Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

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

der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen

Stellenwert der postoperativen FOLFOX-CTx beim primär operierten pUICC-II/-III-Karzinom des oberen Rektums – erste Ergebnisse aus der GAST-05-Studie

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Charlotte de Boer

aus

Leer (Ostfriesland)

Göttingen 2022

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in:	Prof. Dr. med. Torsten Liersch
Ko-Betreuer/in:	Prof. Dr. med. Julie Schanz

Prüfungskommission

Referent/in:	Prof. Dr. med. Torsten Liersch
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. Julie Schanz
Drittreferent/in:	Prof. Dr. hum. biol. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung:	21.09.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Stellenwert der postoperativen FOLFOX-CTx beim primär operierten pUICC-II/-III-Karzinom des oberen Rektums – erste Ergebnisse aus der GAST-05-Studie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **IV**

Tabellenverzeichnis ..... **V**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VI**

1 Einleitung **1**

1.1 Kolorektale Karzinome (KRK) in Deutschland (2004) 2

1.2 KRK – Anmerkungen zur Ätiopathogenese 4

1.3 KRK – Diagnostik und TNM-/UICC-Klassifikation 7

1.4 Prognose der kolorektalen Karzinome (Stand 2004) 10

1.5 Therapie fortgeschrittener KRK – Stand 2004 11

1.5.1 Chirurgische Therapie der KRK 11

1.5.2 Postoperative Therapie bei Kolonkarzinomen 12

1.5.3 Perioperative Multimodaltherapie beim Rektumkarzinom 13

1.5.4 Postoperative Therapie beim Rektumkarzinom 14

1.6 Karzinom im oberen Rektum – welche Therapie? 15

1.7 Zielsetzung und Fragestellungen 18

2 Patienten, Material und Methoden **19**

2.1 Eingesetzte Substanzen der adCTx 19

2.1.1 5-Fluorouracil (5-FU) 20

2.1.2 Folsäure (FS) 23

2.1.3 Oxaliplatin 24

2.2 Ein-/Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie 26

2.3 GAST-05-Studie - Prätherapeutisches Staging 28

2.4 GAST-05-Therapieablauf und Projektschwerpunkte 28

2.4.1 Vorgaben zur Chirurgie 29

2.4.2 Vorgaben zur Pathologie 29

2.4.3 Vorgaben zur adCTx 30

2.4.4 Erfassung der akuten Nebenwirkungen 31

2.4.5 Hinweise zur Dosisanpassung 34

2.4.6 Dosismodifikation 35

2.4.7 Therapieabschluss und Nachsorge 36

2.4.8 Stuhlentleerungsfunktion 38

2.4.9 Definition der Überlebensparameter 39

2.5 Datenerhebung und -auswertung 40

2.6 Literaturrecherche 43

3 Ergebnisse **44**

3.1 Gast-05-Studienteilnehmer - Projektteil I 44

3.1.1 Operationen und postoperativer Status 45
3.1.2 Postoperatives Staging durch den Pathologen 47
3.2 Adjuvante Chemotherapie 49
3.2.1 Anzahl der CTx-Applikationen und Dauer der adCTx 51
3.2.2 Intervallverlängerung der adCTx 51
3.2.3 Dosisreduktion der adCTx 52
3.2.4 Akuttoxizität unter adCTx 53
3.2.5 Spättoxizität nach multimodaler Therapie 57
3.3 Nachbeobachtung - Rezidive - Überleben 59
3.3.1 Progressionsfreies Überleben nach Randomisationsergebnis 59
3.3.2 PFS nach Applikation einer adCTx 61
3.3.3 DFS in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien und zur adCTx 62
3.3.4 DFS nach Applikation einer adCTx 64
3.3.5 DFS im Stadium pUICC-II +/- adCTx 65
3.3.6 DFS im Stadium pUICC-III +/- adCTx 66
3.4 Subgruppenanalysen (Zentrum 1) - Projektteil II 68
3.4.1 Postoperatives Staging 69
3.4.2 CONSORT-Schema zur adjuvanten Chemotherapie 70
3.4.3 Therapieadhärenz und Applizierbarkeit der adCTx 71
3.4.4 Intervallverzögerungen und Dosisidichte der adCTx 73
3.4.5 Akuttoxizitäten 75
3.4.6 Nachsorge 76
3.4.7 Defäkationsprobleme – *low anterior resection syndrome* (LARS) 78
3.4.8 Nachsorge: Fernmetastasen, Lokalrezidive und Todesfälle 81
3.5 Nachsorge: Survivalanalysen und pUICC-Stadien 82
3.5.1 DFS, RFS und TTR in den Stadien pUICC-I bis -III 82
3.5.2 OS und CSS in Bezug zu den Stadien pUICC-I bis -IV 85
3.6 Survivalanalysen in Bezug zur adCTx 87
3.6.1 DFS, TTR, OS und CSS in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 87
3.6.2 DFS, TTR, und OS im Stadium pUICC-II +/- adCTx 91
3.6.3 DFS, TTR, OS und CSS im Stadium pUICC-III +/- adCTx 94
3.7 Uni-/multivariable Überlebensmodelle, Interaktionseffekte 96
3.7.1 8-Monate Landmarkanalyse zum DFS 97
3.7.2 8-Monate Landmarkanalyse zum OS 98
3.7.3 Interaktionseffekte von Risikofaktoren auf das Überleben 99

4 Diskussion 102

4.1 Anmerkungen zur GAST-05-Studienpopulation 102
4.2 Anmerkungen zur Chirurgie und adCTx 103
4.2.1 Lokalrezidive und Fernmetastasen 104
4.2.2 Postoperative Sterblichkeit - Komplikationen 105
4.3 Überleben nach adCTx in der GAST-05-Studie 106
4.4 Studienzentrum 1: adCTx und Einflussfaktoren 107

4.4.1 Start und Verzögerungen der adCTx 107
4.4.2 Intervallverlängerungen und Dosisdichte der adCTx 109
4.4.3 Toxizitätsanalyse der adCTx 110
4.5 LARS 112
4.6 Ergebnisse zum Überleben (Zentrum 1) 114
4.6.1 UICC-Stadien-abhängiges Überleben nach adCTx 115
4.6.2 Kontroverse über adCTx im Alter? 116
4.7 AdCTx bei KRK - aktuelle Empfehlungen 117
4.8 NeoadCTx für Karzinome im Kolon und oberen Rektum? 118
4.9 Fazit 120

5 Zusammenfassung 121

6 Anhang 123
6.1 Fachinformationen zu 5-FU, FS und OX 123
6.2 Anmerkungen zur GAST-05-Studie 124
6.2.1 Chirurgisches Vorgehen 124
6.2.2 Chirurgische Qualitätsbeurteilung und Präparatanfärbung 125
6.2.3 Resektatbeurteilung durch den Pathologen 126
6.2.4 CRF- Dokumentationsbögen 127
6.2.5 Ergebnisse: Zusätzliche Akut- und Spättoxizitäten 130
6.2.6 Zentrum 1: Patienten (Stadien pUICC-II/-III) ohne adCTx 132

7 Literaturverzeichnis 133

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungen der häufigsten Malignome in Deutschland 2
Abbildung 2: Neuerkrankungen an kolorektalen Karzinomen 3
Abbildung 3: Mortalitätsraten der häufigsten Malignomerkrankungen.....4
Abbildung 4: Lymphogene Metastasierung und genetische Parameter 6
Abbildung 5: Design der CAO/AIO/ARO-04- und GAST-05-Studien.....16
Abbildung 6: Intrazellulärer Wirkmechanismus von 5-FU und FS 21
Abbildung 7: Intrazellulärer Wirkmechanismus von Oxaliplatin (OX) 25
Abbildung 8: GAST-05-Studienschema und Projektteile I / II.....28
Abbildung 9: Portsystem zur intravenösen CTx-Applikation.....30
Abbildung 10: PFS in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen (TME vs. PME).....61
Abbildung 11: PFS in Abhängigkeit der adCTx-Applikation 62
Abbildung 12: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien ohne adCTx.....63
Abbildung 13: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien mit adCTx 65
Abbildung 14: DFS im Stadium pUICC-II +/- adCTx 66
Abbildung 15: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien ohne adCTx.....67
Abbildung 16: CONSORT-Schema zur adCTx im Zentrum 1 71
Abbildung 17: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit zum OP-Ausmaß 79
Abbildung 18: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit von der Gabe einer CTx.....80
Abbildung 19: DFS und RFS in den Stadien pUICC-I bis -III 83
Abbildung 20: TTR in den Stadien pUICC-I bis -III 84
Abbildung 21: OS und CSS in den Stadien pUICC-I bis -IV.....86
Abbildung 22: DFS und TTR in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx.....88
Abbildung 23: OS und CSS in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 90
Abbildung 24: DFS und TTR im Stadium pUICC-II +/- adCTx.....91
Abbildung 25: OS im Stadium pUICC-II +/- adCTx 93
Abbildung 26: DFS und TTR im Stadium pUICC-III +/- adCTx.....94
Abbildung 27: OS und CSS im Stadium pUICC-III +/- adCTx 95
Abbildung 28: DFS-Landmarksanalyse bei Patienten des GAST-05-Zentrums 1 97
Abbildung 29: OS in der Landmarkanalyse bei Patienten im GAST-05 Zentrum 1 98
Abbildung A1: CRF-Bogen zur postoperativen adCTx.....128
Abbildung A2: CRF-Bogen zum *follow-up* 129

Sämtliche Abbildungen, die in der vorliegenden Dissertation verwendet und in den Abbildungslegenden nicht anders gekennzeichnet wurden, sind eigenständig und allein für die Dissertation erstellt worden. Die genutzten exemplarischen Photographien sind freundlicherweise durch Herrn Prof. Dr. T. Liersch zur Verfügung gestellt worden.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostik nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2004) 8
Tabelle 2: UICC-/TNM-Klassifikation, Grading, L-/V-/Pn- und R- Status 9
Tabelle 3: CTx-Regime für Patienten mit Kolonkarzinomen (2004) 12
Tabelle 4: Therapieregime für Patienten mit Rektumkarzinomen (2004) 15
Tabelle 5: Modifiziertes FOLFOX-6-CTx-Schema 19
Tabelle 6: Toxizität von OX nach Wassermann 26
Tabelle 7: Einschluss- und Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie 27
Tabelle 8: Kontrolluntersuchungen während der adCTx 31
Tabelle 9: Akuttoxizitäten (NCI-CTCAE, Vs. 3.0) während der adCTx 32
Tabelle 10: Dosierungsrichtlinien in Abhängigkeit der Blutbildparameter 34
Tabelle 11: Dosismodifikationen nach aufgetretenem CTCAE-Grad 35
Tabelle 12: Reaktion auf neurotoxische Nebenwirkungen unter OX 36
Tabelle 13: Nachsorgeschema in der GAST-05-Studie 37
Tabelle 14: Spättoxizitäten (NCI-CTCAE, Vs. 3.0) während der Nachbeobachtung 38
Tabelle 15: Schweregrad des LARS 39
Tabelle 16: Definition der Überlebensparameter 39
Tabelle 17: Ereignisse und Endpunkte der Überlebensparameter 40
Tabelle 18: Studienteilnehmer und auswertbare CRF-Dokumentation 44
Tabelle 19: Basisdaten der Studienteilnehmer der GAST-05-Studie 45
Tabelle 20: OP-Vorgehen, Komplikationsrate und Sterblichkeit 46
Tabelle 21: Postoperative Komplikationen 47
Tabelle 22: Postoperative (histo-)pathologische Resektatbeurteilung 48
Tabelle 23: Postoperativer TNM-/UICC-Status 49
Tabelle 24: Postoperative Therapie 50
Tabelle 25: Anzahl der CTx-Aplikationen und Dauer der adCTx 51
Tabelle 26: Intervallverlängerungen zwischen den CTx-Zyklen 52
Tabelle 27: Dosisreduktion 53
Tabelle 28: Akuttoxizitäten unter adCTx mit NCI-CTCAE-Grad 55
Tabelle 29: Spättoxizität nach der multimodalen Therapie 58
Tabelle 30: Dauer der Langzeitnachbobachtung *post operationem* 59
Tabelle 31: Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen 59
Tabelle 32: PFS nach TME vs. PME (*intention-to-treat*) 60
Tabelle 33: Patienten, OP-Verfahren und Resektatqualität 68
Tabelle 34: Postoperative Befunde am Resektat 69
Tabelle 35: Postoperativ ermittelter pT-, pN- und pUICC-Status 70
Tabelle 36: Therapieadhärenz und applizierte Zyklen der adCTx 73
Tabelle 37: Intervallverlängerungen, Dosisdichte und Dosisreduktion 74
Tabelle 39: Spättoxizitäten 77
Tabelle 40: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit von der OP-Methode 79
Tabelle 41: LARS in Abhängigkeit von der postoperativen Gabe einer CTx 80
Tabelle 42: 60-Tage Letalität, Auftreten von LR und FM 81
Tabelle 43: DFS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III 83
Tabelle 44: RFS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III 83

Tabelle 45: TTR (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III 85
Tabelle 46: OS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -IV 86
Tabelle 47: CSS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -IV 87
Tabelle 48: DFS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 88
Tabelle 49: TTR (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 89
Tabelle 50: OS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 90
Tabelle 51: CSS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx 90
Tabelle 52: DFS (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx 92
Tabelle 53: TTR (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx 92
Tabelle 54: OS (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx 93
Tabelle 55: DFS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx 94
Tabelle 56: TTR (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx 95
Tabelle 57: OS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx 96
Tabelle 58: CSS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx 96
Tabelle 59: Modellkoeffizienten (als HR) mit 95%CI und assoziierten p-Werten 100
Tabelle 60: Paarweise Kontrasttests der Risikofaktoren und Überleben 101
Tabelle 61: Studien zur adCTx bei Kolonkarzinomen (pUICC-III) + GAST-05-Studie 103
Tabelle 62: LARS (*low anterior resection syndrome*) – Symptome und Folgen 113
Tabelle A1: OP-Prinzipien bei Karzinomen des oberen Rektums 124
Tabelle A2: Standardisierte Resektataufarbeitung - Vorgehensweise 126
Tabelle A3: Histopathologische Basisdokumentation - Vorgehensweise 126
Tabelle A4: Beurteilung des LK-Status - Vorgehensweise 127
Tabelle A5: Zusätzliche erfasste Akuttoxizitäten unter adCTx 130
Tabelle A6: Zusätzliche erfasste Spättoxizitäten 131
Tabelle A7: Patienten in den Tumorstadien pUICC-II und -III ohne adCTx 132

Abkürzungsverzeichnis

adCTx	adjuvante Chemotherapie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee of Cancer (TNM-/UICC-Klassifikation)
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
AI	Anastomoseninsuffizienz
AS	Anastomosenstenose
c	*clinical,* klinisch
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
Cap	Capecitabine
CME	*complete mesocolic excision*, komplette mesokolische Exzision
CPT-11	Irinotecan
CR	*complete remission*, komplette Remission
CRF	*case reporting form*, Patientenfall-bezogener Erhebungsbogen / -ordner
CRM	*circumferential resection margin*, zirkumferentieller Resektionsrand
CRO	Clinical Research Organisation, Organisation für klinische Forschung
CRT	kombinierte Chemo-/Radiotherapie
CSS	*cancer-specific survival*, krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events, allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse
CTx	Chemotherapie
DFS	*disease-free survival*, krankheitsfreies Überleben
DNA	*desoxyribonucleic acid* (DNS), Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG/WHO Score: vereinfachter ECOG- Performance-Status mit 6 Punkten
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FM	Fernmetastasen
FOLFIRI	CTx-Regime mit Folinsäure, Fluorouracil (5-FU) und Irinotecan
FOLFOX	CTx-Regime mit Folinsäure, Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin
FS	*folinic acid*, Folinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
G	Grading, Differenzierung von Karzinomzellen
Gy	*Gray*, Einheit der Energiedosis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health
KM	Kontrastmittel
KRK	Kolorektale Karzinome
L	Lymphgefäße
LARC	*locally advanced rectal cancer*, lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (Stadien UICC-II und -III)
LARS	*low anterior resection syndrome,* Defäkationsproblematik nach tiefer anteriorer Rektumresektion
LM	Lebermetastasen
LK/LKM	Lymphknoten/Lymphknotenmetastase
LR	Lokalrezidiv
M	Metastasen
MLH	MutL-Homolog 1-Gen, MLH1, 2 und 6
MMR	*mismatch repair system*, DNA-Mismatch-Reparaturproteine-/Gene
MMT	Multimodaltherapie

MRI/MRT	*magnetic-resonance-imaging*, Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
N	Nodalstatus, Lymphknoten-(LK-)status
OP	Operation
OS	*overall survival*, Gesamtüberleben
OX	Oxaliplatin
p	vom Pathologen untersucht, Präfix in Kombination mit der TNM-/UICC-Klassifikation
pCR	vom Pathologen bestätigte *complete remission*, komplette Remission
PFS	*progression-free survival*, progressionsfreies Überleben
PME	*partial mesorectal excision*, partielle mesorektale Exzision
Pn	Perineuralscheideninfiltration
PPE	*palmar plantar erythrodysesthesia*, Hand-Fuß-Syndrom
pT	(histo-)pathologisch bestimmter Tumorstatus
PR	*partial response*, teilweises Ansprechen
R	(histo-)pathologisch bestimmter postoperativer Residualstatus
RFS	*relapse-free survival*, rezidivfreies Überleben
rMW	restriktiver Mittelwert (auch: *restricted mean survival time* (RMST), beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit)
RNA	*ribonucleic acid*, Ribonukleinsäure
rES	rektale Endosonographie
RT	Radiotherapie
T	Tumor, Tumorgröße/Tumorinfiltrationstiefe
TME	*total mesorectal excision*, totale mesorektale Exzision
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie (als lokale Tumorexzision)
TNM	Klassifikationssystem maligner Tumore: T = Tumor, Tumorgröße/-infiltrationstiefe; N = Nodalstatus; M = Metastasen
TRG	*tumor regression grading*, Gradeinteilung der Tumorregression
TRR	*time to recurrence*, Überlebenszeitparameter: Zeitintervall bis zum Rezidivnachweis
u	endosonographische Einschätzung, in Kombination mit der TNM-Klassifikation (z. B.: uT)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs
V	Venen
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
y	Status nach präoperativer Therapie, in Kombination mit der TNM-Klassifikation

1 Einleitung

In dieser Dissertation wird die Sicherheit, Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer postoperativen adjuvanten (ad) FOLFOX-Chemotherapie (CTx), bestehend aus Folinsäure (FS), 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (OX), bei Patienten mit Adenokarzinomen der Stadien pUICC-II/-III des oberen Rektums untersucht. Alle Patienten waren Teilnehmer der multizentrischen, prospektiv randomisierten GAST-05-Phase-IIb-Studie (Stud.-Nr. ISRCTN35198481; Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker (*in memoriam*), Prof. Dr. med. T. Liersch (LKP), Universitätsmedizin Göttingen (UMG), positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen, Antrag-Nr.: 21/11/06).
In der GAST-05-Studie, einem „*investigator-initiated-trial*“ (IIT), waren die Patienten primär einer qualitätskontrollierten totalen (TME, Arm A) oder partiellen (PME, Arm B) mesorektalen Exzision zugeführt worden. Für alle histopathologisch (p) bestätigten Karzinome der Stadien pUICC-II/-III bestand die Indikation zur adCTx. Primärer Endpunkt der GAST-05-Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS, *disease-free survival*). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Durchführbarkeit der adCTx, die Erhebung der Therapie-assoziierten Toxizität (nach NCI-CTCAE-Kriterien, Vs. 3.0), die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs (TTR, *time to recurrence*) und der Einfluss verschiedener klinikopathologischer Parameter auf das rezidivfreie (RFS, *recurrence-free survival*), das krebsspezifische (CSS, *cancer-specific survival*) und gesamte Überleben (OS, *overall survival*).
Es bestanden Kooperationen mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), dem Institut für Pathologie (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Radzun (bis 06/2018), Univ.-Prof. Dr. med. Ph.Ströbel) und der Klinik für Hämatologie / Medizinische Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trümper) sowie der Interdisziplinären-Kurzzeit-Onkologie (IKO) des Göttinger Comprehensive Cancer Centers (G-CCC).

Die im nachfolgenden Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

1.1 Kolorektale Karzinome (KRK) in Deutschland (2004)

Im Jahr 2004, dem Jahr der Konzeption der GAST-05-Studie, gab das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) die häufigsten Malignomerkrankungen in Deutschland folgendermaßen an: Für Frauen waren es die Mammakarzinome mit 61.114 Neuerkrankungen, die kolorektalen Karzinome (KRK) mit 31.992 Neuerkrankungen und die Lungenkarzinome mit 14.296 Neuerkrankungen pro Jahr. Männer waren am häufigsten von Prostatakarzinomen mit 60.526 Neuerkrankungen, Lungenkarzinomen mit 35.275 Neuerkrankungen und KRK mit 34.982 Neuerkrankungen pro Jahr betroffen.

Insgesamt waren 66.974 Darmkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland diagnostiziert worden, die nach der International Classification of Diseases (ICD-10) in Karzinome des Kolons (C-18), des Rektosigmoids (C-19) und des Rektums (C-20) unterteilt wurden (DIMDI 2019).

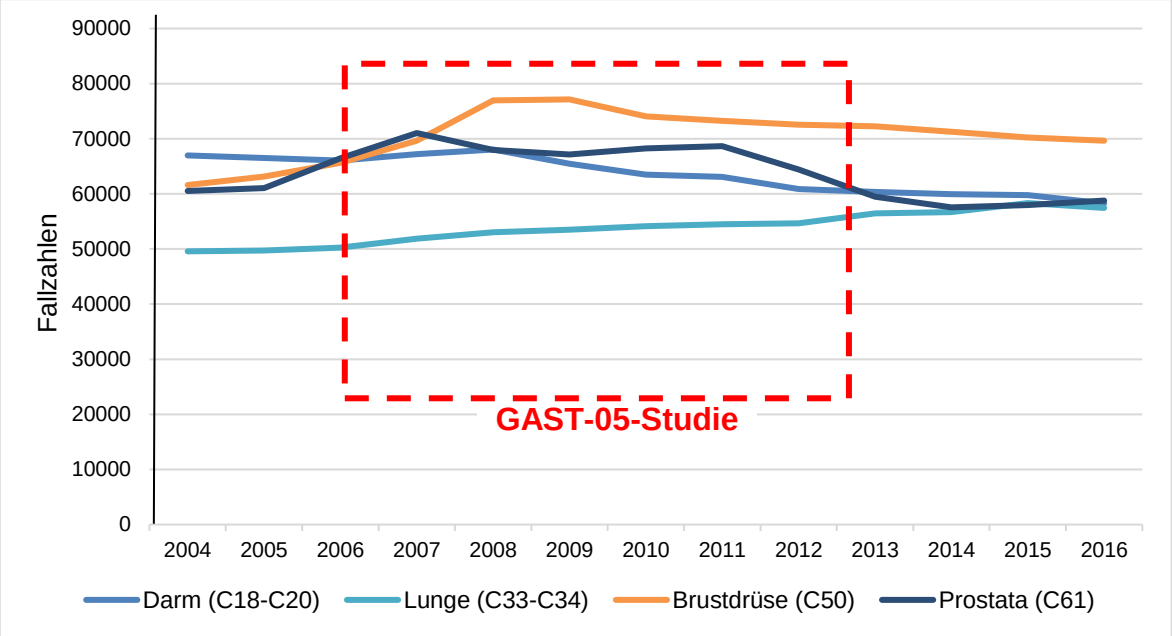


Abbildung 1: Neuerkrankungen der häufigsten Malignome in Deutschland

Eigene Darstellung der jährlichen Neuerkrankungsraten für Darm-, Lungen-, Brustdrüsen- und Prostatakrebs in Deutschland (2004 bis 2016) nach den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI); abgerufen am: 15.07.2020; X-Achse: Erhebungsjahre; Y-Achse: Fallzahlen absolut; rot gestricheltes Rechteck: Zeitraum der Initiierung und Rekrutierung der GAST-05-Studie.

Epidemiologische Langzeiterhebungen zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland zeigten, dass die Neuerkrankungsrate der KRK ab 2009 bis 2016 allmählich auf 58.287 abgesunken war (Abbildung 1). Demgegenüber hatten sich die

Raten der Lungen- und Mammakarzinome auf 57.459 bzw. 69.653 Fälle erhöht. Die Anzahl an Neuerkrankten mit Prostatakarzinomen blieb mit 58.776 Fällen im Vergleich zum Jahr 2004 annähernd gleich. Für das Jahr 2020 wurden Neuerkrankungsraten von 24.100 KRK bei Frauen und von 31.300 KRK bei Männern erwartet (RKI 2019).

Gliederte man die Gruppe der KRK nach ihrer Lokalisation im Dickdarm, d. h. der Lage des aboralen Tumorrandes zur Anocutanlinie (ACL, *linea anocutanea*), so waren 4,1 % der Karzinome im Rektosigmoid entdeckt worden (Abbildung 2). In 32 % lagen Rektumkarzinome vor, deren Tumorunterränder < 16 cm proximal der ACL diagnostiziert worden waren. In den Jahren 2007 und 2008, d. h. in der Zeit des Starts der GAST-05-Studie, waren die Fallzahlen der Rektosigmoid- und Rektumkarzinome in der deutschen Bevölkerung besonders hoch (Abbildung 2).

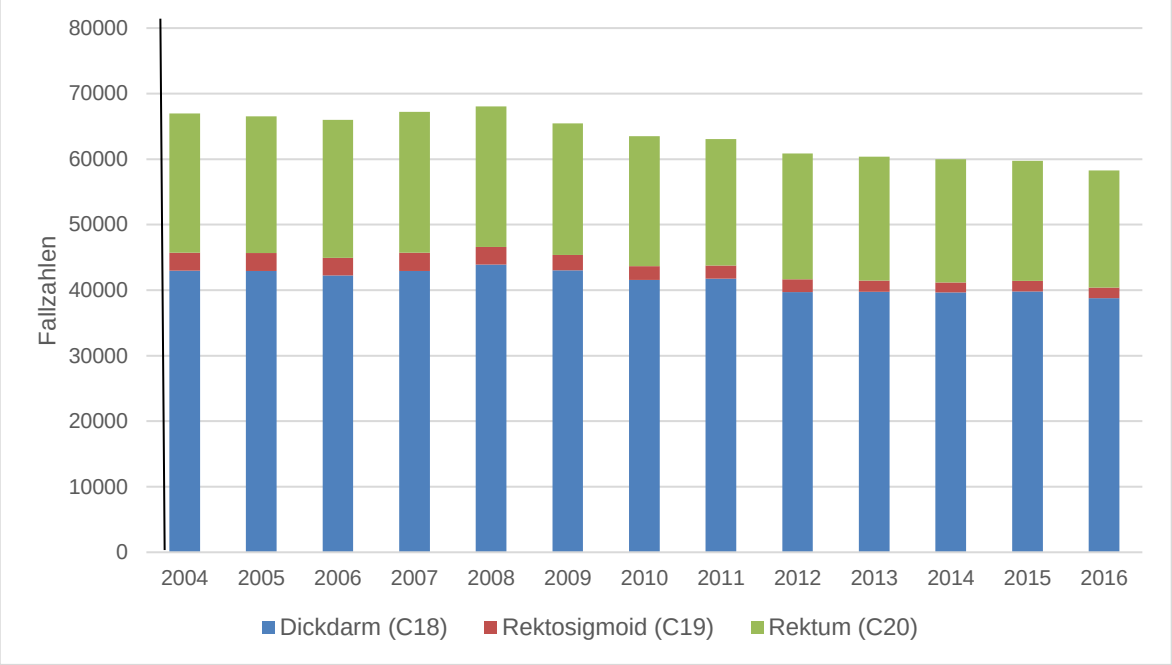


Abbildung 2: Neuerkrankungen an kolorektalen Karzinomen

Eigene Darstellung der Neuerkrankungen (in absoluten Zahlen) an Karzinomen des Kolons, Rektosigmoids und Rektums in Deutschland (von 2004 bis 2016) nach den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI); abgerufen am 15.07.2020; X-Achse: Erhebungsjahre; Y-Achse: Fallzahlen absolut.

Im Jahr 2004 starben 27.486 KRK-Erkrankte, davon allein 7.661 Patienten an einem Rektumkarzinom und 405 Patienten an einem Karzinom des Rektosigmoids. Während bei den Frauen zwischen 2004 und 2008 KRK die zweithäufigste Todesursache (nach den Mammakarzinomen) darstellten, traten ab 2008 die Lungenkarzinom-bedingten Sterbefälle an diese Position. Bei den Männern wurden die KRK als

zweithäufigste Todesursache ab 2014 von der Mortalitätsrate der Prostatakarzinome verdrängt.

Im Jahr 2016 betrug die Zahl der KRK-bedingten Sterbefälle 24.802; davon starben 7.610 Patienten an einem Rektumkarzinom und 551 Patienten an einem Karzinom des Rektosigmoids. Diese Zahlen veranschaulichen, dass zwar insgesamt die Mortalität der KRK von 2004 bis 2016 abgesunken war, nicht aber die der Rektumkarzinome. Die Zahl der Sterbefälle durch ein Karzinom im Rektosigmoid hatte sogar zugenommen (Abbildung 3).

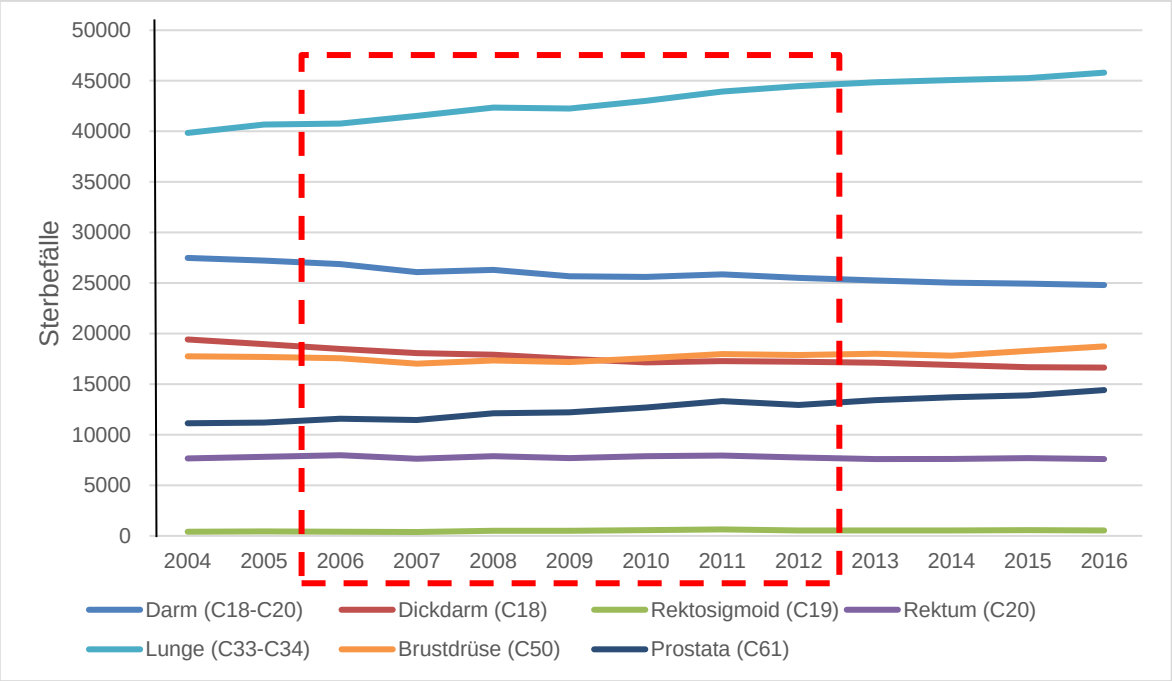


Abbildung 3: Mortalitätsraten der häufigsten Malignomerkrankungen

Eigene Darstellung der Mortalitätsraten bei den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland nach den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI); abgerufen am 15.07.2020; X-Achse: Erhebungsjahre von 2004 bis 2016; Y-Achse: Sterbefälle absolut; rot gestricheltes Rechteck: Zeitraum der Initiierung und Rekrutierung der GAST-05-Studie.

1.2 KRK – Anmerkungen zur Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der kolorektalen Karzinome ist multifaktoriell. So gelten zum einen genetische Aberrationen wie familiäre Polyposis-Syndrome, eine für Darmkrebs positive Familien-/Eigenanamnese oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, der Nikotinabusus, der übermäßige Alkoholkonsum, die Adipositas sowie eine ungesunde, ballaststoffarme Ernährung als Risikofaktoren für die Genese maligner Darmtumoren (S3-Leitlinie KRK 2019).

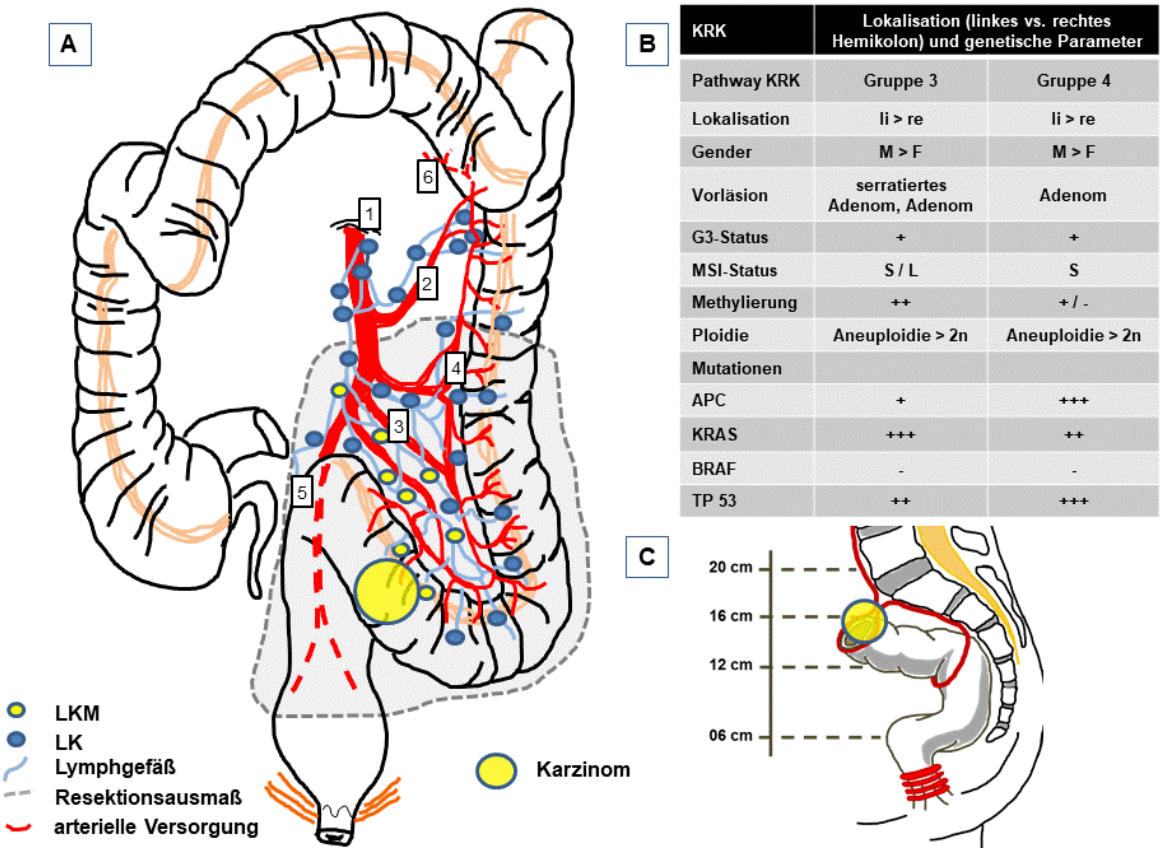
Etwa 60 % der sporadischen KRK entwickeln sich auf dem Boden von tubulösen, gemischten oder villösen Adenomen. Allein 66 % bis 77 % dieser Adenome, die maligne entarten können, entstehen im Rektum und Rektosigmoid (Tannapfel et al. 2010). Je größer und villöser die Adenomstruktur, desto höher ist die Dysplasie- und Entartungstendenz. Die maligne Transformation erfolgt über mehrfache Mutationen, die entweder zu einer Aktivierung (*gain of function*) von Protoonkogenen oder einer Hemmung (*loss of function*) von Tumorsuppressorgenen führen (Morson 1962; Fearon und Vogelstein 1990). So kann z. B. aus einem Protoonkogen das Onkogen K-RAS *(kirsten rat sarcoma viral oncogene)* entstehen, das eine zentrale Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Zellen spielt. Werden Tumorsuppressorgene, wie z. B. das APC- (*adenomatosis poliposis coli)*, DCC- *(deleted in colorectal carinoma)* oder p-53-Gen, inaktiviert, so ist die Kontrolle über den physiologischen Zellzyklus aufgehoben.

Pathologisch veränderte Zellen können sich unkontrolliert teilen (Hyperproliferation) und es kommt zu einer fortschreitenden Fehldifferenzierung der Zellen. Schließlich führt eine Gewebeinvasion der dysplastischen Adenome zur Karzinomentstehung. Nach dieser „Adenom-Karzinom-Sequenz“-Hypothese entstehen 60 % der sporadischen KRK im Verlauf von bis zu zehn Jahren (Vogelstein et al. 1988). Die mehrstufige Abfolge der Mutationen in der KRK-Tumorgenese ist jedoch weiterhin nicht vollständig erklärt. Es wird mittlerweile von einer multifaktoriellen, phäno- und genotypischen Tumorgenese ausgegangen (Li und Lai 2009).

So gibt es Vorläuferläsionen, wie z. B. die „sessilen serratierten Adenome“ (SSA), die bei der Karzinogenese eine Rolle spielen können. Die SSA machen etwa 7 % aller Adenome aus und kommen vor allem im rechten Hemikolon vor. Bei Entartung gehen sie bei einer 5-Jahre Überlebensrate Betroffener von > 70 % mit einer guten Prognose einher. Hier führen letztlich Mutationen im BRAF-Gen und eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) durch Fehler im *mismatch repair system* zur Entartung (Jass 2007; Tannapfel et al. 2010). Eine MSI entsteht, wenn durch Mutationen in den DNA-Reparatur-Genen Replikationsfehler in DNA-Sequenzen (Mikrosatelliten) nicht mehr repariert werden können. Infolge dieser Störung des *mismatch repair systems* kommt es zur genetischen Instabilität und einer Anhäufung von Mutationen (Worthley und Leggett 2010).

Bei den „traditionell serratierten Adenomen“ (TSA), die bei Entartung etwa 1 % aller KRK ausmachen, spielen KRAS-Mutationen und nachfolgend aktivierte Onkogene

eine wichtige Rolle (Kim et al. 2010). Diese und andere Mischtypen kommen vorwiegend im linken Hemikolon, Rektosigmoid und Rektum vor (Abbildung 4). Bei Entartung haben Betroffene mit einer 5-Jahre Überlebensrate von < 30 % eine wesentlich schlechtere Prognose (Jass 2007; Tannapfel et al. 2010).



KRK	Lokalisation (linkes vs. rechtes Hemikolon) und genetische Parameter	
Pathway KRK	Gruppe 3	Gruppe 4
Lokalisation	li > re	li > re
Gender	M > F	M > F
Vorläsion	serratiertes Adenom, Adenom	Adenom
G3-Status	+	+
MSI-Status	S / L	S
Methylierung	++	+ / -
Ploidie	Aneuploidie > 2n	Aneuploidie > 2n
Mutationen		
APC	+	+++
KRAS	+++	++
BRAF	-	-
TP 53	++	+++

Abbildung 4: Lymphogene Metastasierung und genetische Parameter

A: Darstellung der lymphogenen Metastasierung eines Adenokarzinoms im oberen Rektum / Rektosigmoid; LKM: Lymphknotenmetastase; LK: Lymphknoten. Das linke Hemikolon, das obere und mittlere Rektumdrittel werden zentral aus der *A. mesenterica inferior* (aus der *Aorta abdominalis*) gespeist. Die Versorgung des rechten Hemikolons aus der *A. mesenterica superior* ist nicht abgebildet. A1: *A. mesenterica inferior*, A2: *A. colica sinistra*, A3: die drei Äste der *Aa. sigmoideae*, A4: *Drummond*-Arkade (Marginalarteriengeflecht), A5: *A. rectalis superior*, A6: *Riolan*-Arkade mit arterieller Verbindung in der linken Kolonflexur zu den linksseitigen Ästen der *A. colica media* (aus der *A. mesentrica superior*). Graue Fläche: Resektionsausmaß einer anterioren Rektumresektion (ARR) unter *en-bloc*-Mitnahme des venösen und lymphatischen Abflussgebietes mitsamt der LKM nach zentraler Absetzung der *A. mensenterica inferior* unterhalb des Abgangs der *A. colica sinistra*.

B: Bekannte Parameter zur Pathogenese linksseitiger KRK (modifiziert nach Fearon und Vogelstein 1990; Jass 2007; Tannapfel et al. 2010); li: links; re: rechts; M: Männer; F: Frauen; MSI-Status: Mikrosatelliteninstabilität; S: Mikrosatelliten-stabil, MSI-L: geringe (*low*, L) Mikrosatelliteninstabilität.

C: Einteilung des Rektums in das untere (0 - < 6 cm), mittlere (6 - < 12 cm) und obere (12 - 16 cm) Drittel proximal der ACL (*linea anocutanea*).

In Abbildung 4B sind die derzeit bekannten Karzinogenesewege für das linke Hemikolon, Sigma, Rektosigmoid und Rektum mit ihren prägnantesten Erkennungsmerkmalen angegeben. Neben KRAS-Mutationen liegen häufig Mutationen im APC-Gen und TP53-Gen vor. Der Mikrosatellitenstatus ist hingegen meist stabil (MSS) oder gering (*low*, L) instabil (MSI-L).

Neben sporadisch auftretenden Tumoren liegt bei etwa 10 % bis 15 % der KRK eine hereditäre Genese vor. Zu den häufigsten zählen die „familiäre adenomatöse Polyposis“ (FAP) mit Keimbahnmutationen des APC-Gens und einer nachfolgenden chromosomalen Instabilität sowie das HNPCC-Syndrom (*hereditary non polyposis colorectal cancer*) mit Mutationen in den DNA-Reparatur-Genen MSH2, MSH6, MLH1 und PMS2 (Worthley und Leggett 2010, Wittekind et al. 2019).

