

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

(Prof. Dr. med. M. Ghadimi)

der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

**Magnet-Resonanz-Tomographie- Diagnostik beim fort-  
geschrittenen Rektumkarzinom (UICC-Stadien II bis IV)  
vor und nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie  
– Stellenwert aus chirurgischer Sicht**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

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

vorgelegt von

Hasibullah Habibi

aus

Kabul/Afghanistan

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

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

Ko-Referent/in: PD Dr. Carsten-Oliver Sahlmann

Drittreferent/in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 31.07.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

„Magnet-Resonanz-Tomographie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom (UICC-Stadien II bis IV) vor und nach präoperativer Radio-/Chemotherapie – Stellenwert aus chirurgischer Sicht“

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

---

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Klinischer Hintergrund.....	1
1.1.1 Kolorektale Karzinome (KRK): Inzidenz und Mortalität .....	1
1.1.2 Tumorstadien der KRK - TNM-/UICC-System .....	2
1.1.3 Therapiestrategien beim Rektumkarzinom .....	4
1.1.3.1 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms .....	5
1.1.3.2 Präoperative multimodale Therapie .....	6
1.1.4 Stagingverfahren beim Rektumkarzinom.....	7
1.1.4.1 Die starre Rektoskopie – Tumorbiose - Verfahrensweise.....	7
1.1.4.2 Die rektale Endosonographie (rES) .....	8
1.1.4.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) versus rES .....	9
1.1.4.4 Mögliche Einschränkungen in der MRT-Diagnostik .....	12
1.2 Zielsetzung und Fragestellung .....	15
<b>2. Patienten, Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Patienten - Kohorten.....	17
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
2.2 <i>Staging</i> mit rES und MRT beim Rektumkarzinom .....	19
2.2.1 Rektale Endosonographie .....	19
2.2.1.1 uT- und uN- Status in der rES - Klassifikation.....	20
2.2.2 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....	21
2.2.2.1 MRT-morphologischer T- und N-Status - Klassifikation.....	23
2.3 Therapiestrategien beim Rektumkarzinom.....	23
2.3.1 Operative Behandlung – Patientenkohorte A (Kontrolle) .....	24
2.3.2 Präoperative RCT und OP – Patientenkohorten B und C .....	24
2.3.3 Allgemeine chirurgische Vorgehensweise .....	27
2.4. Qualitätbeurteilung des Rektumresektats .....	29
2.4.1 Makroskopische Resektat-Beurteilung durch Chirurgen.....	29
2.4.2 Resektat-Beurteilung durch Pathologen .....	30
2.4.2.1 Rektumresektat-Aufarbeitung und Befunderhebung.....	30
2.5 Datenerhebung und statistische Auswertung .....	32
2.5.1 Überlebensparameter.....	33

---

<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1 Behandlungsergebnisse .....	37
3.1.1 Patienten- und Behandlungsgruppen .....	37
3.1.2 Höhenlokalisation und klinische Tumorstadien .....	39
3.1.3 Operationsverfahren .....	39
3.1.4 Histopathologische und Tumor-spezifische Parameter.....	39
3.2. MRT und rES in der Diagnostik des Rektumkarzinoms.....	41
3.2.1 T-, N- und CRM- Status in der <i>Staging</i> -MRT (MRT-1).....	41
3.2.2 T- und N- Status in der <i>Staging</i> -rES.....	44
3.3 MRT vor und nach präoperativer RCT .....	46
3.3.1 MRT-1 vs. rES im <i>Staging</i> des T-, N- und CRM- Status .....	46
3.3.2 MRT-2 im Re- <i>Staging</i> des T-, N- und CRM-Status.....	48
3.4 MRT-Monitoring unter neoadjuvanter RCT .....	52
3.4.1 MRT-1 vs. MRT-2 im (Re-) <i>Staging</i> des T-, N- und CRM- Status .....	52
3.4.2 MRT-1 vs. MRT-2 in der Beurteilung der Tumorausdehnung .....	57
3.4.3 TNM-/UICC-Tumorstadien in MRT-1, MRT-2 sowie postoperativ .....	58
3.5 MRT-Monitoring unter präoperativer RCT (RT+5-FU+ Oxaliplatin) und CTx (mFOLFOX).....	61
3.5.1 Prädiktion des Therapieansprechens per MRT.....	61
3.6 Überleben nach präoperativer Multimodaltherapie.....	73
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>78</b>
4.1 <i>Staging</i> - Ergebnisse - Patientenkohorte A .....	78
4.1.1 MRT-1- <i>Staging</i> : T-, N- und CRM- Status.....	78
4.1.2 rES- <i>Staging</i> : T- und N-Status.....	81
4.2 <i>Staging</i> - Ergebnisse - Patientenkohorte B .....	83
4.2.1 MRT-1 vs. rES <i>Staging</i> : T-, N- und CRM- Status.....	83
4.2.1.1 Vor- und Nachteile etablierter <i>Staging</i> -Verfahren beim Rektumkarzinom .....	84
4.2.2 MRT-2 Re- <i>Staging</i> : T-, N- und CRM- Status .....	86
4.2.3 Re- <i>Staging</i> -MRT-2 in der Beurteilung des T-, N- und CRM-Status – Vergleich zu den Literaturdaten .....	88
4.3 Therapie - Monitoring per MRT - Patientenkohorte B.....	92
4.3.1 MRT - Monitoring vor / nach RCT: T-, N- und CRM- Status.....	93
4.4 Ergebnisse Patientenkohorte C - MRT - Monitoring unter präoperativer RCT und CTx .....	94

---

4.4.1	MRT - Monitoring unter RCT: Anmerkungen und Bewertungen aus chirurgischer Sicht .....	97
4.5	Ausblick.....	99
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>106</b>

---

## II. Abkürzungsverzeichnis

<b>ARR</b>	anteriore <b>R</b> ektumresektion
<b>APE</b>	abdomino- <b>p</b> erineale <b>R</b> ektum <b>e</b> xstirpation
<b>5-FU</b>	<b>5</b> -Fluorouracil
<b>C</b>	<i>clinical</i> , klinisch
<b>CI</b>	<i>confidence interval</i> , Konfidenz-Intervall
<b>CME</b>	<i>complete mesocolic excision</i> , komplette mesokolische Exzision
<b>CRM</b>	<i>circumferential resection margin</i> , zirkumferentieller Resektionsrand
<b>CSS</b>	<i>cancer specific survival</i> , Krebs-spezifisches Überleben
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTx</b>	Chemotherapie
<b>DFG</b>	Deutsche <b>F</b> orschungsgemeinschaft
<b>DFS</b>	<i>disease-free survival</i> , krankheitsfreies Überleben
<b>FoV</b>	<i>field of view</i> , Sichtfeld
<b>G</b>	<b>G</b> radung, Differenzierung von Karzinomzellen
<b>GRCSG</b>	<b>G</b> erman <b>R</b> ectal <b>C</b> ancer <b>S</b> tudy <b>G</b> roup, dt. Rektumkarzinom-Studiengruppe
<b>Gy</b>	<b>G</b> ray
<b>FOLFIRI</b>	<b>F</b> olinsäure, <b>F</b> luoruracil (5-FU), <b>I</b> rinotecan
<b>FOLFOX</b>	<b>F</b> olinsäure, <b>F</b> luoruracil (5-FU), <b>O</b> xaliplatin
<b>KOF</b>	<b>K</b> örper <b>o</b> berfläche
<b>KM</b>	<b>K</b> ontrast <b>m</b> ittel
<b>KRK</b>	<b>K</b> olorektale(s) <b>K</b> arzinom(e)
<b>L</b>	<b>L</b> ymphgefäßinvasion durch Karzinomzellen
<b>LFU</b>	<i>loss to follow-up</i> , Kontaktabbruch zum Patienten in der Nachsorge
<b>Lk</b>	<b>L</b> ymph <b>k</b> noten
<b>M</b>	<b>M</b> etastasen
<b>MRT</b>	<b>M</b> agnet- <b>R</b> esonanz- <b>T</b> omographie

---

<b>MRT-1</b>	prätherapeutische ( <i>Staging</i> -) <b>Magnet-Resonanz-Tomographie-1</b>
<b>MRT-2</b>	Re- <i>Staging</i> - <b>Magnet-Resonanz-Tomographie-2</b> (nach RCT)
<b>MRT-3</b>	Re- <i>Staging</i> - <b>Magnet-Resonanz-Tomographie-3</b> (nach präoperativer RCT und CTx)
<b>N</b>	<b>Nodal</b> status, Lymphknoten-(Lk-)status
<b>NCT</b>	<i>National Cancer Trial</i> , DRKS: Deutsches Register Klinische Studien
<b>NR</b>	<i>not reached</i> , nicht erreicht
<b>OP</b>	<b>O</b> peration
<b>OS</b>	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
<b>OX</b>	<b>Oxaliplatin</b>
<b>P</b>	<b>pathologisch</b> , steht für (histo-) pathologische Beurteilung
<b>Pat.</b>	<b>Patient(en)</b>
<b>pCR</b>	(histo-) <b>pathologisch bestätigte complete remission</b> , komplette Remission
<b>PME</b>	<i>partial mesorectal excision</i> , partielle mesorektale Exzision
<b>pT</b>	(histo-) <b>pathologischer T-Status</b> ( <b>T</b> = Tumorgröße / -infiltrationstiefe)
<b>R</b>	(histo-) pathologisch bestimmter <b>Residual</b> status
<b>RCT</b>	<b>Radio-/Ch</b> emotherapie
<b>rES</b>	rektale <b>E</b> ndosonographie
<b>RT</b>	<b>R</b> adiotherapie
<b>SGCRC</b>	<i>Study Group Colo-Rectal Carcinoma</i> , Studiengruppe Kolorektales Karzinom
<b>SSL</b>	<b>S</b> teinschnittlage
<b>TARR</b>	tiefe <b>a</b> nteriore <b>R</b> ektumresektion
<b>TME</b>	<i>total mesorectal excision</i> , totale mesorektale Exzision
<b>TEM</b>	transanale <b>e</b> ndoskopische <b>M</b> ikrochirurgie
<b>TNM</b>	Klassifikationssystem maligner Tumoren
<b>TRG</b>	<i>tumor regression grading</i> , Tumorregressionsgrad
<b>TTF</b>	<i>time to treatment failure</i> , Zeit bis zum Therapieversagen (Rezidiv)

---

<b>TTP</b>	<i>time to progression</i> , Zeit bis zur Progression der Erkrankung
<b>U</b>	Ultraschall- gestützte Einschätzung eines Parameters
<b>UICC</b>	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i> (Internat. Vereinigung gegen Krebs)
<b>UMG</b>	Universitätsmedizin Göttingen
<b>V</b>	Veneninvasion
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
<b>y</b>	nach präoperativer Therapie (z. B. neoadjuvanter Therapie)

---

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Endosonographie (rES) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (uT3-Karzinom) .....	9
Abbildung 1.2	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT, Sagittalschnitt) beim Rektumkarzinom .....	11
Abbildung 1.3	Magnet-Resonanz-Tomographie (Transversalschnitt) beim Rektumkarzinom .....	11
Abbildung 1.4	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit endorektaler MR-Sonde (Sagittalschnitt) beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom .....	12
Abbildung 1.5	Anatomischer Querschnitt durch das kleine Becken .....	14
Abbildung 2.1	Multimodale Therapie in der CAO/ARO/AIO-94-Studie .....	25
Abbildung 2.2	Multimodale Therapie in der CAO/ARO/AIO-04-Studie .....	26
Abbildung 2.3	Therapie in der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Studie .....	27
Abbildung 3.1	UICC-Tumorstadien in der <i>Staging</i> -MRT-1 bei 83 Patienten der Patientenkohorte B .....	58
Abbildung 3.2	yUICC-Tumorstadien in der <i>Re-Staging</i> -MRT-2 bei 83 Patienten der Patientenkohorte B .....	58
Abbildung 3.3	Postoperative ypUICC-Tumorstadien bei 83 Patienten der Patientenkohorte B .....	59
Abbildung 3.4	Boxplot-Darstellung der craniocaudalen Ausdehnung der Rektumtumoren in Patientenkohorte C (n=24 Patienten) .....	64
Abbildung 3.5	Darstellung des DFS in der Patientenkohorte C .....	73
Abbildung 3.6	Darstellung des TTF für Patientenkohorte C .....	74
Abbildung 3.7	Darstellung des CSS in der Patientenkohorte C .....	74
Abbildung 3.8	Darstellung des OS in der Patientenkohorte C .....	75
Abbildung 3.9	Fallbeispiel: <i>Re-Staging</i> -MRT (transversal, sagittal) beim Rektumkarzinom nach präoperativer Multimodaltherapie (ymrT2- Status) ...	76
Abbildung 3.10	Fallbeispiel: <i>Re-Staging</i> -MRT (coronar) beim Rektumkarzinom nach präoperativer Multimodaltherapie (ymrT2- Status) .....	76

---

## IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	TNM-Klassifikation .....	3
Tabelle 1.2	TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung .....	3
Tabelle 2.1	Vierfeldertafel zur Bewertung der Sensitivität, Spezifität, und Genauigkeit der <i>Staging</i> -Verfahren vs. histopathologischem Endbefund .....	33
Tabelle 2.2	Bewertung der Überlebensparameter, Endpunkte und Ereignisse in Patientenkohorte C .....	35
Tabelle 3.1	Patienten- und Tumor-spezifische Parameter der Kohorten A, B1 und B2 .....	38
Tabelle 3.2	OP-Verfahren in den Patientenkohorten A, B1 und B2 .....	39
Tabelle 3.3	Histopathologische und Tumor-spezifische Parameter der Patientenkohorten A, B1 und B2 .....	40
Tabelle 3.4a	Vergleich des mrT-Status in der <i>Staging</i> -MRT-1 mit dem pT-Status ..	41
Tabelle 3.4b	Vierfeldertafel mit $\geq$ mrT3-Status in der <i>Staging</i> -MRT vs. pT-Status ...	41
Tabelle 3.5a	Vergleich des mrN-Status in der <i>Staging</i> -MRT-1 mit dem postoperativen, histopathologisch bestätigten pN-Status .....	42
Tabelle 3.5b	Vierfeldertafel mit einem positiven mrN-Status in der <i>Staging</i> -MRT vs. pN-Status .....	43
Tabelle 3.5c	Vierfeldertafel mit mrCRM+ Status in der <i>Staging</i> -MRT vs. pCRM-Status .....	43
Tabelle 3.6a	Vergleich des uT-Status in der <i>Staging</i> -rES mit dem postoperativen, histopathologisch bestätigten pT-Status .....	44
Tabelle 3.6b:	Vierfeldertafel mit $\geq$ uT3-Status in der <i>Staging</i> -rES vs. pT-Status .....	45
Tabelle 3.7a	Vergleich des uN-Status in der <i>Staging</i> -rES mit dem postoperativen, histopathologisch bestätigten pN-Status .....	45
Tabelle 3.7b:	Vierfeldertafel mit positivem uN-Status in der <i>Staging</i> -rES vs. pN-Status .....	46
Tabelle 3.8	Aussagen zu Tumor-spezifischen Parametern im <i>Staging</i> mit der MRT-1 und der rES .....	47

---

Tabelle 3.9a	Vergleich des ymrT-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 mit dem postoperativen ypT-Status .....	49
Tabelle 3.9b:	Vierfeldertafel mit $\geq$ ymrT3-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypT-Status .....	49
Tabelle 3.10a	Vergleich des ymrN-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 mit dem postoperativen ypN-Status .....	50
Tabelle 3.10b:	Vierfeldertafel mit positivem mrN-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypN-Status .....	50
Tabelle 3.11a	Vergleich des CRM in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 nach RCT gegenüber dem histopathologisch evaluierten CRM .....	52
Tabelle 3.11b	Vierfeldertafel mit ymrCRM-Status in Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypCRM-Status .....	52
Tabelle 3.12	Vergleich des ymrT in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 mit der <i>Staging</i> -MRT-1	53
Tabelle 3.13	Vergleich des ymrNodal-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 mit der <i>Staging</i> -MRT-1 .....	54
Tabelle 3.14	Vergleich des ymrCRM-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 mit den Befunden aus der <i>Staging</i> -MRT-1 .....	55
Tabelle 3.15	Vergleich der in der MRT-1 und MRT-2 ermittelten Tumorlokalisation (ab Anokutanlinie), der craniocaudalen Tumorausdehnung und der Tumorwanddicke .....	56
Tabelle 3.16a	Vierfeldertafel mit $\leq$ ymrUICC-IIa-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypUICC-Status .....	60
Tabelle 3.16b	Vierfeldertafel mit $\leq$ ymrUICC-I-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypUICC-Status .....	60
Tabelle 3.17	Patienten- und Tumor-spezifische Parameter der Patientenkohorte C	62
Tabelle 3.18	Darstellung der MRT-Verlaufskontrollen und der craniocaudalen Tumorausdehnung .....	64
Tabelle 3.19	OP-Verfahren und TME-Qualität nach präoperativer Multimodaltherapie in der Patientenkohorte C .....	66
Tabelle 3.20	CRM-Beurteilung in der <i>Staging</i> -MRT-1 vs. präoperativen Re- <i>Staging</i> -MRT-3 (nach RCT + mFOLFOX-CTx) vs. Histopathologie .....	67

---

Tabelle 3.21	Vierfeldertafel mit positivem ymrCRM-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-3 vs. ypCRM-Status .....	68
Tabelle 3.22	Histopathologische und Tumor-spezifische Parameter in der Patientenkohorte C .....	69
Tabelle 3.23	Vierfeldertafel mit $\leq$ ymrUICC-I-Status in der präoperativen Re- <i>Staging</i> -MRT-3 vs. ypUICC-Status .....	70
Tabelle 3.24	Vierfeldertafel mit $\geq$ ymrT3-Status in der Re- <i>Staging</i> -MRT-3 versus ypT-Status .....	71
Tabelle 3.25a	Vierfeldertafel mit ymrT0-Status (mrCR) in der Re- <i>Staging</i> -MRT-3 versus ypT-Status .....	71
Tabelle 3.25b	Vierfeldertafel mit dem ymrT0-Status (ymrCR) in der Re- <i>Staging</i> -MRT-2 vs. ypT-Status .....	72
Tabelle 3.26	Vierfeldertafel mit einem residuellen positiven mrNodal-Status in der präoperativen Re- <i>Staging</i> -MRT-3 vs. ypN-Status .....	72
Tabelle 4.1	Vergleich des <i>Stagings</i> in der MRT und in der rES beim Rektumkarzinom .....	79
Tabelle 4.2	Einfluss des Abstandes zwischen Rektumkarzinom und CRM auf das DFS und OS .....	81
Tabelle 4.3	Präoperative <i>Staging</i> -MRT und <i>Staging</i> -rES in der Beurteilung fortgeschrittener Rektumkarzinome – Sensitivität, Spezifität, PPW, PPN und Genauigkeit (Accuracy) .....	83
Tabelle 4.4	Vor- und Nachteile etablierter <i>Staging</i> -Verfahren .....	85
Tabelle 4.5	Vergleich der MRT-2-Re- <i>Staging</i> -Ergebnisse mit der Literatur .....	87
Tabelle 4.6	Re- <i>Staging</i> -MRT in der Beurteilung des Ansprechens fortgeschrittener Rektumkarzinome auf eine präoperative Multimodaltherapie – Vergleich der Ergebnisse (Kohorten B und C) mit einer aktuellen Metaanalyse (de Jong et al. 2016) .....	91

# 1. Einleitung

Das vorliegende Promotionsprojekt untersuchte die Bedeutung des Einsatzes der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle bei Patienten mit einem primären, fortgeschrittenen Adenokarzinom des Rektums. Die dargestellten Patienten wurden in multimodalen Therapieprotokollen in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Ghadimi; vormals: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. H. Becker) an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) der Georg-August-Universität behandelt. Die aufgeführten *Staging*- und histopathologischen Untersuchungen fanden im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Klinischen Forschergruppe 179 (KFO-179; Sprecher: Prof. Dr. med. M. Ghadimi; „*Biological basis of individual tumor response in patients with rectal cancer*“; [www.kfo179.de](http://www.kfo179.de)) im Teilprojekt 5a-KFO-179-2 statt (Projektleiter: Prof. Dr. med. T. Liersch; „Prädiktive und prognostische Biomarker beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom“; Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit Antragsnummer 9/8/08). Mit dem Institut für Diagnostische Radiologie der UMG (Direktor: Prof. Dr. med. J. Lotz) bestand eine enge Kooperation in der Durchführung und Auswertung der MRT-Untersuchungen (initial mit Herrn OA Prof. Dr. med. Chr. Engelke, später mit Herrn OA Dr. med. A. Seif).

Im nachfolgenden Text erfolgt keine genderspezifische Unterscheidung. Wird über *Patienten* geschrieben, so sind stets beide Geschlechter gemeint.

## 1.1 Klinischer Hintergrund

### 1.1.1 Kolorektale Karzinome (KRK): Inzidenz und Mortalität

Bösartige Tumoren (Karzinome) des Dickdarms (Kolon) und des Enddarms (Rektum) werden zusammenfassend als kolorektale Karzinome (KRK) bezeichnet. Sie stellen in Mitteleuropa die dritthäufigste Todesursache aller Malignomerkrankungen nach Lungen- und Brustkrebs bei Frauen sowie Lungen- und Prostatakrebs bei Männern dar (Jemal et al. 2004). Zu Beginn der Datenerfassung des vorliegenden Projekts lag das mittlere KRK-Erkrankungsalter im Jahr 2005 bei Frauen bei 76 Jahren und bei Männern bei 69 Jahren (Husmann et al. 2010).

In der aktuellsten epidemiologischen Erhebung zum KRK (ICD-10: C18 bis C20) in Deutschland aus dem Jahr 2012 wird weiterhin von einer „Alterskrebserkrankung“

gesprochen. Gegenwärtig sind Frauen im 75. Lebensjahr und Männer im 72. Lebensjahr von KRK betroffen (Kaatsch et al. 2012). In den vergangenen 20 Jahren ließ sich jedoch auch eine Zunahme an KRK-Fällen bei jüngeren, im Berufsleben stehenden Patienten feststellen mit erheblichen gesundheitspolitischen und sozioökonomischen Folgen (Luengo-Fernandez et al. 2013, Haug et al. 2014, Brenner et al. 2016, Brenner et al. 2014a, Brenner et al. 2014b). Derzeit treten in Deutschland 62.420 KRK-Neuerkrankungen (*Inzidenz*) pro Jahr auf. Die Rate an KRK-bedingten Todesfällen (*Mortalität*) liegt bei 26.000 Fällen/Jahr (Husmann et al. 2010). Damit stellt das KRK die zweithäufigste malignombedingte Todesursache in Deutschland dar. Es ist folglich im Fokus frühzeitiger diagnostischer, apparativer und therapeutischer Maßnahmen, die von staatlich unterstützten Vorsorgeprogrammen (z. B. Vorsorge-Koloskopie) (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie 2002, Brenner et al. 2017) über technische Weiterentwicklungen in der Endoskopie (Jakobi et al. 2012, Zwink et al. 2017), in der Bildgebung (z. B. MRT) und in den Operationstechniken (z. B. laparoskopische oder Roboter-assistierte totale mesorektale Exzision (TME)) bis hin zu multimodalen, sequentiellen Therapieregimen reichen (Brenner et al. 2014a, Brenner et al. 2014b, Brenner et al. 2017, RKI und GEKID 2015, Chen et al. 2018, Babaei et al. 2017).

### **1.1.2 Tumorstadien der KRK - TNM-/UICC-System**

Üblicherweise werden KRK nach den Ergebnissen der diagnostischen Eingangs- und Umfelduntersuchungen (*Staging*) sowie auf der Grundlage der nationalen S3-Leitlinie „*Kolorektales Karzinom*“ behandelt (Schmiegel et al. 2005; Pox et al. 2013). Eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Planung und Umsetzung einer onkologischen Therapie ist die klinische (c) Einschätzung des vorliegenden Tumorstadiums. Mit Hilfe des TNM-Systems (Classification of Malignant Tumours; Sobin et al. 2010) wird beim KRK die jeweilige Tumor-Infiltrationstiefe (T-Status) und der lokoregionäre Lymphknotenbefall durch Karzinomzellen (Lk- oder Nodal (N)-Status) festgelegt. Zudem werden Fernmetastasen (M-Status) des Primärkarzinoms erfasst (siehe Tabelle 1.1). Vereinfacht wird die TNM-Klassifikation in der UICC-Klassifikation (*Union Internationale Contre le Cancer*) dargestellt. Beide Systeme erleichtern die klinische und prognostische Einschätzung des Malignomgeschehens.

<b>TNM Klassifikation</b>	
<b>T – Primärtumor</b>	
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
T3	Tumor infiltriert durch Muscularis propria in die Subserosa oder in das perikolische / perirektale Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
-T4a	Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
-T4b	Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen
<b>N - regionale Lymphknoten (Lk)</b>	
N0	keine regionären 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
<b>N2</b>	Metastasen in $\geq 4$ regionären Lk
-N2a	Metastasen in 4 – 6 regionären Lk
-N2b	Metastasen in $\geq 7$ regionären Lk
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf 1 Organ beschränkt (z. B. Leber, Lunge, Ovar)
M1b	Metastasen in $> 1$ Organ oder im Peritoneum

Tabelle 1.1: TNM-Klassifikation.

T = T-Status, gibt beim KRK die Tumor-Infiltrationstiefe an; N = Lymphknoten-(Lk-) Status weist auf eine Karzinominfiltration in die lokoregionären Lk oder auf Satellitenmetastasen ohne regionäre Lk-Metastasen hin; M = M-Status beschreibt Fernmetastasen (mit Angabe des betroffenen Organs) (nach Wittekind und Meyer 2013); \*als Satelliten werden makroskopische oder mikroskopische Karzinomknötchen im Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines Lk angesehen.

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

Tabelle 1.2: TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung (nach Wittekind und Meyer 2013)

### 1.1.3 Therapiestrategien beim Rektumkarzinom

In Deutschland steht die Behandlung des Rektumkarzinoms UICC-Tumorstadien-abhängig auf *drei Säulen*: der onkologischen Chirurgie, der Strahlentherapie (RT) kombiniert mit einer zeitgleich applizierten intravenösen Chemotherapie (CTx) und der postoperativen CTx. Die RT und CTx werden zusammenfassend als Radio-/Chemotherapie (RCT) bezeichnet.

Das Ziel jeder Tumorresektion ist das Erreichen eines histopathologisch bestätigten R0-Residualstatus, d. h. die komplette Entfernung des Malignomgewebes mit mikroskopisch kontrollierten Resektionsrändern ohne Hinweis auf eine Karzinomzellinfiltration (Compton 2002). Der R0-Status ist von großer prognostischer Relevanz (Liebeskind et al. 2002, Kwok et al. 1996), ebenso die chirurgische Komplikationsrate und die Patienten-Fallzahl des Krankenhauses (Birkmeyer et al. 2002). Die prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie der SGCRC (Study Group Colo-Rectal-Carcinoma) (Hermanek et al. 1995) zeigte erstmals den Einfluss des einzelnen Chirurgen (Erfahrung und Geschicklichkeit) wie auch der chirurgischen Institution (Fallzahlen, Interdisziplinarität) auf das tumorfreie Überleben von KRK-Patienten. Zudem ergab sich zwischen den als erfahren geltenden Chirurgen (>15 Rektumkarzinom-Resektionen) eine Variabilität in der Rezidivrate von 4% bis 55% bei vergleichbaren Tumorstadien der Primärkarzinome (Hermanek et al. 1995, Hermanek et al. 2000). Insbesondere das lokoregionäre Rezidiv oder das Anastomosenzidiv innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion des Rektumkarzinoms führte zu einer Senkung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 5% (Van den Brink et al. 2004). In der Folge konnte unter der Weiterentwicklung chirurgisch-onkologischer Resektionsprinzipien bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (UICC-Stadien II und III) das Auftreten dieser Frührezidive gesenkt werden (Krook et al. 1991, Moertel 1994, O`Connell et al. 1994, Morche et al. 2016).

Zu Beginn des Promotionsprojekts richtete sich die chirurgische Vorgehensweise nach den im *Staging* ermittelten cUICC-Stadien (Kwok et al. 2000):

- *low – risk* – Rektumkarzinome (uT1, uN-negativ, G1- oder G2-Differenzierung) wurden mit einer lokalen Vollwandexzision kurativ behandelt (Winde et al. 1996; Langer et al. 2002, Langer et al. 2003);
- *high – risk* – Karzinome, die entweder lokal begrenzt waren (uT1; G3- oder G4-Differenzierung) oder bereits die Lamina muscularis propria infiltrierten (uT2; G1-

bis G3-Differenzierung), wurden aufgrund von möglichen lokoregionären Lk-Metastasen (in  $\leq 20\%$  der Fälle vorkommend) transabdominell (offen oder laparoskopisch) onkologisch operiert. Eine postoperative (adjuvante) RCT war bei diesen Karzinomstadien nach der S3-Leitlinie „*Kolorektales Karzinom*“ nicht indiziert, sofern der im Staging diagnostizierte cN0-Status in der histopathologischen Resektatbeurteilung als pN0-Status bestätigt wurde (Schmiegel et al. 2004);

- *very high – risk*-Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III (uT3/uT4; G1- bis G4-Differenzierung oder uT1-4; uN-positiv; G1- bis G4-Differenzierung) erforderten eine komplexere multimodale Therapie. Diese bestand aus einer 5-FU-basierten Langzeit-RCT, einer onkologischen Tumorresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) und einer CTx mit 5-FU (Sauer et al. 2004).

### **1.1.3.1 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms**

In den letzten 25 Jahren führten zwei Behandlungsmassnahmen zur Reduktion der lokoregionären Rezidive:

1. Zum einen konnte durch die Entfernung des gesamten mesorektalen Weichgewebes unter Mitnahme des Lymphabstromgebietes (TME; Heald et al. 1982) die Rate an lokoregionären Rezidiven von bis zu 40% auf  $< 15\%$  gesenkt (Enker 1997, Heald 1998) und das Überleben verbessert werden (Bülow et al. 2003).
2. Zum anderen ergaben die Einführung der präoperativen Kurzzeit-RT (Kapiteijn et al. 2001) oder 5-FU-basierten Langzeit-RCT (Sauer et al. 2004) gefolgt von der TME (siehe Abschnitt 2.3.3) deutliche Vorteile gegenüber einer postoperativen RT oder RCT (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001; Camma et al. 2000). Durch die neoadjuvante Behandlung konnten die Rezidivraten flächendeckend deutlich gesenkt werden (Frykholm et al. 1993). Klinische Studien in den Niederlanden und Schweden demonstrierten mit der Kurzzeit-RT (5x5 Gy, Tag 1-5) bei  $> 3000$  Rektumkarzinom-Patienten (UICC-Stadien I bis III) eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowohl bei konventionellen Rektumresektionen (Swedish Rectal Cancer Trial 1997) als auch bei einer qualitätgesicherten TME (Kapiteijn et al. 2001). Diese beeindruckenden Ergebnisse wurden in der CAO/ARO/AIO-94 Phase-III Studie der *German Rectal Cancer Study Group* (GRCSG) bei Patienten mit Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II bis III in der 5-Jahres-Nachbeobachtung bestätigt (Sauer et al 2004, Kalata et al. 2009). Durch eine 5-

FU-basierte, neoadjuvante RCT konnte die Lokalrezidivrate von 13% (Kontrolle, Arm A) auf 6% (Prüfgruppe, Arm B) gesenkt werden ( $p=0.006$ ). Außerdem wurde ein Anstieg kontinenzershaltender Operationen von 19% auf 39% erreicht. In der EORTC-22921 Studie ergab die Kombination von RT mit 5-FU-basierter CTx ebenfalls ein signifikantes Therapieansprechen des Rektumkarzinoms, ablesbar an einem T-Level-*Downsizing* und dem UICC-Tumorstadien-*Downstaging* (Bosset et al. 2005, Valentini et al. 2005, Valentini et al. 2011).

### 1.1.3.2 Präoperative multimodale Therapie

Die Indikation für eine präoperative 5-FU-basierte RCT besteht grundsätzlich bei Patienten, bei denen das Rektumkarzinom die mesorektale Hüllfaszie durchbrochen hat (Kaminsky-Forrett et al. 1998, Mohiuddin et al. 2000, Crane et al. 2003, Bokey et al. 1999). Dabei handelt es sich um *NICHT* sicher mit R0-Residualstatus resezierbare T4-Karzinome (Andreola et al. 1997, Frykholm et al. 2001). Mißlingt es, diese Rektumkarzinome durch eine *en-bloc*-Resektion unter Mitentfernung der betroffenen Nachbarorgane zu operieren, so muß mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von <30 % gerechnet werden (Birbeck et al. 2002, Liersch et al. 2005). Zudem wird seit 2008 in den nationalen S3-Leitlinien „*Kolorektales Karzinom*“ die neoadjuvante RCT bei fortgeschrittenen Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel sowie bei den cUICC-Tumorstadien II und III empfohlen (Chan et al. 2005, Schmiegel et al. 2008).

Mittlerweile hat sich in Europa und in den USA die präoperative Langzeit-RCT nach dem CAO/AIO/ARO-94-Protokoll durchgesetzt (Sauer et al. 2012, Pox et al. 2013). Wie bereits erwähnt, konnte mit diesem Therapieregime (RCT+OP+CTx) sowohl nach 60 Monaten (Median) (Sauer et al. 2004) als auch nach 134 Monaten (Median) nach Rektumresektion eine niedrigere Lokalrezidivrate (2004: 13% vs. 6%,  $p=0.006$ ; 2012: 7,1% vs. 10,1%;  $p=0,048$ ) gegenüber der Kontrolle (OP+RCT+CTx) erreicht werden (Sauer et al. 2012). In der nachfolgenden CAO/ARO/AIO-04-Studie der GRCSG (ClinicalTrials.gov: NCT 00349076) führte die Kombination von Oxaliplatin mit der bekannten 5-FU-CTx zu einer Steigerung der Rate an kompletten Tumorremissionen (pCR-Rate) (Rödel et al. 2012). Zudem war das 3-Jahres-DFS (*disease free survival*) post operationem gegenüber dem Kontrollarm der Studie verbessert ( $p=0,03$ ) (Rödel et al. 2015).

### **1.1.4 Stagingverfahren beim Rektumkarzinom**

Für die Therapieplanung beim Rektumkarzinom sind die klinische Untersuchung, eine umfassende Anamnese, die rektal-digitale Untersuchung mit Mason-Klassifikation des Tastbefundes (Mason 1976a, Mason 1976b), die starre Rektoskopie, eine rektale Endosonographie (rES), eine Sphinktermanometrie (optional), ein Thorax-Röntgen, die Sonographie des Abdomens und bei fortgeschritteneren Befunden eine CT des Thorax/Abdomens/Beckens notwendig (Schmiegel et al. 2008). In den letzten Jahren hat die pelvine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) im *Staging* des Rektumkarzinoms an Bedeutung gewonnen (Vogl et al. 2013). Ihr tatsächlicher Stellenwert gegenüber den anderen *Staging*verfahren bietet weiterhin Anlass zur Diskussion und ihr möglicher Einfluß auf die (multimodale) Therapiestrategie ist ungeklärt (Rödel et al. 2009, Sautter-Bihl et al. 2014, Cho et al. 2017).

#### **1.1.4.1 Die starre Rektoskopie – Tumorbiopsie - Verfahrensweise**

Die starre Rektoskopie ermöglicht die genaue, endoluminale Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum. Dabei wird der Abstand zwischen der Anokutanlinie bis zum distalen Malignomunterrand in mm oder in cm angegeben (Liersch et al. 2005). Alle bioptisch gesicherten Karzinome, die in einem Abstand von  $\leq 16$  cm oralwärts der Anokutanlinie liegen, werden nach UICC-Kriterien als Rektumkarzinome bezeichnet (Fielding et al. 1991, Soreide et al. 1997, UICC 2002). Die jeweiligen Tumoren werden dem oberen ( $>12$  cm bis 16 cm), dem mittleren ( $>6$  cm bis 12 cm) und dem unteren Rektumdrittel (0 cm bis 6 cm ab Anokutanlinie) zugeordnet.

Während der Rektoskopie werden Biopsien an verschiedenen Stellen des Karzinoms und an unauffällig erscheinender Rektummukosa (Kontrollgewebe) entnommen. Grundsätzlich erfolgen die Tumorbiopsien nach einer transrektalen Endosonographie (rES). Durch diese zeitliche Abfolge soll vermieden werden, dass infolge einer postbiptischen, reaktiven Lymphadenopathie später in der rES der Lymphknotenstatus fälschlicherweise als uN-positiv, also Metastasen-verdächtig, gewertet wird. Nach bereits erfolgter Tumorbiopsie kann ein derartiges *Overstaging* auch durch die Einhaltung einer Karenzzeit von 8 bis 10 Tagen zwischen Biopsie und rES vermieden werden (Liersch et al. 2003).

#### 1.1.4.2 Die rektale Endosonographie (rES)

Aus chirurgischer Sicht stellt die rES als dynamisches Untersuchungsverfahren die *Methode der Wahl* zur prätherapeutischen Einschätzung einer Karzinom-bedingten Rektumwandinfiltration (uT-Status) und eines lokoregionalen Lymphknotenbefalls (uN-Status) dar. Die rES ist ein überall verfügbares, kostengünstiges und den Patienten wenig belastendes, gut und schnell durchführbares, nebenwirkungsarmes Verfahren. Sie erfolgt üblicherweise mit Rotorschallköpfen und mit Frequenzen zwischen 7,5 MHz und 20 MHz, erfordert aber eine hohe Untersucher-abhängige Expertise. In den Händen eines erfahrenen Kolorektal-Chirurgen hat die rES eine hohe Sensivität und Spezifität in der Beurteilung der Tumor-bedingten Infiltrationstiefe (uT-Status) in die Gewebeschichten des Rektums (Halefoglu et al. 2008). Die rES ist in der T-Status-Differenzierung der KM-gestützten CT-Diagnostik überlegen (Liersch et al. 2003). Mittlerweile besitzt die rES in spezialisierten Zentren (z. B. in Darmkrebszentren) einen erheblichen Einfluss auf das OP-Verfahren. Wie bereits beschrieben, werden Rektumkarzinome mit einer G1- oder G2-Differenzierung (uT1, uN-, G1 oder G2) *low-risk* Karzinome in kurativer Absicht direkt lokal (Heintz et al. 1998) oder mit einer transanal endoskopisch-mikrochirurgischen Vollwandexzision (TEM) *in toto* entfernt (Langer et al. 2003). Patienten mit uT2- oder uT3- Rektumkarzinomen und einem uN0-Status werden konventionell per medianer Laparotomie oder laparoskopisch assistiert mit einer partiellen (PME) oder totalen mesorektaler Exzision (TME) versorgt (Heald et al. 1982). Jene Fälle mit uT3- oder uT4-Rektumkarzinomen oder einem uN+ Status, d. h. einem klinischen (c) cUICC-Stadium II oder III entsprechend, werden multimodalen Therapiestrategien zugeführt (Rödel et al. 2012a).

Grundsätzlich orientiert sich die rES-Einschätzung der Karzinominfiltrationstiefe (uT-Status) an der TNM-Klassifikation (T = Tumortiefe, N = Nodalstatus; siehe Tabelle 1) und postoperativ, histopathologisch ermittelten Infiltrationstiefe in die Enddarmwand bzw. in das umgebende Weichgewebe (mesorektales Fettgewebekompartiment). Schwierig bleibt für die rES die Unterscheidung zwischen uT2- und uT3- Karzinomen an der Grenzschicht der Lamina muscularis propia (siehe Abb. 1.1). Sogar bei erfahrenen Untersuchern kommt es in <15% der Fälle zu einem *Overstaging* des uT-Status (Liersch et al. 2003). Genau in diesen Fällen verspricht die MRT als besser objektivierbares, Schnittbild-gebendes Verfahren diagnostische Vorteile zu haben.

Die Genauigkeit der rES hängt von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ab (Harewood et al. 2002, Mackay et al. 2003). Die meisten Studien zeigen eine Treffsicherheit der rES bezüglich des T-Status von 67% - 94% (Hünerbein 2003). Die Genauigkeit für den Lk-Status liegt bei 50% - 88%, sofern als Malignitätskriterien eine Lk-Größe  $>0,5$  cm, eine runde Form mit einem homogenen, echoarmen Reflexmuster sowie eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem Umgebungsgewebe angenommen werden können. Bei stenosierenden, mit der rES nicht passierbaren Tumoren ist keine verlässliche Aussage möglich (Liersch et al. 2005). Eine weitere Einschränkung für die rES besteht beim Re-*Staging* von Rektumkarzinomen nach RCT. Die Beurteilung eines RCT-Effektes, z. B. eines T-Level-*Downsizing* oder gar ein UICC-*Downstaging* (z. B. von cUICC III auf ypUICC-0), ist nur sehr eingeschränkt möglich. In diesem Promotionsprojekt vorausgegangenen Untersuchungen hatte sich beim Vergleich der yuT-Befunde (nach RCT) mit dem ypT-Status nur in 66% eine Übereinstimmung gezeigt; diese lag beim N-Status bei 68% (Liersch et al. 2003).

