmann et al. 2017; Liersch et al. 2007b).

			Überleben (CSS, in Monaten)				
Stadium	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypUICC-0	25	1	141,94	3,94	134,22	149,67	p < 0,0009
ypUICC-I	38	4	133,82	6,28	121,52	146,12	
ypUICC-II	45	8	121,89	7,00	108,17	135,62	
ypUICC-III	44	13	111,50	8,48	94,89	128,12	
ypUICC-IV	15	10	56,31	11,28	34,21	78,42	
Σ	167	36	121,67	4,00	113,83	129,50	

Tabelle 29: CSS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of CSS*) als Mittelwert für das krebspezifische Überleben (CSS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für die verschiedenen ypUICC-Stadien: Chi-Quadrat 36,234, 4 Freiheitsgrade; logrank***: logrank-Test: p < 0,0009

Postop. FU	CSS (Jahre)				
Patients at risk	0	2,5	5	7,5	10
Σ	167	141	100	71	42
ypUICC-0	25	24	21	15	9
ypUICC-I	38	32	27	19	11
ypUICC-II	45	39	25	18	11
ypUICC-III	44	35	24	17	10
ypUICC-IV	15	11	3	2	1

Abbildung 16: CSS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

Postop. FU: postoperatives *Follow up*

3.10.4 ypUICC-Tumorstadien – Gesamtüberleben (OS)

Das beschränkte mittlere (*restricted mean*) OS der 167 Patienten mit initial fortgeschrittenen Rektumkarzinomen beträgt über alle Tumorstadien (ypUICC-0 bis -IV) 105,86 Monate ($\pm 4,26$ Monate; 95%-CI: 97,50-114,22 Monate, Tabelle 30). Wie es schon bei den anderen Überlebensparametern gesehen wurde, unterscheiden sich die K-M-Kurven für das OS in Abhängigkeit von den residuellen Tumorstadien signifikant (logrank-Test: $p < 0,0009$). Patienten mit einer CR (ypUICC-0 Stadium) haben im OS sowohl nach Dauer (mittleres OS: 139,11 Monate $\pm 4,28$ Monate; 95%-CI: 130,73-147,50 Monate) als auch nach Anzahl der *patients at risk* (92 %) ein hohes Langzeitüberleben (Abbildung 17). In deutlichem Abstand dazu liegt das mittlere OS für Patienten im ypUICC-I Stadium bei 113,59 Monaten $\pm 8,28$ Monaten (95%-CI: 97,37-129,81 Monate). Das OS dieser Patienten liegt aber immer noch über den Werten der Gesamtpopulation (MW: 105,86 Monate $\pm 4,26$ Monate; 95%-CI: 97,50-114,22 Monate).

			Überleben (OS, in Monaten)				
Stadium	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypUICC-0	25	2	139,11	4,28	130,73	147,50	$p < 0,0009$
ypUICC-I	38	12	113,59	8,28	97,37	129,81	
ypUICC-II	44	18	101,69	7,79	86,43	116,96	
ypUICC-III	45	20	97,66	8,40	81,12	114,20	
ypUICC-IV	15	11	53,40	10,47	32,89	73,91	
Σ	167	63	105,86	4,26	97,50	114,22	

Tabelle 30: OS (rMW) in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of OS*) als Mittelwert für das Gesamtüberleben (OS); die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die ypUICC-Stadien: Chi-Quadrat 27,582, 4 Freiheitsgrade; logrank***: logrank-Test: $p < 0,0009$

Die OS-Werte der ypUICC-II und ypUICC-III Stadien unterscheiden sich nur wenig und liegen unterhalb der rMW-Werte für das OS der Gesamtpopulation. Offensichtlich überwiegt bei diesen beiden Subgruppen die Co-Morbidität der Patienten und hat einen lebenslimitierenden Einfluss (Abschnitt 3.15). Mit der MMT wird für

Patienten im Stadium ypUICC-IV ein deutlich schlechteres Überleben mit einem rMW des OS von 53,40 Monaten $\pm$ 10,47 Monaten (95%-CI: 32,89-73,91 Monate) erreicht.

Abbildung 17: OS in Abhängigkeit von den ypUICC-Stadien 0-IV

Postop. FU: postoperatives *Follow up*

3.11 Univariate Survivalanalyse zum Tumoransprechen

3.11.1 Tumoransprechen – krankheitsfreies Überleben (DFS)

Unabhängig vom Therapieregime zeigte sich für alle Patienten (n = 90, Tabelle 31) mit einem GR-Status (TRG 3 und TRG 4) nach der präoperativen MMT ein signifikant (logrank-Test: $p = 0,001$) besseres DFS (rMW für DFS: 105,35 Monate $\pm$ 6,3 Monate, 95%-CI: 93,08-117,62 Monate) gegenüber Patienten mit PR-Status (TRG1 und TRG 2). Der rMW für das DFS von Patienten mit einer PR lag bei 72,75 Monaten (95%-CI: 59,97-85,53 Monate).

			Überleben (DFS, in Monaten)				
Response	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
GR (TRG 3 / 4)	90	32	105,35	6,26	93,08	117,62	p = 0,001
PR (TRG 1 / 2)	77	46	72,75	6,52	59,97	85,53	
Σ	167	78	91,47	4,79	82,08	100,86	

Tabelle 31: DFS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

GR: gutes TU-Ansprechen (*good response*, GR) umfasst alle Patienten mit TRG 4 und TRG 3 (nach Dworak et al. 1997); PR: partielles Ansprechen (*partial response*), betrifft Patienten mit TRG 1 und TRG 2; rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of DFS*) als Mittelwert für das DFS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für das unterschiedliche Tumoransprechen: Chi-Quadrat 11,05, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: p = 0,001

Abbildung 18: DFS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

3.11.2 Tumoransprechen – krebsspezifisches Überleben (CSS)

Für das krebsspezifische Überleben (CSS) zeigt sich abweichend vom DFS und RFS (nicht dargestellt) ab dem 40. Monat *post operationem* nur ein tendenzieller Überlebensvorteil für Patienten mit einem GR-Status. Trotz des höheren 95%-CI (118,40-137,77 Monate versus 97,59-121,80 Monate) im CSS besteht für die Patienten mit GR im univariaten Vergleich kein signifikanter Überlebensvorteil (logrank-Test: $p = 0,062$).

			Überleben (CSS, in Monaten)				
Response	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
GR (TRG 3 / 4)	90	15	128,08	4,94	118,40	137,77	$p = 0,062$
PR (TRG 1 / 2)	77	21	109,69	6,18	97,59	121,80	
Σ	167	36	121,67	4,00	113,83	129,50	

Tabelle 32: CSS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

GR: gutes TU-Ansprechen (*good response*), Patienten einer Tumorremission TRG 4 und TRG 3 (nach Dworak et al. 1997); PR: partielles Ansprechen (*partial response*), Patienten mit einem TRG 1 und TRG 2; rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of CSS*) als Mittelwert für das CSS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für das Tumoransprechen: Chi-Quadrat 3,486, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: $p = 0,062$

		CSS (Jahre)				
Response	Patients at risk	0	2,5	5	7,5	10
	gut (GR, TRG 3/TRG 4)	90	77	59	45	26
	partiell (PR, TRG 1/TRG 2)	77	64	41	26	16
	Σ	167	141	100	71	36

Abbildung 19: CSS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

3.11.3 Tumoransprechen – Gesamtüberleben

Über den gesamten Beobachtungszeitraum haben Patienten ($n = 90$) mit einem guten Ansprechen des Tumors (GR) auf die MMT ein signifikant (logrank-Test: $p = 0,007$) besseres OS (rMW für OS: 115,03 Monate $\pm$ 5,66 Monate; 95%-CI: 103,94-126,13 Monate) gegenüber Patienten ($n = 77$) mit einem partiellen Tumoransprechen (PR). Allein in den ersten 24 Monaten der Nachbeobachtung scheinen Patienten mit einer PR in den K-M-Verlaufskurven und anhand der *patients at risk* Daten ein nahezu gleiches OS gegenüber den Patienten mit einer GR zu haben. Aus dieser Beobachtung lässt sich folgern, dass längere Nachbeobachtungszeiten (> 36 Monate) notwendig sind, um die aufgrund eines Tumoransprechens erst verzögert auftretenden Rezidivereignisse adäquat erfassen und zuordnen zu können.

			Überleben (OS, in Monaten)				
Response	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
GR (TRG 3 / 4)	90	26	115,03	5,66	103,94	126,13	$p = 0,007$
PR (TRG 1 / 2)	77	37	92,80	5,96	81,12	104,48	
Σ	167	63	105,86	4,26	97,50	114,22	

Tabelle 33: OS (rMW) in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

OS: Gesamtüberleben; GR: gutes TU-Ansprechen (*good response*), umfasst Patienten mit einer Tumorremission TRG 4 und TRG 3 (nach Dworak et al. 1997) im Rektumresektat; PR: partielles Ansprechen (*partial response*), betrifft Patienten mit TRG 1 und TRG 2 nach präoperativer Multimodaltherapie. rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das OS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für das unterschiedliche Tumoransprechen: Chi-Quadrat 7,188, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: $p = 0,007$

Abbildung 20: OS in Abhängigkeit zum Tumoransprechen (gut vs. partiell)

3.12 Univariate Survivalanalyse zum ypL-/V-/Pn-Status

3.12.1 ypL-/V-/Pn-Status – krankheitsfreies Überleben (DFS)

Analog der zunehmenden Bedeutung einer in der MRT erkennbaren extramuralen Gefäßinfiltration (*extramural vascular invasion*, EMVI) bei Rektumkarzinomen wurde in der Studienpopulation die Bedeutung eines positiven ypL-/V-/Pn-Status geprüft. Interessanterweise zeigten Patienten (n = 121) mit einem negativen ypL-/V-/Pn-Status in der univariaten Analyse, unabhängig vom Tumorstadium und anderen Parametern, eine signifikant besseres DFS (rMW für DFS: 100,25 Monate $\pm$ 5,26 Monate; 95%-CI: 89,94-110,56 Monate) gegenüber Patienten (n = 46) mit einem positiven ypL-/V-/Pn-Status (logrank-Test: p = 0,003). Bei letzteren Patienten betrug das DFS im Mittel 65,06 Monate $\pm$ 8,94 Monate (Tabelle 34). Das 95%-CI lag mit 47,54 bis 82,58 Monaten unter dem Minimalwert des 95%-CI jener Studienteilnehmer mit unauffälligem ypL-/V-/Pn-Status. Dieses Ergebnis lässt sich auch aus dem Verlauf der K-M-Kurve ablesen, allerdings fällt auf, dass nach ca.

70-monatiger Nachbeobachtungszeit das DFS in beiden Subkohorten von anderen Co-Faktoren beeinflusst zu sein scheint.

			Überleben (DFS, in Monaten)				
ypL-/V-/Pn-Status	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypL-/V-/Pn-negativ	121	50	100,25	5,26	89,94	110,56	p = 0,003
ypL-/V-/Pn-positiv	46	28	65,06	8,94	47,54	82,58	
Σ	167	78	91,47	4,79	82,08	100,86	

Tabelle 34: DFS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status

ypL-/V-/Pn-negativ: kein histopathologischer Nachweis einer *Lymphangiosis carcinomatosa* (L), keine karzinomatöse Infiltration in Gefäße (V) und/oder Perineuralscheiden (Pn) nach präoperativer MMT; ypL-/V-/Pn-positiv: histopathologischer (p) Nachweis einer verbliebenen Karzinominfiltration in den Tumor-begleitenden Lymphgefäßen (L1) und/oder Blutgefäßen (V1) und/oder Perineuralscheiden (Pn1) nach präoperativer CRT +/- CTx (y); rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das DFS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für den ypL-/V-/Pn-Status: Chi-Quadrat 8,553, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: p = 0,003

Abbildung 21: DFS in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status

3.12.2 ypL-/V-/Pn-Status – krebsspezifisches Überleben (CSS)

Ähnlich wie beim DFS haben Patienten mit einem negativen ypL-/V-/Pn-Status ($n = 121$) ein signifikant (logrank-Test: $p = 0,008$) längeres krebsspezifisches Überleben (rMW für CSS: 127,97 Monate $\pm$ 4,1 Monate; 95%-CI: 119,86-136,31 Monate) gegenüber Patienten ($n = 46$) mit einem positiven ypL-/V-/Pn-Status (rMW für CSS: 97,56 Monate $\pm$ 8,56 Monate; 95%-CI: 80,79-114,33 Monate, Tabelle 35). Wie es bereits in den K-M-Überlebenskurven zum DFS vermutet wurde, zeigen die CSS-Kurven ab dem 70. Nachbeobachtungsmonat einen annähernd parallelen Verlauf. Auch hier scheinen Rektumkarzinom-unabhängige Co-Faktoren für eine Reduktion des Überlebens der Patienten verantwortlich gewesen zu sein.

			Überleben (CSS, in Monaten)				
ypL-/V-/Pn-Status	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypL-/V-/Pn-negativ	121	21	127,97	4,14	119,86	136,08	$p = 0,008$
ypL-/V-/Pn-positiv	46	15	97,56	8,56	80,79	114,33	
Σ	167	36	121,67	4,00	113,83	129,50	

Tabelle 35: CSS der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status

ypL-/V-/Pn-negativ: kein histopathologischer Nachweis einer *Lymphangiosis carcinomatosa* (L), keine karzinomatöse Infiltration in Gefäße (V) und/oder Perineuralscheiden (Pn) nach präoperativer MMT; ypL-/V-/Pn-positiv: histopathologischer (p) Nachweis einer Karzinominfiltration in Lymph- (L1) und/oder Blutgefäße (V1) und/oder Perineuralscheiden (Pn1) nach präoperativer CRT +/- CTx (y); rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit als Mittelwert (*restricted mean of CSS*), diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für den ypL-/V-/Pn-Status: Chi-Quadrat 7,111, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: $p = 0,008$

Abbildung 22: CSS in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status

3.12.3 ypL-/V-/Pn-Status – Gesamtüberleben (OS)

Der bereits beim DFS und CSS beschriebene, signifikante Unterschied in den K-M-Überlebenskurven findet sich auch beim OS (logrank-Test: $p = 0,003$). Die OS-Kurven der Patienten mit einem negativen bzw. positiven ypL-/V-/Pn-Status verlaufen analog der DFS-Kurven mit einer Verschiebung auf der Zeitachse (x-Achse) um 14 Monate (rMW des DFS: 91,5 Monate vs. rMW des OS: 105,9 Monate bei Patienten mit ypL-/V-/Pn-Status). Die K-M-Kurven für das OS liegen bei beiden Gruppen am Beobachtungsende bei knapp über 40 %. Beim Vergleich der Kurvenverläufe zeigt sich jedoch ein schnelleres Absinken der K-M-Kurven für EMVI-positive Patienten im Gegensatz zu den EMVI-negativen Fällen. Für die EMVI-positiven Patienten ist bereits bei 60 Monaten (roter Kreis, Abbildung 23) das mediane OS erreicht gegenüber 140 Monaten (blauer Kreis, Abbildung 23) bei EMVI-negativen Patienten. Dieser gegenüber dem CSS beobachtete Kurvenabfall kann als Hinweis auf lebenslimitierende Nebenerkrankungen gewertet werden. Der flachere Kurvenverlauf bei EMVI-negativen Patienten lässt einen relativen Überlebensvorteil dieser Patientengruppe vermuten.

			Überleben (OS, in Monaten)				
ypL-/V-/Pn-Status	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**		logrank***
ypL-/V-/Pn-negativ	121	39	114,20	4,53	105,32	123,08	p = 0,003
ypL-/V-/Pn-positiv	46	24	79,79	8,31	63,50	96,07	
Σ	167	63	105,86	4,26	97,50	114,22	

Tabelle 36: OS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zum ypL-/V-/Pn-Status

ypL-/V-/Pn-negativ: kein histopathologischer Nachweis einer *Lymphangiosis carcinomatosa* (L), keine karzinomatöse Infiltration in Gefäße (V) und/oder Perineuralscheiden (Pn) nach präoperativer CRT +/- CTx (y); ypL-/V-/Pn-positiv: histopathologischer (p) Nachweis einer Karzinominfiltration in tumorbegleitenden Lymph- (L1) und/oder Blutgefäßen (V1) und/oder Perineuralscheiden (Pn1); rMW*: beschränktes erwartetes Gesamtüberleben als Mittelwert (*restricted mean of OS*), diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der Kaplan-Meier-Darstellung für den ypL-/V-/Pn-Status: Chi-Quadrat 9,140, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: p = 0,003

Abbildung 23: OS in Abhängigkeit des ypL-/V-/Pn-Status

Roter Kreis: mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit positivem ypL-/V-/Pn-Status; blauer Kreis: mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit negativem ypL-/V-/Pn-Status

3.13 Weitere Parameter nach MMT mit Einfluss auf das Überleben

In der Tabelle 37 werden die residuelle Tumurlängsausdehnung (ypTE) und der zirkumferentielle Resektionsrand (ypCRM) als weitere Parameter nach der MMT dargestellt, die in der univariaten Analyse Einfluss auf die Überlebensparameter DFS, CSS und OS hatten. Für beide Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede in den K-M-Überlebenskurven der Patienten mit ypTE $\leq$ 25 mm vs. ypTE $>$ 25 mm und ypCRM $\geq$ 2 mm vs. ypCRM $<$ 2 mm (K-M-Kurven sind nicht dargestellt).

	DFS	CSS	OS	DFS	CSS	OS
	ypTE $\leq$ 25 mm			ypCRM $\geq$ 2 mm		
N	92	92	92	153	153	153
Ereignisse	35	13	26	68	29	54
rMW*	100,99	130,93	115,75	95,03	125,37	109,32
SD	6,39	4,62	5,45	4,90	3,92	4,31
95%-CI**	88,46-113,52	121,89-139,98	105,07-126,43	85,44-104,63	117,70-133,05	100,87-117,77
	ypTE $>$ 25 mm			ypCRM $<$ 2 mm		
N	75	75	75	14	14	14
Ereignisse	43	23	37	10	7	9
rMW*	78,12	107,56	92,31	49,07	75,07	64,29
SD	6,60	6,26	6,17	15,41	15,91	14,31
95%-CI**	65,18-91,07	95,28-119,83	80,22-104,40	18,87-79,27	43,88-106,26	36,25-92,34
	gesamt			gesamt		
N	167	167	167	167	167	167
Ereignisse	78	36	63	78	36	63
rMW*	91,47	121,67	100,86	91,47	121,67	105,86
SD	4,79	4,00	4,26	4,79	4,00	4,26
95%-CI**	82,08-100,86	113,83-129,50	97,50-114,22	82,08-100,86	113,83-129,50	97,50-114,22
logrank***	p = 0,023	p = 0,011	p = 0,007	p = 0,002	p < 0,0009	p = 0,001

Tabelle 37: Überleben (rMW) in Abhängigkeit zum ypTE- und ypCRM-Status

ypTE $\leq$ 25 mm: Patienten mit einer Tumurlängsausdehnung von $\leq$ 25 mm (Medianwert der Gesamtpopulation) nach präoperativer Multimodaltherapie; ypTE $>$ 25 mm: Patienten mit einer residuellen Tumurlängsausdehnung von $>$ 25 mm; ypCRM $\geq$ 2 mm: Patienten mit einem histopathologisch überprüften tumorfreien zirkumferentiellen Sicherheitsabstand von $\geq$ 2 mm bis zur chirurgischen Resektionsebene; ypCRM $<$ 2 mm: Patienten mit einem tumorfreien CRM von $<$ 2 mm in der postoperativen histopathologischen Resektatbeurteilung; rMW*: beschränktes erwartetes Überleben (*restricted mean of survival*) als Mittelwerte für das DFS, CSS oder OS; die Schätzungen sind auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurden; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung; logrank***: logrank-Test

In der histopathologischen Untersuchung der Rektumresektate nach präoperativer MMT waren bei nur wenigen Patienten (n = 14) Tumorzellen im unmittelbaren Ab-

stand zum zirkumferentiellen Resektionsrand (ypCRM: < 2 mm) nachweisbar gewesen.

3.14 Subgruppenanalysen

Nach der präoperativen Multimodaltherapie wurde bei 107 Patienten der Kohorten A und B eine adCTx eingeleitet und von 106 Patienten beendet (Abbildung 24). Im Folgenden wird über Subgruppen-Analysen versucht, die prognostische Bedeutung des Tumoransprechens auf die MMT zu klären.

Abbildung 24: Studienpopulation und Auswertungsparameter (II) nach MMT

Eigene Darstellung; *: Patientenkohorten A (n = 50) und B (n = 57) ohne jene neun Patienten, die postoperativ die adCTx wechselten (9x Kohorte A nach B, 2x Kohorte B nach A). In Kohorte C (n = 48) sind jene 2 Patienten ausgeschlossen, die nach der kompletten präoperativen MMT einen ypR2b-Status aufwiesen. Nach der totalen mesorektalen Exzision (TME) hatten 107 Patienten der Kohorten A und B die geplante adCTx begonnen. Diese adCTx wurde von 106 Patienten beendet. Es trat **1 Todesfall in Kohorte B während der postoperativen Therapiephase aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms mit kardialer Dekompensation ein. Zwei Patienten (blau umrahmt) der Kohorte C erhielten als Einzelfallentscheidung eine limitierte adCTx mit FOLFOX. Insgesamt wurden 155 Patienten (Kohorte A: n = 50, Kohorte B: n = 57, Kohorte C: n = 48) *post operationem* beobachtet.

3.14.1 Tumoransprechen – postoperative Therapie (*as-treated*)

In der univariaten Auswertung der 167 Patienten, die nach der TME ihrer geplanten adCTx (Kohorten A und B) oder alleinigen Nachsorge (Kohorte C) zugeführt werden sollten (Abbildung 24), ergaben sich für Patienten mit TRG 3 und TRG 4 Status ein besseres DFS (logrank-Test: $p = 0,001$; Abschnitt 3.11.1) und RFS (logrank-Test: $p = 0,001$), unabhängig vom UICC-Status und der Tumorgröße.

Ansprechen*	ypUICC-Stadium	TRG	N	Σ Patienten	Patienten n = 167
gut	ypUICC-0 (ypT0N0)	TRG 4	25	68	
	ypUICC-I (ypT1/2N0)	TRG 3	23		
	ypUICC-IIa (ypT3N0)	TRG 3	18		
	ypUICC-IIIa (ypT0N1)	TRG 4	2		
moderat	ypUICC-I (ypT1/2N0)	TRG 1	3	42	
		TRG 2	12		
	ypUICC-IIa (ypT3N0)	TRG 1	3		
		TRG 2	20		
	ypUICC-IIb (ypT4aN0)	TRG 2	2		
		TRG 3	1		
	ypUICC-IIc (ypT4bN0)	TRG 3	1		
		schlecht	ypUICC-IIIa (ypT1/2N1, ypT1N2a)		
TRG 3	5				
ypUICC-IIIb (ypT1/2 N2b, ypT2/3 N2a, ypT3/T4aN1)	TRG 1		3		
	TRG 2		15		
ypUICC-IIIc (ypT4b N1/2, ypT3/4b N2b, ypT4aN2a)	TRG 3		5		
	TRG 2		9		
ypUICC-IIIc (ypT4b N1/2, ypT3/4b N2b, ypT4aN2a)	TRG 3		3		
	keine Änderung		ypUICC IVa (jedes T und jedes N M1a)	TRG 2	
TRG 3		5			
ypUICC IVb (jedes T und jedes N M1b)		TRG 1	1		
		TRG 2	2		
		TRG 3	1		
		TRG 4	1		

Tabelle 38: Ansprechen gruppiert nach ypUICC- und sekundär nach TRG-Status

*: Ansprechen des Rektumkarzinoms mit cUICC-II oder -III Status auf die präoperative MMT mit Gewichtung des ypUICC-Stadiums und der Tumorregression (TRG 0 bis TRG 4)

Insofern scheint neben der CRT-induzierten Tumorregression auch der ypUICC-Status eine erhebliche prognostische Bedeutung zu haben. Unter Gewichtung des nach den Vorgaben der TNM-/UICC-Klassifikation erhobenen ypUICC-Status und der Tumorregression (TRG 0 bis TRG 4) wurde das Ansprechen der Rektumkarzine auf die MMT unabhängig von der Patientenkohorte in ein gutes, moderates und schlechtes Tumoransprechen neu eingeteilt (Tabelle 38).

Nach Ausschluss der ypUICC-IV Stadien (n = 15, Tabelle 38) verblieben 152 Patienten, bei denen die Wirksamkeit der Behandlungsmaßnahmen nach dem *As-treated*-Prinzip untersucht wurde (Tabelle 39).

				Überleben (in Monaten)					
	TU-Ansprechen	N	Ereignis	Median	rMW*	SD	95%-CI**		logrank [#]
DFS	gut	68	19	140	115,01	6,10	103,07	126,95	p = 0,002
	moderat	42	21	90	84,43	8,71	67,36	101,49	
	schlecht	42	25	73	78,19	9,37	59,82	96,56	
	Σ ^{##}	152	65	136	97,84	4,83	88,38	107,30	
RFS	gut	68	18	nr***	116,88	6,15	104,82	128,94	p = 0,001
	moderat	42	20	107	86,48	8,78	69,26	103,69	
	schlecht	42	25	73	78,20	9,37	59,82	96,56	
	Σ ^{##}	152	63	136	99,08	4,26	89,59	108,57	
CSS	gut	68	7	nr***	134,67	4,44	125,97	143,37	p = 0,015
	moderat	42	6	nr***	125,49	6,90	111,96	139,01	
	schlecht	42	13	nr***	110,60	8,64	93,66	127,54	
	Σ ^{##}	152	26	nr***	127,46	3,82	119,97	134,94	
OS	gut	68	16	nr***	120,83	5,77	109,52	132,13	p = 0,029
	moderat	42	16	132	104,36	7,77	89,13	119,60	
	schlecht	42	20	103	96,51	8,58	79,70	113,31	
	Σ ^{##}	152	52	140	110,58	4,31	102,14	119,02	

Tabelle 39: Überleben nach modifizierter Einteilung des Tumoransprechens

*rMW: beschränktes erwartetes Überleben (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das DFS, RFS, CSS oder OS; die Schätzungen sind auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurden; **95%-CI: 95%-Konfidenzintervall; ***nr: *not reached*, der Medianwert wurde nicht erreicht; #logrank: logrank- Test; ##Σ: n = 152 Patienten ohne ypUICC-IV Stadien

Abbildung 25: K-M-Überlebenskurven (I) nach Ansprechen auf die MMT

Dargestellt sind n = 152 Patienten einschließlich der postoperativen Therapiewechsler (*As-treated*-Prinzip); ausgeschlossen wurden Patienten mit residuellen ypUICC-IV Stadien.