1.3 KRK – Diagnostik und TNM-/UICC-Klassifikation

Die Diagnose eines Karzinoms im Kolon oder Rektum erfolgt anhand von endoskopisch entnommenen Biopsien aus dem suspekten Adenom-/Tumorgewebe durch den histologischen Befund des Pathologen.

Seit 1999 ist in der nationalen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom festgelegt worden, dass anhand der Entfernung zur ACL zwischen Tumoren des Kolons (> 16 cm ab ACL) und Rektums (≤ 16 cm ab ACL) unterschieden wird. Zudem wird das Rektum in ein unteres (< 6 cm), ein mittleres (6 - < 12 cm) und ein oberes Drittel (12 - 16 cm ab ACL) unterteilt (Abbildung 4C; Fielding et al. 1991; Wittekind und Meyer 2010; Wittekind et al. 2019). Wird die Lage des aboralen Karzinomrandes > 16 cm bis 26 cm proximal der ACL ermittelt, so handelt es sich um ein Karzinom des Rektosigmoids. Bei einer Lokalisation von > 26 cm ist von einem Karzinom des distalen Sigmas oder eines weiter oralwärts gelegenen Kolonabschnitts auszugehen (Wittekind und Meyer 2013).

Diese Einteilung beeinflusst auch die Ausbreitungsdiagnostik (Staging). In Tabelle 1 sind die seit dem Jahr 2004 üblichen Stagingmaßnahmen aufgelistet. Sie haben einer ausführlichen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung des Patienten zu folgen (Schmiegel et al. 2005):

Tabelle 1: Diagnostik nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2004)

Ausbreitungsdiagnostik (Staging) bei Kolon- und Rektumkarzinomen	
Methode	**Beschreibung**
digital-rektale Untersuchung (DRU)	Beurteilung der Sphinkterfunktion (Kneifdruck), des Analkanals und des unteren Rektums, Prüfung der Stuhlfarbe, -konsistenz und einer Blutbeimengung, Beschreibung der Verschieblichkeit des Rektumtumors nach Mason-Kriterien (Mason 1976a;1976b):
	Mason-Grad / **Verschieblichkeit des Tumors zur Umgebung**
	I / Tumor mit der Mucosa verschieblich
	II / Tumor mit der Darmwand verschieblich
	III / Tumorverschieblichkeit eingeschränkt, Teilfixierung
	IV / Tumor fixiert
	V / disseminierte Erkrankung, Fernmetastasen
S-CEA	Evidenz-basierter prognostischer Tumormarker aus dem Blutserum; Bestimmung präoperativ (zusammen mit CA 19-9) und zu definierten Zeitpunkten während der Nachsorge
Abdomensonographie	orientierende Untersuchung des Abdomens, Ausschluss einer intrahepatischen und lymphogenen paraaortalen Metastasierung, Ausschluß größerer Mengen freier Flüssigkeit als Hinweis auf eine Peritonealkarzinose; Beurteilung der Darmperistaltik und des Kolonrahmens
Koloskopie	Kontrolle des gesamten Kolons un Markierung der Tumorlokalisation nach Biopsie (mit Blick in das terminale Ileum); Ausschluss von synchronen Zweitkarzinomen; bei tumorbedingter Passagebehinderung Durchführung einer postoperativen Koloskopie nach 3 - 6 Monaten
Röntgen des Thorax	Nachweis/Ausschluss von suspekten Raumforderungen, die auf Lungenmetastasen hindeuten; Beurteilung von Infiltraten und Arealen der Minderperfusion
CT des Abdomens	bei suspekten Befunden aus der Abdomensonographie; zum Nachweis von Fernmetastasen und bei V.a. ein organüberschreitendes Tumorwachstum
CT des Thorax	bei suspekten Befunden im Rö-Thorax und bei Verdacht auf Lungenmetastasen
Spezielle Diagnostik beim Rektumkarzinom	
starre Rektoskopie	Bestimmung der Höhenlokalisation des aboralen Tumorrandes ab ACL (in cm); möglichst Angabe der longitudinalen und transversalen TU-Ausdehnung, Gewinnung von mehreren Tumorbiopsien und Biopsaten normaler Mucosa
rektale Endosonographie	Beurteilung der Tiefeninfiltration des Tumors in die Rektumwand (uT-Status) und der lokoregionären Lymphknoten (uN-Status); sollte > 8 Tage vor oder nach der Tumorbiospie durchgeführt werden, um ein Overstaging reaktiv vergrößerter LK als LKM zu vermeiden
Becken-CT	bei ≥ uT2- Rektumkarzinomen zur genauen Abgrenzung des Tumors und zur ggf. späteren Bestrahlungsplanung; erfolgt meistens zusammen mit CT-Thorax / Abdomen
Becken-MRT	fakultativ*, u.a. zur Darstellung der mesorektalen Hüllfaszie in Bezug zum Tumor
Sphinktermanometrie	fakultativ zur Therapieentscheidung bzgl. eines intendierten Sphinktererhalts
gynäkologische Untersucherung	fakultativ bei V.a. Infiltration der Harnblase, Vagina, Uterus und/oder der Adnexe

Eigene Darstellung nach der S3-Leitlinie KRK von 2004 (Schmiegel et al. 2005); S-CEA: Carcinoembryonales Antigen; CT: Computertomographie; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; *: in der S3-Leitlinie von 2019 gehört das pelvine MRT zum Staging von Karzinomen im unteren/mittleren Rektumdrittel zur Beurteilung der Tumorinfiltrationstiefe in die Darmwand und in das perirektale/-kolische Weichgewebe (mrT-Status), des LK-Status (mrN-Status) und des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM-Status, *circumferential resection margin*). Dieser CRM entspricht der zu erwartenden chirurgischen Resektionsebene unter Einhaltung eines karzinomzellfreien Randsaumes von 1 mm bzw. 2 mm (Nagtegaal und Quirke 2008; S3-Leitlinie KRK 2019).

Vor jeder Malignomtherapie stehen die histopathologische Diagnosesicherung aus den Tumorbiopsien und die klinische (c) Einschätzung des Tumorstatus (Tabelle 1).

Tabelle 2: UICC-/TNM-Klassifikation, Grading, L-/V-/Pn- und R- Status

Status				Beschreibung der Karzinome im Kolon oder Rektum
UICC-	**T-**	**N-**	**M-**	
0	Tis	N0	M0	*Carcinoma in situ*
I	T1, T2			Tumor auf *Mucosa* und *Submucosa* beschränkt (T1) oder infiltriert *Muscularis propria* (T2)
IIa	T3a - d			Tumor infiltriert *Subserosa*, perikolisches o. -rektales Gewebe (T3a: < 1 mm, T3b: > 1 - 5 mm, T3c: > 5 - 15 mm, T3d: > 15 mm)
IIb	T4a			T4a: Tumor perforiert viszerales o. peritoneales Gewebe
IIc	T4b			T4b: Tumor infiltriert Nachbarorgane/Strukturen
IIIa	T1 - T2	N1a - c		1 - 3 LKM (N1a: 1 LKM, b: 2-3 LKM, c: Satellitenmetastasen (Karzinomknötchen) im Fettgewebe ohne LKM
	T1	N2a		4 - 6 LKM
IIIb	T3 - T4	N1a - c		1 - 3 LKM
	T2 – T3	N2a		4 - 6 LKM
	T1 - T2	N2b		≥ 7 LKM
IIIc	T4a	N2a		4 - 6 LKM
	T3 - T4a	N2b		≥ 7 LKM
	T4b	N1 - N2		1 bis ≥ 7 LKM
IVa	jedes T	jedes N	M1a	FM in 1 Organ oder 1 Lokalisation ohne Peritonealbefall
IVb			M1b	FM in ≥ 2 Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall
IVc			M1c	Peritonealbefall +/- FM in anderen Organen oder Lokalisationen
Differenzierung des Tumorgewebes (G, Grading)				
Gx	nicht beurteilbar			
G1	gut differenziert			
G2	mäßig differenziert			
G3	schlecht differenziert			
G4	undifferenziert			
L-/V-/Pn-Status *				
L0	keine Lymphgefäßinvasion			
L1	Lymphgefäßinvasion			
V0	keine peritumoröse Gefäß-/Veneninvasion			
V1	peritumoröse Gefäß-/Veneninvasion			
Pn0	keine Perineuralscheideninvasion			
Pn1	Perineuralscheideninvasion			
Postoperativer Residualtumor (R-Status) **				
Rx	nicht beurteilbar			
R0	lichtmikroskopisch keine Karzinomzellen am Schnittrand nachweisbar			
R1	mikroskopischer Nachweis von Resttumor am chirurgischen Schnittrand			
R2	makroskopischer Nachweis von Resttumor			

Eigene Darstellung modifiziert nach der 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2003, Wittekind et al. 2017); LKM: Lymphknotenmetastasen; FM: Fernmetastasen; *: Karzinominfiltration in peritumoröse Lymph- (pL-) und Blutgefäße (pV-) oder Perineuralscheiden (pPn-Status); **: der Pathologe bestimmt den R-Status; liegen zeitgleich nicht resezierte FM vor, so kann z. B. ein pT3c N2b (4/20 LK) M1(hep) R0(lokal) und R2(hep) Status dokumentiert werden; im Fall einer präoperativen strahlen-/chemotherapeutischen Behandlung wird ein y als Präfix vor den pTNM-/pUICC-Status gesetzt.

Nach der Rektumresektion, der Resektataufarbeitung und der Befundung durch den Pathologen erfolgt die Kategorisierung der Malignomsituation unter Anwendung der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind und Meyer 2010, Wittekind et al. 2017) (Tabelle 2).

1.4 Prognose der kolorektalen Karzinome (Stand 2004)

Im Jahr 2004 wurde eine wegweisende SEER-Metaanalyse (aus dem „*Surveillance, Epidemiology, and End Results*“-Programm) zum 5-Jahre Überleben (OS) von Patienten mit Kolonkarzinomen der pUICC-Stadien-I bis -IV veröffentlicht (O’Connell et al. 2004). In dieser Auswertung waren 119.363 Patienten mit Kolonkarzinomen berücksichtigt worden, die nach Angaben des nationalen Krebsregisters der USA zwischen den Jahren 1991 und 2000 behandelt worden waren. Danach sollten Patienten mit Karzinomen im Stadium pUICC-III eine adCTx nach den geltenden NIH-Empfehlungen (NIH, *National Institutes of Health*) erhalten haben (NIH Consens Statement 1990).

Fünf Jahre *post operationem* lebten noch 65,2 % aller ausgewerteten Patienten mit Kolonkarzinomen. Für Patienten mit einem Stadium pUICC-I (pT1N0- und pT2N0-Karzinome) betrug das 5-Jahre OS 93,2 %. Bei Patienten mit einem Stadium pUICC-II, d. h. mit pT3N0-/pT4N0-Karzinomen, lag das 5-Jahre OS bei 82,5 %. Demgegenüber hatten Patienten im Stadium pUICC-III, d. h. mit lymphogener Metastasierung, ein 5-Jahre OS von 59,5 %. Aufgrund unzureichender Registerdaten konnten keine verlässlichen Angaben zur Applikation und Dosierung der eingesetzten CTx bei pUICC-III-Karzinomen gemacht werden. Patienten mit FM, d. h. im Stadium pUICC-IV, hatten eine 5-Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 8,1 % (O’Connell et al. 2004).

Im Jahr 2007 wurden aus dem genannten SEER-Programm Überlebensdaten von 21.390 Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien UICC-I bis -III aus der Behandlungszeit von 1991 bis 2002 veröffentlicht. Das 5-Jahre OS betrug für Patienten der Stadien pUICC-I und -II 70,8 % und 54,3 %. Für Patienten im Stadium pUICC-III lag das 5-Jahre OS bei 45,5 %. Eine postoperative Radiotherapie hatten 46,5 % der Patienten mit einem pT3-/pT4-Rektumkarzinom erhalten (Chang et al. 2007). Verlässliche Angaben über die verabreichte postoperative adCTx konnten nicht gemacht werden.

1.5 Therapie fortgeschrittener KRK – Stand 2004

Die erste nationale S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom aus dem Jahr 1999 wurde 2004 (Schmiegel et al. 2005) aufgrund der neuen Ergebnisse klinischer Phase-II/-III-Studien aktualisiert. Die Änderungen betrafen sowohl chirurgische wie auch systemtherapeutische Behandlungsmaßnahmen.

1.5.1 Chirurgische Therapie der KRK

Für alle Patienten mit einem Karzinom im $pT1^{high\ risk}$ - oder ≥ T2-Status (Tabelle 2) wurde nun eine onkologische Tumorresektion gefordert (Schmiegel et al. 2005). Als $pT1^{high\ risk}$ - Karzinome wurden limitierte Karzinome mit einem G3/G4-Status und/oder einer *lymphangiosis carcinomatosa* (pL1) definiert. Diese wurden aufgrund frühzeitig auftretender LKM den ≥ T3-Karzinomen prognostisch gleichgesetzt. Das OP-Ausmaß hatte sich nach der Tumorlokalisation, der zentralen arteriellen Gefäßversorgung des betroffenen Darmabschnittes sowie den venösen und-lymphatischen Abflussgebieten zu richten. Bei Karzinomen im Kolon sollte eine *en-bloc*-Resektion als komplette mesokolische Exzision (CME) erfolgen (Schmiegel et al. 2005; Hohenberger et al. 2009).

Bei $pT1^{high\ risk}$ - oder ≥ pT2-Karzinomen im Rektosigmoid oder Rektum sollte eine totale mesorektale Exzision (TME) durchgeführt werden (Heald 1998). Diese Empfehlung resultierte aus der geringeren Lokalrezidiv(LR)-Rate nach TME vs. konventioneller Rektumresektion (12,8 % vs. 24,1 %) (Lippert und Gastinger 2006). Für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektumdrittel (≥ 12 cm ab ACL) wurde in der S3-Leitlinie von 2004 zwar eine partielle mesorektale Exzision (PME) als mögliche Alternative zur TME genannt, allerdings erfolgte diese Aussage ohne valide Datenabsicherung aus kontrollierten klinischen Studien.

Unabhängig vom notwendigen Resektionausmaß, d. h. einer CME, PME oder TME, sollten bei den KRK-Patienten folgende OP-Verfahren durchgeführt werden: (erweiterte) Hemikolektomien bei Kolonkarzinomen sowie anteriore (ARR) und tiefe anteriore (TARR) Rektumresektionen bei Rektumkarzinomen. Bei ausgedehnten Rektumkarzinomen in unmittelbarer Nähe zum Schließmuskelapparat wurde entweder eine TARR mit kolonanaler Anastomose oder eine abdomino-perineale Rektumresektion (APR) (synonym: Rektumexstirpation, APE) empfohlen.

1.5.2 Postoperative Therapie bei Kolonkarzinomen

Die Indikation zur adCTx richtete sich nach den pUICC-Stadien (Tabelle 3).

Tabelle 3: CTx-Regime für Patienten mit Kolonkarzinomen (2004)

Stadium	Postoperative Chemotherapie-Regime		
pUICC-II$^{high\ risk}$	adjuvante CTx (adCTx) empfohlen, aufgrund einer potentiellen Rezidivrate von 30 % (O'Connell et al. 1997); die adCTx sollte analog der Therapieregime beim Stadium pUICC-III eingesetzt werden		
pUICC-III*	5-FU-basierte adCTx (Francini et al. 1994; O'Connell et al. 1997)		
	Schema	**Durchführung**	**Reference**
	Mayo	FS (20 mg/m²) i.v. als Bolus; 5-FU (425 mg/m² KOF) i.v. als Bolus; an d1 - d5 in Wo., Wdh. d29	O'Connell et al. 1997; Flieger et al. 2004; Schmiegel et al. 2005
	NSABP	FS (500 mg/m²) i.v. über 2 h; 5-FU (500 mg/m²) i.v. als Bolus; an d1, d8, d15, d22, d29; Wdh. ab d50; 4 Zyklen	Wolmark et al. 1993; 1999; 2001
	Gramont	FS (200 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (400 mg/m²) i.v. als Bolus; 5-FU (600 mg/m²) c.i.v. über 22h; d1 u. d2; Wdh. ab d15; 12 Zyklen	de Gramont et al. 2000; Flieger et al. 2004
	AIO	FS (500 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (2600 mg/m²) c.i.v. über 24h; an d1, d8, d15, d22, d29, d36; Wdh. ab d50	Ardalan et al. 1991; Köhne et al. 2004
	Cap *	Capecitabine (2500 mg/m²) p.o.; tgl. d1 - d14; Wdh. ab d22	Hoff et al. 2001; Van Cutsem et al. 2001; Flieger et al. 2004
pUICC-IV***	Kombinationstherapie aus 5-FU/FS + OX oder Irinotecan (CPT-11)		
	FOLFOX **	FS (200 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (400 mg/m²) i.v. als Bolus; 5-FU (600 mg/m²) c.i.v. über 22h, d1 u. d2; OX (85 mg/m²) i.v. über 2h am d1; Wdh. d15, 12 Zyklen	de Gramont et al. 2000; Giacchetti et al. 2000; André et al. 2004; 2009
	AIO + OX	FS (500 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (2600 mg/m²) c.i.v. über 24h; OX (85 mg/m²) i.v., d1, d8, d15, d22, d29, d36; Wdh. ab d50	Ardalan et al. 1991; Köhne et al. 2004; André et al. 2004
	FOLFIRI	FS (200 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (400 mg/m²) i.v. als Bolus; 5-FU (600 mg/m²) c.i.v. über 22h, d1 u. d2; CPT-11 (180 mg/m²) i.v., d1; Wdh. d15, insgesamt 12 Zyklen	Douillard et al. 2000; Saltz et al. 2000; Ducreux et al. 1999
	AIO + CPT-11	FS (500 mg/m²) i.v. über 2h; 5-FU (2600 mg/m²) c.i.v. über 24h; CPT-11 (80 mg/m²) i.v.; an d1, d8, d15, d22, d29, d36, Wdh. ab d50	Vanhoefer et al. 1999; Köhne et al. 2005

CTx-Regime zur postoperativen Chemotherapie von Patienten mit Kolonkarzinomen (S3-Leitlinie KRK 2019, Schmiegel et al. 2005); eigene Auswahl; *: war eine i.v. 5-FU-Gabe nicht möglich (z. B. wenn kein Port-System vorhanden war), so konnte Capecitabine (Cap) oral eingesetzt werden; **: für pUICC-III-Stadien wurde aufgrund der MOSAIC-Studie (André et al. 2004) auch das FOLFOX-Regime empfohlen; diese Empfehlung etablierte sich in den Folgejahren zur Standard-CTx bei Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-III. ***: CTx in pseudoadjuvanter (nach Resektion von Fernmetastasen (FM)) oder in palliativer Intention.

Für Patienten mit den Stadien pUICC-I/-II$^{low\ risk}$ und einem R0-Status wurde keine adCTx empfohlen (Moertel et al. 1995; Schrag et al. 2002). Lag jedoch ein Status pUICC-II$^{high\ risk}$ vor, wie z. B. aufgrund eines pT4-Karzinoms, einer iatrogenen oder spontan gedeckten Tumorperforation, einer Notfall-OP oder bei < 12 untersuchten LK aus dem Resektat, so wurde eine adCTx befürwortet (O'Connell et al. 2004, Merkel et al. 2001, Petersen et al. 2002).

Grundsätzlich galt eine 5-FU-basierte adCTx bei Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-III als indiziert (Francini et al. 1994; O'Connell et al. 1997; Schmiegel et al. 2005). Durch die Hinzunahme von OX (wie z. B. im FOLFOX-Regime) oder CPT-11 (Irinotecan; wie z. B. im FOLFIRI-Regime) zur Standard-CTx (5-FU + FS) konnte die Effektivität der Systemtherapie gesteigert werden (Saltz et al. 2000; André et al. 2009). Für Patienten im Stadium pUICC-IV sollte vor der Indikationstellung zur palliativen CTx stets auch die Möglichkeit einer FM-Resektion geprüft werden (Köhne und Folprecht 2004; Schmiegel et al. 2005; Folprecht et al. 2014).

1.5.3 Perioperative Multimodaltherapie beim Rektumkarzinom

Die Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome änderte sich im Jahr 2004 mit der Aktualisierung der S3-Leitlinie nachhaltig (Schmiegel et al. 2005). Aufgrund der Ergebnisse aus der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004; 2012) wurde erstmals für cUICC-II/-III-Rektumkarzinome die 5-FU-basierte perioperative Multimodaltherapie (MMT) zum Standard, bestehend aus einer präoperativen CRT, einer onkologischen Rektumresektion (mit TME) und einer adCTx mit 5-FU (als Monotherapie). Durch diese perioperative MMT war die 5-Jahre LR-Rate im Vergleich zur postoperativen Standardbehandlung (CRT und adCTx) auf 6 % (vs. 13 %; p = 0,006) gesenkt worden (Sauer et al. 2004). Das OS war jedoch nahezu unverändert geblieben (76 % vs. 74 %; p = 0,80).

Vorteile im OS zeigten sich in der Subgruppe jener Patienten, bei denen sich histologisch eine deutliche, CRT-induzierte Tumorregression hatte nachweisen lassen (Rödel et al. 2005; Fokas et al. 2014). Diese Regression führte, insbesondere bei cT4-Karzinomen, zur Reduktion der Tumorausdehnung (*downsizing*), der Tumorinfiltrationstiefe (*downcategorizing* des T-Status) und des UICC-Stadiums (Downstaging). Folglich erhöhte sich die Resektabilität dieser Karzinome. In 8 % bis 10 % der Studienteilnehmer konnte sogar eine komplette Remission (pCR, ypT0) erreicht

werden, von der die Patienten anhaltend profitierten (Rödel et al. 2005). In der Langzeitnachbeobachtung (> 10 Jahre) hatte die CRT-assoziierte, niedrige LR-Rate mit 7,1 % Bestand und war weiterhin signifikant geringer als nach Standardtherapie (10,1 %; p = 0,048; Sauer et al. 2012).

Als Alternative zur perioperativen MMT nannte die S3-Leitlinie von 2004 (Schmiegel et al. 2005) die präoperative Kurzzeit-Radiotherapie (KRT, 5 x 5 Gy über 5 Tage) bei Patienten mit cT3-Karzinomen oder einem cN+ Status. Diese in den Niederlanden, Schweden und Norwegen sehr häufig eingesetzte KRT war erfolgreich in Phase-III-Studien (+/- TME) geprüft worden (Swedish Rectal Cancer Trial et al. 1997; Kapiteijn et al. 2001).

1.5.4 Postoperative Therapie beim Rektumkarzinom

Ab dem Jahr 2004 wurde die bis dahin übliche postoperative CRT und adCTx nur noch als Empfehlung für primär operierte Rektumkarzinome ausgesprochen, bei denen postoperativ pUICC-II/-III-Stadien bestätigt worden waren. Diese Indikation resultierte aus älteren klinischen Studien, in denen eine postoperative RT und CTx die LR-Rate vs. einer alleinigen Operation hatte senken können. Zudem hatte auch das OS verlängert werden können (Krook et al. 1991; Tveit et al. 1997; Wolmark et al. 2000). Insbesondere ein frühzeitiger Beginn der RT (4 bis 6 Wochen nach OP) parallel zum ersten Zyklus der adCTx führte zu einem verbesserten DFS (Lee et al. 2002).

Die alleinige, postoperative RT konnte zwar das LR-Risiko senken (vs. OP; p = 0,0002), allerdings ergab sich kein Einfluss auf das OS ergeben (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001). Erst durch Einsatz einer adCTx ließ sich das OS verbessern (Fisher et al. 1988). In der Folge führte die Kombination aus RT und adCTx zu einer 5-Jahre LR-Rate von 8 % (vs. 13 %; p = 0,02; Wolmark et al. 2000).

In Deutschland wurde ab dem Jahr 2004 neben dem NCI-/O`Connell-Regime vor allem jene postoperative MMT bevorzugt (Tabelle 4), die bereits im Kontrollarm der CAO/ARO/AIO-94-Studie eingesetzt worden war (Rödel et al. 1998; Sauer et al. 2001; 2003; 2005).

Tabelle 4: Therapieregime für Patienten mit Rektumkarzinomen (2004)

Stadium	Multimodale peri- und postoperative Therapieregime beim Rektumkarzinom		
	präoperativ	**OP**	**postoperativ**
cUICC-II (cT3/4, cN0), cUICC-III (cTx, cN1/2)	KRT (25 Gy)	TME/ PME***	keine oder analog Kolon
	RT (50,4 Gy)		wie bei CRT oder analog Kolon
	CRT (5-FU + 50,4 Gy)		5-FU (500 mg/m²) i.v. als Bolus an d1 - d5; Wdh. d29; 4 Zyklen (Sauer et al. 2003; 2004)
	keine		analog der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Kontrollarm), 4 Wochen *post operationem*: RT (50,4Gy) + 5-FU (1000 mg/m²) c.i.v. über 120h, d1 - d5 und d29 - d34;4 Wochen Pause, dann 5-FU (500 mg/m²) i.v. als Bolus; d1 - d5; Wdh. ab d29; 4 Zyklen (Sauer et al. 2003; 2004)
			NCI-Schema *, 4 bis 8 Wochen *post operationem*: 5-FU (500 mg/m²) i.v. als Bolus an d1 - d5, d36 - d40; RT (45 Gy) ab d63 über 5 Wo. (Dosisaufsättigung bis 50,4 Gy), 5-FU (500 mg/m²) i.v. als Bolus an d63 - d65 und d99 - d101; 5-FU (450 mg/m²) i.v. an d134 - d138 und d69 - d173 (NIH Consens Statement 1990; Liersch et al. 2005)
			Schema nach O´Connell: 5-FU (225 mg/m² KOF/d) c.i.v. während der RT (O'Connell et al. 1997)
cUICC-IV (cTx, cNx, M1)	palliative CTx **	TME/ PME ± OP von FM	- De Gramont-Schema: 5-FU/FS - Capecitabine mono (oral) - FOLFIRI-Protokoll: 5-FU/FS + Irinotecan - FOLFOX-Protokoll: 5-FU/FS + Oxaliplatin

Eigene Darstellung der peri-/postoperativen Therapie bei Patienten mit Rektumkarzinomen nach der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005); KRT: Kurzzeit-Radiotherapie; RT: Radiotherapie; CRT: Chemoradiotherapie; TME: totale mesorektale Exzision; PME: partielle mesorektale Exzision; FM: Fernmetastasen; *: als Modifikation galt ein frühzeitiger Beginn der RT mit der ersten adCTx; **: siehe auch Tabelle 3 (adCTx beim Kolon-Ca); ***: < 12 cm ab ACL: TME; ≥ 12 cm: PME, diese OP-Empfehlung erfolgte ohne Absicherung durch klinische Studien.

1.6 Karzinom im oberen Rektum – welche Therapie?

Im Jahr 2004 gab es keinen internationalen Konsens über die Zuordnung eines Karzinoms zum oberen Rektum, Rektosigmoid oder distalen Sigma. Es wurden z. B. im englischen Sprachraum Adenokarzinome, deren Tumorunterränder ≥ 12 cm ab ACL lagen, generell als Kolonkarzinome angesehen mit der Folge, dass diese in den Stadien pUICC-II$^{\text{high risk}}$ und -III einer adCTx (5-FU+FS, FOLFOX oder FOLFIRI) zugeführt wurden. Karzinome, deren aboraler Tumorrand < 12 cm ab ACL diagnostiziert worden war, galten als Rektumkarzinome und wurden bei Nachweis der Stadien pUICC-II/-III aufgrund des potentiell höheren LR-Risikos (Pilipshen et al. 1984) einer postoperativen CRT zugeführt.

Im deutschsprachigen Raum wurden Karzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL) wie Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels behandelt (Sauer et

al. 2003). Somit galt bis 2004 eine postoperative CRT mit adCTx als Therapie der Wahl für Patienten mit Karzinomen der Stadien pUICC-II/-III.

Demgegenüber hatten schwedische und niederländische Studiengruppen (Kapiteijn et al. 2001) gezeigt, dass eine präoperative KRT bei Patienten mit Karzinomen in der Lokalisation von 10 cm bis 15 cm (ab ACL) keinen positiven Einfluss auf die LR-Rate gehabt hatte (vs. Karzinomen < 10 cm ab ACL).

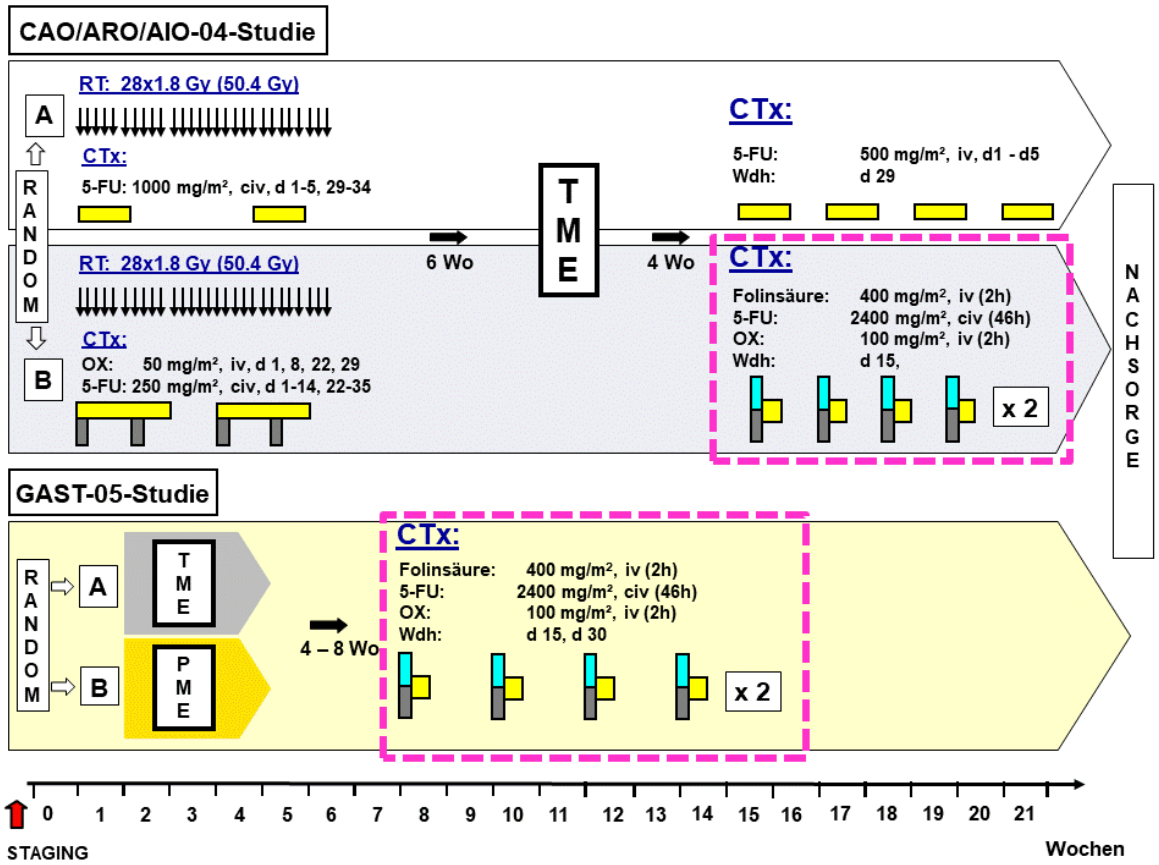


Abbildung 5: Design der CAO/AIO/ARO-04- und GAST-05-Studien

CAO/ARO/AIO-04-Phase-III-Studie: c.i.v.: kontinuierliche, intravenöse CTx-Gabe; RT: Radiatio; CTx: Chemotherapie; TME: totale mesorektale Exzision; d: Tag; Kontrollarm A: präoperative CRT mit 5-FU (1000 mg/m² KOF/d) als 120h-Infusion in der 1. und 5. RT-Woche (RT: Gesamtdosis 50,4 Gy); TME und adCTx mit 4 Zyklen Bolus-5-FU (500 mg/m²/d) über 5d, Wdh. am d29). Experimenteller Arm B: präoperative CRT mit 5-FU (250 mg/m² KOF/d) c.i.v. d1 - d14 und d22 - d35 parallel zur RT (RT: Gesamtdosis 50,4 Gy); Gabe von Oxaliplatin (OX): 50 mg/m²/d i.v. über 2h an d1, d8, d22 und d28; TME und adCTx mit 4 Zyklen FOLFOX (FS: 400 mg/m² KOF über 2h i.v.; 5-FU: 2400 mg/m² KOF c.i.v. über 46h; OX: 100 mg/m²/d; Wdh. d15).

GAST-05-Phase-IIb-Studie: primäre OP per totaler (Arm A: TME) oder partieller mesorektaler Exzision (Arm B: PME) gefolgt von 4 Zyklen (8 Einzelgaben) FOLFOX (FS: 400 mg/m² KOF über 2h i.v.; 5-FU: 2400 mg/m² KOF c.i.v. über 46h; OX: 100 mg/m²/d; Wdh. d15).

In der deutschen CAO/AIO/ARO-94-Studie hatte bei nur 13 % der Studienteilnehmer ein Karzinom im oberen Rektum vorgelegen. Folglich konnten keine sicheren Aussagen über die Notwendigkeit einer präoperativen CRT in dieser Karzinomlokalisation getroffen werden. Das Risiko für das Auftreten von FM für Patienten mit einer präoperativen CRT hatte 36 % betragen (vs. 38 % für die Patienten mit postoperativer CRT, $p = 0,84$).

In Ermangelung valider Daten zur adäquaten Therapie von Adenokarzinomen im oberen Rektum und zur Reduktion des FM-Risikos wurden von der GRCSG (German Rectal Cancer Study Group) im Jahr 2004 zwei Studien für Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen konzipiert und initiiert: die CAO/AIO/ARO-04-Phase-III- und die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Abbildung 5).

In der CAO/AIO/ARO-04-Studie wurde im Therapiearm B eine um OX erweiterte CRT gefolgt von einer TME und einer adjuvanten FOLFOX-CTx bei Karzinomen im mittleren oder unteren Rektumdrittel (< 12 cm ab ACL) geprüft. Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) wurden in der GAST-05-Studie einer primären Rektumresektion mittels TME (Arm A) vs. PME (Arm B) zugeführt, gefolgt von einer adCTx nach dem modifizierten FOLFOX-6-Regime.

1.7 Zielsetzung und Fragestellungen

In der vorliegenden Dissertation sollte der mögliche Stellenwert einer adCTx mit FOLFOX bei Teilnehmern der GAST-05-Studie (Studien-Nr. ISRCTN35198481) dargestellt werden. In dieser prospektiven, randomisierten Multizenterstudie waren alle Patienten einem standardisierten Staging und einer primären Resektion von cUICC-II/-III-Karzinomen des oberen Rektums zugeführt worden.

Im ersten Projektteil (Abbildung 8) sollten allgemeine sekundäre Endpunkte, wie z. B. die Sicherheit, die Durchführbarkeit und aufgetretene Nebenwirkungen der adCTx (nach NCI-CTCAE-Kriterien, Vs. 3.0), sowie erste Hinweise zu ihrer Wirksamkeit an der gesamten Studienpopulation erfasst werden.

Im zweiten Projektteil (Abbildung 8) sollten anhand von 98 Patienten aus dem rekrutierungsstärksten GAST-05-Studienzentrum 1, dem Zentrum Universitätsmedizin Göttingen (UMG), neben einer detaillierten Bewertung akuter und chronischer Nebenwirkungen der adCTx auch Analysen zum Auftreten OP-assoziierter gastrointestinaler Begleiterscheinungen erhoben werden.

Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist eine adCTx nach erfolgter onkologischer Rektumresektion in > 50 % der Patienten in der geplanten Dosisdichte und Anzahl von Therapiezyklen applizierbar?
2. Ist eine adCTx mit OX mit einer akuten und/oder chronischen Toxizität (≥ Grad 3) und Neurotoxizität (≥ Grad 2) in > 30 % der Patienten assoziiert?
3. Treten nach der qualitätskontrollierten Rektumresektion (TME oder PME) anhaltende gastrointestinale Beschwerden auf? Ist ihr Autreten unter der adCTx häufiger und/oder verstärkt?
4. Führt eine adCTx mit FOLFOX unter der Voraussetzung einer qualitätsgesicherten Rektumresektion zu einem Überlebensvorteil? Welche Patienten profitieren? Sind unter Nutzung statistischer Testverfahren und Etablierung uni-/multivariabler Überlebensmodelle Interaktionseffekte zwischen prognostisch relevanten klinikopathologischen Parametern und der adCTx nachweisbar?
5. Wie erscheint der Stellenwert der adCTx für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum gegenüber den Ergebnissen aus der Therapie von Patienten mit Karzinomen in den unteren Rektumdritteln (< 12 cm ab ACL) bzw. mit Kolonkarzinomen (Stadium pUICC-III) aus vergleichbaren Studienkohorten?

2 Patienten, Material und Methoden

Die GAST-05-Studie (Titel: „Prospektiv randomisierte, multizentrische Phase II-Studie: Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC-II/-III) im oberen Rektumdrittel (12 cm bis 16 cm ab Anocutanlinie) mittels qualitätsgesicherter totaler (TME) versus partieller mesorektaler Exzision (PME) gefolgt von adjuvanter Standardchemotherapie (adCTx: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)“) war im Jahr 2004 von der GAST-Studiengruppe (German Advanced Surgical Trialist Group), einem Verbund von zehn Universitätskliniken und Krankenhäusern der Maximalversorgung, konzipiert und 2007 gestartet worden. Sie sollte zum einen die Diskussion um das notwendige Resektionsausmaß bei Karzinomen im oberen Rektum und Rektosigmoid beenden. Zum anderen sollten die Sicherheit, Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer modifizierten FOLFOX-6-CTx geprüft werden (Maindrault-Goebel et al. 1999). Diese adCTx mit OX war im Jahr 2004 zum Standard für Patienten mit Kolonkarzinomen der Stadien pUICC-II$^{\text{high risk}}$ und pUICC-III erhoben worden (Schmiegel et al. 2005; 2008).

2.1 Eingesetzte Substanzen der adCTx

Wie in Abbildung 5 veranschaulicht, wurde die mFOLFOX-CTx sowohl in der CAO/ARO/AIO-04- als auch in der GAST-05-Studie in der postoperativen Behandlungssituation eingesetzt.

Die Dosis der Einzelsubstanzen wurde nach der Körperoberfläche (KOF) berechnet. Dazu wurde die DuBois-Formel (KOF [m²] = 0.007184 x Körpergröße [cm] $^{0.725}$ x Körpergewicht [kg]) verwendet (Du Bois D und Du Bois EF 1989).

Tabelle 5: Modifiziertes FOLFOX-6-CTx-Schema

Arzneimittel	Applikation
Folsäure (FS):	400 mg/m² i.v. als 2h-Infusion, d1
Oxaliplatin (OX):	100 mg/m² i.v. als 2h-Infusion in 500 ml Glucose 5 %, d1
5-Fluoruracil (5-FU):	2400 mg/m² i.v. als 46h-Infusion, d1
Wiederholung an d15, insgesamt 8 Applikationen (entsprechend 16 Wochen)	

CTx nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0; 2 Applikationen = 1 Zyklus der adCTx.

Nachfolgend werden die eingesetzten Arzneimittel der adCTx übersichtsartig dargestellt.

2.1.1 5-Fluorouracil (5-FU)

2.1.1.1 Aufbau und Wirkmechanismus

5-Fluorouracil ($C_4H_3FN_2O_2$) hat eine molare Masse von 130,08 g/mol. Es ist ein Pyrimidinantagonist aus der Gruppe der Antimetabolite (Heidelberger et al. 1957). Als heterozyklische organische Verbindung besteht es aus einem Pyrimidingrundgerüst mit zwei Carbonylgruppen und Fluor (Abbildung 6). 5-FU hat in seiner Struktur große Ähnlichkeit mit der Pyrimidinbase Uracil. Durch den Einbau von 5-FU während der DNA- und RNA-Replikation als ein funktionsloses Derivat, d. h. anstelle der DNA-Nukleotide Cytosin und Thymidin bzw. des RNA-Nukleotids Uracil, kommt es zu einem Abbruch der Zellteilung (Heidelberger 1975; Mandel 1981; Lönn U und Lönn S 1984).

Als *Prodrug* gelangt 5-FU über SLC-Transporter (*Nucleoside Solute Carrier*) in die Tumorzelle. Erst dort wird es in seine aktiven Metabolite umgewandelt. Es entstehen die Hauptmetabolite Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP), Fluordesoxyuridintriphosphat (FdUTP) und Fluoruridintriphosphat (FUTP). FdUMP hemmt die Thymidilatsynthase (TS), die als Schlüsselenzym der Pyrimidinsynthese die Umwandlung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) zu Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) mithilfe von 5,10-Methylentetrahydrofolat (5,10-MTHF) katalysiert. In der Folge kommt es durch eine gestörte DNA-Synthese und -Reparaturleistung zu einer Hemmung des zellulären Wachstums (Abbildung 6).

FdUTP und FUTP können als sogenannte „falsche Basen“ in die DNA bzw. RNA eingebaut werden und bewirken eine fehlerhafte DNA- und RNA-Synthese mit verminderter Proteinbiosynthese (Pinedo und Peters 1988; Very et al. 2018).