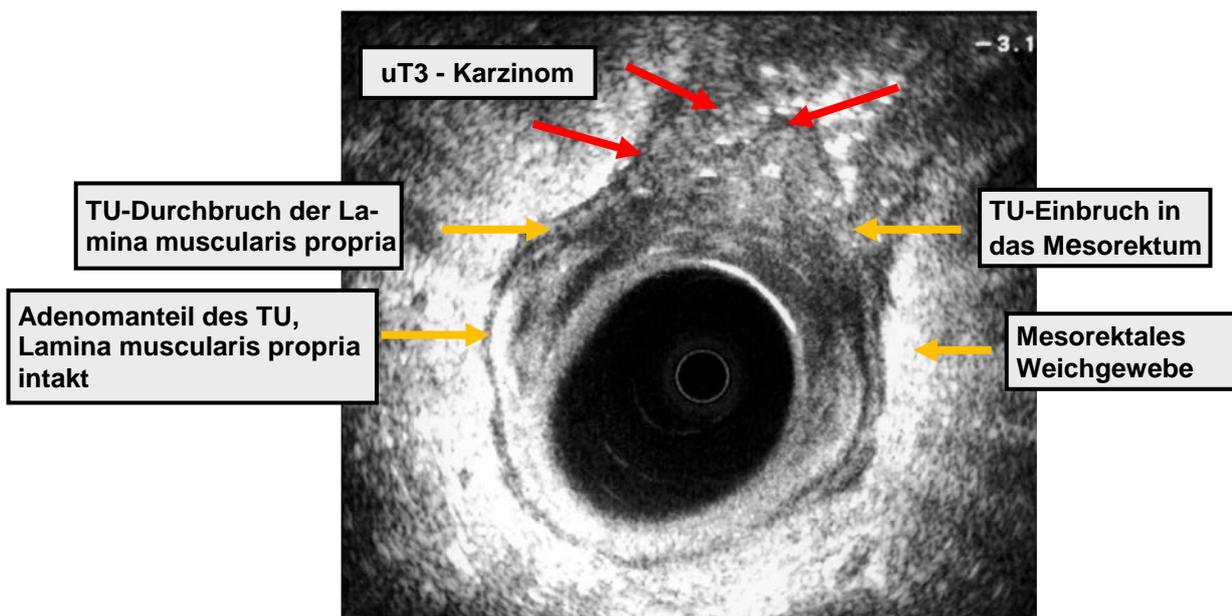


Abbildung 1.1: Endosonographie (rES) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (uT3-Karzinom) Rote Pfeile: breitflächiger Einbruch in das mesorektale Weichgewebe unter Aufhebung der Rektumwandschichten (Tumor-Durchbruch durch die Lamina muscularis propria); modifiziert nach Becker und Liersch, 2006, S. 604; Nutzungsrecht zur Reproduktion und zum Abdruck der Abb. 32-3b vorliegend; Abb. aus: Becker, Viszeralchirurgie, 2. Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

#### 1.1.4.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) versus rES

Die rES ist beim Adenokarzinom des Rektums das *Verfahren der Wahl* zur Bestimmung der karzinomatösen Infiltrationstiefe in die Wandschichten des Enddarmes

(Beets-Tan und Beets 2004). Eine Metaanalyse von Bipat et al. im Jahr 2004 auf der Basis von 90 Publikationen verdeutlichte, dass die Trennschärfe (Genauigkeit) der rES in der Detektion einer Infiltration in die Muscularis propria (T2-Tumor) mit 80% bis 90% signifikant höher war als die Sensitivität der zum Auswertzeitpunkt der Studie üblichen MRT-Diagnostik (52% bis 82%) (Bipat et al. 2004). Die Sensitivität der rES in der Detektion einer Karzinominfiltration in das mesorektale Fettgewebe (uT3-Status) lag zwischen 88% und 92%; die Sensitivität der MRT reichte von 74% bis 87%. Bei fortgeschrittenen, stenosierenden Rektumkarzinomen war die Beurteilung mittels rES aufgrund mangelhafter Schallkopfpositionierung und eingeschränkter Ultraschall-Eindringtiefe deutlich reduziert (Akasu et al. 2005). Darauf hatte bereits Garcia-Aguilar mit einer an 1184 Patienten ermittelten rES-Sensitivität von 69% hingewiesen (Garcia-Aguilar et al. 2002). Demgegenüber zeigte die KM-gestützte CT in einer Metaanalyse eine Genauigkeit von 73% (Kwok et al. 2000). Eine differenziertere Darstellung der Karzinominfiltration in die Wandschichten des Rektums war mit der CT-Technik nicht möglich. Folglich wurde die hochauflösende pelvine MRT als konkurrierende Methode zur rES beim Staging des Rektumkarzinoms eingesetzt und weiterentwickelt. Die MRT kann auf zwei Arten durchgeführt werden. Einerseits in der Technik mit Phased-array-Spulen (Genauigkeit 65% bis 86%) und andererseits mit Endorektal-Spulen (Genauigkeit 71% bis 91%) (Schäfer et al. 2007). Bei der Phased-array-Spulen-Technik werden mehrteilige, für den jeweiligen Untersuchungsbereich angepasste Hochfrequenz-Spulen eingesetzt (siehe Abb. 1.2 und Abb. 1.3). Dadurch wird eine bessere Signalhomogenität erreicht. Allerdings konnte sich die Endorektal-Spulen-Technik (siehe Abb. 1.4) aufgrund hoher Kosten, mangelnder Einführbarkeit der Sonde bei stenosierenden Tumoren, einem schlechten Komfort für die Patienten und bei begrenztem Sichtfeld (FoV, Field of View) nicht durchsetzen. Zudem erwies sich diese MRT-Technik aufgrund von Signalstörungen als ungeeignet für organüberschreitende, fortgeschrittene Rektumkarzinome in der Darstellung der Faszienvhältnisse (z. B. in der Beurteilung des Abstandes zwischen dem Rektumkarzinom und dem potentiellen zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM), der Lagebeziehung des Malignoms zur peritonealen Umschlagsfalte (ventralseitig) und zur lateralen Beckenwand (Schäfer et al. 2007).

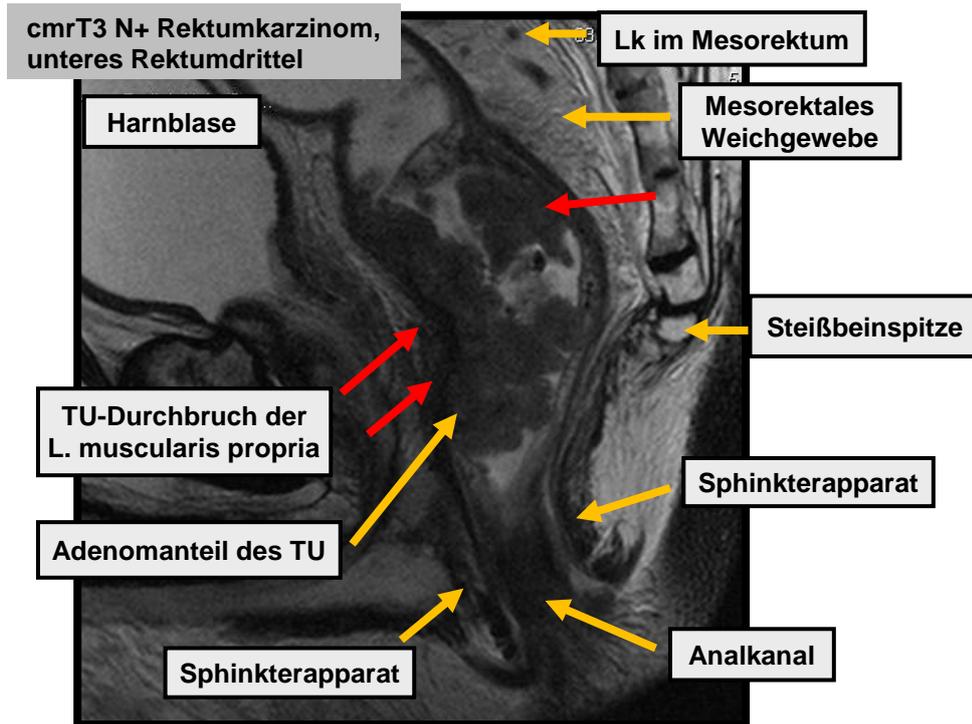


Abbildung 1.2: Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT, Sagittalschnitt) beim Rektumkarzinom MRT (mr) des Beckens in Phased-array-Spulen-Technik; rote Pfeile: Karzinom mit Infiltration in das mesorektales Weichgewebe; der mrT3 N+ Tumor liegt im unteren Rektumdrittel suprasphinktär.

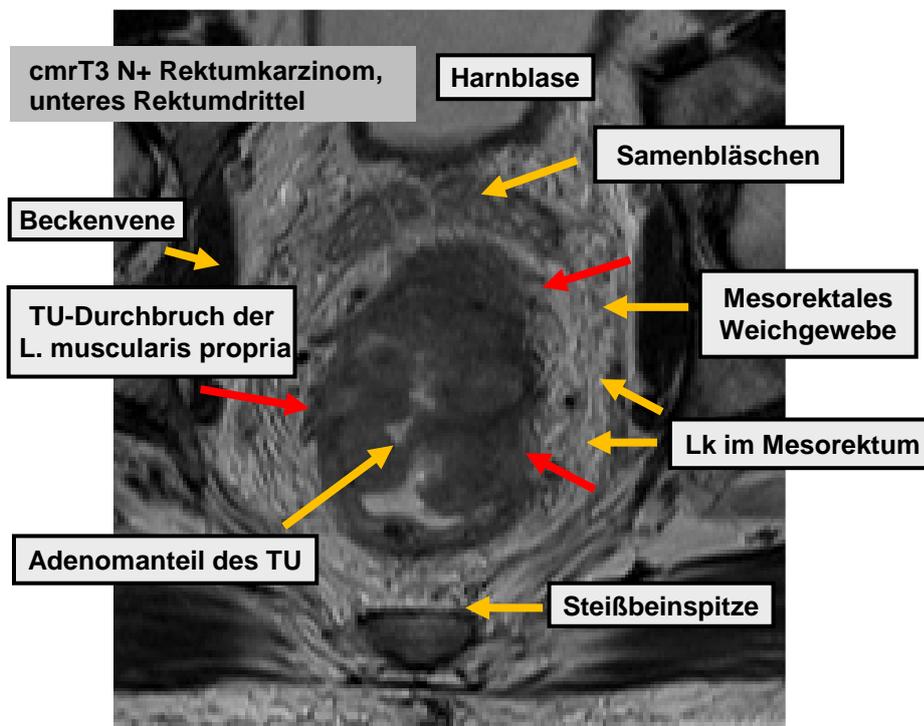


Abbildung 1.3: Magnet-Resonanz-Tomographie (Transversalschnitt) beim Rektumkarzinom MRT (mr) des Beckens-MRT in Phased-array-Spulen-Technik; rote Pfeile: Rektumkarzinom mit Einbrüchen in das Mesorektum; die Tumorinvasion reicht von 07.00 - 17.00 Uhr in SSL; die Distanz zwischen Karzinom und Samenbläschen beträgt >2 mm; der CRM ist negativ. Die MRT-Aufnahmen zu den Abb. 1.2 und 1.3 wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn OA Prof. Dr. med. T. Liersch (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) und Herrn OA Dr. med. A. Seif (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie), beide UMG.

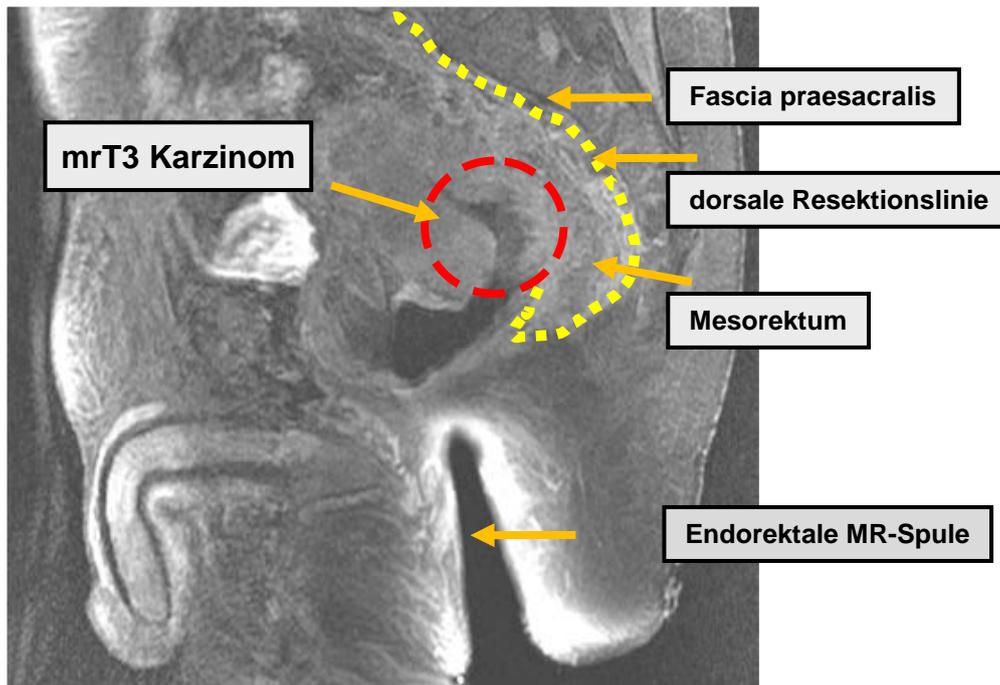


Abbildung 1.4: Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit endorektaler MR-Sonde (Sagittalschnitt) beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom

MRT (mr) des Beckens unter Nutzung einer endorektalen MR-Sonde (MR-Spule). Die gelbe Linie stellt die dorsale Resektionsebene ventral der Fascia praesacralis und dorsal der mesorektalen Hüllfaszie dar. Die rektale MR-Sonde erreicht nicht das zirkulär wachsende, subtotal stenosierende Rektumkarzinom. Vor der präoperativen RCT wurde bei diesem Patienten ein doppelläufiges Descendostoma zur Vermeidung eines TU-bedingten Ileus angelegt. Im weiteren Verlauf erfolgte eine tiefe anteriore Rektumresektion mit TME und eine Seit-zu-End-Descendorektostomie sowie nach Aufhebung des Kolostomas die temporäre Anlage eines Anastomosen-protectiven Ileostomas. (modifiziert nach: Becker und Liersch, 2006, S. 606. Die MRT-Aufnahme wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. U. Fischer und Dr. med. F. Baum, Praxis für moderne Schnittbild-Diagnostik, Göttingen, Deutschland).

#### 1.1.4.4 Mögliche Einschränkungen in der MRT-Diagnostik

Aus chirurgischer Sicht bestehen bei der MRT-Diagnostik folgende Probleme:

1. in der Abgrenzung einer desmoplastischen Gewebereaktion gegenüber dem Ausmaß der tatsächlichen Karzinominfiltration in die Rektumwand und/oder in das Mesorektum (T2 versus T3; T3 versus T4). Die desmoplasmoide Reaktion kann primär als Immunreaktion auf das Karzinomwachstum selbst oder sekundär als Folge einer RCT auftreten;
2. in der Abgrenzung einer submukosalen von einer muskulären Karzinominfiltration in die Rektumwand (T1- vs. T2-Status);
3. in der präoperativen Darstellung einer Karzinominfiltration in die ventralseitige zweiblättrig angelegte Denonvillier-Faszie (Nachbarschicht zur ventralen mesorektalen Hüllfaszie und dorsale Begrenzung zu den inneren Geschlechtsorganen

(siehe Abb. 1.5). Das dorsale Blatt der Denonvillier-Faszie unterhalb der peritonealen Umschlagfalte ist mit der ventralen Mesorektalfaszie verklebt und operativ nahezu untrennbar verschmolzen. Im Fall einer Karzinominfiltration in die Denonvillier-Faszienebene muss zur Festlegung des Resektionsausmaßes zwischen T3- und T4-Karzinomen unterschieden werden können. Von einer präoperativen MRT wird deshalb die genaue Darstellung einer Karzinominfiltration, z. B. in die dorsale Vaginalwand oder in die dorsolaterale Prostata-Organbegrenzung, erwartet;

4. die Darstellung einer Karzinominfiltration oder peritumorösen Begleitentzündung oberhalb der peritonealen Umschlagfalte mit Differenzierung zwischen T2- und T3-Rektumkarzinomen sowie deren Abgrenzung gegenüber T4a-Karzinomen;
5. die Darstellung und bildmorphologische Bewertung einer Karzinominfiltration in den Analkanal, den Sphinkterapparat oder in die Mm. levator ani. Auch hier ist die MRT-basierte Abgrenzung von T3-Karzinomen gegenüber T4-Tumoren zur Festlegung des Resektionsausmaßes entscheidend. Dieses kann von der tiefen anterioren Rektumresektion (TARR) mit koloanaler Handanastomose, einer Hartmann-Situation mit Anlage eines endständigen Kolostomas, der modifiziert extralevatorischen APE (Holm et al. 2007) bis zur Exenteration (APE und Resektion von Nachbarorganen) reichen (Schäfer et al. 2007).

Für MRT-Untersuchungen werden zumeist T2-gewichtete, schnelle Spinechosequenzen (FSE/TSE) verwendet (Schäfer et al. 2007). Je nach Lokalisation des Rektumkarzinoms können starke, T2-gewichtete fast-Spinechosequenzen (TR/TE 9500/120, Schichtdicke 3 mm, Gap 0,4 Mittlungen, FoV 150x150, Matrix 256x166) präaxial in den Enddarm platziert werden (Akasu et al. 2005). Diese Prozedur erfolgt nach i.v. Gabe eines Spasmolytikums und einer rektalen Instillation von 150 ml Glycerin (Schäfer et al. 2007). Mit dieser Untersuchung kann zwischen Tumoren und Karzinomen der Submukosa sowie der Lamina muscularis propria unterschieden werden. Rektumkarzinome zeigen in der T2-FSE eine höhere Signalintensität gegenüber der Lamina muscularis propria und eine niedrigere gegenüber der Submukosa (Schäfer et al. 2007).



## 1.2 Zielsetzung und Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation wurde die Bedeutung der MR-Tomographie des Beckens für die Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Rektums aus chirurgischer Sicht geprüft. Die MRT-Untersuchungen fanden unter klinischen Routinebedingungen in den Zeiträumen von 04/2005 bis 01/2010 (Etablierung und Anwendung der MRT-Diagnostik in der Routine, n=160 Patienten) und von 03/2011 bis 08/2013 (Anwendung des MRT zum Therapiemonitoring einer intensivierten RCT und CTx, n=24 Patienten) statt. Alle Patienten mit Rektumkarzinomen der cUICC-Stadien II bis IV wurden im Rahmen standardisierter, multimodaler Therapieprotokolle behandelt, erhielten eine onkologische Rektumresektion und ggf. postoperative CTx innerhalb klinischer Studien und/oder auf der Basis der gültigen S3-Leitlinie „*Kolorektales Karzinom*“.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- I. Ist die MRT in der Rektumkarzinom-Diagnostik der rES als Standardmethode überlegen?
  - in der Ermittlung des T- und N-Status,
  - in der Festlegung des cUICC-Tumorstadiums,
  - in der Darstellung des CRM und der mesorektalen Faszienverhältnisse.

Die Fragen sollten an der Patientenkohorte A (Kontrolle) geklärt werden. In dieser Patientenkohorte wurden die Rektumkarzinome nach Diagnosestellung primär operiert.

- II. Eignet sich die MRT zum *Staging* bzw. *Re-Staging* vor und nach einer präoperativen (neoadjuvanten RCT) bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der Patientenkohorte B?

In dieser Kohorte erhielten die Patienten aufgrund ihres im unteren und mittleren Rektumdrittel lokalisierten Rektumkarzinoms in den cUICC-Stadien II und III eine neoadjuvante RCT mit 5-FU (Kohorte B1) oder mit 5-FU+Oxaliplatin (Kohorte B2) mit nachfolgender TME.

- III. Eignet sich die MRT zum Therapie-Monitoring bei Patienten mit einem Rektumkarzinom der cUICC-Stadien II bis IV (Patientenkohorte C), die intensiviert mit einer präoperativen RCT (RT+5-FU+Oxaliplatin) sowie CTx (modifiziertes FOLFOX-Regime) behandelt wurden.

- IV. Kann die MRT Informationen zu prognostisch relevanten, kliniko-pathologischen Parametern geben? Welchen Stellenwert kann die MRT in zukünftigen Studien haben, die eine *Wait-and-Watch*-Strategie nach neoadjuvanter RCT und CTx vorsehen?
- V. Wie sind die Ergebnisse in den Kontext der gegenwärtigen Literatur einzuordnen?
- VI. Welche klinische Konsequenz ergibt sich und welche Studienkonzepte unter Nutzung der MRT erscheinen sinnvoll?

## 2. Patienten, Material und Methoden

Das Ziel der vorliegenden monozentrischen Studie war, den Wert der in der klinischen Routine eingesetzten MRT-Diagnostik aus Sicht des onkologisch tätigen Chirurgen zu ermitteln. Wie einleitend beschrieben, wurden anhand von drei konsekutiven Patientenkohorten (A bis C) aus den Zeiträumen von 04/2005 bis 01/2010 (Etablierung und Routineanwendung der MRT, n=160 Patienten, Kohorten A und B) und von 03/2011 bis 08/2013 (MRT-Therapiemonitoring, n=24 Patienten, Kohorte C) die MRT-Befunde (einschließlich ihrer Visualisierung in interdisziplinären Fallkonferenzen) gegenüber den histopathologischen Endergebnissen unter Berücksichtigung multimodaler Therapiemaßnahmen ausgewertet.

### 2.1 Patienten - Kohorten

Insgesamt wurden 184 Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Rektums in das Projekt eingeschlossen. Die Hauptgruppe der Patienten bestand aus 160 Teilnehmern mit 106 Männern (66,3%) und 54 Frauen (33,7%). Bei Diagnosestellung lag das durchschnittliche Alter bei 69,3 Jahren (Median: 62 Jahre; Minimum – Maximum: 42 Jahre - 91 Jahre). Die Gesamtzahl der Patienten setzte sich zusammen aus:

**Patientenkohorte A:** 36 Patienten, die nach dem Staging einer primären, onkologischen Rektumresektion zugeführt wurden; diese Patientenkohorte stellte die Kontrollgruppe dar.

**Patientenkohorte B:** 124 Patienten, die eine 5-FU-basierte, neoadjuvante RCT vor der Rektumresektion erhielten; dabei unterteilte sich diese Kohorte in die Subgruppen B1 und B2; Patienten der Subgruppe B1 erhielten eine RCT mit 5-FU, Patienten der Subkohorte B2 eine RCT mit 5-FU+Oxaliplatin.

**Patientenkohorte C:** 24 Patienten, bei denen eine intensiviert präoperative, 5-FU-basierte RCT+Oxaliplatin gefolgt von 3 Zyklen modifizierter FOLFOX-CTx durchgeführt wurde. In dieser Patientenkohorte wurde der Stellenwert der MRT im Therapiemonitoring ermittelt.

### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

- In das vorliegende Projekt wurden Patienten mit einem per Tumorbiopsie histopathologisch gesicherten Adenokarzinom des Rektums eingeschlossen.
- Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich die Patienten in den cUICC-Stadien II bis IV; jeder Fall war als potentiell kurativ resektabel gewertet worden.
- Alle Patienten willigten schriftlich in die notwendigen *Staging*-Untersuchungen (z. B. Rektoskopie, rES, MRT, CT), Laborkontrollen und therapeutischen Maßnahmen ein.
- Alle Patienten mussten nach den jeweils gültigen Qualitätsstandards des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UMG mindestens ein prätherapeutisches MRT erhalten haben.
- Alle Patienten wurden im Rahmen multimodaler Therapieregime behandelt, größtenteils in klinischen Studien. Für Studienpatienten galten die studien-spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien. Patienten, die analog klinischer Studien behandelt wurden, willigten ebenfalls schriftlich in die Behandlungsmaßnahmen ein, die zuvor im multidisziplinären Tumorboard für Gastrointestinale Karzinome des Göttinger Comprehensive Cancer Centers (G-CCC; Direktor: Prof. Dr. med. L. Trümper) der UMG empfohlen worden waren.
- Alle Patienten hatten einen Performancestatus von ECOG  $\leq 2$ .
- Alle Patienten waren einwilligungsfähig und standen nicht unter rechtlicher Vormundschaft.
- Sämtliche diagnostischen Massnahmen und Therapien erfolgten nach dem jeweils bestmöglichen Standard bzw. unter Studien-spezifisch erweiterten Prozeduren.
- Alle Patienten hatten sich zur Datenerfassung und Datenauswertung bereit erklärt, entweder im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 179 (KFO-179; "*Biological basis of individual tumor response in patients with rectal Cancer*"; [www.kfo179.de](http://www.kfo179.de)) und/oder innerhalb der Studien-spezifischen Aufklärungs-/Einwilligungsunterlagen.
- Die multimodale Therapie erfolgte nach Klinikstandard in zertifizierten Einrichtungen der UMG in standardisierten Therapieprotokollen unter Dokumentation.
- Patienten mit einem Herzschrittmacher wurden von der MRT ausgeschlossen.
- Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt unter Panikattacken oder Klaustrophobie litten, wurden ebenfalls aus dem Studienprojekt ausgeschlossen.

## 2.2 Staging mit rES und MRT beim Rektumkarzinom

Die während des Promotionsprojekts durchgeführten *Staging*-Prozeduren werden im Folgenden dargestellt.

### 2.2.1 Rektale Endosonographie

Die rES-Untersuchungen wurden von erfahrenen Chirurgen (Fachärzte oder Facharztstatus) durchgeführt und oberärztlich supervidiert. Die Untersuchungen fanden in der Sonographieeinheit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG statt. Vor der rES waren bereits eine starre Rektoskopie mit Tumor- und Mukosabiopsien zum Nachweis des Rektumkarzinoms sowie die intramurale Positionierung von 3 mm Goldclips zur Tumormarkierung für eine präzisere Planung der Strahlenfelder durchgeführt worden (Vorwerk et al. 2009). Die rES erfolgten unter Einhaltung der beschriebenen Karenzzeit zur Vermeidung einer falsch positiven Aussage zum Lk-Status (infolge einer reaktiven Lymphadenopathie nach Tumor-Biopsie).

Die gesamte rES-Untersuchung dauerte im Durchschnitt 30 min. Die Patienten wurden in Steinschnittposition auf einem speziellen Untersuchungstisch gelagert. Die rES erfolgten mit einem starren, radiären Endosonoskop mit 7,5 MHz und 20 MHz Rotorschallköpfen.

Folgende Parameter wurden dokumentiert:

- der Abstand zwischen dem oralen und aboralen Tumorrand zur Anokutanlinie (Längsausdehnung); die endoluminale Passierbarkeit;
- die Ausdehnung des Tumors in SSL angegeben im Uhrzeigersinn und –position;
- der Bezug zum umgebenden mesorektalen Weichgewebekompartiment;
- die Tumordinfiltrationstiefe in den rektalen Wandschichten und in dem umgebenden Gewebe (Einbruch in das mesorektale Weichgewebe oder Durchbruch der mesorektalen Hüllfaszie);
- die Beteiligung von Nachbarorganen (z. B. Prostata, Harnblasenwand oder vaginale Hinterwand)

Durchbruch des Karzinoms durch die Rektumwand, so wurde die Länge der Tumorausläufer per Bild dokumentiert und ausgemessen (mm). Ebenso wurde der Nachweis von Aszites ventralseitig auf Höhe der peritonealen Umschlagsfalte im Spatium vesicorectale dokumentiert. Darüber hinausgehend wurde in Einzelfällen eine Aszitespunktion durchgeführt, um den zytologischen Nachweis von Karzinomzellen (per Zytospin-

Präparat) in der freien Bauchhöhle führen zu können. Beim Nachweis von vergrößerten mesorektalen Lymphknoten wurde deren Anzahl, ihre Lage zum Tumor, die sonographische Echotextur und metrische Größe dokumentiert. In Einzelfällen wurden pathologisch vergrößerte, mesorektale Lymphknoten mittels Endosono-Kappentechnik punktiert, um einen zytologischen Nachweis einer Karzinominfiltration führen zu können.

### **2.2.1.1 uT- und uN- Status in der rES - Klassifikation**

Die Ermittlungen des uT- und des uN-Status erfolgten analog der TNM-Klassifikation:

- uT1: der Tumor war als eine allein auf die Mukosa beschränkte lokale Gewebeverdichtung darstellbar;
- uT2: der Tumor beschränkte sich auf die Submukosa und Rektumwand;
- uT3: es zeigten sich infiltrative Tumorausläufer in das mesorektale Weichgewebe, zumindest wurde die Lamina muscularis propria der Rektumwand durchbrochen; definitionsgemäß wurde ein Tumoreinbruch bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen in den Sphinkterapparat noch als uT3-Status gewertet;
- uT4: das Malignomgeschehen infiltrierte ventralseitig in die peritoneale Umschlagsfalte, d. h. es hatte Kontakt mit der mesorektalen Hüllfaszie oder durchbrach diese; ventralseitig lagen z. B. eine Tumordinfiltration in die Prostata oder vaginale Hinterwand vor; lateralseitig ein Tumoreinbruch in die Beckenwand, dorsalseitig in die ossären Strukturen; ein Karzinomkontakt mit dem muskulären Beckenboden (Musculus levator ani) wurde definitionsgemäß als uT4-Status gewertet.

Lymphknoten mit einer Größe von  $\geq 5$  mm in der rES wurden als *Metastasen*-suspekt eingeschätzt. Je nach Anzahl und Lokalisation zum Primärkarzinom wurde der Lk-Status analog der TNM-/UICC-Klassifikation dokumentiert, aber *NICHT* in einen N0-, N1- und N2-Status eingestuft. Zur vergleichenden Bewertung mit der MRT wurde der Lk-Metastasierungsstatus zwischen Lk-negativ und Lk-positiv unterschieden.

### 2.2.2 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die MRT einschließlich der Vorbereitungsmaßnahmen (z. B. Legen eines intravenösen Zugangs per Braunüle (Größe 20 Gauge, Firma B. Braun, Melsungen, Deutschland) nahm im Durchschnitt 45 min in Anspruch. Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UMG mit dem MRT-Gerät „SIEMENS MAGNETOM Sonata syngo MR A30“, 1.5 Tesla (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die bildgebende Untersuchung dauerte 25 min und erfolgte durch ein sehr erfahrenes radiologisches Personal-/Ärzteteam nach standardisierten Abläufen. Die Befundung wurde durch zwei Ärzte unter oberärztlicher Supervision und unabhängiger Kontrolle (durch Herrn OA Prof. Dr. med. Chr. Engelke; Herrn OA Dr. med. A. Seif) nach internen Auswertestandards durchgeführt.

Um eine bessere MRT-Beurteilung der Wandschichten des Enddarmes zu gewährleisten, wurde bei den ersten 20 Patienten des Gesamtkollektivs das Rektum vor der MRT retrograd über einen transanal eingelegten, geblockten Harnblasenkatheter mit >300 ml Wasser gefüllt (Prozedur wurde ab Patient 21 geändert, siehe S. 22). Zur Vermeidung von Bild-Artefakten infolge einer erhöhten Darmmotilität wurde den Patienten während der Untersuchung zu zwei definierten Zeitpunkten Buscopan (Dosierung 2 ml pro 10 kg Körpergewicht (KG)) intravenös verabreicht. Als iv. Kontrastmittel wurden in Einzelfällen Dotarem (0,1 mmol/kg, Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) oder Gadolinium (2 ml/10 kg KG, Bayer GmbH, Leverkusen, Deutschland) verwendet.

Die Ausrichtung des MR-Scanners erfolgte in Rückenlage. Die Arme und Hände der Patienten waren seitlich an ihren Körper angelegt. Den Patienten wurde per Kopfhörer Musik vorgespielt, um während der technischen Untersuchung möglicherweise auftretende klaustrophobische Ängste zu reduzieren. Die Untersuchung wurde in drei Phasen (neun Messungen) eingeteilt:

- die Orientierungsphase, bestehend aus drei Messungen;
- die Phase ohne i.v. Kontrastmittel, bestehend aus vier Messungen;
- die Phase mit i.v. Kontrastmittel, bestehend aus zwei Messungen.

Die MRT begann in der Orientierungsphase im sogenannten *localizer modus*, in dem durch drei Übersichtsbilder in coronarer, sagittaler und axialer Schnittbildebene das

Tumorgeschehen eingegrenzt wurde. In den nachfolgenden vier Messungen ohne Kontrastmittel in sagittaler und axialer Ebene wurden das Rektumkarzinom und seine Abgrenzung zu anatomischen Nachbarstrukturen genauer dargestellt. Abschließend erfolgten zwei Messungen mit i.v. Kontrastierung in sagittaler und transversaler Ebene, um eine möglichst differenzierte Beurteilung des Malignomausmaßes zu erlauben. Die Endauswertung und Befundung der MRT wurden von einem in der MR-Diagnostik erfahrenen Radiologen verblindet vorgenommen. Dieser hatte keine Informationen über die bisher ermittelten uT- und uN-Status oder weitere klinikopathologischen Parameter.

Das MRT-Standard-Protokoll für das 1.5 T MRT-System (Symphony Tim, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) umfasste im Detail:

- die i.v. Gabe des Spasmolytikums Buscopan® (10 - 20 ml) und die rektale Applikation von 50 ml Sonographie-Gel vor jeder MRT Untersuchung;
- Turbo-Spin-Echo T2-gewichtete Technik sowie DWI unter Nutzung einer pelvinen Oberflächenspule und eines kleinen FoVs. Zur pelvinen Lokalisation wurden coronare, sagittale und transversale turbo (sehr schnelle) Spin-Echo Sequenzen mit 40 cm FoV, 8 mm Schnittbildscheiben in 4 mm Abstand, eine Echozeit (TE) von 85 msec, eine Wiederholungszeit (TR) zwischen > 2500 msec und < 5000 msec durchgeführt;
- die Standarduntersuchungssequenzen beinhalteten hochauflösende axiale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echos (69 msec TE, 4120 msec TR, 256 x 256 Matrix, 20 cm FOV, 4 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheiben-Abstand);
- hoch-auflösende sagittal T2-gewichtete Turbo-Spin-Echos (107 msec TE, 4760 msec TR, 256 x 256 Matrix, 23 cm FoV, 3 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheiben-Abstand);
- und coronar abgestufte T2-gewichtete Turbo-Spin-Echos (100 msec TE, 3000 msec TR, 256 x 256 Matrix, 25 cm FoV, 3.6 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheiben-Abstand);
- zur besseren Visualisierung des Rektumtumors wurden zusätzlich axial abgestufte T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Untersuchungen (69 msec TE, 4000 msec TR, 256 x 256 Matrix, 22 cm FoV, 3.5 mm Schichtdicke, 10% Schnittbildscheiben-Abstand) durchgeführt;

- auf eine grundsätzliche i.v. Kontrastmittelgabe wurde verzichtet, da Voruntersuchungen keinen zusätzlichen positiven Effekt auf die Qualität der Bildgebung gezeigt hatten.

### **2.2.2.1 MRT-morphologischer T- und N-Status - Klassifikation**

Die klinische MRT-Beurteilung (mr) erfolgte analog den Kriterien des TNM-/UICC-Systems. Die Dokumentation einer Karzinominfiltration in die Rektumwand (mrT-Status) wurde wie nachfolgend vorgenommen:

- mrT1: die Tunica muscularis erschien *NICHT* von Karzinomzellen infiltriert;
- mrT2: das Rektumkarzinom infiltrierte die Tunica muscularis;
- mrT3: die karzinomatöse Infiltration reichte über die Lamina muscularis propria hinausgehend in das mesorektale Weichgewebe bzw. durchbrach die mesorektale Hüllfaszie;
- mrT4: es lag bereits eine Karzinominfiltration in Nachbarorganen vor.

Lymphknoten mit einer Größe von  $\geq 5$  mm in der MRT wurden - wie auch in der rES - als Metastasen-suspekt eingeschätzt. Je nach Anzahl und Lokalisation zum Primärkarzinom wurde der Lk-Status analog der TNM-/UICC-Klassifikation in einen N0-, N1- und N2-Status eingestuft. Zur vergleichenden Bewertung mit der rES wurde anschließend vereinfacht zwischen einem N-*negativ*- und N-*positiv*-Metastasierungsstatus unterschieden.

Die per MRT erhobenen mrT- und mrN- Status wurden analog der TNM-/UICC-Tumorstadien-Klassifikation zusammengefasst und vereinfacht als mrUICC-Stadien für den weiteren Vergleich mit anderen bildgebenden Diagnoseverfahren genutzt.

## **2.3 Therapiestrategien beim Rektumkarzinom**

Alle 184 Patienten dieses Dissertationsprojekts wurden aufgrund ihres fortgeschrittenen Rektumkarzinoms einem onkologischen OP-Verfahren zugeführt. Sämtliche Resektionen erfolgten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG. In allen Fällen wurden qualitätsgesicherte Rektumresektionen mit histopathologisch bestätigter kompletter Entfernung des Karzinoms und infiltrierter Nachbarstrukturen angestrebt (Nagtegaal et al. 2002b). Es sollte stets ein R0-Residualstatus erreicht werden, der gemäß der chirurgischen Alltagssprache im Weiteren auch als „R0-Resektion“ bezeichnet wird. Bei Karzinomen mit einem cUICC-Stadium II oder III im mittleren und unteren Rektumdrittel war eine TME indiziert (Heald et al. 1982,

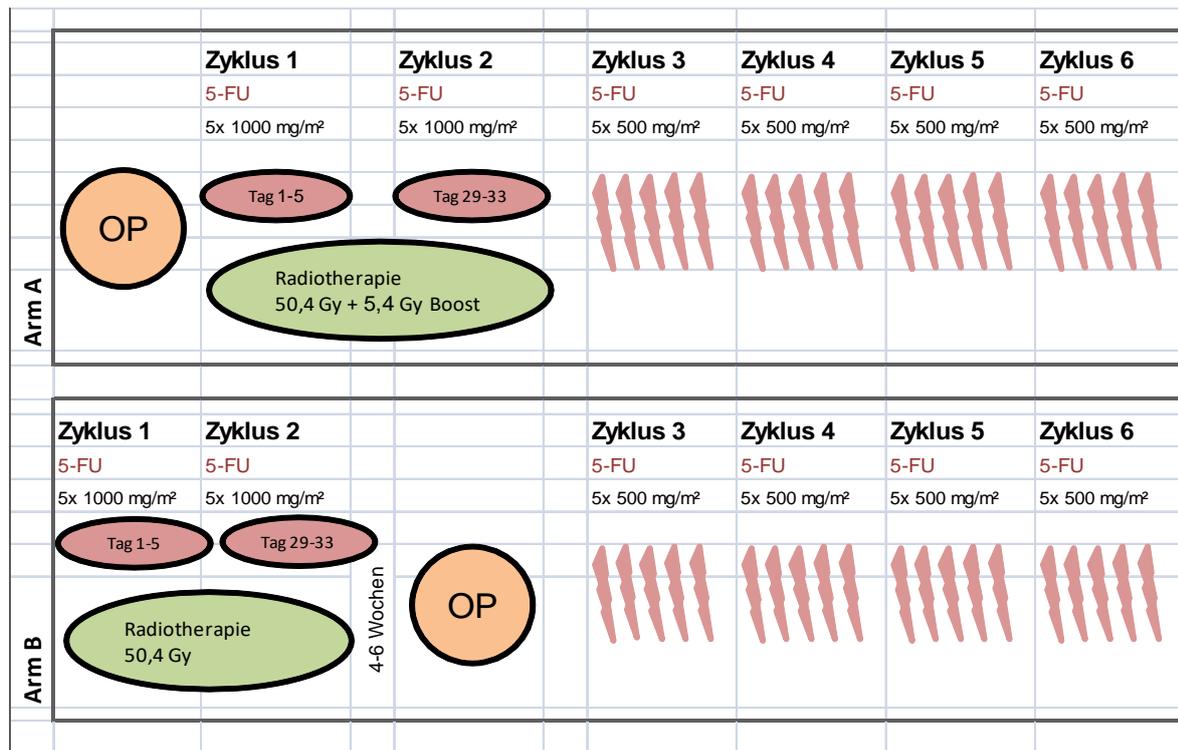
Heald und Ryall 1986, Pox et al. 2013). Ob letztlich bei einer Tumorlokalisation im oberen Rektumdrittel eine PME oder eine TME durchgeführt wurde, hing vom Randomisationsergebnis in der GAST-05-Studie ab.