Abbildung 26: K-M-Überlebenskurven (II) nach Ansprechen auf die MMT

Kaplan-Meier-Überlebenskurven von n = 145 Patienten stellen das Tumoransprechen auf die MMT ohne postoperative Therapiewechsler und ohne ypUICC-IV Stadien dar.

Unter Ausschluss der postoperativen Therapiewechsler und der ypUICC-IV Stadien zeigte sich bei den verbliebenen 145 Patienten ein sehr ähnliches Bild.

3.14.2 Tumoransprechen – Subgruppen (*as-treated*)

In den nachfolgenden Abbildungen ist das Ansprechen auf die perioperative Multimodaltherapie unter Ausschluss der Therapiewechsler und der residuellen yp-UICC-IV Stadien Kohorten-spezifisch (*as-treated*) angegeben. Dargestellt werden die K-M-Überlebenskurven für das RFS und CSS (Abbildung 27) sowie für das DFS und OS (Abbildung 28). Im Beobachtungszeitraum der Kohorte C mit maximal 86 Monaten weisen die Patienten mit einem guten Tumoransprechen in den K-M-Überlebenskurven höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten auf.

Abbildung 27: RFS und CSS nach Tumoransprechen auf die MMT

Die beobachtete Patientenpopulation (n = 145) setzt sich aus 49 Patienten der Kohorte A (adCTx mit 5-FU), 52 Patienten der Kohorte B (adCTx mit FOLFOX) und 44 Patienten der Kohorte C zusammen. Die Darstellung schließt Therapiewechsler (nach erfolgter TME) und Fälle mit ypUICC-IV Stadien aus (*As-treated*-Prinzip).

Abbildung 28: DFS und OS nach Tumoransprechen auf die MMT

Die beobachtete Patientenpopulation ($n = 145$) setzt sich aus 49 Patienten der Kohorte A (adCTx mit 5-FU), 52 Patienten der Kohorte B (adCTx mit FOLFOX) und 44 Patienten der Kohorte C zusammen. Die Darstellung schließt Therapiewechsler (nach erfolgter TME) und Fälle mit ypUICC-IV Stadien aus (*As-treated-Prinzip*).

3.15 Multivariate Analysen – Überleben – Einfluss von Oxaliplatin

Zur Klärung des Einflusses von OX in der perioperativen MMT von LARC wurde ein multiparametrisches Überlebenszeitmodell zur Bestimmung des CSS entwickelt. Dies erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse aus den univariaten Analysen (logrank-Test: $p < 0,05$) und nach manueller Auswahl von Parametern nach klinischer Gewichtung (z. B. Tumoransprechen mit GR vs. PR, $p = 0,061$). Die Variablen umfassten die Kohortenzugehörigkeit (Patientengruppen A bis C), das Tumoransprechen (GR vs. PR), die residuelle Tumorstreckenausdehnung ($yp_{TE} \leq 25$ mm), den $yp_{L-/V-/Pn}$ -Status (positiv vs. negativ) und den ypUICC-Status. Der Parameter yp_{CRM} wurde aufgrund der geringen Fall- und Ereigniszahl für Patienten mit $yp_{CRM} < 2$ mm (Tabelle 37) nicht berücksichtigt. Im Forest-Plot (Abbildung 29) werden die ausgewählten Variablen, die Patienten- und Ereigniszahlen, die Hazard Ratio, die 95%-CI- und p-Werte aus dem Cox-Modell angegeben.

Abbildung 29: Multivariate Analyse (Forest-Plot-Darstellung) zum CSS

Die Patientenkohorte A gilt als Referenzgruppe; das CSS-Modell ist nach manueller Auswahl von Einflussfaktoren (linke Spalte) aus den univariaten Analysen (Kohorten A-C, n = 155, p < 0,05) und unter Berücksichtigung klinischer Relevanz (GR vs. PR; p < 0,061) angepasst worden. HR: das Hazard bezeichnet das instantane (augenblickliche) Risiko eines Ereignisses, also die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis im nächsten Zeitschritt, wenn das Ereignis noch nicht eingetreten ist. Die Hazard Ratio (HR) ist das Verhältnis der Hazards in den Kohorten. HR = 1: kein Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten; HR > 1: die Patienten, die mit OX behandelt wurden, haben im Beobachtungszeitraum ein höheres Hazard (instantanes Risiko) als die Referenzgruppe; HR < 1: das Ereignisrisiko für die beobachteten Kohorten B und C (perioperative CTx mit OX) ist kleiner als das Risiko für die Referenzgruppe; 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für die HR; **das vermehrte UICC-Downstaging zu ≤ ypUICC-II Stadien ist mit einem verlängerten CSS assoziiert (p = 0,007; HR: 0,31; 95%-CI: 0,14-0,73).

In der Cox-Regression wurden alle Patienten (n = 155) berücksichtigt, die ihre präoperative MMT sowie TME erhalten und – wie geplant – die postoperative Therapie angetreten hatten. Demzufolge sind in Kohorte A (Referenzgruppe) 50 Patienten, in Kohorte B 57 Patienten und in Kohorte C 48 Patienten ausgewertet worden. In der Kohorte C wurde Patient H123 aufgrund einer postoperativen R2b-Situation aus diesen Analysen ausgeschlossen. Ebenso wurden die Thera-

piewechsler (n = 9 von Kohorte A nach B; n = 2 von Kohorte B nach A) nicht berücksichtigt.

Im Forest-Plot zeigt sich, dass für die Patienten der Kohorte C ein annähernd gleiches instantanes Risiko besteht wie für die Patienten der Kohorte A (logrank-Test: $p = 0,771$; HR: 1,19; 95%-CI: 0,38-3,75). Demgegenüber ist das instantane Risiko für ein Tumorrezidiv in der Kohorte B deutlich, aber nicht signifikant erhöht (logrank-Test: $p = 0,108$; HR: 2,04; 95%-CI: 0,86-4,88). Patienten mit einer residuellen Tumorausdehnung ≤ 25 mm profitieren im CSS (logrank-Test: $p = 0,1$; HR: 0,49; 95%-CI: 0,21-1,15). Im Gegensatz zu den univariaten Analysen zeigt sich kein Einfluss des Tumoransprechens (GR; HR: 1,05; 95%-CI: 0,48-2,33) oder des positiven ypL-/V-/Pn-Status (HR: 1,11; 95%-CI: 0,48-2,57). Hochsignifikant ist das vermehrte UICC-*Downstaging* zu $\leq$ ypUICC-II Stadien (logrank-Test: $p = 0,007$; HR: 0,31; 95%-CI: 0,14-0,73) mit einem verlängerten CSS assoziiert. Anhand des Überlebenszeit-Risiko-Modells werden in Abbildung 30 die signifikant unterschiedlichen K-M-Überlebenskurven für das CSS (logrank-Test: $p = 0,0002$) in den drei Patientenkohorten A bis C dargestellt. Dabei werden die Patientenkohorten mit initial geplanter und tatsächlich applizierter adCTx aufgeführt. Insbesondere die Patienten der Kohorten A und C zeigen gute CSS-Langzeitverläufe mit einer > 85 %-igen Wahrscheinlichkeit, ein CSS von > 60 Monaten *post operationem* zu erreichen.

Abbildung 30: CSS aller Patienten mit abgeschlossener perioperative MMT und Eintritt in die Nachsorgephase

Patienten (n = 166); Kohorte A: n = 50, Referenzgruppe; Kohorte B: n = 57; Kohorte C: n = 48 Patienten; CTx-W.: postoperative Therapiewechsler, d. h. neun Patienten von Kohorte A erhielten eine FOLFOX-CTx (nach Kohorte B) und zwei Patienten von Kohorte B erhielten eine 5-FU Monotherapie (nach Kohorte A); logrank-Test: $p = 0,0002$

Unter den postoperativen Therapiewechslern zeigten die beiden Patienten der ehemaligen Kohorte B (Patient H63 und H83), die bei einem ypUICC-0 und ypUICC-I Status zur adCTx mit 5-FU (Kohorte A) wechselten, einen exzellenten Krankheitsverlauf ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Demgegenüber hatten die neun Therapiewechsler aus der ehemaligen Kohorte A trotz der postoperativen FOLFOX-Therapie (nach Kohorte B) einen deutlich schlechteren Verlauf im CSS.

Diese Patienten scheinen überhaupt nicht von der Hinzunahme von OX zur adCTx profitiert zu haben.

Es handelte sich dabei um neun männliche Patienten, die nach einer kompletten, 5-FU-basierten CRT ohne jegliche Dosisreduktion (Tabelle 40) und nach TME die Stadien ypUICC-I (n = 2), ypUICC-IIIa und -IIIc (n = 2), ypUICC-IVa (n = 3) sowie ypUICC-IVb (n = 2) aufwiesen. Eine PR lag in sieben Fällen mit einem Tumorstadium > ypUICC-II vor. Insbesondere Patienten mit einem positiven ypL-/V-/Pn-Status schienen nicht von einer adCTx mit FOLFOX zu profitieren und verstarben nach weniger als 48 Monaten *post operationem*. Die Therapie-Compliance der Therapiewechsler entsprach der hohen Compliance der restlichen Studienpopulation.

Patient, Alter, Gender	Applikationen von RT und CTx			TU-Status (ypUICC)	TRG	TE (mm)	L-/V-/Pn-positiv	R	CRM	FM	CSS (m)	Tod
	präop. RT	präop. CTx	postop. CTx									
H20, 53, m	X	X	X	3a	2	25	0	0	0	1	77	TU
H30, 63, w	X	X	X	3c	2	10	0	0	0	1	121	TU
H35, 59, m	X	X	X	1	1	25	0	0	0	0	90	NTU
H41, 71, m	X	X	X	4a	3	10	0	0	0	1	121	lebt
H50, 55, m	X	X	X	4a	2	50	0	0	0	1	25	TU
H71, 62, m	X	X	X	4a	2	35	1	0	0	1	47	TU
H79, 64, m	X	X	(x)*	1	2	30	1	1	1	1	13	TU
H88, 65, m	X	X	(x)**	4b	3	35	1	0	0	1	6	TU
H168, 54, m	X	X	X	4b	1	70	1	2	1	1	34	TU

Tabelle 40: Daten der Therapiewechsler, die FOLFOX als adCTx erhielten

X = vollständige Applikationen; x = inkomplette Applikationen *(x): bei diesem Patienten waren der zweite und dritte Zyklus der adCTx mit FOLFOX unter OX-Dosisreduktion auf 75 % erfolgt; kein OX im vierten Zyklus, Abbruch der adCTx vor der achten Applikation; **(x): der Patient hatte im zweiten Zyklus der adCTx eine Reduktion von FOLFOX auf 75 % erhalten, im dritten Zyklus FOLFOX auf 50 % und im vierten Zyklus FOLFOX auf 25 %; vor der achten Applikation erfolgte dann der Abbruch der adCTx; TRG: Tumorregressionsgrad (1 und 2 *partial response*, 3 *good response*); TE: Tumorausdehnung; R: Residualstatus; CRM: zirkumferentieller Resektionsrand (0: ≥ 2 mm, 1: < 2 mm); FM: Nachweis von Fernmetastasen (1 = Nachweis, 0 = kein Nachweis); CSS: krebsspezifisches Überleben in Monaten; TU: tumorbedingter Tod; NTU: nicht tumorbedingter Tod; der Patient verstarb aufgrund einer kardialen Ursache.

Der auch unter FOLFOX-CTx nicht zu beeinflussende Krankheitsverlauf der Therapiewechsler zeigt sich ebenso im ypUICC-Stadien-adaptierten Vergleich der

K-M-Überlebenskurven (Abbildung 31). Im CSS haben die Patienten aus Kohorte A und C mit ypUICC-0 und ypUICC-I Status exzellente Langzeitverläufe. Es scheinen zwischen den Patienten dieser beiden Kohorten keine relevanten Überlebenszeitunterschiede für die Tumorstadien ypUICC-0 bis -III zu bestehen.

Abbildung 31: CSS in Korrelation zu den ypUICC-Stadien und Patienten-Kohorten
Die Darstellung berücksichtigt 155 Patienten ohne die postoperativen Therapiewechslers; Kohorte A: n = 50; Kohorte B: n = 57; Kohorte C: n = 48 Patienten.

Weiterhin auffällig ist beim Vergleich der K-M-Überlebenskurven zum CSS, dass Patienten der Kohorte B bereits früh im Stadium ypUICC-I ein schlechteres CSS haben als die Patienten der Kohorte A.

Es kann darüber spekuliert werden, ob dieser etwas überraschende Unterschied aus einem reversen Will-Rogers-Phänomen, einer frühzeitig erworbenen Therapieresistenz oder aus einer durch die MMT unbeeinflussbaren, genetisch festgelegten Malignombiologie resultiert (Abschnitt 4.1.4; Anmerkung: Das Will-Rogers-Phänomen (*Stage-migration*-Effekt) bezeichnet einen Effekt in der Bildung von Mittelwerten in Gruppen. Durch einen Wechsel eines Gruppenelements von der einen zur anderen Gruppe kann der Mittelwert in beiden Gruppen steigen oder absinken. So kann in einer statistischen Analyse über eine Malignom-bedingte Lebenserwartung allein durch eine verbesserte Diagnostik eine effektivere Therapie vorgetäuscht werden, wie z. B. bei der Früherkennung von (Tumor-) Erkrankungen (Feinstein et al. 1985)).

4 Diskussion

Adenokarzinome des Kolons und des Rektums gehören weltweit zu den drei häufigsten Malignomkrankungen. Abgesehen von der onkologischen Chirurgie, die im Frühstadium primärer Kolon- und Rektumkarzinome weiterhin die Therapie der Wahl darstellt, ist beim Kolonkarzinom im Stadium pUICC-III eine 5-FU-basierte adCTx Standard. Diese wird auch für sogenannte *high-risk* Fälle im Stadium pUICC-II empfohlen. Zur systemischen Behandlung wird vorzugsweise eine CTx-Kombination nach dem FOLFOX-Regime eingesetzt, deren bisher übliche Applikationsdauer über 6 Monate mittlerweile kontrovers diskutiert wird (Grothey et al. 2018, André et al. 2013).

4.1 Allgemeiner Stellenwert der adCTx beim Rektumkarzinom

Im Gegensatz zu den Kolonkarzinomen ist der Stellenwert einer adCTx bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen ($\geq$ UICC-Stadium II) ungeklärt. Eine systematische Cochrane Analyse von 21 klinischen Studien (Zeitraum: 1975-2011; 11 Studien in westlichen Ländern, 10 Studien in Japan) mit 9785 Patienten (Petersen et al. 2012), die entweder zu einer 5-FU-basierten adCTx ($n = 4854$) oder alleinigen Nachbeobachtung ($n = 4367$) randomisiert worden waren, ergab für die adCTx eine Reduktion des Sterberisikos um 17 % (HR: 0,83; 95%-CI: 0,76-0,91), eine Senkung des Rezidiv-Risikos um 25 % (HR: 0,75; 95%-CI: 0,68-0,83) und keinen zusätzlichen, signifikanten Einfluss auf das DFS und OS. Nach den o.g. Studien folgerten die Autoren, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine 5-FU-basierte adCTx für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome von Vorteil sein könnte. Dabei legten die Autoren aber nicht fest, welche definierten UICC-Stadien von der adCTx profitieren könnten, sondern forderten allgemein zu einer Intensivierung der CTx durch Hinzunahme von OX auf. Außerdem empfahlen sie die Umsetzung der infusionalen 5-FU-CTx auf eine orale 5-FU-CTx mit Capecitabin (Xeloda®) in Analogie zur Therapie von Kolonkarzinomen.

In weiteren randomisierten Studien wurden die Ergebnisse der adCTx bei Rektum-

karzinom-Patienten nach einer präoperativen RT bzw. CRT und TME geprüft (Breugnot et al. 2015a; Bosset et al. 2014; Glynn-Jones et al. 2014; Sainato et al. 2014). In diesen klinischen Studien waren die positiven Auswirkungen einer adCTx auf das OS gering. Eine allgemeingültige Empfehlung zur Gabe der adCTx blieb in der Folge ebenfalls aus. Zudem bezweifelten die Autoren, dass mit einer adCTx nach präoperativer MMT ein ähnlich positiver OS-Effekt erreicht werden könnte wie bei pUICC-III Kolonkarzinomen (Gramont et al. 2000). Als Bestätigung wurden die Langzeitergebnisse (> 5 Jahre an Nachsorgezeiten) aus der EORTC-22921-Studie gewertet, die im Gegensatz zu früheren Subgruppen-Analysen (Collette et al. 2007) keine Verbesserung des DFS und OS durch die adCTx gezeigt hatten (Bosset et al. 2014).

Die ADORE-Phase-II-Studie prüfte (ClinicalTrials.gov, No.: NCT00807911), inwiefern Patienten mit ypUICC-II oder -III Rektumkarzinomen nach einer Fluoropyrimidin-basierten CRT (RT mit 5-FU oder Capecitabin) und TME von einer adCTx mit vier Zyklen 5-FU + FS (5-FU: 380 mg/m² und FS: 20 mg/m²) oder mit acht Zyklen FOLFOX (OX: 85 mg/m² und FS: 200 mg/m² und 5-FU: Bolus 400 mg/m² an d 1; 5-FU: 2400 mg/m² c.i.v. über 46 h) profitieren könnten (Hong et al. 2014). Der primäre Endpunkt dieser koreanischen Multizenter-Studie war das 3-Jahre DFS (*Intention-to-treat*-Prinzip), das bei der Fallzahlplanung mit 70 % für die Kontrollgruppe und mit 78 % für die FOLFOX-Gruppe angenommen worden war. Zwischen 11/2008 und 12/2012 konnten 321 Patienten mit einem ypUICC-II oder -III Rektumkarzinom in die Studie aufgenommen und unabhängig von der präoperativen CRT in die adCTx-Arme randomisiert werden. Nach einem medianen *Follow-up* von 38,2 Monaten (*interquartil range* (IQR): 26,4-50,6 Monate) betrug das DFS bei 295 auswertbaren Patienten in der FOLFOX-Gruppe 71,6 % (95%-CI: 64,6-78,6 %) und in der Kontrollgruppe (adCTx: 5-FU + FS) 62,9 % (95%-CI: 55,4-70,4 %). Die HR lag bei 0,657 (95%-CI: 0,434-0,994; p = 0,047; Hong et al. 2014). In der aktualisierten Analyse der ADORE-Phase-II-Studie zeigte sich nach einem medianen *Follow-up* von 74,1 Monaten (IQR: 56,2-88,0 Monate) für die FOLFOX-Gruppe ein signifikant besseres 6-Jahre DFS mit 68,2 % gegenüber 56,8 % (Kontrollarm mit 5-FU + FS). Die stratifizierte HR betrug 0,63 (95%-CI: 0,43-0,93;

$p = 0,018$) in der *Intention-to-treat*-Analyse. Die adCTx mit FOLFOX erbrachte jenen *high-risk* Patienten Vorteile im DFS, die postoperativ ein ypUICC-III Stadium, einen ypN1b-, ypN2-, ypG3-Status, eine geringe Tumorregression und/oder einen negativen ypL-/V-/Pn-Status gehabt hatten. Das 6-Jahre OS betrug 78,1 % in der FOLFOX-Gruppe und 76,4 % in der Kontrolle. Die HR war 0,73 (95%-CI: 0,45-1,19; $p = 0,21$). Auch in den weiteren Subgruppenanalysen zum OS war die adCTx mit FOLFOX vorteilhaft für Patienten mit einem ypN2-Status und minimaler, CRT-induzierter Tumorregression (Hong et al. 2019).

Die Ergebnisse der ADORE-Studie gaben erstmals Hinweise darauf, dass Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien ypUICC-II und -III nach Fluoropyrimidin-basierter präoperativer CRT und TME signifikant von einer adCTx mit FOLFOX im DFS profitieren können. Die ADORE-Studienresultate stehen z. T. im Einklang mit den eigenen Ergebnissen zum DFS, RFS und OS für Patienten der Kohorte B mit den Tumorstadien ypUICC-0 und -II. Abweichend zur ADORE-Studie zeigte sich in den eigenen multivariaten Analysen bei Patienten mit einem ypUICC-III Status nach OX-haltiger MMT kein Überlebensvorteil. Vielmehr muss bei Nachweis von > ypUICC-IIIb Tumorstadien von einem derart ungünstigen Verlauf (Kohorte B, Abbildung 29) ausgegangen werden, sodass eine Empfehlung für eine FOLFOX-CTx unzureichend ist. Es sollte für betroffene Patienten eine adCTx mit FOLFIRI oder besser mit FOLFOXIRI +/- moAk angestrebt werden.

Trotz der kleinen Fallzahlen bleibt aus dem multivariaten CSS-Überlebensmodell (Abbildungen 29 und 31) bemerkenswert, dass insbesondere Patienten mit einem residuellen positiven ypL-/V-/Pn-Status von einer erweiterten MMT profitieren können. Gerade diese Patienten sollten durch eine adCTx mit FOLFOXIRI Überlebensvorteile erreichen. Zur Klärung dieser Hypothese bedarf es jedoch der Analyse größerer Patientenpopulationen aus randomisierten klinischen Studien und der Initiierung neuer Studienprojekte. Diese Studien sollten nach einer ersten Randomisation in eine präoperative OX-haltige MMT +/- mFOLFOX (analog Kohorte C) postoperativ erneut einer zweiten Randomisation vor Applikation einer adCTx +/- OX zugeführt werden. Bei dieser zweiten Randomisation sollte der postoperativ erhobene ypUICC-Status als Stratifikationsmerkmal eingesetzt werden.

4.1.1 Stellenwert einer vollständigen Applikation der MMT

Die prognostische Bedeutung einer vollständig applizierten adCTx ist kürzlich bei 392 LARC-Patienten nach präoperativer CRT und TME gezeigt worden (Sandra-Petrescue et al. 2018). Die adCTx bestand aus Capecitabin ($n = 197$) oder infusionalem 5-FU ($n = 195$). Bei 64 % ($n = 251$) der Studienteilnehmer konnte die Zahl der geplanten CTx-Zyklen vollständig verabreicht werden. Das 5-Jahre OS dieser Patienten war signifikant höher gegenüber Patienten mit einer unvollständigen adCTx (76,0 % vs. 60,6 %, $p < 0,0001$). In der Post-hoc-Analyse hatten 31 Patienten der Studienpopulation ($n = 392$) ein OS < 6 Monaten. Die dokumentierten Gründe für ein vorzeitiges Studienende waren der Tod (zehn Fälle, davon waren zwei Fälle tumorassoziiert und ein Fall aufgrund schwerer Toxizität), die Rücknahme der Einverständniserklärung (11 Patienten), ein Kontaktabbruch (ein Patient), schwere Protokollabweichungen (drei Patienten), schwere Toxizität (ein Patient) sowie sonstige Gründe (vier Patienten). Bei 361 Patienten, die ein OS von ≥ 6 Monaten aufwiesen, wurde der Einfluss einer kompletten vs. inkompletten Applikation der adCTx-Zyklen auf das 5-Jahre OS und DFS geprüft. Das 5-Jahre OS war bei 251 Patienten (69,5 %), die alle adCTx-Zyklen erhalten hatten, signifikant verlängert (76,0 % vs. 66,4 %, $p = 0,0073$). Auch das 5-Jahre DFS war nach der adCTx tendenziell besser (64,9 % vs. 58,7 %, $p = 0,065$). Die HR für inkomplette adCTx-Zyklen vs. komplette adCTx-Zyklen betrug 1,42 (95%-CI: 0,98-2,07). Zudem zeigte die Cox-Regression ein tendenziell längeres OS ($p = 0,061$) und DFS ($p = 0,083$) für Patienten, die ≥ 6 Monate *post operationem* überlebt und die adCTx komplett erhalten hatten.

In der eigenen Patientenpopulation betrug das mediane DFS 110 Monate (95%-CI: 64,60-155,40 Monate) nach vollständiger Applikation der adCTx. Demgegenüber hatten Patienten mit inkomplett applizierter adCTx ein medianes DFS von 107 Monaten (95%-CI: 5,88-208,12 Monate). Das mediane OS lag bei 140 Monaten gegenüber 120 Monaten für Patienten mit inkompletter adCTx. In Tabelle 41 sind die rMWs und Standardabweichungen angegeben. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im DFS und OS der Patienten mit inkompletter vs. kompletter adCTx.

Überleben (DFS, in Monaten)						
	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**	logrank***
CTx komplett	75	38	95,54	6,57	82,67	108,41
CTx inkomplett	43	23	77,84	9,18	59,85	95,84
Σ	118	61	90,69	5,56	79,8	101,59
Überleben (OS, in Monaten)						
	N	Ereignisse	rMW*	SD	95%-CI**	logrank***
CTx komplett	75	31	110,54	5,69	99,38	121,7
CTx inkomplett	43	23	91,69	7,78	76,44	106,94
Σ	118	52	105,37	4,82	95,92	114,81

Tabelle 41: DFS (rMW) und OS (rMW) der Patienten in Abhängigkeit zu Applikationen/Zyklen adCTx

Angegeben sind das krankheitsfreie (DFS) und gesamte Überleben (OS) während des Therapieverlaufs (prä- und postoperativ) für die Kohorten A und B; die Kohorte C wird nicht betrachtet, da keine adCTx vorgesehen war. rMW*: beschränktes erwartetes Überleben (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das DFS und OS, diese Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert wurde; SD: Standardabweichung; 95%-CI**: 95%-Konfidenzintervall; für DFS: Chi-Quadrat 0,789, 1 Freiheitsgrad; logrank***: logrank-Test: $p = 0,374$; für OS: Chi-Quadrat 1,404, 1 Freiheitsgrad, logrank-Test: $p = 0,236$

Abbildung 32: DFS in Abhängigkeit zu kompletten Applikationen/Zyklen der adCTx

Abbildung 33: OS in Abhängigkeit zu kompletten Applikationen/Zyklen der adCTx

Angegeben sind die Ergebnisse für die Kohorten A und B; blauer Kreis: mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit vollständigen Applikationen/Zyklen; roter Kreis: mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit inkompletten Applikationen/Zyklen der adCTx.