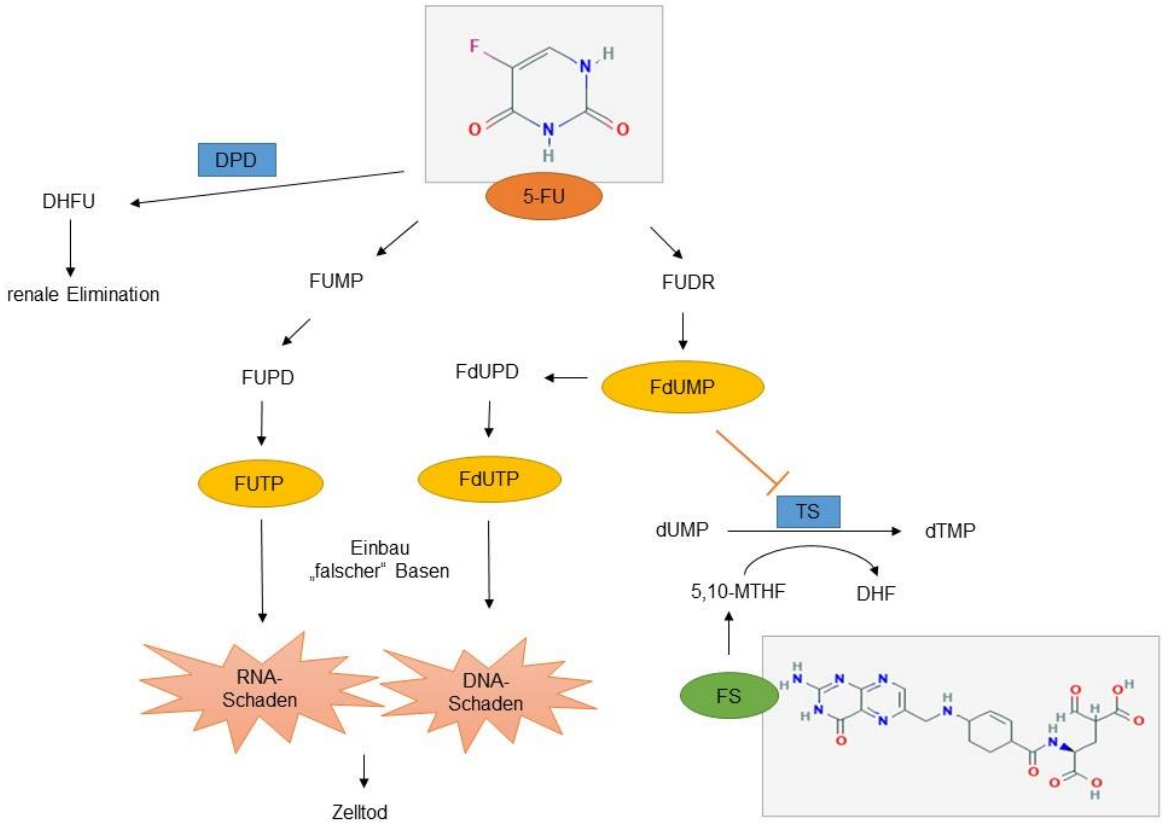


Abbildung 6: Intrazellulärer Wirkmechanismus von 5-FU und FS

roter T-Strich: Hemmung; DPD: Deyhdropyrimidindehydrogenase; 5-MTHF: 5-Methyltetrahydrofolat; DHF: Dihydrofolat; dUTP: Desoxyuridintriphosphat; FdUDP: Fluordesoxyuridindiphosphat; 5-FU: 5-Fluorouracil; FUDP: Fluoruridindiphosphat; FUMP: Fluoruridinmonophosphat.

5-FU-Metabolismus: 5-FU wird in Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP), Fluordesoxyuridintriphosphat (FdUTP) und Fluoruridintriphosphat (FUTP) umgewandelt. FdUMP hemmt die Thymidilatsynthase (TS) und verringert so die Biosynthese von Pyrimidinnukleotiden. Das Enzym TS katalysiert die reduktive Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) zu Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) unter Zunahme von 5,10-Methylentetrahydrofolat (5,10-MTHF). FdUMP hemmt die DNA-Synthese/-Reparatur und es folgt ein DNA-Strangbruch mit einer Apoptose-Induktion. Außerdem kann 5-FU in die DNA (über FdUTP) oder RNA (über FUTP) eingebaut werden. Folglich kommt es zu einer DNA-Fragmentierung und Reduktion der Proteinbiosynthese. Folinsäure (FS) erhöht den intrazellulären Gehalt an 5,10-MTHF und kann durch kumulative Anflutung von 5-FU dessen Toxizität steigern. DPD wandelt 5-FU zu inaktivem Dihydrofluoruracil (DHFU) um; eigene Darstellung (nach Very et al. 2018; Wigle et al. 2019).

2.1.1.2 Abbau von 5-FU und Bedeutung eines DPD-Defizits

Der Abbau von 5-FU erfolgt enzymatisch in der Leber. Zu 80 % wird das Arzneimittel durch das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) in das inaktive Dihydrofluoruracil (DHFU) umgewandelt. Durch Genpolymorphismen im DPD-Gen entstehen inaktive DPD-Enzyme. Es kann zu einer erheblichen Verlängerung der Metabolisierung kommen (Wei et al. 1996; van Kuilenburg et al. 1999; 2000; 2004). So kann die Halbwertszeit von 5-FU, die normalerweise 10 min bis 15 min beträgt, auf

bis zu 159 min verlängert sein. Dies führt zu einer übermäßigen intrazellulären Akkumulation des Zytostatikums mit einer Verstärkung der antitumoralen Wirkung sowie zu unerwünschten, z. T. sehr toxischen Begleiterscheinungen (Wei et al. 1996; Saif et al. 2009).

Bei 5 % der europäischen Bevölkerung wird ein partielles, bei 0,2 % ein komplettes DPD-Defizit angenommen, das durch > 30 verschiedene autosomal vererbbare DPD-Genpolymorphismen ausgelöst werden kann (Saif et al. 2009). Bei Vorliegen eines DPD-Mangels sollte unbedingt eine Dosisreduktion aufgrund der zu befürchtenden kumulativen 5-FU-Dosisanflutung vorgenommen werden (Wörmann et al. 2020). Eine vollständig fehlende DPD-Aktivität stellt eine Kontraindikation für die systemische Gabe von 5-FU dar (Boisdron-Celle et al. 2007), das seinerseits weiterhin die Basis zahlreicher CTx-Regime darstellt.

Seit Einführung der subkutan implantierbaren, zentralvenösen Port-Kathetersysteme können hohe 5-FU-Dosen (wie z. B. 2400 mg/m² KOF 5-FU) unter Gewährleistung einer auch in der ambulanten Patientenversorgung sicheren Applikationsform, einer guten Verträglichkeit sowie bei geringen (unerwünschten) Arzneimittelreaktionen kontinuierlich > 48h appliziert werden (Lokich et al. 1989; Meta-analysis group in cancer et al. 1998a; 1998b).

Die unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen von 5-FU reichen von einer Mucositis und Stomatitis bis hin zur Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen. Durch das Absterben von Epithelzellen infolge von 5-FU-induzierten Entzündungsreaktionen kann es bei den Patienten zu einer Alopezie kommen. Zudem kann eine vorrübergehende Knochenmarksdepression auftreten und bis zu einer Panzytopenie mit supprimierter Erythro-, Granulo- und Thrombopoese führen (Meta-analysis group in cancer et al. 1998a; 1998b).

Aus klinischer Sicht sind unter einer 5-FU-Behandlung aber vor allem Koronargefäßspasmen zu fürchten, die bei < 1,6 % der Patienten auftreten und letal enden können. Klinisch zeigen die Patienten eine *Angina pectoris* Symptomatik, die bis zu einem fulminanten Myokardinfarkt führen kann. Bei Patienten mit bereits vorbestehenden Herzerkrankungen beträgt der Anteil schwerer Koronargefäßspasmen und Vaskulitiden unter 5-FU-Applikation sogar 4,5 % (Labianca et al. 1982; Scheffold et al. 2005; Sara et al. 2018).

Eine weitere, dosisabhängige Nebenwirkung von 5-FU ist das sogenannte „Hand-Fuß-Syndrom“ (*palmar plantar erythrodysesthesia* (PPE)). Dabei kommt es zu schmerzhaften erythematösen Hautveränderungen in den Handinnenflächen und Fußsohlen durch Epitheliolysen an den Akren (Salzberg und Herrmann 2000). Die Inzidenz der PPE wird mit 6 % bis 67 % angegeben (Nagore et al. 2000). Unter kontinuierlichen, protrahierten intravenösen Infusionen (c.i.v.) mit höheren Dosierungen an 5-FU tritt die PPE mit 34 % häufiger auf als unter 5-FU-Kurzinfusionen (mit 13 %, $p < 0{,}0001$; Meta-analysis group in cancer et al. 1998a; 1998b). Eine italienische Studie an 70 Patienten mit KRK beschrieb das Auftreten einer PPE ab einer medianen kumulativen 5-FU-Dosierung von ≥ 18.500 mg/m² (Chiara et al. 1997). Diese Kumulativdosis wird bei einer 5-FU-basierten Standard-CTx (mit z. B. 5-FU: 2400 mg/m² KOF über 46h c.i.v.; Abbildung 5) bereits während der 8. CTx-Applikation überschritten.

Neurologische Symptome durch Schädigungen des zentalen Nervensystems treten unter einer 5-FU Therapie selten auf. Allerdings konnte der Zusammenhang zwischen einer 5-FU-Behandlung und dem Auftreten von Schäden an myelinisierten Bahnen des ZNS am Mausmodell (*in vivo*) bei einer Dosis von insgesamt 120 mg/kg KG 5-FU demonstriert werden (Han et al. 2008). Das Auftreten einer Leukenzephalopathie mit kognitiven und motorischen Einschränkungen wurde auch in einzelnen Patientenfällen beschrieben (Hook et al. 1992; Murray et al. 1997).

2.1.2 Folsäure (FS)

Folinsäure (FS, folinic acid oder FA), auch Leukovorin (LV) genannt, hat die Strukturformel $C_{20}H_{23}N_7O_7$ (Abbildung 6) und eine molare Masse von 473,44 g/mol. Es ist ein Derivat der Tetrahydrofolsäure und stellt die aktive Form der Folsäure dar (National Center for Biotechnology Information 2020). Folinsäure ist beteiligt an wichtigen intrazellulären Stoffwechselprozessen des Körpers, wie z. B. dem Aminosäurestoffwechsel und der Nukleotidsynthese. Als Arznei wird sie bei Folsäuremangelzuständen, zur Verringerung der zytotoxischen Wirkung von Folsäure-Antagonisten sowie in der 5-FU-basierten CTx eingesetzt und dort als Infusion vor der eigentlichen Gabe des Antimetaboliten verabreicht. Sie verstärkt die zytostatische Wirkung von 5-FU durch eine Hemmung der Thymidilatsynthetase (TS) und Senkung der Thymidinkonzentration (Abbildung 6). Die Kombination von 5-FU und FS

als CTx über ≥ 6 Monate geht mit einer höheren Tumoransprechrate und einem verlängerten progressionsfreien Überleben vs. der 5-FU-Monotherapie einher. Die Dosierung von FS ist dabei abhängig vom jeweiligen CTx-Regime; sie liegt zwischen 20 mg/m² und 500 mg/m² KOF (Francini et al. 1994; O'Connell et al. 1997).

2.1.3 Oxaliplatin

2.1.3.1 Aufbau und Wirkmechanismus

Oxaliplatin (OX) hat die Strukturformel $C_8H_{12}N_2O_4Pt$ und eine molare Masse von 397,28 g/mol (Abbildung 7). Es ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Platinderivate und stellt nach Cisplatin und Carboplatin die dritte Generation der Platinanaloga dar. OX bildet einen Komplex aus dem Platinion, einem 1,2-Diaminocyclohexan-Liganden (DACH-Ligand), und einem Oxalation. Die Stoffwechselprodukte des OX interagieren mit der zellulären DNA; sie bilden Quervernetzungen in und zwischen den DNA-Strängen. In der Folge wird die DNA-Replikation und -Transkription blockiert (Abbildung 7).

Der Transport von OX in die Zelle erfolgt über organische Kationentransporter (OCT1/2) und das Kupfer-Transport-Protein (CTR1/2). Durch Hydrolyse entstehen intrazellulär aus OX die aktiven Metabolite Monoaquo-1,2-diaminocyclohexan (DACH)-Platin und Diaquo-DACH-Platin. Diese reagieren mit den Nukleotiden der DNA, und es bilden sich Di-Platin-DNA-Addukte. In der Folge kommt es zu Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Stranges (Intrastrang-Quervernetzung) und zwischen zwei DNA-Strängen (Interstrang-Quervernetzung). Dabei ändert die DNA ihre Konformation. Weder die DNA-Transkription noch die DNA-Replikation können physiologisch ablaufen, da der sperrige OX-DACH-Ligand die Zellen daran hindert sich zu replizieren. Es kommt zu einer gestörten Proteinbiosynthese. Letztlich wird durch DNA-Strangabbrüche und eine behinderte DNA-Reparatur die Apoptose, d. h. der programmierte Zelltod, eingeleitet (Scheeff et al. 1999; Very et al. 2018). Außerdem werden die OX-DNA-Addukte vom zellulären *Mismatch-Repair-System*, das normalerweise Reparaturvorgänge an der DNA vornimmt, nicht erkannt. Dadurch tritt bei den Karzinomzellen keine Resistenzentwicklungen gegen OX ein, wie sie z. B. unter Cis- oder Carboplatingabe durchaus möglich sind (Graham et al. 2000; Di Francesco et al. 2002).

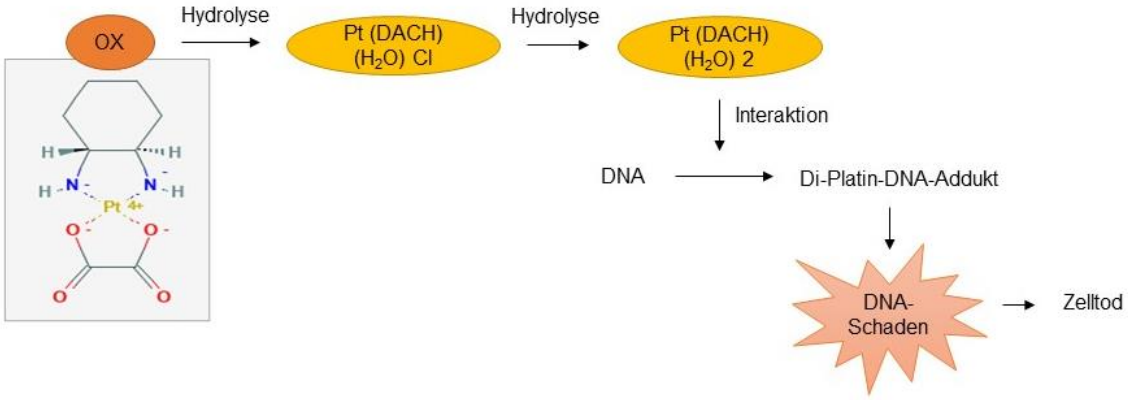


Abbildung 7: Intrazellulärer Wirkmechanismus von Oxaliplatin (OX)

Intrazellulärer Oxaliplatin-Metabolismus: Durch Hydrolyse wird OX in die aktiven Metabolite Monoaquo-1,2-diaminocyclohexan(DACH)-Platin (Pt (DACH) (H_2O) Cl) und Diaquo-DACH-Platin (Pt (DACH)(H_2O) 2) umgewandelt. In der Folge kommt es zu einer Alkylierung der DNA (G-/G- oder G-/A-Intra-Strang-Vernetzungen), einer Blockade der DNA-Replikation und -Transkription sowie der Einleitung der Apoptose; eigene Darstellung (nach Very et al. 2018).

2.1.3.2 Applikation und Nebenwirkungen

Oxaliplatin wird intravenös als Kurzinfusion verabreicht. Es wird eine Dosis von 130 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen (Mathé et al. 1986; 1989; Extra et al. 1990, Machover et al. 1996; Raymond et al. 1998).

Als dosislimitierende Toxizität von OX gilt die periphere sensorische Neuropathie, die als akute Form wenige Stunden nach der OX-Infusion und/oder als chronische Form verzögert nach wiederholten OX-Infusionen auftreten kann (Alcindor und Beauger 2011). Die OX-induzierte Neuropathie ist meist reversibel und zeigt sich typischerweise als distal betonte Dys- und Parästhesie. Sie tritt ab einer kumulativen Dosis von 850 mg/m² bis 1000 mg/m² gehäuft auf und kann u. a. durch Kälte ausgelöst werden. Bereits ab einer Neurotoxizität CTCAE-Grad 2 wird diese OX-assoziierte Wirkung von vielen Patienten als gravierend und die Lebensqualität einschränkend empfunden.

In der GAST-05 Studie wurden die unerwünschten neurologischen Arzneimittelwirkungen von Oxaliplatin nach der Wassermann-Skala beurteilt und dokumentiert (Tabelle 6; Wasserman et al. 1999).

Tabelle 6: Toxizität von OX nach Wassermann

Wassermann- Skala	
Grad 1	Parästhesien/Dysästhesien < 7d
Grad 2	Parästhesien/Dysästhesien 8d bis 14d
Grad 3	Parästhesien/Dysästhesien > 14d
Grad 4	Parästhesien/Dysästhesien mit Funktionseinschränkung

Darstellung nach GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

Weitere OX-assoziierte, unerwünschte Wirkungen zeigen sich hauptsächlich in der Hämatopoese und im Gastrointestinaltrakt. Es kann zu schweren Neutropenien (CTCAE-Grad 3 und 4), Thrombopenien und Anämien kommen. Durchfall, Übelkeit und Erbrechen gehören zu den unspezifischen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Desweiteren treten Mucositiden (Stomatitiden) unterschiedlichster Schweregrade auf. Laborchemisch ist ein Anstieg der Leberenzyme, des Bilirubins und des Kreatinins zu erwarten. Diese genannten Nebenwirkungen werden laut Herstellerangaben als „sehr häufig“ (> 1 von 10 behandelten Patienten) eingestuft. Das Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) oder Lungenarterienembolien (LAE), Hautveränderungen und Unwohlsein mit > 1 von 100 behandelten Patienten wird als „häufig“ angegeben (Gebrauchsinformation des Herstellers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2019, siehe Anhang 6.1).

2.2 Ein-/Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie

Zwischen den Jahren 2007 und 2013 wurden insgesamt 386 Patienten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 7) sowie unter Nachweis einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (in der Protokollversion 1.0) in die GAST-05-Studie aufgenommen. Alle Studienteilnehmer erhielten durch das Studienleitzentrum Göttingen eine zentrale Studienummer (Pseudonymisierung) und wurden per verblindeter, zentraler Randomisation den Therapiearmen A (TME) oder B (PME) zugeordnet. Innerhalb von 24h wurde dem lokalen Prüfarzt das Randomisationsergebnis per FAX mitgeteilt.

Die chirurgische Therapie sollte innerhalb von 48h nach Mitteilung des Randomisationsergebnisses erfolgen.

Tabelle 7: Einschluss- und Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie

Einschlusskriterien

1. Alter ≥ 18 Jahre, keine obere Altersgrenze;
2. histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes, primäres Adenokarzinom, dessen Tumorunterrand in 12 - 16 cm proximal der ACL lokalisiert war (gemessen mit einem starren Rektoskop);
3. endosonographisch uT3 oder uT4-Status und/ oder positiver Nodalstatus (uN+) ohne Hinweis auf synchrone Fernmetastasen (FM); klinisch einem cUICC-II/-III-Status entsprechend;
4. keine vorausgegangene strahlen- und/oder chemotherapeutische Behandlung;
5. ECOG-Status ≤ 2; Einteilung wie folgend:

ECOG	Karnofsky-Index	Allgemeinzustand
0	100 %	normale Aktivität, Beschwerdefreiheit, kein Hinweis auf Tumorleiden
	90 %	geringfügige Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit
1	80 %	deutliche Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit
	70 %	normale Aktivität nicht möglich, selbständige Versorgung
2	60 %	gelegentliche Hilfsbedürftigkeit
	50 %	dauerhafte Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
3	40 %	überwiegende Bettlägerigkeit, spezielle Hilfe erforderlich
	30 %	dauerhafte Bettlägerigkeit, geschulte Pflegekraft notwendig
4	20 %	schwerkrank, Hospitalisierung mit intensiver Überwachung
	10 %	moribund

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Status und Karnofsky – Index modifiziert nach Karnofsky und Buchenal 1949 und Verger et al. 1992)

6. ausreichende Knochenmarkfunktion mit Leukozyten: > 3,5 x 10^9/L; neutrophilen Granulozyten: > 1,5 x 10^9/L; Thrombozyten: > 100 x 10^9/L; Hämoglobin: > 10 g/dl;
7. ausreichende Leberfunktion mit Bilirubin: < 2,0 mg/dl; SGOT, SGPT, AP und Gamma-GT: < des 3-fachen des oberen Grenzwerts des Normbereichs;
8. ausreichende Nierenfunktion mit Serumkreatinin: < 1,5 mg/dl; Kreatinin-Clearance: > 50 ml/min;
9. Patienten, die Inhalte des Behandlungsprotokolls der GAST-05-Studie verstanden und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt hatten.

Ausschlusskriterien

1. schwangere oder stillende Frauen;
2. gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach der Therapie willens oder in der Lage waren;
3. zurückliegender/andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch;
4. gleichzeitige/< 4 Wochen zurückliegende Teilnahme an einer anderen Studie mit in Erprobung befindlichen Medikamenten;
5. gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln;
6. Patienten, die nicht in der Lage/ bereit waren, sich protokollgerecht zu verhalten oder behandeln und nachuntersuchen zu lassen;
7. Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen/geistigen Erkrankungen; wie z. B.: einer instabilen kardialen Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung; einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn; neurologischen/ psychiatrischen Störungen einschließlich einer Demenz und Anfallsleiden; einer bestehenden aktiven, nicht-kontrollierbaren Infektion oder einer Sepsis; einer aktiven disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung;
8. symptomatische periphere Neuropathie der NCI-CTCAE-Grade ≥ 2, jeglicher Genese;
9. Zweitmalignome; ausgenommen Basalzellkarzinome der Haut und Carcinoma in situ der Zervix, die erfolgreich behandelt worden waren;
10. der Einschluss von Patienten mit anderen Tumorerkrankungen, die erfolgreich behandelt worden waren und bei denen innerhalb der letzten 5 Jahre keine Rezidive aufgetreten waren, konnte prinzipiell nach Rücksprache mit dem LKP erfolgen;
11. chronische Diarrhoe NCI-CTCAE-Grad > 1;
12. chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Störungen, die eine Resorption von Medikamenten beeinträchtigen. Dazu zählten das Dumping-Syndrom sowie Hinweise auf eine beschleunigte Dünndarmpassage oder anhaltende Resorptionsstörungen nach Magen- und/ oder Darm-OPs;
13. (bekannte) Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen;
14. gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin, Brivudin und Analoga;
15. bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD).

Darstellung nach GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

2.3 GAST-05-Studie - Prätherapeutisches Staging

Die Ermittlung der cUICC-Tumorstadien ergab sich aus den Befunden des prätherapeutischen Stagings. Dieses umfasste die DRU, eine rektale Endosonographie, die komplette Koloskopie, eine Abdomensonographie, ein Röntgen-Thorax und die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 (Tabelle 1). Eine Erweiterung dieser Ausbreitungsdiagnostik, wie z. B. durch ein pelvines MRT oder Positronen-Emissionstomographie(PET)-CT, blieb den jeweiligen GAST-05-Studienzentren freigestellt. Ein Exon-14-Skipping-Test zum Ausschluss eines DPYD*2A-Defektes, dem häufigsten Polymorphismus im Dehydropyrimidindehydrogenase(DPD)-Gen, war bei allen Patienten vor Studienteilnahme durchzuführen (siehe auch 2.2.1).

2.4 GAST-05-Therapieablauf und Projektschwerpunkte

Die Behandlung der GAST-05-Studienteilnehmer (n = 386) umfasste die primäre Rektumresektion unter Anwendung einer TME (n = 194) oder PME (n = 192). Postoperativ sollte bei allen Patienten mit Karzinomen der Stadien pUICC-II/-III die adCTx mit mFOLFOX eingeleitet werden (Abbildung 8, Tabelle 18).

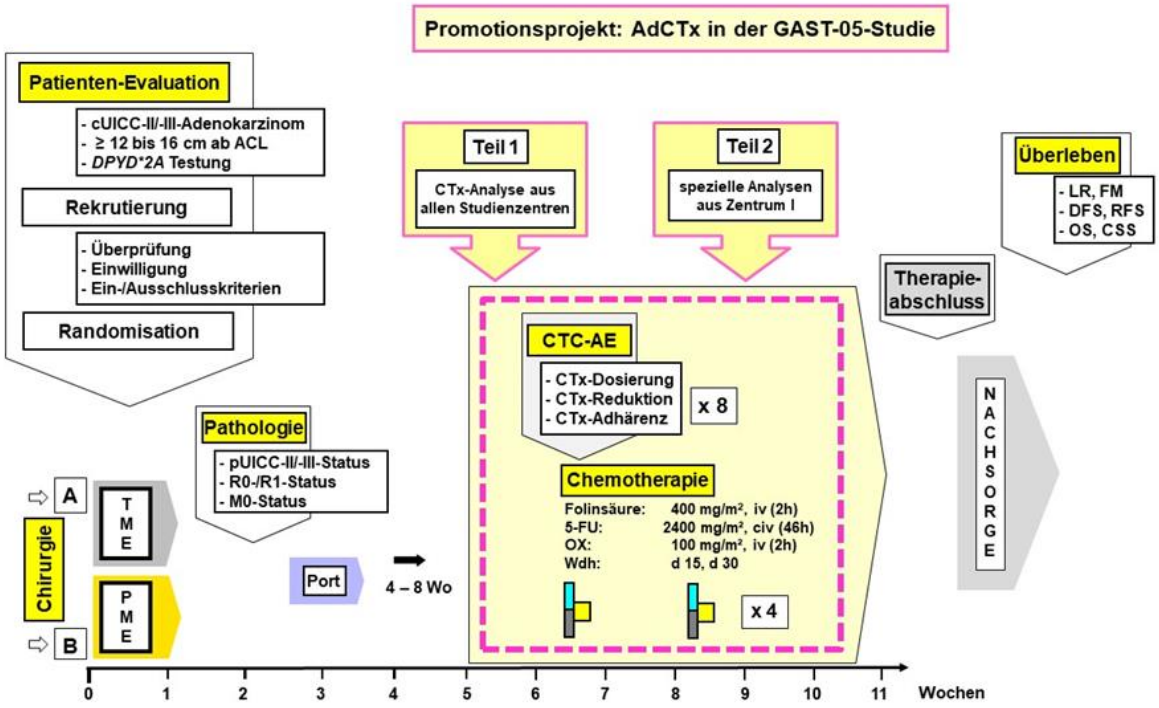


Abbildung 8: GAST-05-Studienschema und Projektteile I / II

Pink umrandet: Schwerpunkte des Projektes; Teil I (n = 372 GAST-05-Patienten nach Ausschluss von 14 Patienten), Teil II (n = 98 Patienten aus dem rekrutierungsstärksten Zentrum 1, UMG).

2.4.1 Vorgaben zur Chirurgie

In der GAST-05-Studie galten die etablierten Resektionsprinzipien (Liersch et al. 2005), wie z. B. die Anwendung der zentralen arteriellen Gefäßabsetzung, die *no-touch*-Präparationstechnik, die *en-bloc*-Resektion von tumoradhärenten Organstrukturen und des venösen sowie lymphatischen Abflussgebietes unter größtmöglicher Vermeidung einer intraoperativen Tumorzelldissemination.

Dabei war es jedem GAST-05-Zentrum überlassen worden, die jeweilige Rektumresektion als offenes, laparoskopisch-assistiertes oder laparoskopisches OP-Verfahren durchzuführen. Vor dem Eingriff hatte das geplante OP-Verfahren unter interner Pseudonymisierung des Operateurs in den *case report forms* (CRFs) dokumentiert zu werden. In allen Fällen hatte der Chirurg ein intraoperatives Staging durchzuführen und die Befunde dokumentieren zu lassen. Dieses intraoperative Staging beinhaltete die Inspektion des Situs, die Beurteilung der Leber (einschließlich der Lebersonographie) sowie anderer Organe und LK-Stationen, die Beschreibung der Tumorlage in Bezug zur peritonealen Umschlagfalte sowie die bioptische Sicherung aller suspekten Läsionen. Anschließend wurde eine TME oder PME (jeweils nach dem Randomisationsergebnis) durchgeführt. Wurde von der vorgegebenen OP-Strategie abgewichen, so hatten die Gründe für den Wechsel der chirurgischen Therapie sowohl im OP-Bericht als auch im CRF dargelegt zu werden. Die üblichen Handlungsschritte während der onkologischen Rektumresektion sind im Anhang (Anhang 6.2) nachzulesen.

Das tumortragende Darmresektat wurde unmittelbar nach der TME oder PME zur Qualitätskontrolle an ein unabhängiges Untersucherteam übergeben. Die makroskopische Befunderhebung erfolgte am nativen Rektumresektat und nach dessen Anfärbung mittels verdünnter Methylenblau-NaCl-Lösung über die kanülierte *A. mesenterica inferior* (Liersch et al. 2005; 2007); die Ergebnisse wurden im CRF dokumentiert (Anhang 6.2).

2.4.2 Vorgaben zur Pathologie

Das postoperative Staging erfolgte durch den für die GAST-05-Studie zuständigen Pathologen am nativen Rektumresektat. Nach dem Vermessen des Präparats und seiner makroskopischen Beurteilung erfolgten die Resektataufarbeitung sowie umfassende Untersuchungen zur Festlegung des Malignomstatus nach der TNM-/

UICC-Klassifikation (siehe Anhang 6.2). Bei Bestätigung eines Karzinoms im pUICC-Stadium II oder III bestand für den GAST-05-Patienten gemäß Studienprotokoll die Indikation zur adCTx.

2.4.3 Vorgaben zur adCTx

Zur Durchführung der adCTx mit mFOLFOX war den Patienten ein zentralvenöses Port-Kathetersystem mit einer subkutan *präpectoral* platzierten Portkammer eingesetzt worden. Bei diesem in Lokalanästhesie durchgeführten chirurgischen Eingriff wurde der zentralvenöse Katheterschlauch entweder via Gefäßpunktion oder vorzugsweise offen über die im *Sulcus deltoideopectorale* freipräparierte *V. brachiocephalica* (via Venotomie) implantiert. Das proximale Katheterende wurde 1,5 cm bis 2 cm (unter Bildwandlerkontrolle) oberhalb der Herzklappenebene in der *V. cava superior* positioniert. Nach Konnektion des distalen Katheterendes an die mit Heparin-NaCl-Lösung geblockte Portkammer und Prüfung des Systems auf Funktionstüchtigkeit erfolgte die Fixation der Portgrundgrundplatte auf der Faszie des *M. pectoralis major* per Einzelknopfnähten und der Wund-/Hautverschluss.

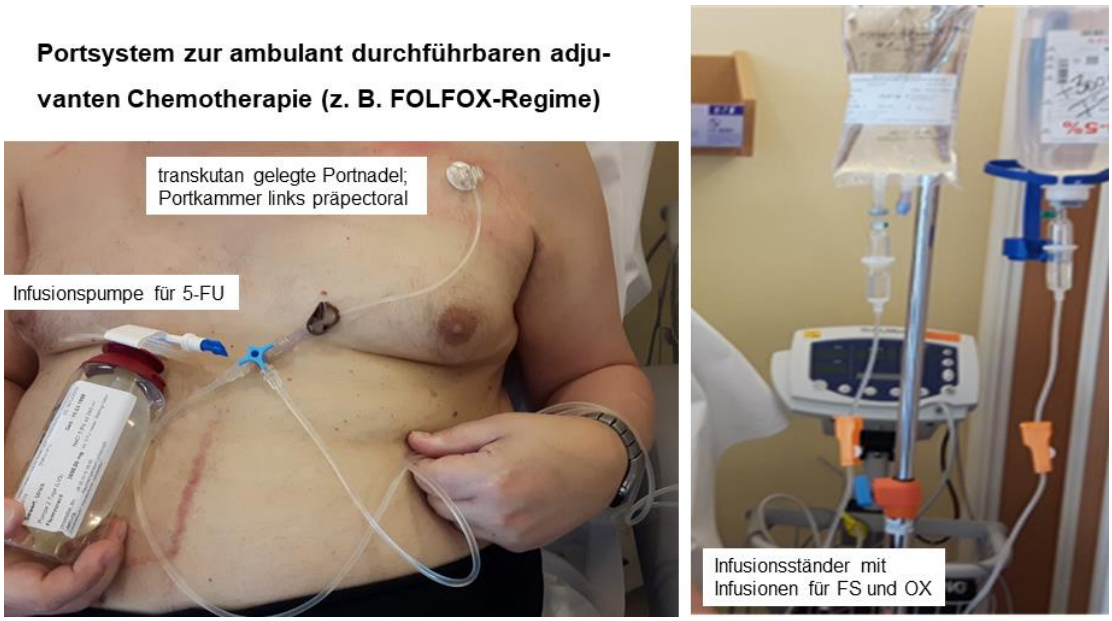


Abbildung 9: Portsystem zur intravenösen CTx-Applikation

Im Prinzip konnte unmittelbar nach dem Wundverschluss und nach *transcutanem* Legen der Portkammernadel die adCTx verabreicht werden. Üblicherweise startete die adCTx im ambulanten Behandlungsrahmen acht Tage nach der Portimplantation. Zur kontinuierlichen Applikation des im FOLFOX-Regime hochdosierten 5-FU wurden elektrische oder physikalisch-mechanische Infusionspumpen, wie z. B. die

Infusor-Baxter®-Elastomerpumpe (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Bayern, Deutschland), genutzt.

Die zeitliche Applikation der adCTx und auftretende Nebenwirkungen wurden in den CRFs anhand standardisierter Dokumentationsbögen erfasst (Anhang 6.2.4). Dabei wurde die exakte Dosis, jeder Grund für eine Intervallverlängerung oder eine notwendige Dosisreduktion angegeben. Weitere Anmerkungen zur CTx-Gabe, wie z. B. Gründe für einen verzögerten Beginn, konnten in den CRFs als Freitext eingetragen werden. Vor jeder CTx-Applikation (d1 und d15) sowie nach Abschluss der Behandlung oder bei einem vorzeitigen Therapieabbruch hatten die nachfolgend aufgelisteten Untersuchungen zu erfolgen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Kontrolluntersuchungen während der adCTx

Kontrolluntersuchungen vor jeder Applikation der adCTx	
1.	körperliche Untersuchung, Dokumentation des ECOG-Performance Status, des Körpergewichtes und des Body-Mass-Index (BMI)
2.	vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin) sowie Differentialblutbild
3.	klinische Chemie (Parameter: Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
4.	neurologische Untersuchung; insbesondere zur Erfassung einer durch OX-induzierten Neurotoxizität (unter Anwendung der Wasserman-Klassifikation)
5.	Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten (siehe auch Kapitel 2.4.4)

Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

2.4.4 Erfassung der akuten Nebenwirkungen

Die während der adCTx und bis vier Wochen nach der letzten Applikation aufgetretenen Akuttoxizitäten wurden nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 3.0 des National Cancer Institutes, d. h. aus dem National Institutes of Health des U.S. Department of Health and Human Services, klassifiziert (NCI 2006). Dabei wurde die Einteilung in die CTCAE-Grade 0 bis 5 genutzt (Tabelle 9). Weitere, nicht in den standardisierten CTCAE-Dokumentationsbögen aufgeführte unerwünschte Medikamentenwirkungen wurden im Freitextfeld der CRFs handschriftlich erfasst und ebenfalls in die Auswertungen einbezogen.

Eine aufgrund der Begleitereignisse erforderliche Dosisanpassung und die tatsächlich applizierte adCTx sowie jede Veränderung an den Einzelsubstanzen wurde dokumentiert und oberärztlich supervidiert.

Tabelle 9: Akuttoxizitäten (NCI-CTCAE, Vs. 3.0) während der adCTx

Akuttoxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hämatologie						
Hämoglobin (g/dl)	normal	10,0 - normal	8,0 - < 10,0	6,5 - < 8,0	< 6,5	Tod
Leukozyten (10^9/l)	normal	3,0 - normal	2,0 - < 3,0	1,0 - < 2,0	< 1,0	Tod
Neutrophile (10^9/l)	normal	1,5 - normal	1,0 - < 1,5	0,5 - < 1,0	< 0,5	Tod
Thrombo-zyten (10^9/l)	normal	75 - normal	50 - < 75	25 - < 50	< 25	Tod
Blutungen/ Hämorrhagie	keine	gering	-	Transfusionen erforderlich	massiver Blutverlust, größere Intervention notwendig	Tod
Gastrointestinal/Leber						
Übelkeit	nein	Appetitverlust, aber normale Nahrungsaufnahme	orale Nahrungsaufnahme vermindert, ohne Gewichtsverlust, Dehydratation oder Unterernährung, < 24h parenterale Ernährung	unzureichende orale kalorische und Flüssigkeitszufuhr, parenterale Ernährung über Tubus bzw. TPN für ≥ 24h	lebensbedrohliche Folgen	Tod
Erbrechen	nein	1 Episode/ 24h	2 - 4 Episoden/ 24h, parenterale Ernährung < 24h	> 6 Episoden/ 24h, parenterale Ernährung oder TPN ≥ 24h	lebensbedrohliche Folgen	Tod
Diarrhöe	nein	vermehrte Stuhlgänge (< 4/d), geringe Zunahme an Stomaausfluss	um 4 - 6 vermehrte Stuhlgänge/d, parenterale Flüssigkeitsgabe < 24 h nötig, moderate Zunahme an Stomaausfluss, kein Einfluss auf die tgl. Aktivitäten	um ≥ 7 vermehrte Stuhlgänge/ d, Inkontinenz; parenterale Flüssigkeitsgabe ≥ 24 h nötig, Hospitalisierung, schwere Zunahme an Stomaausfluss, Einfluss auf die tgl. Aktivitäten	lebensbedrohliche Folgen	Tod
Mucositis/ Stomatitis	nein	Erytheme der Schleimhaut	fleckförmige Ulzeration oder Pseudomembranen	konfluierende Ulzerationen oder Pseudomembranen, Blutung bei leichter Traumatisierung	Gewebsnekrose, signifikante Spontanblutungen, lebensbedrohliche Komplikationen	Tod
Obstipation	nein	gelegentliche oder intermittierende Symptome, teils stuhlerweichende Medikation/Diät nötig	dauerhafte Symptome mit regelm. Gebrauch von Laxantien oder Klistieren	die Aktivitäten des tgl. Lebens beeinträchtigende Symptome, Obstipation mit Indikation zur manuellen Ausräumung	lebensbedrohliche Folgen (z. B. Obstruktion, toxischer Megakolon)	Tod
Proktitis	nein	rektales Missempfinden, keine Intervention notwendig	keine die Tagesaktivitätbeeinträchtigenden Symptome, Intervention indiziert	Stuhlinkontinenz oder andere die Tagesaktivitäten beeinträchtigende Symptome, operative Intervention erforderlich	lebensbedrohliche Folgen (z. B. freie Perforation)	Tod
Bilirubin	normal	> normal - 1,5 x N	< 1,5 - 3,0 x N	> 3,0 - 10,0 x N	> 10,0 x N	Tod
Trans-aminasen	normal	> normal - 2,5 x N	> 2,5 - 5,0 x N	> 5,0 - 20,0 x N	> 20,0 x N	Tod
Alk. Phosphatase	normal	> normal - 2,5 x N	> 2,5 - 5,0 x N	> 5,0 - 20,0 x N	> 20,0 x N	Tod
Neurotoxizität						
Sensorium (PNP)	o. B.	Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesien ohne Funktionseinbuße	obj. Verlust oder funktionsbeeinträchtigende Parästhesien ohne Behinderung des tgl. Lebens	Sensibilitätsverlust oder Parästhesie, die das tgl. Lebens beeinträchtigen	permanenter Sensibilitätsverlust mit Funktionseinbußen	Tod
Motorik	o. B	subjektive Schwäche, klinisch o.B.	objektive Schwäche mit Funktionseinbüßen	objektive Schwäche, die das tgl. Leben beeinträchtigt	Paralyse	Tod

Akuttoxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Niere/Harntrakt						
Harndrang/ Frequenz	o. B.	verdoppelte Miktionsfrequenz, Enuresis	mehr als verdoppelte Miktionsfrequenz, aber weniger häufig als 1x/h	Harndrang ≥ 1x/ h, Katheter indiziert	-	Tod
Kreatinin	normal	normal - 1,5 x N	> 1,5 - 3,0 x N	> 3,0 - 6,0 x N	> 6,0 x N	Tod
Cystitis	keine	asymptomatisch	Harndrang mit Dysurie, makroskop. Hämaturie	Transfusion, iv-Schmerzmedikation, Blasenspülung indiziert	massive Blutung, nicht-elektive Intervention erforderlich	Tod
Sonstiges						
Dyspnoe	keine	Belastungsdyspnoe, Treppensteigen noch mgl.	Belastungsdyspnoe, Treppensteigen nur mit Pause mgl.	Dyspnoe mit Beeinträchtigung des tgl. Lebens	Ruhedyspnoe oder Atemhilfe erforderlich	Tod
Fieber	kein	30,0 - 39,0 °	39,0 - 40,0 °	> 40,0 ° ≤ 24h	> 40,0 ° > 24h	Tod
Alopezie	o.B.	Ausdünnung oder fleckförmig	total	-	-	Tod
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	o. B.	leichte schmerzfreie Hautveränderungen/Dermatitis	Hautveränderungen oder Schmerzen, nicht funktionseinschränkend	ulzerierende Dermatitis oder schmerzhafte und funktionseinschränkende Hautveränderungen	-	Tod
allergische Reaktion	o. B.	vorübergehende Hautveränderung, Arzneimittelfieber < 38 °	Rush, Rötung, Urtikaria, Dyspnoe, Arzneimittelfieber > 38 °	sympt. Bronchospasmus, parenterale Medikation nötig, Angioödem/Ödem, Hypotension	Anaphylaxie	Tod
Infektion	nein	-	lokalisiert, lokale Intervention indiziert	i.v. - antibiotische/antimykotische/antivirale Behandlung, interventionelle Radiologie oder operative Therapie indiziert	lebensbedrohlich (z. B. sept. Schock, Hypotension, Azidose)	Tod
Haut	o. B.	geringes, blasses Erythem, trockene Desquamation	mäßiges Erythem, fleckförmig feuchte Desquamation in Hautfalten, mäßiggradiges Ödem	feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten, Blutung durch leichtes Trauma	Hautnekrose oder tiefgehende Ulzeration, spontane Blutung in der betroffenen Region	Tod
Fatigue	nein	mild	moderat, erschwert Aktivitäten des tgl. Lebens	schwere Beeinträchtigung des tgl. Lebens	behindernd	Tod
Gewichtsabnahme	nein	5 - 10 % des Ausgangsgewichts, keine Intervention erforderlich	10 - 20 % des Ausgangsgewichts, Nahrungsunterstützung erforderlich	> 20 % des Ausgangsgewichts, Ernährung durch Sonde o. TPN indiziert	-	Tod
Schmerz	nein	leicht, nicht beeinträchtigend	moderat, erschwert die Aktivitätendes tgl. Lebens	schwer, beeinträchtigt die Aktivitäten des tgl. Lebens	behindernd	Tod
Arrhythmie	nein	mild	mäßig	schwerwiegend	lebensbedrohlich	Tod
kardiale Ischämie	nein	asympt. arterielle Verengung ohne Ischämie	asympt., Messung deutet Ischämie an, stabile Angina	sympt. Ischämie, instabile Angina, Intervention erforderlich	akuter MI	Tod

Erfassung der adCTx-assoziierten Toxizität in den GAST-05-Dokumentationsbögen; der Grad 5 (Tod) wurde gesondert dokumentiert; TPN: totale parenterale Ernährung; o. B: ohne Befund; MI: Myokardinfarkt; PPE: *palmar plantar erythrodysesthesia*; eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0 und nach NCI, National Cancer Institute (2006): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

2.4.5 Hinweise zur Dosisanpassung

Waren unter der adCTx-Applikation oder in den therapiefreien Intervallen Arzneimittel-assoziiierte Neben- oder Folgewirkungen aufgetreten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht zu schweren oder lebensbedrohlichen Situationen geführt hatten (wie z. B. eine Alopezie), so wurde die adCTx unverändert weitergegeben. Beim gleichzeitigen Auftreten mehrerer Toxizitäten, die nicht einer Einzelsubstanz zugeordnet werden konnten, wurde nach dem GAST-05-Studienprotokoll der jeweils stärkste Dosisreduktionsschritt angewandt. War eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ausschließlich auf ein Zytostatikum zurückzuführen (z. B. die Neurotoxizität auf die Gabe von OX), so musste die Dosierung der anderen Substanzen, wie z. B. von 5-FU, nicht modifiziert werden.