### **2.3.1 Operative Behandlung – Patientenkohorte A (Kontrolle)**

In der Patientenkohorte A wurden 36 Patienten mit einem Adenokarzinom der cUICC-Stadien II und III des oberen Rektumdrittels in der GAST-05-Phase-IIb-Multizenter-Studie (Studiennummer: ISRCTN35198481, DFG-gefördert (Liersch et al. 2009b) entweder primär mit einer PME oder TME behandelt. Es erfolgte bei 13 Studienteilnehmern eine ARR mit PME und bei 23 Patienten eine TARR mit TME.

### **2.3.2 Präoperative RCT und OP – Patientenkohorten B und C**

In der Patientenkohorte B1 hatten 64 der 124 Patienten (52%) eine neoadjuvante RCT nach dem Therapiearm B der CAO/ARO/AIO-94 Studie (Fördernummer der Dt. Krebshilfe: 70-587, Sauer et al. 2004) bzw. im Rahmen der TransValid-KFO179/GRCSG-A-Validierungsstudie (Studiennummer: NCT/DRKS 00003659, DFG-gefördert) erhalten (siehe Abb. 2.1 und Tab. 3.1). Die anschließend durchgeführten OP-Verfahren umfassten 50x eine TARR mit TME und 14x eine APE mit TME.

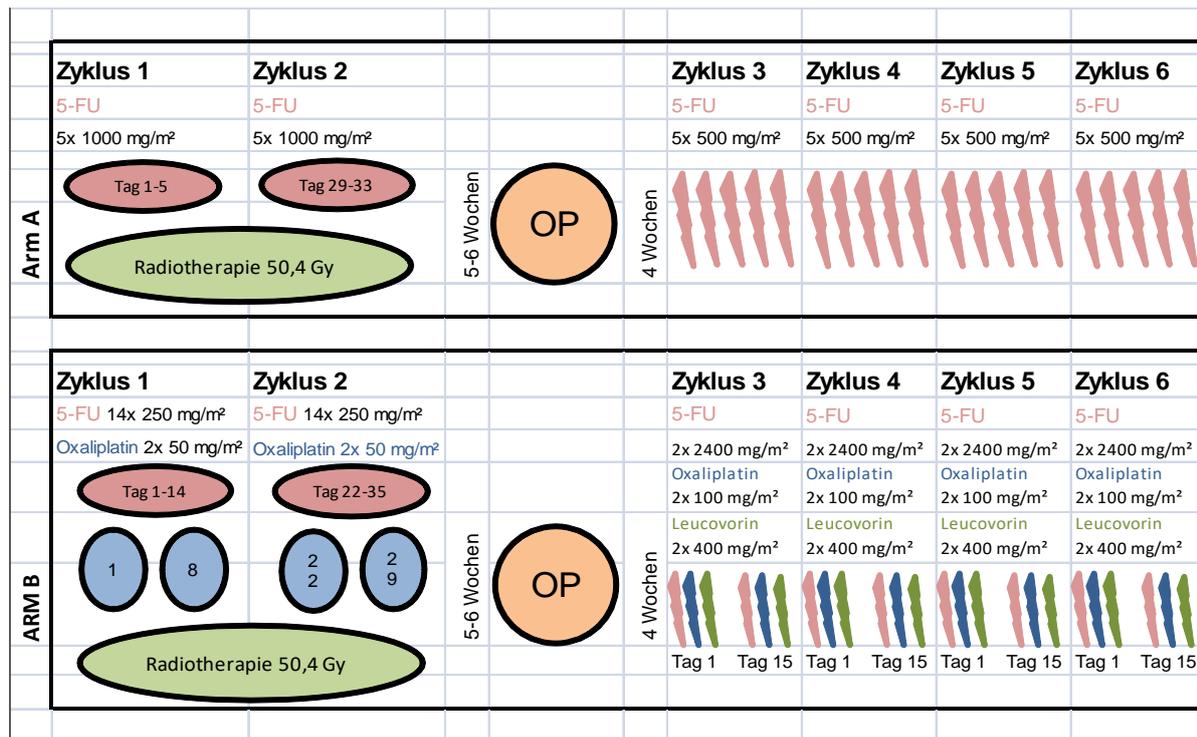


<b>Arm A</b> (Standard)	<b>TME- OP</b> gefolgt (nach 4 - 6 Wochen) von <b>2 Zyklen 5-FU</b> (je 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF, 120 min. i.v., Tag 1-5 und Tag 29-34) + RT (50,4 Gy in 28 Fraktionen, Einzeldosis 1.8 Gy pro Tag; Tag 1-5; über 6 Wochen; und 5,4 Gy Tumor-Boost) gefolgt (nach 4 Wochen) von <b>4 Zyklen 5-FU</b> (je 500 mg/m <sup>2</sup> KOF, i.v. Bolus, Tag 1-5; alle 4 Wochen)
<b>Arm B</b> (experimentell)	<b>2 Zyklen 5-FU</b> (je 1000 mg/m <sup>2</sup> KOF, 120 min. i.v.; Tag 1-5 und Tag 29-34) + RT (50,4 Gy in 28 Fraktionen, Einzeldosis 1.8 Gy pro Tag; Tag 1-5; über 5,5 Wochen) gefolgt (nach 5 – 6 Wochen) von <b>TME- OP</b> gefolgt (nach 4 Wochen) von <b>4 Zyklen 5-FU</b> (je 500 mg/m <sup>2</sup> KOF, Bolus, Tag 1-5; alle 4 Wochen)

Abbildung 2.1: Multimodale Therapie in der CAO/ARO/AIO-94-Studie

Eigene Darstellung nach Sauer et al. 2004; der Kontrollarm (Arm A) bestand aus einer postoperativen RCT mit 2 Zyklen 5-FU, gefolgt von weiteren 4 Zyklen 5-FU-CTx. Die neoadjuvante RCT (Arm B) verzichtete auf den 5,4 Gy-Tumor-Boost. Die RCT wurde mit 50,4 Gy in 28 Einzeldosen unter 5-FU-Gabe (1000 mg/m<sup>2</sup> jeweils an Tag 1-5 und Tag 29-33) durchgeführt. Die adjuvante CTx bestand aus 4 Zyklen 5-FU über je 5 Tage; eine Wiederholung des CTx-Zyklus erfolgte am Tag 29 (Sauer et al. 2012). Der Arm B war identisch mit der Behandlung in der TransValid-KFO179/GRCSG-A-Studie.

In der Kohorte B2 erhielten 60 (48%) der 124 Teilnehmer eine RCT mit 5-FU + Oxaliplatin. Die Therapie erfolgte nach Arm B der CAO/ARO/ AIO-04-Studie (ClinicalTrials.gov, Stud.-Nr.: NCT00349076 o. NCT/DRKS 00003645) der GRCSG. Die Operationen waren 48x eine TARR, 11x eine APE und 1x eine Hartmann-OP mit TME.

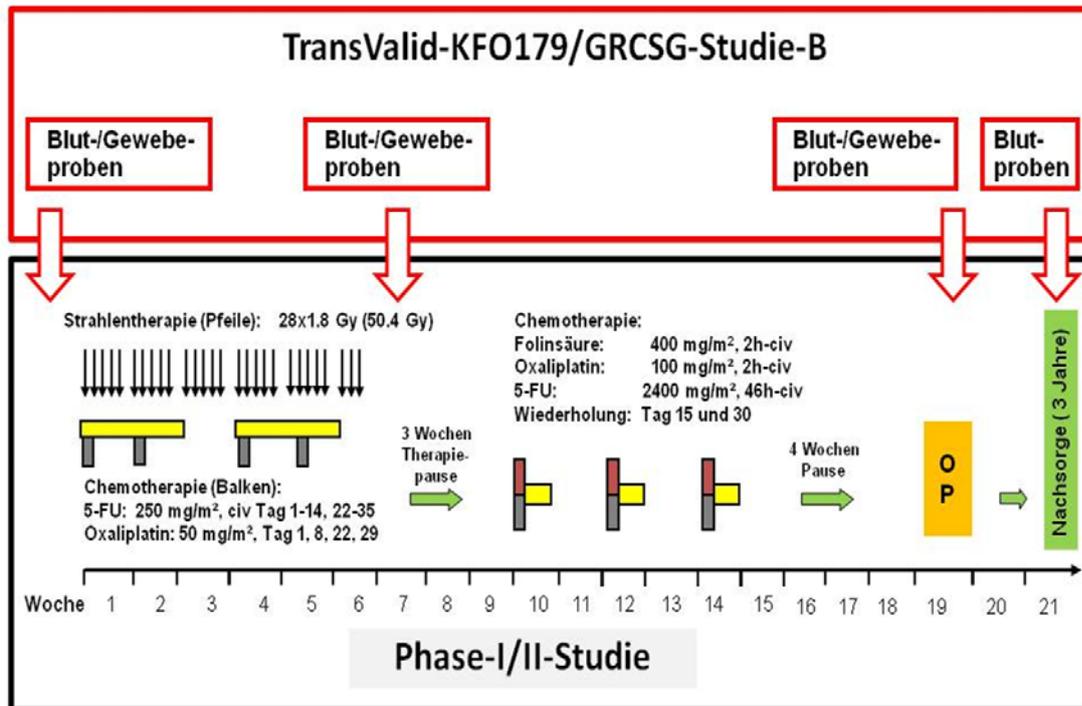


<b>Arm A</b> (Standard)	<p><b>2 Zyklen 5-FU</b> (je 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF, 120 min. i.v.; Tag 1-5 und Tag 29-34)  <b>+ RT</b> (50,4 Gy in 28 Fraktionen, Einzeldosis 1.8 Gy pro Tag; Tag 1-5)  <i>gefolgt (nach 5 – 6 Wochen) von</i>  <b>TME- OP</b>  <i>gefolgt (nach 4 Wochen) von</i>  <b>4 Zyklen 5-FU</b> (je 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, Bolus, Tag 1-5; Wiederholung alle 4 Wochen)</p>
<b>Arm B</b> (experimentell)	<p><b>2 Zyklen 5-FU</b> (je 14x 250 mg/m<sup>2</sup> KOF, 120 min., i.v., Tag 1-14 und Tag 22-35) <b>+ 4 Zyklen Oxaliplatin</b> (50 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v.; Tag 1, Tag 8, Tag 22, Tag 29)  <b>+ RT</b> (50,4 Gy in 28 Fraktionen, Einzeldosis 1.8 Gy pro Tag; Tag 1-5)  <i>gefolgt (nach 5 – 6 Wochen) von</i>  <b>TME- OP</b>  <i>gefolgt (nach 4 Wochen) von</i>  <b>4 Zyklen 5-FU</b> (je 2400 mg/m<sup>2</sup> KOF, 46h i.v., Tag 1-2 und Tag 15-16) <b>+ Oxaliplatin</b> (je 100 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v., Tag 1 und Tag 15) <b>+ Folinsäure</b> (je 400 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v., Tag 1 und Tag 15)</p>

Abbildung 2.2: Multimodale Therapie in der CAO/ARO/AIO-04-Studie

Eigene Darstellung nach Rödel et al. 2012; die neoadjuvante RCT des Kontrollarms (Arm A) entsprach dem ehemaligen experimentellen Arm B der CAO/AIO/ARO-94 Studie (siehe Abb. 2.1). Die RCT wurde mit 50,4 Gy in 28 Einzeldosen unter 5-FU-Gabe (1000 mg/m<sup>2</sup> jeweils an Tag 1-5 und Tag 29-33) durchgeführt. Die adjuvante CTx bestand aus 4 Zyklen 5-FU über je 5 Tage; eine Wiederholung des CTx-Zyklus erfolgte am Tag 29. Der Arm B umfasste eine RCT mit 5-FU und vier Einzelgaben Oxaliplatin sowie eine aus vier Zyklen (8 Einzelgaben) bestehende adjuvante FOLFOX-CTx mit 5-FU (46 h i.v. Tag 1-2; 46 h i.v. Tag 15-16), Oxaliplatin und Folinsäure (2 h, i.v.; Tag 1 und Tag 15). Die Zyklen wiederholten sich alle 4 Wochen.

In der Kohorte C erhielten 24 Patienten eine präoperative RT mit 5-FU und Oxaliplatin sowie 3 Zyklen modifizierter (m) FOLFOX-CTx nach der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Phase-I/-II-Studie (WHO-UTN-U1111-1132-0235; DRKS 00004186; EU-DRACT 2011-004228-37) (siehe Abb. 2.3). Anschließend erfolgten als OP-Verfahren 11x eine TARR und 13x eine APE mit TME.



<b>Therapiearm (experimentell)</b>	<p><b>2 Zyklen 5-FU</b> (je 14x 250 mg/m<sup>2</sup> KOF, 120 min., i.v., Tag 1-14 und Tag 22-35) + <b>4 Zyklen Oxaliplatin</b> (50 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v.; Tag 1, Tag 8, Tag 22, Tag 29)</p> <p>+ <b>RT</b> (50,4 Gy in 28 Fraktionen, Einzeldosis 1.8 Gy pro Tag; Tag 1-5) gefolgt (nach 3 Wochen) von</p> <p><b>3 Zyklen (Einzelgaben) 5-FU</b> (je 2400 mg/m<sup>2</sup> KOF, 46h i.v., Tag 1, Tag 15 und Tag 30) + <b>Oxaliplatin</b> (je 100 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v., Tag 1, Tag 15 und Tag 30) + <b>Folinsäure</b> (je 400 mg/m<sup>2</sup> KOF, 2h, i.v., Tag 1, Tag 15 und Tag 30)</p> <p>gefolgt (nach 4 Wochen) von</p> <p><b>TME- OP</b></p>
------------------------------------	---

Abbildung 2.3: Therapie in der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Studie  
 Eine postoperative CTx war nicht vorgesehen; sie erfolgte ggf. als Einzelfallentscheidung.

### 2.3.3 Allgemeine chirurgische Vorgehensweise

Die onkologischen Operationen umfassten, wie in spezialisierten Zentren üblich, folgende Verfahren (Liersch et al. 2007a, Liersch et al. 2007b, Becker et al. 2012):

- die kontinenzerhaltende, anteriore Rektumresektion (ARR) mit partieller mesorektaler Exzision (PME) bei Rektumkarzinomen, die >12 cm oralwärts der Anokutanlinie lokalisiert waren;
- die kontinenzerhaltende, tiefe anteriore Rektumresektion (TARR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME) bei Rektumkarzinomen, die >1 cm oberhalb des Schließmuskeloberrandes bis zu 12 cm ab Anokutanlinie diagnostiziert worden waren;
- die Kontinenz-erhaltende, (ultra-) tiefe anteriore Rektumresektion ((ut)TARR)) unter Teilresektion des Schließmuskelapparates und mit Anlage einer koloanalen Anastomose (Cavaliere et al. 1995) bei Rektumkarzinomen, die entweder <1 cm oberhalb des Schließmuskeloberrandes lagen oder diesen infiltrierten;
- die kontinenzunterbrechende Operation nach Hartmann mit TME unter Erhalt des Schließmuskelapparates und mit Anlage eines endständigen Kolostomas. Dieses OP-Verfahren ermöglichte bei entsprechendem Schließmuskel-Funktionstraining eine spätere, die Kontinenz wiederherstellende Descendorektostomie. Bei persistierender Sphinkterinsuffizienz verblieb das endständige Kolostoma und von einer chirurgischen Kontinenz-Wiederherstellung wurde abgesehen (Perry und Connaughton 2007, Pox et al. 2013);
- die abdominoperineale Rektumexstirpation (APE) mit TME bei Karzinomen, die im unteren Rektumdrittel lokalisiert waren und großflächig den Sphinkter infiltrierten (Smith et al. 1988, Heald et al. 1997). Die APE umfasste die Resektion des Schließmuskelapparates mit partieller oder kompletter Resektion der Levator-muskulatur und des Beckenbodens sowie ggf. ossärer Nachbarstrukturen (z. B. Steißbeinresektion) (Holm et al. 2007, West et al. 2008, Nagtegaal et al. 2005).

Alle transabdominellen OP-Verfahren, unabhängig davon, ob laparoskopisch, laparoskopisch assistiert oder konventionell offen per medianer Laparotomie durchgeführt, waren radikale Resektionsverfahren. Diese erfolgten als *en bloc*-Dissektion des tumortragenden Kolon-/Rektumabschnittes mitsamt des Lymphabstromgebietes (Martling et al. 2002, Naagtegal et al. 2005, Schmiegel et al. 2008).

Die jeweilige Rektumresektion umfasste folgende Schritte (Liersch et al. 2005):

- die Ligatur und Absetzung der zentralen Gefäßversorgung; nach hoher Absetzung der V. mesenterica inferior 2-3 cm unterhalb des Pankreasunterrandes wurde die A. mesenterica inferior distal des Abganges der A. colica sinistra durchtrennt. Diese sogenannte *low tie*-Absetzung wurde stets favorisiert, da Metaanalysen an 8.666 Patienten keinen Überlebensvorteil für eine *high tie*-Absetzung unter Mitnahme der A. colica sinistra (Cirocchi et al. 2012, Pox et al. 2013, Bonnet et al. 2012) gezeigt hatten.
- eine *en-bloc*-Resektion des Lymphabflußgebietes sowie von tumoradhärenten/-infiltrierten Organen (sogenannte *multiviszerale* Resektion); diese erfolgte mög-

lichst ohne manuelle Berührung des Rektumkarzinoms (*no-touch*-Technik), um eine mechanische, örtliche Tumorzell dissemination zu vermeiden;

- die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes zwischen dem Rektumkarzinom und den oralen, aboralen, lateralen und zirkumferentiellen Resektionsebenen. Dabei wurde ein intramuraler Sicherheitsabstand von >3 cm eingehalten. Nur in Einzelfällen und nach erfolgter präoperativer RCT wurde bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen ein Sicherheitsabstand von >1 cm akzeptiert, sofern der Schnellschnitt der Absetzungsebene keinerlei Hinweis auf eine Karzinombeteiligung ergeben hatte.

## 2.4. Qualitätbeurteilung des Rektumresektats

### 2.4.1 Makroskopische Resektat-Beurteilung durch Chirurgen

Wie bereits erwähnt, erfolgten die OP-Verfahren unter Einhaltung qualitätssichernder Massnahmen. Diese umfassten eine perioperative Überprüfung der TME-/PME-Qualität unmittelbar nach der Bergung des Resektates aus dem Situs durch ein vom Operateur unabhängiges Ärzteteam. Direkt im OP-Saal wurde während des tumorchirurgischen Eingriffs die am Präparat abgesetzte A. mesenterica inferior (*ex vivo*) kanüliert und das mesorektale Weichgewebekompartiment mit 20 ml verdünnter Methylblaulösung aufgefüllt. Anschließend wurde die Farbstoffdarstellung der mesorektalen Hüllfaszie in allen Ebenen photographiert. Ein sichtbarer Farbaustritt durch die Hüllfaszie wurde klassifiziert und dokumentiert. Je nach Ausmaß des Farbstoffaustritts wurde folgende Bewertung vorgenommen:

- a. *Klasse-1*: kein Farbstoffaustritt aus der Hüllfaszie; komplette TME;
- b. *Klasse-2*: punktförmiger Farbaustritt; makroskopisch ist kein eindeutiger Einriss der Hüllfaszie und des darunter liegenden mesorektalen Weichgewebes zu erkennen (entspricht einer moderaten bis nahezu kompletten TME);
- c. *Klasse-3*: flächenhafter Farbaustritt; dieser Befund entspricht auch ohne makroskopischen Nachweis einer tiefen Verletzung der Hüllfaszie bzw. des darunter liegenden mesorektalen Weichgewebes (der Befund entspricht einer unvollständigen oder unzureichenden TME).

Unabhängig von der Anfärbung des Mesorektums und des Farbaustritts durch die Hüllfaszie wurde die chirurgische TME-Qualität beurteilt (Liersch et al. 2009b):

- komplette Mesorektumexzision: das Mesorektum war intakt, mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten, lipomähnlichen Mesorektumoberfläche (intakte Hüllfaszie), kein Defekt war >5 mm; bei der queren Lamellierung des Resektates Darmlängsachse) zeigte sich ein glatter zirkumferentieller Resektionsrand (CRM);

- moderate Mesorektumexzision: das Mesorektum zeigte eine unregelmäßige Oberfläche; an keiner Stelle war die Lamina muscularis propria sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur); bei querer Lamellierung bestand eine mäßiggradige Unregelmäßigkeit am CRM;
- inkomplette Mesorektumexzision: es lagen nur geringe Mengen an Mesorektum vor; an der Oberfläche waren Defekte bis zur Muscularis propria nachweisbar; bei querer Lamellierung zeigte sich ein sehr unregelmäßiger CRM.

### **2.4.2 Resektat-Beurteilung durch Pathologen**

Im Anschluss an die perioperative Beurteilung wurde das Rektumresektat nach Faden-Markierungen in allen Resektionsebenen an das zuständige ärztliche Befundungsteam des Instituts für Pathologie an der UMG (Direktoren: Prof. Dr. med. H.-J. Radzun, Prof. Dr. med. P. Ströbel) weitergeleitet. In der Präparate-Aufnahme-stelle wurde das Ausmaß der Mesorektumentfernung dokumentiert, makroskopisch die TME- bzw. PME-Resektatoberfläche beurteilt, photodokumentiert und anschließend das Rektumresektat für die weiteren histopathologischen Begutachtungen aufgearbeitet. Im Fall einer PME wurde auf das Vorhandensein eines prognostisch ungünstigen *Conings* (d. h. auf ein kegelförmiges, inkomplettes PME-Präparat ohne Einhaltung eines distalen Sicherheitsabstandes von 5 cm) geachtet. Bei einer erweiterten (extralevatorischen) APE wurden die resezierten Anteile der Beckenbodenmuskulatur (M. levator ani) ebenso dokumentiert, wie die Komplettheit des entfernten Sphinkterapparates und der Nachbarorgane (z. B. von Prostata, Samenblasen, Harnblasenwand oder der vaginalen Hinterwand).

#### **2.4.2.1 Rektumresektat-Aufarbeitung und Befunderhebung**

Die Resektataufarbeitung umfasste (Liersch et al. 2006c, Liersch et al. 2007):

- 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);
- das Vermessen der Präparatlänge; Angabe der longitudinalen und transversalen Tumorausdehnung; Beschreibung der Wuchsformen: polypoid-gestielt, -tailliert oder -sessil; plattenartig, ulzerös, szirrhös (Hermanek 1999a, Hermanek et al. 2003);
- die Dokumentation der Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte; Dokumentation assoziierter Läsionen (z. B. Polypen);

- die Eröffnung des Präparates oberhalb und unterhalb des Tumors, so dass das tumortragende Darmsegment und der Tumor nicht durchtrennt wurden;
- das Einbringen einer von endoluminal stabilisierenden Tamponade in die Tumorregion mitsamt den angrenzenden distalen und proximalen Darmabschnitten;
- ein zugfreies Aufspannen des Resektats und die Formalinfixierung über 48-72 h;
- die Anfärbung der Mesorektumoberfläche nach Fixation und Beurteilung;
- 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 1999b, Hermanek et al. 2003, Liersch et al. 2006c, Hermanek et al. 2015).

Sämtliche Resektataufarbeitungen und 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 folgende Angaben zur Tumorklassifikation nach dem TNM-/UICC-System (Schmiegel et al. 2008):

- Lokalisation des Tumors im Enddarm;
- Tumortyp nach WHO-Klassifikation;
- Ausmessen der Tumordinvasionstiefe (pT-Status);
- Festlegung des regionären Lymphknotenstatus (pN-Status), wobei >12 Lk im Resektat untersucht sein mussten (empfohlen waren  $\geq 12$  bis 17 untersuchte Lk im Rektumresektat) (Hida et al. 1997, Gehoff et al. 2012, Scheel et al. 2015);
- Anzahl der Lk-Metastasen mit morphologischer Beschreibung;
- Angabe des Differenzierungsgrades der Karzinomzellen (G1 bis G4);
- mikroskopische und immunhistochemische Untersuchung der tumorfreien Resektionsränder (oral, aboral und lateral); Messung des karzinomfreien CRM in mm; ein CRM  $\leq 1$  mm wurde als CRM-positiv dokumentiert;
- Beschreibung des Residualstatus (R0-, R1- und R2-Einteilung);
- Darstellung einer Lymphgefäßinvasion (L1) oder Blutgefäßinvasion (V1);
- Festlegung des Tumorregressionsgrades (TRG) in Fällen, in denen präoperativ eine neoadjuvante RCT oder CTx durchgeführt worden war (Dworak et al. 1997);
- Qualitätsbeurteilung der Mesorektumresektion nach MERCURY-Kriterien.

## 2.5 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung zu den Patientenkohorten A und B erfolgte neben der papierbasierten Patientenakte über einen digitalen Zugriff in die UMG-interne Ixserv-Dokumentation (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland). Diese Ixserv-Dokumentation lieferte umfassend laborchemische, histopathologische und radiologische Befunde sowie weitere Informationen aus den Arztbriefen aller an der Patientenbehandlung beteiligten Kliniken, Institutionen und Kooperationspartner (z. B. der Hausärzte, der externen Kliniken etc.).

Die Datenerhebung der Patientenkohorte C erfolgte zum einen nach den Vorgaben der Phase-I/II-Studien-gebundenen *Clinical Report Forms* (CRFs) papierbasiert und unter Pseudonymisierung in der elektronischen Datenbank ACCESS (Microsoft Corporation, Redmond, WA/USA). Die Angaben über die Rektumkarzinom-Erkrankung, den Therapie- und den Krankheitsverlauf wurden ergänzt durch Befunde aus Zusatzuntersuchungen (z. B. in der Nachsorgephase) aus den Krankenakten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG. Es erfolgte ein Quelldatenabgleich durch oberärztliche Supervisionen und unabhängig durch eine interne *Clinical Research Organization*-Einheit, bestehend aus Mitarbeitern des Chirurgischen Studiensekretariats der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Kinderchirurgie.

Die statistischen Analysen wurden in Kooperation mit Dr. rer. nat. A. Leha und Prof. Dr. rer. nat. T. Beissbarth, Institut für Medizinische Statistik der UMG (Leiter: Prof. Dr. rer. nat. T. Friede), durchgeführt.

Die Einzelergebnisse aus dem *Staging* und *Re-Staging* (z. B. Bestimmung des T- und N-Status mit der rES oder MRT) wurden mit den entsprechenden histopathologischen Einzelbefunden (Standard-Referenzverfahren) verglichen. Es wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPW), der negative prädiktive Wert (NPW), die Prävalenz (PV), das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für ein positives (WPT) wie auch negatives (WNT) Testergebnis (d. h. für das jeweilige *Staging* oder *Re-Staging*-Ergebnis/-Verfahren) sowie die Genauigkeit (Accuracy) berechnet. Die binären *Staging* und *Re-Staging* Parameter wurden mit Hilfe von modifizierten Vierfeldertafeln veranschaulicht (siehe Bsp. in Tabelle 2.1):

	Histopathologie (Standard-Referenzverfahren)		
Staging-Verfahren	Parameter vorhanden	Parameter nicht vorhanden	$\Sigma$
positiv	richtig positiv (RP) <b>a</b>	falsch positiv (FP) <b>b</b>	<b>a+b</b>
negativ	falsch negativ (FN) <b>c</b>	richtig negativ (RN) <b>d</b>	<b>c+d</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>a+b+c+d</b>

Tabelle 2.1: Vierfeldertafel zur Bewertung der Sensitivität, Spezifität, und Genauigkeit der *Staging*-Verfahren vs. dem histopathologischen Endbefund

Sensitivität =  $a / (a+c)$ , entspricht der richtig positiven Rate; Spezifität =  $d / (b+d)$ , gibt die richtig negative Rate an; positiver prädiktiver Wert (PPW) =  $a / (a+b)$ , d.h. die Rate richtig positiver Ergebnisse; negativer prädiktiver Wert (NPW) =  $d / (c+d)$ , d.h. die Rate richtig negativer Ergebnisse an. Zudem wurden die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ], die Likelihood-Ratio (das Wahrscheinlichkeitsverhältnis) für ein positives Testergebnis [ $WPT = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ] sowie für ein negatives Testergebnis [ $WNT = [c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ] berechnet (nach: Bucher HC 2007). Die Genauigkeit [(Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ ] ist das Maß für die Übereinstimmung zwischen dem einzelnen *Staging*-Ergebnis und dem wahren Wert der Messgröße (histopathologischer Befund). Eine hohe Genauigkeit konnte erreicht werden, wenn sowohl die Präzision als auch die Richtigkeit der *Staging*-Untersuchungen gut waren.

### 2.5.1 Überlebensparameter

Folgende Überlebensparameter wurden in der Patientenkohorte C ermittelt:

OS (*overall survival*) – Zeitraum zwischen der Rektumresektion nach erfolgter präoperativer Therapie bis zum Auftreten eines Ereignisses oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt (15.10.2017). Ignoriert wurden Lokalrezidive (LR), Fernmetastasen (FM), kolorektale Zweitkarzinome und andere primäre Zweitkarzinome. Als Ereignis wurden der Tod verursacht durch das KRK, der Tod aufgrund einer anderen Ursache, der *NICHT*-Krebs-bedingte sowie der Therapie-bedingte Tod gewertet. Zensiert wurde ein *loss to follow-up* (LFU), d. h. der Kontaktabbruch zum Patienten;

CSS (*cancer-specific survival*) – wurde bestimmt vom Zeitpunkt der Rektumresektion bis zum Zeitpunkt des Todes durch das KRK. Beobachtete Ereignisse, wie der Tod aufgrund anderer Ursachen, wurden zensiert und als *NICHT* durch ein KRK verursacht ignoriert;

DFS (*disease-free survival*) – Zeitraum zwischen Rektumresektion bis zum Nachweis eines LR, von FM, von sekundären Primärkarzinomen (KRK und anderer Entitäten) oder des Todes (jeder Ursache); zensiert wurde ein LFU;

TTP (*time to progression*) – wurde bestimmt vom OP-Zeitpunkt (Rektumresektion) bis zum Nachweis eines LR, von FM, des durch das KRK verursachten Todes. Die Beobachtungen wurden zensiert, sofern der Tod nicht durch ein KRK verursacht war. Das Auftreten von Zweitkarzinomen, d. h. von KRK und auch *NICHT-KRK*, wurde ignoriert. Patienten wurden zensiert, sofern sie zum Beobachtungszeitpunkt Rezidiv-frei lebten.

TTF (*time to treatment failure*) – umfasst die Zeit zwischen Rektumresektion bis zur Feststellung eines LR, von FM, des Krebs-bedingten Todes, eines Therapie-bedingten Todes oder des Todes verursacht durch ein anderes Zweitkarzinom. Die Beobachtung eines Todes anderer Ursache wurde zensiert.

Das mediane Überleben (d.h. die Zeit bis der geschätzte Anteil der Überlebenden <50% gefallen war) wurde mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95% angegeben. Sank der Anteil an Überlebenden im Nachbeobachtungszeitraum nicht unter 50%, so erfolgte die Angabe als *not reached* (NR). Alternativ wurden die Überlebensparameter als *restricted mean of survival* angegeben (Trinquart et al. 2016, A'Hern 2016, Royston und Parmar 2013, Tang et al. 2007, Buyse et al. 2016, Prentice 1989).

Für die Kohorte C (n=24 Patienten) wurden nach einer Beobachtungszeit von 48 Monaten (im Median) die Parameter DFS, TTP, TTF, CSS und OS nach dem *intent to treat* Prinzip berechnet und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die uni- und multivariaten Analysen zur Ermittlung eines prognostischen Einflusses klinischer Parameter erfolgten nach dem COX-Proportional-Hazards-Modell (Cox 1972) unter Anwendung der Software "*R software packages Stats and Survival*" (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; Version 3.4.2, verfügbar über: <http://www.R-project.org>, Zugriff am 15.11.2017). Für alle Analysen wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant angenommen. Zuvor wurden mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkohorten (A bis C) mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und des Chi-Quadrat-Tests berechnet und bei relevanten Unterschieden angegeben.

In Tabelle 2.2 wird die Bewertung von Ereignissen, Endpunkten und Überlebensparametern exemplarisch dargestellt. Die Definition und Darstellung der einzelnen Endpunkte und Ereignisse entspricht den Vereinbarungen internationaler Konsensus-Meetings zu kolorektalen Karzinomen (Punt et al. 2007, Birgisson et al. 2011).

Ereignis:	DFS	TTP	TTF	CSS	OS
Lokalrezidiv	E	E	E	I	I
Fernmetastasen	E	E	E	I	I
Zweitkarzinom, KRK	E	I	E	I	I
Zweitkarzinom anderer Entität	E	I	E	I	I
Tod durch KRK	E	E	E	E	E
Tod durch Karzinom anderer Entität	E	C	E	C	E
Tod, nicht Karzinom-verursacht	E	C	C	C	E
Therapie-assoziiertes Tod	E	C	E	C	E
Loss to Follow-up	C	C	C	C	C

Tabelle 2.2: Bewertung der Überlebensparameter, Endpunkte und Ereignisse in Patientenkohorte C  
In dieser Kohorte wurde bei 24 Patienten eine präoperative RCT und nachfolgende CTx vor der TME bei Rektumkarzinomen der cUICC-Stadien II bis IV durchgeführt; E = Ereignis, C = zensiertes Ereignis, I = ignoriertes Ereignis.

Die Korrektheit des aus der MRT und rES festgelegten klinischen TNM-/UICC-Status wurde anhand des postoperativen, histopathologischen (y)pTNM-/UICC-Status (Goldstandard) überprüft. Auch diese Ergebnisse wurden mit Hilfe von modifizierten Vierfeldertafeln veranschaulicht.

Ein korrektes Tumor-*Staging* (A) lag vor, wenn der Tumorstatus nach TNM-/UICC-Klassifikation aus der MRT oder rES mit dem pathologischen Endbefund übereinstimmte. Die Angaben erfolgten in Prozent:

100%
A: $\frac{\text{(Gesamtzahl der Patienten)} \times \text{(Anzahl der richtig beurteilten Patienten)}}{\text{(Gesamtzahl der Patienten)}}$

Ein *Overstaging* (B) des Karzinoms bestand, sofern der Tumorstatus nach TNM-/UICC-Kriterien in der MRT oder in der rES im Vergleich zum pathologischen Endbefund überbewertet wurde. Die Angabe des Tumorstatus (falsch positive Einschätzung) erfolgte in Prozent. Diese Patienten wurden fälschlicherweise prognostisch als zu ungünstig eingeschätzt.

100%
B: $\frac{\text{Anzahl der überbewerteten Patienten}}{\text{Gesamtzahl der Patienten}} \times 100\%$

Ein *Understaging* (C) des Rektumkarzinoms lag vor, wenn der Tumorstatus nach dem TNM-/UICC-System in der jeweiligen Untersuchungsmethode im Vergleich zum pathologischen Endbefund unterbewertet worden war. Die Angabe des falsch zu niedrig eingeschätzten Tumorstatus (falsch negativ) erfolgte in Prozent. Diese Patientengruppe wurde prognostisch als zu günstig eingestuft.

100%
C: $\frac{\text{Anzahl der zu niedrig beurteilten Patienten}}{\text{Gesamtzahl der Patienten}} \times 100\%$

## 3 Ergebnisse

In das vorliegende Dissertationsprojekt wurden 184 Patienten mit einem Rektumkarzinom der cUICC-Tumorstadien II bis IV eingeschlossen. Die Hauptgruppe der Patienten (n=160; Patientenkohorten A und B; siehe Abschnitte 3.1 bis 3.4 und Tabelle 3.1) setzte sich aus 106 Männern (66,3%) und 54 Frauen (33,7%) zusammen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 66 Jahren und 73 Jahren.

Es wurden doppelt so viele Männer wie Frauen behandelt. Diese Verteilung bei Diagnosestellung entsprach der Inzidenz fortgeschrittener Rektumkarzinome bei Männern und Frauen in Deutschland. In Tabelle 3.1 sind die Behandlungsgruppen mit ihren Patienten- und Tumor-spezifischen Parametern aufgeführt.

### 3.1 Behandlungsergebnisse

#### 3.1.1 Patienten- und Behandlungsgruppen

Die Patientenkohorte A (n=36) wurde nach den Staginguntersuchungen einer primären Rektumresektion zugeführt (GAST-05-Studie). Bei 31 von 36 Patienten lagen eine korrespondierende Fall-bezogene rES und der histopathologische Endbefund vor. Bei 19 Patienten waren eine MRT sowie ein Histologiebefund und bei 15 Patienten korrespondierende rES-, MRT- und histologische Befunde vorhanden.

In der Patientenkohorte B (n=124) wurde nach den Stagingprozeduren eine präoperative RCT durchgeführt. Diese RCT erfolgte bei 64 Patienten als RT mit 5-FU-CTx (B1) und bei 60 Patienten als RT mit einer 5-FU+Oxaliplatin-CTx (B2).

Es lagen bei 106 von 160 Patienten (Kohorten A und B) Fall-bezogene, korrespondierende Befunde aus der rES, dem prätherapeutischen MRT (MRT-1) und der histopathologischen Endbewertung vor. Bei 83 Patienten waren auch korrespondierende präoperative MRT-Befunde (MRT-2 nach RCT) vorhanden. Ein Vergleich zwischen dem MRT-2 und dem ypTNM-/UICC-Tumorstatus war bei 101 von 160 Patienten möglich.

In der Patientenkohorte C erhielten die 24 Projektteilnehmer eine präoperative RT mit 5-FU+Oxaliplatin-CTx sowie 3 Zyklen mFOLFOX-CTx. Bei allen Patienten lagen korrespondierende Befunde aus der rES, der MRT-1, MRT-2 (nach RCT) und der MRT-3 (nach kompletter RCT+CTx) zum Vergleich mit der Histologie vor.

Patientenkohorten	A		B 1		B 2	
Präoperative Therapie	keine		RCT + 5-FU		RCT + 5-FU + Oxaliplatin	
Patientenzahl (n)	36	100%	64	100%	60	100%
Alter (Jahre)	73		69		66	
Mittelwert	52-91		42-88		42-87	
Minimum – Maximum	61		63		63	
Median						
Männer	22	61%	46	72%	38	63%
Frauen	14	39%	18	28%	22	37%
<b>TU-Lokalisation per rES*</b>						
0 - 6 cm ab ano	0	-	26	39,5%	31	52%
> 6 - 12 cm ab ano	08*	22%	37	58%	29	48%
>12 - 16 cm ab ano	28	78%	1	1,5%	0	-
keine Aussage	0	-	0	-	0	-
<b>TU-Lokalisation per MRT-1</b>						
0 - 6 cm ab ano	0	-	28	44%	31	52%
> 6 - 12 cm ab ano	10*	28%	16	25%	9	15%
>12 - 16 cm ab ano	16	44%	1	1,5%	0	-
keine Aussage	10	28%	19	29,5%	20	33%
<b>cUICC-Stadium**</b>						
I	1	3%	0	-	0	-
II	12	33%	4	6%	1	2%
III	23	64%	39	61%	37	62%
IV	0	-	14	22%	11	18%
kein MRT-1 verfügbar	0	-	7	11%	11	18%
<b>cT-Status***</b>						
1	1	3%	0	-	-	-
2	3	8%	1	2%	-	-
3	31	86%	40	63%	34	57%
4	1	3%	16	25%	15	25%
kein MRT-1	-	-	7	11%	11	18%
<b>cN-Status****</b>						
cN-positiv	24	67%	52	81%	48	80%
cN-negativ	12	33%	5	8%	1	2%
kein MRT-1	-	-	7	11%	11	18%

Tabelle 3.1: Patienten- und Tumor-spezifische Parameter der Kohorten A, B1 und B2

Die Tumorlokalisierung wurde zum einen per starrer Rektoskopie sowie rES und zum anderen per MRT-1 bestimmt; in der Patientenkohorte B1 wurde ein Rektumkarzinom per rES und per MRT-1 bei 12,5 cm ab ano diagnostiziert. Das \*\*cUICC-Tumorstadium ergab sich aus dem Staging mittels rES und MRT-1; kein in der UMG durchgeführtes MRT-1 lag in insgesamt 18 Fällen der Kohorten B1 und B2 vor. Der \*\*\*cT-Status wurde aus der rES und der MRT-1 analog der TNM-/UICC-Klassifikation ermittelt. Der \*\*\*\*cN-Status (Lymphknoten- (Lk-) Status) wurde klinisch anhand der Befunde aus der rES und der MRT-1 bestimmt und vereinfachend in cN-positiv versus cN-negativ eingeteilt.

### 3.1.2 Höhenlokalisierung und klinische Tumorstadien

Die Rektumkarzinome, die primär per PME oder TME operiert wurden (siehe Tabelle 3.2), waren laut rektoskopischer Untersuchung und in der rES im oberen Rektumdrittel lokalisiert. Im MRT-1 wurde bei 10 Patienten der Kohorte A das Rektumkarzinom bei 12 cm ab ano diagnostiziert. Bei 16 Patienten war keine Aussage im MRT-1 zur Höhenlokalisierung erfolgt. Die Adenokarzinome der Patientenkohorte B, die präoperativ multimodal behandelt wurden, lagen bei 123 von 124 Patienten im mittleren und unteren Rektumdrittel. In >60% der Fälle war ein cUICC-Tumorstadium III und in 20% ein cUICC-Tumorstadium IV mit Fernmetastasen diagnostiziert worden. In >80% der Patienten hatte das jeweilige Karzinom die Rektumwand durchbrochen (cT3-Status) und in >20% bereits Nachbarorgane infiltriert (cT4-Status).