4.1.2 Einfluss des postoperativen LK-Status auf die adCTx

Die Effizienz einer adCTx kann auch von der Anzahl prognostisch ungünstiger pUICC-III Stadien und den untersuchten Lymphknoten abhängen. So wurde z. B. bei insgesamt 939 Patienten mit Kolonkarzinomen, die zwischen 01/2000 und 12/2009 eine onkologische Kolonresektion erhalten hatten, der Einfluss der LK-Ausbeute bei 142 Patienten mit einem pUICC-III Stadium untersucht (Schiffmann et al. 2013). Dabei wurde das Verhältnis zwischen LKM zu tumorfreien Lymphknoten (LK-Ratio, medianer *Cut-off*: 0,2 LKM) bestimmt. Anschließend wurde die prognostische Relevanz einer Einteilung in niedrige (LK-Ratio: < 0,2) und hohe Risikogruppen (LK-Ratio: > 0,2) gegenüber der pN1- und pN2-Kategorisierung aus der TNM-/UICC-Klassifikation geprüft. Sowohl die international anerkannte pN-Kategorisierung als auch die LK-Ratio-Gruppierung zeigten eine starke Korrelation mit dem DFS und CSS. Zwischen den beiden LK-Klassifikationssystemen bestand kein signifikanter Unterschied.

In den Patientenkohorten A bis C (Tabelle 14) waren unabhängig von der MMT hohe Werte an untersuchten LK und LKM pro Rektumresektat erreicht worden. Ebenso wie die TME-Qualität spiegelt die hohe LK-Ausbeute eine sehr gute Behandlungsqualität im untersuchten Patientenkollektiv wider.

4.1.3 Einfluss des präoperativen *Stagings* auf die adCTx

Ein Grund für die anhaltend kontroverse Beurteilung der adCTx bei Rektumkarzinomen nach präoperativer CRT liegt darin, dass in vielen Studien keine standardisierte Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt worden war (Carvalho und Glynn-Jones 2017). Hohe *Overstaging*-Raten (Bosset et al. 2014; Sainato et al. 2014) in den uneinheitlich eingesetzten Untersuchungsverfahren und eine damit verbundene unzureichende prätherapeutische Einschätzung der Malignomsituation veranlassten viele Kliniker, die Studienergebnisse zur Wirksamkeit einer adCTx anzuzweifeln. So war z. B. weder in der EORTC-Studie (Bosset et al. 2014) noch in der italienischen SNCNR-Studie (Sainato et al. 2014) ein pelvines MRT Voraussetzung für die Studienaufnahme und spätere Randomisation der Patienten. In der Folge konnten Imbalancen nicht ausgeschlossen werden, die den Nutzen einer adCTx möglicherweise verdeckten (Bosset et al. 2014; Sainato et al. 2014).

Interessanterweise weisen aktuellere Studien mit einer postoperativ erfolgten Randomisation, wie die bereits genannte ADORE-Studie, auf Überlebensvorteile durch eine an die pUICC-Stadien angepasste adCTx hin (Hong et al. 2019; Breugom et al. 2015b; Rödel et al. 2015; Glynn-Jones et al. 2014; Hong et al. 2014).

Im vorliegenden Projekt bestand das *Staging* vor Einleitung der MMT aus der rektal-digitalen Untersuchung, einer starren Rektosigmoidoskopie und flexiblen Koloskopie, einer rES, einem CT des Abdomens und Beckens sowie einer pelvinen MRT. In Analogie zum Therapiearm A der CAO/ARO/AIO-94-Studie, bestehend aus einer Rektumresektion, postoperativen CRT und adCTx, muss ohne Einsatz der pelvinen MRT eine potentielle *Overstaging*-Rate von 18 % angenommen werden (Sauer et al. 2004). Unter systematischer Nutzung der MRT kann von einer deutlich geringeren *Overstaging*-Rate ausgegangen werden.

4.1.4 UICC-Downstaging – offene Fragen

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass mit einer präoperativen CRT in bis zu 15 % der Patienten eine komplette Remission (ypCR) des Rektumkarzinoms erreicht werden kann. Zudem konnte bei > 20 % der Patienten durch die Vorbehandlung ein ypUICC-Stadium I erreicht werden (Rödel et al. 2015; Sauer et al. 2012; Maas et al. 2010). In der eigenen Untersuchung betrug die Rate an ypUICC-0, ypUICC-I und ypUICC-II Stadien 14,7 % (n = 26), 23,1 % (n = 41) und 27,7 % (n = 49). Bei Patienten mit einem ypUICC-II Status lag in 91,8 % ein günstigeres ypUICC-IIa Tumorstadium vor.

Bereits beim präoperativen *Re-Staging* konnte ein Ansprechen auf die MMT anhand von 2,8 % (n = 5) ycUICC-0, 12,4 % (n = 22) ycUICC-I und 27,7 % (n = 49) ycUICC-II Stadien vermutet werden. Im Vergleich zur Ausgangssituation mit 4 % cUICC-II und 90,9 % cUICC-III Stadien war ein deutliches UICC-Downstaging erkennbar. Dabei zeichnete sich der größte Effekt zugunsten ≤ cUICC-II Stadien in der Kohorte C (Tabellen 12 und 14) ab. Ob dieser unter OX-basierter MMT (Kohorte B und C) frühzeitig erkennbare *Downstaging*-Effekt tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, muss an größeren Patientenzahlen, wie z. B. anhand der CAO/ARO/AIO-012-Studie (Fokas et al. 2019), überprüft werden (Abschnitt 4.1.7). Außerdem muss berücksichtigt werden, dass ein MMT-induziertes *Downstaging* nicht nur die UICC-Stadien abhängige Prognoseabschätzung, sondern auch den Effekt einer adCTx durch die bereits in Abschnitt 3.15 erwähnten Migrationseffekte aus einem reversen Will-Rogers-Phänomen (Fokas et al. 2015) verzerren kann. Es bleibt zudem spekulativ, ob die Ergebnisse des unterschiedlichen Tumoran-sprechens aus einer frühzeitig erworbenen Therapieresistenz oder aus einer durch die MMT unbeeinflussbaren, primär genetisch festgelegten Malignombiologie resultieren.

Vor diesem Hintergrund ist die Patientengruppe B (Tabelle 24) mit ihren häufiger aufgetretenen FM von besonderem Interesse. Unter Berücksichtigung der Therapiewechsler sollte bei diesen Patienten mit FM nach molekularpathologischen Gemeinsamkeiten (*KRAS*, *BRAF* etc.) und nach Unterschieden zu den Therapieansprechern gesucht werden. Eine frühzeitige Identifikation dieser Patienten und

die Etablierung eines postoperativen Prognose-Scores für den Individualpatienten könnten dazu beitragen, a priori eine an das Rezidivrisiko angepasste MMT-Strategie zu wählen. Konkret könnte z. B. einzelnen Patienten mit einem prädiagnostizierten ungünstigen Tumoransprechen frühzeitig eine adCTx mit FOLFOXIRI oder FOLFIRI +/- moAk angeboten werden.

Andererseits muss durch Langzeitbeobachtungen geklärt werden, ob jene Fälle mit einem frühzeitig ermittelten Therapieansprechen ($\leq$ ypUICC-IIa Stadien) tatsächlich eine bessere Prognose besitzen. Dabei ist zu beachten, dass vor allem Patienten mit einer ypCR häufiger eine adCTx ablehnen als Patienten mit einem ypUICC-III Status (Maas et al. 2015). Die Ablehnung der adCTx erfolgt zumeist aufgrund des erwarteten niedrigen Rezidivrisikos (Khrizman et al. 2013). Interessanterweise hatten im eigenen Studienkollektiv sechs Patienten mit den Stadien ypUICC-0 (H49), ypUICC-I (H1, H100) und ypUICC-IIa (H42, H51, H70) keine postoperative adCTx erhalten (Tabelle A1). Bei den Patienten mit einem ypUICC-I Status traten nach 12 Monaten (H100, yG3-Status) und nach 61 Monaten (H1) Fernmetastasen auf. Die Patienten verstarben 20 Monate und 79 Monate *post operationem* am Progress der Tumorerkrankung. Ein weiterer Patient (H51, ypUICC-IIa Stadium) starb nicht tumorbedingt 18 Monate nach TME. Die anderen drei Patienten hatten ein RFS von 91 Monaten (H70, ypUICC-IIa Status), 131 Monaten (H42, ypUICC-IIa Status) und 146 Monaten (H49, ypUICC-0 Status). Aus dieser begrenzten Anzahl an CR-Patienten ohne adCTx ergeben sich die nachfolgenden Fragen.

Kann tatsächlich gefolgert werden, dass je geringer das ypUICC-Stadium ist, desto länger das CSS sein wird?

Sind ypUICC- und pUICC-Stadien prognostisch gleich zu werten?

Profitieren Patienten mit ypUICC-0 und -I Status überhaupt von einer adCTx mit 5-FU oder FOLFOX (Fokas et al. 2015; Maas et al. 2010)?

Kann das *Downstaging* als unabhängiger Prognosefaktor genutzt werden?

In der ersten globalen Auswertung der CAO/ARO/AIO-94-Studie hatte sich für die präoperative CRT kein signifikanter Vorteil im DFS und OS abgezeichnet (Sauer et al. 2004). Die Langzeitbeobachtung nach > 10 Jahren ergab in Subgruppenana-

lysen, dass Patienten mit ypUICC-III Stadien (nach präoperativer CRT) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit pUICC-III Status ein schlechteres OS aufwiesen. Ebenso zeigten Studienteilnehmer mit einem residuellen ypUICC-II Status ein höheres FM-Risiko und ein geringeres DFS gegenüber jenen Patienten der Kontrollgruppe mit einem pUICC-II Status. Beim globalen Vergleich der Therapiearme ähnelt das UICC-*Downstaging* einem reversen Will-Rogers-Migrationsphänomen und kann nicht generell als unabhängiger, verlässlicher Endpunkt angesehen werden (Fokas et al. 2015). Allein Patienten mit ypCR- und ypUICC-I Status zeigten ein exzellentes DFS. Diese Beobachtungen entsprechen den eigenen Ergebnissen (Abbildung 13, 18, und 29).

4.1.5 Einfluss der Therapie-induzierten Tumorregression

Durch die Intensivierung der präoperativen MMT (z. B. durch Hinzunahme von OX +/- mFOLFOX) kann nicht nur die Rate der ypCR, sondern auch die Rate der nahezu CR (*“near complete response“*, nCR) gesteigert werden (Liang et al. 2019; Rödel et al. 2019; Marco et al. 2018; Garcia-Aquilar et al. 2015). Der prognostische Stellenwert dieser nCR, im Allgemeinen einem ypUICC-I Status entsprechend, ist umstritten (Song et al. 2018; Fokas et al. 2017; Mace et al. 2015; Swelengrebel et al. 2014). Bisher wurde er in nur wenigen Studien unter Anwendung eines standardisierten TRG-Systems (wie z. B. des fünfstufigen TRG-Systems nach Dworak et al. 1997) untersucht (Karagkounis et al. 2019; Suzuki et al. 2017; Kim et al. 2016; Agarwal et al. 2013).

Ähnlich wie in der vorliegenden Dissertation wurde in einer retrospektiven Studie bei 331 LARC-Patienten die Bedeutung einer MMT-induzierten GR (TRG 3/ TRG 4) gegenüber PR (TRG 1/TRG 2) unter einer 7-jährigen Nachsorge geprüft (Song et al. 2018). In der multivariaten Analyse erwies sich die GR als unabhängiger Prädiktor für ein verlängertes DFS und OS. Die Autoren folgerten, dass die GR ein unabhängiger positiver Prognosefaktor sei.

In der eigenen Studienpopulation wurde in univariaten Analysen zunächst festgestellt, dass das DFS (logrank-Test: $p = 0,001$) und RFS (logrank-Test: $p = 0,001$)

der Patienten mit GR (unabhängig von der Tumorgröße und dem Tumorstadium) verlängert war gegenüber Patienten mit einer PR. Der in den univariaten K-M-Kurven in Tendenz sichtbare Überlebensvorteil bezüglich des CSS für Patienten mit GR (logrank-Test: $p = 0,063$) ließ sich in der multivariaten Analyse nicht mehr nachvollziehen (Abbildung 29).

4.1.6 ypL-/V-/Pn-, CRM-, R-Status in Bezug zum CSS

Nach einer präoperativen CRT werden ein positiver ypL-/V-/Pn-Status, dem positiven EMVI-Status im MRT entsprechend, und eine ypCRM-Positivität als ungünstige Prognosefaktoren angesehen. Sie können mit einer erhöhten Rate an LR (LR: 43 %, Gosens et al. 2007) und FM (FM: 29 % bei R0- und 75 % bei R1-/R2-Status, Mawdsley et al. 2005) einhergehen. Die klinische Bedeutung dieser vom UICC-Stadium unabhängigen Parameter zeigte sich auch in einer randomisierten Studie (Chand et al. 2014) mit Chirurgen ($n = 142$) und Onkologen ($n = 99$). Diese beiden in die Therapie des Rektumkarzinoms eingebundenen Arztgruppen waren zum Stellenwert einer adCTx für Patienten im Stadium UICC-II und einem weiteren Risikomerkmal, wie z. B. einer im MRT darstellbaren Gefäßinvasion (mrEMVI), befragt worden. Die Mehrheit der Ärzte in beiden Fachgruppen sprach sich für den Einsatz einer adCTx +/- OX aus. Ein Konsens über deren Nutzen konnte allerdings nicht gefunden werden.

In der eigenen Studienpopulation ($n = 177$ Patienten) hatten nur 69,5 % ($n = 123$) aller Studienteilnehmer einen negativen ypL-/V-/Pn-Status. Ein positiver ypL-/V-/Pn-Status wurde bei jeweils vier Patienten mit einem ypUICC-II Status in den Kohorten A und B diagnostiziert. Zudem wurden bei acht Patienten der Kohorte A und bei fünf Patienten der Kohorte B sowohl ypUICC-III Stadien wie auch positive ypL-/V-/Pn-Status (*high-risk* Patienten) festgestellt. In der multivariaten Analyse zum CSS zeigte sich entgegen der Einschätzung aus den univariaten Berechnungen, dass eine ypL-/V-/Pn-Positivität nach und unter MMT nicht als unabhängiger Prädiktor für das CSS angesehen werden kann (Abbildung 29).

Ein positiver ypCRM, d. h. eine tumorfreie Distanz von < 2 mm, lag bei 8,5 % ($n = 15$) der Patienten vor (Tabelle 14). In der multivariaten Analyse zeigte sich

ebenfalls kein signifikanter Einfluss dieser ypCRM-Positivität auf das CSS der Patienten.

Bei allen Überlebenszeitanalysen wurden Patienten mit einem R0-/R1-Status unabhängig vom ypCRM-Status eingeschlossen. Die CHRONICLE-Studie hatte hingegen allein Patienten mit einem CRM von > 1 mm aufgenommen (Glynne-Jones et al. 2014). In der ADORE-Studie (Hong et al. 2014) waren Patienten mit einem R1-Status von der Randomisation in die adCTx ausgeschlossen worden.

In der PROCTOR-SCRIPT-Studie (Dutch Colorectal Cancer Group, CKTO 2003-16: ISRCTN36266738) (Breugom et al. 2015a) betrug die R1-Rate 4 %; diese lag in der eigenen Studienpopulation bei 2,8 %.

4.1.7 Einfluss der Qualität der TME-Chirurgie

Die Qualität der TME ist bekanntermaßen ein wichtiger Prognosefaktor (Quirke et al. 2009; Heald 1998; Heald et al 1998). Die Unversehrtheit der chirurgischen Resektatoberfläche und die vollständige Exzision des mesorektalen Weichgewebekompartiments sind Voraussetzung für eine niedrige LR-Rate, ein verbessertes Überleben (Kitz et al. 2018) und die Beurteilung der Effizienz einer adCTx. Insgesamt traten im eigenen untersuchten Patientenkollektiv ($n = 177$) neun (5,1 %) Lokalrezidive im Beobachtungszeitraum auf. Bei jeweils vier Patienten mit LR hatten die Pathologen initial eine gute ($n = 139$) oder moderate ($n = 32$) TME-Qualität der Rektumresektate festgestellt. Nur in einem Fall war ein LR mit einer schlechten ($n = 6$) TME-Qualität verbunden.

In den bisher verfügbaren klinischen Studien zur adCTx hatte entweder keine oder eine unzureichende Qualitätsbeurteilung der TME stattgefunden. In der INCR-Studie (Sainato et al. 2014) war überhaupt keine TME gefordert worden. In der EORTC-22921-Studie (Bosset et al. 2006) hatten nur 37 % der Studienteilnehmer eine TME erhalten. In der QUASAR-Studie (Quasar 2007) waren keine Angaben zur Art der Operation, zur TME-Qualität und zum CRM gemacht worden. In der PROCTOR-SCRIPT-Studie (Breugom et al. 2015a; Sainato et al. 2014) war in 66,0 % bis 82,7 % der Patienten von einer TME berichtet worden.

In der vorliegenden Untersuchung hatten alle Patienten ($n = 177$) eine TME

(TARR: n = 126, 71,2 %; APR: n = 51, 28,8 %) erhalten. Bei jeder TME war sowohl eine chirurgische als auch pathologische Resektatbeurteilung erfolgt. In der großen Mehrzahl wurden die Ergebnisse als optimal/gut (Chirurgie: 79,7 %, Pathologie: 78,5 %) oder moderat (Chirurgie: 17,5 %; Pathologie: 18,1 %) eingestuft. Nur für wenige Fälle wurde die TME-Qualität als schlecht bewertet (Chirurgie: 2,8 %; Pathologie: 3,4 %) (Abschnitt 3.2 Tabelle 13).

4.1.8 Intervall zwischen Rektumresektion und Start der adCTx

Bei Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-III soll eine adCTx innerhalb von vier bis acht Wochen nach Resektion eingeleitet werden. Eine Verzögerung der adCTx um weitere 4 Wochen kann zu einer signifikanten Reduktion des OS (HR: 1,14; 95%-CI: 1,10-1,17) und des DFS (HR: 1,14; 95%-CI: 1,10-1,18) führen (Biagi et al. 2011). Bei Patienten mit LARC und erfolgter präoperativer CRT wird der Beginn einer adCTx innerhalb von sechs bis acht Wochen nach der Rektumresektion empfohlen (Gresham et al. 2015). Zu einer verzögerten Einleitung der adCTx und damit zu einer potentiellen Verschlechterung der Prognose kann es infolge postoperativer Komplikationen (z. B. aufgrund ausgeprägter Wundheilungsstörungen oder der allgemeinen Co-Morbidität) kommen (Sprenger et al. 2018; Cheung et al. 2009). In dem vorliegenden Projekt wurden die Studienteilnehmer innerhalb von vier bis sechs Wochen der geplanten postoperativen adCTx zugeführt.

4.1.9 Patienten-Compliance gegenüber adCTx

Klinische Studien bei Kolonkarzinomen haben eine Compliance der Patienten zwischen 70 % bis 86 % gegenüber einer adCTx gezeigt (Yothers et al. 2011; André et al. 2009; Moertel et al. 1990). Bei Patienten mit Rektumkarzinomen betrug die Compliance zur adCTx lediglich 43 % bis 58 % (Xu et al. 2017; Chand et al. 2014; Bosset et al. 2006). Selbst eine Reduktion der adCTx konnte die Therapieakzeptanz nicht steigern (Glynne-Jones et al. 2014). In der PROCTOR-SCRIPT-Studie wurde nach präoperativer CRT und TME zwar von einer Patientencompliance von

74 % gegenüber der adCTx mit 5-FU berichtet (Breugnot et al. 2015a), allerdings führte sie zu keinem Überlebensvorteil in den ypUICC-II und -III Stadien. In der ADORE-Studie betrug die Compliance der Patienten gegenüber der adCTx 95 % im Kontrollarm (n = 141, 5-FU + FS) und 97 % in der FOLFOX-Gruppe (n = 141) (Hong et al. 2014). Die relative Dosisintensität lag für OX bei 93,2 % und im Kontrollarm für 5-FU bei 95,0 %; für die kontinuierliche 5-FU-Gabe im FOLFOX-Regime bei 87,6 % und für die 5-FU Bolus-Applikation in der Kontrolle bei 86,6 %. Während der 38-monatigen Beobachtung (Median; IQR: 26,4-50,6 Monate) traten bei den FOLFOX-Patienten häufiger Nebenwirkungen aller NCI-CTCAE-Grade auf. Es handelte sich in 69,9 % (n = 102) der Fälle um Neutropenien (vs. 45,6 %, n = 68; p = 0,001) und in 26,0 % (n = 38) um Thrombozytopenien (vs. 2,0 %, n = 3; p = 0,001). Im FOLFOX-Arm wurden nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Fatigue in 28,3 % (n = 41) vs. 17,4 % (n = 26, p = 0,037) der Fälle, Nausea in 53,4 % (n = 78) vs. 37,6 % (n = 56, p = 0,007) und sensorische Neuropathien in 70,5 % (n = 103) vs. 5,4 % (n = 8, p = 0,001) der Patienten dokumentiert. Zwischen beiden Therapiearmen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen (CTC-Grade 3 und 4). Das 3-Jahre DFS lag in der ITT-Population der ADORE-Studie unter FOLFOX bei 71,6 % und unter 5-FU bei 62,9 % (HR: 0,63; 95%-CI: 0,41-0,96; p = 0,03). Den größten Nutzen hatten Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien ypUICC-IIIb und -IIIc (HR: 0,6; 95%-CI: 0,37-0,98; p = 0,03). Für ypUICC-II Fälle zeigte sich unter adCTx mit FOLFOX keine Verbesserung (HR: 0,74; 95%-CI: 0,33-1,66; p = 0,47).

In der eigenen Studienpopulation betrug die Compliance zur adCTx allein bezogen auf die Patientenanzahl ohne Therapiereduktionen 71,2 % (Tabelle 20). Bezogen auf die Gesamtzahl der postoperativen CTx-Applikationen lag die Compliance bei 77,3 % (Tabelle 23). Die Compliance unterschied sich deutlich zwischen Kohorte A (5-FU + FS) mit 88,5 % und Kohorte B (mFOLFOX) mit 57,6 % (Tabelle 20). Ein anderes Bild zeigten die erfassten Toxizitäten. Die Kohorte B wies zwar absolut eine höhere Anzahl von Toxizitäten auf, aber der Anteil an NCI-CTC $\geq$ Grad 3 (intestinale NWK, Fieber, Leuko-/Thrombozytopenie, Thrombose) betrug lediglich 4,8 % gegenüber 7,4 % in der Kohorte A. Dies war als Ergebnis einer früheren und höheren Anzahl an Dosisanpassungen zu werten (Tabelle 23). Interessanter-

weise zeigte sich für Kohorte C ein hoher Grad an Therapiecompliance (Tabelle 23) bei einem geringeren Anteil an CTC $\geq$ Grad 3 Nebenwirkungen (Tabellen 18 und 19, Summe: $n = 13$) sowohl gegenüber der Kohorte A (Tabellen 16 und 21, Summe $n = 19$) als auch der Kohorte B (Tabellen 17 und 22, Summe: $n = 42$).

Diese eigenen Daten entsprechen den Ergebnissen aus dem Therapiearm B der CAO/ARO/AIO-12-Studie, in dem eine präoperative MMT mit mFOLFOX-CTx analog zur Kohorte C eingesetzt worden war (Fokas et al. 2019).

4.1.10 Patientenalter – wer profitiert?

In der CAO/ARO/AIO-04-Studie war mit Hilfe von STEPP-Analysen (*subpopulation treatment effect pattern plot analyses*) das Alter der 1.232 Patienten als kontinuierliche Variable für das Überleben und die Auswirkungen der OX-haltigen adCTx modelliert worden (Hofheinz et al. 2018c). Nach einer medianen Beobachtung von 50 Monaten zeigten die < 60-jährigen Patienten unter der OX-haltigen präoperativen CRT und adCTx geringere LR- und FM-Raten sowie ein besseres DFS und OS ($p = 0,044$) im Vergleich zu Patienten mit einer 5-FU Monotherapie. Zudem hatten mit OX behandelte Patienten zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr ein besseres DFS gegenüber älteren Studienteilnehmern. Aus dieser Beobachtung folgerten die Autoren, dass zwar < 60-jährige Patienten signifikante Überlebensvorteile durch OX hätten, nicht jedoch Patienten > 70 Lebensjahre.

In der vergleichbaren Patientenpopulation der Kohorten A bis C konnte der berichtete Überlebensvorteil für die Gruppe der ≤ 60 -Jährigen nach Behandlung mit OX nicht beobachtet werden (Tabelle A7).

4.2 Ergebnisse im Kontext zu publizierten klinischen Studien

Die Ergebnisse der ADORE-Studie wiesen erstmals darauf hin, dass Rektumkarzinom-Patienten mit einem residuellen ypUICC-II oder ypUICC-III Status von einer adCTx mit FOLFOX Vorteile im DFS haben können. Weitere explorative Subgruppenanalysen ergaben, dass insbesondere Patienten mit ypUICC-IIIb- und IIIc-Status oder PR (TRG 1 und TRG 2) profitieren.

In den eigenen K-M-Überlebenskurven zeigte sich für Patienten mit ypUICC-0 bis -II Status ein sehr gutes DFS von 72 Monaten (ypUICC-0: $\geq 80\%$, ypUICC-I und -II: $\geq 60\%$) unabhängig von der durchgeführten perioperativen MMT. Demgegenüber lagen das DFS im ypUICC-III Stadium bei 50 % und im ypUICC-IV Stadium bei unter 20 %. Im CSS erreichten die Patienten mit ypUICC-0 bis -II Status zu mindestens 80 % ein CSS von 72 Monaten (Abschnitte 3.10.1 und 3.10.3).

4.2.1 Stellenwert von OX in der adCTx beim Rektumkarzinom

Die Bedeutung einer adCTx nach primärer Resektion lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome ist durch klinische Studien belegt. In der QUASAR-Studie (ISRCTN 82375386) wurden z. B. 3.329 Patienten mit KRK nach der primären Resektion entweder in einen alleinigen Beobachtungsarm oder zu einer Fluoropyrimidin-haltigen adCTx randomisiert. Die adCTx erbrachte einen Überlebensvorteil für Patienten mit Rektumkarzinomen (HR: 0,68; 95%-CI: 0,48-0,96), nicht jedoch für Patienten mit Kolonkarzinomen (HR: 0,83; 95%-CI: 0,65-1,07) (Quasar 2007). In einer Metaanalyse von 9.785 Patienten mit Rektumkarzinomen zeigte sich (Petersen et al. 2012), dass eine Fluoropyrimidin (FP)-basierte adCTx das DFS (HR: 0,75; 95%-CI: 0,68-0,83) und OS (HR: 0,83; 95%-CI: 0,76-0,91) steigern kann im Vergleich zur alleinigen Nachbeobachtung.