Im Fall einer stattgefundenen Reduktion wurde die geänderte Dosierung für die nachfolgende adCTx beibehalten. Eine erneute Eskalation der Dosis war nicht vorgesehen. Sie lag letztlich in der Entscheidung des Prüfarztes. Trat eine Toxizität auf, die eine Behandlungsunterbrechung von mehr als vier Wochen erforderte, so wurde für diesen Patienten die adCTx beendet. War unter Fortsetzung der adCTx eine Knochenmarksdepression, eine Diarrhoe, eine Stomatitis oder ein Hand-Fuß-Syndrom (PPE) zu erwarten, so konnte die Fortsetzung der adCTx um eine Woche verschoben werden. Ansonsten galten die in Tabelle 10 genannten Dosierungsrichtlinien:

Tabelle 10: Dosierungsrichtlinien in Abhängigkeit der Blutbildparameter

Leuko- und Thrombozytenwerte	Dosierung adCTx
Leukozyten > 3.500 Zellen/µl und Thrombozyten > 100.000 Zellen/µl	normale Dosis
Leukozyten > 2.500 Zellen/µl und Thrombozyten > 80.000 Zellen/µl	≤ 1 Woche Pause; falls die Grenzwerte für die volle Dosis der adCTx nicht erreicht wurden: 75 % der geplanten Dosis
Leukozyten < 2.500 Zellen/µl und Thrombozyten < 80.000 Zellen/µl	Aufschub der CTx-Applikation bis zum Erreichen der unteren Grenzwerte

Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

Eine Dosisreduktion auf 75 % war für den nächsten 5-FU-Behandlungszyklus vorgesehen, wenn der Patient eine Diarrhoe, eine Mucositis oder ein Hand-/Fußsyndrom Grad ≥ 2 erlitten hatte. Beim Auftreten einer CTCAE-Grad 3 Mucositis, Diarrhoe oder einer PPE wurde die CTx mit 5-FU nicht fortgesetzt, sondern eine Therapiepause eingelegt bis klinisch nur noch Nebenwirkungen mit Grad ≤ 1 vorlagen. Danach wurde die Therapie mit 75 % der Anfangsdosierung fortgesetzt.

Beim Nachweis einer unerwünschten Arzneimittelwirkung mit CTCAE-Grad 4 wurde die adCTx sofort abgebrochen. Eine eventuelle Wiederaufnahme war nur nach Rücksprache mit dem Studienleiter möglich.

2.4.6 Dosismodifikation

Die adCTx mit FOLFOX stellte eine Sondersituation dar. Es konnte zu überlappenden Toxizitäten von 5-FU, FS und OX kommen. Trat am Anfang einer adCTx-Applikation entweder eine 5-FU- oder OX-Toxizität auf, so sollte der gesamte Behandlungszyklus mit beiden Substanzen verschoben werden. Die adCTx sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn beide Substanzen problemlos verabreichbar erschienen oder OX dauerhaft aus dem CTx-Regime genommen werden musste. Musste 5-FU aus Toxizitätsgründen dauerhaft ausgesetzt werden, so wurde die adCTx abgebrochen. Eine Monotherapie mit OX war nicht vorgesehen.

Für die jeweiligen Dosismodifikationen war entscheidend, ob die Toxizitäten am Tag der geplanten i.v. Applikation von OX oder zu einem anderen Zeitpunkt der adCTx-Applikation oder während der 5-FU-Gabe aufgetreten waren. War hingegen in der Zeit zwischen zwei CTx-Applikationen eine relevante Nebenwirkung festgestellt worden, so wurde nach erfolgreicher Regeneration für den nächsten geplanten Therapietag eine CTx-Dosisreduktion (Tabelle 11) vorgenommen.

Tabelle 11: Dosismodifikationen nach aufgetretenem CTCAE-Grad

CTCAE-Grade	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozyten	100 %	100 %	5-FU: 75 %	5-FU: 75 % OX: 75 %
Thrombozyten	100 %	100 %	5-FU: 75 %	5-FU: 75 % OX: 75 %
Mucositis	100 %	100 %	5-FU: 75 %	5-FU: 75 % OX: 75 %
Diarrhoe	100 %	100 %	5-FU: 75 %	5-FU: 75 % OX: 75 %
Haut	100 %	100 %	5-FU: 75 %	absetzen

Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

Wurden am Tag der nächsten geplanten 5-FU + OX-Gabe persistierende Nebenwirkungen (NWK), wie z. B. eine Diarrhoe (Grad > 1), eine Mucositis (Grad > 1), eine Leuko- (Grad > 2) und Thrombozytopenie (Grad > 1) oder auch andere NWK

(Grad > 2), beobachtet, so musste die Therapie unterbrochen werden. Zunächst erfolgte ein Behandlungsaufschub für eine Woche, bis eine Normalisierung der gastrointestinalen Symptome eingetreten war und die Werte für Leukozyten bei > 3.000/µl und für die Thrombozyten bei > 100.000/µl lagen. Konnten diese hämatologischen Grenzwerte nicht innerhalb einer Woche erreicht werden, so sollte eine weitere Woche abgewartet werden.

Auf die unter OX-Applikation eingetretenen neurologischen Nebenwirkungen hatte folgendermaßen reagiert zu werden:

Tabelle 12: Reaktion auf neurotoxische Nebenwirkungen unter OX

Neurotoxische Nebenwirkungen	**Änderung der CTx**		
Dauer der Toxizitätssymptome	d1 bis d7	> d7	anhaltend zwischen den CTx-Applikationen
adCTx-assoziierte Symptome			
Dysästhesie bei Kälte	keine	keine	keine Änderung
Parästhesie	keine	keine	25 % Reduktion
Parästhesien + Schmerzen	keine	25 % Reduktion	OX absetzen, 5-FU fortsetzen
Parästhesie + funktionelle Beeinträchtigung	keine	50 % Reduktion	OX absetzen, 5-FU fortsetzen

Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0.

2.4.7 Therapieabschluss und Nachsorge

Der protokollgemäße Therapieabschluss war in der GAST-05-Studie als vollständige Applikation der adCTx definiert worden. Sollte es einen abweichenden Abschlussgrund gegeben haben, so wurde dieser im CRF unter Datumsangabe dokumentiert.

Alle operierten Teilnehmer der GAST-05-Studie wurden zu standardisierten Nachsorgeuntersuchungen eingeladen. Diese erfolgten auf der Basis der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (2004) (Schmiegel et al. 2005). Sollte eine Folgetherapie, wie z. B. beim Nachweis von FM, nötig geworden sein oder waren sonstige schwerwiegende Ereignisse (Diagnose eines Zweitkarzinoms, Rezidivs oder eines Malignomprogresses) eingetreten, so wurde dies im CRF dokumentiert. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden nach dem jeweils eingetretenen Ereignis (*event*) und den ggf. erfolgten Behandlungsmaßnahmen angepasst und die Ergebnisse fortlaufend erfasst.

Tabelle 13: Nachsorgeschema in der GAST-05-Studie

Untersuchung	Monate								
	3*	6	12	18	24	36	48	60	> 72
Anamnese, KU, CEA, BB-/Laborkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		X**				X***			
Abdomensonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sigmoidoskopie/Rektoskopie		X	X	X	X				
CT (Thorax/Abdomen/Becken)	X					(X)		(X)	
Unerwünschte Ereignisse/ Toxizitäten	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Übersicht über die Nachsorgeuntersuchungen in der GAST-05-Studie für Karzinome im Stadium pUICC-II/-III sowie studienspezifische Untersuchungen; *: der erste Nachsorgetermin (3 Monate) fiel in den Applikationszeitraum der adCTx; demzufolge wurde in den weiteren Auswertungen der Kontrolltermin 6 Monate *post operationem* als erster Nachsorgetermin für alle Studienteilnehmer gewertet; **: Koloskopie, sofern diese präoperativ nicht vollständig durchgeführt worden war; ***: die nächste Koloskopie erfolgte bei unauffälligem Befund in 5 Jahren; (X): ggf. studienspezifische CT-Untersuchung; KU: körperliche Untersuchung; CEA: Carcinombryonales Antigen; BB: Blutbild und ggf. Differentialblutbild; die > 72 Monate fortgesetzte Nachbeobachtung wurde in enger Kooperation mit den zuweisenden Hausärzten, Fachärzten und Kliniken durchgeführt; eigene Darstellung (nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0).

Zudem wurden den Patienten zu defnierten Zeitpunkten, d. h. beim Staging, zum Therapieabschluss und während der Nachsorge, die standardisierten Lebensqualitätsbögen (*quality of life* (QoL)) EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR38 sowie ein Fragebogen zur Diagnostik von Defäkationsproblemen sowie einer Stuhlinkontinenz (WEXNER-Score (Jorge und Wexner 1993)) ausgehändigt.

Während der Nachbeobachtung wurden auch Therapie-assoziierte chronische Beeinträchtigungen, wie z. B. auch bei der Defäkation, durch direkte Arzt-Patient-Befragungen erfasst und kategorisiert (Tabelle 14).

Als Spättoxizität wurden unerwünschte, Therapie-assoziierte Ereignisse dokumentiert, die ab der 5. Woche *post operationem* bei Patienten ohne adCTx bzw. ab der 5. Woche nach Abschluss der adCTx aufgetreten waren.

Der letzte Zeitpunkt der Nachbeobachtung war am 31.12.2018.

Tabelle 14: Spättoxizitäten (NCI-CTCAE, Vs. 3.0) während der Nachbeobachtung

Spätto-xizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Anasto-mosen-stenose	nein	asymptoma-tisch, nur radi-ologisch nach-weisbar	symptomatisch, beeinflusst GI-Funktion, i.v. Flüssig-keitszufuhr < 24h nötig	symptomatisch, starker Ein-fluss auf GI-Funktion, chirurgi-sche Intervention indiziert	lebensbedrohliche Folgen, OP erfor-derlich	Tod
Ileus	nein	asymptoma-tisch, nur radi-ologisch nach-weisbar	symptomatisch, behand-lungsbedürftig	symptomatisch mit GI-Funk-tionseinschränkungen und Notwendigkeit einer invasiven oder endoskopischen Inter-vention	lebensbedrohliche Folgen	Tod
Haut	o. B.	geringes, blas-ses Erythem, trockene Desquamation	mäßiges Erythem, fleckför-mig feuchte Desquamation, meist in Hautfalten, mä-ßiggradiges Ödem	feuchte Desquamation, au-ßerhalb von Hautfalten, Blu-tung durch leichtes Trauma oder Schürfung	Hautnekrose, Ul-zerationen, spon-tane Hautblutun-gen	Tod
Stuhl-inkonti-nenz*	nein	glg. Vorlagen nötig	tgl. Vorlagen nötig	Beeinträchtigung der tgl. Akti-vitäten, operative Intervention indiziert	permanente Darm-ableitung indiziert (Stomaanlage)	Tod
Neuro-toxizität	nein	Verlust der tie-fen Sehnenre-flexe oder Parästhesien ohne Funkti-onseinbuße	objektiv Verlust oder Funk-tionsbeeinträchtigung ohne Behinderung des tgl. Le-bens	Sensibilitätsverlust oder Parästhesie, die das tgl. Le-ben beeinträchtigen	permanenter Sen-sibilitätsverlust mit Einbußen der Funktion	Tod
Diar-rhoe	nein	vermehrte Stuhlgänge (< 4/d), ge-ringe Zu-nahme an Stomaausfluss	um 4 bis 6 vermehrte Stuhl-gänge / d, parenterale Flüs-sigkeitsgabe < 24h nötig, moderate Zunahme an Stomaausfluss, kein Ein-fluss auf die tgl. Aktivitäten	um ≥ 7 vermehrte Stuhlgän-ge / d, Inkontinenz; parente-rale Flüssigkeitsgabe ≥ 24h nötig, Hospitalisierung, schwere Zunahme an Stoma-ausfluss, Einfluss auf die tgl. Aktivität	lebensbedrohliche Folgen	Tod
Cystitis	nein	asymptoma-tisch	Harndrang, Dysurie, makro-skopisch Hämaturie	Transfusion, Analgesie und und Blasenspülung indiziert	massive Blutung, nicht elektive Inter-vention erforderlich	Tod

Eigene Darstellung nach dem GAST-05-Studienprotokoll, Version 1.0; GI-Funktion: gastrointestinale Funktion; *: zusätzlich zur Bewertung der Stuhlinkontinenz nach NCI-CTCAE-Kriterien wurde neben den EORTC-QLQ-Fragebögen auch das postoperative Defäkationsverhalten mit Hilfe des WEXNER-Score-Fragebogens (Jorge und Wexner 1993) ermittelt . Die Auswertung der QoL-Doku-mentation ist Thema eines separaten Promotionsprojektes.

2.4.8 Stuhlentleerungsfunktion

Die funktionellen Probleme für Patienten nach einer onkologischen Rektumresek-tion, d. h. nach einer (T)ARR mit TME oder PME, wurden in der GAST-05-Studie während der adCTx und der Nachbeobachtung durch direkte ärztliche Befragungen der Patienten erhoben und nach NCI-CTCAE-Kriterien kategorisiert. Im Projekteil II wurden bei Patienten (Zentrum 1, Abbildung 8) nach sphinktererhaltenden OPs die Symptome einer gestörten Defäkation, wie z. B. Diarrhoen, eine erhöhte Stuhlfre-quenz und imperativer Stuhldrang, sowie weitere passagere oder anhaltende Stö-rungen der Kontinenzleistung mit der Folge von Einschränkungen der täglichen Ak-tivität und Lebensqualität als LARS (*low anterior resection syndrome*) bewertet (Bry-ant et al. 2012). Nach dem in Tabelle 15 dargestellten Faktorenschema wurde das

LARS kategorisiert. Es wurde zwischen einem geringen, mittelschweren und schweren LARS unterschieden.

Tabelle 15: Schweregrad des LARS

LARS - Schweregrad		Stuhlinkontinenz / Diarrhoe	∑ der NCI-CTCAE-Grade
	kein LARS	< 2	-
LARS	gering	≥ 2	2 - 4
	mittelschwer	≥ 2	5 - 10
	schwer	≥ 2	> 10

Bewertung des LARS-Schweregrades: jeder dokumentierte NCI-CTCAE-Grad wurde bei Vorliegen von mindestens 2 Ereignissen zu ≥ 2 Zeitpunkten (akut vs. chronisch) addiert. Bsp: ein Patient gab zu 4 Nachsorgezeitpunkten eine Diarrhoe und/ oder Stuhlinkontinenz CTCAE-Grad 2, 2, 1 und 1 an (∑ = 6), so ergab sich die Zuordnung zu einem mittelschweren LARS.

2.4.9 Definition der Überlebensparameter

Zur Beurteilung eines Behandlungserfolges in der GAST-05-Studie wurden folgende Überlebensparameter (Tabelle 16 und Tabelle 17) nach internationalen Konsensuskonferenzen definiert (Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011; Cohen et al. 2020).

Tabelle 16: Definition der Überlebensparameter

Parameter	Bedeutung
DFS (*disease-free survival*)	Zeitspanne zwischen Resektion und dem Nachweis eines der folgenden Ereignisse: Lokalrezidiv (LR), Fernmetastasen (FM), sekundäres Karzinom, Tod jeglicher Ursache. Zensiert wurde der Kontaktverlust.
RFS (*relapse-free survival*)	Zeitspanne zwischen Resektion und dem Nachweis eines LR, einer FM oder des Todes jeglicher Ursache. Ignoriert wurden kolorektale Zweitkarzinome oder andere Karzinome. Zensiert wurde der Kontaktverlust.
TTR *(time-to-recurrence)*	Zeitspanne zwischen Resektion und dem Nachweis eines LR, einer FM oder des Rektumkarzinom-bedingten Todes. Ignoriert wurden kolorektale Zweitkarzinome oder Karzinome anderer Entität. Zensiert wurde der Kontaktverlust.
CSS* (*cancer-specific survival*)	Zeitspanne zwischen Resektion und dem Tod bedingt durch das Rektumkarzinom (bei nachweislich progredientem Tumorleiden). Ignoriert wurden LR, FM und jegliche Zweitkarzinome. Zensiert wurde der Tod aufgrund einer anderen Ursache (anderes Karzinom, nicht tumor-bedingt (NTU), Therapie-assoziiert) und der Kontaktverlust.
OS (*overall survival*)	Zeitspanne zwischen Resektion des Tumors und dem Tod durch das Rektumkarzinom, durch ein anderes Karzinom, durch eine andere Ursache oder Therapie-assoziiert oder bis zum letzen Beobachtungszeitpunkt. Ignoriert wurden LR, FM, kolorektale Zweitkarzinome oder andere Zweitkarzinome. Zensiert wurde der Kontaktverlust in der Nachsorge.

Eigenständig erstellte Tabelle (modifiziert nach Punt et al. 2007, Birgisson et al. 2011 und Cohen et al. 2020); die Berechnung der Überlebensparameter erfolgte anhand aufgetretener, zensierter und/oder ignorierter Ereignisse (Tabelle 17); *: CSS: beim CSS wurde in den multiparametrischen Analysen der Tod aus anderer Ursache als *competing risk* berücksichtigt; in den Legenden zu den Darstellungen mit Überlebenszeitkurven ist dieses Vorgehen jeweils vermerkt worden.

Tabelle 17: Ereignisse und Endpunkte der Überlebensparameter

Ereignis	DFS	RFS	TTR	CSS	OS
Lokalrezidiv	E	E	E	I	I
Fernmetastasen	E	E	E	I	I
Sekundäres Karzinom, KRK	E	I	I	I	I
Sekundäres Karzinom einer anderen Entität	E	I	I	I	I
Tod, Rektumkarzinom-bedingt	E	E	E	E	E
Tod, durch ein anderes Karzinom bedingt	E	E	C	C	E
Tod, nicht Karzinom-bedingt	E	E	C	C	E
Tod, Therapie-assoziiert	E	E	C	C	E
Kontaktverlust	C	C	C	C	C

E: Ereignis; C: zensiertes Ereignis; I: ignoriertes Ereignis; Kontaktverlust: Kontaktabbruch zum Patienten, wobei der letzte Kontakt dokumentiert und diese Daten in die Analysen mit einbezogen wurden.

Zudem wurde unter speziellen Fragestellungen das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) berechnet. Es umfasste die Zeit zwischen dem Randomisationsdatum in die GAST-05 Studie und dem Nachweis einer Progression der Rektumkarzinomerkrankung (nach RECIST-Kriterien, *response evaluation criteria in solid tumors*) oder dem Todesdatum der Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Todesursache blieb unberücksichtigt.

Das PFS wurde als sekundärer Endpunkt bestimmt, da es von einer geänderten Therapie nach Feststellung einer Progression unbeeinflusst bleibt und kürzere Beobachtungszeiten sowie kleinere Patientenpopulationen gegenüber dem OS ermöglicht. Bei dieser Vorgehensweise wurde die anhaltende Diskussion um die tatsächliche Wertigkeit des PFS gegenüber dem OS oder lebensqualitätsadjustierten Parametern berücksichtigt (Booth und Eisenhauer 2012; Matulonis et al. 2015; Wilson et al. 2015a; 2015b; Peinemann und Labeit 2018).

2.5 Datenerhebung und -auswertung

Die Dokumentation der Behandlungsdaten für die GAST-05-Studienteilnehmer erfolgte in papierbasierten CRFs. Diese waren während der gesamten Therapie- und Nachsorgeperiode von den für die Umsetzung der GAST-05-Studie verantwortlichen und behandelnden Ärzte auszufüllen. Sämtliche Daten waren pseudonymisiert, von den jeweiligen Studienzentren vor Ort nach dem 4-Augen-Prinzip überprüft, oberärztlich supervidiert und extern über die *Clinical Research Organisation* (CRO) Wissenschaftlicher Service Pharma - GmbH (*WisP*-GmbH, Langenfeld, Deutschland) unabhängig auf Konsistenz und Richtigkeit kontrolliert und mit den

Rohdaten verglichen worden. Die Daten wurden in eine ACCESS Datenbank (Microsoft Corporation, Redmond, WA/USA) eingespeist, supervidiert und zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Im Studienleitzentrum, d. h. der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), war die GAST-05-Studiendokumentation zusätzlich in einer elektronischen Patientenakte über die Ixserv-Dokumentation (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland) durchgeführt worden. Durch die elektronische Datensicherung wurde den an der Behandlung des Patienten beteiligten Ärzten der Zugang zu den aktuellen laborchemischen, histopathologischen und radiologischen Befunden ermöglicht. Zudem konnten Arztbriefe und Befunde von bereits erfolgten früheren Arzt- und Klinikkonsultationen zeitnah eingesehen werden. Es erfolgte eine mehrfache Kontrolle der Studiendaten durch Mitarbeiter des CALL-Studiensekretariats der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie unter oberärztlicher Supervision und durch die genannte externe CRO.

Die statistischen Analysen erfolgten nach *intention-to-treat*-Kriterien; unter speziellen Fragestellungen erfolgten Analysen auch nach *as-treated*-Kriterien. Die jeweilige Vorgehensweise ist in den Legenden der Tabellen und Abbildungen angegeben worden. Grundsätzlich wurden Patienten berücksichtigt, die eine Rektumresektion erhalten und möglichst die adCTx begonnen hatten und/oder zumindest den ersten Nachsorgetermin nach Therapieabschluss (+/- adCTx) wahrgenommen hatten.

Subgruppenvergleiche mit verschiedenen klinischen und (histo)pathologischen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat- und Logrank-Test (Mantel-Cox) durchgeführt. Überlebensraten wurden nach der Kaplan-Meier(K-M)-Methode geschätzt (Kaplan und Meier 1958; Zwiener et al. 2011) und mit dem nicht-parametrischen Logrank-Test verglichen (Therneau und Grambsch 2000).

Neben der graphischen Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit als K-M-Überlebenskurve erfolgten tabellarische Angaben zu den *patients at risk* zu definierten Beobachtungszeitpunkten (3-, 5- und 7-Jahre).

Die Ergebnisse sind tabellarisch mit der Patienten- und der Ereignisanzahl, dem 95%-Konfidenzintervall (95%CI) und den jeweiligen p-Werten angegeben worden.

Wurde während der Nachbeobachtung ein medianes Überleben von 50 % nicht unterschritten, so wurde jeweils die beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit

(*restricted mean of survival*, rMW) angegeben (Prentice 1989; Tang et al. 2007; Royston und Parmar 2013; A'Hern 2016; Buyse et al. 2016; Trinquart et al. 2016).

Im Projektteil II wurden weitere Analysen zu akuten und späten Toxizitätsereignissen sowie zum Auftreten eines LARS bei 98 Patienten des Studienzentrums 1 (UMG) durchgeführt. Dabei wurden Korrelationen zwischen den verschiedenen kliniko-pathologischen Variablen mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat- und Phi-Tests durchgeführt.

Zunächst wurden Überlebenszeitanalysen mit dem Fokus auf die TTR durchgeführt. Nachfolgend wurden die Überlebenszeiten DFS und OS *post operationem* mittels K-M-Schätzer berechnet, die resultierenden Überlebenswahrscheinlichkeiten graphisch dargestellt und ebenfalls per Logrank-Test verglichen (Therneau und Grambsch 2000). Dabei wurden sogenannte Landmark-Analysen eingesetzt (Dafni 2011), d. h. die ausgewerteten Patienten hatten mindestens 8 Monate nach ihrer Rektumkarzinomresektion überlebt. Auf diese Weise sollte eine Verzerrung der Überlebenszeiten durch jene Patienten vermieden werden, die eine adCTx erhalten hatten gegenüber jenen Studienteilnehmern ohne adCTx.

Zur Vorbereitung der Interaktionsanalysen wurden für die 98 Patienten aus dem Proketteil II alle potentiell für die Prognose relevanten Einflussfaktoren als absolute und relative Häufigkeiten bzw. durch Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median und Spannweiten (Minimum, Maximum) zusammengefasst. Für diese Einflussfaktoren (Prädiktoren) wurden univariable Cox-Regressionsmodelle (Therneau und Grambsch 2000) für das DFS und OS angepasst und die resultierenden Modellkoeffizienten (*Hazard Ratios*, HR) mit 95%-Konfidenzintervallen (95%CI) sowie p-Werten angegeben. Die prädiktivsten Parameter (bewertet über die *Likelihood-Ratio*-Tests gegen die Nullhypothese) wurden anschließend in multivariable Modelle aufgenommen. Dabei wurde ein multivariables Cox-Regressions-Überlebenszeitmodell (Cox 1972) für das DFS und OS separat an die Daten angepasst. Die resultierenden HR, 95%CI und p-Werte werden berichtet.

Alle Ergebnisse wurden mit IBM® SPSS Statistics® Version 26 (IBM Corp. Armonk New York, US) und der Statistischen Programmierumgebung R (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich; Version 3.6.2. verfügbar über: http://www.R-project.org) unter Verwendung des R-Pakets *survival* (Version 3.1.8; Therneau

2015) für die Cox-Regressionsmodelle und Logrank-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau war für alle statistischen Tests auf alpha = 5 gesetzt worden.

Die multivariablen Überlebenszeitmodelle wurden in Kooperation mit der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der UMG angepasst.

2.6 Literaturrecherche

Die eigenen Daten wurden in den Kontext der aktuellen medizinischen Literatur eingeordnet. Dazu war eine Datenbankabfrage (PubMed und Google Scholar) mit den Stichworten „*upper rectal cancer, multimodality treatment in rectal cancer, adjuvant chemotherapy in colorectal cancer*“ sowie die vertiefende Lektüre ausgewählter Publikationen erfolgt. Die in dieser Arbeit genutzte Literatur ist im Literaturverzeichnis aufgeführt worden.

3 Ergebnisse

In die GAST-05-Phase-IIb-Studie (Studien-Nr. ISRCTN35198481) wurden zwischen Oktober 2007 und Juni 2013 insgesamt 386 Patienten aufgenommen. Bei allen Patienten waren Adenokarzinome der Stadien cUICC-II/-III diagnostiziert worden, deren aboraler Tumorrand ≥ 12 cm ab ACL lag. Nach zentraler, verblindeter Randomisation sollten 194 Patienten eine TME (Arm A) und 192 Patienten eine PME (Arm B) erhalten (Tabelle 18). Aufgrund schwerer Protokollverletzungen mussten zwölf Studienteilnehmer aus den Analysen ausgeschlossen werden; zudem zogen zwei Patienten ihre Einwilligung in die Studie zurück. Insgesamt konnten 372 Patienten für die Auswertungen berücksichtigt werden.

Tabelle 18: Studienteilnehmer und auswertbare CRF-Dokumentation

Therapiearme	**TME (A)**	**PME (B)**	**Σ**
Anzahl aller Studienpatienten	**194**	**192**	**386**
Anzahl der Patienten in aktueller Analyse	**188**	**184**	**372**
Auswertbarkeit bezüglich:			
Basisdokumentation und Staging *	188	184	372
Chirurgische Therapie und postoperative Komplikationen *	188	184	372
Pathologiebefunde *	188	184	372
Postoperative adCTx	76	93	169

*: Es werden im Folgenden nur ausgewählte Basisdaten zum Staging, der chirurgischen Therapie und den Pathologiebefunden dargestellt, sofern sie für die Analysen der vorliegenden Dissertation von Relevanz waren.

3.1 Gast-05-Studienteilnehmer - Projektteil I

Von den 372 Studienteilnehmern waren 188 Patienten der TME (Arm A) und 184 Patienten der PME (Arm B) zugewiesen worden (Tabelle 19). Patienten in den Altersgruppen der 60- bis 69-Jährigen und der 70- bis 79-Jährigen waren mit 32 % und 33,9 % am häufigsten behandelt worden. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 66,7 Jahre (Median: 68 Jahre). Es waren 64,8 % Männer (n = 241) und 35,2 % Frauen (n = 131) betroffen. Patientencharakteristika, wie z. B. das Alter, der ECOG-Performance-Status und die Häufigkeitsverteilung der stratifizierten Tumorstadien, d. h. cT1/T2 cN+ (cUICC-IIIa) vs. cT3/T4 cN0 (cUICC-II) vs. cT3/T4 cN+ (cUICC-IIIb), waren zwischen den Behandlungsarmen balanciert.

Tabelle 19: Basisdaten der Studienteilnehmer der GAST-05-Studie

Patientengruppen (nach Randomisation)		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
		n	%	n	%	n	%
Patienten	Anzahl (n)	188	100,0	184	100,0	372	100,0
Alter	Mittelwert ± SD	66,6 ± 11,1		66,8 ± 10,3		66,7 ± 10,7	
	Median	68		68		68	
	Quartile	60 - 74		60 - 73		60 - 74	
	Range	30 - 93		38 - 90		30 - 93	
Altersgruppen	< 50 Jahre	15	8,0	12	6,5	27	7,3
	50 - 59 Jahre	31	16,5	32	17,4	63	16,9
	60 - 69 Jahre	55	29,3	64	34,8	119	32,0
	70 - 79 Jahre	70	37,2	56	30,4	126	33,9
	≥ 80 Jahre	17	9,0	20	10,9	37	9,9
Geschlecht	Männer	119	63,3	122	66,3	241	64,8
	Frauen	69	36,7	62	33,7	131	35,2
ECOG-Status	ECOG 0	122	64,9	120	65,2	242	65,1
	ECOG 1	54	28,7	56	30,4	110	29,6
	ECOG 2	12	6,4	7	3,8	19	5,1
Stratifikation	cT1/T2 cN+	24	12,8	25	13,6	49	13,2
	cT3/T4 cN0	69	36,7	78	42,4	147	39,5
	cT3/T4 cN+	93	49,5	79	42,9	172	46,2
	cT3/-T4 cNx *	2	1,1	2	1,1	4	1,1

*: drei Patienten mit einem im CRF dokumentierten cNx-Status sind in den nachfolgenden Analysen aufgrund der vor Ort kontrollierten Originaldaten (in der Patientenakte) als cN0 gewertet worden. Zum Zeitpunkt der Stratifikation war in einem Fall aufgrund widersprüchlicher Befunde ein cTxNx-Status dokumentiert worden; es hatte jedoch ein cUICC-Status ≥ II vorgelegen.

3.1.1 Operationen und postoperativer Status

Es waren 162 (86,2 %) Rektumresektionen mit einer TME (Arm A) und 161 (87,5 %) mit einer PME (Arm B) durchgeführt worden (Tabelle 20). Bei 13 % der Studienteilnehmer war von dem per Randomisation zugewiesenen OP-Verfahren abgewichen worden: In 25 (13,3 %) Fällen erfolgte der Wechsel von einer TME zur PME und in 23 (12,5 %) Fällen von einer PME zur TME. Insgesamt lag eine Balancierung für beide OP-Verfahren vor. In 77,2 % (n = 287) waren die Rektumresektionen transabdominell offen und in 22,8 % (n = 85) laparoskopisch (assistiert) durchgeführt worden.

Tabelle 20: OP-Vorgehen, Komplikationsrate und Sterblichkeit

Chirurgische Therapie	***intention-to-treat***						
		TME (Arm A)		**PME (Arm B)**		**Σ**	
		n	%	n	%	n	%
	Anzahl	188	100,0	184	100,0	372	100,0
Operatives Vorgehen (*as-treated*)	TME	162	86,2	23	12,5	185	49,7
	PME	25	13,3	161	87,5	186	50,0
	andere *	1	0,5	0	-	1	0,3
Komplikationen **	nein	78	41,5	100	54,3	178	47,8
	ja	110	58,5	84	45,7	194	52,2
Todesfälle ***	nein	184	97,9	184	100,0	368	98,9
	ja	4	2,1	-	-	4	1,1

Einander gegenübergestellt sind die OP-Verfahren TME vs. PME nach dem Randomisationsergebnis (*intention-to-treat*) und ihrer Durchführung (*as-treated*); *: bei einem Patienten (im Fließtext Patient E) war keine onkologische Resektion (weder TME noch PME) aufgrund des intraoperativen Nachweises einer Peritonealkarzinose erfolgt; **: Anzahl der in den CRFs dokumentierten Komplikationen ohne Unterteilung in Schweregrade; ***: Anzahl der Todesfälle (Sterblichkeit in %) innerhalb von 60 Tagen *post operationem*; detailliertere Analysen zum chirurgischen Vorgehen, zu den intra- und postoperativen Komplikationen sowie zum weiteren postoperativen Verlauf waren nicht Thema des vorliegenden Promotionsprojektes.

Postoperativ traten bei 52,2 % (n = 194) der Patienten Komplikationen der NCI-CTCAE-Grade 1 bis 4 auf (Tabelle 21). Die erfassten Komplikationen betrafen 58,5 % der Patienten im Arm A (TME) und 45,7 % der Patienten im Arm B (PME). Dabei zählten Wundheilungsstörungen an der Bauchdecke mit insgesamt 12,9 % (n = 48), Anastomoseninsuffizienzen (AI) mit 13,7 % (n = 51) und der postoperative Ileus mit 9,4 % (n = 35) zu den häufigsten Komplikationen. Diese traten unabhängig von der OP-Methode (TME vs. PME) in gleicher Anzahl und gleichem Ausmaß auf (Tabelle 21). Eine Infektion und ein postoperativer Harnverhalt wurden häufig im Freitextfeld als weitere Komplikationen genannt.

Es verstarben vier der 372 Studienteilnehmer (A bis D) innerhalb der ersten 60 Tage *post operationem*; die chirurgische Sterblichkeit lag somit bei 1,08 %. Alle vier Patienten gehörten zum Therapiearm A (TME): Patient A erlitt postoperativ nach einer Anastomoseninsuffizienz eine schwere Sepsis, ein akutes Nierenversagen, tachykarde Herzrhythmusstörungen und eine disseminierte Gerinnungsstörung. Er starb 56 Tage *post operationem*. Patient B hatte aufgrund seiner pulmonalen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)) und kardialen Vorerkrankungen auf Entscheid des Operateurs eine PME anstatt der vorgesehenen TME erhalten. Er starb 26 Tage später infolge eines akuten Lungenversagens (*acute respiratory distress syndrome* (ARDS)). Patient C verstarb sieben Tage *post operationem* infolge

einer Sepsis bei einer okkulten Anastomoseninsuffizienz. Der vierte Studienteilnehmer, Patient D, erlitt eine Aspirationspneumonie mit einem nachfolgenden ARDS und Multiorganversagen. Sein Tod trat am 32. Tag nach der Rektumresektion ein.

Tabelle 21: Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Arm A (TME)					Arm B (PME)					Σ				
	Gesamt		CTC-Grad			Gesamt		CTC-Grad			Gesamt		CTC-Grad		
	n	%	≤ 2	3	4	n	%	≤ 2	3	4	n	%	≤ 2	3	4
Σ Patienten	188	100,0				184	100,0				372	100,0			
vorgegebene Kategorien															
Nachblutung	8	4,3	-	8	-	5	2,7	-	5	-	13	3,5		13	-
WHS*, abdominell	25	13,3	18	6	1	23	12,5	19	3	1	48	12,9	37	9	2
WHS*, sakral	4	2,1	-	1	3	2	1,1	1	1	-	6	1,3	1	2	3
Ileus	18	9,6	10	7	1	17	9,2	12	4	1	35	9,4	22	11	2
Fistel zur Harnblase	-	-	-	-	-	1	0,5	1	-	-	1	0,3	1	-	-
Dünndarmfistel	2	1,1	2	-	-	1	0,5	-	1	-	3	0,8	2	1	-
rektovaginale Fistel	2	1,1	1	1	-	1	0,5	1			3	0,8	2	1	-
AI**	27	14,4	8	16	3	24	13,0	5	15	4	51	13,7	13	31	7
nicht vorgegebene Kategorien***															
Infektion	23	12,2	19	4	-	8	4,3	1	6	1	31	8,3	20	10	1
Harnverhalt	17	9,0	16	1	-	6	3,3	1	4	1	33	8,9	17	5	1

Auftreten postoperativer Komplikationen innerhalb der ersten sechs Wochen *post operationem* mit Angabe des jeweiligen Schweregrades (nach NCI-CTCAE, Vs. 3.0); Mehrfachnennungen pro Patient sind möglich; *: WHS: Wundheilungsstörung; **: AI: Anastomoseninsuffizienz; ***: im Freitextfeld vermerkte Komplikationen ohne vorgegebene Kategorien; insgesamt 128 zusätzliche Komplikationen bei 93 Patienten, davon sind in der Tabelle nur klinisch relevante Komplikationen (wie z. B. Infektion, Harnverhalt) aufgeführt worden. Die vier Todesfälle (CTCAE-Grad 5; Tabelle 20) werden im Fließtext beschrieben.

3.1.2 Postoperatives Staging durch den Pathologen

Die postoperative Begutachtung der Rekumresektate ergab bei 81,7 % (n = 304) der Karzinome eine G2- und bei 17,8 % (n = 66) eine G3-Differenzierung (Tabelle 22). Eine G1-Differenzierung war bei zwei (0,5 %) Studienteilnehmern beschrieben worden. Die Beurteilung der Präparate ergab bei 87,7 % (n = 321) eine gute bis optimale Qualität (Tabelle 22). Bei 358 (96,8 %) Patienten bestätigte der Pathologe am Rektumresektat einen R0-Residualstatus. Eine CRM-Positivität mit einem karzinomzellfreien Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm bzw. ≤ 2 mm lag in 9,9 % bzw. 12,6 % aller Fälle vor.

Tabelle 22: Postoperative (histo-)pathologische Resektatbeurteilung

Postoperative Befunde		TME (Arm A)		PME (Arm B)		Σ	
		n	%	n	%	n	%
Σ	n	**188**	100,0	**184**	100,0	**372**	100,0
Grading	G1	-	-	2	1,1	2	0,5
	G2	153	81,4	151	82,1	304	81,7
	G3	35	18,6	31	16,8	66	17,8
Qualität der TME/PME (M.E.R.C.U.R.Y.)*	gut/ optimal	168	89,4	153	83,2	321	86,3
	moderat	17	9,0	25	13,6	42	11,3
	schlecht	2	1,0	1	0,5	3	0,8
	k. A.**	1	0,5	5	2,7	6	1,6
R-Status	R0	182	96,9	178	96,9	360	96,8
	R1	4	2,1	3	1,6	7	1,9
	R2a	-	-	2	1,0	2	0,5
	R2b	1	0,5	1	0,5	2	0,5
	k. A.**	1	0,5	-	-	1	0,3
CRM	≤ 1 mm	18	9,6	19	10,3	37	9,9
	> 1 und ≤ 2 mm	28	14,9	20	10,9	48	12,9
	> 2 mm	141	75,0	145	78,8	287	77,2
	k. A.**	1	0,5	-	-	1	0,3

Dargestellt sind die Ergebnisse des postoperativen Grading, die Resektatqualität, der Residualstatus (R-Status) und der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM); *: Beurteilung der Resektatqualität durch den Pathologen nach M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekt, siehe Anhang 6.2) (Quirke P et al. 2009, Wittekind et al. 2009); **: keine Angabe: bei einem Patienten (Patient E) war keine onkologische OP erfolgt; R2a: makroskopisch sichtbarer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt; R2b: makroskopischer Residualtumor, auch mikroskopisch bestätigt.

Nach der Rektumresektion mit anschließender Präparatbeurteilung erfolgte bei 368 Studienteilnehmern die Festlegung der Karzinomstadien. Es wurden die Stadien pUICC-I bis -III in 21,7 % (n = 80), in 40,2 % (n = 148) und in 35,9 % (n = 132) diagnostiziert. Bei 2,2 % (n = 8) der Studienteilnehmer lag ein Stadium pUICC-IV vor (Tabelle 23).

Tabelle 23: Postoperativer TNM-/UICC-Status

TNM-Status		Arm A (TME)		Arm B (PME)		Σ	
		n	%	n	%	n	%
Σ	n	188	100,0	184	100,0	372	100,0
T-Status	pTis	-	-	1	0,5	1	0,3
	pT1	9	4,8	8	4,4	17	4,6
	pT2	50	26,6	31	16,8	81	21,8
	pT3	113	60,1	123	66,9	236	63,4
	pT4	15	8,0	20	10,9	35	9,4
	k. A.*	1	0,5	1	0,5	2	0,5
N-Status	pN0	108	57,4	120	65,2	228	61,3
	pN1	40	21,3	36	19,6	76	20,4
	pN2	39	20,7	27	14,7	66	17,8
	k. A.*	1	0,5	1	0,5	2	0,5
M-Status	pM0	179	95,2	176	95,7	355	95,4
	pM1	4	2,1	3	1,6	7	1,9
	k. A.*	5	2,7	5	2,7	10	2,7
UICC-Status**							
Σ	n	187	100,0	181	100,0	368	100,0
pUICC-Stadium	pUICC-I	48	25,7	32	17,7	80	21,7
	pUICC-II	62	33,2	86	47,5	148	40,2
	pUICC-IIa	61	32,6	78	43,1	139	37,8
	pUICC-IIb	1	0,5	8	4,4	9	2,4
	pUICC-IIc	-	-	-	-	-	-
	pUICC-III	72	38,6	60	33,2	132	35,9
	pUICC-IIIa	8	4,3	7	3,9	15	4,1
	pUICC-IIIb	36	19,3	32	17,7	68	18,5
	pUICC-IIIc	28	15	21	11,6	49	13,3
	pUICC-IV	5	2,7	3	1,7	8	2,2

Angegeben sind der Tumor-, Nodal- und Metastasen-Status (n = 372) sowie die daraus resultierenden pUICC-Stadien (n = 368); k. A.: keine Angabe; *: u. a. Patient E ohne onkologische Rektumresektion und Patient F mit der Angabe einer PME durch den Operateur und der Aussage des Pathologen „OP-Präparat entspricht weder PME noch TME“ in der CRF-Dokumentation; **: bei vier Patienten sind keine pUICC-Stadien angegeben worden.