### 3.1.3 Operationsverfahren

In Tabelle 3.2 sind die in den Patientenkohorten A und B durchgeführten Operationsverfahren angegeben. Es wurden stets onkologische Rektumresektionen durchgeführt. In 13 Fällen erfolgte eine PME im Rahmen der GAST-05-Studie.

Patientenkohorten	A		B 1		B 2	
Präoperative Therapie	Keine		RCT + 5-FU		RCT + 5-FU + Oxaliplatin	
Patientenzahl (n)	36	100%	64	100%	60	100%
OP-Methode						
ARR mit PME	13	36%	0	-	0	-
TARR mit TME	23	63%	50	78%	48	80%
APE mit TME	0	-	14	22%	11	18%
Hartmann-OP mit TME	0	-	0	-	1	2%
andere OP-Verfahren	-	-	-	-	-	-

Tabelle 3.2: OP-Verfahren in den Patientenkohorten A, B1 und B2

Bei der anterioren Rektumresektion (ARR) erfolgte eine partielle mesorektale Exzision (PME); bei der tiefen anterioren Rektumresektion (TARR), der abdomino-perinealen Rektumexstirpation (APE) und bei der Kontinenz-unterbrechenden Hartmann-OP wurde stets eine TME durchgeführt.

### 3.1.4 Histopathologische und Tumor-spezifische Parameter

In der Tabelle 3.3 werden die histopathologischen und Tumor-spezifischen Parameter der Patientenkohorten A, B1 und B2 aufgeführt. In 8% bis 14% der Patienten, die präoperativ mit einer 5-FU-basierten RCT behandelt worden waren, konnte eine komplette Tumorremission (einer pCR, einem TRG 4 o. einem ypUICC-Stadium 0 entsprechend) nachgewiesen werden. Zudem lag nach neoadjuvanter Therapie in

22% bis 28% der Fälle ein ypUICC-Stadium I vor, als Zeichen einer RCT-induzierten Tumorregression mit einem nachfolgenden UICC-Downstaging.

Patientenkohorten	A		B 1		B 2	
Präoperative Therapie	Keine		RCT + 5-FU		RCT + 5-FU + Oxaliplatin	
Patientenzahl (n)	36	100%	64	100%	60	100%
<b>Residualstatus postoperativ</b>						
R0	34	94,5%	62	96%	59	98%
R1	2	5,5%	1	2%	1	2%
R2	-	-	1	2%	-	-
<b>(y)pGrading* der Tumorregression</b>						
ypTRG 0 (keine)	-	-	-	-	-	-
ypTRG 1 (gering; <25%)	-	-	06	9,5%	5	8%
ypTRG 2 (moderat; <50%)	-	-	21	33%	18	30%
ypTRG 3 (stark; >50% bis <100%)	-	-	22	34%	26	44%
ypTRG 4 (total; 100%, ypCR)	-	-	6	9,5%	5	8%
nicht angegeben	-	-	9	14%	5	8%
<b>(y) pUICC-Stadium**</b>						
0	-	-	9	14%	6	10%
I	7	19,5%	14	22%	17	28%
II	18	50%	15	23%	18	30%
III	9	25%	21	33%	14	24%
IV	2	5,5%	5	8%	5	08%
<b>(y) pT-Status***</b>						
0	-	-	9	14%	6	10%
1	2	6%	5	8%	6	10%
2	8	22%	16	25%	12	20%
3	24	66%	32	50%	32	53%
4	2	6%	2	3%	4	7%
<b>(y) pN-Status****</b>						
N0	25	69,5%	40	62,5%	43	72
N1	7	19,5%	17	26,5%	13	21,5
N2	4	11%	7	11%	4	6,5
<b>(y) pGrading *****</b>						
G1	1	3%	1	2%	-	-
G2	23	64%	42	65%	33	55%
G3	12	33%	20	31%	25	42%
Gx	-	-	1	2%	2	3%

Tabelle 3.3: Histopathologie und Tumor-spezifische Parameter der Patientenkohorten A, B1 und B2. In den Kohorten B1 und B2 erfolgte das \*Grading der Tumorregression (TRG) nach präoperativer Multimodaltherapie; ypCR bedeutete, dass eine histopathologisch bestätigte, komplette Tumorremission vorlag. Dieser Befund entsprach einem TRG 4 Status. Nach präoperativer (y) RCT, Rektumresektion und Resektataufarbeitung wurde anhand der histopathologischen (p) Befunde das jeweilige \*\* (y) pUICC-Stadium bestimmt. Der \*\*\* (y) pT-Status ergab sich aus der residuellen Tiefeninfiltration des Rektumkarzinoms nach RCT. Der \*\*\*\* (y) pN-Status wurde histopathologisch analog der TNM-/UICC-Klassifikation festgelegt. \*\*\*\*\* In 3 Fällen wurde aufgrund einer pCR kein Grading angegeben (Gx-Status). In diesen Fällen waren prätherapeutisch aus der diagnostischen Tumorbiopsie 1x ein Rektumkarzinom mit einer G3- und 2x Karzinome mit einer G2-Differenzierung beschrieben worden.

## 3.2. MRT und rES in der Diagnostik des Rektumkarzinoms

### 3.2.1 T-, N- und CRM- Status in der *Staging*-MRT (MRT-1)

In der Kohorte A wurde keine präoperative RCT durchgeführt. Es erfolgte eine primäre Rektumresektion durch eine PME oder TME. In der Tabelle 3.4a sind die *Staging*-MRT-Ergebnisse den histologischen Befunden gegenübergestellt (n=19).

		MRT-1 (n)					%( $n_{pT}/n_{ges}$ )
		mrT0	mrT1	mrT2	mrT3	mrT4	
pT (n)	pT0	<b>0</b>	0	0	0	0	0
	pT1	0	<b>0</b>	0	1	0	5%
	pT2	0	0	<b>0</b>	5	0	27%
	pT3	0	0	2	<b>9</b>	1	63%
	pT4	0	0	0	1	<b>0</b>	5%
%( $n_{mrt}/n_{ges}$ )		0	0	10%	85%	5%	100%

Tabelle 3.4a: Vergleich des mrT-Status in der *Staging*-MRT-1 mit dem pT-Status

MRT-1 (mr): *Staging*-MRT; pT: histopathologischer T-Status nach Rektumresektion analog der TNM-/UICC-Klassifikation; n: Anzahl;  $n_{ges}$ : Gesamtzahl, bezogen auf 19 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil an Rektumtumoren, die im MRT-1 korrekt klassifiziert wurden. *Overstaging*: Überschätzung des Tumors in der MRT um  $\geq 1$  T-Status; *Understaging*: Fehlklassifizierung und Unterschätzung in der MRT um  $\geq 1$  T-Status. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=19		pT (n)		$\Sigma$
		pT (3-4)	pT (0-2)	
MRT-1 (n)	mrT3-mrT4	<b>11</b> (a)	6 (b)	17 (a+b)
	mrT0-mrT2	2 (c)	<b>0</b> (d)	2 (c+d)
$\Sigma$		13 (a+c)	6 (b+d)	19 (a+b+c+d)

Tabelle 3.4b: Vierfeldertafel mit  $\geq$ mrT3-Status in der *Staging*-MRT vs. pT-Status

Für den korrekten  $\geq$ mrT3-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,85 (85%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0; der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,65 (65%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0; die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,68 (68%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte  $\geq$ T3-Status Vorhersage [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0,85; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des  $\geq$ T3-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: keine Angabe möglich; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,58 (58%).

In der MRT-1 Untersuchung wurde bei 16 von 19 (85%) Patienten ein mrT3-Status, bei 2 (10%) Patienten ein mrT2-Status und bei einem (5%) Patienten ein mrT4-Rektumtumor diagnostiziert. Im histopathologischen Endbefund lagen bei 12 von 19 (63%) Patienten ein pT3-Karzinom, bei 5 (27%) Patienten ein pT2- und in je einem Fall ein pT1- (5%) und pT4-Rektumkarzinom (5%) vor. Somit konnte durch das Staging-MRT-1 in 47% der Teilnehmer (9 von 19 Patienten) der tatsächliche T-Status vorausgesagt werden. Ein *Overstaging* lag in 37% (7 Patienten) und ein *Understaging* in 16% (3 Patienten) der Fälle vor.

Lokoregionäre Lk-Metastasen des Rektumkarzinoms wurden im MRT-*Staging* bei 16 von 19 (84%) der Patienten vermutet. Drei Patienten (16%) galten als frei von Lk-Metastasen. Demgegenüber bestätigte die histopathologische Beurteilung in nur 37% der Fälle (7 Patienten) die in der MRT-1 diagnostizierte Lk-Metastasierung. Bei 12 Patienten (63%) (siehe Tabelle 3.5) konnte keine Lk-Metastasierung nachgewiesen werden; diese Patienten waren tatsächlich pN-negativ. Ein korrektes MRT-*Staging* des Lk-Status gelang bei 8 von 19 Patienten (42%). Ein *Overstaging* war in 53% (10 Patienten) und ein *Understaging* des Lk-Status in 5% (1 Patient) der 19 auswertbaren Teilnehmer zu beobachten.

		MRT-1 (n)		
		mrN-	mrN+	%( $n_{pN}/n_{ges}$ )
pN (n)	pN-	2	10	63%
	pN+	1	6	37%
%( $n_{mrN}/n_{ges}$ )		16%	84%	100%

Tabelle 3.5a: Vergleich des mrN-Status in der *Staging*-MRT-1 mit dem postoperativen, histopathologisch bestätigten pN- Status

MRT-1 (mr): prätherapeutische *Staging*-MRT; pN: aus dem Rektumresektat histopathologisch bestimmter Lymphknoten- (Lk-) bzw. Nodal- (N-) Status; der Nodal-Status wurde vereinfachend angegeben als pN-negativ (pN-, d. h. keine Lk-Metastase) oder als pN-positiv (pN+, d.h. mit Lk-Metastase(n)); n: Anzahl;  $n_{ges}$ : Gesamtzahl, bezogen auf 19 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil an Rektumtumoren, die in der MRT-1 im Vergleich zum histopathologischen Lk-Status übereinstimmend diagnostiziert wurden. *Overstaging*: Anteil der Rektumkarzinome, die in der MRT-1 falsch positiv als lymphogen metastasiert (mrN+ Status) gewertet wurden und in der Endbefundung einen pN- Status ohne Hinweis auf eine Lk-Metastasierung hatten; *Understaging*: Fälle, die in der MRT-1 gegenüber der Histologie fälschlicherweise als Lk-Status ohne lymphogene Metastasierung diagnostiziert worden waren. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=19		pN (n)		Σ
		pN+	pN-	
MRT-1 (n)	mrN+	6 (a)	10 (b)	16 (a+b)
	mrN-	1 (c)	2 (d)	3 (c+d)
Σ		7 (a+c)	12 (b+d)	19 (a+b+c+d)

Tabelle 3.5b: Vierfeldertafel mit einem positiven mrN-Status in der *Staging*-MRT vs. pN-Status  
Für den korrekten mrN+ Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,86 (86%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,17 (17%); der positive prädiktive Wert [ $PPW = a / (a+b)$ ]: 0,38 (38%); der negative prädiktive Wert [ $NPW = d / (c+d)$ ]: 0,67 (67%); die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,37 (37%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des positiven N-Status [ $WPT = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 1,03; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des positiven N-Status [ $WNT = [c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,84; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,42 (42%).

In der MRT-1 Beurteilung des CRM wurden alle 19 Fälle als CRM-negativ eingestuft. Tatsächlich traf diese Einschätzung in 18 der 19 (95%) Rektumresektate zu. In einem Fall lag ein MRT-1-*Understaging* vor. In diesem Fall war ein mrT3-Status angenommen worden, tatsächlich ergab sich aber ein pT4-Karzinom mit positivem CRM. Ein *Overstaging* des CRM konnte nicht festgestellt werden. Wie in Tabelle 3.5c veranschaulicht, betrug die Spezifität in der *Staging*-MRT 100%.

n=19		pCRM (n)		Σ
		pCRM+	pCRM-	
MRT-1 (n)	mrCRM+	0 (a)	0 (b)	0 (a+b)
	mrCRM-	1 (c)	18 (d)	19 (c+d)
Σ		1 (a+c)	18 (b+d)	19 (a+b+c+d)

Tabelle 3.5c: Vierfeldertafel mit mrCRM+ Status in der *Staging*-MRT vs. pCRM-Status  
Für den CRM+ Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0; die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 1,0 (100%); der positive prädiktive Wert [ $PPW = a / (a+b)$ ]: 0; der negative prädiktive Wert [ $NPW = d / (c+d)$ ]: 0,95 (95%); die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,05 (5%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des positiven CRM-Status [ $WPT = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des positiven CRM-Status [ $WNT = [c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 1,0; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,95 (95%).

### 3.2.2 T- und N- Status in der *Staging*-rES

In der Patientenkohorte A konnte bei 30 der 36 Patienten eine rES im Staging durchgeführt werden. In 6 Fällen war eine aussagekräftige rES aufgrund stenosierender, lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome nicht möglich. In Tabelle 3.6a sind die Ergebnisse der *Staging*-rES dem korrespondierenden histopathologischen Endbefund gegenüber gestellt.

In der rES wurden bei 28 (93%) der auswertbaren 30 Patienten ein uT3-Status und bei 2 (7%) Patienten ein uT2-Status diagnostiziert. Im histopathologischen Endbefund lagen bei 18 (67%) Patienten ein pT3-Karzinom, bei 7 (23%) Patienten ein pT2-, bei 2 (7%) Patienten ein pT1- und bei einem (3%) Patienten ein pT4-Rektumkarzinom vor. Somit konnte durch die rES bei 18 (60%) Studienteilnehmern der T-Status korrekt vorausgesagt werden. Ein *Overstaging* trat in 30% der Fälle (9 Patienten) und ein *Understaging* in 10% der Fälle (3 Patienten) auf.

		uT (n) in rES					%( $n_{pT}/n_{ges}$ )
		uT0	uT1	uT2	uT3	uT4	
pT (n)	pT0	<b>0</b>	0	0	0	0	-
	pT1	0	<b>0</b>	0	2	0	7%
	pT2	0	0	<b>0</b>	7	0	23%
	pT3	0	0	2	<b>18</b>	0	67%
	pT4	0	0	0	1	<b>0</b>	3%
	%( $n_{uT}/n_{ges}$ )	0	0	7%	93%	0	100%

Tabelle 3.6a: Vergleich des uT-Status in der *Staging*-rES mit dem postoperativen, histopathologisch bestätigten pT-Status

Mit der prätherapeutischen *Staging*-rES wurde endosonographisch (u) der uT-Status analog der TNM-/UICC-Klassifikation bestimmt; pT: histopathologisch ermittelte Tumordinfiltrationstiefe (T-Status) nach Rektumresektion; n: Anzahl;  $n_{ges}$ : Gesamtzahl, bezogen auf 30 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil der Rektumtumoren, deren uT-Status in der rES übereinstimmend mit dem histopathologischen pT-Status diagnostiziert wurden. *Overstaging*: Fehlklassifizierung in der rES um  $\geq 1$  T-Status, d.h. die Tumordinfiltrationstiefe wurde überschätzt; *Understaging*: Fehlklassifizierung und Unterschätzung der Tumordinfiltrationstiefe per rES um  $\geq 1$  T-Status. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=30		pT (n)		Σ
		pT (3-4)	pT (0-2)	
uT in rES (n)	uT3-uT4	19 (a)	9 (b)	28 (a+b)
	uT0-uT2	2 (c)	0 (d)	2 (c+d)
Σ		21 (a+c)	9 (b+d)	30 (a+b+c+d)

Tabelle 3.6b: Vierfeldertafel mit  $\geq$ uT3-Status in der *Staging*-rES vs. pT-Status

Für den korrekten  $\geq$ uT3-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,91 (91%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0; der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,69 (69%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0; die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,70 (70%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte  $\geq$ uT3-Status Vorhersage [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0,91; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des  $\geq$ uT3-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: keine Angabe möglich; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,63 (63%).

Bei 18 (60%) der 30 Studienteilnehmer wurden per rES ein uN+ Status und bei 12 (40%) Patienten ein negativer N-Status diagnostiziert (siehe Tabelle 3.7a). Im histopathologischen Endbefund lagen tatsächlich bei 7 (23%) Patienten Lk-Metastasen vor. Einen negativen N-Status hatten 23 (77%) Patienten. Somit konnte per rES in 53% der Fälle (16 Patienten) der pN-Status korrekt vorausgesagt werden. Ein *Overstaging* lag in 37% (11 Patienten) und ein *Understaging* in 10% (3 Patienten) vor.

		uN (n) in rES		%( $n_{pN}/n_{ges}$ )
		uN-	uN+	
pN (n)	pN-	9	11	67%
	pN+	3	7	33%
%( $n_{uN}/n_{ges}$ )		40%	60%	100%

Tabelle 3.7a: Vergleich des uN-Status in der *Staging*-rES mit dem histopathologischen pN-Status  
Mit der prätherapeutischen *Staging*-rES wurde endosonographisch (u) der uN-Status bestimmt und vereinfachend als pN-negativ (pN-, d. h. keine Lk-Metastase) oder als pN-positiv (N+, mit Lk-Metastase(n)) angegeben; pN: histopathologisch ermittelter Nodal-Status nach Rektumresektion; n: Anzahl;  $n_{ges}$ : Gesamtzahl, bezogen auf 30 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil an Rektumkarzinomen, deren Lk-Status per rES im Vergleich zum histopathologisch bestätigten Lk-Status richtig eingeschätzt wurden. *Overstaging*: Anteil der Tumore, die mit der rES falsch positiv als N+ Status diagnostiziert wurden; *Understaging*: Fälle, in denen per rES eine Fehlklassifizierung des Lk-Status erfolgt war, d. h. es wurde fälschlicherweise von einem unauffälligen Lk-Status ohne Metastasierung ausgegangen. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

N=30		pN (n)		Σ
		pN+	pN-	
uN in rES (n)	uN+	7 (a)	11 (b)	18 (a+b)
	uN-	3 (c)	9 (d)	12 (c+d)
Σ		10 (a+c)	20 (b+d)	30 (a+b+c+d)

Tabelle 3.7b: Vierfeldertafel mit positivem uN-Status in der *Staging*-rES vs. pN-Status

Für den korrekten uN+ Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,70 (70%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,45 (45%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,39 (39%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,75 (75%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,33 (33%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven N-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 1,3; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des positiven N-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,67; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,53 (53%).

Im Gegensatz zu MRT-Diagnostik (siehe Tabelle 3.5c) konnte der CRM in der rES methodenbedingt nicht sicher beurteilt werden. Folglich konnten keine detaillierten Analysen zur diagnostischen Wertigkeit der rES in der Beurteilung des CRM durchgeführt werden.

### 3.3 MRT vor und nach präoperativer RCT

#### 3.3.1 MRT-1 vs. rES im *Staging* des T-, N- und CRM- Status

Die Patientenkohorte B wurde aufgrund ihrer im unteren und mittleren Rektumdrittel lokalisierten Rektumkarzinome entweder einer RCT mit 5-FU (B1, n=64) oder einer RCT mit begleitender 5-FU+Oxaliplatin-CTx (B2, n=60, siehe Tabelle 3.3) zugeführt. Bei allen 124 Patienten erfolgte nach der Vorbehandlung eine onkologische Rektumresektion.

In 106 Fällen lagen sowohl die *Staging*-MRT (MRT-1), die initiale rES und die histopathologische Endbeurteilung vor. Bei 83 Patienten war zudem eine MRT-2 (nach Abschluss der neoadjuvanten RCT) direkt präoperativ durchgeführt worden und konnte mit den histologischen Endbewertungen verglichen werden. Außerdem konn-

ten in 101 Fällen die Ergebnisse aus der MRT-2 und der Histologie zur Ermittlung eines *Over-* oder *Understagings* herangezogen werden.

Es ergaben sich in der MRT-1 bei 69 der 106 Patienten (65%) ein mrT3-Status und in 28% (30 Patienten) ein mrT4-Status. Bei 81 Patienten (86%) wurde per MRT-1 eine Lk-Metastasierung diagnostiziert. Der CRM wurde in 55% (36 von 66 Fällen) als CRM+ gewertet. In den verbliebenen 40 Fällen gab es keinen Hinweis auf einen positiven CRM. In der *Staging*-rES konnte methodenbedingt keine Aussage über den CRM getroffen werden; eine Klassifikation per rES unterblieb.

Die Rektumkarzinome lagen laut MRT-1 zu 69% im unteren und zu 29% im mittleren Rektumdrittel. Bei 41 Studienteilnehmern wurde allerdings in der MRT-1-Befundung keine Tumorlokalisation angegeben. Demgegenüber konnte mit der *Staging*-rES bei allen 106 Patienten eine Aussage getroffen werden. Es befanden sich 62% (66 Fälle) der Rektumkarzinome im mittleren und 38% (40 Fälle) im unteren Rektumdrittel. In 93% (99 von 106 Fällen) wurden per rES uT3-, in 2% (2 Fälle) uT4- und in 5% (5 Fälle) uT2-Karzinome diagnostiziert. Eine Lk-Infiltration lag in 76% (in 76 von 100 Fällen) vor. Kein Anhalt für einen uN+ Status, d.h. für eine lymphogene Metastasierung, bestand bei 24% der Projektteilnehmer. Diese rES-Befunde entsprachen weitestgehend den Ergebnissen aus der MRT-1.

In der Tabelle 3.8 werden chirurgisch relevante, Tumor-spezifische Informationen aus den *Staging*-Methoden MRT-1 und rES zusammengefasst.

Methode / Parameter	MRT1 (n)	rES (n)
Tumorhöhe ab ano (cm)	65/106	105/105
Tumorlokalisation in SSL	35/106	83/106
Cranio-caudale Längsausdehnung (mm oder cm)	86/106	keine Angabe
Wandstärke (mm)	79/106	keine Angabe
Beurteilung des CRM	66/106	keine Angabe
Dynamische Untersuchung	-	+
Beurteilung der Beckenboden-/Sphinkterfunktion	-	+

Tabelle 3.8: Aussagen zu Tumor-spezifischen Parametern im *Staging* mit der MRT-1 und der rES. Angegeben sind die per MRT-1 und rES untersuchten Fälle in Bezug auf jene 106 Patienten, bei denen sowohl die *Staging*-befunde aus der MRT-1 und der rES sowie die histopathologischen Endergebnisse vorlagen. SSL: Steinschnittlage.

Mit der rES konnten methodenbedingt, insbesondere bei stenosierend wachsenden Tumoren, keine verlässlichen Angaben zur Tumor-Längsausdehnung, zur Tumorstärke (Tumordicke) sowie zum CRM gemacht werden. Das MRT-1 hingegen

gab diese Informationen, die später durchaus Einfluß auf die OP-Strategie und das OP-Ausmaß (z.B. bei einer Multiviszeralresektion) hatten.

Die starre Rektoskopie und die rES stellten die Methoden der Wahl zur Bestimmung der Höhenlokalisation der Rektumkarzinome (ab ano) dar. Ihre Angaben beeinflussten sowohl die OP-Methode (z. B. TARR versus APE) als auch die Indikationsstellung zur präoperativen Multimodaltherapie.

### **3.3.2 MRT-2 im Re-Staging des T-, N- und CRM-Status**

Beim Vergleich der cUICC-Stadien mit den ypUICC-Stadien zeigten sich in 5% der Fälle (5 von 106 Patienten) ein cUICC-Stadium IIA, in 2% (2 Patienten) ein Stadium IIIA, in 60% (63 Patienten) ein Stadium IIIB, in 10% (11 Fälle) ein Stadium IIIC und in 23% der Fälle (25 Patienten) ein Stadium IV. Der histopathologische Endbefund nach neoadjuvanter RCT ergab in 12% (13 von 106 Patienten) ein ypUICC-Stadium 0, in 24% (25 Patienten) ein ypUICC-Stadium I, in 28% (29 Fälle) ein ypUICC-Stadium IIA, in 2% (2 Patienten) ein ypUICC-Stadium IIb, in 5% (6 Patienten) ein ypUICC-Stadium IIIa, in 15% (16 Fälle) ein Stadium IIIB, in 7% (7 Fälle) ein ypUICC-Stadium IIIC und in 7% (8 Fälle) ein Stadium IV.

In der Re-Staging-MRT-2 Untersuchung wurde bei 4 (4%) Patienten ein ymrT0-Status, bei einem (1%) Patienten ein ymrT1-Status, bei 20 (20%) Patienten ein ymrT2-Status und bei 62 (62%) Patienten ein ymrT3-Rektumkarzinom diagnostiziert (siehe Tabelle 3.9a). In 14 Fällen (14%) wurde präoperativ sogar von einem ymrT4-Status ausgegangen. Im histopathologischen Endbefund lagen bei 13 (13%) Patienten ein ypT0-Status, bei 9 (9%) Patienten ein ypT1-, bei 26 (26%) Patienten ein ypT2- und in 47 (47%) Fällen ein residuelles ypT3-Rektumkarzinom vor. In 5 (5%) Fällen wurden postoperativ ypT4-Rektumkarzinome bestätigt.

Somit sagte das Re-Staging MRT-2 in 51% der Fälle (52 von 101 Patienten) den postoperativen ypT-Status korrekt voraus. Ein *Overstaging* lag in 43% (43 Fälle) und ein *Understaging* in 6% (6 Patienten) der Projektteilnehmer vor.

		MRT 2 (n)					% (n <sub>ypT</sub> /n <sub>ges</sub> )
		y <sub>mr</sub> T0	y <sub>mr</sub> T1	y <sub>mr</sub> T2	y <sub>mr</sub> T3	y <sub>mr</sub> T4	
ypT (n)	ypT0	<b>4</b>	0	2	6	1	13%
	ypT1	0	<b>1</b>	3	6	0	10%
	ypT2	0	0	<b>9</b>	17	0	25%
	ypT3	0	0	6	<b>33</b>	8	47%
	ypT4	0	0	0	0	<b>5</b>	5%
% (n <sub>y<sub>mr</sub>T</sub> /n <sub>ges</sub> )		4%	1%	20%	62%	14%	100%

Tabelle 3.9a: Vergleich des y<sub>mr</sub>T-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 mit dem postoperativen ypT-Status MRT-2 (y<sub>mr</sub>): präoperatives Re-*Staging*-MRT nach neoadjuvanter (y) Behandlung; ypT: histopathologischer T-Status nach RCT und Rektumresektion analog der TNM-/UICC-Klassifikation; n: Anzahl; n<sub>ges</sub>: Gesamtzahl, bezogen auf 101 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen); %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil der Rektumtumoren, deren residuelle Karzinominfiltrationstiefe (y<sub>mr</sub>T-Status) in der MRT-2 im Vergleich zum histopathologischen ypT-Status richtig diagnostiziert worden war. *Overstaging*: fälschlicherweise in der MRT-2 überbewertete residuelle Tumordinfiltrationstiefe um  $\geq 1$  T-Status; *Understaging*: in der MRT-2 wurde die noch vorhandene Karzinominfiltrationstiefe um  $\geq 1$  T-Status unterschätzt. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=101		ypT (n)		$\Sigma$
		ypT (3-4)	ypT (0-2)	
yMRT-2 (n)	y <sub>mr</sub> T3-y <sub>mr</sub> T4	<b>46</b> (a)	30 (b)	76 (a+b)
	y <sub>mr</sub> T0-y <sub>mr</sub> T2	6 (c)	<b>19</b> (d)	25 (c+d)
$\Sigma$		52 (a+c)	49 (b+d)	101 (a+b+c+d)

Tabelle 3.9b: Vierfeldertafel mit  $\geq$ y<sub>mr</sub>T3-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 vs. ypT-Status  
Für den korrekten  $\geq$ y<sub>mr</sub>T3-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,89 (89%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,39 (39%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,61 (61%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,76 (76%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,52 (52%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des  $\geq$ y<sub>mr</sub>T3-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 1,45; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des  $\geq$ y<sub>mr</sub>T3-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,3; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,64 (64%).

Nach der RCT wurden in der MRT-2 bei 55 Patienten weiterhin lokoregionäre Lk-Metastasen beschrieben. Der pathologische Endbefund bestätigte in 21 Fällen eine residuelle Lk-Metastasierung (siehe Tabelle 3.10a).

		MRT-2 (n)		% ( $n_{ypN}/n_{ges}$ )
		y <sub>mr</sub> N-	y <sub>mr</sub> N+	
ypN (n)	ypN-	<b>39</b>	34	72%
	ypN+	7	<b>21</b>	28%
% ( $n_{y_{mr}N}/n_{ges}$ )		46%	54%	100%

Tabelle 3.10a: Vergleich des y<sub>mr</sub>N-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 mit dem ypN-Status  
MRT-2 (y<sub>mr</sub>): präoperatives Re-*Staging*-MRT nach neoadjuvanter (y) Behandlung mit RCT; ypN: nach RCT aus dem Rektumresektat histopathologisch bestimmter Lymphknoten- (Lk-) bzw. Nodal- (N-) Status; der Nodal-Status wurde vereinfachend angegeben als ypN-negativ (ypN-, d. h. keine Lk-Metastase nach RCT) oder als ypN-positiv (ypN+, d.h. mit Lk-Metastase(n)); n: Anzahl; n<sub>ges</sub>: Gesamtanzahl, bezogen auf 101 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Korrektes *Staging*: Anteil an Rektumkarzinomen, die in der MRT-2 im Vergleich zum histopathologisch bestätigten Lk-Status korrekt diagnostiziert wurden. *Overstaging*: Anteil der Rektumkarzinome, die in der MRT-2 falsch positiv als lymphogen metastasiert (y<sub>mr</sub>N+ Status) gewertet wurden und in der Endbefundung einen ypN- Status ohne Hinweis auf eine Lk-Metastasierung hatten; *Understaging*: Fälle, die in der MRT-2 gegenüber der Histologie fälschlicherweise als Lk-Status ohne lymphogene Metastasierung (y<sub>mr</sub>N-) diagnostiziert und unterschätzt worden waren. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=101		ypN (n)		Σ
		ypN+	ypN-	
y <sub>MRT-2</sub> (n)	y <sub>mr</sub> N+	<b>21</b> (a)	34 (b)	46 (a+b)
	y <sub>mr</sub> N-	7 (c)	<b>39</b> (d)	55 (c+d)
Σ		28 (a+c)	73 (b+d)	101 (a+b+c+d)

Tabelle 3.10b: Vierfeldertafel mit positivem mrNodal-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 vs. ypN-Status  
Für den korrekten y<sub>mr</sub>N+ Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,75 (75%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,53 (53%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,46 (46%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,71 (71%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,28 (28%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven N-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 1,60; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage eines positiven N-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,47; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,59 (59%).

Bei insgesamt 72% der Patienten konnte histopathologisch keine Lk-Metastasierung nachgewiesen werden. In 39 Fällen war bereits vorab ein negativer Lk-Status diagnostiziert worden. Ein korrektes Re-*Staging* des Lk-Status per MRT-2 lag in 60% der Projektteilnehmer vor. Ein *Overstaging* des Lk-Status war in 33% (34 von 101 Patienten) und ein *Understaging* in 7% der Fälle (7 Patienten) zu beobachten.

Die Sensitivität für die Detektion eines residuellen, positiven Nodalstatus per *Re-Staging*-MRT-2 lag bei 75%, die Spezifität betrug 53%, der positive prädiktive Wert 46% und der negative PW 71%. Die Genauigkeit (Accuracy) lag bei 59%.

Interessanterweise zeigten 15 Patienten, die in der *Staging*-MRT-1 einen  $\geq$ mrT3-Status hatten, nach neoadjuvanter RCT einen ypT0-Status. D. h. in diesen Fällen konnte eine komplette Remission des Primarius (ypCR) erreicht werden. Bei 13 Patienten war auch eine *Re-Staging* MRT-2 durchgeführt worden. In dieser MRT-2 wurde lediglich in 4 Fällen (30%) ein ymrT0-Status im Voraus beschrieben, der sich als ypCR bestätigte. Bei den anderen 9 Patienten mit ypCR wurden in der MRT-2 allein 2 Fälle als residuelle ymrT2-, 6 Fälle als ymrT3- und ein Fall sogar als ymrT4-Karzinom eingeschätzt.

Ein unauffälliger, Metastasen-freier Lk-Status nach RCT wurde in der MRT-2 bei 9 der 13 Patienten mit einem ypT0-Status korrekt vorher gesagt. In 4 Fällen wurde ein ymrN-positiver Status vermutet. Nach Resektataufarbeitung ergab der histopathologische Endbefund keinen Hinweis auf eine verbliebene lymphogene Metastasierung.

Der intra- und postoperativ zu erwartende CRM, der bei 52 Projektteilnehmern in der MRT-1 als CRM-positiv eingestuft worden war, wurde in der MRT-2 (nach RCT) in 69% der Fälle (36 von 52 Patienten) als CRM-negativ bewertet (siehe Tabelle 3.11). Bei 16 Patienten (31%) bestand auch in der MRT-2 weiterhin der Verdacht auf einen positiven CRM, d. h. es wurde auch nach der RCT ein direkter Kontakt des Rektumkarzinoms zur potentiellen Resektionsebene vermutet. Tatsächlich lag postoperativ bei 50 von 52 Patienten (96%) ein negativer CRM vor. In 2 Fällen (4%) war der CRM positiv. Ein korrektes *MRT-2-Staging* war in 73% der Fälle (38 Patienten) gegeben. Das *Overstaging* lag bei 27% (14 von 52 Patienten). Ein prognostisch relevantes *Understaging* war erfreulicherweise in keinem Fall aufgetreten.

		MRT-2 (n)		% ( $n_{ypCRM}/n_{ges}$ )
		ymrCRM-negativ	ymrCRM-positiv	
ypCRM (n)	ypCRM-negativ	36	14	96%
	ypCRM-positiv (ypT4)	0	2	4%
% ( $n_{ymrCRM}/n_{ges}$ )		69%	31%	100%

Tabelle 3.11a: Vergleich des CRM in der Re-*Staging*-MRT-2 nach RCT gegenüber dem histopathologisch evaluierten CRM

ymrCRM: nach RCT (y) erfolgte die CRM Beurteilung im MRT-2 (mr) analog der MERCURY-Kriterien. ypCRM: der histopathologische (p) CRM-Status wurde nach standardisierter Rektumresektat-Aufarbeitung nach MERCURY-Kriterien festgelegt. Korrektes *Staging*: Anteil der in der MRT-2 korrekt präoperativ eingeschätzte CRM Fälle; *Overstaging*: Anteil der Fälle, die in der MRT-2 als CRM-positiv fehlklassifiziert worden waren; *Understaging*: Anteil der Fälle, die in der MRT-2 als CRM-negativ fehlklassifiziert wurden. Fett gedruckt: absolute Zahl der korrekt klassifizierten Fälle.

n=52		ypCRM (n)		$\Sigma$
		ypCRM+ (ypT4)	ypCRM-	
MRT-2 (n)	ymrCRM+	2 (a)	14 (b)	16 (a+b)
	ymrCRM-	0 (c)	36 (d)	38 (c+d)
$\Sigma$		2 (a+c)	50 (b+d)	52 (a+b+c+d)

Tabelle 3.11b: Vierfeldertafel mit ymrCRM-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 vs. ypCRM-Status  
Für den yCRM+ Status in der Re-*Staging*-MRT-2 betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 1 (100%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,72 (72%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,13 (13%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,95 (95%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,04 (4%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven yCRM-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 3,57; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des positiven CRM-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,73 (73%).

### 3.4 MRT-Monitoring unter neoadjuvanter RCT

#### 3.4.1 MRT-1 vs. MRT-2 im (Re-)Staging des T-, N- und CRM- Status

Bei 83 Patienten der Patientenkohorte B lagen korrespondierende *Staging*befunde aus der rES, der MRT-1 und der MRT-2 sowie die histopathologischen Endergebnisse nach den Rektumresektionen vor. Beim prätherapeutischen *Staging* wurden

bei 53 (64%) Patienten ein cT3- und bei 24 (29%) Patienten ein cT4-Status festgestellt. Bei 78 Patienten (94%) lag ein positiver Nodalstatus vor. Lediglich 5 Patienten wurden als Nodal-negativ gewertet. Die Rektumkarzinome umfassten 4x (5%) ein cUICC-Stadium II, 59x (71%) ein cUICC-Stadium III und 20x (24%) ein cUICC-Stadium IV.

In Tabelle 3.12 wird der präoperative ymrT-Status (MRT-2) mit dem mrT-Status aus der MRT-1 verglichen. In 56 von 83 Fällen (67%) zeigte sich in beiden Untersuchungen ein übereinstimmender T-Status. In diesen Fällen war offensichtlich eine RCT-induzierte Tumorregression ausgeblieben. Insbesondere bei 51 Patienten schienen weiterhin mrT3- oder mrT4-Rektumkarzinome vorzuliegen.

		MRT-1 (n)					% (n <sub>ymrT</sub> /n <sub>ges</sub> )
		mrT0	mrT1	mrT2	mrT3	mrT4	
MRT-2 (n)	ymrT0	<b>0</b>	0	1	2	1	5%
	ymrT1	0	<b>0</b>	0	0	0	0%
	ymrT2	0	0	<b>5</b>	10	1	19%
	ymrT3	0	0	0	<b>41</b>	12	64%
	ymrT4	0	0	0	0	<b>10</b>	12%
% (n <sub>mrT</sub> /n <sub>ges</sub> )		0	0	7%	64%	29%	100%

Tabelle 3.12: Vergleich des ymrT-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 mit der *Staging*-MRT-1  
mrT: bildmorphologischer T-Status (Tumorinfiltrationstiefe) im MRT-1 (vor RCT) analog der TNM-/UICC-Klassifikation; ymrT: bildmorphologischer T-Status im MRT-2 nach neoadjuvanter RCT (y) analog der TNM-/UICC-Klassifikation; n: Anzahl; n<sub>ges</sub>: Gesamtzahl, bezogen auf 83 Patienten, von denen korrespondierende Befunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Fett gedruckt: absolute Zahl der unverändert in der MRT-1 und MRT-2 klassifizierten Fälle.

Ein RCT-induziertes Downsizing im T-Status (T-Level) ließ sich aus dem Vergleich der MTR-2 gegenüber MRT-1 bei 27 Patienten (33%) vermuten. In 4 Fällen kam es zu einer RCT-induzierten kompletten Tumorremission (ymrT0-Status). Bei 23 Patienten umfasste die partielle Remission in 12 Fällen ein T-Level-Downsizing von einem mrT4- auf einen ymrT3-Status und in einem weiteren Fall von einem mrT4 auf einen ymrT2-Status. Zudem ließ sich in 10 Fällen ein T-Level-Downsizing von einem mrT3-

Status auf einen ymrT2-Status beobachten. In Tabelle 3.13 wird der Lk-Status aus der MRT-1 gegenüber der MRT-2 dargestellt.

		MRT-1 (n)			% ( $n_{ymrN}/n_{ges}$ )
		mrN0	mrN1	mrN2	
MRT-2 (n)	ymrN0	<b>8</b>	27	5	48%
	ymrN1	5	<b>24</b>	11	48%
	ymrN2	0	0	<b>3</b>	4%
%( $n_{mrN}/n_{ges}$ )		16%	61%	23%	100%

Tabelle 3.13: Vergleich des ymrNodal-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 mit der *Staging*-MRT-1  
In der MRT-1 (mr) erfolgte die bildmorphologische Beurteilung des prätherapeutischen Nodal- (N-) Status analog der TNM-/UICC-Klassifikation; ymrN: bildmorphologische Beurteilung des N-Status in der MRT-2 nach neoadjuvanter (y) Therapie; n: Anzahl;  $n_{ges}$ : Gesamtzahl, bezogen auf 83 Patienten, von denen korrespondierende Untersuchungsbefunde vorlagen; %: Angaben in Prozent. Fett gedruckt: absolute Zahl der unverändert in der MRT-1 und MRT-2 klassifizierten Fälle.

Beim Vergleich des in der MRT-1 bildmorphologisch bestimmten Lk-Status gegenüber dem Lk-Status aus der MRT-2 ergab sich bei 35 Patienten gleichbleibende Befunde (42%). Eine RCT-induzierte, ebenfalls bildmorphologisch nachweisbare Regression der initial als Metastasen beurteilten Lymphknoten ließ sich in 20% bis 30% der Fälle vermuten. Bei 32 Patienten mit einem mrN1-Status (27 Fälle) bzw. mrN2-Status (5 Fälle) im MRT-1 war nach RCT im MRT-2 ein Therapie-induziertes Lk-Downstaging zu einem ymrN0-Status erkennbar.