Demgegenüber wird der Stellenwert einer adCTx nach präoperativer CRT und TME weiterhin sehr kontrovers diskutiert. Entgegen der früheren Zwischenergebnisse haben die 10-Jahresdaten der EORTC-22921-Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil (DFS, OS) für Patienten nach einer adCTx bestätigen können

(Bosset et al. 2014). In der PROCTOR-SCRIPT-Studie, die eine adCTx mit FP gegenüber einer alleinigen Nachbeobachtung bei Rektumkarzinom-Patienten mit (größtenteils) vorausgegangener RT und TME-Resektion untersuchte, konnte kein Vorteil für eine adCTx im 10-Jahre DFS und OS aufgezeigt werden (Breugnot et al. 2015a). Eine Metaanalyse von vier randomisierten Studien mit insgesamt 1.196 Patienten, die eine präoperative Therapie vor der Rektumresektion erhalten hatten, ergab ebenfalls keinen Hinweis auf verbesserte Überlebensparameter durch die adCTx mit FP (Breugnot et al. 2015b). Im Gegensatz dazu wies eine retrospektive, gepoolte Analyse aus fünf randomisierten Studien mit insgesamt 2.795 Patienten nach präoperativer CRT darauf hin, dass eine adCTx in der 10-jährigen Nachbeobachtung zwar die lokale Tumorkontrolle und das OS verbessern kann, nicht jedoch das CSS (Valentini et al. 2011).

In Anbetracht der anhaltenden Kontroverse um den Stellenwert einer adCTx +/- OX müssen die oben genannten Ergebnisse mit aktuellen Phase-II/-III Studien zur perioperativen MMT +/- OX verglichen werden. So zeigte z. B. die CAO/ARO/AIO-04-Studie, dass eine präoperative CRT mit OX und die adCTx mit FOLFOX gegenüber einer 5-FU Monotherapie im 3-Jahre DFS überlegen sind (75,9 % vs. 71,2 %; HR: 0,79; 95%-CI: 0,64-0,98; p = 0,03) (Rödel et al. 2015). Allerdings ist, wie im Abschnitt 4.1 beschrieben, die Aussagekraft zur adCTx limitiert und die Nachbeobachtungszeit noch zu kurz.

Die multizentrische PETACC-6-Studie (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00766155) hatte zwar das gleiche Design wie die CAO/ARO/AIO-04-Studie, setzte jedoch Capecitabin anstatt von infusionalem 5-FU ein. Nach den bisher allein in Abstractform verfügbaren Ergebnissen konnte in dieser Studie kein Überlebensvorteil durch die Zugabe von OX in der perioperativen MMT erreicht werden (Schmoll et al. 2018). Auch in dieser Studie war die Randomisation prätherapeutisch erfolgt.

Andererseits setzten die CAO/ARO/AIO-04- und PETACC-6-Studie standardisierte Vorgehensweisen in der präoperativen CRT und Rektumchirurgie um. In der bereits genannten ADORE-Studie (Abschnitt 4.1.9) waren derartige Standards weder in der präoperativen RT/CRT noch in der Rektumchirurgie a priori festgelegt und überprüft worden. Der Fokus der ADORE-Studie lag allein im Vergleich von zwei

adCTx-Regimen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Therapieansätze und der damit verbundenen Einflussfaktoren ist eine abschließende Beurteilung der OX-haltigen adCTx z. Zt. nicht möglich.

4.2.2 OX in der adCTx bei $\geq$ ypUICC-II Rektumkarzinomen

In der oben genannten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten ADORE-Phase-II-Studie erbrachte die adCTx mit FOLFOX ein besseres 6-Jahre DFS gegenüber 5-FU + FS bei Patienten mit potentiell kurativ resezierten ypUICC-II und ypUICC-III Rektumkarzinomen. Gegenüber früheren Analysen, die eine Steigerung der 3-Jahre OS-Rate unter FOLFOX ergeben hatten, konnte in der Langzeit-Nachbeobachtung kein signifikanter Unterschied in der 6-Jahre OS Rate bestätigt werden. Allerdings zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass Patienten mit ypN2-Status und schlechter Tumorregression von der adCTx mit FOLFOX im 6-Jahre OS profitierten (Hong et al. 2019; 2014). Sowohl die ADORE-Studie wie auch die o. g. CAO/ARO/AIO-04-Studie zeigten, dass durch eine adCTx mit OX das DFS gesteigert werden kann. Allerdings konnte bisher keine Verbesserung des OS nachgewiesen werden. Somit muss in weiteren Studien geprüft werden, welche Patienten mit welchen residuellen Tumorstadien oder mit welchem Grad an CRT-induzierter Tumorregression von einer adCTx profitieren könnten.

In der multivariaten Analyse der eigenen Patientenpopulation zeigte sich kein Vorteil im CSS für Patienten mit $>$ ypUICC-II Tumorstadien (Abbildung 29).

4.2.3 OX in der adCTx bei $<$ ypUICC-II Rektumkarzinomen

Bisher wird beim LARC nach präoperativer CRT eine adCTx mit 5-FU + FS als Standard angesehen, unabhängig vom erreichten ypUICC-Status (Rödel et al. 2015; Hofheinz et al. 2012; Sauer et al. 2012; Bosset et al. 2006; Gerard et al. 2003). Diese Sichtweise hat sich aus den bisherigen klinischen Phase-II/-III Studien ergeben.

In der multivariaten Analyse der eigenen Patientenpopulation zeigte sich ein signi-

fikanter Vorteil im CSS für Patienten mit $\leq$ ypUICC-II Stadien unter MMT (Abbildung 29). Zudem ließ sich für Patienten mit $<$ ypUICC-II Tumorstadien feststellen, dass gerade in Kohorte C eine hohe Compliance und ein mit Kohorte A vergleichbares, geringes Therapie-assoziiertes Nebenwirkungsspektrum vorlag (Abschnitt 4.1.9). Auch im CSS zeichnete sich ein Vorteil für das intensivierte Therapieregime der Kohorte C ab. Gegenüber der Kohorte B zeigten Patienten der Kohorte C eine höhere Therapiecompliance und geringere Anzahl an NCI-CTC Grad 3 und Grad 4 Toxizitäten. Insbesondere Patienten mit ypUICC-0 und -I Status profitierten im OS von der intensivierten MMT (präoperative CRT und mFOLFOX-CTx). Somit stellt sich die Frage nach einer adCTx für diese Patienten eigentlich nicht mehr.

In der Literatur ist der Stellenwert einer adCTx bei Patienten mit ypCR nach präoperativer CRT weiterhin unklar geblieben. Zwei aktuelle retrospektive Kohortenstudien mit Patienten im ypCR-Status zeigten positive Auswirkungen einer adCTx mit Fluoropyrimidinen auf das OS (Chang 2018; Dossa et al. 2018; Polanco et al. 2018). In der Studie von Polanco et al. (2018) wurden 2.764 Patienten (Alter: MW $60,0 \pm 12,3$ Jahre; 60 % m, 40 % w) aus der US National Cancer Database (2006 bis 2012) mit cUICC-II/-III Rektumkarzinomen und einem ypCR-Status (ypT0N0M0) nach präoperativer CRT analysiert. Unter Anwendung der *Propensity-Score*-Methode wurde das OS der Patienten mit adCTx ($n = 741$) gegenüber Patienten unter alleiniger Nachbeobachtung ($n = 741$) verglichen. Die Patientengruppe mit adCTx zeigte ein besseres OS (HR: 0,50; 95%-CI: 0,32-0,79) und die 1-, 3- und 5-Jahre OS-Raten betrugen 99,7 %, 97,1 % und 94,7 % (gegenüber 99,2 %, 93,6 % und 88,4 % der Gruppe ohne adCTx; $p = 0,005$). In Subgruppenanalysen hatten Patienten mit cT3/cT4-Tumoren und cN-positivem Status die größten Vorteile von der adCTx (HR: 0,47; 95%-CI: 0,25-0,91) (Polanco et al. 2018). Die Autoren folgerten, dass die adCTx bei Patienten mit ypCR Status das OS verbessern kann.

In einer weiteren, von kanadischen Chirurgen durchgeführten Kohortenstudie, wurde der Nutzen einer adCTx bei Patienten mit einem ypCR-Status (aus der National Cancer Database, 2006 bis 2012) unter Berücksichtigung des cN-Status untersucht (Dossa et al. 2018). In dieser Studie wurde ebenfalls die *Propensity-*

Score-Methode eingesetzt und das OS mit Hilfe von K-M-Überlebenskurven und Cox-Hazard-Modellen in den Patientengruppen verglichen. Es wurden 2.455 Rektumkarzinom-Patienten (Alter: MW 59,5 Jahre; 59,8 % m, 40,2 % w) mit einem ypCR Status nach präoperativer CRT und Rektumresektion in die Gruppe A mit adCTx (n = 667 Patienten) und > 8 Wochen Nachbeobachtung gegenüber Gruppe B (n = 1788) ohne adCTx unterteilt. Während einer medianen Nachbeobachtung von 3,1 Jahren (IQR: 1,94-4,40 Jahre) hatten Patienten mit adCTx ein längeres OS (HR: 0,44; 95%-CI: 0,28-0,70). Unter Berücksichtigung des cN-Status ergab sich, dass allein Patienten mit einem im *Staging* positiven Nodalstatus durch die adCTx ein besseres OS erreicht hatten (HR: 0,24; 95%-CI: 0,10-0,58). Die Autoren folgerten, dass eine adCTx bei Patienten mit einer ypCR gerechtfertigt sei. Sie könne zu einem verbesserten OS führen. Insbesondere Patienten mit einem im *Staging* als Nodal-positiv eingeschätztem Rektumkarzinom scheinen zu profitieren. Zugleich räumten die Autoren Limitationen in ihrer retrospektiven, nicht-randomisierten Untersuchung ein, z. B. die fehlenden Angaben zu applizierten CTx-Zyklen, zur CTx-Dosierung und Adhärenz der Patienten, die fehlenden Informationen über FM, LR und Todesursachen sowie zur Ereignisanzahl innerhalb der bisherigen Nachbeobachtungszeit (Dossa et al. 2018).

Die klinische Bewertung der o. g. retrospektiven Studien wird erschwert durch das Fehlen einer postoperativen Randomisation in eine adCTx vs. alleinige Nachbeobachtung und durch die genutzte *Propensity-Score*-Methode (Chang 2018). Der tatsächliche Überlebensvorteil durch eine adCTx im ypCR-Status scheint deutlich geringer zu sein. Zudem müssen z. B. bei Einsatz einer OX-haltigen adCTx deren Nebenwirkungen (z. B. PNP) berücksichtigt werden (Chang 2018).

Die aktuelle S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2019) formuliert (S. 179)

„[...] Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht geben werden. [...]“.

Diese allgemeine Aussage ist für den Kliniker wenig hilfreich und Ausdruck der anhaltenden Kontroverse. Die indirekt gestellte Forderung nach eindeutigen Ergebnissen aus zahlenmäßig großen, randomisierten klinischen Therapiestudien

setzt aber den unbedingten Willen von den Patienten, den behandelnden Ärzten und klinischen Institutionen zur konsequenten Teilnahme an derartigen Studien voraus. Insbesondere die Frage nach dem Stellenwert der adCTx im ypCR-Status scheint derzeit in Deutschland kaum realisierbar zu sein.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse an 177 Patienten mit Rektumkarzinomen der klinischen Stadien cUICC-II bis -IV rechtfertigen den Einsatz von OX in der perioperativen Multimodaltherapie. Die Patienten zeigten unter der MMT mit OX eine signifikant höhere Rate an UICC-*Downstaging* und ein signifikant verlängertes Überleben, sofern postoperativ ein $\leq$ ypUICC-II Status erreicht wurde. Die OX-assoziierten Nebenwirkungen und NCI-CTCAE-Toxizitäten waren durch frühzeitige Dosismodifikationen und geringfügige Verlängerungen der therapiefreien Intervalle klinisch gut beherrschbar.

In Bezug auf das Tumoransprechen und einzelne Überlebensparameter ist eine um OX erweiterte CRT +/- adCTx gegenüber einer MMT mit 5-FU-Monotherapie vorzuziehen. Die präoperative MMT mit CRT (RT + 5-FU + OX) und drei Applikationen mFOLFOX (Kohorte C) stellt ein gut verträgliches, hocheffizientes, mit einer hohen Tumorregression und sehr guten Patienten-Compliance einhergehendes innovatives Behandlungsregime zugunsten von $\leq$ ypUICC-II Tumorstadien dar. Diese eigenen Ergebnisse stimmen mit den aktuell publizierten Ergebnissen der CAO/ARO/AIO-012-Phase-2b-Studie der GRCSG überein (Fokas et al. 2019).

In der CAO/ARO/AIO-12-Studie wurden zwei sogenannte „totale neoadjuvante CRT-Regime“ (TNT, *total neoadjuvant treatment*) nach dem *pick-the winner*-Prinzip für zukünftige Phase-III Studien hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit, Sicherheit und einer auf 25 % postulierten ypCR-Rate (ypT0N0M0 Gx R0) geprüft. Patienten mit LARC der unteren Rektumdrittel erhielten im Therapiearm A präoperativ drei Zyklen mFOLFOX gefolgt von einer CRT (RT + 5-FU + OX) und TME. Patienten im Therapiearm B wurden (analog der Kohorte C der eigenen Patientenpopulation) zuerst mit der präoperativen CRT (RT + 5-FU + OX) und anschließend mit

drei Zyklen mFOLFOX und TME behandelt. Aktuell waren 306 Patienten auswertbar (Gruppe A: n = 156, Gruppe B: n = 150). Die CRT-assoziierten CTC-Grad 3/4 Toxizitäten waren für die Patientengruppe B (27 %) niedriger gegenüber der Gruppe A (37 %). Die Compliance gegenüber der CRT war in Gruppe B (97 %, 87 % und 93 %) höher als in der Gruppe A (91 %, 78 % und 76 %). Die TNT konnte in der Patientengruppe A in 92 % der Fälle komplett verabreicht werden gegenüber 85 % für Gruppe B. In der *Intention-to-treat*-Analyse wurde in der Patientengruppe B eine ypCR-Rate von 25 % erreicht gegenüber 17 % in der Gruppe A. Somit erfüllte allein die TNT der Gruppe B ($p = 0,001$) die vordefinierte Hypothese einer 25 %-CR-Rate (Fokas et al. 2019). Aufgrund einer noch unzureichenden Nachbeobachtungszeit konnten keine Aussagen gemacht werden, ob die erhöhte ypCR-Rate der Gruppe B auch tatsächlich mit einem längeren Überleben einhergeht.

In zukünftigen Studien sollte der frühzeitig erhebbare ypUICC-Status zur Applikation einer an das Rezidivrisiko des Patienten angepassten adCTx genutzt werden. Ob dabei Patienten mit einem $\leq$ ypUICC-I Stadium nach TNT (Kohorte C) noch zusätzlich von dieser adCTx profitieren, ist allerdings stark zu bezweifeln. Vielmehr muss geprüft werden, ob nicht Patienten mit einem GR- und einem ypUICC-II Status von einer adCTx mit FOLFOX oder FOLFIRI Überlebensvorteile haben können. Zudem bedürfen Patienten mit einem PR und/oder $>$ ypUICC-II Status sicherlich einer intensiveren adCTx, z. B. mit FOLFOXIRI-CTx +/- moAk. In jedem Fall sollte in allen Studien zur adCTx auf der Basis des ypUICC-Status eine erneute postoperative Randomisation in Risiko-stratifizierte Therapiearme erfolgen.

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse und in Kenntnis der bisher noch nicht publizierten Daten der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Studie sind in Deutschland bereits zwei neue Studien der GRCSG gestartet worden: In der randomisierten Phase-III Studie ACO/ARO/AIO-18.1 // AIO-KRK-0419 („*Preoperative oxaliplatin-based chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy versus fluorouracil-based chemoradiotherapy for MRI-defined intermediate and high-risk rectal cancer*“

patients: A randomized phase III trial of the German Rectal Cancer Study Group, EudraCT No.: 2018-000876-14“) wird die TNT des Therapiearmes B der CAO/ARO/AIO-012-Studie (bzw. der Kohorte C) gegen den bisherigen Standard einer 5-FU-basierten CRT bei durch das pelvine MRT definierten Risikopatienten (intermediäres und hohes Rezidivrisiko) geprüft.

In der randomisierten ACO/ARO/AIO-18.2 // AIO-KRK-0319 Phase-III Studie (*„Preoperative FOLFOX versus postoperative risk-adapted chemotherapy in patient with locally advanced rectal cancer and low risk for local failure: A randomized phase III trial of the German Rectal Cancer Rectal Study Group, EudraCT No.: 2018-001356-35“)* wird der Stellenwert der präoperativen FOLFOX-CTx gegenüber einer Risiko-adaptierten postoperativen adCTx bei LARC mit niedrigem Rezidivrisiko untersucht.

5 Zusammenfassung

Die präoperative, 5-Fluorouracil(5-FU)-basierte Chemoradiotherapie (CRT) mit nachfolgender totaler mesorektaler Exzision (TME) und additiver Chemotherapie (adCTx) ist die Standardbehandlung lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome (LARC). Die Auswirkungen von OX in der MMT sind unter anhaltender Diskussion. Zwischen 07/2006 und 06/2016 erhielten 177 Patienten (55 w, 122 m; medianes Alter: 63 Jahre) mit den LARC-Stadien cUICC-II (4 %), -III (91 %) und -IV (5,1 %) eine präoperative MMT (Kohorte A: n = 64, Standard-MMT; Kohorte B: n = 63, MMT + OX; Kohorte C: n = 50, MMT + OX + mFOLFOX). Die TME- und postoperative Resektatbeurteilung erfolgte nach aktuellen MERCURY- und TNM-/UICC-Klassifikationskriterien. Die therapiebegleitende Toxizität wurde nach NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.03) erfasst. Das beschränkte, erwartete mittlere (*restricted mean*, rMW) krankheitsfreie (DFS) sowie rezidivfreie (RFS), das krebspezifische (CSS) und gesamte (OS) Überleben wurden berechnet, durch logrank-Test analysiert und mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Für CSS wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Regression-Modell mit ausgewählten Variablen entwickelt (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$).

In 98,3 % der Fälle konnte die geplante CRT mit 12,2 % Dosisreduktion verabreicht werden. Postoperativ wurden ein R0-, ein negativer ypCRM- (≥ 2 mm) und ein negativer ypL-/V-/Pn-Status in 96,6 %, 91,5 % und 69,5 % erreicht. Das pathologische *Staging* ergab yUICC-0 bis -IV Stadien in 14,5 %, 23,1 %, 27,7 %, 24,9 % und 9,6 %. Die TME-Qualität war in 78,5 % optimal, in 18,1 % moderat und in 3,4 % schlecht. In 54,8 % der Resektate betrug die Tumurlängsausdehnung (yp-TE) ≤ 25 mm und ein gutes Tumoransprechen (GR; TRG 3/TRG 4) war in 53,9 % erreicht worden. Während der präoperativen MMT wurde eine CTC $\geq$ Grad 3 in 4,4 % bei insgesamt 918 Ereignissen dokumentiert. In Kohorte C trat eine CTC $\geq$ Grad 3 in 2,4 % von 241 Ereignissen (21x Grad 2, 1x Grad 3) während der mFOLFOX-Gaben auf. Nach der TME wurden zehn Patienten ausgeschlossen. Zudem wechselten 11 Patienten die geplante adCTx (9x von Kohorte A zu B, 2x von Kohorte B zu A). 118 Patienten begannen die adCTx. In 100 %, 98,3 %, 96,6 % und 89,8 % konnten alle vier CTx-Zyklen appliziert werden. Eine CTx-Dosisreduktion erfolgte in 28,8 % (6x 5-FU, 28x FOLFOX) aller Gaben. Innerhalb von < 3 Wochen nach 5-FU-CTx trat eine CTC $\geq$ Grad 3 in 7,4 % von 216 Ereig-

nissen auf (68x Grad 2, 11x Grad 3, 5x Grad 4). Während der FOLFOX-CTx wurde eine CTC $\geq$ Grad 3 in 4,8 % von 419 Ereignissen festgestellt (118x Grad 2, 18x Grad 3, 1x Grad 4, 1x Grad 5). Insgesamt war die MMT-Compliance der Patienten (Applikationen/Zyklen) mit 87,8 % hoch. Während der 73-monatigen Nachbeobachtung (Median) traten in 31,3 % Fernmetastasen und in 5,4 % Lokalrezidive auf. Das mittlere (rMW) DFS betrug 91,5 Monate (95%-CI: 82,1-100,9 Monate), das CSS 121,7 Monate (95%-CI: 113,8-129,5 Monate) und das OS 105,9 Monate (95%-CI: 97,5-114,2 Monate). In univariaten Analysen zeigten sich für die yp-UICC-Stadien ($p < 0,0009$), den GR- ($p = 0,001$), ypCRM- ($p = 0,002$) und ypL-/V-/Pn-Status ($p = 0,003$) sowie die ypTE ≤ 25 mm ($p = 0,023$) signifikante Unterschiede im DFS. In der multivariaten CSS-Analyse (Forest-Plot) ergaben sich keine Unterschiede für die Kohorten B ($p = 0,108$; HR: 2,04; 95%-CI: 0,86-4,88) und C ($p = 0,771$; HR: 1,19; 95%-CI: 0,38-3,75) gegenüber der Kohorte A (Referenz). Patienten mit $\leq$ ypUICC-II Stadien hatten ein längeres CSS ($p = 0,007$; HR: 0,31; 95%-CI: 0,14-0,73).

OX in der perioperativen MMT ist sicher, gut applizierbar und resultiert in einem stärkeren, frühzeitigen Tumoransprechen. Insbesondere die präoperative MMT mit mFOLFOX (Kohorte C) ermöglicht eine hohe Tumorregression, gute Compliance und vielversprechende Überlebensergebnisse. Nicht-Ansprecher ($>$ ypUICC-IIIc Stadien) auf die MMT benötigen eine intensivere adCTx, z. B. FOLFOXIRI.

6 Anhang

Im Anhang werden Zusatzinformationen sowie Klassifikationssysteme angegeben. Sie dienen zum näheren Verständnis des Haupttextes.