3.2 Adjuvante Chemotherapie

Auf der Grundlage der Resektatbeurteilung und Klassifikation durch den Pathologen bestand nach den Vorgaben des GAST-05-Studienprotokolls für 280 der 368 Patienten (Tabelle 24) formal die Indikation zur adCTx. Dabei wiesen jeweils 148 und 132 Patienten Rektumkarzinome der Stadien pUICC-II und -III auf. Patienten mit einem erst intraoperativ entdeckten Stadium pUICC-IV sollten nach kompletter Entfernung (R0-Status) der FM einer postoperativen CTx zugeführt werden. Bei der Bewertung der Effekte der adCTx mit mFOLFOX blieben diese Fälle aufgrund ihrer

pseudo-kurativen Situation unberücksichtigt (siehe in den entsprechenden Abbildungslegenden).

Bei den 80 Patienten (21,7 %) mit einem Rektumkarzinom im Stadium pUICC-I bestand nach dem GAST-05-Studienprotokoll und gemäß der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005; 2008) keine Indikation zur adCTx. Diese Patienten gingen postoperativ in die Nachbeobachtungsphase ein. Weitere 12 Patienten (4x postoperativer Tod, 8x Stadium pUICC-IV, Tabelle 24) wurden aus den Analysen zur adCTx ausgeschlossen.

Es starteten 76 (58,5 %) der 131 Patienten aus Therapiearm A und 93 (62,4 %) der 149 Patienten aus Arm B die adCTx (Tabelle 24). In 111 Fällen (39,6 %) konnte die adCTx nicht eingeleitet werden. Als Gründe waren in 39 Fällen die Ablehnung der adCTx durch die Patienten, in 29 Fällen postoperative Komplikationen und in 14 Fällen grobe Protokollverletzungen oder eine Malignomprogression mit nachfolgend notwendiger Therapieänderung angegeben worden. In vier Fällen war die Ursache ein Kontaktabbruch zum Studienteilnehmer. Bei weiteren 24 Patienten hatten die bereits aufgetretenen, Therapie-assoziierten Nebenwirkungen zu einer Ablehnung der adCTx geführt.

Tabelle 24: Postoperative Therapie

Postoperative Therapie		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patienten		188	100,0	184	100,0	372	100,0
Todesfälle, postoperativ		4	2,1	-	-	4	1,1
keine Indikation bei pUICC-I-Status		48	25,5	32	17,4	80	21,5
keine Indikation bei pUICC-IV-Status *		5	2,7	3	1,6	8	2,1
adCTx indiziert		131	69,7	149	81,0	280	75,3
Indikation zur Chemotherapie		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ *intention to treat*		131	100,0	149	100,0	280	100,0
adCTx	keine	55	42,0	56	37,6	111**	39,6
	gestartet	76	58,0	93	62,4	169	60,4

Darstellung der Fallzahlen zur postoperativen Therapie; *: Patienten im Stadium pUICC-IV erhielten ebenfalls eine CTx, sie blieben allerdings (sofern nicht anders in den Legenden angegeben) in den weiteren Analysen unberücksichtigt; **: es wurden die vier Patienten, die postoperativ verstorben waren, hier nicht dazugezählt.

3.2.1 Anzahl der CTx-Applikationen und Dauer der adCTx

Insgesamt erhielten 140 (82,8 %) der 169 Patienten die geplante adCTx mit vier Zyklen mFOLFOX (entsprechend acht Applikationen). Bei 151 (89,4 %) Studienteilnehmern waren ≥ 3 Zyklen adCTx verabreicht worden (Tabelle 25). Die Dauer der ambulant durchgeführten adCTx betrug im Median 105 Tage und war zwischen den beiden Therapiearmen TME vs. PME ausgeglichen. Somit lag die postoperative Therapiedauer unter Berücksichtigung der adCTx für 69,2 % der Patienten bei drei bis vier Monaten. Infolge von Intervallverzögerungen dauerte für 13,9 % der Patienten die Therapie > 4 Monate.

Tabelle 25: Anzahl der CTx-Aplikationen und Dauer der adCTx

Applizierte Chemotherapie		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patienten	n	76	100,0	93	100,0	169	100,0
Anzahl der applizierten adCTx pro Patienten	4 Zyklen	66	86,8	74	79,6	140	82,8
	3 Zyklen	3	3,9	8	8,6	11	6,5
	2 Zyklen	3	3,9	4	4,3	7	4,1
	1 Zyklus	4	5,3	7	7,5	11	6,5
Dauer der adCTx (in Tagen)	MW ± SD	102,1 ± 33,5		98,7 ± 34,7		100,2 ± 34,1	
	Median	103		106		105	
	Quartile	99 - 113		99 - 110		99 - 112	
	Range	1 - 182		1 - 189		1 - 189	
Dauer der adCTx (in Monaten)	< 1 Monat	5	6,6	10	10,8	15	8,9
	1 - 2 Monate	2	2,6	-	-	2	1,2
	2 - 3 Monate	3	3,9	4	4,3	7	4,1
	3 - 4 Monate	51	67,1	66	71	117	69,2
	4 - 5 Monate	12	15,8	9	9,7	21	12,4
	5 - 6 Monate	2	2,6	3	3,2	5	3
	≥ 6 Monate	1	1,3	1	1,1	2	1,2

Darstellung der Anzahl (absolut und relativ) applizierter Zyklen der FOLFOX-CTx pro Patienten; Angabe der Dauer der adCTx in Tagen und Monaten.

3.2.2 Intervallverlängerung der adCTx

Von den insgesamt 618 verabreichten Zyklen der adCTx wurden 426 (68,9 %) ohne und 192 (31,1 %) mit einer Intervallverlängerung durchgeführt. Bei 48 Patienten (28,4 %) konnte die geplante adCTx *post operationem* komplett ohne Intervallverlängerungen stattfinden. Bei den übrigen 121 (71,6 %) der 169 Patienten erfolgten 192 Intervallverlängerungen zwischen den einzelnen CTx-Zyklen. Bei 67 Patienten

wurde das Zeitintervall der geplanten CTx-Applikation einmal verlängert, bei 40 Patienten zweimal, bei elf Patienten dreimal. Bei allein drei Patienten kam es in allen vier Zyklen zu einer Intervallverlängerung (Tabelle 26). Als Gründe für die Intervallverlängerungen wurden 207 Ereignisse angeben. Bei diesen handelte es sich zu 25,6 % um das Auftreten und die Folgen einer Myelosuppression, zu 23,7 % um organisatorische Gründe oder einen Patientenwunsch, zu 3,9 % um das Auftreten einer Diarrhoe und zu 1,0 % um das Auftreten einer Polyneuropathie (PNP). Bei den restlichen 45,9 % wurden andere Gründe angegeben, die nicht weiter spezifiziert worden sind. Dabei war das Hand-Fuß-Syndrom kein Grund für eine Intervallverlängerung.

Tabelle 26: Intervallverlängerungen zwischen den CTx-Zyklen

Intervallverlängerungen während der adCTx		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ der Zyklen	n	284	100,0	334	100,0	618	100,0
Intervallverlängerung (in den Zyklen)	keine	203	71,5	223	66,8	426	68,9
	erfolgt	81	28,5	111	33,2	192	31,1
Intervallverlängerung während der adCTx pro Patienten und pro Zyklen		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patienten	n	76	100,0	93	100,0	169	100,0
Intervallverlängerung	keine	24	31,6	24	25,8	48	28,4
	in 1 Zyklus	30	39,5	37	39,8	67	39,6
	in 2 Zyklen	15	19,7	25	26,9	40	23,7
	in 3 Zyklen	7	9,2	4	4,3	11	6,5
	in 4 Zyklen	-	-	3	3,2	3	1,8

Intervallverlängerungen zwischen den CTx-Zyklen insgesamt und pro Patienten (in Zyklen).

3.2.3 Dosisreduktion der adCTx

Von den 618 verabreichten Doppelzyklen der adCTx wurden 289 (46,8 %) ohne Dosisreduktionen gegeben. Eine Dosisreduktion erfolgte bei 107 (63,3 %) Patienten in 53,2 % (n = 329) der applizierten Zyklen. Bei 19 Patienten kam es nur in einem Zyklus zu einer Dosisreduktion, bei 13 Patienten in zwei Zyklen und bei 16 Patienten in drei Zyklen. Bei 59 Patienten (34,9 %) musste in allen vier Zyklen der adCTx die Dosis reduziert werden (Tabelle 27). Es wurden insgesamt 355 Ereignisse als Gründe für eine Dosisreduktion angegeben. Zu diesen zählten das Auftreten und die Folgen einer Myelosuppression (11,8 %), einer PNP (9,3 %), organisatorische

Gründe oder der Patientenwunsch (3,7 %), ein Hand-Fuß-Syndrom (2,8 %), eine Diarrhoe (1,7 %) oder andere, nicht näher angegebene Gründe (70,7 %).

Tabelle 27: Dosisreduktion

Dosisreduktion adCTx pro Zyklus		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ der Zyklen	n	283	100,0	335	100,0	618	100,0
Dosisreduktion (in Zyklen)	keine	133	47,0	156	46,6	289	46,8
	erfolgt	150	53,0	179	53,4	329	53,2
Dosisreduktion pro Patienten und Zyklen		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patient	n	76	100,0	93	100,0	169	100,0
Dosisreduktion	keine	31	40,8	31	33,3	62	36,7
	in 1 Zyklus	4	5,3	15	16,1	19	11,2
	in 2 Zyklen	5	6,6	8	8,6	13	7,7
	in 3 Zyklen	8	10,5	8	8,6	16	9,5
	in 4 Zyklen	28	36,8	31	33,3	59	34,9

Darstellung der CTx-Dosisreduktionen insgesamt und pro Patienten (in Zyklen).

3.2.4 Akuttoxizität unter adCTx

Unter der adCTx aufgetretene akute Nebenwirkungen (CTCAE-Grade 1 bis 4) sind für 169 Patienten (n = 76 in Arm A, n = 93 in Arm B) in Tabelle 28 aufgelistet. Unter Verzicht auf die Darstellung der Patienten mit CTCAE-Grad 0 (keine NWK in den CRFs dokumentiert) sind Mehrfachnennungen bei den Patienten möglich gewesen. Insgesamt bildet sich ein breites Spektrum der aufgetretenen Nebenwirkungen ab. Zwischen den beiden Therapiearmen A (TME) und B (PME) bestand kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit dokumentierter Toxizitäten.

Erwartungsgemäß traten die häufigsten Nebenwirkungen im blutbildenden System auf. Allein bei 63,1 % der Patienten (n = 106) wurde ein Abfall des Hb-Wertes beobachtet, wobei dieser in keinem Fall unter 8,0 g/dl (CTCAE-Grad 3) lag. Zu einem Abfall der Leukozyten kam es bei 37,5 % Patienten (n = 63); bei 19 Patienten sanken diese auf < 3,0 x10^9/l (CTCAE-Grad 2) und bei sechs Patienten auf < 2,0 x10^9/l (CTCAE-Grad 3), sodass eine Dosisreduktion bzw. ein Aufschub der CTx-Applikation erforderlich wurden. Die Anzahl der Neutrophilen sank während der adCTx bei insgesamt 19,0 % der Patienten (n = 32); bei 16 Patienten auf < 1,5 x10^9/l bis 0,5 x10^9/l (CTCAE-Grade 2 und 3) und bei zwei Patienten sogar unter < 0,5 x10^9/l

(CTCAE-Grad 4). Diese Neutropenie Grad 4 hatte einen Abbruch der CTx zur Folge. Zu einem Abfall der Thrombozyten kam es bei 48,2 % der Patienten (n = 81); bei 17 Patienten fielen sie auf 50 x10^9/l bis < 75 x10^9/l (CTCAE-Grad 2) und bei vier Patienten auf 25 x10^9/l bis < 50 x10^9/l (CTCAE-Grad 3) mit der Folge, dass die CTx-Applikation pausiert bzw. die Dosis reduziert wurde.

Gastrointestinale Nebenwirkungen der adCTx zeigten sich häufig in Form von Übelkeit (56,0 %; n = 94) und Erbrechen (15,5 %; n = 26). Diarrhoen traten bei 39,6 % (n = 66) der Patienten auf; dabei hatten 18 Patienten eine Diarrhoe CTCAE-Grad 2. Bei zwölf Patienten gingen die Diarrhoen CTCAE-Grad 3 mit einer parenteralen Flüssigkeitsgabe und Hospitalisierung einher. Auch Mucositiden bzw. Stomatitiden wurden bei 19,0 % der Patienten (n = 32) z. T. mehrfach dokumentiert. Dabei erlitten zwei Patienten eine Mucositits CTCAE-Grad 2 und drei Patienten eine Mucositis CTCAE-Grad 3 mit Ulzerationen und Blutungen an der Schleimhaut. In den Fällen mit einer Diarrhoe CTCAE-Grad 3 und/oder Mucositis CTCAE-Grad 3 wurde die CTx bis zum Abklingen der Symptome ausgesetzt.

Ein Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase wurde in 39,9 % (n = 67) und in 22,6 % (n = 38) der Patienten als lebertoxische Auswirkung der adCTx festgestellt. Bei einem Patienten stiegen die Transaminasen bis auf das > 20.0-fache des Normalbereichs an (CTCAE-Grad 4), sodass die adCTx bis zur Normalisierung des Wertes ausgesetzt werden musste.

Unabhängig vom Ausmaß der CTCAE-Grade trat als häufigste Nebenwirkung der adCTx eine sensorische Neurotoxizität auf. Diese zeigte sich bei 70,8 % der Patienten (n = 119); dabei gaben 91 Patienten eine PNP CTCAE-Grad 1 mit Parästhesien ohne Funktionseinschränkungen und 16 Patienten eine PNP mit CTCAE-Grad 2 und einer Funktionsbeeinträchtigung an. Bei zwölf Patienten trat eine PNP CTCAE-Grad 3 mit Sensibilitätsverlusten oder Parästhesien auf, die das tägliche Leben der Betroffenen stark beeinträchtigte. Die genannten neurologischen Nebenwirkungen unter der adCTx waren primär auf die Applikation von OX zurückzuführen.

Eine vielfach auftretende akute Nebenwirkung unter der FOLFOX-CTx war der Kreatininanstieg bei 36 Patienten (21,4 %). In sechs Fällen kam es sogar zu einem Anstieg des Kreatinins auf das > 2.0 -fache der Norm (CTCAE-Grad 2) und bei zwei Patienten zu einem Anstieg auf das > 3.0- bis 6.0-fache der Norm (CTCAE-Grad 3).

Eine Alopezie erlitten 10,7 % der Patienten (n = 18) unter der aCTx. Unter der Gabe von 5-FU klagten 8,3 % (n = 14) Patienten über ein „Hand-Fuß-Syndrom“ (PPE), wobei zwölf Patienten leichte (CTCAE-Grad 1) und ein Patient schmerzhafte Hautveränderungen (CTCAE-Grad 2) angaben.

Das Fatigue-Syndrom trat bei 32,1 % (n = 54) der Patienten und eine ungewollte Gewichtsabnahme bei 17,9 % der Patienten (n = 30) auf. Die unter 5-FU-Therapie gefürchteten kardialen Nebenwirkungen zeigten sich nur bei vier Patienten als milde bis mäßige Arrhythmie; kein Patient erlitt unter der adCTx eine kardiale Ischämie. Weitere Nebenwirkungen, die im CRF-Bogen abgefragt worden waren, lagen jeweils bei < 15 % der Patienten vor. Im Freitextfeld der CRFs wurde bei 114 Patienten das Auftreten weiterer Nebenwirkungen angegeben. In Tabelle 28 sind diese Angaben als zusätzliche Nebenwirkungen aufgeführt, sofern sie gehäuft auftraten oder mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert worden waren.

Tabelle 28: Akuttoxizitäten unter adCTx mit NCI-CTCAE-Grad

Akuttoxizität	**Arm A (TME)**						**Arm B (PME)**						**Σ**					
	$\sum_A$		CTCAE-Grad				$\sum_B$		CTCAE-Grad				$\sum_{A+B}$		CTCAE-Grad			
	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4
Patienten	76	100,0					92**	100,0					168*	100,0				
Hämatologie																		
Hämoglobin	53	69,7	40	13	-	-	53	57,6	45	8	-	-	106	63,1	85	21	-	-
Leukozyten	31	40,8	19	8	4	-	32	34,8	19	11	2	-	63	37,5	38	19	6	-
Neutrophile	17	22,4	8	4	4	1	15	16,3	6	4	4	1	32	19,0	14	8	8	2
Thrombozyten	29	38,2	20	7	2	-	52	56,5	40	10	2	-	81	48,2	60	17	4	-
Hämorrhagie	5	6,6	4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	5	3,0	4	-	1	-
Gastrointestinal/ Leber																		
Übelkeit	44	57,9	29	12	3	-	50	54,3	39	11	-	-	94	56,0	68	23	3	-
Erbrechen	16	21,1	6	8	2	-	10	10,9	8	2	-	-	26	15,5	14	10	2	-
Diarrhoe	30	39,5	16	11	3	-	36	39,1	20	7	9	-	66	39,3	36	18	12	-
Mucositis	15	19,7	14	1	-	-	17	18,5	14	2	1	-	32	19,0	28	3	1	-
Obstipation	8	10,5	8	-	-	-	9	9,8	7	2	-	-	17	10,1	15	2	-	-
Proktitis	2	2,6	1	1	-	-	1	1,1	-	1	-	-	3	1,8	1	2	-	-
Bilirubin	5	6,6	3	2	-	-	3	3,3	3	-	-	-	8	4,8	6	2	-	-
Transaminasen	32	42,1	24	6	1	1	35	38,0	34	1	-	-	67	39,9	58	7	1	1
Alkal. Phosph.	18	23,7	16	1	1	-	20	21,7	20	-	-	-	38	22,6	36	1	1	-
Neurotoxizität																		
Sensorium	53	69,7	38	8	7	-	66	71,7	53	8	5	-	119	70,8	91	16	12	-
Motorik	6	7,9	4	-	2	-	9	9,8	7	2	-	-	15	8,9	11	2	2	-
Niere/ Harntrakt																		
Harndrang	6	7,9	4	2	-	-	3	3,3	2	-	1	-	9	5,4	6	2	1	-
Kreatinin	19	25,0	12	5	2	-	17	18,5	16	1	-	-	36	21,4	28	6	2	-
Cystitis	5	6,6	3	2	-	-	2	2,2	-	2	-	-	7	4,2	3	4	-	-

(Fortsetzung Tabelle 28)

Akuttoxizität	**Arm A (TME)**						**Arm B (PME)**						**Σ**					
	$\sum_A$		CTCAE-Grad				$\sum_B$		CTCAE-Grad				$\sum_{A+B}$		CTCAE-Grad			
	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4
Patienten	76	100,0					92*	100,0					168*	100,0				
Sonstige																		
Dyspnoe	7	9,2	6	1	-	-	7	7,6	6	1	-	-	14	8,3	12	2	-	-
Fieber	10	13,2	8	2	-	-	6	6,5	5	1	-	-	16	9,5	13	3	-	-
Alopezie	7	9,2	7	-	-	-	11	12,0	10	1	-	-	18	10,7	17	1	-	-
Hand-Fuß-Syndr.	7	9,2	6	1	-	-	7	7,6	7	-	-	-	14	8,3	13	1	-	-
allerg. Reaktion	6	7,9	4	1	1	-	5	5,4	2	2	1	-	11	6,5	6	3	2	-
Infektion	14	18,4	1	7	6	-	9	9,8	-	4	5	-	23	13,7	1	11	11	-
Haut	8	10,5	6	2	-	-	6	6,5	5	1	-	-	14	8,3	11	3	-	-
Fatigue	25	32,9	17	6	2	-	29	31,5	25	4	-	-	54	32,1	42	10	2	-
Gewichtsverlust	12	15,8	8	4	-	-	18	19,6	12	6	-	-	30	17,9	20	10	-	-
Schmerz	10	13,2	8	2	-	-	15	16,3	7	6	1	1	25	14,9	15	8	1	1
Arrhythmie	2	2,6	1	1	-	-	2	2,2	2	-	-	-	4	2,4	3	1	-	-
kardiale Ischämie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zusätzliche Akuttoxizitäten (nicht vorgegebene Kategorien)**																		
∑ zusätzliche**	43	56,6	21	15	5	2	71	77,2	7	46	16	2	114	67,9	28	61	21	4
ALT / GGT	-	-	-	-	-	-	2	2,2	-	-	2	-	2	1,2	-	-	2	-
sonstige Blutwerte	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	-	-	1	1	0,6	-	-	-	1
kardial	1	1,3	1	-	-	-	1	1,1	-	-	-	1	2	1,2	1	-	-	1
renal	2	2,6	1	-	1	-	1	1,1	-	-	1	-	3	1,8	1	-	2	-
Hämatom	2	2,6	1	-	-	1	1	1,1	-	1	-	-	3	1,8	1	1	-	1
neurologisch	5	6,6	5	-	-	-	10	10,9	2	5	3	-	15	8,9	7	5	3	-
Thrombembolie	5	6,6	-	3	2	-	2	2,2	1	-	1	-	7	4,2	1	3	3	-
Schmerzen	7	9,2	5	1	1	-	3	3,3	-	2	1	-	10	6,0	5	3	2	-
FUO	3	3,9	2	1	-	-	4	4,4	-	2	1	1	7	4,2	2	3	1	1

Absolute und prozentuale Anzahl an Patienten bei denen adCTx-assoziierte Toxizitäten aufgetreten waren. Es war unter adCTx jedes Ereignis mit dem höchsten CTCAE-Grad dokumentiert worden; eine Mehrfachnennung der Toxizitäten pro Patient war in den verschiedenen Zyklen möglich gewesen; FUO: *fever of unknown origin;* *: bei einem Patienten wurden die Akuttoxizitäten nicht erfasst; **: zusätzliche, im CRF-Freitextfeld eingetragene Toxizitäten: von diesen Toxizitäten sind in der Tabelle nur jene als relevant eingeschätzt worden, die entweder bei > 5 Patienten aufgetreten waren oder als CTCAE-Grad ≥ 3 vorgelegen hatten. Im Anhang sind in Tabelle A5 alle zusätzlich im CRF-Freitextfeld erhobenen Toxizitätsereignisse/-grade aufgelistet; gelb markiert: Dosisreduktion auf 75 % laut GAST-05-Studienprotokoll; orange markiert: Therapiepause notwendig nach Studienprotokoll; rot markiert: Therapieabbruch notwendig; der CTCAE-Grad 0 (keine NWK aufgetreten) und der CTCAE-Grad 5 (Tod) werden in dieser Tabelle nicht angegeben; unter der adCTx war kein Chemotherapie-assoziierter Todesfall eingetreten.

3.2.5 Spättoxizität nach multimodaler Therapie

Nach Abschluss der Therapie traten die Patienten in die geplante Nachsorgephase ein. Die mediane Nachbeobachtungszeit zwischen der Operation bis zum letzten *follow-up* lag bei fünf Jahren (59 Monate; MW ± SD: 53,6 ± 2,8 Monate; Quartile: 37 - 65 Monate; Min. - Max.: 0 - 109 Monate). Bei 38,2 % der Studienteilnehmer ging die Nachsorge über fünf Jahre hinaus.

Insgesamt wurden für 331 Patienten Angaben zur Spättoxizität gemacht. Diese Angaben bezogen sich auf die gesamte Therapie, d. h. auf die Rektumresektion, die postoperative Rekonvaleszenzphase und auf die applizierte adCTx (Tabelle 29).

Während der Nachsorgephase wurde von 138 Patienten (41,7 %) das Auftreten einer rezidivierenden oder persistierenden Diarrhoe angegeben. 20 Patienten waren von einer Diarrhoe CTCAE-Grad 3 betroffen, d. h. die Patienten hatten ≥ 7 Stuhlgänge pro Tag, passagere Inkontinenzsymptome und/oder den Bedarf einer parenteralen Flüssigkeitssubstitution ≥ 24 h (zumeist verbunden mit einem Hospitalisationsereignis), eine starke Zunahme an Stomaausfluss sowie symptombedingte Beeinträchtigungen der täglichen Aktivität. Eine Stuhlinkontinenz war bei 24,2 % (n = 80) der Patienten aufgetreten, wobei vier Patienten eine Stuhlinkontinenz CTCAE-Grad 3 mit Beeinträchtigung der täglichen Aktivität angaben. In einem Fall mit einer Stuhlinkontinenz CTCAE-Grad 4 war eine permanente Darmableitung, d. h. das Anlegen eines dauerhaften Kolostomas, indiziert.

Von 20 Patienten, bei denen in der Nachsorgephase eine Ileussymptomatik aufgetreten war, litten neun Patienten unter erheblichen gastrointestinalen Funktionseinschränkungen (CTCAE-Grad 3). In einem Fall trat sogar eine lebensbedrohliche Akutsituation (CTCAE-Grad 4) mit nachfolgender Notfall-OP ein. Letztlich war in allen zehn Fällen mit einer ≥ CTCAE-Grad 3 Ileussymptomatik eine chirurgische Intervention notwendig gewesen und auch durchgeführt worden.

Neben dokumentierten Spättoxizitäten nach standardisierter CRF-Abfrage waren weitere 50 Eintragungen zur Spättoxizität in den Freitextfeldern der CRFs zum jeweiligen Nachsorgezeitpunkt vorgenommen worden (siehe Anhang 6.2.5). Diese zusätzlichen Erhebungen zur Spättoxizität lagen bei 182 Patienten vor. Dabei wurden von 30 Patienten insbesondere erektile Dysfunktionen mit den CTCAE-Graden 1 bis 3 angegeben. Diese erektilen Funktionsstörungen waren bei 19 Patienten aus dem Therapiearm A (TME) und bei 11 Patienten aus dem Arm B (PME) aufgetreten.

Zudem waren weitere, nicht spezifizierte kardiale Probleme bei sieben Patienten und gastrointestinale Beschwerden bei 14 Patienten beschrieben worden.

Betrachtet man allein die adCTx-assoziierten Nebenwirkungen, so zeigte sich, dass eine bei 101 Patienten (30,5 % des Gesamtkollektivs) dokumentierte Neurotoxizität mit Abstand die häufigste Spätauswirkung der MMT darstellte. Nebenwirkungen an der Haut traten in 29 Fällen (8,8 % des Gesamtkollektivs) auf. Bezieht man diese Angaben nach *as-treated*-Kriterien nur auf jene Patienten, die auch tatsächlich eine adCTx erhalten hatten (n = 169), so betrug die relative Häufigkeit der Neurotoxizität 60,1 % und der Dermatotoxizität 17,4 %. Dabei wiesen 68 Studienteilnehmer Neurotoxizitäten mit CTCAE-Grad 1, 23 Patienten mit CTCAE-Grad 2 und zehn Patienten mit CTCAE-Grad 3 auf.

Tabelle 29: Spättoxizität nach der multimodalen Therapie

Spättoxizität	**Arm A (TME)**							**Arm B (PME)**							**Σ**						
	$\sum_A$		CTCAE-Grad					$\sum_B$		CTCAE-Grad					$\sum_{A+B}$		CTCAE-Grad				
	n	%	1	2	3	4	k.A.	n	%	1	2	3	4	k.A.	n	%	1	2	3	4	k.A.
Patienten (n)	166	100,0						165	100,0						331	100,0					
Vorgegebene Kategorien																					
AS	17	10,2	9	6	2	-	-	10	6,0	3	3	4	-	-	27	8,2	12	9	6	-	-
Ileus	10	6,0	1	3	3	3	-	10	6,0	-	3	6	1	-	20	6,0	1	6	9	4	-
Haut*	17	10,2	11	5	-	1	-	12	7,3	7	5	-	-	-	29	8,8	18	10	-	1	-
Stuhlinkontinenz	53	31,9	31	17	4	1	-	27	16,4	21	6	-	-	-	80	24,2	52	23	4	1	-
Neurotoxizität*	42	25,3	31	6	5	-	-	59	35,8	37	17	5	-	-	101	30,5	68	23	10	-	-
Diarrhoe	75	45,1	39	24	12	-	-	63	38,2	44	11	8	-	-	138	41,7	83	35	20	-	-
Cystitis	9	5,4	7	2	-	-	-	7	4,2	5	2	-	-	-	16	4,8	12	4	-	-	-
Zusätzliche Spättoxizitäten (nicht vorgegebene Kategorien)**																					
∑ zusätzliche**	90	54,2	30	32	11	3	14	92	55,8	42	30	8	1	11	182	55,0	72	62	19	4	25
erektile Dysfunktion	19	11,4	7	8	3	-	1	11	6,6	6	4	-	-	1	30	9,1	13	14	7	-	2
kardiale NWK	3	1,8	-	2	-	1	-	4	2,4	1	1	2	-	-	7	2,1	1	3	2	1	1
gastrointestinal	7	4,2	1	4			2	7	4,2	3	3	1	-	-	14	4,2	4	7	1		2

Absolute und prozentuale Anzahl an Patienten mit dokumentierter Spättoxizität; es wurde jedes Ereignis mit dem höchsten CTCAE-Grad aufgeführt; Mehrfachnennungen pro Patient waren möglich; für 331 Patienten waren Angaben zur Spättoxizität während der Nachsorgephase gemacht worden; diese beziehen sich auf das Gesamtkollektiv; AS: Anastomosenstenose; k. A.: keine Angabe; *: Nebenwirkungen an der Haut und Neurotoxizität: Diese Toxizitäten sind primär auf die adCTx mit FOLFOX zurückzuführen, sodass hier die relative Häufigkeit anhand der Patienten berechnet wurde, die aufgrund ihres postoperativ gesicherten pUICC-Stadiums tatsächlich eine adCTx erhalten hatten, siehe Text; **: zusätzliche, im CRF-Freitextfeld eingetragene Spättoxizitäten; davon sind von den im Freitext dokumentierten Toxizitätsereignissen nur jene in der Tabelle aufgeführt worden, die entweder bei > 5 Patienten aufgetreten waren oder bei denen ein CTCAE-Schweregrad ≥ 3 vorgelegen hatte (siehe Anhang 6.2.5: Darstellung aller zusätzlichen Toxizitätsereignisse); der CTCAE-Grad 0 (keine NWK aufgetreten) und der CTCAE-Grad 5 (Tod) werden in der Tabelle nicht angegeben; unter der adCTx war kein Chemotherapie-assoziierter Todesfall eingetreten.

3.3 Nachbeobachtung - Rezidive - Überleben

Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei fünf Jahren und ging bei 38,2 % (n = 131) der Studienteilnehmer über fünf Jahre hinaus (Tabelle 30).

Während der Nachbeobachtung waren bei 61 Patienten 96 Rezidive diagnostiziert worden (Tabelle 31). In 16 Fällen waren > 2 Rezidive aufgetreten. Die in Tabelle 31 angegebenen Rezidive betrafen z. T. mehrere Lokalisationen. Das heißt bei 16,6 % (von 368) der Patienten waren LR und/oder FM nachgewiesen worden.

Tabelle 30: Dauer der Langzeitnachbobachtung *post operationem*

Langzeitnachbeobachtung		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n		**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patienten*	n	172	100,0	171	100,0	343	100,0
Dauer *post operationem* (in Monaten)	MW ± SD	53 ± 22,4		54,1 ± 23,3		53,6 ± 22,8	
	Median	59		60		59	
	Quartile	36,8 - 64,2		37 - 65		37 - 65	
	Range	1 - 107		0 - 109		0 - 109	
Dauer *post operationem*	≤ 24 Monate	22	12,8	26	15,2	48	14,0
	25 - 36 Monate	21	12,2	16	9,4	37	10,8
	37 - 48 Monate	16	9,3	13	7,6	29	8,5
	49 - 60 Monate	49	28,5	49	28,7	98	28,6
	61 - 72 Monate	42	24,4	38	22,2	80	23,3
	73 - 84 Monate	9	5,2	13	7,6	22	6,4
	> 84 Monate	13	7,6	16	9,4	29	8,5

* Die Angaben erfolgten auf der Basis von 343 vorliegenden CRF-Dokumentationsbögen.

Tabelle 31: Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen

Rezidive*		**A (TME)**		**B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Rezidive	Ereignisse (n)	51	100,0	45	100,0	96	100,0
Lokalisation des Rezidivs	lokoregionär	8	15,7	8	17,8	16	16,7
	Leber	16	31,4	16	35,5	32	33,3
	Lunge	13	25,5	11	24,5	24	25,0
	sonstige	14	27,4	10	22,2	24	25,0

* Die Angaben der Lokalrezidive (LR) und Fernmetastasen (FM) während der Nachsorge; CRF-Dokumentation von 357 Patienten vorliegend; Darstellung als Ereignisse.

3.3.1 Progressionsfreies Überleben nach Randomisationsergebnis

Im bisherigen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren (im Median) traten 104 Ereignisse bei 372 GAST-05-Studienteilnehmern auf. Die Raten zum 3- und 5-Jahre

progressionsfreien Überleben (PFS) betrugen 76 % bzw. 70 %. Zwischen den Therapiearmen TME vs. PME bestand kein signifikanter Unterschied (p = 0,098). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,7 (95%CI: 0,49 - 1,06); d. h. das Risiko eines Ereignisses im Arm B (PME) war geringer als im Kontrollarm A (TME). Aufgrund der geringen Ereigniszahl bei < 50 % der Patienten konnte kein medianes PFS berechnet werden. Für die Patienten im Therapiearm A (TME) betrug die Wahrscheinlichkeit eines 3- und 5-Jahre PFS 76 % bzw. 67 % vs. 77 % bzw. 73 % für Patienten aus dem Arm B (PME) (Abbildung 10, Tabelle 32).

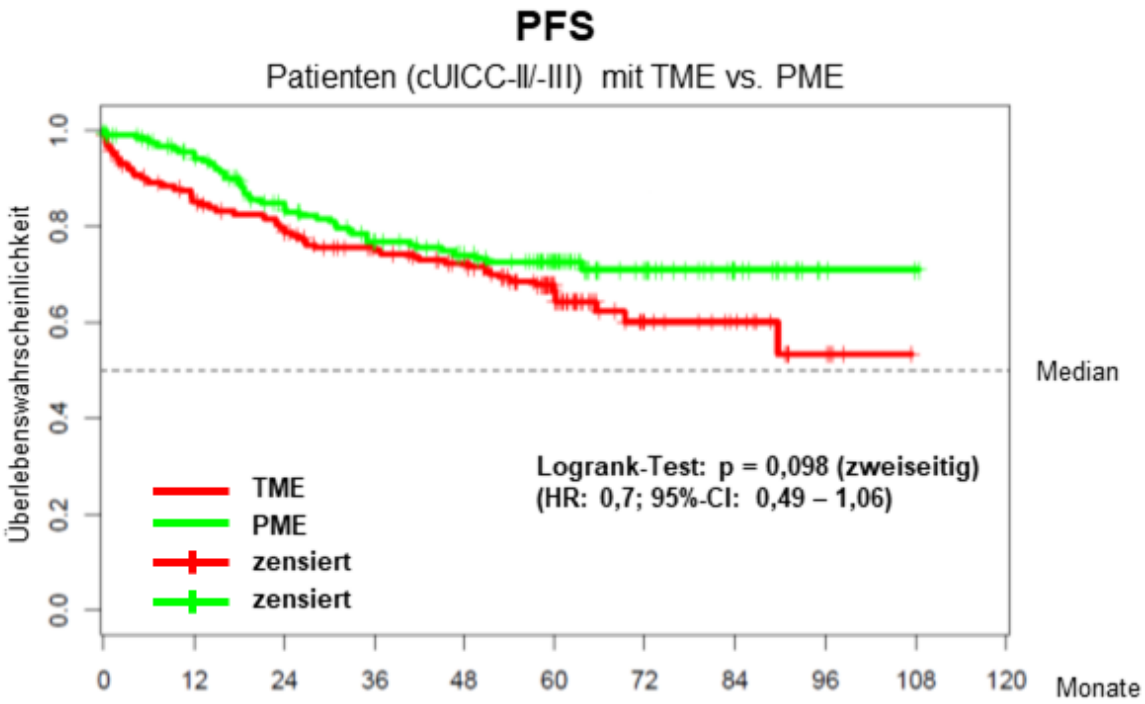
Tabelle 32: PFS nach TME vs. PME (*intention-to-treat)*

PFS	A (TME)	B (PME)	Σ	Logrank*** und HR
Patienten (n)	188	184	372	p = 0,098 (HR: 0,7; 95%CI: 0,49 - 1,06)
Ereignisse	60	44	104	
3-Jahre PFS	76 %	77 %	76 %	
95%CI	69 % - 82 %	71 % - 84 %	72 % - 81 %	
5-Jahre PFS	67 %	73 %	70 %	
95%CI	60 % - 74 %	66 % - 80 %	65 % - 75 %	

Dargestellt ist das progressionsfreie 3- bzw. 5-Jahre Überleben der GAST-05-Patienten nach Randomisation der cUICC-II/-III Karzinome des oberen Rektums in den Arm A (TME) oder Arm B (PME); Ereignisse: LR, FM, Todesfälle jeglicher Ursache, Zweitkarzinome, R2-Situation nach der Rektumresektion; Analyse nach *intention-to-treat*-Kriterien; SD: Standardabweichung; 95%CI: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für TME vs. PME: Logrank-Test***, Cox-Proportional-Hazards-Regressionstest (HR: Hazard Ratio und Kaplan-Meier-Schätzer).

Die K-M-Überlebenzeitkurven in Abbildung 10 veranschaulichen, dass der experimentelle Behandlungsarm (PME) nicht unterlegen war vs. der Kontrolle (TME). Unberücksichtigt blieb bei dieser Darstellung der mögliche Einfluss einer adCTx und des jeweiligen pUICC-Status, d. h. bei dieser Darstellung sind auch Patienten mit den Stadien pUICC-I und -IV gemäß den Randomisationsvorgaben berücksichtigt worden.

Unter der Annahme, dass das OP-Ausmaß des Therapiearmes A (TME) gegenüber Arm B (PME) bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel keinen signifikanten Unterschied im PFS ausmacht, wird in den nachfolgenden Überlebenszeitanalysen der Fokus auf die prognostischen Auswirkungen der adCTx gelegt. Es wird bei den zu untersuchenden Parametern und Patientenkohorten nicht mehr zwischen den Therapiearmen TME vs. PME unterschieden.



Patients at risk	PFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
∑	372	307	266	227	203	127	51	31	104
TME	188	149	137	115	103	58	21	15	60
PME	184	158	129	112	100	69	30	16	44

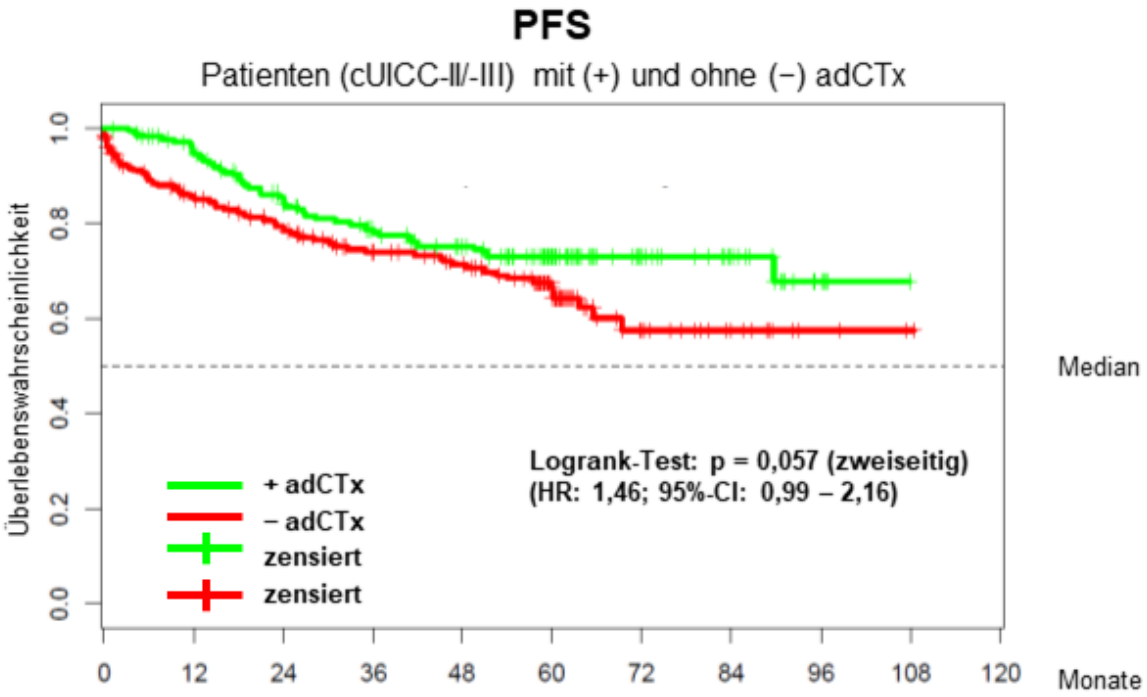
Abbildung 10: PFS in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen (TME vs. PME)

PFS (*progression-free survival*) der 372 GAST-05-Studienteilnehmer mit cUICC-II/-III-Karzinomen nach zentraler Randomisation in die Therapiearme TME vs. PME; X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war. Die Analysen erfolgten nach *intention-to-treat*-Kriterien.