Bei 33 Patienten mit initial fraglichem Tumorbefall des CRM wurde nach Supervision erneut die MRT-1 beurteilt und der Befund mit der korrespondierenden MRT-2 verglichen. In beiden MRT-Untersuchungen zeigte sich in 70% der Fälle (23/33 Patienten, Tabelle 3.14) eine Übereinstimmung der CRM-Befunde und Beurteilung. Bei 8 Patienten mit initial positivem CRM in der MRT-1 wurde nach neoadjuvanter RCT ein negativer CRM in der Re-*Staging* MRT-2 diagnostiziert. Diese 8 Fälle mit einer mutmaßlich RCT-induzierten CRM-Negativität wurden auch in der postoperativen Aufarbeitung des Rektumresektates durch den befundenden Pathologen bestätigt.

		MRT-1 (n)		
		mrCRM-negativ	mrCRM-positiv	% ( $n_{\text{ymrCRM}}/n_{\text{ges}}$ )
MRT-2 (n)	ymrCRM-negativ	<b>16</b>	8	73%
	ymrCRM-positiv	2	<b>7</b>	27%
% ( $n_{\text{mrCRM}}/n_{\text{ges}}$ )		55%	45%	100%

Tabelle 3.14: Vergleich des mrCRM-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 versus *Staging*-MRT-1

In der *Staging* MRT-1 (mr) wurde der prätherapeutische CRM-Status bildmorphologisch analog den MERCURY-Kriterien als mrCRM-negativ oder bei Verdacht auf Tumorkontakt zur potentiellen Resektionsebene als mrCRM-positiv bewertet. Die bildmorphologische CRM-Beurteilung in der MRT-2 (mr) erfolgte präoperativ nach neoadjuvanter (y) RCT analog der MERCURY-Kriterien. Es wurde zwischen dem Status ymrCRM-negativ und dem Status ymrCRM-positiv unterschieden. Fett gedruckt: absolute Zahl der unverändert in der MRT-1 und MRT-2 klassifizierten Fälle.

In Tabelle 3.15 sind die in der MRT-1 und MRT-2 ermittelten Lokalisationen des Rektumkarzinoms, die craniocaudale Tumorausdehnung und die Tumorwandstärke einander gegenübergestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass durch die neoadjuvante RCT eine Schrumpfung der Tumorausdehnung und der Tumorwanddicke erreicht werden konnte. Zudem ist erkennbar, dass sich bei einigen Rektumkarzinomen die Karzinomausläufer (ab Anokutanlinie gemessen) nach RCT zurückgebildet hatten. Entgegen der primären chirurgischen Einschätzung konnte daraufhin in Einzelfällen der für eine ultratiefe TARR (mit koloanaler Handanastomose) geltende Sicherheitsabstand von  $\geq 1$  cm eingehalten werden. In diesen ausgewählten Fällen konnte aufgrund eines Ansprechens des Rektumkarzinoms auf die präoperative RCT die initial auf der Basis der MRT-1 geplante APE (mit dauerhaftem Kolostoma) vermieden werden. Es gelang eine kontinenzerhaltende ultratiefe TARR durchzuführen.

	<b><u>MRT-1</u></b> <b><u>vor RCT</u></b>	<b><u>MRT-2</u></b> <b><u>nach RCT</u></b>
<b><u>Tumorlokalisation ab ano (cm)</u></b>		
<b>Minimum – Maximum</b>	0 – 12.5	0 – 10
<b>Mittelwert</b>	4.98	5.4
<b>Standardabweichung</b>	3.67	2.91
<b>Median</b>	5	5
<b><u>Tumorausdehnung (cm)</u></b>		
<b>Minimum – Maximum</b>	2 – 13	2 – 6
<b>Mittelwert</b>	5.70	4
<b>Standardabweichung</b>	2.45	1.41
<b>Median</b>	5	4
<b><u>Wanddicke (cm)</u></b>		
<b>Minimum – Maximum</b>	1 - 3	1 – 2
<b>Mittelwert</b>	1.73	1.1
<b>Standardabweichung</b>	0,78	0.32
<b>Median</b>	2	1

Tabelle 3.15: Vergleich der in der MRT-1 und MRT-2 ermittelten Tumorlokalisation (ab Anokutanlinie), der craniocaudalen Tumorausdehnung und der Tumorstärke

Die Tumorlokalisation wurde im MRT vom aboralen (distalen) Tumorrand bis zur Anokutanlinie gemessen (in cm); die Tumorausdehnung wurde in craniocaudaler Ausdehnung (in cm) vom oralen Tumorrand bis zur aboralen Tumorbegrenzung bestimmt; MRT-1: *Staging*-MRT vor RCT; MRT-2: *Re-Staging* MRT nach erfolgter neoadjuvanter (y) RCT.

### 3.4.2 MRT-1 vs. MRT-2 in der Beurteilung der Tumorausdehnung

Nach den folgenden, modifizierten (m) RECIST-Kriterien (*response evaluation criteria in solid tumors*) wurde die Tumorausdehnung in der *Staging* MRT-1 mit den Ergebnissen aus der *Re-Staging* MRT-2 (nach RCT) verglichen: Es wurde die maximale cranio-caudale Tumorausdehnung aus den sagittalen Schnittbildern der MRT-1 (prätherapeutisch) und der *Re-Staging* MRT-2 bestimmt. Konnte in der *Re-Staging* MRT kein Tumor mehr nachgewiesen werden, so wurde dieser Befund als komplette Remission (ymrCR) gewertet. Eine partielle Remission (ymrPR) ergab sich, wenn gegenüber der *Staging* MRT-1 eine 30%-ige Reduktion der Tumorlängsausdehnung vorlag. Eine in der MRT nachweisbare Zunahme der Tumorausdehnung (zumindest der Targetläsion) wurde als progrediente Malignom-erkrankung gewertet (mrPD; *progressive disease*), sofern eine 20%-ige Zunahme der Tumorausdehnung messbar war. Eine stabile Krankheitssituation (mrSD; *stable disease*) wurde anhand der MRT-Auswertung angenommen, sofern eine Therapie-induzierte Reduktion der Tumorlängsausdehnung unter 30% betrug bzw. sich während der Multimodaltherapie die Tumorausdehnung um weniger als 20% gegenüber des Ausgangsbefundes (MRT-1) erhöhte (Patel und Brown 2013, Hsu et al. 2017, Kim et al. 2011). Nach RCT wurde in der MRT-2 in 4% eine ymrCR, in 55% eine ymrPR und in 41% eine ymrSD diagnostiziert. Ein ymrPD anhand einer metrischen Zunahme der Tumorausdehnung des primären Rektumkarzinoms konnte nicht festgestellt werden.

Die in Tabelle 3.15 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die cranio-caudale Ausdehnung der Rektumkarzinome nach RCT deutlich abnahm. Ebenso reduzierte sich die Rektumwandstärke als Hinweis auf eine Therapie-bedingte Remission der Tumordinfiltrationstiefe und der Tumor-assoziierten Entzündungsreaktion. Aus diesen Ergebnissen einer RCT-induzierten, MRT-morphologisch nachweisbaren Tumoremision ergab sich das MRT-Folgeprojekt (siehe Abschnitt 3.5). In der Patientengruppe C sollte unter Studienbedingungen ein Vergleich der (Re-) *Staging*-Ergebnisse aus der MRT-1 vs. MRT-2 (nach RCT) vs. MRT-3 (nach RCT und CTx) nach mrRECIST-Kriterien erfolgen.

### 3.4.3 TNM-/UICC-Tumorstadien in MRT-1, MRT-2 sowie postoperativ

Wie bereits unter Abschnitt 3.4.1 genannt, zeigte sich im Vergleich der MRT-1 und MRT-2 (siehe Abb. 3.1 und Abb. 3.2) ein deutliches, RCT-induziertes Downstaging der cUICC-Tumorstadien III und IV zu den prognostisch günstigen ycUICC-Stadien 0 und I. Bestätigt wurde dieser bereits in der Verlaufsbildgebung gewonnene Eindruck durch den histopathologischen Endbefund.

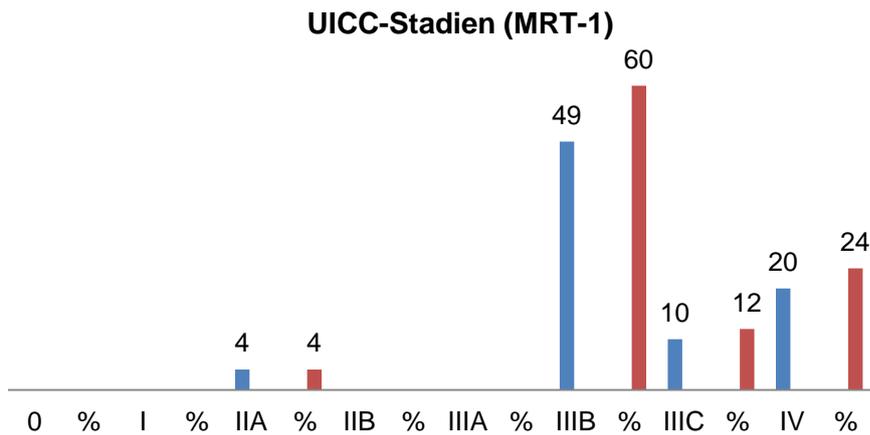


Abbildung 3.1: UICC-Tumorstadien in der *Staging*-MRT-1 bei 83 Patienten der Kohorte B  
 B. Blau: absolute Fälle mit mrUICC-Tumorstadien 0 bis IV in der MRT-1 (mr; vor neoadjuvanter RCT),  
 rot: Angabe in %.

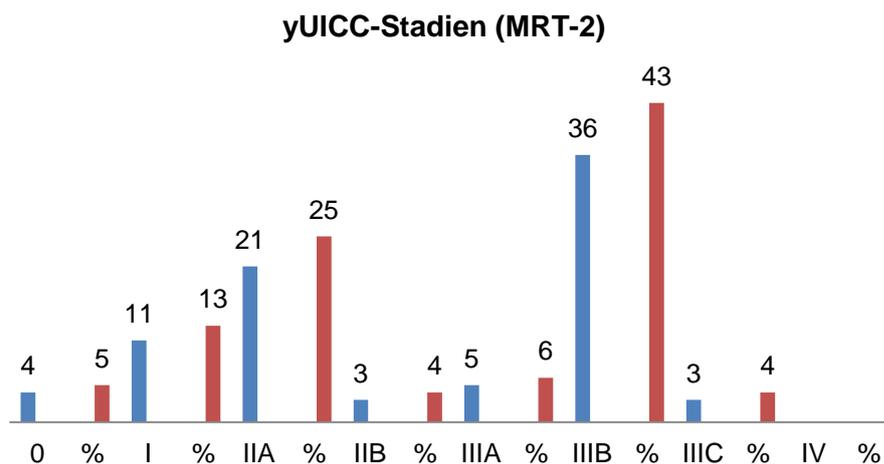


Abbildung 3.2: yUICC-Tumorstadien in der *Re-Staging*-MRT-2 bei 83 Patienten der Kohorte B  
 Blau: absolute Fälle mit cymrUICC-Tumorstadien 0 bis IV in der MRT-2 (mr; nach neoadjuvanter RCT  
 (y)), rot: Angabe in %.

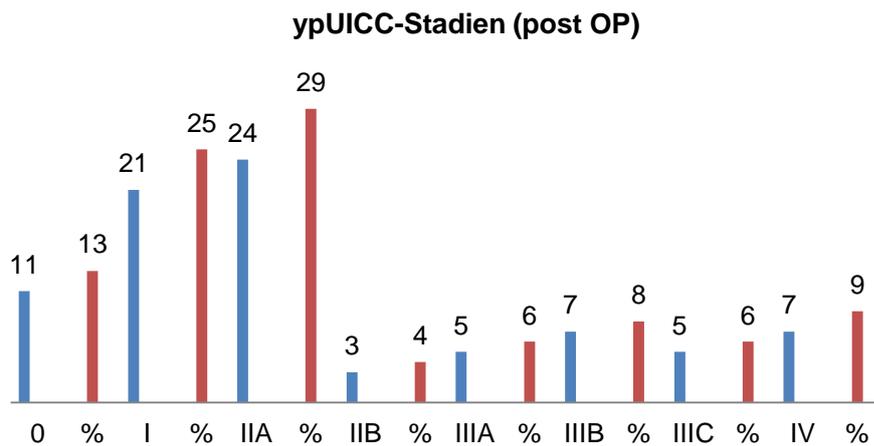


Abbildung 3.3: Postoperative ypUICC-Tumorstadien bei 83 Patienten der Kohorte B  
Blau: absolute Fälle mit histopathologisch (p) bestätigten ypUICC-Tumorstadien 0 bis IV (nach neo-adjuvanter RCT (y) und Rektumresektion), rot: Angabe in %.

Der Einsatz der MRT-2 im *Re-Staging* nach präoperativer RCT gab durch die frühzeitig ermittelbaren ymrUICC-Tumorstadien Hinweise auf das Therapieansprechen des jeweiligen Rektumkarzinoms. Im Vergleich zur *Staging* MRT-1 zeigte sich die *Re-Staging*-MRT-2 als Monitoringverfahren zur Beurteilung eines Therapieerfolgs geeignet. Dabei hing die Genauigkeit der Vorhersage des ymrUICC-Stadiums wesentlich von der Definition der Untersuchungsparameter ab. Laut Tabelle 3.16a hatte das *Re-Staging*-MRT-2 in der Ermittlung der ypUICC-Tumorstadien 0 bis IIa eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 86% und einen positiven prädiktiven Wert von 90%. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des Status ymrUICC 0 bis IIa betrug 4,79, und die Genauigkeit (accuracy) lag bei 74%. Demgegenüber betrug die Genauigkeit für die tatsächlichen, „prognostisch als sehr günstig einzuschätzenden Therapieansprecher“ mit ymrUICC-0- bis -I-Tumorstadien bei „lediglich“ 68% (siehe Tabelle 3.16b).

Aus klinischer Sicht kann mit Hilfe der *Re-Staging*-MRT-2 die Indikation zur Therapie-Erweiterung/Intensivierung oder Änderung (Strategiewechsel bei bildmorphologisch bereits nachweisbarer Tumorregression) der präoperativen Multimodalbehandlung beeinflusst werden. Konkret könnte aus chirurgisch-onkologischer Sicht das *Re-Staging*-MRT bei Prädiktion einer (nahezu) kompletten Tumorregression (z. B. eines  $\geq$ ypTRG 3- und ypN0- Status oder von ymrUICC-0- bis ymrUICC-I-Stadien) die chirurgische Vorgehensweise (lokal vs. limitiert radikal vs. radikal) und das Resektions-

ausmaß (organzentriert vs. multiviszeral) ändern. Bei einer validen Vorhersage eines ypCR-Status in der Re-*Staging*-MRT könnte in Einzelfällen von einer radikalen onkologischen Rektumresektion abgesehen werden.

n=83		ypUICC (n)		
		≤ ypUICC IIa	≥ ypUICC IIb	Σ
yMRT-2 (n)	≤ ymrUICC IIa	36 (a)	4 (b)	40 (a+b)
	≥ ymrUICC IIb	18 (c)	25 (d)	43 (c+d)
	Σ	54 (a+c)	29 (b+d)	83 (a+b+c+d)

Tabelle 3.16a: Vierfeldertafel mit ≤ymrUICC-IIa-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 vs. ypUICC-Status Für den ymrUICC-0- bis ymrUICC-IIa-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,67 (67%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,86 (86%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,90 (90%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,58 (58%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,65 (65%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des Status ymrUICC 0 bis ymrUICC IIa [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 4,79; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des Status ymrUICC 0 bis ymrUICC IIa [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,39; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,74 (74%).

n=83		ypUICC (n)		
		≤ ypUICC I	≥ ypUICC-IIa	Σ
yMRT-2 (n)	≤ ymrUICC I	13 (a)	7 (b)	20 (a+b)
	≥ ymrUICC IIa	20 (c)	43 (d)	63 (c+d)
	Σ	33 (a+c)	50 (b+d)	83 (a+b+c+d)

Tabelle 3.16b: Vierfeldertafel mit ≤ymrUICC-I-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 vs. ypUICC-Status Für den ymrUICC-0- bis ymrUICC-I-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,39 (39%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,86 (86%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,65 (65%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,68 (68%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,40 (40%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven N- Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 2,79; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des N+ Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,71; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,68 (68%).

### **3.5 MRT-Monitoring unter präoperativer RCT (RT+5-FU+ Oxaliplatin) und CTx (mFOLFOX)**

Um oben genannte Hypothesen in zukünftigen klinische Studien überprüfen zu können, wurde der Wert einer wiederholten *Re-Staging*-MRT während einer intensivierten, präoperativen Multimodaltherapie (siehe Abbildung 2.3) in der Patientenkohorte C untersucht

#### **3.5.1 Prädiktion des Therapieansprechens per MRT**

In Tabelle 3.17 werden analog der Darstellung der Patientenkohorten A und B die Patienten- und Tumor-spezifischen Parameter der Patientenkohorte C aufgeführt. Diese Patientengruppe erhielt ein innovatives präoperatives Therapieregime unter standardisiertem MRT-Monitoring. Dieses Monitoring bestand aus einem *Staging*-MRT-1, einem *Re-Staging*-MRT-2 und der wiederholten, präoperativen *Re-Staging*-MRT-3.

Insgesamt wurden 24 Patienten, 8 Frauen (33.3%) und 16 Männer (66.7%), im Zeitraum 03/2011 bis 08/2013 in der Pilotphase der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Studie interdisziplinär behandelt. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 59 Jahren (im Median; Min. – Max.: 21 Jahre bis 74 Jahre). Die Patienten hatten einen ECOG-Status  $\leq 2$ . Die klinischen UICC-Tumorstadien umfassten ein cUICC-Stadium II, 21 Fälle ein cUICC-Stadium III und 2 Fälle ein cUICC-Stadium IV. Dreizehn Rektumkarzinome waren im unteren Rektumdrittel und 11 Karzinome im mittleren Rektumdrittel lokalisiert. Bei allen Patienten bestand die Indikation zur präoperativen Multimodaltherapie.

Patientenkohorte	C	
Präoperative Therapie	RCT+5-FU+Oxaliplatin + 3x mFOLFOX	
Patientenzahl (n)	24	100%
Alter (Jahre): Mittelwert	58,7	
Minimum – Maximum	21 - 74	
Median	59	
Männer	16	66.7%
Frauen	08	33.3%
TU-Lokalisation ab ano (cm)		
0 - 6 cm	13	54.2%
> 6 - 12 cm	11	45.8%
cUICC-Stadium-A*		
I	0	-
II	01	4.2%
III	21	87.5%
IV	02	8.3%
cT-Status-I**		
cT1	0	-
cT2	0	-
cT3	11	54.2%
cT4	13	45.8%
cN-Status-I***		
cN-positiv	23	95.8%
cN-negativ	01	4.2%
cyUICC-Stadium-B		
0	01	4.2%
I	02	8.3%
II	06	25%
III	14	58.3%
IV	01	4.2%
cyT-Status-II		
cyT0	01	4.2%
cyT1	01	4.2%
cyT2	03	12.5%
cyT3	12	50%
cyT4	07	29.1%
Endoluminale Narbe,		
ja (kein bis kaum Rest-TU)	16	66.7%
nein	08	33.3%
cyN-Status-II		
cyN-positiv	13	54.2%
cyN-negativ	11	45.8%

Tabelle 3.17: Patienten- und Tumor-spezifische Parameter der Patientenkohorte C

\*cUICC-Stadium-A bestimmt aus der *Staging* MRT-1; \*\*cT-Status im MRT-1 analog der TNM-/UICC-Klassifikation; \*\*\*cN-Status in der MRT-1 ermittelt und vereinfachend eingeteilt in cN-positiv vs. cN-negativ. Das ycUICC-Stadium B ergab sich aus der MRT-3 nach RCT+CTx (y). Der ycT- und der ycN-Status wurden analog der TNM-/UICC-Klassifikation beurteilt. Der Nachweis einer RCT-induzierten Tumorremission erfolgte per Rektoskopie: lag endoluminal kein eindeutiges Karzinom mehr vor, so wurde der Befund bei sicht- oder tastbarem fibrotischem Gewebe als Narbe klassifiziert.

In der Patientenkohorte C wurden die drei MRT-Untersuchungen unter Einsatz des 1.5 T MR-Gerätes zum Monitoring durchgeführt. Das MRT-1 erfolgte als *Staging-MRT* prätherapeutisch. Dabei wurde im MRT-1 bei 13 (54.2%) Patienten ein zu erwartender positiver CRM diagnostiziert (siehe auch später Tabelle 3.20). In fünf weiteren Fällen (20.8%) wurde eine Distanz von <2 mm zwischen dem Rektumkarzinom und dem CRM angenommen. Folglich wurden diese Fälle als (möglicherweise) CRM-positiv gewertet. Nur bei 6 Patienten (25%) konnte prätherapeutisch von einem negativen CRM (Sicherheitsabstand >2 mm) ausgegangen werden.

Bei allen 24 Patienten wurde die präoperative multimodale RCT komplett und ohne Dosisreduktion Protokoll-gerecht verabreicht. Nach Abschluß der RCT erfolgte das Re-*Staging-MRT-2*. Anschließend konnten auch die 3 Zyklen (Einzelgaben) mFOLFOX-CTx bei allen 24 Studienteilnehmern Protokoll-gerecht ohne Dosisreduktion appliziert werden. Nach Abschluß der gesamten RCT+CTx wurde das MRT-3 im Rahmen des zweiten präoperativen Re-*Stagings* durchgeführt.

Die nachfolgenden onkologischen Rektumresektionen mit einer qualitätskontrollierten TME umfassten 10x eine TARR (41.7%), 4x eine APE (16.7%) und 10x eine erweiterte APE (41.7%). Die Beurteilung der TME-Qualität am Rektumresektat und die nachfolgende Gewebeaufarbeitung sowie histopathologische Beurteilung erfolgten nach den MERCURY-Kriterien und dem TNM-/UICC-Klassifikationssystem.

Nach einer strukturierten Nachbeobachtung von 48 Monaten (im Median) post operationem (Stichtag der letzten Nachbeobachtung: 17.10.2017) wurden das DFS, das TTF, das CSS und das OS bestimmt. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang sowie (prädiktiver) prognostischer Wert der *Staging*-Ergebnisse und klinikopathologischen Daten gegenüber den Überlebensparametern geprüft.

Die jeweiligen MRT-Befunde zur craniocaudalen Tumorausdehnung, zu den T-, Lk-, Residual-(R-) und CRM-Status waren nach den beschriebenen MERCURY-, mRECIST- und TNM-/UICC-Kriterien erhoben worden. Alle Befunde wurden mit den histopathologischen Ergebnissen nach TME-Chirurgie verglichen.

Dabei zeigte sich zwischen der MRT-1, MRT-2 und MRT-3 eine signifikante, Therapie-induzierte Reduktion der craniocaudalen Tumorausdehnung von 79 mm  $\pm$  30 mm (Mittelwert  $\pm$  SD, MRT-1) versus 55 mm  $\pm$  28 mm (Mittelwert  $\pm$  SD, MRT-2) versus 52 mm  $\pm$  27 mm (Mittelwert  $\pm$  SD, MRT-3) (siehe Tabelle 3.18).

TU-Ausdehnung (mm) per MRT-1	
cranio-caudal MW	78,6
Median	69
Min	42
Max	151
TU-Ausdehnung (mm) per MRT-2	
cranio-caudal MW	54,7
Median	46,5
Min	24
Max	123
TU-Ausdehnung (mm) per MRT-3	
cranio-caudal MW	51,9
Median	43
Min	19
Max	117

Tabelle 3.18: Darstellung der MRT-Verlaufskontrollen und der craniocaudalen Tumorausdehnung. Die Tumor-Längsausdehnung nimmt aufgrund der RCT-induzierten Tumorremission deutlich ab.

In Abbildung 3.4 wird die Reduktion der Tumorausdehnung zwischen der MRT-1 und der MRT-3 (nach RCT + 3 Zyklen mFOLFOX-CTx,  $p < 0.001$ ) dargestellt.

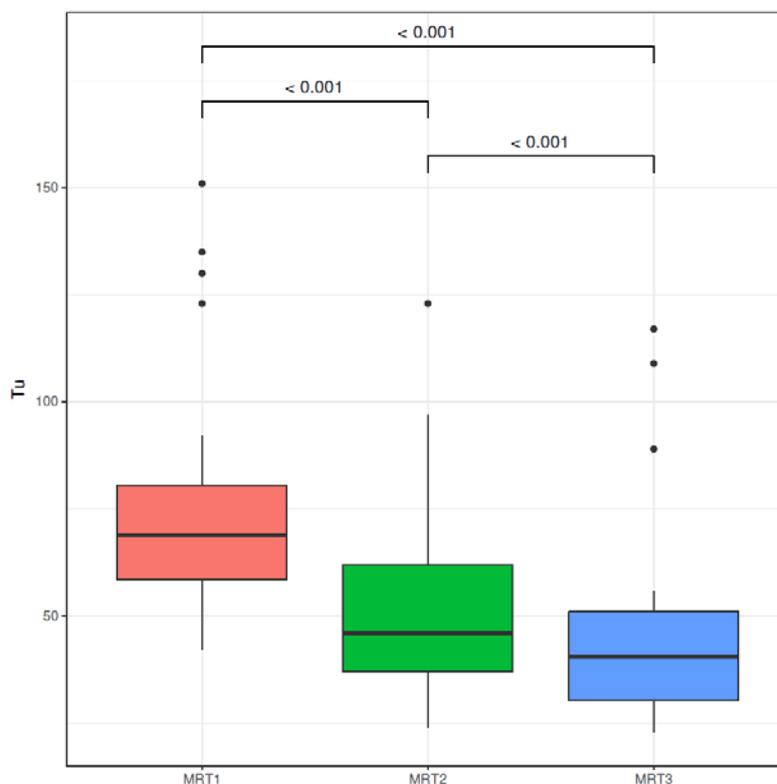


Abbildung 3.4: Boxplot-Darstellung der craniocaudalen Ausdehnung der Rektumtumoren in Patientenkohorte C (n=24 Patienten)

MRT-1 (rot): prätherapeutische Tumorausdehnung (Tu; in mm); MRT-2 (grün): nach RCT; MRT-3 (blau): nach RCT + 3 Zyklen mFOLFOX-CTx.

Zudem zeigte sich zwischen der MRT-1 und der MRT-2 sowie zwischen der MRT-2 und MRT-3 ein relevanter Unterschied (jeweils  $p < 0.001$ ). Es konnte somit davon ausgegangen werden, dass zum einen die präoperative RCT für die Reduktion der Tumurlängsausdehnung (MRT-1 vs. MRT-2) verantwortlich war. Im Verlauf ließ sich unter fortgesetzter CTx eine weitere, signifikante Tumorregression (MRT-2 versus MRT-3) nachweisen, deren metrisches Ausmaß jedoch geringer war.

Nach der RCT wurde in der MRT-2 eine ymrCR in 4%, eine ymrPR in 30% und eine ymrSD in 66% gegenüber der *Staging*-MRT-1 diagnostiziert. Eine ymrPD konnte anhand einer metrischen Zunahme der Tumorausdehnung des Rektumkarzinoms nicht festgestellt werden. In der MRT-3 betrug die ymrCR weiterhin 4%, die ymrPR 37% und die ymrSD 59% gegenüber der *Staging*-MRT-1. Dieser Eindruck einer RCT-induzierten Tumorremission wurde auch nach der Aufarbeitung der Rektumresektate durch den befundenden Pathologen bestätigt.

In Tabelle 3.19 werden die durchgeführten OP-Verfahren (TARR etc.) angegeben. Aufgrund der ausgedehnten Rektumkarzinome war in 10 Fällen (41,7%) eine erweiterte APE mit z.T. Multiviszeralresektion (hintere und vordere Exenteration) notwendig. Die onkologischen Rektumresektionen erfolgten stets als TME. Die Qualität der jeweiligen TME wurde sowohl perioperativ von Chirurgen (nicht durch den Operateur selbst!) als auch verblindet von Pathologen analog der MERCURY-Kriterien beurteilt. Anschließend wurde die Intaktheit der mesorektalen Hüllfaszie bzw. der mesorektalen Resektionsebene (z. B. im Fall einer erweiterten APE) beurteilt und klassifiziert.

Interessanterweise fiel die Beurteilung der TME-Qualität bzw. der chirurgischen TME-Oberfläche bei der perioperativen Untersuchung des direkt aus dem Situs geborgenen Rektumresektats kritischer aus als die Kontrolle durch den Pathologen (siehe Tabelle 3.19). Ursache dafür könnte sein, dass perioperativ die Intaktheit der mesorektalen Hüllfaszie mittels Methylenblau-Färbung geprüft worden war. In der Folge dieser Prozedur wurde jeder kleinste Farbaustritt visualisiert und chirurgischerseits als Defekt bewertet.

In 22 von 24 Rektumresektaten (92%) lag nach Angaben der Pathologen eine komplette (gute) und in 2 Fällen eine moderate TME-Qualität vor. Somit zeigte sich auch nach der intensivierten, präoperativen Multimodaltherapie eine exzellente, chirurgische Resektatqualität. Dieses Ergebnis war für die Projektteilnehmer von besonderer Bedeutung, da eine perfekt durchgeführte TME gegenüber einer inkompletten TME

erheblich die Lokalrezidivrate und den weiteren Verlauf der Malignomerkkrankung beeinflussen kann (Fokas et al. 2017).

Patientenkohorte	C	
Präoperative Therapie	RCT + 5-FU + Oxaliplatin + 3x mFOLFOX	
Patientenzahl (n)	24	100%
OP-Methode		
ARR mit PME	0	-
TARR mit TME	10	41.7%
APE mit TME	04	16.6%
erweiterte APE mit TME**	10	41.7%
Hartmann-OP mit TME	0*	-
TME-Qualität, chirurgisch		
schlecht	01	4.2%
moderat	03	12.5%
gut	20	83.3%
TME-Qualität, histopathologisch		
schlecht	0	-
moderat	02	8.3%
gut	22	91.7%

Tabelle 3.19: OP-Verfahren und TME-Qualität nach präoperativer Multimodaltherapie in der Patientenkohorte C

Die tiefen anterioren Rektumresektionen (TARR) und (erweiterten) abdomino-perinealen Rektumexstirpationen (APE) wurden als totale mesorektale Exzisionen (TME) bei (n=24) Patienten mit Rektumkarzinomen der cUICC-Stadien II bis IV durchgeführt. In einem Fall mußte nach Auftreten einer rektovaginalen Fistel und frustraner chirurgischer Revision 9 Monate nach der onkologischen Rektumresektion (ultratiefe TARR) eine Kontinenz-unterbrechende Hartmann-Situation angelegt werden. Im Langzeitverlauf blieb die Patientin karzinomfrei und war weiterhin bei guter Lebensqualität (aus Sicht der Patientin wie auch aus therapeutischer Beurteilung heraus).

Eine wesentliche Voraussetzung für eine gute TME-Qualität war neben dem Erreichen eines R0-Status ein ausreichender, negativer CRM-Status. Zugleich war die präoperative Beurteilung des CRM maßgebend für eine angemessenen radikale, onkologische Rektumresektion unter größtmöglichem Erhalt der Organfunktion. Wie in Tabelle 3.20 angegeben, war vor Einleitung der Multimodaltherapie in der *Staging-MRT-1* in 6 von 24 Fällen der CRM als negativ gewertet worden. Im präoperativen *Re-Staging MRT-3* nach Applikation der RCT und der nachfolgenden 3 Gaben mFOLFOX-CTx stieg der Anteil der als CRM-negativ eingeschätzten Patienten auf lediglich 8 Fälle (33%) an.

<b>CRM im MRT-1 (prätherapeutisch)</b>		
CRM negativ	06	25%
CRM fraglich positiv	05	20.8%
CRM positiv	13	54.2%
<b>CRM im MRT-3 (nach RCT+CTx, vor OP*)</b>		
CRM negativ	08	33.3%
CRM fraglich positiv	02	8.3%
CRM positiv	14	58.4%
<b>CRM histopathologisch (post OP)</b>		
CRM negativ	24	100%
CRM positiv	0	-

Tabelle 3.20: CRM-Beurteilung in der *Staging*-MRT-1 vs. präoperativen Re-*Staging*-MRT-3 (nach RCT + mFOLFOX-CTx) vs. Histopathologie

Die Bewertungen des CRM fanden in der MRT-1, in der MRT-3 sowie in der Aufarbeitung des Rektumresektats nach den MERCURY- und den TNM-/UICC-Klassifikationskriterien statt.

Tatsächlich ergab der histopathologische Endbefund nach Rektumresektion in allen 24 Fällen einen R0-Status mit negativem CRM. In der MRT-3 hatte sich ein derartiger Effekt der RCT+CTx nicht zeigen lassen. Es bestand ein erhebliches CRM-*Overstaging* (falsch positive Bewertung des CRM). Der umgekehrte Fall eines CRM-*Understaging*s (falsch negative Bewertung des CRM) mit möglicherweise fatalen prognostischen Folgen für den betroffenen Patienten war im MRT-3 der Kohorte C NICHT aufgetreten (siehe Tabelle 3.21) Es lagen die Sensitivität bei 100%, die Spezifität bei 71%, der NPW und der WNT bei jeweils 100%. Die Genauigkeit der Re-*Staging*-MRT-3 in der Beurteilung des CRM-Status betrug 75%.

In Tabelle 3.22 sind die histopathologischen und Tumor-spezifischen Parameter der Patientenkohorte C angegeben. In 23/24 (96%) Fällen konnte ein R0-Status erreicht werden. Bei einem Patienten ergab sich eine R1-Situation im viszeralem Peritoneum aufgrund einer erst intraoperativ diagnostizierten Peritonealkarzinose. Das Ausmaß dieser Metastasierung schien regional begrenzt zu sein. Die kleinherdigen Tumormformationen wurden während einer ausgedehnten Multiviszeralresektion *en bloc* entfernt. Trotz dieser Maßnahme zeigte sich später ein rasch progredienter Verlauf der Malignomerkrankung mit letalem Ausgang.

n=24		ypCRM (n)		Σ
		ypCRM+ (ypT4)	ypCRM-	
MRT-3 (n)	ymrCRM+	3 (a)	6 (b)	9 (a+b)
	ymrCRM-	0 (c)	15 (d)	15 (c+d)
Σ		3 (a+c)	21 (b+d)	24 (a+b+c+d)

Tabelle 3.21: Vierfeldertafel mit positivem ymrCRM-Status in der Re-*Staging*-MRT-3 vs. ypCRM-Status

Für den positiven ymrCRM-Status in der Re-*Staging*-MRT-3 (nach RCT + 3x mFOLFOX-CTx) betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 1 (100%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,71 (71%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,33 (33%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 1 (100%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,13 (13%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven yCRM-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 3,45; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des positiven CRM-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,75 (75%).

Durch die neoadjuvante RCT+CTx wurden in 5 Fällen (21%) eine komplette Tumoremision (TRG 4; in einem Fall blieb allerdings ein ypN1a-Status bestehen) und in 6 Fällen eine nahezu komplette Tumorregrression (TRG 3) erreicht. Nur in einem Fall (4%) zeigte sich ein geringes Ansprechen auf die RCT+CTx (TRG 1). In 18 Fällen (75%) konnte entgegen dem *Staging*-MRT-1 (21 Patienten mit cUICC-Stadium III und 2 Patienten mit cUICC-Stadium IV, siehe Tabelle 3.17) ein negativer Nodalstatus bestätigt werden.

Die Anzahl an untersuchten Lymphknoten lag unter Nutzung modernster Aufarbeitungstechniken des mesorektalen Weichgewebes (z.B. unter Nutzung der AC-Methode; Gehoff et al. 2012, Scheel et al. 2015) mit 18.5 Lk (im Median; Min.-Max.: 8 Lk bis 39 Lk pro Rektumresektat) deutlich über den in der TNM-/UICC-Klassifikation geforderten 12 Lk pro Rektumresektat.

Patientenkohorte	C	
Präoperative Therapie	RCT + 5-FU + Oxaliplatin + 3x mFOLFOX	
Patientenzahl (n)	24	100%
Residualstatus		
R0	23	95.8%
R1	01	4.2%
R2	0	-
Grading der Tumorregression*		
TRG-0	0	-
TRG-1	01	4.2%
TRG-2	12	50%
TRG-3	06	15%
TRG-4	05	20.8%
ypT-Status		
ypT0	05**	20.8%
ypT1	01	4.2%
ypT2	06	23%
ypT3	08	33.2%
ypT4	05	20.8%
ypN-Status		
ypN-0	18	75%
ypN-1	04	16.7%
ypN-2	02	8.3%
ypGrading		
ypG1	0	-
ypG2	17	70.8%
ypG3	02	8.4%
ypGx	05	20.8%
ypUICC-Stadium-II		
0	04**	16.7%
I	07	29.2%
II	05	20.8%
III	05	20.8%
IV	03***	12.5%

Tabelle 3.22: Histopathologische Tumor-spezifische Parameter der Patientenkohorte C

Das \*Grading der Tumorregression (TRG 0 bis TRG 4) erfolgte nach präoperativer Multimodaltherapie (y); ypCR: histopathologisch (p) bestätigte komplette Tumorremission (CR), einem TRG 4 entsprechend; der ypT-Status wurde aus dem histopathologischen (p) Befund nach präoperativer Therapie (y) ermittelt. Der ypN-Status wurde histopathologisch nach kompletter Aufarbeitung des mesorektalen Weichgewebes bestimmt und nach der gültigen TNM-/UICC-Klassifikation festgelegt. In 5 Fällen mit einer ypCR wurde bei der Beurteilung des posttherapeutischen, morphologischen (yp)Gradings ein Gx-Status angegeben. Das ypUICC-Tumorstadium wurde nach dem TNM-/UICC-System klassifiziert. In \*\*einem Fall war zwar eine komplette Remission des Rektumkarzinoms eingetreten, allerdings bestand weiterhin eine lymphogene Metastasierung (ypN1a- Status). Somit lag ein residuelles ypUICC-Stadium III vor. Bei diesem \*\*\*Patienten hatte sich in der Bildgebung nach der Multimodaltherapie eine Remission des Rektumkarzinoms gezeigt. Intraoperativ wurde allerdings eine bis dahin okkulte Peritonealkarzinose entdeckt. Trotz einer Multiviszeralresektion mußte im Bereich der Peritonektomie ein R1-Status festgestellt werden.

Nach der RCT+CTx ergaben sich in 4 Fällen (16.7%) ein ypUICC-Stadium 0 (ypCR), in 7 Fällen ein ypUICC-Stadium I (29.2%), in 5 Fällen ein ypUICC-Stadium II (20.8%), in weiteren 5 Fällen ein ypUICC-Stadium III (20.8%) und bei 3 Patienten ein ypUICC-Stadium IV (12.5%). Von den Patienten, bei denen initial ein cUICC-Stadium III oder IV diagnostiziert worden war, verblieben 5 Patienten im ypUICC-Stadium III (20.8%) und 3 Patienten im ypUICC-Stadium IV (12.5%). Ein Therapie-induziertes UICC-Downstaging ergab sich in 16 (67%) Fällen und ein T-Level-Downsizing bei 14 (58%) Patienten.

n=24		ypUICC (n)		Σ
		≤ ypUICC I	≥ ypUICC-IIa	
ymRT-3 (n)	≤ ymrUICC I	7 (a)	1 (b)	8 (a+b)
	≥ ymrUICC IIa	4 (c)	12 (d)	16 (c+d)
Σ		11 (a+c)	13 (b+d)	24 (a+b+c+d)

Tabelle 3.23: Vierfeldertafel mit ≤ymrUICC-I-Status in der präoperativen Re-*Staging*-MRT-3 vs. yp-UICC-Status

Für den ymrUICC-0- bis ymrUICC-I-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,64 (64%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,92 (92%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,88 (88%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,75 (75%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,46 (46%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des ≤ymrUICC-I-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0,59; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des ≤ymrUICC-I-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,40; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,79 (79%).

In Tabelle 3.24 wird der präoperative ymrT-Status (MRT-3) mit dem ypT-Status verglichen. In der Ermittlung eines residuellen ≥ypT-3-Status betragen die Sensitivität 100%, die Spezifität 77%, der PPW 79% und der NPW 100%. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte ≥ymrT3-Status Vorhersage war bei 4,33; für eine falsche Vorhersage bei 0. Die Genauigkeit (accuracy) der Re-*Staging*-MRT-3 war 88%.