6.1 Erläuternde Tabellen

Nr.	Pat.-Nr., Kohorte	Alter, Genus	OP	Gründe für nicht-erfolgte adCTx	weiterer Verlauf (Nachsorge):	ypUICC- Stadium
1	H1, A	58 J, m	APR	postoperative WHS	RFS: 61 Monate, ED: pulmonale FM, Status: Tod tumorbedingt, OS: 79 Monate	I
2	H42, A	73 J, m	TARR	postoperative WHS	RFS: 131 Monate, Status: lebt, tumorfrei	IIa
3	H49, A	60 J, m	TARR	Patient lehnt adCTx ab	RFS: 146 Monate, Status: lebt, tumorfrei	0
4	H51, B	81 J, w	TARR	Patient lehnt adCTx ab	RFS: 18 Monate, Status: Tod nicht tumorbedingt; Tod nach Herzversagen und cerebralem Insult, OS: 18 Monate	IIa
5	H64, A	54 J, m	TARR	2 Tage postoperativ Platzbauch (Nahtbruch), Re-Laparotomie, postoperative Lungenembolie (LE)	RFS: 13 Tage, Status: Tod nicht tumorbedingt durch LE, OS: 13 Tage	I
6	H70, B	78 J, w	TARR	Patient lehnt adCTx ab	RFS: 91 Monate, Status: Tod nicht tumorbedingt, OS: 91 Monate	IIa
7	H96, B	60 J, m	APR	kein R0-Status, progrediente synchrone FM, R2b-Status bzgl. der FM	RFS: 0 Monate, Status: Tod tumorbedingt, OS: 5 Monate	IVb
8	H100, B	75 J, m	APR	postoperative WHS, Patient lehnt adCTx ab, ypG3-Status	RFS: 12 Monate, Status: Tod tumorbedingt, Progress der Peritonealkarzinose, OS: 20 Monate	I
9	H113, C	69 J, w	TARR	synchrone hepatische und peritoneale FM, R2b-Status bzgl. FM, palliative CTx mit 3 Zyklen FOLFIRI gestartet	RFS: 0 Tage, Status: Tod tumorbedingt aufgrund Progress der FM, OS: 8 Monate	IVb
10	H154, A	79 J, m	APR	16 Tage nach APR Kammerflimmern, kardiopulmonale Re-Stabilisierung, MRSA und multiresistenter Pseudomonas	RFS: 53 Tage, Status: Tod nicht tumorbedingt aufgrund ARDS und Sepsis, OS: 53 Tage	IIa

Tabelle A1: Patienten ohne additive Chemotherapie (adCTx)

*WHS: Wundheilungsstörung, LE: Lungenembolie, ARDS: akutes Atemnot-Syndrom, TARR: tiefe anteriore Rektumresektion, APR: *abdominoperineale* Rektumresektion; R0: kein Tumorrest, R2b: Resektionsstatus mit makroskopisch und mikroskopisch gesichertem Tumorrest, m: männlich, w: weiblich, UICC: Tumorstadium, ypUICC: histopathologisches Tumorstadium nach erfolgter Chemoradiotherapie/Chemotherapie (CRT/CTx), FM: Fernmetastasen, G: *Grading*; ED: Erstdiagnose; OS: Gesamtüberleben, RFS: rezidivfreies Überleben, MRSA: Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*

Nr.	Pat.-Nr., Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	Grund für die Dosisreduktion	Postoperative adCTx, verabreichte Dosis und Therapie, Dosisreduktionen und aufgetretene Nebenwirkungen (NWK)	ypUICC- Stadium
1	H15, B	63 J, m	100 %	2. Zyklus: 5-FU 75 %	Portinfekt: CTC-Grad 3	adCTx: 2 Zyklen: mFOLFOX 100 %, 2 Zyklen: mFOLFOX 50 %; persistierende Leukopenie: CTC-Grad 1, HB –Abfall: CTC-Grad 2	I
2	H19, B	72 J, m	100 %	2. Zyklus: OX 75 %	neurologische Symptome: CTC-Grad 2	adCTx: 2 Zyklen: mFOLFOX 50 %, OX-PNP; IL-6 Syndrom: CTC-Grad 2, Patient verwiegerte 3. und 4. Zyklus	II
3	H25, B	57 J, w	100 %	2. Zyklus: mFOLFOX 50 %	Portinfektion: CTC-Grad 3	adCTx: 4 Zyklen: mFOLFOX 100 %	I
4	H28, B	74 J, w	91,7 %	2 Zyklen: mFOLFOX 100 %	Entscheidung des Radioonkologen	adCTx: 4 Zyklen: mFOLFOX 100 %	II
5	H45, B	50 J, w	100 %	2. Zyklus: mFOLFOX 50 %	Leukopenie: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 2, WHS; Hb-Abfall: CTC-Grad 2, AZ: CTC-Grad 2	adCTx: 2 Zyklen: mFOLFOX 80 %, 3. Zyklus: 5-FU 100 % + OX 50 %, 4. Zyklus: 5-FU 50 % und kein OX; Leukopenie: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 3, AZ-Abfall: CTC-Grad 3, PNP: CTC-Grad 2	II
6	H97, A	77 J, m	100 %	1. Zyklus: 5-FU 40 %, kein 2. Zyklus	Koronarspasmen unter 5-FU, initialer DPD-Test war negativ	adCTx: 2 Zyklen: mit 5-FU 50 %, im 3. Zyklus: Abbruch der 5-FU Gabe nach 25 % aufgrund erneuter Koronarspasmen: CTC-Grad 4	III
7	H100, B	75 J, m	100 %	2. Zyklus: 5-FU + OX 50 %	WHS sakral	keine adCTx, protrahierte Wundheilungsstörung	I
8	H170, B	56 J, w	57,1 %	50 %, 2. Zyklus: mFOLFOX nicht appliziert	Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe: CTC-Grad 3, Transaminasen: CTC-Grad 2, Abbruch auf Entscheid des Radioonkologen	adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 50 %, 3. Zyklus (1. Gabe): mFOLFOX 50 %, 3. Zyklus (2. Gabe): 5-FU 100 % + OX 50 %, 4. Zyklus: 5-FU 100 % + OX 50 %, Strahlenenteritis: CTC-Grad 3, Diarrhoe: CTC-Grad 2, OX-PNP: CTC-Grad 2, Leukopenie: CTC-Grad 1	II
9	H177, B	52 J, w	36 %	50 %, 2. Zyklus: mFOLFOX nicht appliziert	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe: CTC-Grad 3, Körpergewichtsreduktion: CTC-Grad 2, Abbruch auf Entscheid des Radioonkologen	adCTx: 4 Zyklen: mFOLFOX 100 % problemlos appliziert	0

Tabelle A2: Patienten der Kohorten A und B mit Dosisreduktionen in der präoperativen CRT

*RT (%): prozentualer Anteil der applizierten RT von der geplanten Gesamtdosis; **CTx (%): prozentualer Anteil der verabreichten CTx während der Radiatio. AZ: Allgemeinzustand, DPD-Test: Dihydropyrimidin-dehydrogenase, Exon 14-Skipping-Mutation Test, WHS: Wundheilungsstörung, Hb: Hämoglobin; PNP: Polyneuropathie, IL-6: Interleukin-6 Syndrom, CTC-Grad: *Common Toxicity Criteria*, ab Grad 3: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Nr.	Pat.-Nr, Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	***CTx, nach CRT	Grund für die Dosisreduktion	Postoperative adCTx, verabreichte Dosis und Therapie, Dosisreduktionen und aufgetretene NWK	ypUICC- Stadium
1	H106, C	58 J, m	100 %	100 %	3 Zyklen: mFOLFOX 75 %	Nierenfunktionseinschränkung: CTC-Grad 1	keine adCTx, Krampfanfall, Hyponatriämie, Hb-Abfall: CTC-Grad 2; Suizid	I
2	H109, C	69 J, m	100 %	2. Zyklus: OX 75 %	3 Zyklen: OX 75 % + 5-FU 100 %	OX-Reduktion, Entscheidung durch den Radioonkologen, Hautexanthem: CTC-Grad 2, IL-6-Syndrom	adCTx: 3 Zyklen: mFOLFOX 100 %, keine relevanten NWK	II
3	H115, C	37 J, w	100 %	100 %	2. Zyklus: OX 75 %	OX: Leukopenie: CTC-Grad 2	keine adCTx	0
4	H118, C	69 J, m	100 %	100 %	3. Zyklus: 5-FU + OX 75 %	OX-PNP: CTC-Grad 2	keine adCTx	0
5	H134, C	51 J, m	100 %	100 %	1. Zyklus: OX 75 %	Kachexie: CTC-Grad 2.	keine adCTx	II
6	H136, C	65 J, w	100 %	100 %	1. Zyklus: 5-FU 50 % + OX 100 %	Port-Dysfunktion	keine adCTx	0
7	H142, C	54 J, m	100 %	100 %	1. bis 3. Zyklus: mFOLFOX 75 %	ST Hebung im EKG, Leukopenie: CTC-Grad: 2	keine adCTx	0
8	H144, C	65 J, m	100 %	100 %	2. und 3. Zyklus: OX 75 %	AI-Spätinsuffizienz, Intervallverlängerung bei Leukopenie: CTC-Grad: 2	keine adCTx	I
9	H149, C	67 J, m	100 %	100 %	1. bis 3. Zyklus: mFOLFOX 75 %	WHS, AI, OX-PNP: CTC-Grad: 2	keine adCTx	I

Tabelle A3: Patienten Kohorte C mit Dosisreduktion in der präoperativen MMT

*RT (%): prozentualer Anteil der applizierten RT von der geplanten Gesamtdosis; **CTx (%): prozentualer Anteil der verabreichten CTx während der RT; ***CTx nach CRT (%): prozentualer Anteil der präoperativ verabreichten mFOLFOX-CTx in Patienten Kohorte C; die angegebenen Einzelbefunde werden z. T. im Ergebnis- und Diskussionsteil erörtert.

Nr.	Pat.-Nr, Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	Grund für die Dosisreduktion während präoperativer Therapie	Postoperative adCTx mit Dosisreduktionen und aufgetretenen Nebenwirkungen	ypUICC- Stadium
1	H3, B	76 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 3. und 4. Zyklus: OX 0 %, Diarrhoe CTC-Grad 3, Infektion: CTC-Grad 2, Leuko- und Thrombopenie: CTC-Grad 1, OX-Allergie: CTC-Grad 2, Transaminasen: CTC-Grad 2	III
2	H6, B	48 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 4. Zyklus: mFOLFOX Abbruch aufgrund allergische Reaktion: CTC-Grad 1	II
3	H14, A	74 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 4. Zyklus: 5-FU 80 %, Dyspnoe: CTC-Grad 2, Leukopenie: CTC-Grad 2, Mukositis: CTC-Grad 2	II
4	H15, B	63 J, m	100 %	2. Zyklus: 5-FU 75 %	Portinfektion: CTC-Grad 3	adCTx: 3. und 4. Zyklus: mFOLFOX 50 %; persistierende Leukopenie: CTC-Grad 1, Diarrhoe: CTC-Grad 2, HB-Abfall: CTC-Grad 2, Infektion: CTC-Grad 3, Kreatinin-Anstieg: CTC-Grad 2	I
5	H17, B	65 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 4. Zyklus nicht gegeben, Portinfektion: CTC-Grad 3	III
6	H19, B	72 J, m	100 %	2. Zyklus: OX 75 %	Portinfektion: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 3	adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 75 %, Kribbelparästhesien (PNP); IL-6 Syndrom: Grad 3, Diarrhoe: Grad 2, HB-Abfall: CTC-Grad 2; Patient verwiegerte 3. und 4. Zyklus	II
7	H26, B	54 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 2. Zyklus: mFOLFOX 50 %, 3. und 4. Zyklus: mFOLFOX 75 %, Diarrhoe: CTC-Grad 3, KG-Verlust: CTC-Grad 2, Hb-Abfall: CTC-Grad 2	I
8	H33, A	61 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 4. Zyklus: 5-FU 80 %, ansteigende Kreatininwerte: CTC-Grad 1	III
9	H40, B	79 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 3. und 4. Zyklus: mFOLFOX 75 %, Diarrhoe: CTC-Grad 3	I
10	H43, B	62 J, m	100 %	100 %		adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 80 %, 3. Zyklus: mFOLFOX 50 %, 4. Zyklus: 5-FU 100 % + OX 2 % bei Abbruch aufgrund allergischer Reaktion: CTC-Grad 2, PNP: CTC-Grad 2	IV
11	H45, B	50 J, w	100 %	2. Zyklus: mFOLFOX 50 %	Leukopenie: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 2, WHS, Hb-Abfall: CTC-Grad 2, AZ-Abfall: CTC-Grad 2	adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 75 %, 3. und 4. Zyklus: 50 %, Leukopenie: CTC-Grad 2, PNP: CTC-Grad 2, HB-Abfall: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 3, AZ-Abfall: CTC-Grad 3	II

Tabelle A4 Teil 1/4

Nr.	Pat.-Nr, Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	Grund für die Dosisreduktion während präoperativer Therapie	Postoperative adCTx mit Dosisreduktionen und aufgetretenen Nebenwirkungen	ypUICC- Stadium
12	H47, B	54 J, m	100 %	1. Zyklus: 5-FU 75 % + OX 100 %	Defekt der Baxterpumpe	adCTx: 2. Zyklus: OX 50 % + 5-FU 100 %, 4. Zyklus: mFOLFOX 50 % (keine 8. Gabe, bei Lebermetastasen-Op.), Übelkeit: CTC-Grad 3, Erbrechen: CTC-Grad 2, Proktitis: CTC-Grad 2, OX-Allergie: CTC-Grad 2	II
13	H52, B	67J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. Zyklus: OX 50 % + 5-FU 100 %, 2. und 3. Zyklus: mFOLFOX 50 %, 4. Zyklus: OX 0 % + 5-FU 50 %, Leukopenie: CTC-Grad 2, OX-Allergie: CTC-Grad 2, PNP: CTC-Grad 2, IL-6-Syndrom: CTC-Grad 3, kardiale Arrhythmie: CTC-Grad 2	0
14	H55, B	65 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. bis 4. Zyklus: mFOLFOX 5-FU: 100 % + OX 50 %, Strahlenkolitis: CTC-Grad 3	0
15	H58, B	35 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. bis 4. Zyklus: mFOLFOX 5-FU 100 % + OX 75 %, Diarrhoe und Erbrechen: CTC-Grad 2	I
16	H62, B	73 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 2. bis 4. Zyklus: 5-FU+OX 75 %, PNP: CTC-Grad 2	I
17	H63, B	79 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: äquivalente Gabe von Capecitabin zu 5-FU, wegen Portinfekt und Portexplantation, OX 0 % bei V.a. allergische Reaktion während der präoperativen CRT: CTC-Grad: 3, AI-Insuffizienz	I
18	H66, A	73 J, w	100 %	100 %		adCTx: 1. Zyklus: 5-FU 100 %, CTx auf Wunsch der Pat. beendet (weg. Begleiterkrankungen), Leukopenie: CTC-Grad 2, Hb-Abfall bei Hämorrhagie: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 2, Thrombose: CTC-Grad 2, Exitus: Lokalrezidiv	III
19	H72, B	67 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: nach 1. Zyklus: mFOLFOX Änderung der Therapie (Op.) bei Tumorprogress (Diagnose von LM), PNP: CTC-Grad 2	IV
20	H74, B	60 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: keine 2. Gabe im 4. Zyklus mFOLFOX auf Wunsch des Patienten	II

Tabelle A4 Teil 2/4

Nr.	Pat.-Nr, Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	Grund für die Dosisreduktion während präoperativer Therapie	Postoperative adCTx mit Dosisreduktionen und aufgetretenen Nebenwirkungen	ypUICC- Stadium
21	H79, A	64 J, m	100 %	100 %	-	mFOLFOX 1. Zyklus: 100 %, 2. und 3. Zyklus: 5-FU 100 %, OX 75 %; 4. Zyklus: eine Applikation mit 5-FU 100 %, kein OX, Abbruch auf Wunsch des Patienten	III
22	H84, B	62 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 4. Zyklus: 5-FU 100 % + OX 0 % auf Wunsch des Patienten	I
23	H86, A	72 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. und 2. Zyklus: 5-FU, Abbruch wegen Granulozytopenie: CTC-Grad 4, AZ-Verschlechterung: CTC-Grad 3	I
24	H88, B	65 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 75 %, 3. und 4. Zyklus: mFOLFOX 50 %, 2.Gabe im 4. Zyklus nicht appliziert, w eg. Ileus und Exitus	IV
25	H91, B	73 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. bis 4. Zyklus: mFolfox 75 %, Hypertonus: CTC-Grad 2	II
26	H94, B	66 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: mFOLFOX 1. bis 4. Zyklus: OX 50 %, Diarrhoen: CTC-Grad 3, AZ-Verschlechterung: CTC-Grad 3, Gewichtsreduktion: CTC-Grad 2, Diarrhoe: CTC-Grad 3	I
27	H97, A	77 J, m	100 %	5-FU 1. Zyklus: 40 %, 2. Zyklus: 0 %	Koronarspasmen unter 5-FU, initialer DPD-Test: negativ	adCTx: 2 Zyklen: 5-FU 50 %, im 3. Zyklus: Abbruch der 5-FU Gabe nach 25 % aufgrund erneuter Koronarspasmen	III
28	H101, B	53 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 4 Zyklen: mFOLFOX 75 %, Thrombozytopenie: CTC-Grad 2, Strahlenproktitis: CTC-Grad 1, Soorösophagitis: CTC-Grad 3, Hb-Abfall: CTC-Grad 3, Lebermetastasen -Progress und Exitus, Nachsorge w urde vom Patienten nicht w ahrgenommen	III
29	H161, B	61 J, m	100 %	mFOLFOX 1. Zyklus: 100 % 2. Zyklus: OX 0% + 5-FU 50 %	Erbrechen, Diarrhoe: CTC-Grad 3, terminale Niereninsuffizienz, Kreatinin-Anstieg: CTC-Grad 4, DPD-Test: negativ	adCTx: 1. Zyklus: OX 50 % + 5 -FU 100 %, 2. Zyklus (1 Gabe): mFOLFOX 50 % kardiale NW: CTC-Grad 3, 2 Wochen nach Abbruch der adCTx plötzlicher Herztod: CTC-Grad 5, Obduktion: Defekt im Hiss-Bündel, Sick-Sinus-Syndrom	III

Tabelle A4 Teil 3/4

Nr.	Pat.-Nr, Kohorte	Alter, Genus	*RT Dosis (%)	**CTx Dosis während CRT (%)	Grund für die Dosisreduktion während präoperativer Therapie	Postoperative adCTx mit Dosisreduktionen und aufgetretenen Nebenwirkungen	ypUICC- Stadium
30	H166, B	66 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 3. und 4. Zyklus: OX 0 %, Wundheilungsstörung, Pelviner Abszess: CTC-Grad 4	II
31	H169, B	44 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 3. und 4. Zyklus: mFOLFOX 75 %, Übelkeit: CTC-Grad 1, Erbrechen: CTC-Grad 3, PNP: CTC-Grad 2, Leukopenie: CTC-Grad 1	II
32	H170, B	56 J, w	57,1 %	mFOLFOX 1. Zyklus: 50%, 2. Zyklus: nicht appliziert	Übelkeit, Erbrechen: CTC-Grad 3, Schmerzen: CTC-Grad 3, Transaminasenanstieg: CTC-Grad 2, Abbruch der präoperativen CRT, Entscheid des Radioonkologen	adCTx: 1. und 2. Zyklen: mFOLFOX 50 %, 3. Zyklen (1 Gabe): mFOLFOX 50 %, 3. Zyklus (2.Gabe): 5- FU 100 % + OX 50 %, 4. Zyklus: 5- FU 100 % + OX 50 %, Strahlenenteritis: CTC-Grad 3, Diarrhoe: CTC-Grad 2, PNP: CTC-Grad 2, Leukopenie: CTC-Grad 1	II
33	H172, A	68 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 2. bis 4. Zyklus: 5-FU 50 %, Übelkeit und Erbrechen: CTC-Grad 2, Leukopenie: CTC-Grad 4, Hb-Abfall: CTC-Grad 2, Mukositis: CTC-Grad 2	IV
34	H173, B	63 J, w	100 %	100 %	-	adCTx: 1. Zyklus: mFOLFOX 100 %, 2. bis 4. Zyklus: OX 50 % + 5-FU 100 %, OX-Allergie: CTC-Grad 3, Übelkeit: CTC-Grad 2, Fieber: CTC-Grad 1	II
35	H174, B	69 J, m	100 %	100 %	-	adCTx: 1. und 2. Zyklus: mFOLFOX 100 %, Abbruch der CTx auf Wunsch des Patienten, Diarrhoe: CTC-Grad 3, fieberhafter bronchopulmonaler Infekt vom Patient verschleppt: CTC-Grad 3, AZ-Verschlechterung: CTC-Grad 3	III

Tabelle A4: Patienten der Kohorten A und B mit Dosisreduktion der adCTx

Die verabreichte Dosis an postoperativer additiver Chemotherapie (adCTx) sowie der CTx während der präoperativen CRT (Einzelfälle) sind in Prozent (%) der geplanten Dosis angegeben; (%) *: Anteil der applizierten Radiatio von der geplanten Gesamtdosis; %**: prozentualer Anteil der verabreichten CTx während der Radiatio

n = 177 Patienten, Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorten A, B und C Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE-Version 4.03)							
	Ereignisse*	%	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3	
Unter präop. CRT incl. neoadj.CTx										
Geschmacksinn/-irritation	8	0,9	8	-	-	-	-	-	-	
Schmerz	21	2,3	15	5	1	-	-	6	1	
Fatigue	22	2,4	20	2	-	-	-	2	-	
Hämoglobin	149	16,2	129	18	2	-	-	20	2	
Leukozyten	80	8,7	59	18	3	-	-	21	3	
Thrombozyten	41	4,5	40	1	-	-	-	1	-	
konstitutionelle Symptome **	25	2,7	22	3	-	-	-	3	-	
Kreatinin	4	0,4	4	-	-	-	-	-	-	
Haut	125	13,6	70	50	5	-	-	55	5	
Stomatitis/Mukositis	7	0,8	6	-	1	-	-	1	1	
Zystitis	68	7,4	48	17	2	1	-	20	3	
Proktitis	136	14,8	72	60	4	-	-	64	4	
intestinale NWK	103	11,2	64	29	10	-	-	39	10	
gastrale NWK	46	5,0	28	13	5	-	-	18	5	
renale NWK	3	0,3	3	-	-	-	-	-	-	
neurologische NWK	47	5,1	41	6	-	-	-	6	-	
kardiale NWK	1	0,1	1	-	-	-	-	-	-	
Fieber/Infektion	12	1,3	6	3	3	-	-	6	3	
Alopezie	2	0,2	2	-	-	-	-	-	-	
Allergische Reaktion	3	0,3	1	1	1	-	-	2	1	
AZ	2	0,2	2	-	-	-	-	-	-	
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
IL-6-Syndrom	1	0,1	-	1	-	-	-	1	-	
Neutrophile	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Thrombose (TVT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hand-Fuß-Syndrom	1	0,1	-	1	-	-	-	1	-	
Sonstige	11	1,2	5	4	2	-	-	6	2	
Summe	918	100,0	646	232	39	1	-	272	40	

Tabelle A5: Akute Nebenwirkungen unter präoperativer MMT (Kohorten A, B, C)

*Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad für die Gesamtpopulation (n = 177 Patienten) dokumentiert, die während der Behandlung und drei Wochen nach der präoperativen CRT aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden unter „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. Farblich hervorgehoben werden in der Tabelle die prozentual häufigsten klinischen Symptome; zudem werden höhergradige Toxizitätsgrade zusammengefasst aufgeführt ($\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2), da sie häufig die Begründung für Dosisreduktionen darstellten.

n = 118 Patienten (as-treated) Nebenwirkungen in CTC-Grade ≥ 1	Gesamt		Kohorten A und B Toxizitätsgrade (NCI-CTCAE Version 4.03)						
	Ereignisse*	%	1	2	3	4	5	≥ 2	≥ 3
Unter postop. CTx									
Geschmacksinn/-irritation	3	0,5	1	2	-	-	-	2	-
Schmerz	17	2,7	8	8	1	-	-	9	1
Fatigue	7	1,1	6	1	-	-	-	1	-
Hämoglobin	98	15,4	75	22	1	-	-	23	1
Leukozyten	51	8,0	32	17	-	2	-	19	2
Thrombozyten	14	2,2	13	-	-	1	-	1	1
konstitutionelle Symptome **	30	4,7	22	7	1	-	-	8	1
Kreatinin	35	5,5	28	6	-	1	-	7	1
Haut	10	1,6	7	3	-	-	-	3	-
Stomatitis/Mukositis	15	2,4	7	8	-	-	-	8	-
Zystitis	2	0,3	1	1	-	-	-	1	-
Proktitis	20	3,1	7	13	-	-	-	13	-
intestinale NWK	46	7,2	18	21	7	-	-	28	7
gastrale NWK	100	15,7	74	22	4	-	-	26	4
renale NWK	15	2,4	7	8	-	-	-	8	-
neurologische NWK	50	7,9	39	9	2	-	-	11	2
kardiale NWK***	7	1,1	2	3	-	1	1	5	2
Fieber/Infektion	28	4,4	14	7	7	-	-	14	7
Alopezie	4	0,6	3	1	-	-	-	1	-
Allergische Reaktion	8	1,3	3	5	-	-	-	5	-
AZ	2	0,3	-	2	-	-	-	2	-
Dyspnoe	9	1,4	6	2	1	-	-	3	1
IL-6-Syndrom	3	0,5	1	2	-	-	-	2	-
Neutrophile	1	0,2	-	1	-	-	-	1	-
Thrombose (TVT)	7	1,1	1	3	3	-	-	6	3
Hepar/Transaminasen, Bilirubin	38	6,0	33	5	-	-	-	5	-
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstige	15	2,4	5	7	2	1	-	10	3
Summe	635	100,0	413	186	29	6	1	222	36

Tabelle A6: Akute Nebenwirkungen unter adCTx (Kohorten A und B)

Die Therapie erfolgte nach Komplettierung der präoperativen Multimodaltherapie für Patienten der Kohorten A und B (n = 118); *Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten hämatologischen und/oder Organ-Toxizität wurde mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert, die während der Behandlung und drei Wochen nach präoperativer CRT aufgetreten waren; **Ernährungszustand und Kognition wurden unter „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst. ***Der Patient mit dem Toxizitätsgrad 5 verstarb 14 Tage (*Sick-Sinus-Syndrom*) nach dem zweiten Zyklus der postoperativen adCTx mit mFOLFOX in 75 % Dosierung. Die initiale DPD-Testung war bei diesem Patienten unauffällig gewesen. Farblich hervorgehoben werden die Toxizitätsgrade mit dem häufigsten klinischen Symptomkomplex (z. B. $\geq$ Grad 3 bzw. bei Leukozyten $\geq$ Grad 2 mit der möglichen Konsequenz einer Dosisreduktion).

Gesamt*		Kohorte A		Kohorte B		Kohorte C		Altersgruppe
n		n	%	n	%	n	%	
153	Anzahl	19	12,4	25	16,3	21	13,7	bis 60 Jahre
151	R0	19	100,0	25	100,0	19	90,5	
2	R1	-	-	-	-	2	9,5	
0	R2	-	-	-	-	-	0	
8	TRG 0 + 1	2	10,5	1	4,0	1	4,8	
118	TRG 2 + 3	14	73,7	20	80,0	13	62,0	
27	TRG 4	3	15,8	4	16,0	7	33,3	
25	pCR (ypT0N0)	3	15,8	4	16,0	5	23,8	
104	DFS 3 Jahre	15	78,9	16	64,0	13	61,9	
124	OS 3 Jahre	17	89,5	21	84,0	14	66,7	
149	LR	18	94,7	23	92,0	21	100,0	
115	FM	15	78,9	16	64,0	16	76,2	
		Kohorte A		Kohorte B		Kohorte C		Altersgruppe
		n	%	n	%	n	%	
Anzahl		13	8,5	20	13,1	18	11,8	> 60 bis 70 Jahre
R0		13	100,0	20	100,0	18	100,0	
R1		-	-	-	-	-	0,0	
R2		-	-	-	-	-	-	
TRG 0 + 1		1	7,7	0	0,0	2	11,1	
TRG 2 + 3		9	69,2	17	85,0	13	72,2	
TRG 4		3	23,1	3	15,0	3	16,7	
pCR (ypT0N0)		3	23,1	3	15,0	3	16,7	
DFS 3 Jahre		10	76,9	13	65,0	11	61,1	
OS 3 Jahre		10	76,9	16	80,0	12	66,7	
LR		13	100,0	20	100,0	18	100,0	
FM		10	76,9	16	80,0	15	83,3	
		Kohorte A		Kohorte B		Kohorte C		Altersgruppe
		n	%	n	%	n	%	
Anzahl		18	11,8	12	7,8	7	4,6	> 70 Jahre
R0		18	100,0	12	100,0	7	100,0	
R1		-	-	-	-	-	-	
R2		-	-	-	-	-	-	
TRG 0 + 1		0	0	0	0	1	14,3	
TRG 2 + 3		16	88,9	11	91,7	5	71,4	
TRG 4		2	11,1	1	8,3	1	14,3	
pCR (ypT0N0)		2	11,1	1	8,3	1	14,3	
DFS 3 Jahre		13	72,2	8	66,7	5	71,4	
OS 3 Jahre		18	100,0	10	83,3	6	85,7	
LR		17	94,4	12	100,0	7	100,0	
FM		13	72,2	8	66,7	6	85,7	

Tabelle A7: Residual-, TRG-Status, Rezidive, 3-Jahre DFS und OS nach Alter

Angegeben sind die Ergebnisse aus den Kohorten A, B und C nach Altersgruppen; einbezogen sind nur Patienten, bei denen die präoperative und postoperative MMT nach dem *Intention-to-treat*-Prinzip identisch waren. Es wurden Therapiewechsler der Kohorten A und B sowie die beiden Pat. mit postoperativer CTx aus Kohorte C nicht berücksichtigt; so wurde der Einfluss von Veränderungen der Therapieregime ausgeschlossen. R: Residualstatus; TRG: diese Einteilung der Tumorregression nach Dworak et al. (1997) erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten der CAO/ARO/AIO-04-Studie analog der Publikation (Hofheinz et al. 2018c); pCR: (histo-)pathologisch komplette Remission; LR: ohne Lokalrezidiv, FM: ohne Fernmetastase. * Gesamt: Anzahl der Fälle (n) aller Kohorten und Altersgruppen

6.2 Tumorgenese der KRK

Sporadische kolorektale Karzinome entstehen nach der „Adenom-Karzinom-Sequenz“ Hypothese (Fearon und Vogelstein 1990) aus Dickdarmpolypen (Adenomen) der Darmschleimhaut. Eine mehrstufige Abfolge von Mutationen führt zur Entartung von normaler Mukosa zu Adenomen und schließlich zu einem unkontrollierten, invasiven und verdrängendem Zellwachstum (Karzinom). Die genetischen und chromosomalen Veränderungen werden durch Mutationen im Onkogen *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene*) und in den Tumorsuppressorgenen *APC* (*Adenomatous-polyposis-coli*), *DCC* (*deleted in colorectal carcinoma*) und Tumorprotein p53 (TP53) ausgelöst. Diese Mutationen erklären jedoch nur z. T. die KRK-Tumorgenese; es wird mittlerweile von einer multifaktoriellen Tumorgenese ausgegangen (Li und Lai 2009).