3.3.2 PFS nach Applikation einer adCTx

Das PFS aller Studienteilnehmer mit cUICC-II/-III-Karzinomen ist nachfolgend in Abhängigkeit zur Applikation bzw. Nicht-Applikation der adCTx dargestellt (Abbildung 11). Erneut konnte das mediane PFS nicht bestimmt werden, da in der bisherigen Verlaufsbeobachtung < 50 % Ereignisse in beiden Patientengruppen eingetreten waren. Die K-M-Überlebenskurve zum PFS der Patienten mit erhaltener adCTx verlief während der gesamten Nachbeobachtung oberhalb der K-M-Kurve jener Patienten ohne adCTx. Es bestand zwar kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen beiden Patientengruppen (+/- adCTx; HR: 1,46; 95%CI: 0,99 - 2,16; p = 0,057), jedoch zeigte sich eine starke Tendenz zu einer höheren PFS-

Wahrscheinlichkeit für jene Studienteilnehmer, die eine adCTx mit mFOLFOX erhalten hatten.



Patients at risk	PFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
∑	372	307	266	227	203	127	51	31	104
adCTx	169	153	130	112	99	66	32	20	42
keine adCTx	203	154	136	115	104	61	19	11	62

Abbildung 11: PFS in Abhängigkeit der adCTx-Applikation

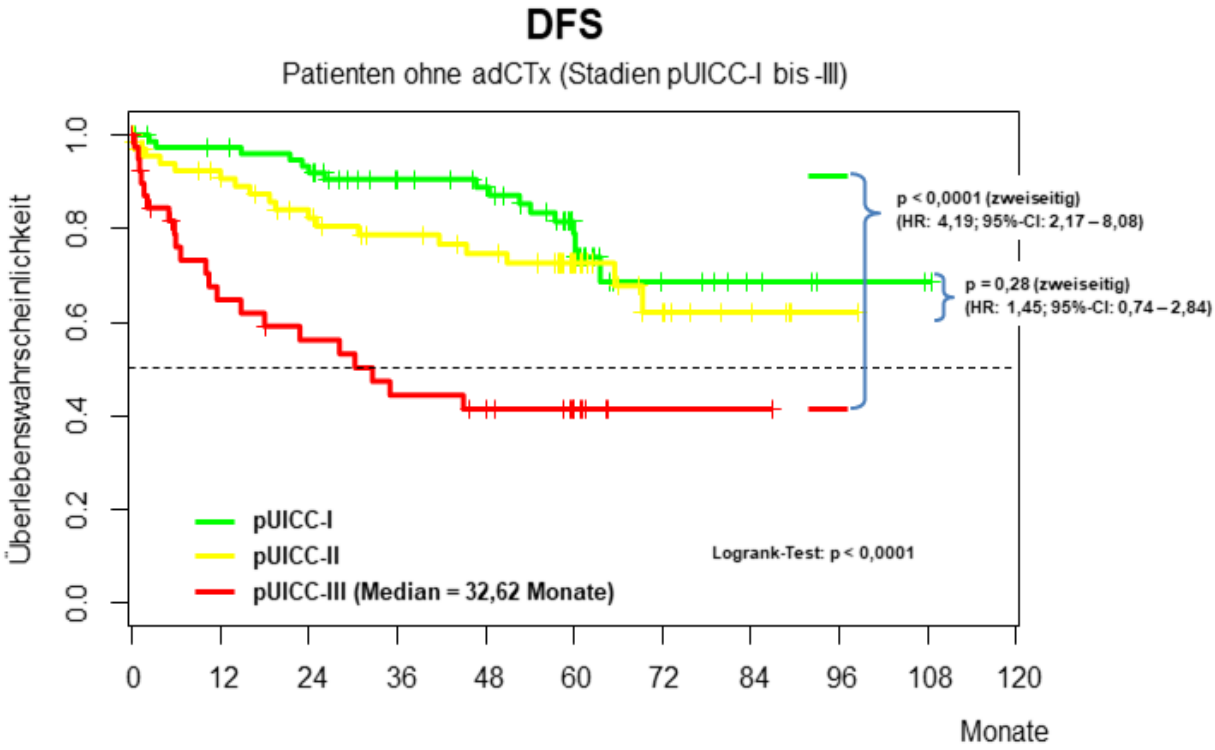
PFS (*progression-free survival*) bei 372 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen des oberen Rektums in Abhängigkeit von der Applikation der adCTx nach dem mFOLFOX-6-Regime *(as treated)*; X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk:* Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Etwa 69 Monate *post operationem* sank die Wahrscheinlichkeit eines PFS für Patienten ohne adCTx (rote KM-Kurve in Abbildung 11) auf < 60 % (vs. 75 % für Patienten mit adCTx). Interessanterweise waren in dieser Patientengruppe (ohne adCTx) auch 80 Studienteilnehmer mit einem prognostisch als besonders günstig einzuschätzenden Stadium pUICC-I enthalten.

3.3.3 DFS in Abhängigkeit zu den pUICC-Stadien und zur adCTx

195 GAST-05-Studienteilnehmer hatten keine adCTx *post operationem* erhalten (davon 80 aufgrund eines Stadiums pUICC-I). Bei 115 Patienten (inklusive der vier

postoperativ verstorbenen Patienten) hatte aufgrund der Stadien pUICC-II (n = 73) und -III (n = 42) formal nach dem GAST-05-Studienprotokoll die Indikation zur adCTx bestanden (Abbildung 12).



Patients at risk	DFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
∑	195	153	135	114	103	60	19	11	55
pUICC-I	80	73	69	58	53	31	9	5	16
pUICC-II	73	57	47	41	37	23	9	5	18
pUICC-III	42	23	19	15	13	6	1	1	21

Abbildung 12: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien ohne adCTx

DFS (*disease-free survival*) bei 195 Patienten mit Karzinomen des oberen Rektums, die im Staging als cUICC-II/-III-Karzinome diagnostiziert worden waren. Aufgeführt sind neben den Patienten mit dem Stadium pUICC-I (n = 80) auch jene Studienteilnehmer mit den Stadien pUICC-II und -III, die eine adCTx nach dem mFOLFOX6-Regime hätten erhalten sollen; für die Gesamtabbildung der K-M-Kurven ergab der Logrank-Test: p < 0,0001; im Vergleich der Fälle mit den Stadien pUICC-I vs. -II war der K-M-Kurvenverlauf ähnlich mit p = 0,28 (HR: 1,45; 95%CI: 0,74 - 2,84); im Vergleich der Patienten mit den Stadien pUICC-I vs. pUICC-III ergab sich im K-M-Kurvenverlauf ein signifikanter Unterschied mit p < 0,0001 (HR: 4,19; 95%CI: 2,17 - 8,08); X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk:* Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

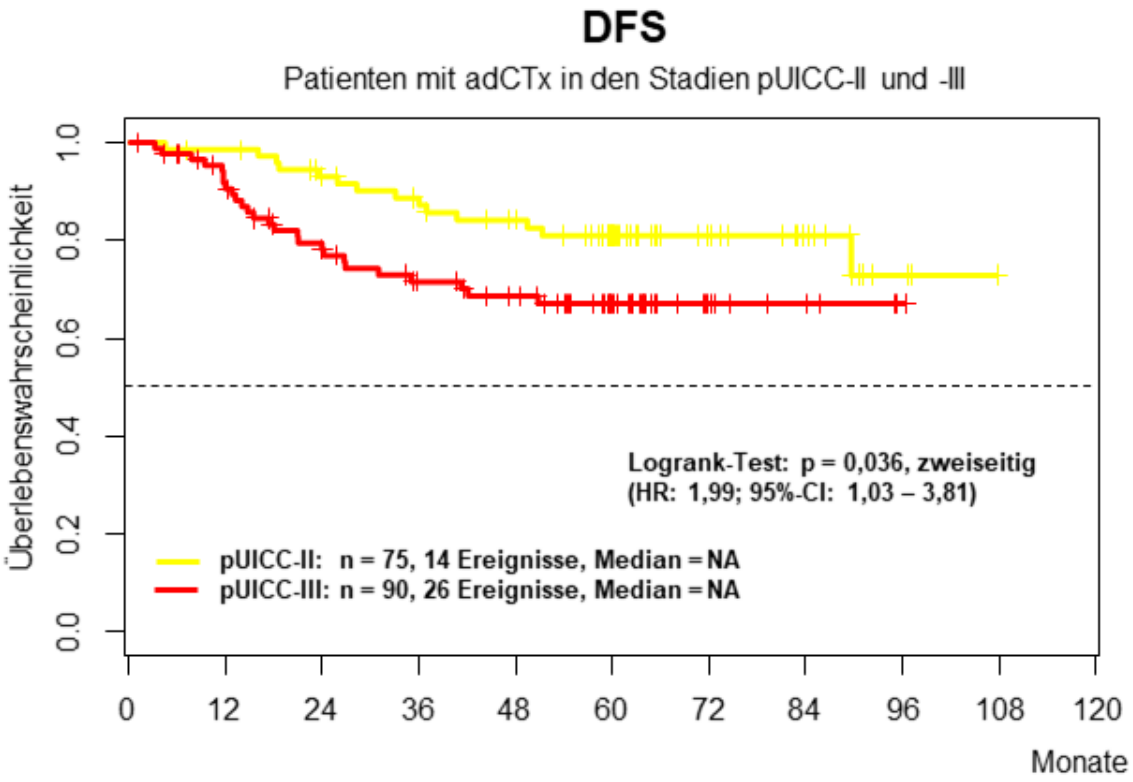
Aus dem Vergleich dieser drei Tumorstadien-abhängigen K-M-Überlebenszeitkurven wird deutlich, dass Patienten mit Karzinomen im Stadium pUICC-III mit 32,6 Monaten (Median) ein deutlich geringeres DFS gegenüber den pUICC-Stadien < III aufwiesen (Abbildung 12). Weder für die Patienten mit dem klinisch *per se* als günstig einzuschätzenden Stadium pUICC-I noch für die Patienten mit einem pUICC-II-Status, für die eine adCTx indiziert gewesen wäre, konnte aufgrund der geringen Ereigniszahl das mediane DFS bestimmt werden. Interessanterweise näherten sich die Überlebenskurven der beiden Subkohorten pUICC-I und -II nach 5 Jahren *post operationem* einander an. Es kann vermutet werden, dass zu diesem Zeitpunkt andere Faktoren als die karzinomspezifischen Ereignisse für die Annäherung der Überlebenskurven verantwortlich gewesen waren. Diese Beobachtung gab Anlass für weitergehenden Analysen, wie z. B. zum TTR und CSS (+/- Berücksichtigung des Todes aus anderer Ursache als *competing risk*).

3.3.4 DFS nach Applikation einer adCTx

In Abbildung 13 werden die KM-Überlebenszeitkurven zum DFS bei 165 GAST-05-Patienten demonstriert, die aufgrund ihrer Tumorstadien pUICC-II und -III tatsächlich die adCTx erhalten hatten.

Es zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Verlauf zwischen beiden K-M-Kurven zum DFS zugunsten der Patienten mit einem Stadium pUICC-II (HR: 1,99; 95%CI: 1,03 - 3,81; p = 0,036). Im Vergleich zu den K-M-Überlebenskurven zum DFS ohne adCTx (Abbildung 12) fällt auf, dass insbesondere Patienten im pUICC-III-Status von der adCTx hinsichtlich der deutlich höheren DFS-Überlebenswahrscheinlichkeit profitiert zu haben scheinen. Das mediane DFS konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl eingetretener Ereignisse ebenfalls nicht berechnet werden. Nach 5 Jahren *post operationem* betrug die Wahrscheinlichkeit im Stadium pUICC-III noch krankheitsfrei zu sein fast 70 %.

Auch für Patienten im pUICC-II-Status zeigten sich Vorteile infolge der adCTx. Diese Patienten hatten im Vergleich zu den Patienten in Abbildung 12 eine annähernd 80%-ige Wahrscheinlichkeit für ein 5-Jahre DFS.



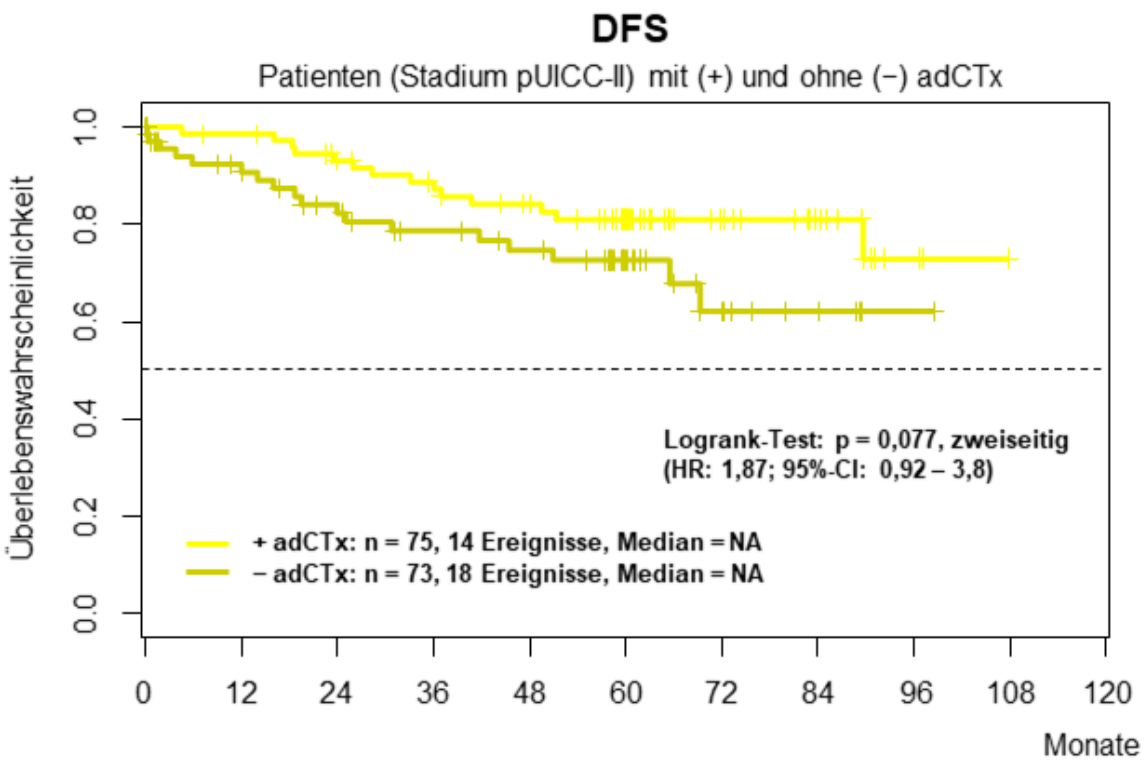
Patients at risk	DFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
Σ	165	150	128	111	99	66	32	20	40
pUICC-II	75	73	66	60	54	38	22	14	14
pUICC-III	90	77	62	51	45	28	10	6	26

Abbildung 13: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien mit adCTx

DFS (*disease-free survival*) bei 165 Patienten mit Karzinomen des oberen Rektums, die im präoperativen Staging als cUICC-II/-III-Karzinome diagnostiziert worden waren. Aufgeführt sind allein Patienten mit den Stadien pUICC-II (n = 75) und -III (n = 90), die eine adCTx nach dem mFOLFOX6-Regime erhalten hatten. X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk:* Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war; vier Patienten (siehe im Vergleich Tabelle 24; n = 169) wurden in dieser und den nachfolgenden Überlebenszeitanalysen nicht berücksichtigt.

3.3.5 DFS im Stadium pUICC-II +/- adCTx

In der Abbildung 14 werden die K-M-Überlebenszeitkurven zum DFS bei 148 GAST-05-Patienten mit einem Stadium pUICC-II in Abhängigkeit der Applikation einer adCTx veranschaulicht. Bei den 75 Patienten mit erhaltener adCTx zeigte sich eine starke Tendenz zu einem verlängerten DFS vs. jenen 73 Patienten ohne adCTx (HR: 1,87; 95%CI: 0,92 - 3,8; p = 0,077; Abbildung 14).



Patients at risk	DFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
∑	148	130	113	101	91	61	31	19	32
pUICC-II + adCTx	75	73	66	60	54	38	22	14	14
pUICC-II - adCTx	73	57	47	41	37	23	9	5	18

Abbildung 14: DFS im Stadium pUICC-II +/- adCTx

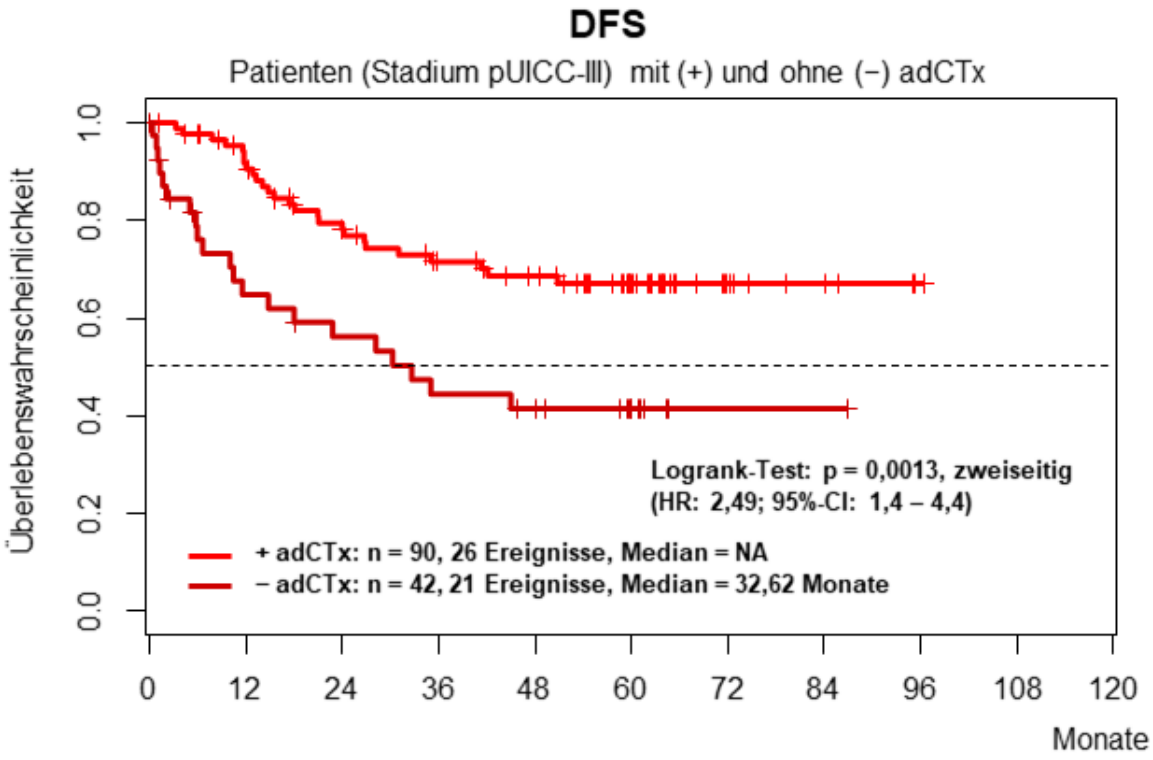
DFS (*disease-free survival*) bei 148 Patienten mit pUICC-II Karzinomen des oberen Rektums ohne Subklassifikation (analog des Stadiums UICC-II bei Kolonkarzinomen) in einen UICC-II$^{low\ risk}$ oder UICC-II$^{high\ risk}$ Status. Angegeben sind Patienten ohne adCTx im Stadium pUICC-II (n = 73) vs. Patienten mit erhaltender adCTx (n = 75). X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk:* Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Das mediane DFS konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl an eingetretenen Ereignissen nicht berechnet werden. Nach fünf Jahren der Nachbeobachtung *post operationem* betrug die Wahrscheinlichtkeit für ein DFS bei Patienten mit erhaltener adCTx 80 % vs. 72 % ohne adCTx.

3.3.6 DFS im Stadium pUICC-III +/- adCTx

Bei Patienten mit pUICC-III-Karzinomen im oberen Rektum und applizierter adCTx ergab sich in der Verlaufsbeobachtung ein signifikanter Vorteil im DFS vs.Patienten

mit pUICC-III-Status ohne adCTx (HR: 2,49; 95%CI: 1,4 - 4,4; p = 0,0013; Abbildung 15).



Patients at risk	DFS (in Jahren)								
Follow-up	OP	1	2	3	4	5	6	7	Events
∑	132	100	81	66	58	34	11	7	47
pUICC-III + adCTx	90	77	62	51	45	28	10	6	26
pUICC-III - adCTx	42	23	19	15	13	6	1	1	21

Abbildung 15: DFS in Abhängigkeit der pUICC-Stadien ohne adCTx

DFS (*disease-free survival*) bei 132 Patienten mit pUICC-III Karzinomen des oberen Rektums. Aufgelistet sind die Patienten ohne adCTx im Stadium pUICC-III (n = 42) vs. Patienten (n = 90), die eine adCTx nach dem mFOLFOX-6-Regime erhalten hatten. X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk:* Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Während die Rate des 5-Jahre DFS für Patienten mit adCTx bei 68 % lag, betrug sie für Patienten ohne adCTx nur 42 %. Allein für Patienten im Stadium pUICC-III, die keine adCTx erhalten hatten, konnte das mediane DFS mit 32,62 Monaten bestimmt werden.

Aus den genannten Ergebnissen (Abbildungen 12 bis 15) ergaben sich aus klinischer Sicht weitere Fragen zum Effekt der adCTx. Einzelne Aspekte, wie z. B. ein fristgerechter, protokollgemäßer Start der adCTx, ihre Dosisdichte und Applikations-

häufigkeit sowie weitere, detailliertere Therapie-assoziierte Toxizitäten (unter Einschluss OP-assoziierter gastrointestinaler Auswirkungen) werden nachfolgend im Projektteil II an 98 Patienten veranschaulicht (Abbildung 9).

Die Patientenkohorte des rekrutierungsstärksten Zentrums 1 umfasste 26,3 % der GAST-05-Studienteilnehmer. Dieses Studienzentrum ist während der Laufzeit der GAST-05-Studie von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als Darmkrebszentrum zertifiziert worden.

3.4 Subgruppenanalysen (Zentrum 1) - Projektteil II

Die Geschlechterverteilung der 98 Teilnehmer aus dem Zentrum 1 entsprach mit 33,7 % Frauen und 66,3 % Männern dem Verhältnis in der Gesamtstudie (Tabelle 33).

Tabelle 33: Patienten, OP-Verfahren und Resektatqualität

Zentrum 1 (nach *as-treated*-Kriterien)			**Arm A (TME)**		**Arm B (PME)**		**Σ**	
			n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Patienten	∑		44	100,0	54	100,0	98	100,0
	Gender	W	12	27,3	21	38,9	33	33,7
		M	32	72,7	33	61,1	65	66,3
	Alter	MW ± SD	67,0 ± 9,3		67,8 ± 11,3		67,42 ± 10,48	
		Median	68		71		69	
		Min - Max	46 - 87		38 - 86		38 - 87	
	Altersgruppen in Jahren	< 50	2	4,5	3	5,6	5	5,1
		50 - 59	9	20,5	11	20,4	20	20,4
		60 - 69	15	34,1	11	20,4	26	26,5
		70 - 79	16	36,4	20	37,0	36	36,7
		> 80	2	4,5	9	16,7	11	11,2
Resektatqualität* (M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien)	optimal		37	84,2	46	85,2	83	84,7
	moderat		6	13,6	8	14,8	14	14,3
	schlecht		1	2,2	-	-	1	1,0

Darstellung der Therapiearme A (TME) und B (PME) nach *as-treated*-Kriterien; W: weiblich; M: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *: Resektatqualität: Beurteilung der Resektatqualität durch den Pathologen nach M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekt, siehe Anhang 6.2; Quirke P et al. 2009, Wittekind et al. 2009).

Das mittlere Alter der Patienten aus dem Studienzentrum 1 lag bei 67,42 Jahren, d. h. etwa ein Jahr über dem Mittelwert aller GAST-05-Studienteilnehmer. Die Rektumresektionen waren in 44,9 % als TME und in 55,1 % als PME durchgeführt wor-

den (*as-treated*). Die chirurgische Qualität der Rektumresektate war vom Pathologen in 84,7 % als optimal bewertet worden (Tabelle 33). Zwischen den Therapiearmen TME vs. PME bestanden keine relevanten Unterschiede.

3.4.1 Postoperatives Staging

Ein R0-Status konnte in 96,9 % erreicht werden. Ein negativer CRM mit einer tumorfreien Distanz von ≥ 2 mm zur chirurgischen Resektionsebene lag in 69,4 % der Fälle vor. Das postoperative Grading ergab in 71 Fällen einen G2- und in 26 Fällen einen G3-Status. Bei 35 Rektumkarzinomen wurde ein positiver L-/V-/Pn-Status beschrieben (Tabelle 34).

Tabelle 34: Postoperative Befunde am Resektat

Zentrum 1 (nach *as-treated*-Kriterien)		**Arm A (TME)**		**Arm B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Σ Patienten		44	100,0	54	100,0	98	100,0
R-Status	R0	42	95,5	53	59,3	95	96,9
	R1	2	4,5	1	1,9	3	3,1
CRM-Status	≥ 2 mm	32	72,7	36	66,7	68	69,4
	< 2 mm	12	27,3	18	33,3	30	30,6
Grading	G1	1	2,3	-	-	1	1,0
	G2	32	72,7	39	72,2	71	72,4
	G3	11	25,0	15	27,8	26	26,5
	G4	-	-	-	-	-	-
L-/V-/Pn-Status	positiv	16	36,4	19	35,2	35	35,7
	negativ	28	63,6	35	64,8	63	64,3

R-Status: lokoregionärer Residualstatus; CRM-Status: zirkumferentieller Resektionsrand; Grading: postoperatives Grading im Karzinomgewebe; L-/V-/Pn-Status: Nachweis einer peritumorösen *lymphangiosis carcinomatosa* (L), venöse Gefäßinfiltration (V) oder Perineuralscheideninfiltration (Pn).

Bei > 50 % der Patienten aus Zentrum 1 musste von einer fortgeschrittenen Malignomerkrankung ausgegangen werden aufgrund eines pT4a/b- (13,3 %) oder eines positiven Nodalstatus (42,9 %), einer G3-Differenzierung (26,5 %) und einer L-/V-/Pn-Positivität (35,7 %) (Tabellen 34 und 35).

Neben den 5,1 % Patienten mit Tumorstadien pUICC-IV waren *post operationem* bei 14,2 % der Patienten ein Stadium pUICC-I diagnostiziert worden (Tabelle 35).

Tabelle 35: Postoperativ ermittelter pT- und pN- und pUICC-Status

Zentrum 1 (nach *as-treated*-Kriterien)		**Arm A (TME)**		**Arm B (PME)**		**Σ**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Anzahl	n	44	100,0	54	100,0	98	100,0
Tumor-status	pT1	1	2,3	3	5,6	4	4,1
	pT2	9	20,5	8	14,8	17	17,3
	pT3	28	63,6	36	66,7	64	65,3
	pT3a	8	18,2	7	13,0	15	15,3
	pT3b	11	25	16	29,6	27	27,6
	pT3c	8	18,2	10	18,5	18	18,3
	pT3d	1	2,2	3	5,6	4	4,1
	pT4	6	13,6	7	12,9	13	13,3
	pT4a	3	6,8	5	9,3	8	8,2
	pT4b	3	6,8	2	3,6	5	5,1
Nodal-status	pN0	24	54,6	32	59,3	56	57,1
	pN1	10	22,7	13	24,1	23	23,5
	pN 1a	5	11,4	4	7,4	9	9,2
	pN 1b	3	6,8	9	16,7	12	12,2
	pN 1c	2	4,5	-	-	2	2,1
	pN2	10	22,7	9	16,7	19	19,4
	pN 2a	4	9,1	4	7,4	8	8,2
	pN 2b	6	13,6	5	9,3	11	11,2
pUICC-Stadium	pUICC-I	8	17,4	6	11,1	14	14,2
	pUICC-II	16	34,8	26	48,1	42	42,9
	pUICC-IIa	15	32,6	21	38,8	36	36,7
	pUICC-IIb	1	2,2	4	7,4	5	5,2
	pUICC-IIc	-	-	1	1,9	1	1,0
	pUICC-III	17	38,6	20	37,0	37	37,8
	pUICC-IIIa	0	0,0	3	5,6	3	3,1
	pUICC-IIIb	12	27,3	12	22,2	24	24,5
	pUICC-IIIc	5	11,4	5	9,3	10	10,2
	pUICC-IV	3	6,5	2	3,7	5	5,1
	pUICC-IVa	2	4,3	2	3,7	4	4,1
	pUICC-IVb	-	-	-	-	-	-
	pUICC-IVc	1	2,2	-	-	1	1,0

3.4.2 CONSORT-Schema zur adjuvanten Chemotherapie

Nach erfolgter OP und Resektatbegutachtung bestand für diese 14 Patienten im Stadium pUICC-I keine Indikation zur adCTx. Bei fünf Patienten lag ein Stadium pUICC-IV vor; diese Fälle wurden in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Ein Patient (Stadium pUICC-IIa) starb 56 Tage *post operationem* vor Beginn der adCTx an den Folgen postoperativer Komplikationen und blieb in den Analysen zur adCTx ebenfalls unberücksichtigt.

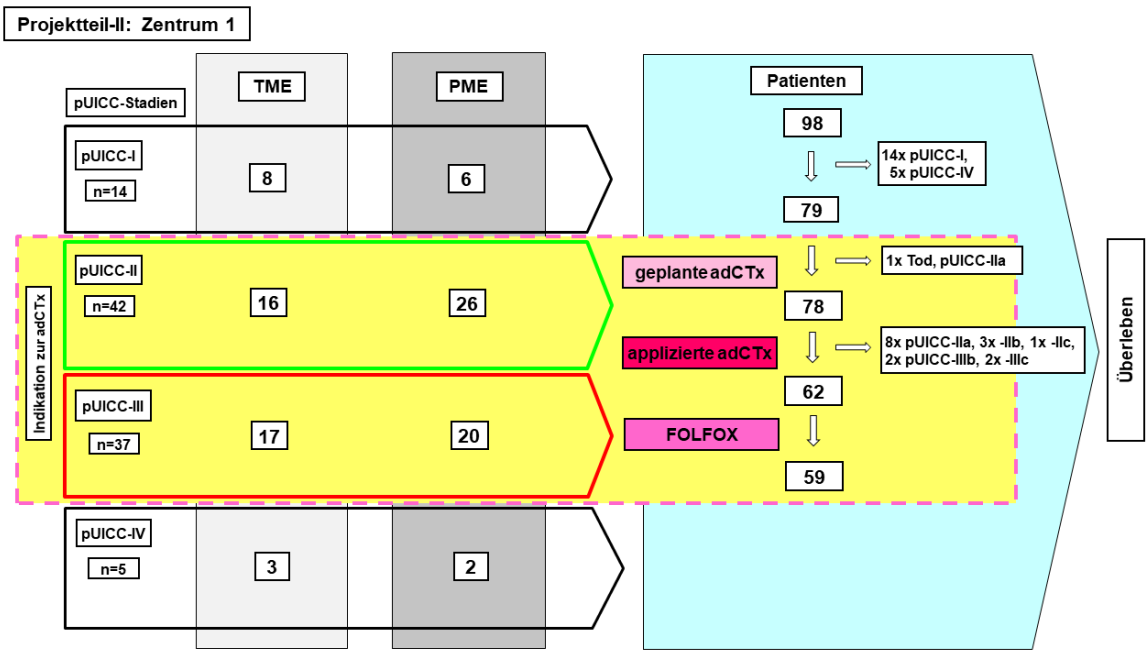


Abbildung 16: CONSORT-Schema zur adCTx im Zentrum 1

Links dargestellt ist die Anzahl der Patienten (n) mit den Stadien pUICC-I bis -IV. Rechtsseitig angegeben sind die Patienten mit Indikation zur adCTx unter Ausschluss der Stadien pUICC-I und -IV; CONSORT: Schema nach Consolidated Statement of Reporting Trials (Schulz et al. 2011)

3.4.3 Therapieadhärenz und Applizierbarkeit der adCTx

Bei 16 (20,5 %) der 78 Patienten wurde die indizierte adCTx nicht eingeleitet. Dies betraf sieben Patienten aus dem Therapiearm A (TME) und neun Patienten aus dem Arm B (PME) (Tabelle 36). Das mittlere Alter dieser Patienten lag zum OP-Zeitpunkt bei 74,6 Jahren und damit deutlich über dem Altersdurchschnitt von 66,7 Jahren der gesamten Studienpopulation. Die Patienten hatten die Tumorstadien pUICC-IIa (8x), -IIb (2x) und -IIc (1x) sowie pUICC-IIIb (3x) und -IIIc (2x). Die Entscheidung gegen die geplante adCTx wurde in fünf Fällen mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen, wie z. B. einer Ileussituation, einer Kolonischämie oder etwa protrahierten Wundheilungsstörungen (WHS), begründet. In den anderen Fällen wurde *post operationem* der altersbedingten Komorbidität, d. h. der kardiopulmonalen Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer, von den behandelnden Ärzten eine größere Bedeutung beigemessen als zum Aufnahmezeitpunkt in die GAST-05-Studie. Diese „Neubewertung“ der patientenspezifischen Komorbidität, die nicht in allen Fällen mit dem initial bewertenden Prüfarzt abgestimmt worden war, gab den Ausschlag für das Absetzen der adCTx.

Letztlich starteten 62 (79,5 %) der 78 Studienteilnehmer aus Zentrum 1, d. h. 30 Patienten mit Karzinomen im Stadium pUICC-II und 32 Patienten mit Karzinomen im Stadium pUICC-III, die adCTx. In drei Fällen wurde von dem vorgegebenen mFOLFOX-6-Regime abgewichen: Ein Patient (Pat. G; 46 Jahre, männlich, TME, Stadium pUICC-III) erhielt unter Abwägung des von OX bekannten neurologischen Toxizitätsprofils und nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards eine adCTx mit FOLFIRI. Begründet wurde dieses Vorgehen mit den bestehenden neurologischen Residuen nach einem cerebralen Insult und aus Sorge einer Symptomverschlechterung unter FOLFOX. Der Patient war bei seiner letzten Vorstellung im Rahmen der Tumornachsorge weiterhin tumorfrei (RFS: 60 Monate). Im zweiten Fall (Pat. H; 54 Jahre, weiblich, PME, Stadium pUICC-III) wurde durch den mitbehandelnden, niedergelassenen Onkologen eine adCTx mit CapOX (Capecitabine + OX) eingeleitet. Die OX-Gabe musste nach zwei Zyklen aufgrund starker Nebenwirkungen abgebrochen werden. Die Patientin war beim letzten Nachsorgetermin weiterhin tumorfrei (RFS: 86 Monate). Im dritten Fall (Pat. I; 75 Jahre, weiblich, Wechsel von der TME zur PME, Stadium pUICC-II) wurde die adCTx mit Capecitabine durchgeführt, da die Patientin die Applikation der FOLFOX-CTx *post operationem* verweigert hatte. Bei der letzen Nachsorge war auch diese Patientin weiterhin tumorfrei gewesen (RFS: 72 Monate). Die drei oben aufgeführten Patientenfälle (Patienten G, H und I) blieben in den nachfolgenden Analysen zur Dosisdichte und Toxizität der adCTx mit FOLFOX unberücksichtigt. In die Überlebenszeitanalysen wurden sie jedoch eingeschlossen.

Es starteten 59 Patienten (75,6 %) protokollgemäß in die adCTx mit mFOLFOX (Tabelle 36). In einem Fall (Pat. J; Wechsel von einer PME zur TME, Stadium pUICC-III) musste die Therapie nach einem Zyklus abgebrochen werden. Aufgrund einer Portinfektion und diverser Nebenwirkungen (während des ersten Zyklus) und angesichts einer erneuten Portimplantation verweigerte der Patient die Fortsetzung der adCTx. Während der Nachsorge wurde in diesem Fall 14 Monate später eine Lebermetastase diagnostiziert. Diese LM konnte komplett reseziert (R0) werden. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung (nach 96 Monaten) lebte der Patient weiterhin tumorfrei (RFS: 14 Mo. nach Primarius; PFS: 82 Monate nach FM-OP).

Bei zwei anderen Patienten musste die adCTx nach zwei Zyklen abgebrochen werden: Im ersten Fall (Pat. K, PME) wurde die adCTx auf Wunsch des Patienten beendet. Als Grund gab dieser Persönlichkeitveränderungen an. Diese konnten von

den Behandlern bzw. auch anderen konsiliarisch mitbeurteilenden Ärzten nicht objektiviert werden. Der Patient verstarb etwa drei Jahre *post operationem* tumorfrei an einem Kammerflimmern (Tod: nicht tumorbedingt). Im zweiten Fall (Pat. L; PME) wurde die adCTx nach dem zweiten Zyklus abgesetzt aufgrund anhaltender WHS nach der Ileostomarückverlagerung (WHS: CTCAE-Grad 3, MRSA-Infekt in der Wunde), einer Portinfektion und weiterer Nebenwirkungen (Diarrhoe: CTCAE-Grad 2, Schmerzen: CTCAE-Grad 2). Dieser Patient lebte fortan tumorfrei und starb drei Jahre *post operationem* an einer fulminanten Lungenarterienembolie (Tod: nicht tumorbedingt). Bei einem weiteren Patienten (Pat. M, PME) wurde die adCTx nach dem dritten Zyklus aufgrund starker neuralgischer Schmerzen auf Wunsch des Patienten abgebrochen. In der Nachsorge blieb dieser Studienteilnehmer weiterhin tumorfrei (RFS: 96 Monate).

Es beendeten 93,2 % (n = 55) der Patienten die gestartete CTx protokollgemäß nach vier Zyklen mit je acht Applikationen mFOLFOX-6 (Tabelle 36).

Tabelle 36: Therapieadhärenz und applizierte Zyklen der adCTx

Therapieadhärenz und -applizierbarkeit	Arm A (TME)		Arm B (PME)		Σ	
	n	%	n	%	n	%
Patienten / Therapie						
adCTx geplant (*intention-to-treat*)	36	100,0	43	100,0	79	100,0
postoperativer Tod	1	2,8	0	0,00	1	1,3
adCTx nicht möglich	7	19,4	9	20,9	16	20,2
adCTx nicht protokollgemäß	2	5,6	1	2,3	3	3,8
Patienten mFOLFOX (*as treated*)	26	72,2	33	76,8	59	74,7
Patienten mit tatsächlich applizierten Zyklen der adCTx						
1 Zyklus	26	100,0	33	100,0	59	100,0
≤ 2 Zyklen	25	96,2	33	100,0	58	98,3
≤ 3 Zyklen	25	96,2	31	93,9	56	94,9
≤ 4 Zyklen	25	96,2	30	90,9	55	93,2

3.4.4 Intervallverzögerungen und Dosisidichte der adCTx

Insgesamt wurden mit 228 Zyklen (mit je zwei Applikationen) 96,6 % der geplanten Zyklen der adCTx verabreicht. Es kam bei 68 Zyklen entweder vor dem jeweiligen Zyklus oder zwischen den Einzelapplikationen zu Intervallverlängerungen. Mehr als 50 % (n = 35) dieser Intervallverlängerungen ereigneten sich bereits vor dem Start der adCTx und resultierten entweder aus einer verlängerten postoperativen Rekon-

valeszenzphase (u. a. aufgrund chirurgischer Komplikationen) oder aus organisatorischen Umständen. Die Rückverlagerung eines Ileostomas, welches bei insgesamt 41 Patienten protektiv angelegt worden war, stellte einen weiteren, häufigen Grund für eine Intervallverlängerung vor / während der adCTx dar (n = 8 Intervallverlängerungen aufgrund von Ileostomarückverlagerungen).

Nach dem GAST-05-Studienprotokoll hätten pro Zyklus 800 mg/m² FS, 200 mg/m² OX und 4.800 mg/m² 5-FU verabreicht werden sollen. Somit lag die kumulative Solldosis von 5-FU insgesamt bei 19.200 mg/m²; von OX bei 800 mg/m² (Tabelle 37).

Tabelle 37: Intervallverlängerungen, Dosisdichte und Dosisreduktion

Dosis und Intervalle		Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3		Zyklus 4		Σ	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
applizierte Zyklen (n)		59	100,0	58	98,3	56	94,9	55	93,2	228	96,6
Intervallverlängerung pro Zyklus											
	ja	35	59,3	12	20,7	8	14,3	13	23,6	68	29,8
	nein	24	40,7	46	79,3	48	85,7	42	76,4	160	70,2
5-FU-Dosisdichte in mg/m² KOF pro Patient											
	SOLL	4800	100,0	4800	100,0	4800	100,0	4800	100,0	19200	100,0
	IST	4708	98,1	4435	92,4	4225	88,0	4059	84,5	17427	90,8
5-FU-Dosisreduktion											
	ja	4	6,8	11	18,6	18	30,5	20	33,9	53	22,5
	nein	55	93,2	48	81,4	41	69,5	39	66,1	183	77,5
OX-Dosisdichte in mg/m² KOF pro Patient											
	SOLL	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0	800	100,0
	IST	165	82,5	152	76,0	141	70,5	129	64,5	587	73,4
OX-Dosisreduktion											
	ja	52	88,1	56	94,9	56	94,9	56	94,9	220	93,2
	nein	7	11,9	3	5,1	3	5,1	3	5,1	16	6,8

Dargestellt sind die Intervallverlängerungen, die Dosisdichte und die Dosisreduktion der adCTx; 228 von 236 geplanten Zyklen wurden appliziert; bei der Berechnung der Intervallverlängerungen wurden 228 (100,0 %) Zyklen und bei der Dosisdichte/-reduktion 236 (100,0 %) Zyklen zugrunde gelegt. Zur Ermittlung der Dosisdichte wurden alle 59 Patienten berücksichtigt, die eine adCTx mit FOLFOX gestartet hatten; bei der Berechnung der Dosisreduktion wurden auch jene Patienten eingeschlossen, bei denen die adCTx abgebrochen werden musste; diese Fälle wurden als 100%-ige Reduktion gewertet.

Die tatsächlich applizierte Dosis von 5-FU lag im Durchschnitt bei 90,8 % des Sollwertes. Im ersten Zyklus der adCTx musste bei vier Patienten die 5-FU-Dosis reduziert werden und lag durchschnittlich mit 4.708 mg/m² bei 98,1 % des berechneten Sollwertes. Im vierten Zyklus waren bei 20 Patienten Dosisreduktionen notwendig gewesen. Diese Patienten hatten durchschnittlich mit 4.059 mg/m² noch 84,5 % der

geplanten 5-FU-Dosis erhalten. Insgesamt konnte bei 77,5 % der geplanten adCTx Zyklen die Zieldosis an 5-FU komplett verabreicht werden.