Demgegenüber hatte, wie in Tabelle 3.25 demonstriert, die MRT-3 für den ymrT0-Status (entsprechend einer mrCR) eine Sensitivität von 0%, eine Spezifität von 100% und eine Genauigkeit (Accuracy) von 79%.

n=24		ypT (n)		Σ
		ypT (3-4)	ypT (0-2)	
yMRT-3 (n)	yMrT3-yMrT4	11 (a)	3 (b)	14 (a+b)
	yMrT0-yMrT2	0 (c)	10 (d)	10 (c+d)
Σ		11 (a+c)	13 (b+d)	24 (a+b+c+d)

Tabelle 3.24: Vierfeldertafel mit  $\geq$ yMrT3-Status in der Re-*Staging*-MRT-3 versus ypT-Status

Für den korrekten  $\geq$ yMrT3-Status betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 1 (100%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,77 (77%); der positive prädiktive Wert [ $PPW = a / (a+b)$ ]: 0,79 (79%); der negative prädiktive Wert [ $NPW = d / (c+d)$ ]: 1 (100%); die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,46 (46%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte  $\geq$ yMrT3-Status Vorhersage [ $WPT = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 4,33; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des  $\geq$ yMrT3-Status [ $WNT = [c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,88 (88%).

n=24		ypT (n)		Σ
		ypT 0	$\geq$ ypT 1 - ypT4	
yMRT-3 (n)	yMrT0	0 (a)	0 (b)	0 (a+b)
	$\geq$ yMrT1 - yMrT4	5 (c)	19 (d)	24 (c+d)
Σ		5 (a+c)	19 (b+d)	24 (a+b+c+d)

Tabelle 3.25a: Vierfeldertafel mit yMrT0-Status (yMrCR) in der Re-*Staging*-MRT-3 versus ypT-Status

Für den korrekten yMrT0-Status (entsprechend einer MrCR) betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0 (0%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 1 (100%); der positive prädiktive Wert [ $PPW = a / (a+b)$ ]: 0 (0%); der negative prädiktive Wert [ $NPW = d / (c+d)$ ]: 0,79 (79%); die Prävalenz [ $PV = a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,21 (21%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des yMrT0-Status [ $WPT = [a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des yMrT0-Status [ $WNT = [c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 1; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,79 (79%)

Im Vergleich dazu lagen für den yMrT0-Status in der Re-*Staging*-MRT-2 der Patientenkohorte B (siehe Tabelle 3.25b) die Sensitivität bei 31%, die Spezifität bei 100%, der PPW bei 100%, der NPW bei 91% und die Genauigkeit (accuracy) bei 91%.

Nach intensivierter präoperativer Multimodaltherapie (RCT + 3x mFOLFOX-CTx) betragen für den residuellen positiven Nodalstatus (ypN+ Status) in der Re-*Staging*-MRT-3 die Sensitivität nur 14%, die Spezifität 82%, der PPW 25%, der NPW 70% und die Genauigkeit (accuracy) 63% (siehe Tabelle 3.26).

n=101		ypT (n)		
		ypT 0	≥ ypT 1 - ypT4	Σ
yMRT-2 (n)	yMrT0	4 (a)	0 (b)	4 (a+b)
	≥ yMrT1 - yMrT4	9 (c)	88 (d)	97 (c+d)
Σ		13 (a+c)	88 (b+d)	101 (a+b+c+d)

Tabelle 3.25b: Vierfeldertafel mit dem yMrT0-Status (yMrCR) in der Re-Staging-MRT-2 vs. ypT-Status. Für den yMrT0-Status (entsprechend einer mCR) in der Re-Staging-MRT-2 betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,31 (31%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 1 (100%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 1 (100%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,91 (91%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,13 (13%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage des yMrT0-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: keine Angabe möglich; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des yMrT0-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 0,69; und die Genauigkeit (Accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,91 (91%).

n=24		ypN (n)		
		ypN+	ypN-	Σ
yMRT-3 (n)	yMrN+	1 (a)	3 (b)	4 (a+b)
	yMrN-	6 (c)	14 (d)	20 (c+d)
Σ		7 (a+c)	17 (b+d)	24 (a+b+c+d)

Tabelle 3.26: Vierfeldertafel mit einem residuellen positiven mrNodal-Status in der präoperativen Re-Staging-MRT-3 vs. ypN-Status

Für den residuellen yMrN+ Status nach RCT + 3x mFOLFOX-CTx betragen die Sensitivität [ $S = a / (a+c)$ ]: 0,14 (14%); die Spezifität [ $Sp = d / (b+d)$ ]: 0,82 (82%); der positive prädiktive Wert [PPW =  $a / (a+b)$ ]: 0,25 (25%); der negative prädiktive Wert [NPW =  $d / (c+d)$ ]: 0,70 (70%); die Prävalenz [PV =  $a+c / (a+b+c+d)$ ]: 0,29 (29%); das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für eine korrekte Vorhersage eines positiven Nodal-Status [WPT =  $[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$ ]: 0,79; die Likelihood-Ratio für eine falsche Vorhersage des residuellen, positiven Nodal-Status [WNT =  $[c / (a+c)] / [d / (b+d)]$ ]: 1,05; und die Genauigkeit (accuracy) =  $(a+d) / (a+b+c+d)$ : 0,63 (63%).

### 3.6 Überleben nach präoperativer Multimodaltherapie

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach onkologischer Rektumresektion betrug 48 Monate. In diesem Zeitraum verstarben 9 Patienten, davon fünf Fälle Malignom-bedingt und vier Fälle *Nicht-Malignom-bedingt* (1x Suizid, 1x infolge einer Darmischämie bei protrahiertem Ileus, 1x progrediente Demenz, 1x Apoplex). Bei 4 Patienten traten fernmetastatische Rezidive auf (3x pulmonale Metastasen, 1x Peritonealkarzinose). Bei einer Patientin wurde 54 Monate nach der Resektion des Rektumkarzinoms ein Zweitkarzinom im Colon descendens diagnostiziert. Dieses Kolonkarzinom wurde reseziert (R0-Status, pT2 pN1a (1/13 Lk) M0 L0 V0 G2 R0). Anschließend erhielt die Patientin eine adjuvante FOLFIRI-CTx, bestehend aus 5-FU, Folin-säure und Irinotecan (CPT-11).

In der Patientenkohorte C lagen das postoperative DFS bei  $49.3 \pm 5.8$  Monaten, das TTF bei  $57.1 \pm 5.4$  Monaten und das CSS bei  $62 \pm 4.2$  Monaten. Das OS betrug  $54.7 \pm 5.1$  Monate (alle Angaben erfolgten als *restricted mean survival time*  $\pm$  SE). Die jeweiligen Survivalkurven sind mit ihren farbigen markierten Konfidenzintervallen in den Abbildungen 3.5 bis 3.8 dargestellt. Zudem sind die *Patients at risk* zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt tabellarisch angegeben.

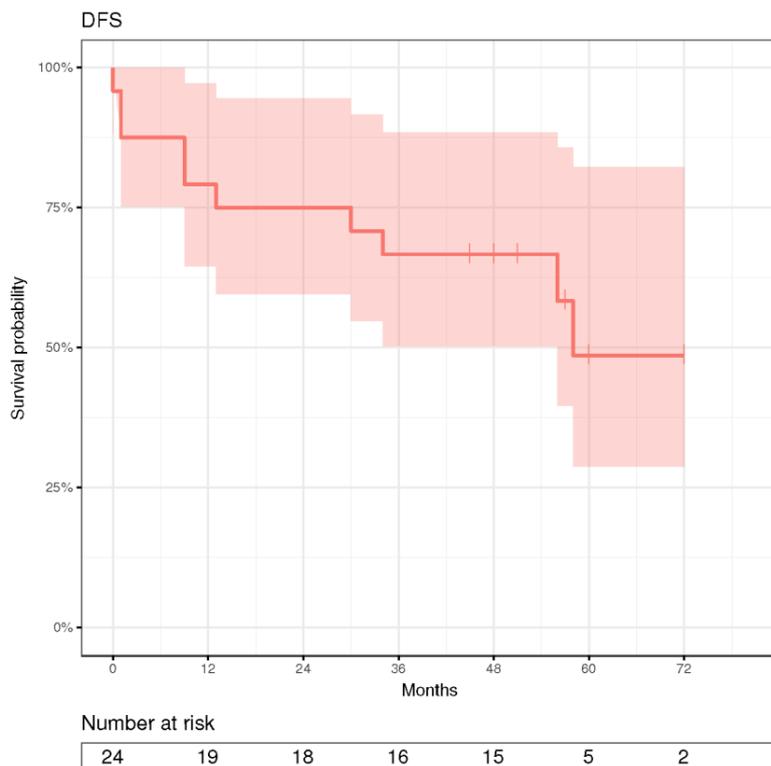


Abbildung 3.5: Darstellung des DFS in der Patientenkohorte C

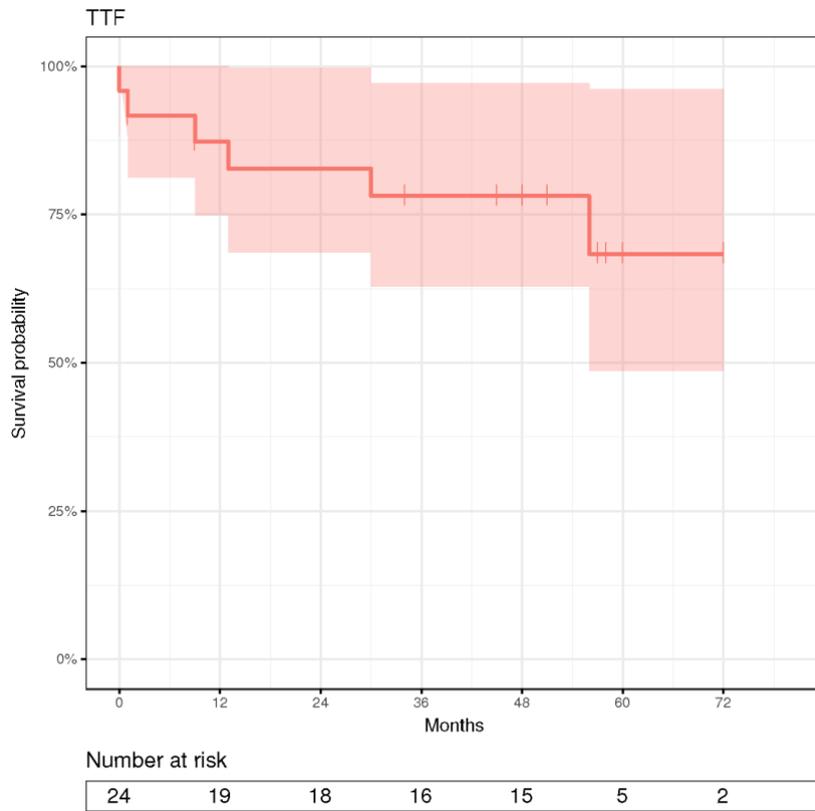


Abbildung 3.6: Darstellung des TTF für Patientenkohorte C

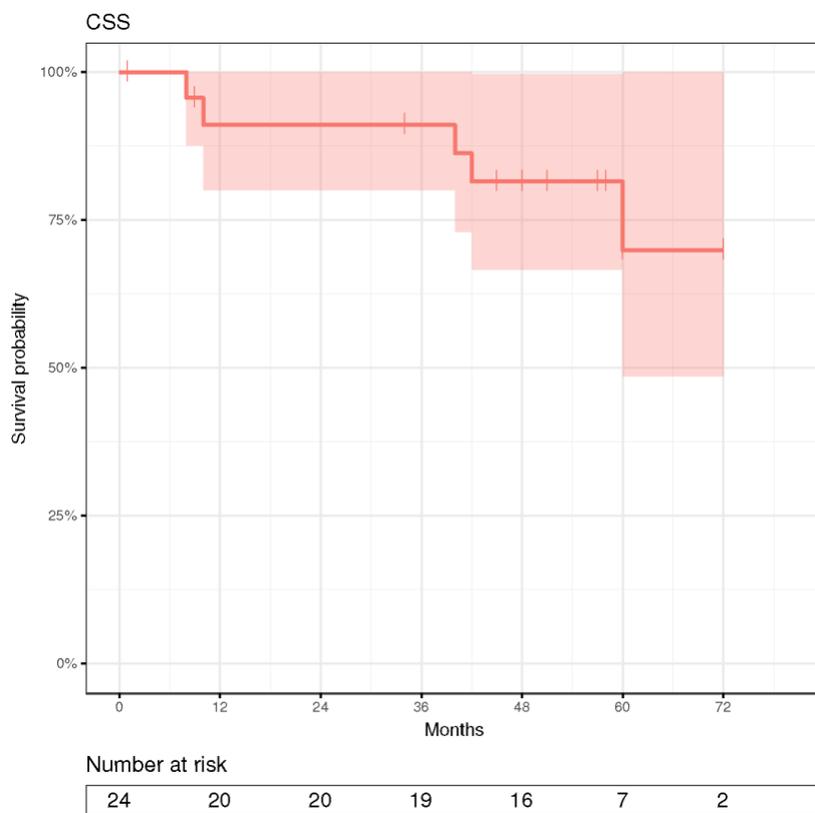


Abbildung 3.7: Darstellung des CSS in der Patientenkohorte C

Bei Betrachtung der beeindruckenden Überlebensdaten in der Patientenkohorte C muß darauf hingewiesen werden, dass die intensivierete präoperative RCT (RT + 5-FU + Oxaliplatin) gefolgt von 3 Zyklen mFOLFOX-CTx in 67% der Fälle zu einem histopathologisch nachweisbaren ypUICC-Downstaging geführt hatte. Nach der Multimodaltherapie trat bei 17% der Patienten eine ypCR ein. Diese Patienten blieben in der weiteren Nachbeobachtung Karzinom-frei.

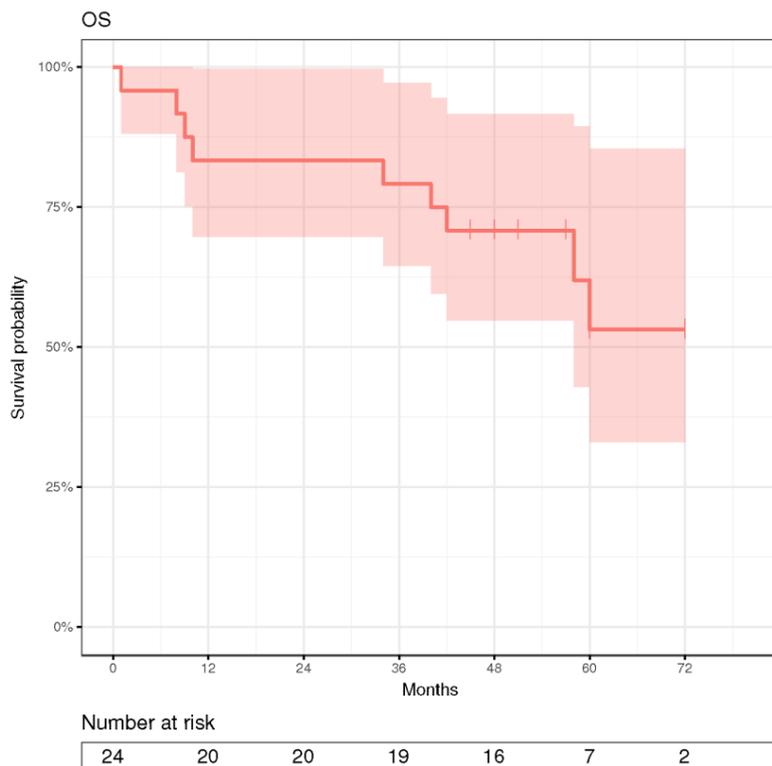


Abbildung 3.8: Darstellung des OS in der Patientenkohorte C

Trotz des hohen Anteils eines Therapie-induzierten T-Level-Downsizing und eines ypUICC-Downstaging in der Patientenkohorte C bleibt festzuhalten, dass das präoperativ durchgeführte MRT-3 nicht ausreichend zwischen vitalem Rest-Tumorgewebe und fibrotisch-regressivem Gewebe am CRM unterscheiden konnte.

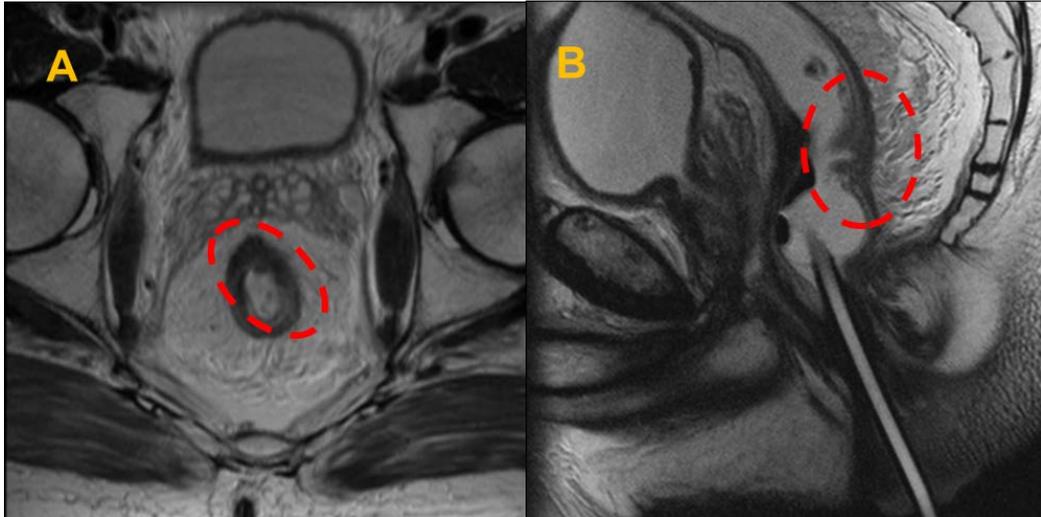


Abbildung 3.9: Fallbeispiel: Re-*Staging*-MRT-3 (transversal, sagittal) beim Rektumkarzinom nach präoperativer Multimodaltherapie (ymrT2- Status)

In der Re-*Staging* MRT (mr) nach präoperativer (y) Multimodaltherapie (RCT+CTx) zeigte sich im Transversal- (A) und im Sagittalschnitt (B) ein residueller Tumor. Dieser wurde analog der TNM-/UICC-Klassifikation als ymrT2-Rektumkarzinom eingeschätzt. Tatsächlich lag histopathologisch (p) eine komplette Karzinomremission vor, einem ypCR-Status entsprechend. Die Aufnahmen wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn OA Dr. med. A. Seif, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, UMG.

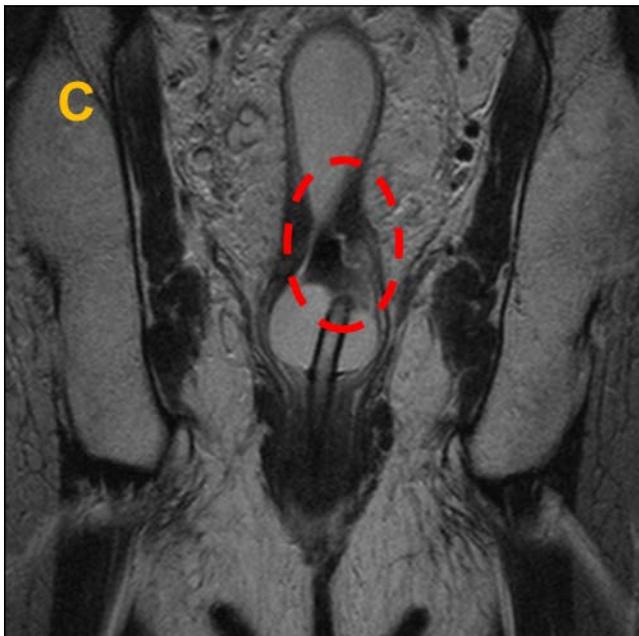


Abbildung 3.10: Fallbeispiel: Re-*Staging*-MRT-3 (coronar) beim Rektumkarzinom nach präoperativer Multimodaltherapie (ymrT2- Status)

In der Re-*Staging*-MRT-3 (mr) nach präoperativer (y) Multimodaltherapie (RCT+CTx) zeigte sich im coronaren Schnittbild (C) ein residueller Tumor. Dieser wurde analog der TNM-/UICC-Klassifikation als ymrT2-Rektumkarzinom eingeschätzt. Tatsächlich lag histopathologisch (p) eine komplette Karzinomremission vor, einem ypCR-Status entsprechend. Die Aufnahme wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn OA Dr. med. A. Seif, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, UMG.

Auch wenn der postoperativ erhobene histopathologische Endbefund für die weitere Systemtherapie und Prognoseabschätzung entscheidend bleibt, so muß aus Sicht des Kliniklers die präoperative MRT-Diagnostik weiter verfeinert werden. Es sollte gelingen, Fehleinschätzungen, wie exemplarisch in Abbildung 3.9 und 3.10 dargestellt, zukünftig zu vermeiden. Gelingt es im Verlauf eines Therapie-Monitorings oder zumindest direkt präoperativ per RE-*Staging*-MRT das Ausmaß der Tumorre-gression sicher zu erfassen, so könnten weitere Behandlungsschritte Rezidiv-Risiko-adaptiert bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt werden. Das kann sowohl eine deutliche Rücknahme an therapeutischen Interventionen als auch eine Behand-lungseskalation zur Folge haben.

## 4 Diskussion

Karzinome des Dick- und Enddarmes gehören zu den häufigsten soliden Krebserkrankungen. Weit über 50% dieser Neoplasien sind im Rektum lokalisiert (Butch et al. 1986). Die Prognose der betroffenen Patienten hängt von der lokalen Ausdehnung des Primärkarzinoms, dem Vorliegen von lokoregionären Lk-Metastasen, von Fernmetastasen und vom Geschlecht ab (Wolff et al. 2013).

Seit den 1990-iger Jahren ist die histopathologische Beurteilung des mesorektalen Weichgewebekompartiments und der Resektatqualität ein weiterer wichtiger Prognosefaktor (Swedish Rectal Cancer Trial 1997). Die Aussagen des Pathologen zur Karzinominfiltrationstiefe und Lk-Metastasierung in das Mesorektum hat große prognostische Relevanz und wird auch in der TNM-/UICC-Klassifikation berücksichtigt (Quirke und Dixon 1988, Cawthorn et al. 1990, Ratto et al. 1999). Darüber hinausgehend haben histopathologische Untersuchungen zum Mesorektum die chirurgisch-onkologischen Resektionsstrategien beeinflusst (Heald et al. 1982, Heald 1998a, Heald et al. 1998, Nagtegaal et al. 2002, Nagtegaal und Quirke 2007, Quirke 2003) und maßgeblich zur Weiterentwicklung multidisziplinär durchgeführter, neoadjuvanter Therapieregime geführt (Carlsen et al. 1998, Janjan et al. 1999, Rödel et al. 2007, Rödel et al. 2008, Rödel et al. 2011, Fokas et al. 2013).

Wesentliche Voraussetzung für die Indikation zu einer präoperativen Multimodaltherapie ist das *Staging* unter Nutzung modernster bildgebender Verfahren, wie z. B. der Kontrastmittel-gestützten CT, der MRT und der rES (Valentini et al. 2005, Anthonioz-Lescop et al. 2007, Gaedcke et al. 2011).

### 4.1 *Staging* - Ergebnisse - Patientenkohorte A

#### 4.1.1 MRT-1-*Staging*: T-, N- und CRM- Status

In der primär operierten Patientenkohorte A bestätigte der postoperative, histologische Endbefund in 47% der Fälle einen in der *Staging*-MRT-1 korrekt erhobenen T-Status. Das *Overstaging* lag bei 37% und das *Understaging* bei 16% der Fälle (siehe Tabelle 3.4). Der Lk-Status wurde in 42% der Fälle richtig eingeschätzt. In 53% der Fälle hatte ein *Overstaging* und in 5% ein *Understaging* stattgefunden.

Ein Grund für diese *Overstaging*-Fehleinschätzung lag in der metrischen Lk-Beurteilung ( $\geq 5$  mm entspricht Lk-Metastase) als ein relativ unspezifisches Metastasie-

rungsmerkmal. In Tabelle 4.1 werden die Ergebnisse des vorliegenden Promotionsprojektes den zum Zeitpunkt der MRT- und rES-Untersuchungen relevantesten Übersichtsarbeiten (aus den Jahren 2008 bis 2014) gegenüber gestellt.

<b>Autor</b>	<b>Mulla et al. 2010</b>	<b>Halefoglu et al. 2008</b>	<b>Guo et al. 2014</b>	<b>eigene Daten 2011</b>
<b>Patienten</b>	40	34	44	36
<b>MRT: mrT-Status</b> korrektes Staging	30%	90%	86%	47%*
<b>MRT: mrN-Status</b> korrektes Staging	kA	75%	93%	46%
<b>rES: uT-Status</b> korrektes Staging	kA	89%	89%	60%
<b>rES: uN-Status</b> korrektes Staging	kA	77%	75%	46%

Tabelle: 4.1: Vergleich des *Stagings* in der MRT und in der rES beim Rektumkarzinom

\* %-Wert bezieht sich auf 19 Patienten; die %-Angaben wurden auf-/abgerundet; kA: keine Angabe.

In der Kohortenstudie (n=40 Patienten) von Mulla und Mitarbeitern zeigte sich beim Vergleich des mrT-Status mit dem pT-Status eine Übereinstimmung in 30% (n=12 Fälle) (Mulla et al. 2010). In die retrospektive Untersuchung von Halefoglu und Mitarbeitern wurden 34 Patienten eingeschlossen, die präoperativ sowohl eine MRT (mit endorektaler Spule!) als auch eine rES erhalten hatten (Halefoglu et al. 2008). Beim Vergleich mit dem histopathologischen Endbefund ergab sich ein korrektes *Staging* im mrT-Status von 89,7% und im mrN-Status von 74,5%. Mit der rES konnte ein korrektes *Staging* im uT-Status von 89,29% und im uN-Status von 76,47% erreicht werden. Es zeigte sich in dieser Studie eine beeindruckende, zugleich ungewöhnlich hohe Übereinstimmung beider Diagnostikverfahren im *Staging* von Rektumtumoren (Halefoglu et al. 2008). In den eigenen *Staging*-Untersuchungen stimmten der mrT-Status in 47% und der mrN-Status in 46% der Fälle (19 Patienten, siehe Tabelle 4.1) mit dem histopathologischen Befund überein. Diese z. T. sehr differierenden *Staging*-Resultate hängen ab von unterschiedlichen Fallzahlgrößen der Studienkohorten, heterogenen MRT-Techniken (z. B. Nutzung einer rektalen MR-Endospule) und z. T. unterschiedlich definierten Ziel-/Auswertekriterien.

Auch die eigenen *Staging*-Ergebnisse in der rES (bei 30 Patienten, siehe Tabelle 3.6a) erreichten nicht die von Halefoglu et al. angegebene hohe Übereinstimmung

mit dem histologischen Befund. Ein korrektes rES *Staging* lag beim uT-Status in 60% der Fälle und beim uN-Status in 46% der Fälle vor. Im Unterschied zu Halefoglul et al. war die rES beim Patientenkollektiv A nicht von einem einzelnen, hochspezialisierten Endosonographen (Halefoglul et al. 2008), sondern von einem erfahrenen Untersuchungsteam unter Supervision durchgeführt worden.

In der Studie von Guo et al. (2014) wurden die präoperativen *Staging*-Ergebnisse aus der MRT und der rES bei insgesamt 44 Patienten (T1- bis T4-Tumoren!) mit dem postoperativen Histologiebefund verglichen. Die bei 38 Patienten durchgeführte *Staging*-MRT ergab für den T-Status eine Genauigkeit von 86,4%. Eine Übereinstimmung des N-Status zeigte sich in 93,2% der Fälle. Mit der rES lag die Genauigkeit für den T-Status bei 88,6% (n=39 Fälle). Der Lk-Status wurde in 75% per rES korrekt eingeschätzt.

Fasst man die bisherigen Ergebnisse zusammen, so ist trotz ihrer technischen Begrenzungen bei stenosierenden Tumoren die rES zur Einschätzung des uT- und uN-Status bei Rektumkarzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels gut geeignet (Puli et al. 2009). Die MRT hingegen erlaubt auch die präzisere Beurteilung stenosierender sowie im oberen Rektumdrittel gelegener Rektumkarzinome.

In den eigenen Untersuchungen traf der in der *Staging*-MRT-1 angegebene mrCRM in 92% der Fälle zu. Dieses Ergebnis entsprach den Daten von Brown und Mitarbeitern (Brown et al. 2003), die bei 98 Rektumkarzinom-Patienten ebenfalls in 92% eine Übereinstimmung in der CRM-Beurteilung zwischen MRT-Befund und Histopathologie nachgewiesen hatten. In der Studie von Chun wurde bei 24 Patienten der T-, N- und CRM-Status mittels MRT und rES bestimmt (Chun et al. 2006). Die *Staging*-Ergebnisse, die Spezifität und Sensitivität der MRT entsprachen annähernd den Werten aus der rES. Allerdings erlaubte die MRT genauere Aussagen zur tatsächlichen Tumorfiltration in das Mesorektum und zur karzinomatösen Infiltration in den CRM. Videhult und Mitarbeiter bestätigten in ihrer Kohortenanalyse an 91 Rektumkarzinom-Patienten, dass mit der *Staging*-MRT in 86% (78 von 91 Patienten) der Fälle übereinstimmende Befunde zum histopathologisch überprüften CRM erreicht werden konnten (Videhult et al. 2007).

Zudem demonstrierten Wieder und Mitarbeiter bei 68 Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom, dass der Abstand zwischen dem Tumor und der mesorektalen Hüllfaszie (CRM) Einfluß auf die Lokalrezidivrate und auf das 5-

Jahre-DFS hatte (Wieder et al. 2007). In ihrer Studie wurden die Patienten vor einer präoperativen RCT (Therapieregime: RT mit 45 Gy in Kombination mit 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 6 Wochen) per *Staging*-MRT kontrolliert. Der in der MRT gemessene Abstand zwischen Tumor und CRM wurde in drei Gruppen zusammengefasst und unterteilt. In Gruppe 1 (12 Patienten) betrug die Distanz zwischen dem Tumor und CRM  $\leq 1$  mm; in Gruppe 2 (22 Patienten) umfasste der Abstand zwischen Tumor und CRM  $> 1$  mm bis 5 mm und bei Gruppe 3 (34 Patienten) war die Distanz vom Tumor zum CRM  $> 5$  mm. Nach Abschluss der neoadjuvanten RCT wurden onkologische Rektumresektionen mit einer TME durchgeführt und die Resektate durch Pathologen standardisiert aufgearbeitet. Wie in Tabelle 4.3 veranschaulicht, korrelierte der Abstand zwischen dem Tumorgeschehen und dem CRM mit dem 5-Jahre-DFS und OS. Es zeigte sich, dass je größer der chirurgische Sicherheitsabstand zum Rektumkarzinom war, desto besser war auch das Überleben der Patienten. Somit deutete bereits diese frühe Kohortenstudie aus dem Jahr 2007 das *prognostische Potential* der *Staging*-MRT und ihre Relevanz in der CRM-Bestimmung an.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Patienten (n)</b>	12 (18%)	22 (32%)	34 (50%)
<b>Abstand Tumor – CRM (in mm)</b>	$\leq 1$ mm	$> 1$ mm bis 5 mm	$> 5$ mm
<b>5-Jahre DFS</b>	42%	69%	81%
<b>5-Jahre OS</b>	39%	70%	90%

Tabelle 4.2: Einfluss des Abstandes zwischen Rektumkarzinom und CRM auf das DFS und OS  
Tabelle ist modifiziert nach Wieder et al. (2007)

#### 4.1.2 rES-*Staging*: T- und N-Status

Der Vergleich der rES mit der Histopathologie zeigte eine korrekte Einschätzung des T-Status in 60% der Fälle, ein *Overstaging* in 30% und ein *Understaging* in 10% der Fälle (siehe Tabelle 3.6a). In der rES wurden die Rektumkarzinome zu 93% als uT3-Malignome eingestuft, tatsächlich lagen aber in 70% der Fälle pT3-Rektumkarzinome und in 23% pT2-Karzinome vor. Mit der rES misslang auch in erfahrener Untersucherhand eine sichere Differenzierung zwischen T2- und T3-Karzinomen. In der Beurteilung des Lk-Status trat in 40% der Fälle ein *Overstaging* auf. Wie in der *Staging*-MRT schien die Ursache für die Überbewertung einer lymphogenen Metastasierung die metrische Ausdehnung der Lk als Malignitätsmerkmal zu sein. In der rES wurden

aber nicht nur 57% der Lk-Metastasen richtig erkannt, sondern in 47% der Fälle auch der Lk-Status korrekt als tumorfrei bewertet. Insgesamt lag in 50% ein übereinstimmendes Lk-*Staging* zum Histologiebefund vor. In 38% der Fälle kam es zu einem *Overstaging* und in 10% der Fälle zu einem *Understaging*.

In Tabelle 4.3 sind die Sensitivität, die Spezifität, der PPW, der PNW und die Accuracy für die beiden *Staging*-Verfahren MRT und rES anhand der Patientenkohorte A angegeben. Die Berechnung der deskriptiven, binären statistischen Parameter erfolgte für ausgewählte, prognostisch relevante Endpunkte wie den  $\geq T3$ -Status, den positiven N- sowie CRM-Status. Dabei sind zur präoperativen Therapieplanung bei bioptisch gesicherten Rektumkarzinomen neben einer Sensitivität (Richtig-positiv-Rate, Trefferquote) von 85% (MRT-1-Status, siehe Tabelle 4.3) bzw. 91% (rES) und einer Spezifität (Richtig-negativ-Rate, kennzeichnende Eigenschaft) von 0% (für beide Untersuchungsverfahren) auch die *Staging*-Genauigkeit von 58% bzw. 63% für  $\geq T3$ -Karzinome relevant. Diese Parameter erleichtern die Indikationsstellung zu einer ggf. intensivierten präoperativen Multimodaltherapie.

Der positive N-Status konnte mit der *Staging*-MRT mit einer Sensitivität von 86%, einer Spezifität von 17% und einer Accuracy von nur 42% angegeben werden.

Bedeutender für die prätherapeutische Beurteilung des Resektionsausmaßes und die Festlegung der Operationsstrategie ist jedoch die Vorhersage des vom Rektumkarzinom infiltrierten CRM. Wie in Tabelle 4.3 angegeben, betragen für die MRT-Prädiktion eines positiven CRM-Status die Sensitivität 0%, die Spezifität 100% und der NPW (Trennfähigkeit) sowie die Accuracy jeweils 95%. Es konnte mit der *Staging*-MRT-1 bei einer Spezifität von 100% in allen Fällen bereits präoperativ ein positiver CRM-Status ausgeschlossen werden.

Patientenkohorte A		p-Status		PPW (%)	PNW (%)	Accuracy (%)
		Sensitivität (%)	Spezifität (%)			
MRT-1-Status	≥ mrT3	85	0	65	0	58
	mrN-positiv	86	17	38	67	42
	mrCRM-positiv	0	100	0	95	95
rES-Status	≥ uT3	91	0	69	0	63
	uN-positiv	70	45	39	75	53

Tabelle 4.3: Präoperative *Staging*-MRT und *Staging*-rES in der Beurteilung fortgeschrittener Rektumkarzinome – Sensitivität, Spezifität, PPW, PPN und Genauigkeit (Accuracy)

Dargestellt sind die Genauigkeit in der Beurteilung des  $\geq$ T-Status, des positiven Lk-Status und des positiven CRM (einschließlich der T4-Rektumkarzinome). Die MRT- und rES-*Staging*-Ergebnisse wurden mit dem postoperativen histopathologischen Endbefund verglichen. Dabei gab die Genauigkeit das Maß der Übereinstimmung zwischen den einzelnen MRT- bzw. rES-*Staging*-Ergebnissen und der histopathologischen Messgröße an. Eine hohe Genauigkeit konnte erreicht werden, wenn sowohl die Präzision als auch die Richtigkeit in der Bildgebung gut waren.

## 4.2 *Staging* - Ergebnisse - Patientenkohorte B

### 4.2.1 MRT-1 vs. rES *Staging*: T-, N- und CRM- Status

Die Befunde aus der *Staging*-MRT-1 und der -rES stimmten im T-Status zu 65% und im Lk-Status zu 58% überein. Per rES wurden die Rektumkarzinome in 5% als uT2-, in 93% als uT3- und in 2% als uT4-Tumoren eingestuft. Die MRT-1 ergab in 7% der Fälle ein T2-, in 65% ein T3- und in 28% der Fälle ein T4-Karzinom. Demnach stuften beide Methoden die meisten Rektumtumoren als cT3-Karzinome ein. Gegenüber der MRT-1 zeigten sich auch für die rES in der Patientenkohorte B die bekannten Schwierigkeiten in der Unterscheidung zwischen uT2- und uT3-Karzinomen (Anthoioz-Lescope et al. 2007). Im Vergleich zur rES ermöglichte die *Staging*-MRT-1 eine bessere Differenzierung zwischen mrT2- und mrT3-Rektumkarzinomen.

Auch die Einschätzung des Lk-Status war mit der MRT-1 genauer und ermöglichte eine Einteilung in die prognostisch relevante Nodal-Status-Subklassen (mrN0: 14% der Fälle, mrN1: 66% der Fälle und mrN2: 20% der Fälle). Methodenbedingt wurden in der rES allein Rektumkarzinome mit einem positiven Lk-Status (75% uN-positiv) von Tumoren ohne Hinweis auf LK-Metastasen (25%, uN-negativ) abgegrenzt. So-

wohl die MRT-1 als auch die *Staging*-rES ließen bei 75% der Patienten der Kohorte B eine lokoregionäre Lk-Metastasierung vermuten.

Fasst man die bisherigen Ergebnisse des Dissertationsprojekts zusammen, so können mit der rES Lk-Metastasen in unmittelbarer Ultraschalleindringtiefe und Reichweite des Gerätes erkannt werden. Die rES stellt in erfahrenen Untersucherhänden ein hervorragendes Verfahren zur schnellen und unaufwändigen Einschätzung lokal begrenzter Rektumtumoren dar (Puli et al 2009). Ein cN2-Status kann mit der rES methodenbedingt nur unzureichend oder gar nicht erhoben werden (Mezzi et al. 2009, Garcia-Aguilar et al. 2002, Gavioli et al. 2000). Letztlich können die *Staging*-rES und die *Staging*-MRT-1 einander ergänzende, wichtige Informationen zum jeweiligen Rektumkarzinom liefern und die notwendigen therapeutischen Entscheidungen beeinflussen.

In Tabelle 3.8 wurde bereits gezeigt, dass in der MRT-1 in 65 von 106 Fällen eine Aussage über die Tumorphöhenlokalisierung getroffen werden konnte. Dagegen erfolgte durch die rES bei 105 Patienten eine eindeutige Aussage über die Lokalisation des Rektumkarzinoms. Zeitgleich wurden die Angaben durch eine starre Rektoskopie überprüft. Wie bereits mehrfach beschrieben, gab die sichere Höhenlokalisierung die jeweilige OP-Strategie vor (z. B. TARR versus APE). Die Lage des Rektumtumors in SSL-Position wurde in der *Staging*-MRT-1 lediglich in einem Drittel der Patienten bestimmt gegenüber einer präziseren Angabe per rES bei zwei Drittel der Patienten. Eine valide Beurteilung der craniocaudalen Längsausdehnung, der Rektumwanddicke und vor allem des CRM war mit dem rES-Gerät nur unzureichend möglich. Durch die MRT-1 konnten bei 66 der 106 Patienten der Kohorte-B Aussagen über den CRM mit Konsequenzen für das chirurgische Vorgehen getroffen werden.

#### **4.2.1.1 Vor- und Nachteile etablierter *Staging*-Verfahren beim Rektumkarzinom**

Fasst man die bisher mit der Literatur diskutierten eigenen *Staging*-Ergebnisse unter Berücksichtigung der jeweiligen *Staging*-Methode zusammen, so zeigt die MRT gegenüber der rES deutliche Vorteile (siehe Tabelle 4.4). Diese Vorteile betreffen nicht nur eine bessere und objektivierbarere Differenzierung der Tumordinfiltrationstiefe bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen ( $\geq T3$ -Status), sondern auch die Beurteilung des

Lk-Status, der Tumorausdehnung und der anatomisch-chirurgisch relevanten Umgebungsstrukturen (z.B. der mesorektalen Faszienvhältnisse).