Abbildung A1: Adenom-Karzinom-Sequenz

Eigene Darstellung nach Vogelstein et al. 1988, modifiziert aus Toribara und Sleisenger 1995

6.3 Erbliche Pathogenese und weitere Risikofaktoren der KRK

Eine erbliche (hereditäre) Pathogenese liegt bei etwa 5 % der KRK vor, wie z. B. beim HNPCC-Syndrom (*hereditary nonpolyposis colon cancer*), das auch Lynch-Syndrom genannt wird. Molekulargenetische Untersuchungen an diesen polypösen, hereditären KRK und an Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP, 0,5-1 %) zeigten (Munding und Tannapfel 2009), dass neben der o. g. Adenom-Karzinom-Sequenz auch andere Metabolisierungswege relevant sind.

Bei 12 % aller sporadischen KRK liegt eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) vor. Bei HNPCC-Patienten ist die MSI in 80 bis 90 % der Fälle im Tumor nachweisbar. Mikrosatelliten sind DNA-Sequenzen, die zahlreich und repetitiv (10 bis 60x) über das gesamte Genom verteilt sind. Bei der DNA-Amplifikation können in repetitiven DNA-Sequenzen Replikationsfehler auftreten, die üblicherweise von *Mismatch-Repair* (MMR)-Genen repariert werden. Liegen allerdings Funktionsstörungen der MMR-Gene vor, so ergeben sich Replikationsfehler mit einer erhöhten Mutationsrate von Genen, die eine Malignomentstehung fördern. Gegenüber Kolonkarzinomen scheinen derartige Metabolisierungswege bei der Tumorgenese von Rektumkarzinomen von geringerer Bedeutung zu sein. Es ist bekannt, dass Karzinome des distalen Sigmas, des rektosigmoidalen Übergangs und des Rektums eine 10-fach niedrigere MSI-Inzidenz aufweisen im Vergleich zu höher gelegenen Kolonkarzinomen (Miyakura et al. 2001; Thibodeau et al. 1993).

Karzinome, die auf dem Boden eines Adenoms entstehen, weisen häufig eine chromosomale Instabilität auf. Durch Insertion und Deletion kommt es zum Verlust der Heterozygotie (*loss of heterozygosity*, kurz: LOH). Die Elimination der Wildtypkopie eines Gens kann dabei sowohl eine Inaktivierung als auch eine Aktivierung des Genprodukts bewirken. Bei der Tumorgenese von KRK sind sowohl Tumorsuppressorgene auf Chromosom 5q, 17q und 18q als auch die Onkogene *KRAS* und *MYC* beteiligt. Ist *MYC* mutiert führt es durch die Verstärkung bestehender Genexpressionsprogramme zu Tumorbildung. Der Name *MYC* bezieht sich auf die Krankheit „Myelocytomatose“ und bezeichnet sowohl einen Transkriptionsfaktor, als auch das dazugehörige Proto-Onkogen, das sich auf Chromosom 8, Genlokus 8q24.21, befindet. Etwa 60 %-75 % aller sporadischen KRK weisen eine chromo-

somale Instabilität (CIN) auf (Gervaz et al. 2001). Beim Rektumkarzinom wurde schon vor 20 Jahren eine hohe Inzidenz an CIN beschrieben (Aaltonen 1998). In Tabelle A8 sind weitere Risikofaktoren für das Auftreten von KRK angegeben.

Risikofaktoren für die Entwicklung von Kolon- und Rektumkarzinomen		
- genetisch definierte Erkrankungen (3 % der Neuerkrankungen)		
	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom [OMIM ID # 120435] (Lynch et al. 2009) mit Mutationen in den Genen:	
		<ul style="list-style-type: none">• MSH2 (HNPCC1): etwa 60 % der Patienten• MLH1 (HNPCC2): etwa 30 % der Patienten• PMS1 (HNPCC3), PMS2 (HNPCC4), MSH6 (HNPCC5), TFGBR2 (HNPCC6), MLH3 (HNPCC7)
	Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des APC-Gens (1 %) [OMIM ID # 175100]	
	Attenuierte Familiäre adenomatöse Polyposis (AAPC) mit Keimbahnmutationen im 5' Ende des APC-Gens und komplettem Funktionsverlust [OMIM ID # 175100]	
	Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutationen im STK11-Gen	
	Cowden-Syndrom mit Keimbahnmutationen in PTEN-Genen	
- anamnestisch genetische Belastung		
	Erkrankung bei einem oder mehreren Verwandten 1. Grades < 50. Lebensjahr	
- kolorektale Adenome, Vorläufer sporadischer Karzinome		
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen		
	Colitis ulcerosa sowie Morbus Crohn	
• toxisch*		
	hoher Alkoholkonsum und/oder Rauchen	
	Rauchen	
• Ernährung*		
	ballaststoffarm und/oder fettreich,	
	hoher Anteil an rotem Fleisch und verarbeiteten Wurstwaren	
	geringer Anteil an Gemüse	
• Lebensstil*		
	Adipositas und/oder Bewegungsmangel	

Tabelle A8: Risikofaktoren für das Auftreten von Kolon- und Rektumkarzinomen

*Aufgrund von unterschiedlichen Konzeptionen klinischer Studien sowie vielfältigen Kulturkreisen, Lebensformen und Selbstbeurteilungen der Studienteilnehmer haben die Ergebnisse zu den Ernährungs- und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren nicht dieselbe Wertigkeit wie die anderen genannten Risikofaktoren (nach Wörmann 2014).

6.4 KRK – Karzinome unterschiedlicher Organsysteme

Patienten mit HNPCC- und FAP-Syndromen entwickeln Karzinome überwiegend im rechten bzw. im linken Hemikolon. Das Ansprechen auf die jeweilige Tumorth-

rapie korreliert mit der Tumorlokalisation. Aufgrund klinischer Beobachtungen und molekularbiologischer Forschung können KRK heutzutage nicht mehr als eine Tumorentität angesehen werden (Holch et al. 2017). Es handelt sich insbesondere im Organsystem Kolon um molekulargenetisch/-pathologisch und prognostisch sehr unterschiedliche proximale oder distale sowie links- oder rechtsseitige Karzinomerkrankungen. Ebenso müssen die Adenokarzinome des oberen, mittleren und unteren Rektumdrittels molekularpathologisch vom Organsystem Kolon abgegrenzt werden (Holch et al. 2017; Iacopetta 2002; Gervaz et al. 2001).

Mittlerweile beeinflussen die molekularpathologischen Erkenntnisse das therapeutische Vorgehen, wie es z. B. an der aktuellen *sidedness*-Debatte für das Kolonkarzinom im Stadium pUICC-IV zu erkennen ist. In diesem UICC-IV Stadium ist die infusionale Applikation von 5-FU + FS bzw. die orale Gabe von Capecitabin (Xeloda®) Grundlage aller CTx-Regime. Beide Zytostatika werden wahlweise mit OX (FOLFOX-) und Irinotecan (FOLFIRI-) allein oder zusammen (FOLFOXIRI-Regime) verabreicht. Zusätzlich zur CTx kann auf der Basis des RAS-Gen-Mutationsstatus entweder der Einsatz von EGFR-Ak (z. B. Cetuximab, Panitumumab bei mKRK *KRAS*-Wildtyp) oder VEGFR-Ak (z. B. Bevacizumab, Ramucirumab, Afli-bercept bei Mutationsnachweis) erwogen werden. Zusätzlich zu dieser Standardempfehlung für eine CTx mit moAk (als Erstlinientherapie) kann eine weitere Stratifizierung der mKRK-Behandlung erfolgen (Arnold et al. 2017; AIO 2017; AIO 2016a; 2016 b).

Linksseitige Kolonkarzinome mit RAS-Wildtyp erhalten eine CTx mit EGFR-Inhibitoren während rechtsseitige Kolonkarzinome unabhängig vom RAS-Status einer kombinierten, Bevacizumab-haltigen Anti-VEGFR-Therapie zugeführt werden sollen. Eine Erweiterung der oralen CTx-Kombinationstherapie ist mit Trifluridin und Tipiracil (TAS-102) möglich (Mayer et al. 2015). Auch Immunmodulatoren, wie die Checkpoint-Inhibitoren (PD-1-Blocker) Nivolumab und Pembrolizumab, scheinen in der Therapie des Lynch-Syndroms bzw. bei Vorliegen einer MSI sinnvoll zu sein (Le et al. 2015).

6.5 Tumor-Klassifikation – Basissystematik

Voraussetzung für die Umsetzung einer onkologisch effektiven Therapie ist eine umfassende klinische (c) Einschätzung des Tumorstadiums. Dieses ergibt sich beim Rektumkarzinom aus der Infiltrationstiefe des Tumors in die Rektumwand (T-Status), dem lokalen Nodal(N)-Status und einer ggf. vorliegenden Fernmetastasierung (M-Status) (Tabellen A9 und A10). Die Kategorisierung erfolgt nach der TNM-/UICC-Klassifikation des *American Joint Committee of Cancer* (AJCC, TNM) und der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (Sobin et al. 2011).

Kategorie	Code	Bedeutung
TNM-Klassifikation	T	Primärtumor Ausdehnung
	N	regionärer Lymphknoten (vorhanden / fehlend)
	M	Fernmetastasen (vorhanden / fehlend)
	C	Befundsicherung durch Biopsie
pTNM-Klassifikation	G	Malignitätsgrading
	L	Lymphgefäßinvasion
	V	Veneninvasion
	Pn	Invasion der Perineuralscheiden
	pT	Primärtumor nach histologischer Untersuchung
	pN	regionärer Lymphknoten nach histologischer Untersuchung
	pM	Fernmetastasen nach histologischer Untersuchung
R-Klassifikation	R	Residualtumore
sonstige zusätzliche Kennzeichen	m	multiple Tumore
	r	Rezidivtumor nach krankheitsfreiem Intervall
	y	Klassifikation nach initial erfolgter multimodaler Therapie
	a	Klassifikation bei Autopsie

Tabelle A9: Basissystematik der TNM-Klassifikation

Modifiziert nach 7. Auflage und mit Modifikation Wittekind und Meyer 2013

6.5.1 Spezielle Aspekte der TNM-/UICC-Klassifikation

Während der Laufzeit des Promotionsprojekts wurde die TNM-/UICC-Klassifikation mehrfach aktualisiert. Die TNM-/UICC-Klassifikation von 2010 (7. Auflage mit Modifikation von 2013) war Grundlage für die präsentierten Daten. In dieser 7. Auflage wurde erstmals eine Unterscheidung des M-Status eingeführt (Merkel et al. 2016; Wittekind und Meyer 2013) und in der gegenwärtigen 8. Auflage (gültig seit 01/2017) weiter subklassifiziert (z. B. M1c: Nachweis einer Peritonealkarzinose).

TNM Klassifikation	
T – Primärtumor	
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)
T3**	Tumor <u>bricht durch die LMP</u> in die Subserosa oder in das (nicht peritonealisierte) perikolische oder perirektale Gewebe
-T3a	Infiltration ≤ 1 mm
-T3b	Infiltration > 1 - 5 mm
-T3c	Infiltration > 5 - 15 mm
-T3d	Infiltration > 15 mm
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder durchbricht das viszerale Peritoneum
-T4a	Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
-T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen
N - Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknoten (Lk) – Metastasen
N1	Metastase(n) in 1 bis 3 regionären Lk
-N1a	Metastase(n) in 1 regionärem Lk
-N1b	Metastase(n) in 2 bis 3 regionären Lk
-N1c	Karzinomknötchen bzw. Satellitenmetastasen* im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealisierten perikolischen/perirektalen (Fett-) Gewebe
N2	Metastasen in ≥ 4 regionären Lk
-N2a	Metastasen in 4 – 6 regionären Lk
-N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lk
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
-M1a	Metastasen auf 1 Organ beschränkt (z. B. Leber, Lunge, Ovar) oder 1 Lokalisation
-M1b	Metastasen in > 1 Organ oder Lokalisationen
-M1c	Peritonealbefall +/- Organmetastasen

Tabelle A10: Einteilung der KRK nach 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation

T: Tumor-Status, gibt die Tumor-Infiltrationstiefe in der Rektumwand und in das mesorektale Weichgewebe an; N: Nodal(N)/Lymphknoten(LK)-Status weist auf eine Karzinominfiltration in lokoregionären LK hin oder auf Satellitenmetastasen ohne regionäre LK-Metastasen; M: M-Status beschreibt Fernmetastasen (mit Angabe des betroffenen Organs) (nach Wittekind und Meyer 2013); *als Satelliten werden makroskopisch oder mikroskopisch kleine Karzinomknötchen im Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines LK angesehen;** die Subklassifikation der T3-Rektumkarzinome mit Infiltration jenseits der *Lamina muscularis propria* (LMP) entspricht der jeweiligen Tiefeninfiltration (in mm) in das mesorektale/perirektale Weichgewebe.

Grundlage für die Erweiterung der Klassifikation war u. a. eine Studie an 814 KRK-Patienten im UICC-Stadium IV (Merkel et al. 2016). In dieser Studie hatte sich gezeigt, dass sowohl ein fortgeschrittenes Erkrankungsalter der Patienten als auch eine ubiquitäre Tumormetastasierung, eine inkomplette Tumorresektion wie auch frühzeitig einsetzende Therapiemaßnahmen voneinander unabhängige Prognosefaktoren waren. Patienten mit pulmonalen Metastasen hatten beispielsweise ein besseres OS gegenüber Patienten mit peritonealen und/oder lymphogenen FM. Patienten im M1a Stadium (d. h. FM in einem Organ, z. B. in der Leber oder in der Lunge) erreichten ein OS von zwei Jahren in 51,6 % der Fälle. Patienten in einem M1b Stadium (FM in Leber und Lunge oder im Peritoneum oder in distanten Lymphknoten) hatten ein 2-Jahre OS nur in 39,4 % der Fälle. Lag etwa ein M1c Status vor, d. h. waren Metastasen in einem anderen Organ (außer in der Leber und Lunge) oder in mehr als einem Organ mit peritonealem Befall nachweisbar, so erreichten nur 21,6 % der Patienten ein 2-Jahre OS. Im klinischen Alltag wird beim UICC-IV Stadium die lokoregionäre, pelvine Tumorsituation nach erfolgter TME gesondert vom fernmetastastischen Status dokumentiert. D. h. bei synchron vorliegenden, nicht primär resektablen Lebermetastasen könnte ein Rektumkarzinom-Befund wie folgt lauten: pT2 pN0 (0/25 LK) M1 (hepar) R0 (lokal) R2 (hepar).

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation
I	T1 und T2, N0 M0
IIa	T3 N0 M0
IIb	T4a N0 M0
IIc	T4b N0 M0
IIIa	T1 N2a und T1/2 N1a, M0
IIIb	T1/2 N2b und T2/3 N2a und T3/4a N1, M0
IIIc	T4b N1/2 und T3/4b N2b und T4a N2a, M0
IVa	jedes T und jedes N M1a
IVb	jedes T und jedes N M1b
IVc	jedes T und jedes N M1c

Tabelle A11: TNM-/UICC-Stadieneinteilung z. B. beim Rektumkarzinom
Nach Wittekind 2017

6.5.2 Definition des postoperativen Residualstatus

Die Einschätzung des Residualtumors (R) beschreibt den Status der Malignomkrankung nach abgeschlossener Behandlung bzw. erfolgter Rektumresektion (Tabelle A12). Der R-Status ist nicht mit dem Resektionsstatus gleich zu setzen.

R-Klassifikation	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
R2a	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
R2b	makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

Tabelle A12: Residual(R)-Klassifikation

Nach Wittekind 2017

6.5.3 Tumorzell-Grading

In Anbetracht einer präoperativen MMT erfolgt das Malignitätsgrading beim Rektumkarzinom prätherapeutisch aus der diagnostischen Tumorbiose (Tabelle A13). In Zweifelsfällen wird immer das ungünstigere Grading berücksichtigt.

Grading	Abkürzung	Graduierung der Malignität von Rektumkarzinomen
Grad x	Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
Grad 1	G1	gut differenziertes malignes Gewebe (synonym: <i>low-grade</i>): Die Zellen zeigen eine hohe Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Gewebe.
Grad 2	G2	mäßig gut differenziertes malignes Gewebe
Grad 3	G3	schlecht differenziertes malignes Gewebe
Grad 4	G4	undifferenziertes malignes Gewebe (synonym: <i>high-grade</i>): Der Tumor zeigt keine Verwandtschaft zum ursprünglichen Gewebe. Eine Zuordnung ist oft nur mittels immunhistochemischer Spezialuntersuchungen möglich.

Tabelle A13: Tumorzell-Grading

Nach Wittekind 2017

6.5.4 Tumorregression-Grading nach präoperativer MMT

In dieser Dissertation wurde folgendes Tumor-Regressionsgrading-System genutzt:

Tumor-Ansprechen auf präoperative MMT	Tumorregression (TRG)	Kennzeichen
gutes Ansprechen (GR)	TRG 4	keine Tumorzellen, nur fibrotische Masse (totale Regression oder Remission)
	TRG 3	sehr wenige (mikroskopisch schwer zu findende) Tumorzellen im fibrotischen Gewebe mit oder ohne Schleimbildung
partielltes Ansprechen (PR)	TRG 2	vorwiegend fibrotische Veränderung mit wenigen Tumorzellen oder -gruppen (leicht zu finden)
	TRG 1	dominante Tumormasse mit offensichtlicher Fibrose und/oder Vaskulopathie
kein Ansprechen (Resistenz)	TRG 0	keine Regression

Tabelle A14: Tumor-Ansprechen auf eine präoperative Multimodaltherapie gruppiert nach TRG

Modifiziert nach Song et al. 2018 und Dworak et al. 1997

6.6 Prinzipien der MMT und Chirurgie beim Rektumkarzinom

Unabhängig von den präoperativen Maßnahmen stellt die onkologische Resektion nach wie vor die Therapie der Wahl beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom dar. Dabei besteht das Ziel der Rektumresektion im Erreichen eines histopathologisch bestätigten R0-Status (Compton 2002). Die während der Laufzeit des Promotionsprojekts durchgeführten onkologischen Operationen umfassten (Becker et al. 2012; Liersch et al. 2007a; 2007b) die kontinenzerhaltende, tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME) bei Rektumkarzinomen, die > 1 cm oberhalb des Schließmuskeloberrandes bis zu 12 cm ab Anokut-anlinie lagen und die kontinenzerhaltende, ultratiefe anteriore Rektumresektion (utTARR) unter Teilresektion des Schließmuskelapparates und mit Anlage einer koloanal Anastomose (Cavaliere et al. 1995) bei Rektumkarzinomen, die entweder < 1 cm oberhalb des Schließmuskeloberrandes lagen oder diesen infiltrier-

ten. Ebenso wurde die kontinenzunterbrechende Operation nach Hartmann (Sanderson 1980) mit TME unter Erhalt des Schließmuskelapparates und der Beckenbodenmuskulatur mit Anlage eines endständigen Kolostomas angewandt. Dieses OP-Verfahren ermöglichte bei intakter Schließmuskelfunktion eine spätere, die Kontinenz wiederherstellende Descendorektostomie. Bei bestehender muskulärer Sphinkter- und Beckenbodeninsuffizienz verblieb das endständige Kolostoma und von einer chirurgischen Kontinenzwiederherstellung wurde Abstand genommen (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019; Perry und Connaughton 2007). Bei Tumoren, die im unteren Rektumdrittel lokalisiert waren und großflächig den Sphinkter infiltrierten wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APE) mit TME durchgeführt (Heald et al. 1997; Smith et al. 1988). Die APE umfasste die Resektion des Schließmuskelapparates mit partieller oder kompletter Resektion der Levatormuskulatur und des Beckenbodens sowie ggf. ossärer Nachbarstrukturen (z. B. Steißbeinresektion) (West et al. 2010; 2008; Holm et al. 2007; Nagtegaal et al. 2005).

Alle transabdominellen OP-Verfahren, unabhängig davon, ob diese laparoskopisch assistiert oder konventionell offen (als mediane Laparotomie) durchgeführt wurden, waren onkologisch radikale Resektionsverfahren. Sie erfolgten als *en-bloc* Resektion des tumortragenden Kolon-/Rektumabschnitts und des Lymphabstromgebietes (Schmiegel et al. 2008; Nagtegaal et al. 2005; Martling et al. 2002).

6.6.1 Rektumresektat-Beurteilung durch Chirurgen

Die Rektumresektionen erfolgten unter Einhaltung qualitätssichernder Maßnahmen. Diese umfassten eine perioperative Überprüfung der TME-Qualität unmittelbar nach der Bergung des Resektates aus dem *Situs* durch einen vom OP-Team unabhängigen Chirurgen nach den Kategorien komplette, moderate oder inkomplette Mesorektumexzision (Liersch et al. 2009). Bei der kompletten Mesorektumexzision war das Mesorektum intakt, mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten, lipomähnlichen Mesorektumoberfläche (intakte Hüllfaszie), kein Defekt

war > 5 mm; bei der queren Lamellierung des Resektats zur Darmlängsachse zeigte sich ein glatter zirkumferentieller Resektionsrand (CRM). Die moderate Mesorektumexzision zeigte eine unregelmäßige Oberfläche des Mesorektums; an keiner Stelle war die LMP sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur); bei querer Lamellierung bestand eine mäßiggradige Unregelmäßigkeit am CRM. In der Kategorie inkomplette Mesorektumexzision lagen nur geringe Mengen an Mesorektum vor; an der Oberfläche waren Defekte bis zur LMP nachweisbar; bei querer Lamellierung zeigte sich ein sehr unregelmäßiger CRM.

6.6.2 Rektumresektat-Beurteilung durch Pathologen

Im Anschluss an die perioperative Beurteilung wurde das Rektumresektat nach Faden-Markierungen in allen Resektionsebenen an das ärztliche Befundungsteam des Instituts für Pathologie an der UMG weitergeleitet. In der Präparate-Annahmestelle wurde das Ausmaß der Mesorektumentfernung dokumentiert, makroskopisch die TME-Resektatoberfläche beurteilt, fotodokumentiert und anschließend das Rektumresektat für die weiteren histopathologischen Begutachtungen aufgearbeitet. Im Fall einer erweiterten (extralevatorischen) APE wurden die resezierten Anteile der Beckenbodenmuskulatur (M. levator ani) ebenso dokumentiert, wie die Komplettheit des entfernten Sphinkterapparates und ggf. der Nachbarorgane (z. B. von Prostata, Samenblasen, Harnblasenwand oder der vaginalen Hinterwand). Zur Befunderhebung am Rektumresektat: umfasste nach Liersch et al. (2007a; 2006b) die Resektataufarbeitung das makroskopische Ausmessen des Abstands zwischen dem Tumorrand (oral, aboral, lateral) und der Resektionsebene am frischen Resektat ohne Zug und Ausspannen (Goldstein et al. 1999) sowie das Vermessen der Präparatlänge mit Angabe der longitudinalen und transversalen Tumorausdehnung; Beschreibung der Wuchsformen: polypoid-gestielt, -tailliert, -sessil; plattenartig, ulzerös, szirrhös (Hermanek et al. 2003; Hermanek 1999a). Weiterhin erfolgte die Dokumentation der Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte mit assoziierten Läsionen (z. B. Polypen). Durch die Eröffnung des Präparates oberhalb und unterhalb des Tumors wurde sicherge-

stellt, dass das tumortragende Darmsegment und der Tumor nicht durchschnitten wurden. Zur Resektataufarbeitung gehörten außerdem das Einbringen einer von endoluminal stabilisierenden Tamponade in die Tumorregion mitsamt den angrenzenden distalen und proximalen Darmabschnitten, ein zugfreies Aufspannen des Resektates und eine Formalinfixierung über 48 bis 72 h, die Anfärbung der Mesorektumoberfläche nach Fixation und Beurteilung sowie lamellierende Querschnitte durch das tumortragende Darmsegment und das umgebende Mesorektum mit Einbettung relevanter Präparatescheiben zur Beurteilung der perirektalen Karzinominfiltration und der minimalen Entfernung des Tumors zum CRM (Hermanek et al 2015; 2003; Liersch et al. 2006a; Hermanek 1999b).

Sämtliche Resektataufarbeitungen mit den anschließenden histopathologischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Pathologen (initial: Frau OÄ Dr. med. H. Rothe; später: Frau OÄ Dr. med. J. Kitz) und weiteren Mitarbeitern im Institut für Pathologie der UMG durchgeführt.