Aufgrund der bekannten Neurotoxizität von OX und häufig notwendiger Dosisreduktionen bei den ersten 7 GAST-05-Studienpatienten im Zentrum 1 wurde bei 52 Patienten *a priori* die Dosis von OX um 20 % pro Zyklus reduziert (d. h. von 200 mg/m² auf 160 mg/m²).

Insgesamt lag die applizierte Dosis von OX bei 73,4 % des Sollwertes. Dabei wurden im ersten Zyklus mit 165 mg/m² im Durchschnitt noch 82,5 % der Solldosis verabreicht. Allein bei sieben Patienten erfolgte keine Dosisreduktion. Im vierten Zyklus lag die Dosis mit 129 mg/m² OX nur noch bei 64,5 % der Solldosis. Insgesamt konnten nur in 6,8 % der geplanten Zyklen die initial vorgesehene OX-Dosis vollständig gegeben werden (Tabelle 37).

3.4.5 Akuttoxizitäten

In Tabelle 38 sind die adCTx-assoziierten Nebenwirkungen dargestellt. In 92,1 % aller applizierten Zyklen waren 772 Toxizitätsereignisse dokumentiert worden.

Der Anteil der Grad 3 und Grad 4 Toxizitäten betrug 3,5 % (n = 27). Die meisten Ereignisse traten im dritten Zyklus der adCTx auf (n = 222, davon 10x CTCAE-Grad 3 und 4). Dem Toxizitätsprofil einer Behandlung mit mFOLFOX entsprechend waren gehäuft hämatologische (n = 205), gastrointestinale (n = 221) und neurologische (n = 151) Nebenwirkungen beschrieben worden.

Eine Diarrhoe wurde in 28 Fällen diagnostiziert, davon bei einem Patienten mit dem CTCAE-Grad ≥ 3.

Tabelle 38: Akuttoxizitäten bei Patienten aus dem Zentrum 1

Akuttoxizität	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Σ	
	n	n	n	n	n	%**
Ereignisse*	154	192	222	204	772	100,0
Σ Grad 3 + Grad 4	5	8	10	4	27	3,5
hämatologisch	40	51	63	51	205	26,5
Σ Grad 3 + Grad 4	-	3	1	-	4	1,9
GIT/ Leber	50	53	55	63	221	28,6
Σ Grad 3 + Grad 4	2	2	-	1	5	2,3
Diarrhoe	6	8	6	8	28	3,6
Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	-	1	1	3,6
neurologisch	21	39	46	45	151	19,6
Σ Grad 2	1	2	3	5	11	7,3
Σ Grad 3 + Grad 4	1	1	2	-	4	2,7
urogenital	8	9	8	6	31	4,0
Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	-	-	-	-
Infektion	7	5	6	6	24	3,1
Σ Grad 3 + Grad 4	2	1	2	2	7	29,2
Fatigue	7	6	11	8	32	4,1
Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	1	-	1	3,1
Hand-Fuß-Syndrom	-	-	-	-	-	-
Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	-	-	-	-
kardial	-	2	-	1	3	0,4
Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	-	-	-	-
sonstige	15	19	27	16	77	10,0
Σ Grad 3 + Grad 4	-	1	4	-	5	6,5

Darstellung der adCTx-assoziierten Nebenwirkungen bei 59 Patienten; *Ereignisse: jedes Ereignis einer akuten Toxizität wurde mit dem höchsten CTCAE-Grad dokumentiert, der während oder bis zu drei Wochen nach der adCTx aufgetreten war. Dabei wurden die Toxizitäten in hämatologische (Hämoglobin, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten), GIT-/Leber- (Übelkeit, Erbechen, Mucositis/ Stomatitis, Obstipation, Transaminasen, Alkalische Phosphatase), neurologische (Sensorium), urogenitale (Kreatinin) und kardiale (Herzrhythmusstörungen, Ischämien) Toxizitäten gruppiert; **%: die %-Angaben beziehen sich auf die Zahl aller Ereignisse (n = 772); die %-Angaben zur Summe (Σ) der Grad 3-/Grad 4-Toxizitäten beziehen sich auf die in der Tabellenzeile darüber angegebenen Ereignisse.

3.4.6 Nachsorge

Es nahmen 95 Patienten den ersten, dokumentationspflichtigen CRF-Nachsorgetermin sechs Monate *post operationem* wahr. Zum Nachsorgetermin nach 60 Monaten waren noch 67 Patienten erschienen. So konnten Informationen aus den CRFs zu 577 Nachsorgeterminen ausgewertet werden.

Tabelle 39: Spättoxizitäten

Spättoxi-zitäten	Monate	6	12	18	24	36	48	60	Σ	
		n	n	n	n	n	n	n	n	%*
Patienten		95	93	91	84	78	69	67	577	100,0
	Σ mit Ereignissen	59	47	38	34	34	29	35	276	47,8
Σ Ereignisse		63	77	64	49	44	40	49	386	100,0
	Σ Grad 3 + Grad 4	2	7	11	11	3	4	5	43	11,1
AS		2	-	3	1	-	-	1	6	1,5
	Σ Grad 3 + Grad 4	1	-	-	-	-	-	-	1	16,7
Neurotoxizität		17	23	12	8	7	11	16	94	24,4
	Σ Grad 2	4	5	2	3	1	1	-	16	17,0
	Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erektile Dysfunktion		8	6	7	11	8	8	12	60	15,5
	Σ Grad 3 + Grad 4	-	1	2	3	-	-	-	6	10,0
Stuhlinkontinenz		5	11	8	6	7	5	7	49	12,7
	Σ Grad 3 + Grad 4	-	-	1	1	-	1	-	3	6,1
Diarrhoe		22	31	26	18	17	11	9	134	34,7
	Σ Grad 3 + Grad 4	-	4	5	6	3	3	4	25	18,7
Sonstige**		9	6	8	5	45	5	4	42	10,9
	Σ Grad 3 + Grad 4	1	2	3	1	-	-	1	8	19,1

Darstellung der Spättoxizitäten, die zu den geplanten Nachsorgeterminen erfasst wurden; AS: Anastomosenstenose * %: die Prozentangaben der Toxizitätsereignisse beziehen sich auf die Zahl aller Ereignisse (n = 386); die Prozentangaben zur Summe (Σ) der Grad 3/4 Toxizitäten beziehen sich auf die jeweils darüber angegebenen Ereignisse. Die Ereignisse „Ileus“ (n = 2, davon 1x CTCAE-Grad 3) und „Haut“ (n = 3) wurden aufgrund ihres geringen Auftretens nicht dargestellt, sondern dem Item „sonstige“ Toxizitäten zugeordnet; sonstige**: im Freitextfeld eingetragende Toxizitätsereignisse; dabei gingen nur solche in die Analysen ein, welche als Folge der Therapie zu werten waren; rot markiert: die Neurotoxizität war als Spättoxizität mit der adCTx assoziiert.

In 47,8 % (n = 276) der Nachsorgetermine wurden insgesamt 386 Spättoxizitäten festgestellt. Der Anteil an Grad 3-/ Grad 4-Toxizitäten betrug 11,1 % (n = 43).

Das Auftreten einer Neurotoxizität machte 24,4 % (n = 94) aller Ereignisse aus, wobei in 17,0 % der Fälle eine Neurotoxizität Grad 2 angegeben worden war. Erektile Dysfunktionen machten 15,5 % (n = 60) aller Ereignisse aus.

Das mit 34,7 % (n = 134) häufigste dokumentierte Ereignis war allerdings die Diarrhoe. Ihr Auftreten war in 18,7 % (n = 25) mit einer Toxizität CTCAE-Grad 3 oder Grad 4 verbunden. Der Anteil einer relevanten, dokumentationspflichtigen Stuhlinkontinenz betrug 12,7 % (n = 49). In 6,1 % (n = 3) der Fälle lagen Grad 3-/Grad 4-Toxizitäten vor. Somit waren 47,4 % aller während der Nachsorge aufgetretenen Ereignisse auf Defäkationsprobleme zurückzuführen.

3.4.7 Defäkationsprobleme – *low anterior resection syndrome* (LARS)

Im Folgenden wird das Auftreten von Defäkationsproblemen nach Rektumresektionen in Abhängigkeit vom OP-Ausmaß und der Gabe einer CTx untersucht. Dazu wurde der zeitliche Verlauf von Defäkationsbeschwerden bei den Patienten unter Anwendung der vorbeschriebenen LARS-Parameter betrachtet (Abschnitt 2.5.8).

Während der adCTx berichteten sechs (10,2 %) Patienten über Defäkationsprobleme im Sinne eines LARS; es lag bei fünf Patienten ein „geringes“ und bei einem Patienten ein „mittelschweres“ LARS vor. In den Analysen zur Spättoxizität fiel auf, dass sehr häufig Defäkationsschwierigkeiten in Form einer Stuhlinkontinenz (49 Ereignisse) und/oder einer Diarrhoe (134 Ereignisse) aufgetreten waren.

Insgesamt wurde bei 93 der 98 Studienteilnehmer aus Zentrum 1 das Vorliegen eines LARS beurteilt. Bei drei Patienten waren diesbezüglich keine Angaben möglich, da die natürliche Darmpassage und Defäkationsmöglichkeit aufgrund eines dauerhaften Kolostomas aufgehoben worden war. Zwei weitere Patienten waren innerhalb weniger Monate *post operationem* verstorben, sodass in diesen Fällen das Auftreten eines LARS nicht adäquat bewertet werden konnte.

Insgesamt lag bei 44,1 % der auswertbaren Patienten ein LARS vor. Nach der in Abschnitt 2.5.8 dargestellten Kategorisierung war dieses LARS in 20,4 % als „gering“, in 12,9 % als „mittelschwer“ und in 10,8 % der Fälle als „schwer“ einzustufen (Tabelle 40; Abbildung 17).

Im Zusammenhang mit dem OP-Ausmaß war ein LARS nach TME mit 60,0 % signifikant häufiger aufgetreten als nach PME (32,1 %; $p = 0{,}007$). Zudem wurden nach erfolgter TME signifikant häufiger mittelschwere (22,5 %) und schwere (17,5 %) LARS-Symptome von den Patienten angegeben und diagnostiziert ($p = 0{,}011$).

Tabelle 40: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit von der OP-Methode

Zentrum 1			LARS				
			kein LARS	gering	mittel	stark	Σ
OP-Methode	TME	Anzahl	16	8	9	7	40
		% von TME	40,0	20,0	22,5	17,5	100,0
	PME	Anzahl	36	11	3	3	53
		% von PME	67,9	20,8	5,7	5,7	100,0
	Σ	Anzahl	52	19	12	10	93
		% von Σ	55,9	20,4	12,9	10,8	100,0
Für 4 Ausprägungen eines LARS: chiq(3): 11,167; Phi: 0,347; p = 0,011							
Für 2 Ausprägungen (kein LARS vs. LARS): chiq(1): 7,211; Phi: -0,278; p = 0,007							

Dargestellt ist die Häufigkeit eines LARS in Korrelation zum OP-Ausmaß (TME vs. PME); kein LARS: diese Patienten hatten zu keinem oder nur zu einem Nachsorgetermin Defäkationsbeschwerden angegeben; LARS: die Patienten hatten an mindestens zwei Nachsorgeterminen Defäkationsbeschwerden angegeben. Angabe des Phi-Koeffizienten als Zusammenhangsmaß für nominalskalierte Merkmale in der Vierfeldertafel; d. h. bei einem Phi-Koeffizienten von 0,347 lag eine kleine, aber signifikante Effektstärke vor.

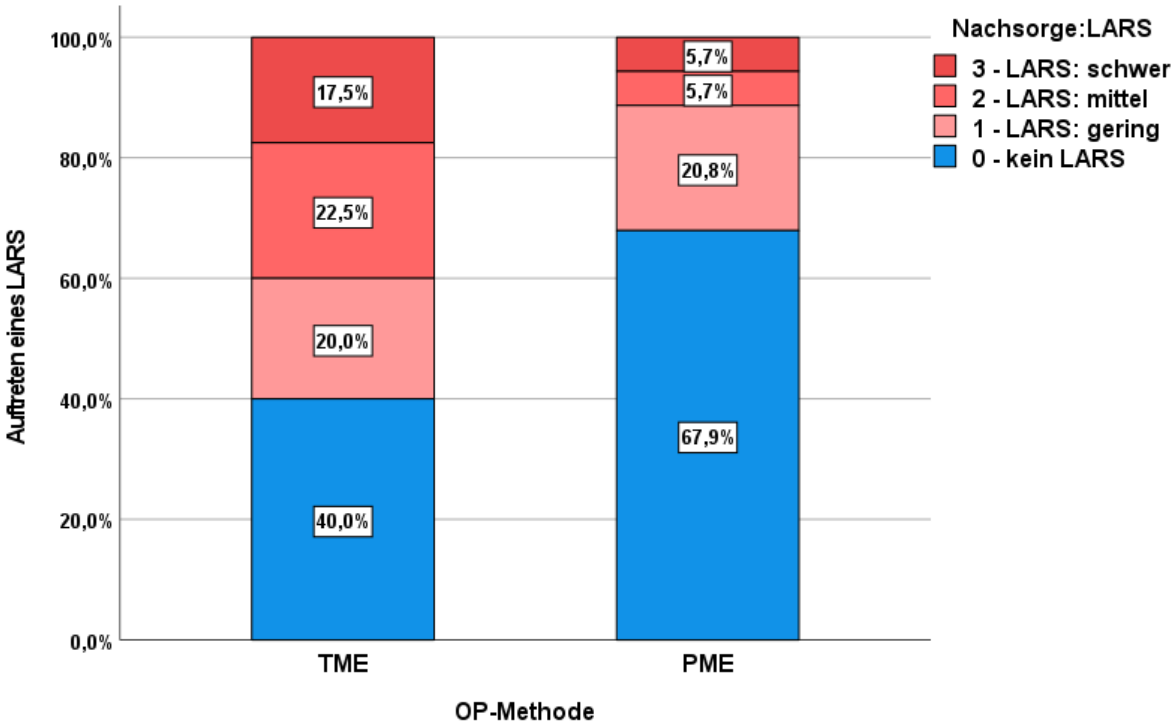


Abbildung 17: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit zum OP-Ausmaß

Balkendiagramm zum Auftreten eines LARS nach TME vs. PME; X-Achse: TME vs. PME; Y-Achse: Auftreten eines LARS (in %) mit Angabe der Schweregrade.

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Auftreten eines LARS in Abhängigkeit von der Gabe einer CTx (p = 0,209; Tabelle 41; Abbildung 18). In diese Analyse waren alle Patienten mit einer postoperativen CTx eingeschlossen worden, d. h. auch jene fünf Fälle, die eine andere adCTx als das FOLFOX-Regime erhalten hatten oder bei denen ein Stadium pUICC-IV nachgewiesen worden war.

Tabelle 41: LARS in Abhängigkeit von der postoperativen Gabe einer CTx

Zentrum 1			LARS				
			kein LARS	gering	mittel	stark	Σ
postoperatives Vorgehen	CTx	Anzahl	33	14	8	9	64
		% von CTx	51,6	21,9	12,5	14,1	100,0
	keine CTx	Anzahl	19	5	4	1	29
		% von keine CTx	65,5	17,2	13,8	3,4	100,0
	Σ	Anzahl	52	19	12	10	93
		% von Σ	55,9	20,4	12,9	10,8	100,0
Für 4 Ausprägungen eines LARS: chiq(3): 3,022; Phi: 0,180; p = 0,388							
Für 2 Ausprägungen (kein LARS vs. LARS): chiq(1): 1,577; Phi: -0,130; p = 0,209							

In der Kreuztabelle ist die Häufigkeit eines LARS bei Patienten des Zentrums 1 in Korrelation zur postoperativen Gabe einer CTx dargestellt; kein LARS: diese Patienten haben zu keinem oder nur zu einem Nachsorgetermin Beschwerden, wie z. B. Stuhlinkontinenz oder eine Diarrhoe, angegeben; LARS: diese Patienten hatten an mindestens 2 Nachsorgeterminen Defäkationsbeschwerden angegeben; Angabe des Phi-Koeffizienten als Normierung des chiq-Tests.

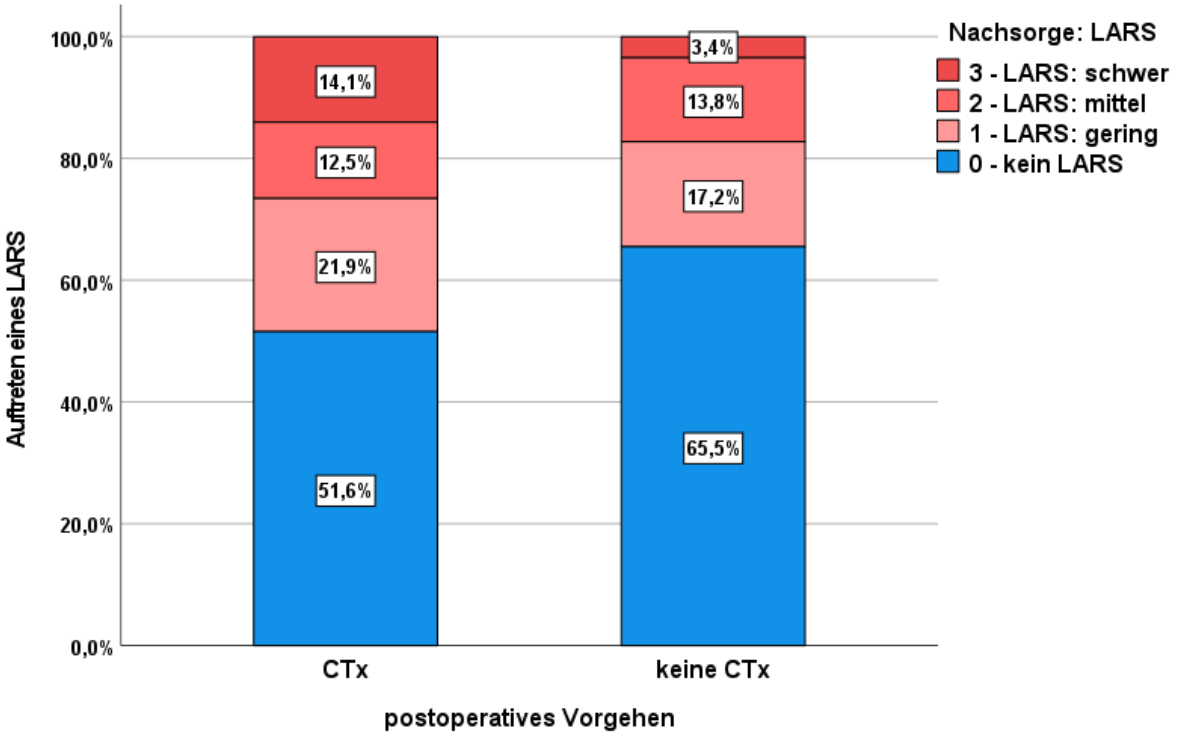


Abbildung 18: Auftreten eines LARS in Abhängigkeit von der Gabe einer CTx

Balkendiagramm zum Auftreten eines LARS nach CTx vs. keine CTx; X-Achse: CTx vs. keine CTx; Y-Achse: Auftreten eines LARS (in %) mit Angabe der Schweregrade.

Ein schweres LARS war bei 14,1% der Patienten mit CTx aufgetreten gegenüber 3,4% bei Patienten ohne CTx; dieser vermeintliche Unterschied war allerdings nicht signifikant (p = 0,388).

3.4.8 Nachsorge: Fernmetastasen, Lokalrezidive und Todesfälle

Aus dem Studienzentrum 1 traten 97 Studienteilnehmer in die standardisierte Nachsorge ein. Wie bereits beschrieben, war ein Patient infolge einer Sepsis am 56. Tag *post operationem* verstorben. Somit betrug die postoperative 60-Tage-Sterblichkeit 1,0 %. Während der Nachbeobachtung von 101 Monaten im Median (95%CI: 62,1 - 130,8 Monate) traten bei 23 (23,7 %) Patienten Rezidive auf (Tabelle 42). In 22 Fällen wurden ausschließlich FM diagnostiziert, die in der Leber (zehn Fälle), in der Lunge (sechs Fälle) und in Peritoneum (fünf Fälle) aufgetreten waren. Ossäre und cerebrale FM wurden bei jeweils einem Patienten nachgewiesen.

In einem Fall konnte 35 Monate nach der Multiviszeralresektion eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (pT4a/b N2a (4/33 Lk)) ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert werden. Der zeitgleiche radiologische Verdacht auf eine ossäre Metastase im BWK 12 bestätigte sich drei Monate später unter zusätzlichen Nachweis einer ausgedehnten Peritonealkarzinose (FM in zwei Organsystemen, Tabelle 42).

Tabelle 42: 60-Tage Letalität, Auftreten von LR und FM

***follow-up* (FU)**	**Zentrum 1**	
	n	%
Patienten gesamt	98	100,0
60 d Mortalität	1	1,0
Patienten im *follow-up**	97	100,0
Σ Rezidive	23	23,7
Σ FM (allein)	22	22,7
Σ LR (allein)	0	0
Σ LR + FM #	1	1,0
Zweitkarzinome	7	7,2
Primärlokalisation der FM**		
hepar	10	10,3
pulmonal	6	6,2
peritoneal	5	5,2
ossär	1	1,0
cerebral	1	1,0

*: Patienten, die > 60 Tage *post operationem* lebten und ≥ 1 Termin in der Nachbeobachtung (*follow-up*) wahrgenommen hatten; **: primäre Lokalisation der Fernmetastasen (FM); bei einem synchronen Vorliegen der FM in mehreren Organsystemen wurde der Ort mit der größten Tumorlast angegeben; # LR + FM: bei diesem Patienten war neben dem LR zeitgleich auch eine ossäre FM diagnostiziert worden. In der Tabelle sind keine Mehrfachnennungen der FM-Orte erfolgt.

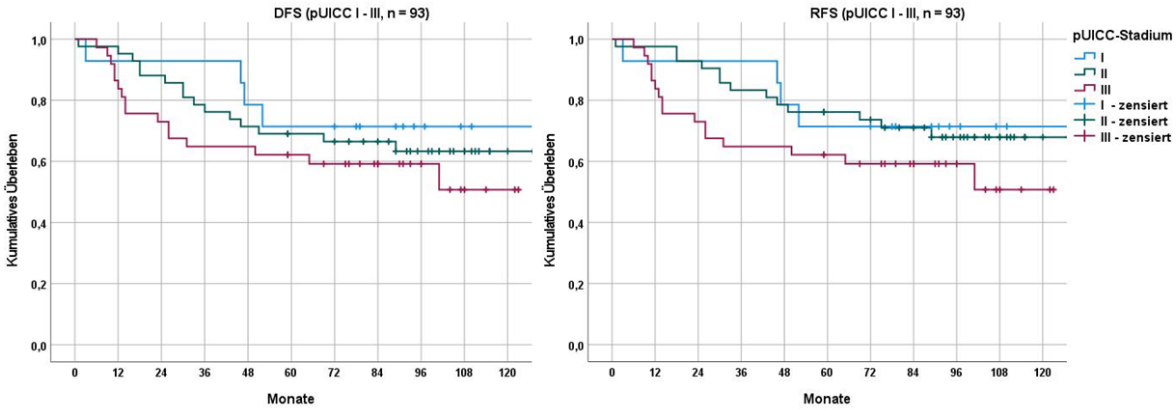
3.5 Nachsorge: Survivalanalysen und pUICC-Stadien

Nachfolgend werden die K-M-Überlebenszeitanalysen der 98 Patienten unabhängig von den erfolgten Resektionsverfahren (ARR und TARR), dem OP-Ausmaß (TME oder PME) und der adCTx in Abhängigkeit der pUICC-Stadien graphisch dargestellt. Dazu wurden die Parameter DFS, RFS, TTR, OS und CSS für alle Patienten mit den Stadien pUICC-I bis -III berechnet. Für die Patienten im Stadium pUICC-IV sollte nur das OS und das CSS betrachtet werden, da sich diese Studenteilnehmer *per definitionem* zu keinem Zeitpunkt in einer adjuvanten Therapiesituation befunden hatten. In die Überlebenszeitanalysen (Abbildung 19 ff.) gingen auch jene drei Patienten ein, bei denen durch den Pathologen am Rektumresektat ein R1-Status befundet worden war.

3.5.1 DFS, RFS und TTR in den Stadien pUICC-I bis -III

Während der Nachbeobachtung waren bei Patienten der Stadien pUICC-I bis -III insgesamt 35 Ereignisse zum DFS aufgetreten. Das beschränkte mittlere DFS (rMW) für alle Patienten betrug 99,01 ± 5,46 Monate (95%CI: 84,31 - 105,72 Monate). Es bestand kein signifikanter Unterschied in den KM-Überlebenskurven (Abbildung 33, p = 0,440). Das 3-Jahre DFS lag für Patienten im Stadium pUICC-I bei 92,9 %, im Stadium pUICC-II bei 76,2 % und im Stadium pUICC-III bei 64,9 %. Nach 5 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium pUICC-I 71,4 %, im Stadium pUICC-II 69,0 % und im Stadium pUICC-III 62,2 %.

Bei der Bestimmung des RFS waren 33 Ereignisse zu berücksichtigen. Das RFS (rMW) betrug 97,92 ± 5,32 Monate (95%CI: 87,49 - 108,35 Monate) und unterschied sich in den K-M-Überlebenskurven (Abbildung 19) in den pUICC-Stadien ebenfalls nicht signifikant (p = 0,276). Das 3-Jahre RFS lag für Patienten im Stadium pUICC-I bei 92,9 % und in den Stadien pUICC-II und -III bei 83,3 % und 64,9 %. Nach 5 Jahren waren die RFS-Wahrscheinlichkeiten 71,4 % (pUICC-I), 76,2 % (pUICC-II) und 62,2 % (pUICC-III).



DFS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	93	70	58	45	6
pUICC-I	14	13	10	7	1
pUICC-II	42	33	27	23	3
pUICC-III	37	24	21	15	2

RFS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	93	72	61	46	6
pUICC-I	14	13	10	7	1
pUICC-II	42	35	30	24	3
pUICC-III	37	24	21	15	2

Abbildung 19: DFS und RFS in den Stadien pUICC-I bis -III

X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 43: DFS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III

pUICC-I bis -III (n = 93)			**Überleben (DFS, in Monaten)**				
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
pUICC-I	14	4	107,00	12,16	83,16	130,84	p = 0,440
pUICC-II	42	15	97,98	7,66	82,97	113,00	
pUICC-III	37	16	79,80	8,31	63,51	96,09	
Σ	93	35	95,01	5,46	84,31	105,72	

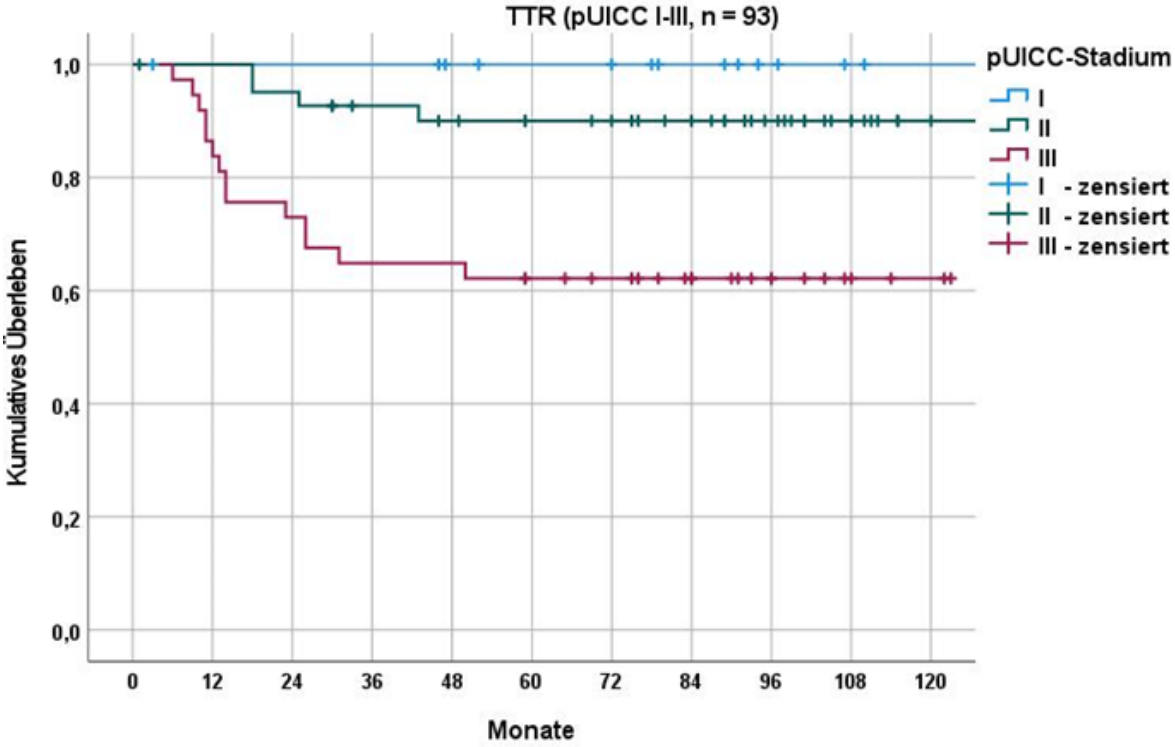
rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das DFS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -III: ***: chiq(2): 1,641; Logrank-Test: p = 0,440.

Tabelle 44: RFS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III

pUICC-I bis -III (n = 93)			**Überleben (RFS, in Monaten)**				
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
pUICC-I	14	4	107,00	12,16	83,16	130,84	p = 0,276
pUICC-II	42	13	104,48	7,04	90,69	118,27	
pUICC-III	37	16	79,80	8,31	63,51	96,09	
Σ	93	33	97,92	5,32	87,49	108,35	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das RFS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Stadien pUICC-I bis -III; ***: chiq(2): 2,574; Logrank-Test: p = 0,276; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Um das Rektumkarzinom-spezifische Überleben unabhängig von der (altersbedingten) Komorbidität der Patienten zu veranschaulichen, wurde eine Analyse nach TTR-Kriterien durchgeführt. Dabei zählten LR, FM oder der Rektumkarzinom-bedingte Tod als Ereignis, das bei vier Patienten im Stadium pUICC-II und bei 14 Patienten im Stadium pUICC-III eingetreten war. Die TTR-Kurven unterschieden sich hochsignifikant ($p < 0{,}001$): im Stadium pUICC-I lag die Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Verlaufszeitpunkt bei 100,0 %, in den Stadien pUICC-II und -III betrug die 3-Jahre TTR 92,7 % und 64,9 % sowie die 5-Jahre TTR 90,0 % und 62,2 %. Interessanterweise waren alle Ereignisse in den ersten fünf Jahren *post operationem* aufgetreten (Abbildung 20, Tabelle 45).



TTR	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	93	71	60	46	6
pUICC-I	14	13	10	7	1
pUICC-II	42	35	30	25	3
pUICC-III	37	23	20	14	2

Abbildung 20: TTR in den Stadien pUICC-I bis -III

X-Achse der K-M-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 45: TTR (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -III

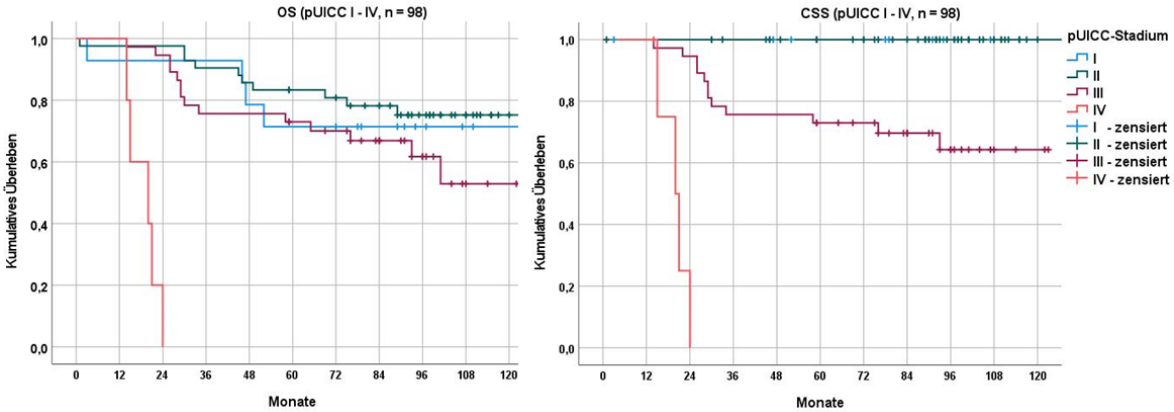
pUICC-I bis -III (n = 93)			Überleben (TTR, in Monaten)			
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**	Logrank***
pUICC-I	14	0	Es wurden keine Statistiken berechnet, da im pUICC-Stadium I alle Fälle zensiert sind.			p < 0,001
pUICC-II	42	4				
pUICC-III	37	14				
Σ	93	18				

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für TTR in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien pUICC-I bis -III; ***chiq(2): 14,021; Logrank-Test: p < 0,001; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.5.2 OS und CSS in Bezug zu den Stadien pUICC-I bis -IV

Bis zur letzten Beobachtung (am 31.12.2018) waren 34,0 % (n = 33) der 97 Patienten aus Zentrum 1 verstorben, davon 16 Patienten (16,5 %) infolge der Malignomerkrankung. In 17 Fällen (15,5 %) war die Todesursache kardial bedingt (sieben Patienten) gewesen oder Folge einer Lungenarterienembolie (ein Patient), einer Pneumonie oder Sepsis (vier Patienten), eines cerebralen Insultes (ein Patient) oder aufgrund einer anderen Ursache (zwei Patienten). Zwei Patienten waren an Sekundärmalignomen verstorben. Das rMW-OS betrug 101,95 ± 4,81 Monate (95%CI: 92,52; 111,374). Die K-M-Überlebenszeitkurven für das OS unterschieden sich in den pUICC-Stadien hochsignifikant (p < 0,001, Tabelle 46). Exzellent war das 3- und 5-Jahre OS für Patienten mit Karzinomen in den Stadien pUICC-I bzw. -II mit 92,9 % und 71,4 % bzw. mit 90,5 % und 83,3 %. Im pUICC-III-Stadium lag das 3- und 5-Jahre OS bei 75,7 % und 73,0 %. Deutlich davon abgegrenzt verlief die K-M-Kurve zum OS der Patienten mit pUICC-IV-Tumorstadien. Diese Patienten waren innerhalb der ersten zwei Jahre *post operationen* gestorben.

Bei der Berechnung des CSS wurden 12 Ereignisse bei Patienten im Stadium pUICC-III und vier Ereignisse bei Patienten im Stadium pUICC-IV berücksichtigt (Tabelle 47). Auch hier unterschieden sich die K-M-Kurven der pUICC-Stadien hochsignifikant (p < 0,001). Während das 3- bzw. das 5-Jahre CSS bei den Patienten im Stadium pUICC-I und -II bei 100,0 % lag, betrug dieses für die Patienten im Stadium pUICC-III 75,7 % bzw. 69,7 %. Vier von fünf Patienten mit einem Stadium pUICC-IV waren innerhalb von 24 Monaten *post operationem* der Rektumkarzinomerkrankung erlegen.



OS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	98	78	68	53	6
pUICC-I	14	13	10	7	1
pUICC-II	42	38	33	28	3
pUICC-III	37	28	25	18	2
pUICC-IV	5	0	0	0	0

CSS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	98	78	68	53	6
pUICC-I	14	13	10	7	1
pUICC-II	42	38	33	28	3
pUICC-III	37	28	25	18	2
pUICC-IV	5	0	0	0	0

Abbildung 21: OS und CSS in den Stadien pUICC-I bis -IV

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 46: OS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -IV

pUICC-I bis -IV (n = 98)			**Überleben (OS, in Monaten)**				
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
pUICC-I	14	4	107,00	12,16	83,16	130,84	p < 0,001
pUICC-II	42	10	112,71	6,09	100,77	124,64	
pUICC-III	37	14	91,08	6,89	77,58	104,59	
pUICC- IV	5	5	18,80	1,88	15,11	22,49	
Σ	98	33	101,91	4,81	92,52	111,37	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das OS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien pUICC-I bis -IV: ***chiq(3): 72,462; Logrank-Test: p < 0,001; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Aus dem Vergleich der K-M-Kurven zum OS und CSS (Abbildung 21, Tabellen 46 und 47) ließ sich vermuten, dass die Prognose der Patienten im Stadium pUICC-II durch die adCTx dem günstigen Niveau des pUICC-I-Stadiums angenähert worden war. Während der Nachbeobachtung waren bei vier Patienten mit pUICC-II-Rektumkarzinomen Rezidive aufgetreten, die allerdings nicht zum Tod geführt hatten.

Tabelle 47: CSS (rMW) in den Stadien pUICC-I bis -IV

pUICC-I bis - IV			**Überleben (CSS, in Monaten)**			
Stadium	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**	Logrank***
pUICC-I	14	0	Es konnte keine statistische Berechnung erfolgen aufgrund fehlender Ereignisse in den Stadien ≤ pUICC-II			p < 0,001
pUICC-II	42	0				
pUICC-III	37	12				
pUICC-IV	5	4				
Σ	98	16				

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das CSS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Stadien pUICC-I bis -IV: ***chiq(3): 104,290; Logrank-Test: p < 0,001; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

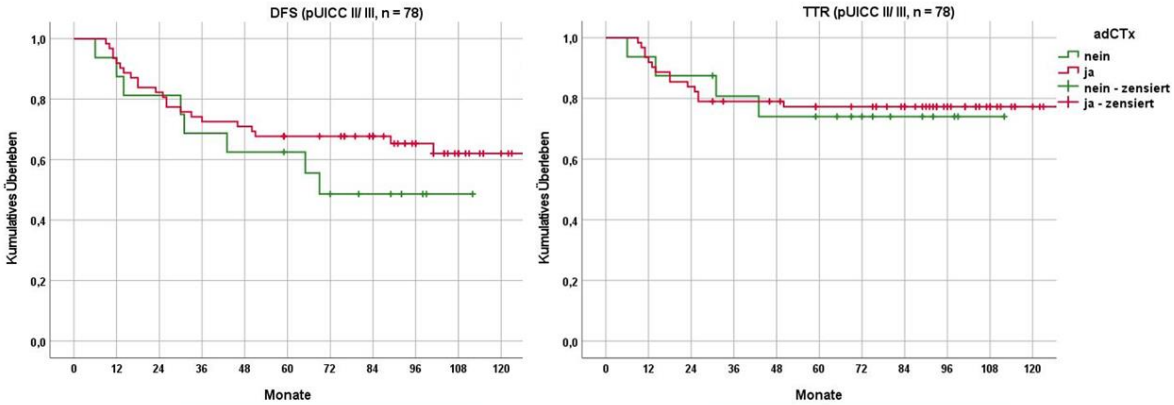
In Anbetracht dieser Ergebnisse wurde erwartet, dass die adCTx auch im Zentrum 1 Einfluss auf das Überleben der Patienten in den Stadien pUICC-II und -III gehabt hatte. Es schienen aber Faktoren, wie z. B. das Geschlecht, das Alter, die Anzahl der verabreichten CTx-Zyklen sowie diverse histopathologische Parameter (wie z. B. das Grading, der L/V/Pn- oder CRM-Status) relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten gehabt zu haben. In den nachfolgenden uni- und multivariablen Analysen sollte ihre prognostische Bedeutung geprüft werden.

3.6 Survivalanalysen in Bezug zur adCTx

In den nachfolgenden Analysen wurden die Krankheitsverläufe jener 78 Patienten mit den Stadien pUICC-II (n = 42) und -III (n = 37) betrachtet, bei denen nach dem GAST-05-Studienprotokoll eine adCTx indiziert gewesen war. Tatsächlich war bei 62 Patienten eine adCTx appliziert worden; bei 16 Patienten (Vergleichsgruppe, Tabelle A7) war keine postoperative Systemtherapie erfolgt, ein Patient verstarb 56 d postoperativ (Abbildung 16).

3.6.1 DFS, TTR, OS und CSS in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

Das DFS für die Stadien pUICC-II und -III bei Patienten mit und ohne adCTx unterschied sich nicht signifikant (p = 0,287, Tabelle 48). Das 3- bzw. 5-Jahre DFS lag mit adCTx bei 72,6 % bzw. 67,7 % vs. 68,8 % bzw. 62,5 % ohne adCTx.



DFS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	78	57	48	38	5
ohne adCTx	16	11	9	5	0
mit adCTx	62	46	39	33	5

TTR	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	78	59	51	40	5
ohne adCTx	16	12	10	5	0
mit adCTx	62	47	41	35	5

Abbildung 22: DFS und TTR in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis *post operationem* eingetreten war.

Tabelle 48: DFS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

pUICC-II und -III			**Überleben (DFS, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	16	8	72,25	10,55	51,57	92,93	p = 0,287
adCTx ja	62	22	96,32	6,58	83,42	109,22	
Σ	78	30	93,49	5,93	81,88	105,12	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das DFS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Gabe einer adCTx (ja oder nein): ***chiq(1): 1,134; Logrank-Test: p = 0,287; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

In der Darstellung der K-M-Kurven zum TTR (Abbildung 22) wurde besonders deutlich, dass sich das Rektumkarzinom-spezifische Überleben der Patienten in den Stadien pUICC-II/-III mit vs. ohne adCTx wenig unterschieden hatte. Die KM-Kurven zum TTR verliefen nahezu identisch (p = 0,863, Tabelle 49). Das 3- bzw. 5-Jahre TTR lag für die Patienten mit adCTx bei 79,0 % bzw. 77,3 % und für die Patienten ohne adCTx bei 74,0 % bzw. 77,3 %.