Parameter	Staging-Verfahren		
	MRT	CT	rES
<b>Schnelligkeit</b>	langsam	Schnell	Mittel
<b>Verfügbarkeit</b>	mässig	Gut	Gut
<b>Preis</b>	teuer	Günstig	sehr günstig
<b>Herz-Schrittmacher</b>	ungeeignet	Geeignet	Geeignet
<b>Abhängigkeit vom befundenden Untersucher</b>	nein	Nein	Ja
<b>extra Befunder-Team</b>	notwendig	Notwendig	Unnötig
<b>Differenzierung von T1- vs. T2- Tumor möglich</b>	noch limi- tiert	Nein	ja, gut
<b>Differenzierung von T2 vs. T3- Tumor möglich</b>	ja	Nein	Ja
<b>Differenzierung von T3- vs. T4- Tumor</b>	(sehr) gut	Mäßig	eingeschränkt bis sehr schlecht
<b>Beurteilung von stenosierenden Tumoren, Ausdehnung in drei Ebenen</b>	sehr gut	Mäßig	schlecht bis gar nicht möglich
<b>Beurteilung und metrische Angabe der cranio- caudalen Tumurlängsausdehnung</b>	sehr gut	mäßig bis schlecht	gut bis gar nicht (Tumorstenose)
<b>Aussage über das metrische Ausmaß der Kar- zinominfiltration in das Mesorektum</b>	sehr gut	Mäßig	gut bis schlecht
<b>Aussage über die Karzinominfiltration in meso- rektale Lk (Nodal-negativ vs. Nodal-positiv)</b>	gut	Mäßig	gut auf Tumor- höhe, sonst eher schlecht
<b>Beurteilung und Messung des Abstandes zwi- schen Tumor und CRM (CRM-negativ vs. CRM-positiv)</b>	sehr gut	Schlecht	häufig nicht mög- lich
<b>Darstellung der mesorektalen Hüllfaszie</b>	gut	Nein	nur sehr begrenzt möglich

Tabelle 4.4: Vor- und Nachteile derzeit etablierter *Staging*-Verfahren beim Rektumkarzinom  
Die Angaben erfolgten auf der Basis der vorliegenden, eigenen Auswertung und der Literatur.

Die rES bietet nach wie vor Vorteile in der flächendeckenden Verfügbarkeit in Deutschland, im Patientenkomfort, in den auftretenden Untersuchungskosten und in der Differenzierung zwischen Adenomen und frühen Rektumkarzinomen ( $\leq$ T2- Status). Das Kontrastmittel-gestützte CT hat seinen Stellenwert in der Diagnostik von Fernmetastasen und ist ebenfalls flächendeckend gut verfügbar. Aufgrund seiner

Methoden-bedingten Limitationen ist es für das lokoregionäre *Staging* von Rektumkarzinomen nur in Einzelfällen sinnvoll einsetzbar, wie z. B. bei Patienten mit einem Herzschrittmacher. Diese Patienten werden üblicherweise nicht der MRT zugeführt und erhalten zum Rektumkarzinom-*Staging* ein KM-gestütztes CT und eine rES. In der Tabelle 4.4 werden die Vor- und Nachteile der genannten bildgebenden *Staging*-Verfahren zusammengefasst.

#### **4.2.2 MRT-2 Re-*Staging*: T-, N- und CRM- Status**

Nach präoperativer Multimodaltherapie zeigten die Re-*Staging*-MRT-2 Befunde in >50% der Fälle einen mit dem histologischen Endbefund übereinstimmenden T-Status. In >40% der Fälle kam es zu einem *Overstaging*. Als Ursache dafür galt die nach RCT erschwerte Unterscheidung zwischen vitalem Karzinomgewebe und RCT-induzierter desmoplamoider Reaktion mit nachfolgender Fibrose (siehe Fallbeispiel in Abbildungen 3.9 und Abbildung 3.10). Somit erweiterte sich die ohnehin schwierige Unterscheidung zwischen einem ymT2- und ymT3-Status und resultierte in einer *Overstaging*-Rate von 29%. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Chen et al. (2005) überein (siehe Tabelle 4.5).

In der Re-*Staging*-MRT-2 wurde der ymN-Status in 60% der Fälle richtig vorausgesagt und postoperativ durch den Pathologen bestätigt (ypN0-Status). Ein ymN-*Overstaging* lag in 34% der Patienten vor und resultierte, wie bereits auch beim MRT-1 der Patientenkohorte A (Kontrolle) beschrieben, aus dem unspezifischen Malignitätskriterium einer Lk-Vergrößerung von >5 mm (nach RCT).

In der Studie von Mezzi und Mitarbeitern wurde im Jahr 2009 festgestellt, dass sowohl die MRT als auch die rES geeignete Methoden zum Re-*Staging* eines Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sein können (Mezzi et al. 2009). In ihren Vergleichsanalysen gegenüber der MRT gelang mit der rES eine genauere Differenzierung zwischen yT0/yT1- und yT2-Tumoren sowie eine präzisere Diagnose eines yN0-Status. Die Re-*Staging*-MRT nach RCT ermöglichte ihrerseits jedoch eine genauere Einschätzung residueller Rektumkarzinomanteile. Diese Ergebnisse zur Re-*Staging*-MRT stimmen annähernd mit den in dem vorliegenden Disserationsprojekt erhobenen Befunden überein (siehe Tabelle 4.5).

Autor	Mezzi et al. 2009	Chen et al. 2005	Eigene Ergebnisse
Patientenzahl	39	50	101
<b>Korrektes <i>Staging</i> nach RCT</b>			
MRT-2: ymrT-Status	44%	52%	51%
MRT-2: ymrN-Status	62%	68%	60%
<b>Overstaging</b>			
MRT-2: ymrT-Status	kA	38%	43%
MRT-2: ymrN-Status	kA	24%	34%
<b>Understaging</b>	kA		
MRT-2: ymrT-Status	kA	10%	6%
MRT-2: ymrN-Status	kA	8%	7%

Tabelle 4.5: Vergleich der MRT-2-Re-*Staging*-Ergebnisse mit der Literatur  
Korrekte Re-*Staging* Ergebnisse aus der MRT-2 (mr) nach präoperativer RCT (y) im Vergleich zum histopathologischen Endbefund. Die Angaben zum korrekten *Staging*, zum *Overstaging* und *Understaging* erfolgten in %; kA: keine Angabe.

Auch in der Studie von Chen et al. (2005) wurde die Re-*Staging*-MRT in der Beurteilung des yT- und des yN-Status mit dem postoperativen histopathologischen Endbefund verglichen. Ein korrektes *Staging* wurde in 52% der Fälle beim ymrT-Status und in 68% der Patienten beim ymrN-Status erreicht. Das *Overstaging* betrug 38% im ymrT-Status und 24% im ymrN-Status. Ein *Understaging* lag in 10% der Fälle im ymrT-Status und in 8% der Patienten im ymrN-Status vor.

Beide Studien werden durch die eigenen Ergebnisse der vorliegenden Dissertation bestätigt. Aufgrund der deutlich höheren Fallzahl kann nun das diagnostische Potential der MRT im prätherapeutischen *Staging* (MRT-1) wie auch im Re-*Staging* besser eingeschätzt werden. Wie bereits einleitend beschrieben, stellt die Ermittlung des (y)mrCRM nach einer Multimodaltherapie einen relevanten OP-strategischen und prognostischen Faktor dar. In der Patientenkohorte B korrelierten die MRT-2-Befunde bezüglich eines Karzinom-infiltrierten mrCRM in 73% der Fälle mit den histologischen Befunden nach Rektumresektion. In 27% der Fälle lag ein *Overstaging* vor; ein *Understaging* trat NICHT auf. Somit hatte die Re-*Staging*-MRT-2 eine 100%-ige Sensitivität bezüglich des eventuellen Tumorbefalls des CRM (siehe auch Tabelle 4.6).

Diese Ergebnisse werden durch Vliegen und Mitarbeiter untermauert (Vliegen et al. 2008). In ihrer Studie hatte sich bei 64 Rektumkarzinom-Patienten nach der präoperativen RCT gezeigt, dass die MRT für die CRM-Beurteilung eine 100%-ige Sensitivität und eine 32%-ige Spezifität haben kann. In 23 Patienten (36%) war ein *Overstaging* aufgetreten.

Es bleibt somit festzuhalten, dass sich die MRT gut zum *Re-Staging* von Rektumkarzinomen nach einer präoperativen, 5-FU-basierten RCT eignet (Vliegen et al. 2008, Koh et al. 2008, Liu et al. 2015). Allerdings weist eine Standard-MRT (z. B. 1.5 T Gerät) noch Limitationen auf in der Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und posttherapeutischen, entzündlichen oder fibrotischen Gewebeveränderungen. Neue Entwicklungen in der MRT-Gerätetechnik ( $\geq$  MRT 3.0 T), in Echosequenzen und in diffusionsgewichteten Analysetools lassen erwarten, dass in aktuellen und zukünftigen Studien diese genannten Limitationen im *RE-Staging*-MRT aufgehoben werden und das MRT einen zentralen Stellenwert im Therapiemonitoring erhalten wird (Wu et al. 2013, Battersby et al. 2014, Battersby et al. 2016).

#### **4.2.3 Re-Staging-MRT-2 in der Beurteilung des T-, N- und CRM-Status – Vergleich zu den Literaturdaten**

Wie oben bereits beschrieben, haben bildgebende Untersuchungsverfahren im *Re-Staging* des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms nach präoperativer, 5-FU-basierter RCT eine besondere klinische Bedeutung. In einer umfangreichen, Computer-basierten systematischen Literaturrecherche unter Nutzung von MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systemic Review und Web of Science Databases (bis 11/2013) führten de Jong und Mitarbeiter (2016) eine Metaanalyse zur diagnostischen Wertigkeit und Durchführbarkeit von *Re-Staging*-MRT-, -rES- und -CT-Untersuchungen durch. Es sollte das Ansprechen von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen auf eine präoperative Multimodaltherapie vorhergesagt werden. Endpunkte dieser Metaanalyse waren die Bestimmung der Genauigkeit (Accuracy) der Stagingverfahren in der Prädiktion einer kompletten Tumorremission (ypT0), von residuellen T4-Rektumkarzinomen einschließlich eines karzinomatös infiltrierten CRM (CRM-positiv) und von Lk-Metastasen. Es wurden die Sensitivität, die Spezifität, der PPW und PNW sowie die Genauigkeit an 2.224 Patienten aus 64 Studien gepoolt und unter

Nutzung bivariater *mixed effect* Analysen berechnet. Zudem wurde zur Klassifizierung der Ergebnisse aus der Bildgebung ein *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS)-Tool verwendet (Whiting et al. 2003).

Die gepoolte Genauigkeit für den ypCR-Status betrug für die MRT 75%, für die rES 82% und für die CT 83%. Eine CRM-Positivität und/oder residuelle T4-Rektumtumoren konnten mit einer Accuracy von 88% in der MRT und von 94% in der rES bestimmt werden. Nach der präoperativen Multimodaltherapie verbliebene Lk-Metastasen konnten in der MRT in 72%, in der rES in 72% und in der CT in 65% vorhergesagt werden.

Die Autoren wiesen auf folgende Limitationen ihrer Metaanalyse hin: Es bestanden erhebliche Unterschiede in den Institutions-spezifischen Strukturen/Faktoren, sodass keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden konnte unter Berücksichtigung von spezifischen Patientencharakteristika, der Art der präoperativen Therapie (RT oder 5-FU-basierte RCT), des jeweiligen MRT-*Staging*- bzw. MRT-*Scanning*-Protokolls, der unterschiedlichen Zeiträume zwischen dem Ende der RCT und der Re-*Staging*-Bildgebung vor der Rektumresektion. Zudem wiesen die Autoren darauf hin, dass eine beträchtliche Anzahl der ausgewerteten Studien die Abwesenheit von Richtignegativ-Ergebnissen (führt zu einer Spezifität von 0%) berichteten. Die Autoren forderten, dass in zukünftigen Studien das Aufrechterhalten einer gegenseitigen Ausgleichsbeziehung zwischen Sensitivität und Spezifität kritisch überdacht werden müsse. Zudem betonten die Autoren, dass z. B. jene 16 MRT-Studien, die überhaupt Angaben zur RCT-induzierten CR zuließen, primär das Ziel hatten, die Vorhersage eines möglicherweise histopathologischen Ansprechens auf die RCT zu prüfen. Dieses Ziel ist NICHT gleichzusetzen mit dem Anliegen, durch eine Re-*Staging*-MRT den ypCR-Status korrekt voraussagen zu können.

Zusammenfassend folgerten de Jong et al. (2016) in der Diskussion ihrer Metaanalyse, dass alle drei Re-*Staging*-Verfahren - insbesondere aber die MRT - zur Detektion einer RCT-induzierten CR geeignet seien. Allerdings kann diese Eignung auch mit einer Überbehandlung (*Overtreatment*) einhergehen. Wird jedoch allein aufgrund der Prädiktion von CRM- oder Lk-Positivität in der Re-*Staging*-MRT über das weitere therapeutische Geschehen entschieden, so würde einer beträchtlichen Anzahl an Patienten die notwendige extensive (onkologische) Operation vorenthalten werden.

Mit der Verbesserung der MRT-Geräte und in Kombination mit neuen Echosequenzen sowie damit gut vertrauten diagnostischen Radiologen kann aus Sicht der Autoren (de Jong et al. 2016) erwartet werden, dass die *Re-Staging*-MRT die Methode der Wahl zur Detektion eines histopathologisch-nachweisbaren Ansprechens auf die RCT wird. In künftigen Studien sollte eher der Fokus darauf gelegt werden, das Risiko eines ÜBERSEHENS von NICHT-Ansprechern (*Non-Responder*) auf die RCT zu minimieren als die Gefahr eines Overtreatments überzubewerten.

In Tabelle 4.6 wird anhand des ymrT0 Status (ymrCR) deutlich, dass bei einer Sensitivität (Richtig-positiv-Rate, Trefferquote) von 31% (in der Patientenkohorte B) und von 0% (in der Kohorte C) der histologisch bestätigte ypT0-Status in der präoperativen *Re-Staging*-MRT nur unzureichend erkannt wurde. Der NPW lag bei 91% (Patientenkohorte B) bzw. bei 79% (Kohorte C) für die korrekt als negativ, d. h.  $\geq$ T1-Status klassifizierten Karzinome. In beiden Patientenkohorten betrug die Spezifität (Richtig-negativ-Rate) 100%. Als kennzeichnende Eigenschaft wurden somit ALLE Patienten identifiziert, bei denen KEIN ypT0-Status vorlag. Dieses Ergebnis übertraf deutlich die Spezifität-Werte von 14% bis 56% aus der zitierten Metaanalyse (de Jong et al. 2016).

In der Patientenkohorte B gab der PPW von 100% den Anteil an korrekt als ymrT0-klassifizierten Rektumtumoren an. Postoperativ wurden diese Fälle als ypT0-Status bestätigt. Zudem demonstrierte der NPW von 91% (Kohorte B) die Trennschärfe für die *Re-Staging*-MRT nach RCT und ging mit einer Genauigkeit von 91% einher (siehe Tabelle 4.6). In Patientenkohorte C konnte lediglich eine Accuracy von 79% erreicht werden. Dies lag u.a. an dem innovativen Behandlungsregime, der kleinen Fallzahl und der Sensitivität von 0%. In der *Re-Staging*-MRT-3 konnte KEIN ypCR-Fall richtig als ymrT0-Status erkannt werden.

Insgesamt resultierte die geringere MRT-Spezifität in den Patientenkohorten B und C aus ihrem hohen Anteil an weit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen und den beiden unterschiedlichen Multimodaltherapien. Demzufolge war auch die MRT-Accuracy, auch als Korrektklassifikationsrate bezeichnet, mit 73% und 75% geringer im Vergleich mit der Metaanalyse von de Jong et al. (2016).

Publikation / Patienten- kohorte	ymr-Status	ypN (n)				
		Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	PNW (%)	Accuracy (%)
de Jong et al. (2016) Metaanalyse	ymrT0	87 - 98	14 - 56	77 - 87	32 - 62	72 – 78
	ymrT4 und ymrCRM+	61 - 90	80 - 96	46 - 73	91 – 98	86 – 90
	ymrN+	48 - 70	67 - 84	38 - 54	79 – 87	68 – 76
<b>Kohorte B</b>	ymrT0	31	<b>100</b>	<b>100</b>	91	<b>91</b>
	ymrT4 und ymrCRM+	<b>100</b>	72	13	<b>95</b>	73
	ymrN+	75	53	46	71	59
<b>Kohorte C</b>	ymrT0	0	<b>100</b>	0	79	79
	ymrT4 und ymrCRM+	<b>100</b>	71	33	<b>100</b>	75
	ymrN+	14	82	25	70	63

Tabelle 4.6: Re-*Staging*-MRT in der Beurteilung des Ansprechens fortgeschrittener Rektumkarzinome auf eine präoperative Multimodaltherapie – Vergleich der Ergebnisse (Kohorten B und C) mit einer aktuellen Metaanalyse (de Jong et al. 2016)

Verglichen wurden für die Re-*Staging*-MRT die Genauigkeit (Accuracy) in der Beurteilung des yCR-Status (ypT0-Status), des CRM-Status (einschließlich residueller ypT4-Rektumkarzinome) und im Nachweis residueller, lokoregionärer Lk-Metastasen nach präoperativer RCT +/- CTx. Fett gedruckt sind hohe %-Werte, auf die im Text genauer eingegangen wird. Die Genauigkeit (Accuracy) war das Maß für die Übereinstimmung zwischen dem Re-*Staging*-MRT-Ergebnis und der histopathologisch bestätigten Messgröße. Eine hohe Genauigkeit konnte erreicht werden, wenn sowohl die Präzision als auch die Richtigkeit im MRT gut waren.

Die Sensitivität (Richtig-positiv-Rate, Trefferquote) für die Re-*Staging*-MRT betrug in der Prädiktion eines positiven CRM- oder ypT4-Status für die Patientenkohorten B und C jeweils 100%. In ALLEN Fällen wurde der histologisch bestätigte, prognostisch relevante positive CRM-Status bereits präoperativ erkannt. Entsprechend lag der NPW als Zeichen der Trennfähigkeit bei 95% (Kohorte B) bzw. 100% (Kohorte C). Die in der Re-*Staging*-MRT korrekt als negativ klassifizierten Patienten, d. h. deren Befunde ohne Hinweis auf einen positiven yCRM- und/oder yT4-Status waren, zeigten sich tatsächlich als tumorfrei.

Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben aus der o.g. Metaanalyse (de Jong et al. 2016), in der für die Aussage zum CRM-/T4-Tumor-Status insgesamt 18 MRT-Studien zur Verfügung standen. Die Spezifität (Richtig-negativ-Rate) der *Re-Staging*-MRT lag mit 72% (Kohorte B) bzw. 73% (Kohorte C; siehe Tabelle 4.6) unter den Angaben zur Spezifität (80% bis 96%) aus der Metaanalyse. Dieser Unterschied resultierte erneut aus dem hohen Anteil an weit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen in den Kohorten B und C sowie aus der intensivierten Multimodalbehandlung. Die Korrekturklassifikationsrate (Accuracy) der *Re-Staging*-MRT fiel mit 73% (Kohorte B) und 75% (Kohorte C) ebenfalls im Vergleich zur Metaanalyse geringer aus.

Die Sensitivität (Richtig-positiv-Rate, Trefferquote) für die *Re-Staging*-MRT in der Prädiktion des residuellen, positiven Nodal-Status war für die Patientenkohorte B 75% und für die Kohorte C 14%. Die Spezifität (Richtig-negativ-Rate) für einen positiven N-Status in der *Re-Staging*-MRT ergab 53% in Kohorte B und 82% in Kohorte C (siehe Tabelle 4.6). Somit lag die Spezifität ebenso unter den Spezifität-Werten der Metaanalyse (67% bis 84%) wie auch die Genauigkeit mit 63% gegenüber dem Bereich von 68% bis 76%.

Die relativ hohe Spezifität von 82% in der Patientenkohorte C lässt vermuten, dass sich mit der *Re-Staging*-MRT-3 nach intensivierter Multimodaltherapie zumindest der ypN0-Status sicherer beurteilen lässt. Anhand größerer Fallzahlen sollte diese Hypothese jedoch unbedingt überprüft werden.

### **4.3 Therapie - Monitoring per MRT - Patientenkohorte B**

Mit der CAO/ARO/AIO-94-Phase-III-Studie der GRCSG wurde erstmals gezeigt, dass durch eine präoperative 5-FU-basierte Langzeit-RCT (Arm B, n=421 Patienten) die Lokalrezidivrate fortgeschrittener Rektumkarzinome (cUICC-Stadien II und III) gegenüber einer postoperativen RCT (Arm A, n=402 Patienten) in der 5-Jahre-Nachbeobachtung signifikant von 13% auf 6% gesenkt werden kann (Sauer et al. 2004). Zudem ergab sich im Therapiearm B eine niedrigere peri- und postoperative Komplikationsrate, eine höhere Rate an Sphinkter-erhaltenden OP-Verfahren entgegen einer aufgrund des *Stagings* geplanten APE und eine bessere Therapie-Compliance. Auch in der Nachbeobachtung nach >10 Jahren bestätigte sich der signifikante Unterschied in der Lokalrezidivrate beider Therapiearme. Aufgrund des RCT-

induzierten T-Level-*Downsizings* und des UICC-Tumorstadien-*Downstaging*s zeigten Patienten-Subgruppen mit einer totalen (ypCR) oder nahezu kompletten Tumoremision (TRG 3) ein besseres DFS und OS (Sauer et al. 2012, Rödel et al. 2005, Losi et al. 2006, Garcia-Aguilar et al. 2003).

In der nachfolgenden CAO/ARO/AIO-04-Studie der GRCSG ergab sich durch eine Intensivierung der präoperativen RCT (RT+5-FU+Oxaliplatin; 103 von 591 Patienten; 17% ypCR) eine signifikante Steigerung der ypCR-Rate ( $p=0.038$ ) gegenüber der Standardtherapie (RT+5-FU; 81 von 606 Patienten; 13% ypCR) (Rödel et al. 2012). Unter Hinzunahme von Oxaliplatin zur postoperativen CTx wurde das 3 Jahre DFS gegenüber der Kontrollgruppe verbessert ( $p=0,03$ ) (Rödel et al. 2015, Rödel et al. 2012). Zudem erwiesen sich die chirurgische TME-Qualität und die RCT-induzierte Tumorregression als unabhängige, prognostische Faktoren (Rödel et al. 2005, Fokas et al. 2014, Fokas et al. 2015, Fokas et al. 2017). Vor diesem Hintergrund wurden in der Patientenkohorte B die Möglichkeiten eines MRT-gestützten Therapiemonitorings unter Nutzung eines 1.5 Tesla MRT-Gerätes untersucht (Patel und Brown 2013).

#### **4.3.1 MRT - Monitoring vor / nach RCT: T-, N- und CRM- Status**

Der Vergleich der *Staging*-MRT-1 mit der *Re-Staging*-MRT-2 in der Patientenkohorte B ergab, dass zwar die absolute Anzahl an ymrT3-Rektumkarzinomen unverändert blieb. Es sank jedoch der Anteil an ymrT4-Karzinomen von 29% auf 12%. Die Zahl an ymrT2-Tumoren stieg hingegen von prätherapeutischen 7% auf 19% nach RCT. Zudem konnten in der *Re-Staging*-MRT-2 in 5% der Fälle ein ymrT0-Status erfasst werden. Mit dieser *Re-Staging* MRT-2 war also sowohl ein Ansprechen auf die präoperative RCT als auch teilweise das Ausmaß der Therapie-induzierten Tumoremision nachweisbar. Zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion der cranio-caudalen Tumor-Längsausdehnung.

In der retrospektiv angelegten MRT-Studie von Yeo et al. (2012), die 430 Patienten nach einer zwischen den Jahren 2002 und 2008 durchgeführten neoadjuvanten RCT untersuchten, konnte durch die RCT eine mittlere Tumolvolumenreduktion von 70% beobachtet werden. Zudem wurde ein yUICC-Downstaging der Tumorstadien bei 183 Patienten (43%) festgestellt. Die RCT-induzierte Tumolvolumenreduktion bot

für die Patienten in der weiteren Verlaufsbeobachtung einen Überlebensvorteil und war somit von prognostischer Bedeutung (Yeo et al. 2012).

Auch in der Patientenkohorte B konnte bei der Beurteilung des ymrN-Status mit Hilfe der Re-*Staging*-MRT-2 ein RCT-induziertes Tumorstadien-Downstaging in 20% bis 30% der Fälle demonstriert werden. Diese Tumorregression war vor allem bei den in der *Staging*-MRT-1 diagnostizierten, positiven cN1- und cN2- Tumorstadien zu beobachten. In der Folge bestätigte sich der bereits in der Re-*Staging*-MRT-2 vermutete, deutlich erhöhte Anteil an ymrN0-Fällen durch das endgültig histopathologisch festgelegte ypUICC-Stadium bzw. durch das ypUICC-Downstaging.

Bei insgesamt 33 Patienten konnte eine Aussage über den CRM-Status getroffen werden. In der *Staging* MRT-1 war in 15 Fällen ein Tumorbefall der perirektalen Hüllfaszie (CRM-positiv) diagnostiziert worden. Nach der präoperativen RCT reduzierte sich diese Zahl in der Re-*Staging*-MRT-2 auf 9 Patienten.

Auch dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass das Re-*Staging*-MRT-2 begrenzt Aussagen zu einer RCT-induzierten *Clearance* des CRM treffen könnte (wie bereits von Vliegen et al. (2008) beschrieben). Methodenbedingt war mit der Re-*Staging*-rES eine derartige Beurteilung nicht ausreichend möglich.

#### **4.4 Ergebnisse Patientenkohorte C - MRT - Monitoring unter präoperativer RCT und CTx**

Nach der intensivierten RCT gefolgt von 3 Zyklen mFOLFOX-CTx zeigte sich in 67% der Patienten ein ymrUICC-*Downstaging* (MRT-3). Eine komplette Remission (ypCR) lag in 17% der Fälle vor. In insgesamt 20% der Patienten waren histopathologisch keine vitalen Tumorzellen des primär fortgeschrittenen Rektumkarzinoms mehr nachweisbar. Außerdem konnten beeindruckende Überlebensdaten erreicht werden (siehe Abbildungen 3.5 bis 3.8).

Die Eignung der MRT zur Beurteilung eines Tumoransprechens während der multimodalen Therapie ist aus der Boxplot-Darstellung in Abbildung 3.4 abzulesen. Zum einen ergab sich eine signifikante Reduktion der Tumurlängsausdehnung beim Vergleich zwischen der *Staging* MRT-1 und der Re-*Staging*-MRT-3 nach Abschluss der RCT mit nachfolgend 3 Zyklen mFOLFOX-CTx ( $p < 0.001$ ). Zum anderen zeigten sich zwischen der *Staging*-MRT-1 und der (ersten) Re-*Staging*-MRT-2 (nach Abschluss

der RCT) sowie zwischen der MRT-2 und MRT-3 jeweils signifikante Unterschiede in der Therapie-induzierten Tumormassenreduktion (jeweils  $p < 0.001$ ).

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die präoperative RCT (RT+5-FU+Oxaliplatin) bereits 8 Wochen nach Therapiestart zu einer per MRT messbaren (MRT-1 vs. MRT-2) Reduktion der Tumorausdehnung bei den Patienten führte. Im weiteren Verlauf setzte sich unter mFOLFOX-CTx die bereits induzierte Tumorre-gression fort. Wie der Vergleich zwischen der MRT-2 und der präoperativen MRT-3 demonstriert, trat eine weitere, wenn auch im metrischen Ausmaß geringere, signifi-kante Tumorremission ein ( $p < 0.001$ ). Somit stellt die MRT mit einem 1.5 Tesla Gerät unter Nutzung von mrRECIST-Kriterien ein sehr geeignetes, bildgebendes Verfahren zur frühzeitigen, präoperativen Detektion eines Tumoransprechens auf die Multimo-daltherapie dar.

Gleichzeitig ermöglichen die dreidimensionalen wie auch funktionellen Visualisierun-gen dem Kliniker bei einem *NICHT*-Ansprechen auf die bisherige Therapie die multi-modale Gesamtstrategie zu überdenken und ggf. zu ändern. Diese Änderung können sowohl eine weitere Therapie-Intensivierung, eine modifizierte chirurgische Interven-tion als auch eine gänzlich andere Behandlung zur Folge haben.

Mittlerweile steht die pelvine MRT-(Verlaufs-)Diagnostik beim Rektumkarzinom im Fokus der interdisziplinären klinischen Forschung (Radiologen, Chirurgen, Strahlen-therapeuten und Gastroenterologen/Onkologen) (Lahaye et al. 2005, Hsu et al. 2017, Liu et al. 2015). Die MRT hat als *Staging-Untersuchung-der-Wahl* Eingang gefunden in innovative, multimodale Therapieprotokolle. Zur Verlaufskontrolle wird sie in klini-schen Studien, wie z.B. in der CAO/ARO/AIO-012 Studie der GRCSG (Internationale Studiennummer: EudraCT No: 2011-006310-13, ClinicalTrials.gov: NCT 02363374) eingesetzt. Diese multizentrische, randomisierte Phase IIb-Studie prüft eine Indukti-onschemotherapie (mFOLFOX-CTx) vor oder nach präoperativer Radiochemothera-pie und Operation bei Rektumkarzinomen der cUICC-Stadien II und III. Das primäre Studienziel ist die Ermittlung der Wirksamkeit der Induktionschemotherapie in se-quentieller Kombination mit der RCT. Der primäre Endpunkt bleibt die ypCR-Rate. In dieser Studie erfolgt die mrUICC-Tumorstadien-Einteilung während des *Stagings* mit einem hochauflösenden, dünn geschichteten (d. h. 3 mm) pelvinen MRT. Die Ein-schlusskriterien umfassen das Vorliegen eines mrT3-Rektumkarzinoms des unteren Rektumdrittels, sofern die distale Ausdehnung des Tumors  $\leq 6$  cm von der Linea

anocutanea entfernt ist, oder eines mrT3-Karzinoms des mittleren Rektumdrittels (>6 cm bis 12 cm) mit einer Tumordinfiltrationstiefe und intramesorektalen Invasionsbreite von >5 mm (> mrT3b). Zusätzlich wird eine rES durchgeführt, sobald im *Staging-MRT* ein cT1/T2 Karzinom im unteren Rektumdrittel oder ein cT3a/b Tumor im mittleren Rektumdrittel nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Therapiesequenz im Studienarm B der CAO/ARO/AIO-012 Studie entspricht dem in der vorliegenden Dissertation ausgewerteten Behandlungsregime der Patientenkohorte C. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse aus dieser Kohorte C kann erwartet werden, dass nach einer erneuten Bestätigung aus der CAO/ARO/AIO-12 Studie die MRT endgültig als *Methode-der-Wahl* zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Multimodaltherapie (*Monitoring-MRT*) akzeptiert wird.

Dennoch bleibt aber auch Folgendes zu berücksichtigen: Die permanente technische Weiterentwicklung der MRT-Geräte führt durch den Einsatz größerer Feldstärken (z. B.  $\geq 3$  Tesla) und schnellerer Gradientenechosequenzen zu einer Verkürzung der Untersuchungszeit und Reduktion von Bewegungsartefakten. Gleichzeitig sind diese technischen Fortschritte aber auch mit weiteren Kostenerhöhungen verbunden.

Zudem erlauben die stetigen Verbesserungen in der Software-Bildbearbeitung eine deutlich differenziertere Beurteilbarkeit der Gewebemorphologie. Diese Bewertung erfordert aber hochmotivierte, spezialisierte Diagnostikteams, denen die klinische Relevanz der MRT-Befundaussagen und deren Folgen für den einzelnen Patienten im multidisziplinären onkologischen Behandlungskonzept bewusst sein müssen. Zudem sind zur adäquaten Auswertung der enormen Bilddatenmengen unbedingt Bioinformatiker und Biostatistiker in die Diagnostikteams zu integrieren, damit aus diesen Echosequenzen und Bilddaten möglichst viele Informationen und Differenzierungsparameter evaluiert werden können.

Letztlich können aber im interdisziplinären Dialog und unter Entwicklung gemeinsamer Strategien in der Auswertung der pelvinen MRT sehr wichtige Beiträge zur Weiterentwicklung onkologischer Behandlungskonzepte beim Rektumkarzinom geleistet werden. Zudem kann das Rektumkarzinom auch als Tumormodell für integrative multidisziplinäre klinische Forschungsansätze dienen.

#### 4.4.1 MRT - Monitoring unter RCT: Anmerkungen und Bewertungen aus chirurgischer Sicht

Aus chirurgischer Sicht erlaubt die MRT als Monitoringverfahren (siehe *Staging-MRT-1* vs. *Re-Staging-MRT-2* vs. *Re-Staging-MRT-3* in Patientenkohorte C) zukünftig, auch unter Einbeziehung weiterer kliniko-pathologischer Parameter (wie z. B. von Biomarkern), eine validere Aussage zum individuellen Therapieansprechen (Ghadimi et al. 2005, Liersch et al. 2006a, Liersch et al. 2009a, Liersch et al. 2010, Poschau et al. 2015, Rühlmann et al. 2017, Marks et al. 2018). Limitiert infolgedessen der Chirurg im interdisziplinären Konsens seine initial geplante OP-Strategie, so bedarf es einer weiteren, engmaschigen Verlaufskontrolle der Tumorsituation per MRT (z. B. bei einer *Wait-and-Watch*-Strategie) (Rombouts et al. 2017, Heijnen LA 2016).

Die MRT ist derzeit die *Methode-der-Wahl*, um frühzeitig lokoregionäre Rezidive zu diagnostizieren. Die Frequenz und das Zeitintervall, in dem diese *Kontroll-MRT*-Untersuchungen durchgeführt werden sollen, müssen ebenfalls in klinischen Studien geklärt werden (Battersby et al. 2016, Belluco et al. 2016, de Jong et al. 2016, Van den Broek et al. 2017).

Grundsätzlich muss auch eine limitierte Resektion (z. B. lokale Vollwandexzision per TEM) infolge einer in der *Re-Staging-MRT* diagnostizierten mrCR sorgfältig, standardisiert und nachvollziehbar durchgeführt werden (Bonnen et al. 2004, de Jong et al. 2016). Schon seit dem Jahr 2006 ist durch Syk und Mitarbeiter bekannt, dass der Großteil an Rektumkarzinom-Rezidiven sich nicht *de novo* entwickelt, sondern aus okkult verbliebenem Resttumorgewebe in Folge einer inkompletten bzw. qualitativ unzureichenden TME entsteht (Syk et al. 2006, Scott et al. 1995, Quirke et al. 1986, Quirke und Dixon 1988, Maslekar et al. 2007, Sprenger et al. 2013). Diese häufig spät entdeckten lokoregionären Rezidive haben eine sehr schlechte Prognose. Sie sind das Ergebnis eines vorausgegangen R1-Status und/oder eines positiven CRM Status nach der primären Rektumresektion.

Zudem korreliert das Auftreten lokoregionärer Rezidive mit dem Nachweis von versprengten mesorektalen Tumorzelldeposits jenseits des resezierten Rektumkarzinoms sowie mit kleinsten Tumorzell-Clustern in den mesorektalen Lymphknoten (Nagtegaal und Quirke 2007, Gosens et al. 2007, Koh et al. 2008).

Diese Erkenntnisse müssen vor allem bei den schon genannten, limitierten Resektionsverfahren, wie der Vollwandresektionen per TEM und anderen transanal OP-

Techniken, berücksichtigt werden. Gerade in Fällen mit einer in der MRT postulierten ymrCR oder ymrPR darf die potentiell gute Prognose nicht durch eine voreilige Begrenzung des onkologischen Resektionsausmaßes limitiert werden.

Die chirurgische Vorgehensweise beim Rektumkarzinom erfordert letztlich ein sehr differenziertes Abwägen des Nutzen/Risiko-Profiles auf der Basis des MRT-*Stagings* und der Re-*Staging*-Befunde im Dialog mit dem betroffenen Patienten (Patel et al. 2011, Van den Broek et al. 2017, Nagtegaal et al. 2002).

Insgesamt hat sich die präoperative Multimodaltherapie beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom etabliert und ermöglicht dem Patienten Überlebensvorteile (Babaei et al. 2017). Ob aufgrund eines ymrCR Befundes tatsächlich ganz oder zumindest partiell auf die onkologische Tumorresektion verzichtet werden kann, muss in klinischen Studien Evidenz-basiert geklärt werden (Appelt et al. 2015, Martens et al. 2016, Sprenger et al. 2017).

## 4.5 Ausblick

Die MRT ist zum *Monitoring* einer (intensivierten) präoperativen Multimodaltherapie sehr geeignet. Unter Anwendung der mRECIST-Kriterien unter einer laufenden, interdisziplinär-onkologischen Sequenztherapie ermöglicht sie klare (signifikante) Aussagen zu einer RCT-induzierten Tumorremission anhand einer messbaren Reduktion der Tumurlängsausdehnung. Zudem ist die MRT unter Anwendung weiterer bildmorphologischer Parameter in der Lage, die RCT-induzierte Tumorregression (TRG-System) auch qualitativ zu ermitteln (Nagtegaal et al. 2017). Die MRT stellt aufgrund der vorliegenden Daten sowohl für das *Staging* als auch zur Kontrolle des Therapieansprechens als *Re-Staging-MRT das Verfahren-der-Wahl* dar (Patel und Brown 2013, Patel et al. 2012). Zusätzlich kann eine *Staging-rES* wichtige Informationen geben, die auch die OP-Strategie beeinflussen können.

Die MRT und rES ergänzen sich im *Staging* und haben zugleich Methodenspezifische Limitationen. Nur in enger interdisziplinärer Kooperation kann das Potential beider Verfahren, insbesondere der MRT, weiterentwickelt und im klinischen Alltag für den Tumorpatienten sinnvoll genutzt werden. Die zunehmende Komplexität innovativer multimodaler Therapiestrategien (Appelt et al. 2015) erfordert gerade beim Rektumkarzinom eine differenzierte, validierte und sich weiter entwickelnde bildgebende Diagnostik. Nur so kann eine langfristig optimale Patientenversorgung erreicht werden (Kim et al. 2011, Battersby et al. 2016, MERCURY-II-Studie, ClinicalTrials.gov NCT02005965, Lambregts et al. 2016, Hsu et al. 2017).

## 5 Zusammenfassung

In Deutschland steht die Behandlung fortgeschrittener Rektumkarzinome der klinischen (c) UICC-Tumorstadien II bis IV auf *drei Säulen*: der onkologischen Chirurgie mit dem Ziel der kurativen Resektion (R0-Status), der kombinierten Radio-/Chemotherapie (RCT) zur Induktion eines UICC-Tumorstadien-*Downstaging*s (bis hin zur kompletten Tumorremission, CR) und der intravenösen systemischen Chemotherapie (prä- und /oder postoperative CTx). Diese Behandlungsoptionen werden Tumorstadien-adaptiert in multimodalen Konzepten mit dem Ziel einer Lebensverlängerung für den Patienten bei bestmöglicher Lebensqualität eingesetzt.

Zur Einleitung und Durchführung einer an das jeweilige Karzinomrezidiv-Risiko angepassten (multimodalen) Behandlung ist das *Staging* des Rektumtumors essentiell. Dabei wird neben der von Chirurgen favorisierten rektalen Endosonographie (rES) eine von Radiologen durchgeführte pelvine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) als ein besonders geeignetes *Staging*- und *Re-Staging*- Verfahren angesehen. Der tatsächliche Stellenwert der im klinischen Alltag eingesetzten MRT-Diagnostik ist aber aus Sicht des onkologisch tätigen Chirurgen nach wie vor ungeklärt.

**Ziel:** Das Ziel der vorliegenden monozentrischen Erhebung war, den Wert der in der Routinediagnostik eingesetzten MRT im *Staging*, *Re-Staging* und im Therapie-*Monitoring* an drei konsekutiven Patientenkohorten (insgesamt 184 Patienten) mit Adenokarzinomen des Rektums (cUICC-Stadien II bis IV) zu ermitteln. Alle Patienten waren interdisziplinär in der Universitätsmedizin Göttingen mit standardisierten multimodalen Therapieregimen in klinischen Studien behandelt worden.

**Patienten, Material und Methoden:** Im Zeitraum von 04/2005 bis 01/2010 wurden 36 Patienten (Patientenkohorte A, Kontrolle) nach der *Staging*-MRT (MRT-1, 1.5 Tesla Gerät) einer primären Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME-Chirurgie) zugeführt. Bei 60 Patienten der Kohorte B1 erfolgte eine TME nach präoperativer RCT mit 5-Fluorouracil (5-FU) und bei 64 Patienten der Kohorte B2 nach einer RCT mit 5-FU+Oxaliplatin. In diesen beiden Patientenkohorten waren zusätzlich präoperative *Re-Staging*-MRT-Untersuchungen (MRT-2) durchgeführt worden.