Die Basisdokumentation beinhaltete Angaben zur Tumorklassifikation nach dem TNM-/UICC-System (Schmiegel et al. 2008) und beschreibt die Lokalisation des Tumors im Enddarm, den Tumortyp nach WHO-Klassifikation sowie die ausgemessene Tumordinvasionstiefe (pT-Status). Die Festlegung des regionären Lymphknotenstatus (pN-Status), wobei > 12 LK im Resektat untersucht sein mussten (empfohlen waren ≥ 12 bis 17 untersuchte LK im Rektumresektat) (Scheel et al. 2015; Gehoff et al. 2012; Hida et al. 1997) und die Anzahl der LK-Metastasen mit morphologischer Beschreibung waren ebenfalls Bestandteil der Dokumentation. Sowohl der Differenzierungsgrad der Karzinomzellen (G1 bis G4) als auch der Residualstatus (R0-, R1- und R2-Einteilung) mit Darstellung einer Lymphgefäßinvasion (L1) oder Blutgefäßinvasion (V1) wurden dokumentiert. Die tumorfreien Resektionsränder (oral, aboral und lateral) wurden mikroskopisch und immunhistochemisch untersucht, der karzinomfreie CRM in mm gemessen, wobei ein CRM ≤ 1 mm als CRM-positiv bewertet wurde. In Fällen, in denen präoperativ eine neoadjuvante RCT oder CTx durchgeführt worden war, wurde die Festlegung der Tumorregression (TRG) nach Dworak et al. (1997) getroffen. Die Qualitätsbeurteilung der Mesorektumresektion erfolgte nach MERCURY-Kriterien.

6.7 Fachinformationen zu 5-FU, FS und OX

Die nachfolgenden Informationen zu den in den Studien verwendeten CTx Medikationen wurden am 07.01.2020 über die angegebenen Links eingesehen.

5-FU

<https://imedikament.de/fluorouracil-hexal-50-mg-ml/fachinformation>

Handelsname: Fluorouracil HEXAL® 50 mg/ml Injektionslösung
Zulassungsnummer: 84261.00.00
Inhaber der Zulassung: Hexal AG
Stand der Information: Februar 2014

Folinsäure (FS)

<http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpfe/leucovorin10mgml%C3%B6sung.pdf>

Handelsname: Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion
Zulassungsnummer: 15034.00.00
Inhaber der Zulassung: Pfizer Pharma PEE GmbH
Stand der Information: März 2019

Oxaliplatin (OX)

<https://mein.sanofi.de/produkte/Eloxatin/Downloads?id=dafcc9b3-4397-4205-aeb3-581a3fa90edd>

Handelsname: Eloxatin ® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zulassungsnummer: 63264.00.00
Inhaber der Zulassung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Stand der Information: Februar 2019

6.8 Therapiepläne der Kohorten A, B und C

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Muster der verwendeten Therapiepläne. Die enthaltenen Daten zu Gewicht, Größe und Therapietagen des ersten CTx-Zyklus dienen nur zur Veranschaulichung und haben keine Übereinstimmung mit den in dieser Dissertation genutzten Patientendaten.

Ergänzung zur supportiven Therapie: Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) musste bei keinem Patienten im Therapieverlauf eingesetzt werden, da den auftretenden Leukopenien/Neutropenien durch rechtzeitige Dosisreduktionen der CTx bzw. durch Therapiepausen adäquat begegnet werden konnte.

<div><div>Radio-Chemotherapie Arm A</div><div>Indikation: Rektumcarcinom</div><div><div>Station IKO</div><div>Telelft: 122</div><div>Abt.: CALL</div></div><div><div>Größe in cm: 170</div><div>Gewicht: 77</div><div>KOF: 1,88</div></div><div><div>Name: Mustermann</div><div>Vorname: Erika</div><div>geb.:</div><div>Pat.Nr.:</div></div><div><div>Korrekturtag:</div></div><div><div>Regime:</div><table><tr><th>Substanz</th><th>Dosis mg/m²/d</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th></tr><tr><td>5-FU</td><td>1000</td><td>c.i.v. 24 h</td><td>1+2+3+4+5</td></tr><tr><td>Wiederholung</td><td>(insg. 2 Zyklen)</td><td></td><td>Tag 29</td></tr></table><div>Durchführung:</div><table><tr><th>Tag</th><th>Datum</th><th>Substanz</th><th>Dosis</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th><th>gef.</th><th>appl.</th><th>Uhrzeit:</th></tr><tr><td>Tag 1</td><td>15.02.2011</td><td>5-FU</td><td>1885 mg</td><td>c.i.v. in Baxter SV 4</td><td>24 h</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 2</td><td>16.02.2011</td><td>5-FU</td><td>1885 mg</td><td>c.i.v. in Baxter SV 4</td><td>24 h</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 3</td><td>17.02.2011</td><td>5-FU</td><td>1885 mg</td><td>c.i.v. in Baxter SV 4</td><td>24 h</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 4</td><td>18.02.2011</td><td>5-FU</td><td>1885 mg</td><td>c.i.v. in Baxter SV 4</td><td>24 h</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 5</td><td>19.02.2011</td><td>5-FU</td><td>1885 mg</td><td>c.i.v. in Baxter SV 4</td><td>24 h</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr></table><div>Alternative:</div><table><tr><th>Tag</th><th>Datum</th><th>Substanz</th><th>Dosis</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th><th>gef.</th><th>appl.</th><th>Uhrzeit:</th></tr><tr><td>Tag 1</td><td>15.02.2011</td><td>5-FU</td><td>9423 mg</td><td>c.i.v. in Baxter LV 2</td><td>5 Tage</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>bis</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 5</td><td>19.02.2011</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table><div>Fortsetzung:</div><div>15.03.2011</div><div>Zyklus Nr.: 2</div><div>mitgegebene Medikamente:</div><div>Supportive Therapie:</div><div>ggf. Vergentan 1 Amp. i.v., zu Hause MCP-Tropfen 3 x 20 p.o. Vit. B6 3 x 2 Tbl. p.o.</div><div>begleitende Untersuchungen:</div><div>BB, Basis vor jedem Zyklus DPD-Test vor 1. Zyklus Herzecho vor 1. Zyklus EKG vor 1. Zyklus</div><div>Unterschrift:</div><div>Assistent:</div><div>Oberarzt:</div></div></div>	Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage	5-FU	1000	c.i.v. 24 h	1+2+3+4+5	Wiederholung	(insg. 2 Zyklen)		Tag 29	Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:	Tag 1	15.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:	Tag 2	16.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:	Tag 3	17.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:	Tag 4	18.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:	Tag 5	19.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:	Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:	Tag 1	15.02.2011	5-FU	9423 mg	c.i.v. in Baxter LV 2	5 Tage			Start: Stop:	bis									Tag 5	19.02.2011								<div><div>PRÄCOX Arm B, neoadjuvante Radiochemotherapie</div><div>Indikation: Rektumkarzinom UICC II und III neoadjuvant vor OP</div><div><div>Station: IKO</div><div>Telelft: 122</div></div><div><div>Größe in cm: 169</div><div>Gewicht: 85</div><div>KOF: 1,96</div></div><div><div>Name: Mustermann</div><div>Vorname: Erwin</div><div>geb.:</div><div>Pat.Nr.:</div></div><div><div>Korrekturtag:</div></div><div><div>Regime:</div><table><tr><th>Substanz</th><th>Dosis mg/m²/d</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th></tr><tr><td>5-FU</td><td>250</td><td>c.i.v.</td><td>Tag 1-14</td></tr><tr><td>Oxaliplatin</td><td>50</td><td>i.v. 120 min.</td><td>Tag 1+ 8</td></tr><tr><td>Wiederholung</td><td></td><td></td><td>Tag 22</td></tr></table><div>Durchführung:</div><table><tr><th>Tag</th><th>Datum</th><th>Substanz</th><th>Dosis</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th><th>gef.</th><th>appl.</th><th>Uhrzeit:</th></tr><tr><td>Tag 1</td><td>20.07.2007</td><td>Oxaliplatin</td><td>98 mg</td><td>in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser</td><td>120 min.</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 1</td><td></td><td>5-FU</td><td>3425 mg</td><td>c.i.v.</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>bis</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 7</td><td></td><td></td><td></td><td>in Medac 7-Tages-Pumpe</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Stationär über 5021</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 8</td><td>27.07.2007</td><td>Oxaliplatin</td><td>98 mg</td><td>in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser</td><td>120 min.</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 8</td><td></td><td>5-FU</td><td>3425 mg</td><td>c.i.v.</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>bis</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 14</td><td></td><td></td><td></td><td>in Medac 7-Tages-Pumpe</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr></table><div>Fortsetzung:</div><div>10.08.2007</div><div>Zyklus-Nr.: 2</div><div>mitgegebene Medikamente:</div><div>Supportive Therapie:</div><div>Stomatitis- Prophylaxe Stufe 1 MCP-Tropfen 3 x 40 Tr. bei Bedarf Zofran 8 mg i.v. vor Therapie, Tag 1- 3 2 x 8 mg p.o</div><div>zusätzlich gegebene Medikation:</div><div>ab der 3. Oxaliplatingabe (Beginn 2. Zyklus!) 1000 mg Paracetamol (2 Tabl.) am Tag vor Therapie, 3 x 1000 mg (3x2 Tabl.) am Tag der Chemo!</div><div>Labor:</div><div>Sonstige Untersuchungen:</div><div>Diff.-BB, Basis + Ca, Harnstoff, Albumin, GPT, LDH Herzecho vor 1. Zyklus EKG vor 1. Zyklus, danach individuell</div><div>Unterschrift:</div><div>Assistent:</div><div>Oberarzt:</div></div></div>	Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage	5-FU	250	c.i.v.	Tag 1-14	Oxaliplatin	50	i.v. 120 min.	Tag 1+ 8	Wiederholung			Tag 22	Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:	Tag 1	20.07.2007	Oxaliplatin	98 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:	Tag 1		5-FU	3425 mg	c.i.v.				Start: Stop:	bis									Tag 7				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:	Stationär über 5021									Tag 8	27.07.2007	Oxaliplatin	98 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:	Tag 8		5-FU	3425 mg	c.i.v.				Start: Stop:	bis									Tag 14				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:	<div><div>TransValid-KFO179/GRCSG-B-Studie</div><div>Prüfer: Prof. Dr. Liersch</div><div>PORT</div><div>Eudra-CT 2011-004228-37</div><div>neoadjuvante Radiochemotherapie</div><div>Indikation: Rektumkarzinom UICC II bis IV neoadjuvant vor OP</div><div>Insgesamt 2 Zyklen vor Operation!</div><div><div>Abteilung: CALL</div><div>Station: IKO</div><div>Telelft: 122</div></div><div><div>Größe in cm: 177</div><div>Gewicht: 80</div><div>KOF: 1,97</div></div><div><div>Name: Mustermensch</div><div>Vorname: Alfred</div><div>geb.:</div><div>Pat.Nr.:</div></div><div><div>Korrekturtag:</div></div><div><div>Regime:</div><table><tr><th>Substanz</th><th>Dosis mg/m²/d</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th></tr><tr><td>5-FU</td><td>250</td><td>c.i.v.</td><td>Tag 1-14</td></tr><tr><td>Oxaliplatin</td><td>50</td><td>i.v. 120 min.</td><td>Tag 1+ 8</td></tr><tr><td>Wiederholung</td><td></td><td></td><td>Tag 22</td></tr></table><div>Durchführung:</div><table><tr><th>Tag</th><th>Datum</th><th>Substanz</th><th>Dosis</th><th>Applikationsform</th><th>Therapietage</th><th>gef.</th><th>appl.</th><th>Uhrzeit:</th></tr><tr><td>Tag 1</td><td>19.07.2007</td><td>Oxaliplatin</td><td>99 mg</td><td>in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser</td><td>120 min.</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 1</td><td></td><td>5-FU</td><td>3451 mg</td><td>c.i.v.</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>bis</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 7</td><td></td><td></td><td></td><td>in Medac 7-Tages-Pumpe</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Stationär über 5021</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 8</td><td>26.07.2007</td><td>Oxaliplatin</td><td>99 mg</td><td>in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser</td><td>120 min.</td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>Tag 8</td><td></td><td>5-FU</td><td>3451 mg</td><td>c.i.v.</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr><tr><td>bis</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tag 14</td><td></td><td></td><td></td><td>in Medac 7-Tages-Pumpe</td><td></td><td></td><td></td><td>Start: Stop:</td></tr></table><div>Fortsetzung:</div><div>09.08.2007</div><div>Zyklus-Nr.: 2</div><div>mitgegebene Medikamente:</div><div>Supportive Therapie:</div><div>Stomatitis- Prophylaxe Stufe 1 MCP-Tab. 10 mg 3 x 1 Tab. u. bei Bedarf, Vit.- B- Komplex 2x1 Tab. p.os. Odansetron 8 mg i.v. vor Therapie, Tag 1- 3 2 x 8 mg p.o Dexamethason 8 mg i.v. als KI, 1. Amp. Tavegil als KI vor Chemotherapie</div><div>zusätzlich gegebene Medikation:</div><div>ab der 3. Oxaliplatingabe (Beginn 2. Zyklus!) 1000 mg Paracetamol (2 Tabl.) am Tag vor Therapie, 3 x 1000 mg (3x2 Tabl.) am Tag der Chemo! Pantozol 40 mg 0-0-1 p.o.</div><div>Labor:</div><div>Sonstige Untersuchungen:</div><div>Diff.-BB, Basis + Ca, Harnstoff, Albumin, GPT, LDH Herzecho vor 1. Zyklus EKG vor 1. Zyklus, danach individuell</div><div>Unterschrift:</div><div>Assistent:</div><div>Oberarzt:</div></div></div>	Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage	5-FU	250	c.i.v.	Tag 1-14	Oxaliplatin	50	i.v. 120 min.	Tag 1+ 8	Wiederholung			Tag 22	Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:	Tag 1	19.07.2007	Oxaliplatin	99 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:	Tag 1		5-FU	3451 mg	c.i.v.				Start: Stop:	bis									Tag 7				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:	Stationär über 5021									Tag 8	26.07.2007	Oxaliplatin	99 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:	Tag 8		5-FU	3451 mg	c.i.v.				Start: Stop:	bis									Tag 14				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:
Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
5-FU	1000	c.i.v. 24 h	1+2+3+4+5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Wiederholung	(insg. 2 Zyklen)		Tag 29																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1	15.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 2	16.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 3	17.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 4	18.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 5	19.02.2011	5-FU	1885 mg	c.i.v. in Baxter SV 4	24 h			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1	15.02.2011	5-FU	9423 mg	c.i.v. in Baxter LV 2	5 Tage			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
bis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 5	19.02.2011																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
5-FU	250	c.i.v.	Tag 1-14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Oxaliplatin	50	i.v. 120 min.	Tag 1+ 8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Wiederholung			Tag 22																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1	20.07.2007	Oxaliplatin	98 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1		5-FU	3425 mg	c.i.v.				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
bis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 7				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Stationär über 5021																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 8	27.07.2007	Oxaliplatin	98 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 8		5-FU	3425 mg	c.i.v.				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
bis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 14				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Substanz	Dosis mg/m²/d	Applikationsform	Therapietage																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
5-FU	250	c.i.v.	Tag 1-14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Oxaliplatin	50	i.v. 120 min.	Tag 1+ 8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Wiederholung			Tag 22																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Tag	Datum	Substanz	Dosis	Applikationsform	Therapietage	gef.	appl.	Uhrzeit:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1	19.07.2007	Oxaliplatin	99 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 1		5-FU	3451 mg	c.i.v.				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
bis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 7				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Stationär über 5021																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 8	26.07.2007	Oxaliplatin	99 mg	in 500 ml Glucose 5% mit 500 ml G5% Beiwasser	120 min.			Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Tag 8		5-FU	3451 mg	c.i.v.				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
bis																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Tag 14				in Medac 7-Tages-Pumpe				Start: Stop:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

Abbildung A2: Therapieplan der Kohorten A, B und C für präoperative CTx

Radio-Chemotherapie Arm A										CAO-04-Studie										PORT										Indikation: Rektumcarcinom UICC III adjuvant										insgesamt 8 Zyklen										CAO 04-Studie										PORT										Arm B adjuvant										Indikation: Rektumcarcinom UICC III adjuvant										insgesamt 8 Zyklen										CAO 04-Studie										PORT										TransValid-KFO179/GRCSG-B-Studie										Prüfer: Prof. Dr. Liersch										Eudra-CT 2011-004228-37										neoadjuvante Chemotherapie										Diagnose: Rectum-Ca. Im UICC II-IV										3. Zyklen neoadj.vor Op.										PORT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
insgesamt 4 Zyklen																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

Abbildung A3: Therapiepläne der Kohorten A und B für postoperative CTx, Kohorte C präoperative CTx nach CRT

7 Literaturverzeichnis

- Aaltonen LA (1998): Molecular epidemiology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Finland. *Recent Results Cancer Res* 154, 306-311
- Adjei AA, Reid JM, Diasio RB, Sloan JA, Smith DA, Rubin J, Pitot HC, Alberts SR, Goldberg RM, Hanson LJ et al. (2002): Comparative pharmacokinetic study of continuous venous infusion fluorouracil and oral fluorouracil with eniluracil in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 20, 1683-1691
- Agarwal A, Chang GJ, Hu CY, Taggart M, Rashid A, Park IJ, You YN, Das P, Krishnan S, Crane CH et al. (2013): Quantified pathologic response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence-free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 119, 4231-4241
- A'Hern RP (2016): Restricted mean survival time: an obligatory endpoint for time-to-event analysis in cancer trials? *J Clin Oncol* 34, 3474-3476
- AIO (2016a): Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Nachweis einer RAS Mutation unter Berücksichtigung der primären Tumorklassifikation: Update 31. Oktober: Zusammenfassung der aktuellen Datenlage. https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO_update%20Oktober%202016.pdf; abgerufen am: 13.01.2020
- AIO (2016b): AIO-Jahresbericht: Kolon-/Rektum-/Dünndarmkarzinom. Seiten 17-18. https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/aktuell/Mitgliederrundschreiben%202016%20NEU.pdf; abgerufen am: 13.01.2020
- AIO, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO) (2017): Statement der AIO-KRK Leitgruppe zur adjuvanten Therapie im Stadium III (IDEA-Studien). https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement%20der%20AIO-KRK%20Leitgruppe_14_06_2017.pdf; abgerufen am: 13.01.2020
- Aktories K, Forth W, Allgaier C (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker; mit 305 Tabellen. 10. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2010
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP (2017): The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67, 93-99
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J et al. (2004): Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350, 2343-2351
- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F et al. (2009): Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27, 3109-3116
- André T, Iveson T, Labianca R, Meyerhardt JA, Souglakos I, Yoshino T, Paul J, Sobrero A, Taieb J, Shields AF et al. (2013): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: prospective combined analysis of phase III trials investigating duration of adjuvant therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) regimen for patients with stage III colon cancer: Trial design and current status. *Curr colorectal cancer Rep* 9, 261-269
- Arellano M, Malet-Martino M, Martino R, Gires P (1998): The anti-cancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate. *Br J Cancer* 77, 79-86
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J et al. (2017): Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28, 1713-1729
- Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Gondos A, Lemmens V, Sjövall A, Brge Johannesen T, Moreau M, Gabriel L, Gonçalves AF et al. (2016): Minimally invasive colorectal cancer surgery in europe: implementation and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 95, e3812

- Barillari P, Ramacciato G, de Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G (1990): Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 156, 163-166
- Becker H, Homayounfar K, Ghandimi M (Hrsg.): Open total mesorectal excision (TME) for rectal cancer (Operation Primer. Band 10). 1. Auflage; Springer, Stuttgart 2012
- Becker H, Liersch T: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom. In: Becker H, Encke A, Röhr HD (Hrsg.): *Viszeralchirurgie*. 2. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2006, 579-631
- Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, van Boven H, de Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM (2001): Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357, 497-504
- Beets-Tan RG, Beets GL (2004): Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 232, 335-346
- Beets-Tan RG, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S et al. (2018): Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: updated recommendations from the 2016 european society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 28, 1465-1475
- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Bols B, Ingelholm P, Rasmussen LA, Jepsen LV et al. (2015): Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 16, 161-168
- Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM (2011): Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305, 2335-2342
- 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
- BMG (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie; In: *Bundesanzeiger* 2018, 1-25;
https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=8e53fcb96c7e8b649b5272555e556678&fts_search_list.destHistoryId=91411&fts_search_list.selected=29f3def176e6f4&state.filename=BAAnz%20AT%2018.10.2018%20B3; abgerufen am 31.01.2020
- Boisdrion-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier, AL, Morel, A, Gamelin E (2007): 5-fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Letters* 249, 271-282
- 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
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC (2006): Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355, 1114-1123
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M et al. (2014): Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15, 184-190
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 394-424
- Brenner H, Kloor M, Pox CP (2014a): Colorectal cancer. *The Lancet* 383, 1490-1502
- Brenner H, Stock C, Hoffmeister M (2014b): Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 348, g2467
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016): Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113, 101-106
- Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M (2017): Should screening colonoscopy be offered from age 50? *Dtsch Arztebl Int* 114, 94-100

- Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CBM, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JWH, Marijnen CAM et al. (2015a): Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 26, 696-701
- Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CBM et al. (2015b): Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 16, 200-207
- Bruck MA, Bau R, Noji M, Inagaki K, Kidani Y (1984): The crystal structures and absolute configurations of the anti-tumor complexes Pt(oxalato)(1R,2R-cyclohexanediamine) and Pt(malonato)(1R,2R-cyclohexanediamine). *Inorganica Chimica Acta* 92, 279-284
- Buyse M, Molenberghs G, Paoletti X, Oba K, Alonso A, van der Elst W, Burzykowski T (2016): Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials. *Biom J* 58, 104-132
- Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E (2008): The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 8, 256-267
- Carvalho C, Glynne-Jones R (2017): Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after pre-operative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol* 18, e354-e363
- 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, Chau I, Heald RJ, Tekkis PP, Brown G (2014): Adjuvant therapy decisions based on magnetic resonance imaging of extramural venous invasion and other prognostic factors in colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 96, 543-546
- Chaney S (1995): The chemistry and biology of platinum complexes with the 1,2-diaminocyclohexane carrier ligand (review). *Int J Oncol* 6, 1291-1305
- Chang GJ (2018): Is there validity in propensity score-matched estimates of adjuvant chemotherapy effects for patients with rectal cancer? *JAMA Oncol* 4, 921-923
- Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H (2018): Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. *Gastrointest Endosc* 87, 213-221
- Cheung WY, Neville BA, Earle CC (2009): Etiology of delays in the initiation of adjuvant chemotherapy and their impact on outcomes for stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 52, 1054-1064
- Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G (2007): Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the european organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group. *J Clin Oncol* 25, 4379-4386
- Compton CC (2002): Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2, 149-160
- Cox DR (1972): Regression models and life-tables. *J Roy Statist Soc Series B (Methodological)* 34 (2), 187-220
- DGHO (2013): Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Aflibercept. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/aflibercept/aflibercept-dgho-stellungnahme-20130624.pdf>; abgerufen am: 12.01.2020
- DGHO (2019): Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartung für häufige Krebserkrankungen: Auswirkungen auf die Versorgung (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 14); DGHO, Berlin 2019
- Di Francesco AM, Ruggiero A, Riccardi R (2002): Cellular and molecular aspects of drugs of the future: oxaliplatin. *Cell Mol Life Sci* 59, 1914-1927

- Díaz Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E, Cervantes A, André T, Humblet Y, Soulié P, Corretgé S, Kisker O, Gramont A de (2005): Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. *J Clin Oncol* 23, 3535
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2019): ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21. September 2018; Köln 2018 S. 75, Köln. www.dimidi.de - Klassifikation - Downloads - ICD-10-GM - Version 2019; abgerufen am 13.01.2020
- Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, Berho M, Wexner SD, Quereshy FA, Baxter NN, Chadi SA (2018): Association between adjuvant chemotherapy and overall survival in patients with rectal cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and resection. *JAMA Oncol* 4, 930-937
- Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5, 303-313
- Duffy MJ (2001): Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 47, 624-630
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12, 19-23
- Elliott K, Birch J: Symposium on carbon-fluorine compounds: chemistry, biochemistry and biological activities (Ciba Foundation symposium). Associated Scientific Publishers, Amsterdam, New York 1972
- Elliot AH, Martling A, Glimelius B, Johansson H, Nilsson PJ (2016): Impact of pre-treatment patient-related selection parameters on outcome in rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 42, 1667-1673
- Enker WE (1997): Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29, 127-133
- Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, O'Dwyer PJ, Bonomi P, Benson AB (2004): MAX2 – a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 40, 1193-1198
- Fang F, Hoskins J, Butler JS (2004): 5-fluorouracil enhances exosome-dependent accumulation of polyadenylated rRNAs. *Mol Cell Biol* 24, 10766-10776
- Fearon ER, Vogelstein B (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61, 759-767
- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK (1985): The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 312, 1604-1608
- Fibbe C: Sequenzielle Therapie beim kolorektalen Karzinom – eine Orientierung für den Nicht-Onkologen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnung in der Praxis Jahrgang 45 Ausgabe 1*, Berlin 2018, 13-22
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/ab2015/201801.pdf>; abgerufen am 12.01.2020
- Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A (2010): Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 31, 19-31
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, Becker H, Ghadimi M, Mrak K, Merkel S et al. (2014): Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 32, 1554-1562
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Sauer R, Wittekind C, Rödel C (2015): Downstage migration after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: the reverse of the Will Rogers phenomenon? *Cancer* 121, 1724-1727
- Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, Ghadimi M, Liersch T, Grabenbauer GG, Hartmann A, Kaufmann M, Sauer R, Graeven U et al. (2017): Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor and individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 109
- Fokas E, Fietkau R, Hartmann A, Hohenberger W, Grützmann R, Ghadimi M, Liersch T, Ströbel P, Grabenbauer GG, Graeven U et al. (2018): Neoadjuvant rectal score as individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Ann Oncol* 29, 1521-1527

- Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL et al. (2019): Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37, 3212-3222
- Folprecht G, Köhne CH (2004): The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology* 66, 1-17
- Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Köhne CH (2006): Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 17, 450-456
- Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M (2002): Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 13, 797-801
- Gains A, Whiting J: Robert Weinberg and the search for the cause of cancer. Mitchell Lane, Bear, Del. 2002
- Gamelin E, Boisdron-Celle M, Morel A (2007): Dépistage des patients déficitaires en dihydropyrimidine déhydrogénase avant traitement par fluoropyrimidines. *Thérapie* 62, 99-103
- Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, Gamelin E (2004): Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10, 4055-4061
- García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA (2003): A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 46, 298-304
- García-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, Kumar AS, Oommen S, Coutsoftides T, Hunt SR et al. (2015): Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16, 957-966
- Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi LC, Bismarck C, Bandorski D, Merkelbach-Bruse S, Schneider-Stock R, Stoehr R, Wirtz RM et al. (2012): Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy. Acetone compression is a new and highly efficient method. *Am J Surg Pathol* 36, 202-213
- Gerard JP, Glynn-Jones R, Blackstock W, Aschele C, van de Velde C (2003): Radiochemotherapy in rectal cancer: the role of oxaliplatin. *Colorectal Dis* 5 Suppl 3, 29-35
- Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, Wexner S, Givel JC, Belin B (2001): Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 44, 364-373
- Glynn-Jones R, Mawdsley S, Novell JR (2006): The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 8, 800-807
- Glynn-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D (2014): Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 25, 1356-1362
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR (2004): A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22, 23-30
- 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
- Gosens MJEM, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJT, Martijn H, van den Brule AJC, Nieuwenhuijzen GAP, van Krieken JHJM, Nagtegaal ID (2007): Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 13, 6617-6623
- Grade M, Beham AW, Schüller P, Kneist W, Ghadimi BM (2016): Pelvic intraoperative neuromonitoring during robotic-assisted low anterior resection for rectal cancer. *J Robot Surg* 10, 157-160
- Graeven U, Andre N, Schmiegeler W (2004): Aktuelle Therapiemöglichkeiten des kolorektalen Karzinoms. *Z Gastroenterol* 42, 1399-1407

- Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E (2000): Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* 6, 1205-1218
- Gramont A de, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E et al. (1997): Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 15, 808-815
- Gramont A de, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G et al. (2000): Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18, 2938-2947
- Greene FL, Sobin LH (2002): The TNM system: our language for cancer care. *J Surg Oncol* 80, 119-120
- Gresham G, Cheung WY, Speers C, Woods R, Kennecke H (2015): Time to adjuvant chemotherapy and survival outcomes among patients with stage 2 to 3 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Clin Colorectal Cancer* 14, 41-45
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R et al. (2018): Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 378, 1177-1188
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ (2011): Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29, 1465-1471
- Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M (2008): Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol* 7, 12
- Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, Ahlquist DA, Jondal ML (2002): A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 123, 24-32
- Heald RJ (1998): Total mesorectal excision. The new european gold standard. *G Chir* 19, 253-255
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69, 613-616
- Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ (1997): Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum* 40, 747-751
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998): Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133, 894-899
- Heidelberger C (1975): Fluorinated Pyrimidines and Their Nucleosides; In: Antineoplastic and Immunosuppressive Agents; hrsg. v. Sartorelli AC, Johns DG: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 1975, 193-231
- Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Pleven E, Scheiner J (1957): Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 179, 663-666
- Hermanek P (1999a): Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 42, 559-562
- Hermanek P (1999b): Entwicklung von Standards und Leitlinien durch die Deutsche Krebsgesellschaft. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 93, 9-13
- Hermanek P, 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, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E et al. (2012): Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 579-588

- Hofheinz RD, Arnold, Dirk, Borner, Markus, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Heine-mann V, Meybier T, Pritzkeleit R et al. (2018a): Kolonkarzinom.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html#litID0EO5Al>; abgerufen am: 13.01.2020
- Hofheinz RD, Arnold, Dirk, Borner, Markus, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Heine-mann V, Meybier T, Pritzkeleit R et al. (2018b): Rektumkarzinom.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>; abgerufen am: 13.01.2020
- Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, Fietkau R, Hohenberger W, Ghadimi M, Liersch T et al. (2018c): Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: a post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol* 29, 1793-1799
- Hohenberger W, Lahmer G, Fietkau R, Croner RS, Merkel S, Göhl J, Sauer R (2009): Neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Chirurg* 80, 294-302
- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V (2017): The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 70, 87-98
- 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* 94, 232-238
- Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH et al. (2014): Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15, 1245-1253
- Hong YS, Kim SY, Lee JS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park YS, Park JO, Baek JY, Kim TY et al. (2019): Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): Long-term results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 37, 3111-3123
- Iacopetta B (2002): Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 101, 403-408
- IARC, International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018a): Germany: Source: Globocan 2018.
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf>; abgerufen am: 31.01.2020
- IARC, International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018b): World: Source: Globocan 2018.
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; abgerufen am: 31.01.2020
- Jass JR, Sobin LH (1989): Histological Typing of Intestinal Tumours (World Health Organization), Second edition; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1989
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J et al (2015): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Krebs in Deutschland 2011/2012 (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland), 10. Ausgabe; Robert Koch-Institut, Berlin 2015
- Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL (2012): Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist* 17, 296-302
- Karagkounis G, Thai L, Mace AG, Wiland H, Pai RK, Steele SR, Church JM, Kalady MF (2019): Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer. *Ann Surg* 269, 1117-1123
- Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, Milne D, Bullard Dunn K, Carson WE, Engstrom PF, Shibata S, Skibber JM, Weiser MR et al. (2013): Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 31, 30-38
- Kidani Y, Inagaki K, Iigo M, Hoshi A, Kureitani K (1978a): Antitumor activity of 1,2-diaminocyclohexane-platinum complexes against sarcoma-180 ascites form. *J Med Chem* 21, 1315-1318
- Kidani Y, Okamoto K, Noji M, Tashiro T (1978b): Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1-amino-2-aminomethylcyclohexane isomers. *Gan* 69, 863-864
- Kim DW, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Sohn DK, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG (2006): Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 106, 1694-1700

- Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, Park SC, Oh JH, Yu A, Nam BH (2016): What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat* **48**, 998-1009
- Kim YW, Cha SW, Pyo J, Kim NK, Min BS, Kim MJ, Kim H (2009): Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg* **33**, 1952-1960
- Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Ströbel P, Wittekind C, Hartmann A, Rüschhoff J, Papadopoulos T, Rösler E, Orloff-Kittredge P et al. (2018): Association of plane of total mesorectal excision with prognosis of rectal cancer: Secondary analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Surg* **153**, e181607
- Koenig H, Patel A (1970a): Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity. The role of krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol* **23**, 155-160
- Koenig H, Patel A (1970b): The acute cerebellar syndrome in 5-fluorouracil chemotherapy: a manifestation of fluoroacetate intoxication. *Neurology* **20**, 416
- Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rüdke-Lanz H, Frickhofen N et al. (2005): Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* **23**, 4856-4865
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR (2009): Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* **27**, 3677-3683
- Krebsfrüherkennungsrichtlinie: siehe Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen 2002
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA (1991): Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* **324**, 709-715
- Kwok H, Bissett IP, Hill GL (2000): Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* **15**, 9-20
- Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G (1982): Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* **68**, 505-510
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D et al. (2015): PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* **372**, 2509-2520
- 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
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, Januar 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; abgerufen am: 16.01.2020
- Li FY, Lai MD (2009): Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B* **10**, 219-229
- Liang HQ, Dong ZY, Liu ZJ, Luo J, Zeng Q, Liao PY, Wu DH (2019): Efficacy and safety of consolidation chemotherapy during the resting period in patients with local advanced rectal cancer. *Oncol Lett* **17**, 1655-1663
- Liao ZY, Sordet O, Zhang HL, Kohlhagen G, Antony S, Gmeiner WH, Pommier Y (2005): A novel polypyrimidine antitumor agent FdUMP10 induces thymineless death with topoisomerase I-DNA complexes. *Cancer Res* **65**, 4844-4851
- 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 (or =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* **76**, 309-32; quiz 333-4
- Liersch T, Langer C, Ghadimi B, Rothe H, Hess C, Becker H (2006a): Technik der mesorektaler Exzision beim Rektumkarzinom – immer noch ein aktuelles Thema? *Viszeralchirurgie* **41**, 313-323

- Liersch T, Rothe H, Ghadimi B, Langer C, Becker H (2006b): 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. *AVCup* 1, 41-69
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Becker H (2009): Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Ansätze zur Individualisierung. *Chirurg* 80, 281-293
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC (2006): ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24, 5313-5327
- Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG (1989): A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 7, 425-432
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG (2003): 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 3, 330-338
- Lönn U, Lönn S (1984): Interaction between 5-fluorouracil and DNA of human colon adenocarcinoma. *Cancer Res* 44, 3414-3418
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R (2013): Economic burden of cancer across the european union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology* 14, 1165-1174
- Luo FR, Wyrick SD, Chaney SG (1999): Biotransformations of oxaliplatin in rat blood in vitro. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 13, 159-169
- Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR (2009): Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 76, 1-18
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K et al. (2010): Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* 11, 835-844
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Crane CH, Capirci C, Rödel C, Nash GM, Kuo LJ, Glynne-Jones R, García-Aguilar J et al. (2015): Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer* 137, 212-220
- Mace AG, Pai RK, Stocchi L, Kalady MF (2015): American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 58, 32-44
- Mackay SG, Pager CK, Joseph D, Stewart PJ, Solomon MJ (2003): Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 90, 346-350
- Mandel HG (1981): The target cell determinants of the antitumor actions of 5-FU: does FU incorporation into RNA play a role? *Cancer Treat Rep* 65 Suppl 3, 63-71
- Mani S, Graham MA, Bregman DB, Ivy P, Chaney SG (2002): Oxaliplatin: a review of evolving concepts. *Cancer Invest* 20, 246-263
- Marco MR, Zhou L, Patil S, Marcet JE, Varma MG, Oommen S, Cataldo PA, Hunt SR, Kumar A, Herzig DO et al. (2018): Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of a multicenter phase II trial. *Dis Colon Rectum* 61, 1146-1155
- Mari GM, Maggioni D, Crippa J, Costanzi ATM, Scotti MA, Giardini V, Garancini M, Coccozza E, Borroni G, Benzoni I et al. (2019): Compliance to adjuvant chemotherapy of patients who underwent surgery for rectal cancer: Report from a multi-institutional research network. *World J Surg* 43, 2544-2551
- Martijnse IS, Dudink RL, Kusters M, Vermeer TA, West NP, Nieuwenhuijzen GA, van Lijschoten I, Martijn H, Creemers GJ, Lemmens VE et al. (2012): T3 and T4 rectal cancer patients seem to benefit from the addition of oxaliplatin to the neoadjuvant chemoradiation regimen. *Ann Surg Oncol* 19, 392-401

- Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T (2002): The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 89, 1008-1013
- Mason AY (1976a): President's address. Rectal cancer: the spectrum of selective surgery. *Proc R Soc Med* 69, 237-244
- Mason AY (1976b): Selective surgery for carcinoma of the rectum. *Aust N Z J Surg* 46, 322-329
- Maurer U, Härle M, Jungius KP (1996): 5-fluorouracil: Auslöser eines Herzinfarkts als Todesursache bei kombinierter Radiochemotherapie? *Strahlenther Onkol* 172, 257-259
- Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, Ashford R, Harrison RA, Osborne M, Livingstone JI et al. (2005): Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 745-752
- Mayer RJ, van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y et al. (2015): Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372, 1909-1919
- MERCURY Study Group (2007): Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 243, 132-139
- Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001): The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 16, 298-304
- Merkel S, Weber K, Croner RS, Golcher H, Göhl J, Agaimy A, Semrau S, Siebler J, Wein A, Hohenberger W et al. (2016): Distant metastases in colorectal carcinoma: A proposal for a new M1 subclassification. *Eur J Surg Oncol* 42, 1337-1342
- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH (1997): Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 17, 729-736
- Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Renée N, Bousselet M, Guillot T, Lecompte D (1992): Long-term stability of 5-fluorouracil and folinic acid admixtures. *Eur J Cancer* 29A, 129-132
- Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Nagai H (2001): Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology* 121, 1300-1309
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1990): Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322, 352-358
- Monga DK, O'Connell MJ (2006): Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 13, 1021-1034
- Munding J, Tannapfel A (2009): Pathogenese des sporadischen und hereditären Kolonkarzinoms. *Onkologie* 15, 1182-1192
- Mutschler E: Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie, 8. völlig neu bearb. und erw. Aufl; Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart 2001
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M: Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2008
- Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM (2002a): Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26, 350-357
- Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM (2002b): Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20, 1729-1734
- Nagtegaal ID, 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

- Nagtegaal ID, Kniijn N, Huguenot N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P (2017): Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging-A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 35, 1119-1127
- NCI, National Cancer Institute: (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm; abgerufen am: 27.10.2019
- Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C (2002): Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 223, 615-619
- Niekel MC, Bipat S, Stoker J (2010): Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 257, 674-684
- NGTATG, Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group (NGTATG) (1992): Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 10, 904-911
- Online Mendelian Inheritance in Man ® (OMIM): # 120435 Lynch Syndrome I. <https://www.omim.org/entry/120435?search=%23%20120435&highlight=120435>; abgerufen am: 13.01.2020
- Online Mendelian Inheritance in Man ® (OMIM): # 175100 Familial Adenomatous Polyposis1, FAP1. <https://www.omim.org/entry/175100>; abgerufen am: 13.01.2020
- Patel B, Kloner RA, Ensley J, Al-Sarraf M, Kish J, Wynne J (1987): 5-Fluorouracil cardiotoxicity: left ventricular dysfunction and effect of coronary vasodilators. *Am J Med Sci* 294, 238-243
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW et al. (2007): The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 246, 693-701
- Perry WB, Connaughton JC (2007): Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg* 20, 213-220
- Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S (2012): Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004078
- Pinedo HM, Peters GF (1988): Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 6, 1653-1664
- Pizzorno G, Handschumacher RE, Cheng YC: Pyrimidine and purine antimetabolites. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL and Weichselbaum RR (Hrsg): *Cancer Medicine*. 4. Auflage; Lea & Febiger, Philadelphia 1997, 924-948
- Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, Huerta S (2018): Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection. *JAMA Oncol* 4, 938-943
- Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL (2013): Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 39, 974-984
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL (2014): A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 15, 47
- Prentice RL (1989): Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8, 431-440
- PubChem, National Center for Biotechnology Information. PubChem Database: Leucovorin: compound summary. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucovorin>; abgerufen am: 12.01.2020
- Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR (2009): Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 16, 1255-1265
- Punt CJA, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A, Douillard JY (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99, 998-1003

- Quack H: 5-Fluorouracil-Spiegelbestimmung unter neoadjuvanter Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom: Analyse der pharmakologischen Variabilität von 5-Fluorouracil mittels Nanopartikelimmunoassays. Dissertation Georg-August-Universität Göttingen 2015
- Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, Sprenger T, Seitz CS, Schön MP, Neumann S, Stanek K, Ghadimi BM, Michels B et al. (2013): Oxaliplatin-Induced leukocytoclastic vasculitis under adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: two cases of a rare adverse event. *Case Rep Oncol* **6**, 609-615
- Quasar CG, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ (2007): Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* **370**, 2020-2029
- Quirke P (2003): Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* **4**, 695-702
- Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *The Lancet* **328**, 996-999
- Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC et al. (2009): Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Oncol* **373**, 821-828
- Raida M, Schwabe W, Häusler P, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, Behnke D, Höffken K (2001): Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res* **7**, 2832-2839
- Rau B, Brandl A, Pascher A, Raue W, Sugarbaker P (2017): Oligometastatic disease in the peritoneal space with gastrointestinal cancer. *Visc Med* **33**, 42-46
- Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E (1998): Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* **9**, 1053-1071
- Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E (2002): Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. *Mol Cancer Ther* **1**, 227-235
- Reich B (2006): Zielgerichtete Therapie mit Cetuximab: Metastatisches kolorektales Karzinom. Satellitensymposiumsbericht Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Hannover, 1. bis 5. Oktober 2005. <https://www.rosenfluh.ch/media/onkologie/2006/01/Metastatisches-kolorektales-Karzinom.pdf>; abgerufen am: 12.01.2020
- Renzulli P, Laffer UT (2005): Learning curve: the surgeon as a prognostic factor in colorectal cancer surgery. *Recent Results Cancer Res* **165**, 86-104
- Renzulli P, Lowy A, Maibach R, Egeli RA, Metzger U, Laffer UT (2006): The influence of the surgeon's and the hospital's caseload on survival and local recurrence after colorectal cancer surgery. *Surgery* **139**, 296-304
- Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen ("Krebsfrüherkennungs-Richtlinien"); In: Deutsches Ärzteblatt 2002, 2650-2653 [https://www.aerzteblatt.de/archiv/34420/Bekanntmachungen-Richtlinien-des-Bundes%C2%ADaus%C2%ADschusses-der-Aerzte-und-Krankenkassen-ueber-die-Frueherkennung-von-Krebserkrankungen-\(-Krebsfrueherkennungs-Richtlinien-\);](https://www.aerzteblatt.de/archiv/34420/Bekanntmachungen-Richtlinien-des-Bundes%C2%ADaus%C2%ADschusses-der-Aerzte-und-Krankenkassen-ueber-die-Frueherkennung-von-Krebserkrankungen-(-Krebsfrueherkennungs-Richtlinien-);) abgerufen am 31.01.2020
- RKI (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut) 28; <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>; abgerufen am 13.01.2020
- Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR et al. (2012): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **13**, 679-687
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**, 979-989

- Rödel F, Martin D, Balernmpas P, Wieland U, Winkelmann R, Riekmann T, Falk S, Rödel C, Fokas E (2019): Modulation of radiation sensitivity and antitumor immunity by viral pathogenic factors: Implications for radioimmunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1871, 126-137
- Royston P, Parmar MKB (2013): Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 13, 152
- S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: siehe Leitlinienprogramm Onkologie 2019
- Sahlmann CO, Homayounfar K, Niessner M, Dyczkowski J, Conradi LC, Bräulke F, Meller B, Reißbarth T, Ghadimi BM, Meller J et al. (2017): Repeated adjuvant anti-CEA radioimmunotherapy after resection of colorectal liver metastases: safety, feasibility, and long-term efficacy results of a prospective phase 2 study. *Cancer* 123, 638-649
- Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E (2009): Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 101, 1543-1552
- Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, Paoli A de, Maurizi ER, Lupattelli M, Aristei C, Vidali C, Conti M, Galardi A et al. (2014): No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 113, 223-229
- Salzberg M, Herrmann R (2000): Das Hand-Fuss-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie). *Schweiz Med Wochenschr* 130, 1413-1416
- Sanderson ER (1980): Henri Hartmann and the Hartmann operation. *Arch Surg* 115, 792-793
- Sandra-Petrescu F, Herrle F, Burkholder I, Kienle P, Hofheinz RD (2018): Influence of complete administration of adjuvant chemotherapy cycles on overall and disease-free survival in locally advanced rectal cancer: post hoc analysis of a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. *BMC Cancer* 18, 369
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, Herrmann J, Lerman A, Grothey A (2018): 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 10, 1758835918780140
- Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, Blommaert FA (1996): In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis* 17, 2763-2769
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF 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 HR, Villanueva MT, 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
- Scheeff ED, Briggs JM, Howell SB (1999): Molecular modeling of the intrastrand guanine-guanine DNA adducts produced by cisplatin and oxaliplatin. *Mol Pharmacol* 56, 633-643
- Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschhoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. *J Clin Pathol* 68, 458-464
- Scheffold N, Sucker C, Stockschröder M, Cyran J (2005): Kardiotoxizität von 5-Fluorouracil. *Onkologe* 11, 223-230
- Schiffmann L, Eiken AK, Gock M, Klar E (2013): Is the lymph node ratio superior to the Union for International Cancer Control (UICC) TNM system in prognosis of colon cancer? *World J Surg Oncol* 11, 79
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C (2014): Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int* 111, 161-168
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M et al. (2008): S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 46, 799-840
- Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J et al. (2012): ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23, 2479-2516

- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, van Cutsem E, Hill M, Hoersch S, Rittweger K, Hal-ler DG (2015): Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 33, 3733-3740
- Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne JF, Janssens J, Brenner B, Schmidt P, Reinel H et al. (2018): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: final results of PETACC-6. *J Clin Oncol* 36, 3500
- Simmonds PC (2000): Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 321, 531-535
- Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G (2008): Prognostic significance of mag-netic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 95, 229-236
- Smith SR, Swift I, Gompertz H, Baker WN (1988): Abdominoperineal and anterior resection of the rectum with retrocolic omentoplasty and no drainage. *Br J Surg* 75, 1012-1015
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th ed; Wiley, Somers-et 2011
- Song C, Chung JH, Kang SB, Kim DW, Oh HK, Lee HS, Kim JW, Lee K-W, Kim JH, Kim JS (2018): Impact of tumor regression grade as a major prognostic factor in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a proposal for a modified staging system. *Cancers (Basel)* 10, 319
- Sprenger T, Rothe H, Beissbarth T, Conradi L-C, Kauffels A, Homayounfar K, Behnes CL, Rödel C, Liersch T, Ghadimi M (2016): Lymphknotenmetastasen beim ypT1/2-Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemo-therapie. Die Achillesferse organerhaltender Operationsverfahren? *Chirurg* 87, 593-601
- Sprenger T, Beißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Staib L, Gaedcke J, Raab HR et al. (2018): Long-term prognostic impact of surgical complications in the german rectal cancer trial CAO/ARO/AIO-94. *Br J Surg* 105, 1510-1518
- Starker A, Buttmann-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C (2018): Krebsfrüherken-nungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheits-forschung Gesundheitsschutz* 61, 1491-1499
- Statistische Bundesamt (Destatis) (Hrsg): *Bevölkerung im Wandel, Annahmen und Ergebnisse der 14. koordi-nierten Bevölkerungsvorausberechnung*; Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2019;
https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebroschuere-bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile; abgeufen am 12.01.2020
- 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
- Stintzing S, Heinemann V, Moosmann N, Hiddemann W, Jung A, Kirchner T (2009): The treatment of colorec-tal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. *Dtsch Arztebl Int* 106, 202-206
- Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, Okada K, Saito G, Miyakita H, Akiba T, Yamamuro H (2017): A modified classification of prognostic factors based on pathological stage and tumor regression grade in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy. *Oncology* 93, 287-294
- Swellengrebel HAM, Bosch SL, Cats A, Vincent AD, Dewit LGH, Verwaal VJ, Nagtegaal ID, Marijnen CAM (2014): Tumour regression grading after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a near patho-logic complete response does not translate into good clinical outcome. *Radiother Oncol* 112, 44-51
- Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007): Surrogate endpoints for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25, 4562-4568
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D (1993): Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 260, 816-819
- Toribara NW, Sleisenger MH (1995): Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 332, 861-867
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G et al. (2004): FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal can-cer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22, 229-237

- Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R (2016): Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 1813-1819
- Upshaw JN, O'Neill A, Carver JR, Dimond EP, Denlinger CS, Kircher SM, Wagner LI, Ky B, Brell JM (2019): Fluoropyrimidine cardiotoxicity: time for a contemporaneous appraisal. *Clin Colorectal Cancer* 18, 44-51
- Valentini V, van Stiphout RGPM, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, Bonnetain F, Bosset JF, Bujko K, Cionini L et al. (2011): Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of european randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29, 3163-3172
- van Kuilenburg ABP (2004): Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 40, 939-950
- van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meinsma R, van Lenthe H, Abreu RA de, Smeitink JA, Kayserili H, Apak MY et al. (1999): Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 104, 1-9
- van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, van Lenthe H, Abreu RA de, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH (2000): Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 6, 4705-4712
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H (2008): 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15, 2426-2432
- Very N, Lefebvre T, El Yazidi-Belkoura I (2018): Drug resistance related to aberrant glycosylation in colorectal cancer. *Oncotarget* 9, 1380-1402
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988): Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319, 525-532
- Vorwerk H, Liersch T, Rothe H, Ghadimi M, Christiansen H, Hess CF, Hermann RM (2009): Gold markers for tumor localization and target volume delineation in radiotherapy for rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 185, 127-133
- Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D (2009): Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 9, 489-499
- Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P (1996): Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 98, 610-615
- 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* 97, 588-599
- Wiesing U, Parsa-Parsi RW (2009): Deklaration von Helsinki: Neuste Revision. *Deutsches Ärzteblatt* 106, 503-506
- Wittekind, C. (Hrsg.) (2017): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2017
- Wittekind C, Meyer HJ, (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage; Wiley-Blackwell, Weinheim 2010
- Wittekind, C., Meyer, HJ. (Hrsg.): TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2013
- Wolf M, Zehentmayr F, Belka C (2012): Strahlentherapie des Rektumkarzinoms. *Radiologe* 52, 545-549
- Wong GY, Michalak JC, Sloan JA, Mailliard JA, Nikcevich DA, Novotny PJ, Warner DO, Kutteh L, Dakhil SR, Loprinzi CL (2005): A phase III double blinded, placebo controlled, randomized trial of gabapentin in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 23, 8001

Wörmann B: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014: Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 4), Stand: Mai 2014; Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V, Berlin 2014;
https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherkennung/140507-Krebsfrueherkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf; abgerufen am 13.01.2020

Xu Z, Mohile SG, Tejani MA, Becerra AZ, Probst CP, Aquina CT, Hensley BJ, Arsalanizadeh R, Noyes K, Monson JRT et al. (2017): Poor compliance with adjuvant chemotherapy use associated with poorer survival in patients with rectal cancer: an NCDB analysis. *Cancer* 123, 52-61

Yamashita K, Yada H, Ariyoshi T (2004): Neurotoxic effects of alpha-fluoro-beta-alanine (FBAL) and fluoroacetic acid (FA) on dogs. *J Toxicol Sci* 29, 155-166

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N (2011): Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29, 3768-3774

Danksagung

Zunächst gebührt mein herzlichster und außerordentlicher Dank Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch. Er hat das Promotionsprojekt konzipiert und durch seine motivierende Art, seine zahlreichen und hilfreichen Anregungen sehr unterstützt, sodass diese Dissertation durch seine stets konstruktive Kritik und freundliche, persönliche Betreuung zum Abschluss gelangen konnte. Ich bedanke mich bei Ihm für das in mich gesetzte Vertrauen.

Ich danke meiner Kobetreuerin Frau PD Dr. med. Friederike Braulke (Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der UMG) für Ihre konstruktiven Anregungen und Diskussionen während der beiden Progressreporte.

Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Becker (*posthum*; ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie) und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Ghadimi (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG) für die Möglichkeit, in ihrer Klinik unsere Patienten in den entsprechenden Studien als Prüfarztin zu behandeln, wissenschaftlich zu arbeiten und dieses Promotionsprojekt abschließen zu können.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Andreas Leha (Institut für medizinische Statistik der UMG) bedanke ich mich für die Beratung und Betreuung bei den multivariaten Analysen der Patientenkohorten.

Herzlich danke ich auch dem Team des Chirurgischen Studiensekretariates mit Frau Elke Stauffer, Frau Susanne Klie, Frau Larissa Geier und Frau Birgit Jünnemann für ihren Einsatz während meines Promotionsprojekts in der Patientenbetreuung, Datenerhebung, Asservierung von Gewebeproben und für das Korrekturlesen. Ein besonderer Dank geht an Frau Johanna Kreutzer für die Koordination der diesem Projekt zugrunde liegenden Studien und Ihren Einsatz in der finalen Korrektur dieser Arbeit.

Herrn Dirk Weinert danke ich für seinen umfassenden IT-Support