Im Zeitraum von 03/2011 bis 08/2013 erhielten 24 Patienten der Patientenkohorte C eine intensiviertere präoperative RCT mit 5-FU+Oxaliplatin und nachfolgend mit 3 Zyklen einer modifizierten (m) FOLFOX-CTx. Bei diesen Patienten wurden neben der

*Staging*-MRT-1 und der *Re-Staging*-MRT-2 nach Abschluss der mFOLFOX-CTx eine weitere, präoperative *Re-Staging*-MRT (MRT-3, *Therapie-Monitoring*) durchgeführt. Die operativen Eingriffe erfolgten als anteriore (ARR), tiefe anteriore (TARR) oder abdomino-perineale (APE) Rektumresektionen unter Einhaltung onkologischer Qualitätsbedingungen. Die OP-Verfahren umfassten entweder partielle (PME bei ARR) oder totale mesorektale Exzisionen (TME bei TARR und APE) mit einer jeweils unabhängigen chirurgischen und pathologischen Qualitätskontrolle der Resektate (nach den MERCURY-Kriterien). Die Resektataufarbeitung und histopathologische Beurteilung (p) wurden ebenfalls nach MERCURY-Kriterien durchgeführt. Die Tumorklassifikation erfolgte nach dem TNM-/UICC-System unter Berücksichtigung präoperativer (y) Behandlungsmaßnahmen. Dabei wurden neben der Tumordinfiltrationstiefe (T-Status) der Lymphknoten- (Lk- o. Nodal-) Status, der Therapie-induzierte Tumorregressionsgrad (TRG), der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM), der Residualstatus (R-Status) sowie weitere kliniko-pathologische Parameter bestimmt. Zudem wurde das RCT +/- CTx-induzierte *Downstaging* der UICC-Tumorstadien, das *Downsizing* des T-Levels und die Rate an histopathologisch bestätigten, kompletten Remissionen (CR, ypCR bzw. einem TRG 4-Status entsprechend) ermittelt.

Die in der jeweiligen MRT (mr) nach MERCURY-Kriterien und nach dem TNM-/UICC-System erhobenen bildmorphologischen Befunden, wie z. B. der mrT-, mrN-, mrCRM-, mrTRG- Status, wurden mit den Ergebnissen in der *Staging*-rES (u) und weiteren kliniko-pathologischen Parametern verglichen. Mit Hilfe der mrRECIST-Kriterien wurde zudem das Ausmaß einer Therapie-induzierten Remission in der Tumurlängsausdehnung beurteilt.

Sämtliche Befunde aus der Patientenkohorte C wurden nach einer standardisierten Verlaufsbeobachtung von 48 Monaten (Median) *post operationem* mit den Ergebnissen des tumorfreien (DFS), krebsspezifischen (CSS) und des gesamten Überlebens (OS) mittels Kaplan-Meier-Logrank-Testverfahren ausgewertet. Auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (TTF) wurde ermittelt.

Für alle Patientenkohorten wurden die Ergebnisse aus dem *Staging* und *Re-Staging* mit den postoperativen, histopathologischen Befunden (Standard-Referenzverfahren) verglichen. Es wurden binäre *Staging* und *Re-Staging* Parameter (z. B.  $\geq$  mrT3-Status, komplette Remission (yCR, ymrT0), (residueller) positiver ymrN- und ymrCRM-Status) mit Hilfe von modifizierten Vierfeldertafeln veranschaulicht und u. a. die

Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPW), der negative prädiktive Wert (NPW) sowie die Genauigkeit (Accuracy) berechnet.

**Ergebnisse:** In der Patientenkohorte A (primäre Rektumresektion) bestätigte sich in 47% der in der *Staging-MRT-1* erhobene mrT-Status histologisch. Das *Overstaging* lag bei 37% und das *Understaging* bei 16% der Fälle. Der mrLk-Status wurde in 42% richtig eingeschätzt; in 53% war ein *Overstaging* und in 5% ein *Understaging* erfolgt. Der mrCRM-Status traf in 92% der Fälle zu. Die rES zeigte im Vergleich zur Histopathologie eine korrekte Einschätzung des uT-Status in 60%, ein uT-*Overstaging* in 30% und ein uT-*Understaging* in 10% der Fälle.

Für den prognostisch relevanten Endpunkt  $\geq T3$ -Status betragen die Sensitivität 85% (MRT-1) und 91% (rES), die Spezifität jeweils 0% und die Accuracy 58% (MRT-1) bzw. 63% (rES). Die Prädiktion eines positiven N-Status hatte die Sensitivität von 86%, die Spezifität von 17% und die Accuracy von 42%. Für den positiven CRM-Status betragen die Sensitivität 0%, die Spezifität 100%, der NPW (Trennfähigkeit) 95% und die Accuracy ebenfalls 95%. Somit konnte mit der *Staging-MRT-1* in allen Fällen bereits präoperativ ein positiver CRM-Status ausgeschlossen werden.

Für den in der rES ermittelten korrekten  $\geq uT3$ -Status betragen die Sensitivität 91%, die Spezifität 0%, der PPW 69%, der NPW 0% und die Genauigkeit 63%. In der Beurteilung eines positiven N-Status (uN+ Status) hatte die rES eine Sensitivität von 70%, eine Spezifität von 45%, einen NPW von 75% und eine Genauigkeit von 53%. Im Gegensatz zur *Staging-MRT-1* konnte der CRM in der *Staging-rES* methodenbedingt nicht ausreichend beurteilt werden.

In der Patientenkohorte B stimmten die Befunde aus der *Staging-MRT-1* und der rES zu 65% im T-Status und zu 58% im Lk-Status überein. Mit der rES wurden 5% der Rektumkarzinome als uT2-, 93% als uT3- und 2% als uT4-Karzinome eingestuft. Die *Staging-MRT-1* zeigte in 7% der Fälle ein mrT2-, in 65% ein mrT3- und in 28% ein mrT4-Karzinom. Im Gegensatz zur rES ermöglichte die MRT-1 eine Einteilung des Lk-Status in die prognostisch relevanten N-Subklassen (mrN0: 14%, mrN1: 66%, mrN2: 20% der Fälle). In der rES konnte allein zwischen einem positiven (75% uN-positiv) und einem negativen N-Status (25%, uN-negativ) unterschieden werden. Der mrCRM wurde in 55% der Fälle als mrCRM+ gewertet.

Das Re-*Staging-MRT-2* sagte in 51% der Fälle (52 von 101 Patienten) den postoperativen ypT-Status korrekt voraus. Ein ymr-*Overstaging* lag in 43% und ein ymr-

*Understaging* in 6% vor. Im *Re-Staging* MRT-2 wurde der ymrN-Status in 60% der Patienten richtig vorausgesagt. Ein ymrN-*Overstaging* trat in 34% der Fälle auf.

Der Vergleich zwischen der MRT-1 und der MRT-2 ergab, dass in der Patientenkohorte B zwar die absolute Anzahl an ymrT3-Rektumkarzinomen unverändert blieb, jedoch der Anteil an ymrT4- Karzinomen von 29% auf 12% absank. Die Zahl an ymrT2-Tumoren stieg hingegen von 7% auf 19% an. Außerdem konnten in der *Re-Staging*-MRT-2 in 5% der Fälle ymrT0-Befunde erfasst werden. Somit war mit der MRT-2 sowohl ein Ansprechen auf die präoperative RCT als auch das Ausmaß der Tumorregression nachweisbar. Darüber hinaus zeigte sich in der MRT-2 eine signifikante Reduktion der craniocaudalen Tumorausdehnung gegenüber der *Staging*-MRT-1 ( $p < 0.001$ ). Auch beim Festlegen des ymrN-Status konnte in der MRT-2 eine RCT-induzierte Regression in  $< 30\%$  der Fälle voraus gesagt und anschließend als ypUICC-*Downstaging* bestätigt werden.

In der präoperativen *Re-Staging*-MRT-3 der Patientenkohorte C zeigte sich in 67% der Patienten ein ymr-UICC-*Downstaging*. Eine komplette Remission (ypCR als ypTN0-Status) lag in 17% der Fälle vor. In 20% der Fälle waren keine vitalen Tumorzellen des Primarius mehr nachweisbar. Außerdem konnten beeindruckende Überlebensdaten im bisherigen Beobachtungszeitraum erreicht werden (Angaben in *restricted mean survival time*  $\pm$  SE): Das postoperative DFS lag bei  $49.3 \pm 5.8$  Monaten, das TTF bei  $57.1 \pm 5.4$  Monaten und das CSS bei  $62 \pm 4.2$  Monaten. Das OS war bei  $54.7 \pm 5.1$  Monaten erreicht. Zwischen den Angaben aus der *Staging*-MRT-1 und aus der *Re-Staging*-MRT-3 (nach RCT sowie 3 Zyklen mFOLFOX-CTx) war eine signifikante Reduktion in der Tumurlängsausdehnung nachweisbar ( $p < 0.001$ ). Zudem zeigten sich zwischen MRT-1 und MRT-2 sowie zwischen der MRT-2 und MRT-3 signifikante Reduktionen des Tumorausmaßes (jeweils  $p < 0.001$ ).

Die *Re-Staging*-MRT-2 und -MRT-3 hatten für den ymrT0 Status (ymrCR) eine Sensitivität von 31% (Kohorte B) und von 0% (in der Kohorte C). Die NPW lagen bei 91% (Patientenkohorte B) und bei 79% (Kohorte C) für die korrekt als negativ, d. h.  $\geq T1$ -Status klassifizierten Karzinome. In beiden Patientenkohorten betrug die Spezifität-Werte 100%. Als kennzeichnende Eigenschaft (Richtig-negativ-Rate) wurden somit ALLE Patienten identifiziert, bei denen KEIN ypT0-Status vorlag. Der PPW von 100% spiegelte den Anteil an korrekt als ymrT0-klassifizierten Rektumtumoren wider, die postoperativ als ypT0-Status bestätigt wurden. Zudem demonstrierte der NPW

von 91% (Kohorte B) die Trennschärfe für die *Re-Staging*-MRT nach RCT und ging mit einer Genauigkeit von 91% einher.

Die Sensitivität-Werte (Richtig-positiv-Rate, Trefferquote) für die *Re-Staging*-MRT-2 und -MRT-3 betragen in der Prädiktion des positiven CRM- oder ypT4-Status für die Patientenkohorten B und C jeweils 100%. In ALLEN Fällen war der histologisch bestätigte, prognostisch relevante positive CRM-Status bereits präoperativ erkannt worden. Entsprechend lag der NPW als Zeichen der Trennfähigkeit bei 95% (Kohorte B) bzw. 100% (Kohorte C). Die als negativ klassifizierten Patienten waren tatsächlich tumorfrei.

Die Spezifität-Werte der *Re-Staging*-MRT-2 bzw.-MRT-3 lagen mit 72% (Kohorte B) bzw. 73% (Kohorte C) unter den Spezifität-Angaben von 80% bis 96% aus der Metaanalyse von de Jong et al. (2016). Dieser Unterschied resultierte aus dem hohen Anteil an weit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen in den Kohorten B und C sowie aus der intensivierten präoperativen Multimodaltherapie. Die Korrekturklassifikationsrate (Accuracy) der *Re-Staging*-MRT fiel mit 73% (Kohorte B) und 75% (Kohorte C) ebenfalls geringer aus im Vergleich zur Literatur.

In der Prädiktion des residuellen, positiven Nodal-Status betragen die Sensitivität-Werte für die *Re-Staging*-MRT 75% (Kohorte B) und 14% (Kohorte C). Die Spezifität-Werte lagen bei 53% (Kohorte B) bzw. 82% (Kohorte C). Damit blieben sie wie die Genauigkeit von 63% unter den yN-positiv-Werten aus der Metaanalyse von de Jong et al. (2016; dort ist eine Accuracy zwischen 68% bis 76% angegeben).

Die relativ hohe Spezifität von 82% in der Patientenkohorte C lässt allerdings vermuten, dass sich mit der *Re-Staging*-MRT-3 nach intensivierter Multimodaltherapie zumindest der ypN0-Status sicherer beurteilen lässt. Anhand größerer Fallzahlen sollte diese Hypothese jedoch unbedingt überprüft werden.

### **Schlußfolgerung:**

Unter Berücksichtigung der eigenen *Staging*-Ergebnisse dieses Projekts und der aktuellen Literatur zeigt die *Staging*-MRT (1.5 Tesla Gerät) gegenüber der *Staging*-rES deutliche Vorteile in der Differenzierung der Tumordinfiltrationstiefe bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen ( $\geq$ T3-Status), in der Beurteilung des Lk-Status, der Tumurlängsausdehnung und der anatomisch-chirurgisch relevanten Umgebungsstrukturen (z. B. der mesorektalen Faszienvhältnisse). Zudem stellt sich die MRT derzeit als das *Verfahren-der-Wahl* im *Re-Staging* und *Therapie-Monitoring* bei Rektumkarzi-

nomen unter präoperativer Multimodalbehandlung dar. Sie ist aufgrund der RCT-induzierten Reduktion der Tumurlängsausdehnung (nach mRECIST-Kriterien) ein sehr geeignetes Verfahren zur frühzeitigen Detektion eines Ansprechens auf die Therapie. Gleichzeitig ermöglicht diese Bildgebung dem Kliniker bei einem *NICHT*-Ansprechen die bisherige multimodale Therapie zu überdenken und zu ändern. Dies könnte eine weitere Therapie-Intensivierung, eine gänzlich alternative Behandlung oder auch eine modifizierte chirurgische Intervention zur Folge haben.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse stellt sich die MRT derzeit als das *Verfahren-der-Wahl* im *Staging*, *Re-Staging* und *Therapie-Monitoring* des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms dar. In derzeit bereits aktivierten klinischen Studien werden weitere, mit der MRT detektierbare, prognostisch relevante Parameter, wie z. B. die mrTRG (Tumorregression in der MRT-Diagnostik) und die mrEMVI (extramurale Gefäßinfiltration), auf ihre Validität geprüft.

Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung derartiger Studien-/Forschungsansätze ist eine enge klinische Kooperation zwischen Chirurgen, Radiologen, Pathologen und onkologisch tätigen Ärzten. Zusätzlich ist eine enge, prospektive Zusammenarbeit mit Medizin-Statistikern und -Biometrikern unter kontinuierlicher Auswertung der in den MRT-Untersuchungen gewonnenen Datensätze per se und im Vergleich mit den Behandlungsergebnissen essentiell. Nur so können moderne Verfahren der Bildgebung (bis hin zu einem *Real-Time-Functional-Imaging*) auch in innovative Behandlungsstrategien zum größtmöglichen Nutzen für die Tumorpatienten eingeführt werden.

---

## 6 Literaturverzeichnis

- A'Hern RP (2016): Restricted mean survival time: An obligatory end point for time-to-Event analysis in cancer trials? *J Clin Oncol* 34 (28), 3474-3476
- Akasu T, Iinuma G, Fujita T, Muramatsu Y, Tateishi U, Miyakawa K, Murakami T, Moriyama N (2005): Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer. *Am J Roentgenol* 184 (2), 531-538
- Andreola S, Leo E, Belli F, Lavarino C, Bufalino R, Tomasic G, Baldini MT, Valvo F, Navarra P, Lombardi F (1997): Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 40 (1), 25-29
- Anthonioz-Lescop C, Aube C, Luet D (2007): MR-endoscopic US correlation for locoregional staging of rectal carcinoma. *J Radiol* 88, 1865-1872
- Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, Lindebjerg J, Raafaelen SR, Jakobsen A (2015): High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 16 (8), 919-927
- Babaei M, Jansen L, Balavarca Y, Sjövall A, Bos A, van de Velde T, Moreau M, Liberale G, Gonçalves AF, Bento MJ, et al. (2017): Neoadjuvant therapy in rectal cancer patients with clinical stage II to III across European countries: Variations and outcomes. *Clin Colorectal Cancer* S1533-0028 (17), 30050-30056
- Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, Strassburg J, Quirke P, Tekkis P, Pedersen BG, et al., MERCURY II Study Group (2016): Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The MERCURY II study. *Ann Surg* 263 (4), 751-760
- Battersby NJ, Moran B, Yu S, Tekkis P, Brown G (2014): MR imaging for rectal cancer: the role in staging the primary and response to neoadjuvant therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 8 (6), 703-19
- Becker H, Liersch T: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom. In: Becker H, Encke A, Röher H (Hrsg.): *Viszeralchirurgie*. 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag in Elsevier, Amsterdam 2006, 579-633
- Becker H, Homayounfar K, Ghadimi M (2012): Operation Primer. Total mesorectal excision for rectal cancer (Series Editors: M. Immenroth, J. Brenner), 1. Auflage, Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg New York, ISBN 978-3-642-23883-3, <http://dnb.ddb.de>
- Beets-Tan RGH, Beets GL (2004): Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 232 (2), 335-346
- Belluco C, Forlin M, Olivieri M, Cannizzaro R, Canzonieri V, Buonadonna A, Bidoli E, Matrone F, Bertola G, De Paoli A (2016): Long-term outcome of rectal cancer with clinically (EUS/MRI) metastatic mesorectal lymph nodes treated by neoadjuvant chemoradiation: Role of organ preservation strategies in relation to pathologic response. *Ann Surg Oncol* 23 (13), 4302-4309
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J (2004): Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - a meta-analysis. *Radiology* 232 (3), 773-783

Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone MP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P (2002): Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 235 (4), 449-457

Birgisson H, Wallin U, Holmberg L, Glimelius B (2011): Survival endpoints in colorectal cancer and the effect of second primary other cancer on disease free survival. *BMC Cancer* 11 (438)

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE (2002): Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Eng J Med* 346 (15), 1128-1137

Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G (1999): Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 86 (9), 1164-1170

Bonnen M, Crane C, Vauthey JN, Skibber J, Delclos ME, Rodriguez-Bigas M, Hoff PM, Lin E, Eng C, Wong A, et al. (2004): Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 (4), 1098-1105

Bonnet S, Berger A, Hentati N, Abid B, Chevallier JM, Wind P, Delmas V, Douard R (2012): High tie versus low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses. *Dis Colon Rectum* 55 (5), 515-521

Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L (2005): Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 23 (24), 5620-5627

Brenner H, Kloor M, Pox CP (2014a): Colorectal cancer. *Lancet* 383 (9927), 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 (g), 2467-2485

Brenner H, Schrotz-King P, Holleccek B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016): Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113 (7), 101-106

Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M (2017): Should screening colonoscopy be offered from age 50? Results from a statewide pilot project, and from a randomized intervention study. *Dtsch Arztebl Int* 114 (6), 94-100

Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT (2003): Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 90 (3), 355-364

Bucher HC (2007): Kritische Bewertung von Studien zu diagnostischen Tests. (Kapitel 11.3.2: Wie lauten die Studienergebnisse?) In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.) (2007): *Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage*, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln, 1. Auflage 2000, ISBN 978-3-7691-0538-4 [aerzteverlag.de](http://aerzteverlag.de), S. 124-129

Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ, Danish TME Study Group, RANX05 Colorectal Cancer Study Group (2003): Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 90 (8), 974-980

Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, Tepper JE, Saini S, Simeone JF, Mueller PR, Ferrucci JT Jr. (1986): Staging rectal cancer by MR and CT. *Am J Roentgenol* 146 (6), 1155-1160

---

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 (1), 104-132

Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M (2000): Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 284 (8), 1008-1015

Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ (1998): Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 85 (4), 526-529

Cavaliere F, Pemberton JH, Cosimelli M, Fazio VW, Beart RW Jr. (1995): Coloanal anastomosis for rectal cancer. Long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics. *Dis Colon Rectum* 38 (8), 807-812

Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, A'Hern RP, Caffarey SM, Broughton CI, Marks CG (1990): Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery of rectal cancer. *Lancet* 335 (8697), 1055-1059

Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D (2005): Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (3), 665-677

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 (1), 213-221

Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH (2005): How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 48 (4), 722-728

Cho SH, Choi GS, Kim GC, Seo AN, Kim HJ, Kim WH, Shin KM, Lee SM, Ryeom H, Kim SH (2017): Long-term outcomes of surgery alone versus surgery following preoperative chemo-radiotherapy for early T3 rectal cancer: A propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)* 96 (12), e6362

Chun H-K, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, Lee SJ, Kim CK (2006): Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 187 (6), 1557-1562

Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, Desiderio J, Vettoretto N, Parisi A, Boselli C, Noya G (2012): High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. *Surg Oncol* 21 (3), e111-e123

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001): Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8.507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358 (9290), 1291-1304

Compton CC (2002): Pathologic prognostic factors in the recurrences of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2 (3), 149-160

Cox DR (1972): Regression models and life-tables. *J Roy Statist Soc Series B (Methodological)* 34 (2), 187-220

Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH, Feig BW, Singh AK, Delclos ME, Lin EH, Fleshman JW, Thames HD, Kodner IJ et al. (2003): The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (1), 84-89

---

de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eijck CH (2016): The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 159 (3), 688-99, Epub 2015 Nov 24

Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12 (1), 19-23

Enker WE (1997): Total mesorectal excision – the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29 (2), 127-133

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 6 (4), 325-344

Fokas E, Conradi L, Weiss C, Sprenger T, Middel P, Rau T, Dellas K, Kitz J, Rödel F, Sauer R, et al. (2013): Preoperative chemoradiation therapy with capecitabine/oxaliplatin and cetuximab in rectal cancer: long-term results of a prospective phase 1/2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87 (5), 992-999

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 (15), 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 (11), 1724-1727

Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, Ghadimi M, Liersch T, Grabenbauer G, Hartmann A, Kaufmann M, Sauer R, Graeven U, Hoffmanns H, Raab HR, Hothorn T, Wittekind C, Rödel C (2017): Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy as prognostic factor and individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 109 (12), 1-10

Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L (1993): Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36 (6), 564-572

Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B (2001): Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2), 427-434

Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM (2011): Rektumkarzinom: Aktueller Stand der multimodalen Therapie – wann und wie? [Rectal cancer: current status of multimodal therapy - when and how?] *Zentralbl Chir* 136 (4), 334-342

Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, Finne CO, Rothenberger DA, Madoff RD (2002): Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 45 (1), 10-5

Garcia – 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 (3), 298-304

Gavioli M, Bagni A, Piccagli I, Fundaro S, Natalini G (2000): Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathologic changes. *Dis Colon Rectum* 43 (8), 1075-83

---

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 (2), 202-13

Ghadimi BM, Grade M, Difillipantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Füzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T (2005): Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 23 (9), 1826-1838

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 (3), 349-351

Gosens MJEM, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJT, Martijn H, van den Brule AJ, Nieuwenhuijzen GA, van Krieken JH, 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 (22 Pt1), 6617-6623

Guo F, Ren J, Wang S, Dai W, Ma N (2014): Comparative study of endorectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 17, 1318-1321

Halefoglou AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A (2008): Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 14 (22), 3504-3510

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 (1), 24-32

Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R (2014): Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One* 9, e88407

Heald RJ (1998): Total mesorectal excision. The new European gold standard. *G Chir* 19 (6-7), 253-255

Heald RJ, Ryall RD (1986): Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1 (8496), 1479-1482

Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69 (10), 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 (7), 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 (8), 894-899

Heijnen LA, Lambregts DM, Lahaye MJ, Martens MH, van Nijnatten TJ, Rao SX, Riedl RG, Buijsen J, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RG (2016): Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? *Abdom Radiol (NY)* 41 (7), 1245-1252

Heintz A, Mörschel M, Junginger Th (1998): Ergebnisse der transanal endoskopischen Operationstechnik im Vergleich zum radikalchirurgischen Vorgehen beim T1-Karzinom der Rektumschleimhaut. In: Böhler M, Heald J, Maurer A, Ulrich B (Hrsg): *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Karger, Basel 1998, 156-162

---

Hermanek P (1999a): Development of standards and guidelines by the German Cancer Society. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 93 (1), 9-13

Hermanek P (1999b): Impact of surgeons technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 42 (5), 559-562

Hermanek P, Hermanek PJ (2000): Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 19 (4), 329-335

Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P (1994): Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 65 (4), 287-297

Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC) (1995): Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the German Multicentre Study SGCR. *Tumori* 81 (3 Suppl), 60-64

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 (4), 335-341

Hermanek P, Merkel S, Ptok H, Hohenberger W (2015): Qualität der Mesorektumexzision („plane of surgery“) – Welche Qualitätsziele sind angemessen? [Quality of mesorectal excision (“plane of surgery“) – Which quality targets are adequate?] *Zentralbl Chir* 140 (6), 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 (6), 584-588

Holm T, Ljung A, Haggmark 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 (2), 232-238

Hsu CY, Wang CW, Kuo CC, Chen YH, Lan KH, Cheng AL, Kuo SH (2017): Tumor compactness improves the preoperative volumetry-based prediction of the pathological complete response of rectal cancer after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Oncotarget* 8 (5), 7921-7934

Hünerbein M (2003): Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 5 (5), 402–405

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe; hrsg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin 2010

Jacob BJ, Moineddin R, Sutradhar R, Baxter NN, Urbach DR (2012): Effect of colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an instrumental variable analysis. *Gastrointest Endosc* 76, 355-364, e351

Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Guber G, Wolff R (1999): Tumor downstaging and sphinkter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (5), 1027-1038

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ, American Cancer Society (2004): Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 54 (1), 8-29

Junginger T, Hermanek P, Klimpfinger M: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Springer, Berlin 2002

---

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe, hrsg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin 2012

Kalata P, Martus P, Zettl H, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Becker H, Liersch T, Wittekind C, Sauer R, Fietkau R; German Rectal Cancer Study Group (2009): Differences between clinical trial participants and patients in a population-based registry: the German Rectal Cancer Study vs. the Rostock Cancer Registry. *Dis Colon Rectum* 52 (3), 425-437

Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, Guillemin F, Bey P (1998): Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3 – T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (5), 935-941

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlmann L, Glimelius B, van Krieken JH et al.; Dutch Colorectal Cancer Group (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345 (9), 638-646

Kim YC, Lim JS, Keum KC, Kim KA, Myoung S, Shin SJ, Kim MJ, Kim NK, Suh J, Kim KW (2011): Comparison of diffusion-weighted MRI and MR volumetry in the evaluation of early treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 34 (3), 570-576

Koh DM, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G (2008): Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin – section T2 – weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 71 (2), 456-461

Krebsfrüherkennungs-Richtlinien (2002): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien"). Fassung vom 26. April 1976, zuletzt geändert am 21. Juni 2002 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 186 vom 5. Oktober 2002. *Dtsch Ärztebl* 99, A-2650 / B-2258 / C-2122

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 (11), 709-715

Kwok H, Bisset IP, Hill GL (2000): Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 15 (1), 9-20

Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK (1996): Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 83 (7), 969-972

Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG (2005): Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease - of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 26 (4), 259-268

Lambregts DM, Lahaye MJ, Heijnen LA, Martens MH, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RG (2016): MRI and diffusion-weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long-term follow-up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 26 (7), 2118-2125

Langer C, Liersch T, Markus P, Süss M, Ghadimi M, Füzési L, Becker H (2002): Transanal endoscopic microsurgery (TEM) for minimal invasive resection of rectal adenomas and "low – risk" carcinomas (uT1, G 1 – 2). *Z Gastroenterol* 40 (2), 67-72

- Langer C, Liersch T, Süss M, Siemer A, Markus P, Ghadimi BM, Füzesi L, Becker H (2003): Surgical cure for early rectal carcinoma (T1, low-risk) and rectal adenoma — A comparison of transanal endoscopic microsurgery (TEM) using ultrasound or electrosurgery with conventional transanal resection and radical surgery. *Int J Colorectal Dis* **18** (3), 222-229
- Liebeskind U, Slisow, Schlag PM, Rödel C, Sauer R, Köhne CH, Grothey A (2002): Kolo- rektales Karzinom. In: Höffken K, Kolb G, Wedding U (Hrsg.): Geriatrische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, 607-633
- 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 ( $\geq T3$  oder N+). Was leistet die Endosonographie gegenüber der Computertomographie im Staging und Restaging (nach neoadjuvanter Radio-/Chemotherapie)? [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma ( $>$  or  $=T3$  or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemo- therapy) in contrast to computed tomography?] *Chirurg* **74** (3), 224-234
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. [Present treatment strategies for rectal carcinoma.] *Chirurg* **76** (3), 309-332, quiz 333-334
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Kulle B, Aust DE, Baretton GB, Schwabe W, Häussler P, Becker H, Jakob C (2006a): Lymph node status and TS gene expression are prognos- tic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradio- therapy. *J Clin Oncol* **24** (25), 4062-4068
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Rothe H, Hess CF, Becker H (2006b): Technik der mesorektaler Exzision beim Rektumkarzinom - immer noch ein aktuelles Thema? [Tech- nique of mesorectal excision in rectal cancer – still a hot subject?] *Viszeralchirurgie* **41** (5), 313-323
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Langer C, Becker H (2006c): Chirurgische und patho- logische Qualitätssicherung beim Rektumkarzinom - eine besondere Herausforderung mit Einfluss auf die Therapie? [Surgical and pathological quality assurance in rectal can- cer – a particular challenge with impact on therapy?] *Viszeralchirurgie* **41** (5), 324-332
- Liersch T, Becker H, Langer C (2007): Rektumkarzinom. *Allgemeine und Viszeralchirurgie up2date* **1** (1), 41-72
- Liersch T, Rothe H, Rödel C, Ghadimi BM, Becker H, Langer C (2007): Chirurgie des Rektumkarzinoms – Qualitätssicherung. [Surgery of rectal cancer – quality manage- ment.] *Viszeralchirurgie* **42** (2), 66-72
- Liersch T, Grade M, Gaedcke J, Varma S, Difilippantonio MJ, Langer C, Hess CF, Beck- er H, Ried T, Ghadimi BM (2009a): Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: correlation of a gene expression-based response signature with recur- rence. *Cancer Genet Cytogenet* **190** (2), 57-65
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Becker H (2009b): Therapie beim lokal fortgeschritte- nen Rektumkarzinom - Ansätze zur Individualisierung. [Individualizing treatment for local- ly advanced rectal cancer.] *Chirurg* **80** (4), 281-293
- Liersch T, Gaedcke J, Grade M, Sprenger T, Conradi L, Becker H, Ghadimi BM (2010): Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzi- nom. Kommt die Individualisierung der Therapie? [Molecular markers for response pre- diction in locally advanced rectal cancer. Is individualized therapy coming?] *Onkologie* **16** (8), 779-788

---

Liu GC, Zhang X, Xie E, An X, Cai PQ, Zhu Y, Tang JH, Kong LH, Lin JZ, Pan ZZ, Ding PR (2015): The value of restaging with chest and abdominal CT/MRI scan after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Medicine* 94 (47), e2074

Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, Jovic G, Bertoni F, Falchi AM, Conte PF (2006): Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 21 (7), 645-651

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R (2013): Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 14 (12), 1165-1174

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 (3), 346-350

Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P (2018): Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *105 Br J Surg* (2), e99-e109

Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, Jansen R, Buijsen J, Hoofwijk TG, Beets-Tan RG, Beets GL (2016): Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 108 (12), pii: djw171.

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 (8), 1008-1013

Maslekar S, Sharma A, MacDonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE (2007): Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 50 (2), 168-175

Mason AY (1976a): Selective surgery for carcinoma of the rectum. *Aust N Z J Surg* 46, 322-329

Mason AY (1976b) President's address. Rectal cancer: the spectrum of selective surgery. *Proc R Soc Med* 69 (4), 237-244

Mezzi G, Arcidiacono PG, Carrara S, Perri F, Petrone MC, De Cobelli F, Gusmini S, Staudacher C, Del Maschio A, Testoni PA (2009): Endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for re-staging rectal cancer after radiotherapy. *World J Gastroenterol* 15 (44), 5563-5567

Moertel CG (1994): Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 330 (16), 1136-1142

Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, Marks G (2000): Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (4), 883-888

Morche J, Mathes T, Pieper D (2016): Relationship between surgeon volume and outcomes: a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev* 5 (1), 204-219

Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P (2007): Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 25 (18), 2573-2579

Mulla M, Deb R, Singh R (2010): MRI in T staging of rectal cancer: How effective is it? *Indian J Radiol Imaging* 20 (2), 118-121

Nagtegaal ID, Quirke P (2007): Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 51 (2), 141-149

---

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators (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 (3), 350-357

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group (2002b): Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20 (7), 1729-1734

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee (2005): Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 23 (36), 9257-9264

Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P (2017): Tumor deposits in colorectal cancer: Improving the value of modern staging. - A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 35 (10), 1119-1127

O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA (1994): Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331 (8), 502-507

Patel UB, Brown G (2013): MRI-based assessment of tumor regression in rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 9 (3), 136-145

Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G (2011): Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 29 (28), 3753-60

Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, Brown G (2012): MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response--the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol* 199 (4), W486-495

Perry WB, Connaughton JC (2007): Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg* 20 (3), 213-220

Poschau M, Dickreuter E, Singh-Müller J, Zscheppang K, Eke I, Liersch T, Cordes N. (2015): EGFR and  $\beta$ 1-integrin targeting differentially affect colorectal carcinoma cell radiosensitivity and invasion. *Radiother Oncol* 116 (3), 510-516

Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F (2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.0. *Z Gastroenterol* 51 (8), 753-854

Prentice RL (1989): Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 8 (4), 431-440

Puli SR, Reddy JB, 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 (5), 1255-1265

Punt CJ, Buyse M, Kohne 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 (13), 998-1003

Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F (1999): Accurate lymph – node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 42 (2), 143-154

Quirke P (2003): Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 4 (11), 695-702

Quirke P, Dixon MF (1988): The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 3 (2), 127-131

Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 2 (8514), 996-999

RKI und GEKID: Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe; Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin 2015

Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R (2005): Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23 (34), 8688-8696

Rödel C, Liersch T, Hermann RM, Arnold D, Reese T, Hipp M, Fürst A, Schwella N, Bieker M, Ewald H (2007): Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 25 (1), 110-117

Rödel C, Arnold D, Hipp M, Liersch T, Dellas K, Iesalnieks I, Hermann RM, Lordick F, Hinke A, Hohenberger W (2008): Phase I – II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (4), 1081-1086

Rödel C, Sauer R, Fietkau R (2009): Die Rolle der Magnetresonanztomographie für die Indikationsstellung zur präoperativen Therapie beim Rektumkarzinom. [The role of magnetic resonance imaging to select patients for preoperative treatment in rectal cancer]. *Strahlenther Onkol* 185 (8), 488-492

Rödel C, Arnold D, Liersch T (2011): Rectal Cancer. In: Blanke CD, Rödel C, Talamonti MS (Hrsg.): *Gastrointestinal Oncology – A Practical Guide*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 379-422

Rödel C, Hofheinz R, Liersch T (2012a): Rectal cancer: state of the art in 2012. *Curr Opin Oncol* 24 (4), 441-447

Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, et al. for the German Rectal Cancer Study Group (2012b): 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 (7), 679-687; Comment by Glynne-Jones R (2012): Rectal Cancer – the times they are a-changing. *Lancet Oncol* 13 (7), 651-653

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 (8), 979-989

Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbott NL, Appelt A, Baatrup G, Bach S, Bhangu A, Garm Spindler KL, Gray R, Handley K, et al.; for STAR-TREC Collaborative Group (2017): Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC study)? Protocol for a multicentre, randomised feasibility study. *BMJ Open* 7 (12), e019474

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), 152-167

- Rühlmann F, Nietert M, Sprenger T, Wolff HA, Homayounfar K, Middel P, Bohnenberger H, Beissbarth T, Ghadimi BM, Liersch T, Conradi LC (2017): The prognostic value of tyrosine kinase SRC expression in locally advanced rectal cancer. *J Cancer* 8 (7), 1229-1237
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, et al.; German Rectal Cancer Study Group (2004): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351 (17), 1731-1740
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, et al. ; German Rectal Cancer Study Group (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30 (16), 1926-1933
- Sautter-Bihl ML, Hohenberger W, Fietkau R, Roedel C, Schmidberger H, Sauer R (2014): MRI-based treatment of rectal cancer: is prognostication of the recurrence risk solid enough to render radiation redundant? *Ann Surg Oncol* 21 (1), 197-204
- Schäfer AO, Baumann T, Pache G, Wiech T, Langer M (2007): Präoperatives Staging des Rektumkarzinoms. *Radiologe* 7 (47), 635-652
- Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. *J Clin Pathol* 68 (6), 458-464
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T (2004): S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma". *Z Gastroenterol* 42 (10), 1129-1177
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T (2005): S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004. *Dtsch Med Wochenschr* 8 (130 Suppl 1), 5-53
- Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Heinemann V, et al.; Federal Committee of Physicians and Health Insurers (2010): S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol* 48 (1), 65-136
- 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. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008] *Z Gastroenterol* 46 (8), 799-840
- Schünke M, Schulte E, Schumacher: Prometheus –LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2005, 2009; ISBN: 978-3-13-139532-3; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, gedruckt in Deutschland
- Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ (1995): Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82 (8), 1031-1033
- Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G (2008): Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 95 (2), 229-36.
- 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 (10), 1012-1015

---

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. 7. Auflage; Wiley-Blackwell, Chichester 2010

Soreide O, Norstein J, Fielding LP (1997): International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Soreide O, Norstein J (Hrsg): Rectal cancer surgery. Optimisation – standardization – documentation. Springer, Berlin Heidelberg New York, 405-445

Sprenger T, Rothe H, Becker H, Beissbarth T, Homayounfar K, Gauss K, Kitz J, Wolff H, Scheel AH, Ghadimi M, Rödel C, Conradi LC, Liersch T (2013): Lymph node metastases in rectal cancer after preoperative radiochemotherapy: impact of intramesorectal distribution and residual micrometastatic involvement. *Am J Surg Pathol* 37 (8), 1283-1289

Sprenger T, Rothe H, Conradi LC, Beissbarth T, Kauffels A, Kitz J, Homayounfar K, Wolff H, Ströbel P, Ghadimi M, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch T (2016): Stage-dependent frequency of lymph node metastases in patients with rectal carcinoma after preoperative chemoradiation: Results from the CAO/ARO/AIO-94 trial and from a comparative prospective evaluation with extensive pathological workup. *Dis Colon Rectum* 59 (5), 377-385

Swedish Rectal Cancer Trial (1997): Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336 (14), 980–987. Erratum in: *N Engl J Med* (1997) 336 (21), 1539

Syk E, Torkzad MR, Blomquist L, Ljungqvist O, Glimelius B (2006): Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 93 (1), 113-119

Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL (2007): Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 25 (29), 4562-4568.

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 (15), 1813-1819

Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, Gerard JP, Kosmidis P, Pahlman L, Picciocchi A, et al. (2005): The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol* 76 (3), 241-250

Valentini V, van Stiphout RG, 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 (23), 3163-3172

Van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Rutten HJ, Wiggers T, van de Velde CJ (2004): Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 22 (19), 3958-3964

Van den Broek JJ, van der Wolf FSW, Lahaye MJ, Heijnen LA, Meischl C, Heitbrink MA, Schreurs WH (2017): Accuracy of MRI in restaging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 60 (3), 274-283

Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W. (2007): Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer in clinical practice: high accuracy in predicting circumferential margin with clinical benefit. *Colorectal Dis* 9 (5), 412-419

---

Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, Oei TK, de Bruine AP, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG (2008): Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 246 (2), 454-462

Vogl TJ, Schmiegel W, Pox C, Pereira PL, Brambs HJ, Lux P, Fischer S (2013): Aktualisierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms: Bedeutung für die Radiologische Diagnostik und Intervention. [S3 Guideline – Diagnosis and treatment of colorectal carcinoma: relevance for radiologic imaging and interventions. *Fortschr Röntgenstr* 185 (8), 699-708

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 (2), 127-133

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 (21), 3517-22

Wieder HA, Rosenberg R, Lordick F, Geinitz H, Beer A, Becker K, Woertler K, Dobritz M, Siewert JR, Rummeny EJ, Stollfuss JC (2007): Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. *Radiology* 243 (3), 744-751

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J (2003): The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 3, 25

Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bünthe H (1996): Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 39 (9), 969-976

Wittekind CM, Meyer HJ (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Wiley Blackwell, Weinheim 2013

Wolff HA, Conradi LC, Beissbarth T, Leha A, Hohenberger W, Merkel S, Fietkau R, Raab HR, Tschmelitsch J, Hess CF, Becker H, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group (2013): Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiother Oncol* 108 (1), 48-54

Wu LM, Zhu J, Hu J, Yin Y, Gu HY, Hua J, Chen J, Xu JR (2013): Is there a benefit in using magnetic resonance imaging in the prediction of preoperative neoadjuvant therapy response in locally advanced rectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 28 (9), 1225-38

Yeo SG, Kim Dy, Park JW, Oh JH, Kim SY, Chang HJ, Kim TH, Kim BC, Sohn DK, Kim MJ (2012): Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 (2), e193-199

Zwink N, Holleczeck B, Stegmaier C, Hoffmeister M, Brenner H (2017): Complication rates in colonoscopy screening for cancer. *Dtsch Arztebl Int* 114 (18), 321-327

---

## Danksagung

Zuerst gebührt mein größter Dank Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch, der das Promotionsprojekt konzipiert und unterstützt hat. Für die zahlreichen, hilfreichen Anregungen, die stets konstruktive Kritik und seine persönliche Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Ghadimi (Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie) dafür bedanken, dass ich nicht nur die Möglichkeit hatte, an seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten, sondern auch mein Promotionsprojekt abschließen zu können.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Chr. Engelke (ehemals *Ltd.* Oberarzt des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Direktor: Prof. Dr. med. J. Lotz, UMG) für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen und Diskussion einzelner Befunde.

Auch Herrn OA Dr. med. A. Seif (OA am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, UMG) bin ich sehr dankbar für die fortgesetzte Begleitung der Dissertation und seine Bereitschaft, weiterführende radiologische Fragen lösungsorientiert und konstruktiv zu diskutieren.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. A. Leha und Herrn Prof. Dr. rer. nat. T. Beissbarth (Medizinische Statistik und Biometrie; Institutsdirektor: Prof. Dr. rer. nat. T. Friede, UMG) für die Beratung und Betreuung bei den statistischen und biometrischen Analysen (z. B. der Überlebensdaten der Patientenkohorte C).

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