Tabelle 49: TTR (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

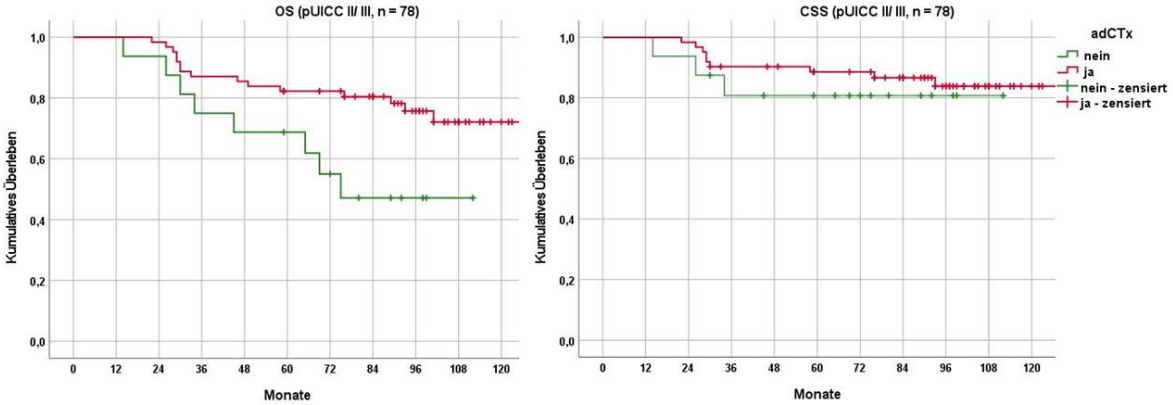
pUICC-II und -III			Überleben (TTR, in Monaten)				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	16	4	89,15	9,98	69,60	108,71	p = 0,863
adCTx ja	62	14	107,91	6,16	95,84	119,98	
Σ	78	18	107,49	5,51	96,71	118,29	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für die TTR in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Gabe einer adCTx (ja oder nein): ***chiq(1): 0,030; Logrank-Test: p = 0,863; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Die Analysen zum TTR ließen vermuten, dass eine adCTx bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen im oberen Rektumdrittel (pUICC-II/-III) nicht grundsätzlich einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte. Diese Hypothesen sollten nachfolgend (Abschnitt 3.6.2 und 3.6.3) geklärt werden.

Das OS der Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien pUICC-II und -III unterschied sich in Abhängigkeit der Applikation der adCTx signifikant von jenen Fällen ohne adCTx (p = 0,020, Tabelle 50). Das 3- bzw. 5-Jahre OS betrug für die Patienten mit adCTx 87,1 % und 82,3 % vs. 75,0 % und 68,8 % (ohne adCTx). In den K-M-Überlebenskurven (Abbildung 23) wird der Einfluss der adCTx ab dem 48. Monat *post operationem* besonders deutlich.

Vergleicht man nun das OS mit dem CCS (*cancer-specific survival*), so sieht man einerseits, dass die K-M-Kurven zum CCS deutlich über der Kurve zum OS liegen. Andererseits zeigt sich in den K-M-Kurven kein signifikanter Trend zu einem besseren CSS für die Patienten mit adCTx. Das 3-Jahre bzw. 5-Jahre CSS liegt bei 90,3 % und 88,6 % für die Patienten mit einer adCTx vs. 80,8 % bei Studienteilnehmern ohne adCTx (p = 0,512, Tabelle 51).



OS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	78	66	58	46	5
ohne adCTx	16	12	10	5	0
mit adCTx	62	54	48	41	5

CSS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	78	66	58	46	5
ohne adCTx	16	12	10	5	0
mit adCTx	62	54	48	41	5

Abbildung 23: OS und CSS in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis *post operationem* eingetreten war.

Tabelle 50: OS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

pUICC-II/III			**Überleben (OS, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	16	8	77,22	9,22	59,14	95,29	p = 0,020
adCTx ja	62	15	112,09	5,03	102,22	121,95	
Σ	78	23	107,05	4,82	97,59	116,51	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das OS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die Gabe einer adCTx (ja oder nein): ***chiq(1): 5,389; Logrank-Test: p = 0,020; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

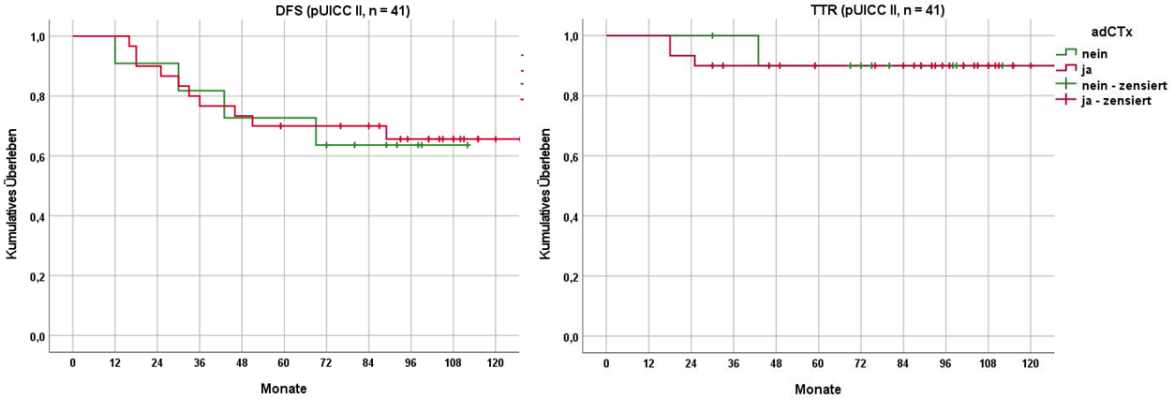
Tabelle 51: CSS (rMW) in den Stadien pUICC-II und -III +/- adCTx

pUICC-II/III			**Überleben (CSS, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	16	3	95,25	8,73	78,13	112,37	p = 0,512
adCTx ja	62	9	120,09	4,35	111,57	128,62	
Σ	78	12	118,47	4,16	110,31	126,62	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das CSS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung für die Gabe einer adCTx (ja oder nein): ***chiq(1): 0,430; Logrank-Test: p = 0,512; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.6.2 DFS, TTR, und OS im Stadium pUICC-II +/- adCTx

Bei den Patienten im Stadium pUICC-II zeigten sich im DFS (p = 0,872; Tabelle 52) und TTR (p = 0,907; Tabelle 53) keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einer adCTx vs. ohne adCTx. Das 3- bzw. 5-Jahre DFS betrug für die Patienten mit adCTx 76,7 % und 70,0 % vs. 81,8 % und 72,7 % ohne adCTx (Abbildung 24).



DFS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	41	33	27	23	3
ohne adCTx	11	9	8	5	0
mit adCTx	30	24	19	18	3

TTR	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	41	35	30	25	3
ohne adCTx	11	10	9	5	0
mit adCTx	30	25	21	20	3

Abbildung 24: DFS und TTR im Stadium pUICC-II +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Es waren 10 Ereignisse bei den 30 Patienten mit adCTx und vier Ereignisse bei den elf Patienten ohne adCTx aufgetreten. Das 3- und 5-Jahre TTR für die Patienten im Stadium pUICC-II betrug nach adCTx jeweils 90,0 % vs. 100,0 % und 90,3 % in jenen Fällen ohne adCTx (Abbildung 24).

Aus der K-M-Analyse wird deutlich, dass die Patienten mit Rektumkarzinomen im Stadium pUICC-II, unabhängig von der applizierten adCTx und der Einteilung in pUICC-II $^{\text{high-risk}}$ oder pUICC-II $^{\text{low-risk}}$ -Karzinome, seltener Rezidive erlitten hatten.

Tabelle 52: DFS (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx

pUICC-II			**Überleben (DFS, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	11	4	85,27	11,31	63,11	107,44	p = 0,872
adCTx ja	30	10	100,93	8,73	83,82	118,04	
Σ	41	14	100,14	7,47	85,70	114,99	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das DFS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung: ***chiq(1): 0,026; Logrank-Test: p = 0,872; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

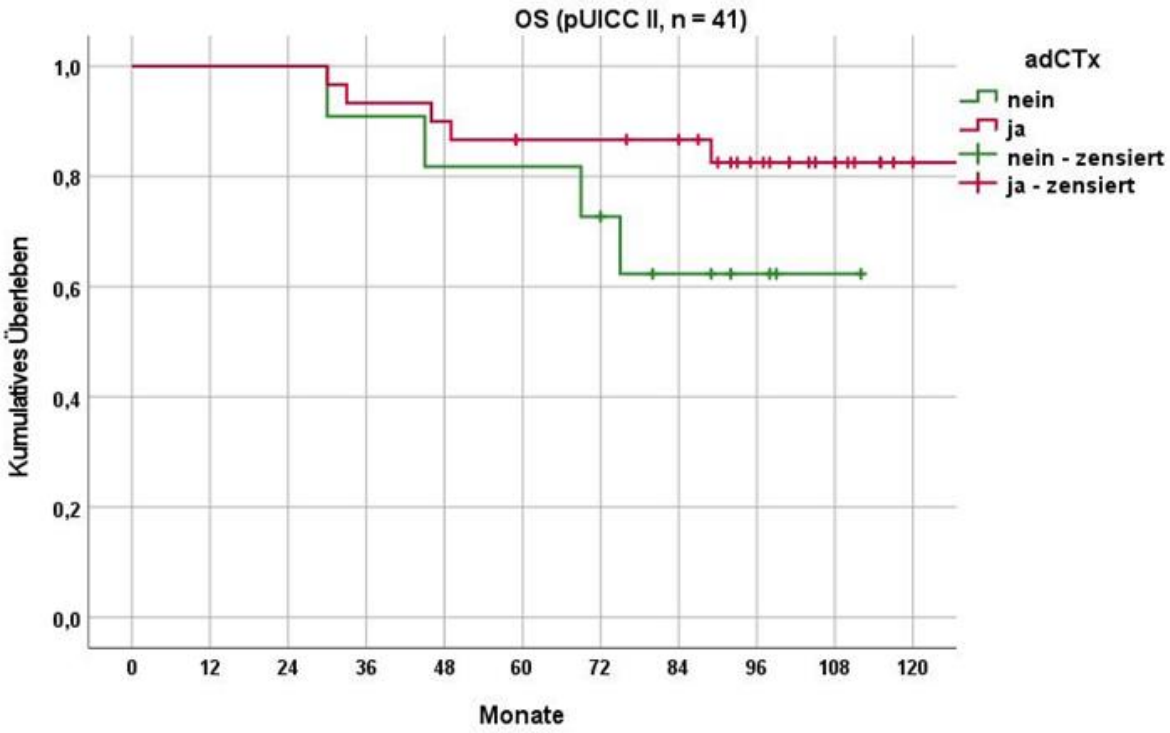
Tabelle 53: TTR (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx

pUICC-II			**Überleben (TTR, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	11	1	105,10	6,55	92,27	117,93	p = 0,907
adCTx ja	30	3	122,63	6,23	110,43	134,84	
Σ	41	4	123,27	5,11	113,27	133,28	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für die TTR in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung: ***: chiq(1): 0,014; Logrank-Test: p = 0,907; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Das OS unterschied sich bei den Patienten im Stadium pUICC-II nach adCTx tendenziell vom OS der Studienteilnehmer ohne adCTx (p = 0,173, Tabelle 54). Das 3- bzw. 5-Jahre OS betrug nach adCTx 93,3 % und 86,7 % bzw. für die Patienten ohne adCTx 90,9 % und 81,8 % (Abbildung 25).

Das CSS konnte für die Patienten im pUICC-Stadium II nicht berechnet werden, da kein Patient Rektumkarzinom-bedingt verstorben war und der Tod aus anderer Ursache (in dieser Analyse) nicht als *competing risk* berückichtigt worden war.



OS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	41	38	33	28	3
ohne adCTx	11	10	9	5	0
mit adCTx	30	28	24	23	3

Abbildung 25: OS im Stadium pUICC-II +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

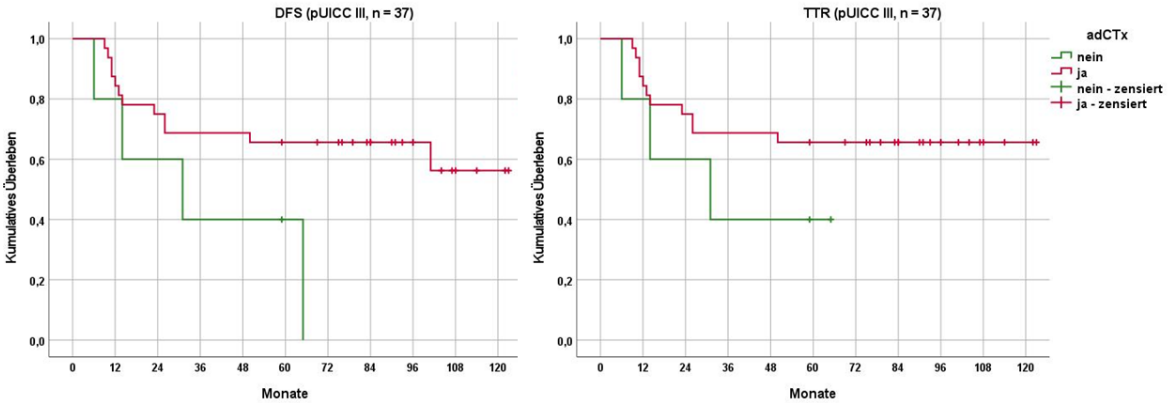
Tabelle 54: OS (rMW) im Stadium pUICC-II +/- adCTx

pUICC-II			**Überleben (OS, in Monaten)**				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	11	4	90,70	9,01	73,04	108,37	p = 0,173
adCTx ja	30	5	119,54	6,04	107,71	131,37	
Σ	41	9	115,43	5,60	104,61	126,39	

rMW*: beschränkte erwartete mittlere Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) für das OS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung; ***chiq(1): 1,875; Logrank-Test: p = 0,173; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.6.3 DFS, TTR, OS und CSS im Stadium pUICC-III +/- adCTx

Es hatten 86,5 % der Patienten mit einem Stadium pUICC-III eine adCTx erhalten. Das DFS der Patienten im Stadium pUICC-III war nach der adCTx im Trend deutlich besser vs. Patienten ohne adCTx (p = 0,058, Tabelle 55). Das 3- bzw. 5-Jahre DFS betrug nach der adCTx 68,8 % und 65,6 % vs. 40,0 % für Patienten ohne adCTx (Abbildung 25).



DFS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	37	24	21	15	2
ohne adCTx	5	2	1	-	-
mit adCTx	32	22	20	15	2

TTR	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	37	24	21	15	2
ohne adCTx	5	2	1	-	-
mit adCTx	32	22	20	15	2

Abbildung 26: DFS und TTR im Stadium pUICC-III +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 55: DFS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx

pUICC-III			**Überleben (DFS, in Monaten)**				
	n	**Ereignisse**	**rMW***	**SD**	**95%CI****		**Logrank*****
adCTx nein	5	4	36,20	12,84	11,04	61,37	p = 0,058
adCTx ja	32	12	85,06	8,79	67,83	102,29	
∑	37	16	79,80	8,31	63,51	96,10	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das DFS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung; ***chiq(1): 3,594; Logrank-Test: p = 0,058; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

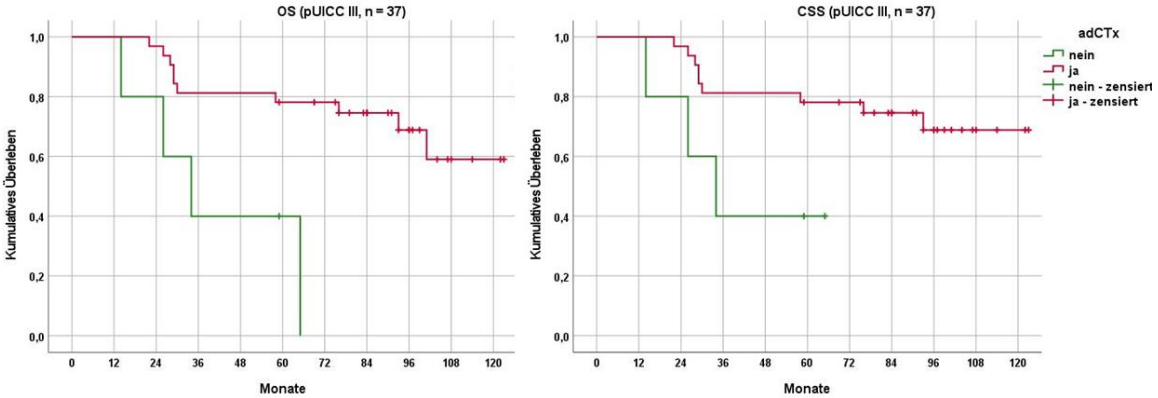
Betrachtet man hingegen die TTR der Patienten mit adCTx im Stadium pUICC-III, so zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit vs. ohne adCTx (p = 0,256; Tabelle 56). Die 3- bzw. 5-Jahre TTR betrug für die Patienten mit adCTx 68,8 % bzw. 65,6 % vs. 40,0 % ohne adCTx.

Tabelle 56: TTR (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx

pUICC-III			Überleben (TTR, in Monaten)				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		logrank***
adCTx nein	5	3	36,20	11,12	14,41	57,99	p = 0,256
adCTx ja	32	11	87,13	8,85	69,79	104,46	
Σ	37	14	83,38	8,43	66,56	99,90	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für die TTR in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung; ***chiq(1): 1,275; Logrank-Test: p = 0,256; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Wie bereits aus der gemeinsamen Betrachtung der Stadien pUICC-II/-III vermutet werden konnte (siehe Abschnitt 3.6.1), unterschied sich das OS für die Patienten im Stadium pUICC-III nach erhaltener adCTx hochsignifikant von jenen Patienten im pUICC-III-Stadium ohne adCTx (p = 0,003; Tabelle 57). Das 3- bzw. 5-Jahre OS für die Patienten mit adCTx lag bei 81,3 % bzw. 78,1 % vs. 40,0 % ohne adCTx (Abbildung 27).



OS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	37	28	25	18	2
ohne adCTx	5	2	1	-	-
mit adCTx	32	26	24	18	2

CSS	*patients at risk*				
Zeitpunkt	OP	36	60	84	120
Gesamt	37	28	25	18	2
ohne adCTx	5	2	1	-	-
mit adCTx	32	26	24	18	2

Abbildung 27: OS und CSS im Stadium pUICC-III +/- adCTx

X-Achse der Kaplan-Meier-Darstellung: Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Angabe der Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 57: OS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx

pUICC-III			Überleben (OS, in Monaten)				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	5	4	40,80	10,72	19,79	61,81	p = 0,003
adCTx ja	32	10	97,48	6,85	84,04	110,91	
Σ	37	14	91,08	6,89	77,58	104,59	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das OS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung; ***chiq(1): 9,080; Logrank-Test: p = 0,003; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Der Unterschied im CSS zwischen den pUICC-III-Patienten mit vs. ohne adCTx war ebenfalls signifikant (p = 0,039; Tabelle 58). Das 3- bzw. 5-Jahre CSS betrug nach adCTx 81,3 % bzw. 78,1 % vs. 40 % ohne adCTx (Abbildung 27).

Tabelle 58: CSS (rMW) im Stadium pUICC-III +/- adCTx

pUICC-III			Überleben (CSS, in Monaten)				
	n	Ereignisse	rMW*	SD	95%CI**		Logrank***
adCTx nein	5	3	40,80	9,28	22,60	58,99	p = 0,039
adCTx ja	32	9	99,64	6,81	86,30	112,98	
Σ	37	12	94,59	6,90	81,07	108,11	

rMW*: beschränkte erwartete Überlebenszeit (*restricted mean of survival*) als Mittelwert für das CSS in Monaten; SD: Standardabweichung; 95%CI**: 95%-Konfidenzintervall; Testung auf Gleichheit der Überlebensverteilung in der K-M-Darstellung; ***chiq(1): 4,281; Logrank-Test: p = 0,039; die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

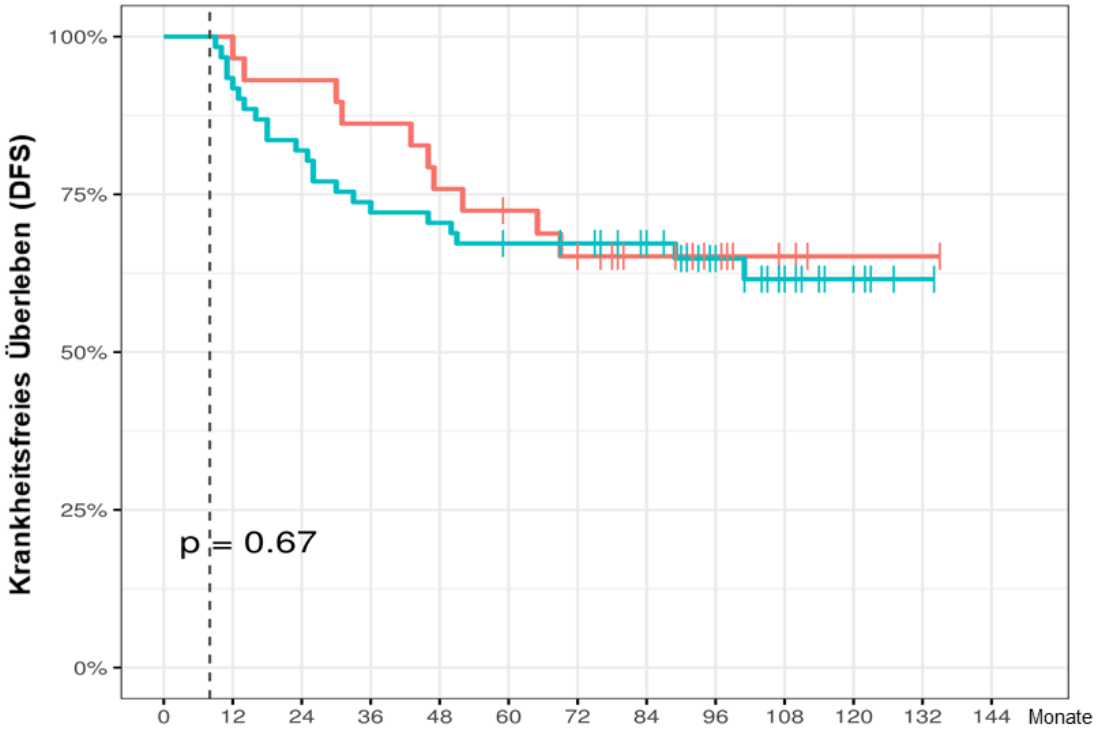
Zusammenfassend hatten die Patienten im Stadium pUICC-III nach adCTx ein im Trend deutlich besseres DFS (p=0,058). In den krebsspezifischen Analysen zur TTR spiegelte sich dieser Effekt der adCTx aufgrund einer zu geringen Ereigniszahl nicht wider. Andererseits zeigte sich im OS ein hochsignifikanter und im CSS ein signifikanter Effekt zugunsten der adCTx bei den Patienten im pUICC-III-Status.

3.7 Uni-/multivariable Überlebensmodelle, Interaktionseffekte

Die Auswirkungen der adCTx auf die onkologischen Endpunkte DFS und OS sowie mögliche Interaktionseffekte mit prognostisch relevanten klinikopathologischen Risikofaktoren werden nachfolgend dargestellt.

3.7.1 8-Monate Landmarkanalyse zum DFS

In die Landmarkanalyse zum DFS von Patientnen mit vs. ohne adCTx waren 90 (91,8 %) GAST-05-Studienteilnehmer aus Zentrum 1 eingeschlossen worden. Diese Patienten hatten mindestens 8 Monate nach der onkologischen Rektumresektion überlebt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im DFS zwischen den Patienten mit vs. ohne adCTx (p = 0,67; Abbildung 28).



Nachsorge-Zeitpunkt (in Monaten)		DFS (in Monaten)										
		8	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
∑ *Patients at risk*		90	86	77	70	65	58	55	45	29	18	6
AdCTx	JA	61	57	50	45	43	38	37	33	22	13	5
	NEIN	29	29	27	25	22	20	18	12	7	3	1

Abbildung 28: DFS-Landmarksanalyse bei Patienten des GAST-05-Zentrums 1

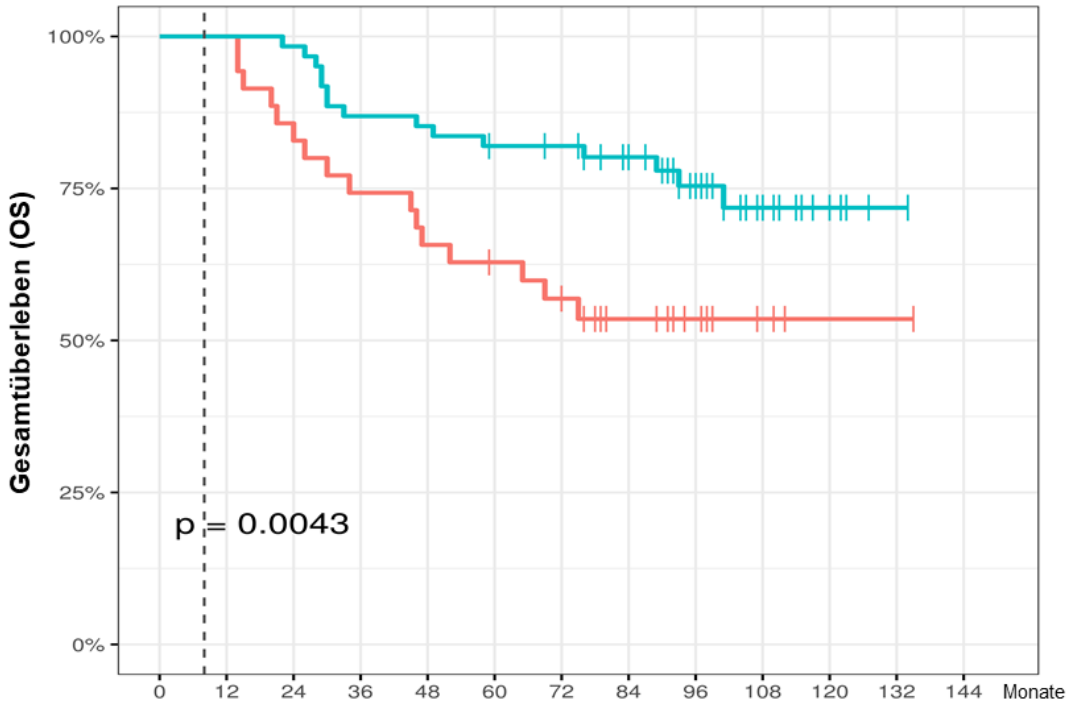
Intention-to-treat Darstellung der DFS-Wahrscheinlichkeit nach dem Kaplan-Meier-Schätzer; gestrichelte schwarze Linie: diese zeigt den Startzeitpunkt der Landmarkanalyse (8 Monate nach der Rektumresektion); adCTx: adjuvante Chemotherapie; *patients at risk*: Anzahl der Patienten, bei denen bis zum angegebenen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war; X-Achse der K-M-Darstellung: postoperative Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Angabe der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

Unter Berücksichtigung der 14 Patienten mit pUICC-I Karzinomen in der Kohorte ohne adCTx ist die nahezu gleiche 5-Jahre DFS-Wahrscheinlichkeit interessant. Die adCTx scheint für Patienten mit den ungünstigeren Stadien II und III das > 5-Jahre

DFS auf ein nahezu gleiches Niveau angehoben zu haben. Diese Beobachtung unterstützt die Ergebnisse aus der Gesamtstudie (siehe im Abschnit 3.3).

3.7.2 8-Monate Landmarkanalyse zum OS

Die Landmarkanalyse zum OS umfasste 96 (98,0 %) GAST-05-Patienten des Zentrums 1 ein. Es konnte ein hochsignifikanter OS-Vorteil für Patienten mit einer adCTx vs. Patienten ohne adCTx demonstriert werden (p = 0,0043, Abbildung 29).



Nachsorge-Zeitpunkt (in Monaten)		OS (in Monaten)										
		8	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
∑ *Patients at risk*		96	96	90	79	75	68	65	53	34	17	6
AdCTx	JA	61	61	60	53	52	47	46	41	27	14	5
	NEIN	35	35	30	26	23	21	19	12	7	3	1

Abbildung 29: OS in der Landmarkanalyse bei Patienten im GAST-05 Zentrum 1

Intention-to-treat Darstellung der OS-Wahrscheinlichkeit nach dem Kaplan-Meier-Schätzer; gestrichelte schwarze Linie: diese zeigt den Startzeitpunkt der Landmarkanalyse (8 Monate nach erfolgter Rektumresektion); adCTx: adjuvante Chemotherapie; *patients at risk*: Anzahl der Patienten, bei denen bis zum angegebenen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war; X-Achse der K-M-Darstellung: postoperative Überlebenszeit in Monaten; Y-Achse: Angabe der Überlebenswahrscheinlichkeit in %.

3.7.3 Interaktionseffekte von Risikofaktoren auf das Überleben

Der Einfluss potentieller Risikofaktoren auf das Überleben, wie z. B. das OP-Ausmaß (TME), das Patientenalter und der pT-/pN-Status sowie ihre Interaktionseffekte wurden gegenüber der Applikation der adCTx geprüft. In Tabelle 59 sind die resultierenden Modellkoeffizienten zusammengefasst und als Hazard Ratios mit dem 95%CI und assoziierten p-Werten angegeben.

In paarweisen Kontrasttestungen, die den Einfluss der pUICC-Stadien in den Gruppen +/- adCTx auf das DFS verglichen hatten, zeigte sich eine grenzwertig signifikante Hazard Ratio (HR) für die Stadien pUICC ≥ III ($p = 0{,}052$; HR 0,26 (95%CI: 0,07; 1,00) gegenüber der HR für pUICC ≤ II bei Patienten ohne adCTx. Ein derartiger Unterschied ließ sich bei Patienten, die eine adCTx erhalten hatten, nicht beobachten (Tabelle 60).

Beim OS konnte im Cox-Regressionsmodell ein deutlicher Interaktionseffekt zwischen Studienteilnehmern mit den Stadien pUICC ≥ III und der postoperativen adCTx gezeigt werden ($p = 0{,}023$; HR 5,56; 95%CI: 1,26; 24,5). Aus der paarweisen Kontrasttestung innerhalb der adCTx-Gruppen ergab sich eine deutlich signifikante HR für Patienten mit einem pUICC ≥ III-Status im Vergleich zu Patienten mit einem pUICC ≤ II-Status ohne adCTx ($p < 0{,}001$; HR 0,08; 95%CI: 0,03; 0,24) (Tabelle 60). Bei den Patienten, die eine adCTx erhalten hatten, war wie bei den Analysen zum DFS ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0{,}168$; Tabelle 60). Diese Ergebnisse weisen auf eine deutliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im pUICC-Stadium III hin, sofern sie eine adCTx erhalten hatten.

Tabelle 59: Modellkoeffizienten (als HR) mit 95%CI und assoziierten p-Werten

Überleben	DFS			OS		
	HR	95%CI	p-Wert	HR	95%CI	p-Wert
pUICC						
Stadien pUICC ≥ III	1,27	[0,55; 3,0]	0,572	2,13	[0,73; 6,3]	0,168
adCTx nicht verabreicht	0,79	[0,30; 2,1]	0,628	1,84	[0,58; 5,8]	0,299
Interaktion ≥ III : keine adCTx	3,02	[0,61; 14,9]	0,175*	5,56	[1,26; 24,5]	**0,023***
OP-Ausmaß						
adCTx verabreicht	0,68	[0,27; 1,7]	0,415	0,33	[0,13; 0,84]	0,020
OP (TME)	0,32	[0,07; 1,5]	0,148	0,65	[0,24; 1,80]	0,411
Interaktion adCTx : TME	4,23	[0,73; 24,6]	0,109	1,75	[0,42; 7,37]	0,443
Alter						
adCTx verabreicht	4,02	[0,85; 19,0]	0,079	1,14	[0,38; 3,50]	0,814
Alter	2,5	[0,58; 11,0]	0,220	1,12	[1,04; 1,2]	0,004
Interaktion adCTx : Alter	0,6	[0,09; 4,0]	0,602	0,97	[0.87;1,1]	0,562
pT-Status						
adCTx verabreicht	1,09	[0,40; 3,00]	0,863	0,52	[0,18; 1,5]	0,221
Status ≥ pT3c	2,67	[0,75; 9,50]	0,129	4,37	[1,62; 11,8]	0,004
Interaktion adCTx : ≥ pT3c	0,81	[0,12; 2,1]	0,352	0,51	[0,12; 2,1]	0,352
pN-Status						
adCTx verabreicht	1,27	[0,48; 3,4]	0,628	0,54	[0,17; 1,72]	0,299
pN1 und pN2	3,85	[0,99; 15,0]	0,052	11,87	[4,23; 33,33]	< 0,001
Interaktion adCTx : pN1 und pN2	0,33	[0,07; 1,6]	0,175	0,18	[0,04; 0,79]	**0,023***
pCRM (absolut)						
adCTx verabreicht	1,03	[0,95; 1,10]	0,497	0,41	[0,16; 1,10]	0,070
pCRM (absolut)	0,97	[0,88; 1,10]	0,575	1	[0,92; 1,10]	0,930
Interaktion adCTx : pCRM	0,97	[0,88; 1,10]	0,575	1	[0,90; 1,10]	0,954
pCRM positiv						
adCTx verabreicht	1,07	[0,44; 2,60]	0,874	0,38	[0,16; 0,94]	0,036
pCRM positiv	1,27	[0,27; 6,00]	0,765	1,6	[0,52; 4,99]	0,415
Interaktion adCTx : pCRM pos.	0,99	[0,17; 5,80]	0,991	1	[0,22; 4,60]	0,996
LKM (im Trend) #						
adCTx verabreicht	1,16	[0,49; 2,80]	0,732	0,44	[0,20; 1,00]	0,049
LNM (Trend)	1,63	[1,07; 2,50]	0,023	1,35	[1,19; 1,52]	< 0,001
Interaktion adCTx : LNM	0,67	[0,44; 1,00]	0,059*	0,81	[0,73; 0,91]	**< 0,001***
Ratio LKM / LK (im Trend) #						
adCTx verabreicht	1,14	[0,48; 2,70]	0,764	0,41	[0,18; 0,96]	0,041
Ratio LKM/LK	1,08	[0,99; 1,20]	0,066	1,07	[1,04; 1,10]	< 0,001
Interaktion adCTx : Ratio LNM/LN	0,94	[0,86; 1,00]	0,176	0,96	[0,93; 1,00]	**0,057***
Tumorausmaß (cranio-caudal)						
adCTx verabreicht	2,34	[0,25; 22,1]	0,457	3,07	[0,37; 25,7]	0,301
Tumorausmaß (TE, im Trend) #	1,01	[0,97; 1,1]	0,792	1,02	[1,00; 1,1]	0,082
Interaktion adCTx : TE	0,98	[0,94; 1,0]	0,501	0,96	[0,92; 1,0]	**0,053***
Tumorlokalisation (ab ACL)						
adCTx verabreicht	0,04	[0,00; 43,4]	0,376	0,11	[0,00; 29,7]	0,442
Tumorlokalisation (ab ACL)	1	[0,96; 1,0]	0,991	1,01	[0,98; 1,1]	0,415
Interaktion adCTx : TU-loco	1,02	[0,97; 1,1]	0,360	1,01	[0,97; 1,1]	0,654

*: Fälle für die paarweisen Kontrasttests, die den Einfluss (Level) des Risikofaktors gruppiert oder numerisch modelliert miteinander verglichen hatten (siehe nachfolgend Tabelle 60); #: diese numerisch modellierten Variablen zeigen im Subgruppenvergleich relative Effekte.

Darüber hinaus ergaben sich in den Kontrasttests (Tabelle 60) zum prognostischen Einfluss von LKM in den Patientengruppen (+/- adCTx) zwei Auffälligkeiten:

Zum einen hatte das Auftreten von LKM das DFS bei Patienten, die keine adCTx erhalten hatten, signifikant reduziert (p <0,001; HR 0,64; 95%CI: 0,31; 0,97). Zum anderen wies eine hochsignifikante HR bei den Patienten mit LKM und erhaltener adCTx auf eine starke, adCTx-induzierte Reduktion des negativen Einflusses der LKM hin (p = 0,008; HR 0,07; 95%CI: 0,02; 0,13). Diese Ergebnisse konnten auch für das OS bestätigt werden.

Tabelle 60: Paarweise Kontrasttests der Risikofaktoren und Überleben

Überleben			DFS			OS		
	Gruppen	**Kontrast**	**HR**	**95%CI**	**p-Wert**	**HR**	**95%CI**	**p-Wert**
pUICC								
	adCTx (+)	≤ II / ≥ III	0,78	[0,34; 1,80]	0,572	0,47	[0,16; 1,38]	0,168
	adCTx (-)		0,26	[0,07; 1,00]	**0,052**	0,08	[0,03; 0,24]	**< 0,001**
pN-Status								
	adCTx (-)	pN0 / pN1, pN2	0,2	[0,06; 0,68]	**0,010**	0,08	[0,03; 0,24]	**< 0,001**
	adCTx (+)		0,79	[0,34; 1,83]	0,578	0,47	[0,16; 1,38]	0,168
LK* (Trend)								
	adCTx (-)	LK* im Trend	0,64	[0,31; 0,97]	**< 0,001**	0,3	[0,18; 0,42]	**< 0,001**
	adCTx (+)		0,07	[0,02; 0,13]	**0,008**	0,09	[0,04; 0,14]	**0,001**
Ratio LKM / LK **								
	adCTx (-)	Ratio LKM/LK im Trend **	0,1	[0,03; 0,17]	**0,005**	0,07	[0,04; 0,10]	**< 0,001**
	adCTx (+)		0,02	[-0,01; 0,04]	0,167	0,03	[0,00; 0,06]	**0,028**
Tumorausdehnung (TE)***								
	adCTx (-)	TE*** im Trend	0,03	[0,00; 0,07]	0,058	0,02	[0,00; 0,05]	0,082
	adCTx (+)		-0,01	[-0,04; 0,02]	0,426	-0,02	[-0,05; 0,02]	0,281

Die Ergebnisse aus paarweise Kontrasttests für das Modell aus Tabelle 60, die den Einfluss von Risikofaktoren wie z. B. den pUICC-Stadien, des pN-Status, der LKM, des Koeffizienten aus dem Quotienten (Ratio) LKM / LK sowie der Tumorausdehnung (im Verlauf) zu den Gruppen mit (+) und ohne (-) adjuvante Chemotherapie (adCTx) prüften. Angegeben sind die Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervallen (CI) und den zugehörigen p-Werten; *LK: die Variable Lymphknoten (LK) ist numerisch modelliert worden; ** LKM / LK: die Variablen der Koeffizienten aus dem Verhältnis der LK-Metastasen (LKM) zu LK sind numerisch modelliert worden; *** TE: craniocaudale Tumorausdehnung, numerisch modelliert.

Andere Risikofaktoren, wie das OP-Ausmaß, der jeweilige pT-, pN- und pCRM-Status, der Koeffizient aus dem Verhältnis von LKM zur Anzahl untersuchten LK, die craniocaudale Tumorausdehnung und -lokalisation, zeigten im multivariablen Modell beim DFS keine relevanten Interaktionseffekte (Tabelle 60).

4 Diskussion

Im Jahr 2004 wurden von Mitgliedern der GRCSG zur Optimierung der multimodalen Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome die CAO/AIO/ARO-04-Phase-III-Studie und die GAST-05-Phase-IIb-Studie konzipiert und initiiert. Während in der CAO/AIO/ARO-04-Studie eine um OX erweiterte CRT gefolgt von einer TME und FOLFOX-CTx bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels geprüft wurde, wurden Patienten mit Karzinomen des oberen Rektums (≥ 12 cm ab ACL) in der GAST-05-Studie einer primären Rektumresektion (TME oder PME) zugeführt, gefolgt von einer adCTx mit FOLFOX.

4.1 Anmerkungen zur GAST-05-Studienpopulation

Für die Auswertungen hatten 372 Krankheitsverläufe von GAST-05-Studienteilnehmern zur Verfügung gestanden. Das Geschlechterverhältnis von 1,84 : 1,0 zwischen Männern (64,8 %) und Frauen (35,2 %) wies einen höheren Anteil an männlichen Studienteilnehmern aus im Vergleich zur allgemeinen KRK-Verteilung in Deutschland. In einer RKI-Erhebung aus dem Jahr 2016 lag das Geschlechterverhältnis bei 1,23 : 1,0; d. h. von einem KRK waren Männer zu 55,2 % und Frauen zu 44,8 % betroffen gewesen (RKI 2019).

Das mediane Alter der GAST-05-Studienteilnehmer lag mit 68 Jahren unter dem medianen Erkrankungsalter von KRK-Patienten in Deuschland (Männer: 72 Jahre; Frauen: 76 Jahre; Zentrum für Krebsregisterdaten). Es war aber deutlich höher gegenüber jenen Patientenpopulationen aus vergleichbaren Rektumkarzinomstudien: So hatte z. B. in der CAO/ARO/AIO-94-Studie das Alter der Teilnehmer 62 Jahre (Median; Sauer et al. 2004) betragen, in der CAO/AIO/ARO-04-Studie je nach Studienarm 63 Jahre bzw. 64 Jahre (Rödel et al. 2012; Hofheinz et al. 2018) und in der PETACC-6-Studie 62 Jahre (Schmoll et al. 2020). Auch in der bereits erwähnten MOSAIC-Studie hatte das mediane Alter (je nach Studienarm) bei 61 Jahren bzw. 60 Jahren gelegen (André et al. 2009). Somit waren die GAST-05-Studienteilnehmer im Median vier Jahre älter und spiegelten, auch unter Berücksichtigung von 34,7 % Patienten mit einem ECOG-I/-II-Status, durchaus eine *clinical-real-world*-Situation wider (Batra und Cheung 2019; Retornaz et al. 2020).

4.2 Anmerkungen zur Chirurgie und adCTx

Die GAST-05-Studie war konzipiert worden, um das onkologisch notwendige OP-Ausmaß (TME oder PME) für lokal fortgeschrittene Karzinome im oberen Rektum hinsichtlich des 3- und 5-Jahre DFS abzuklären. Zugleich sollten mit einer optimierten, möglichst komplikationsarmen Rektumresektion die besten Voraussetzungen für einen studienprotokollgemäßen Start der adCTx für Patienten mit den Stadien pUICC-II und -III geschaffen werden. Auf eine erneute, postoperative Randomisation der Patienten in einen Prüfarm mit adCTx vs. alleinige Beobachtung war aufgrund der Ergebnisse aus klinischen Studien zur Behandlung von Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-III verzichtet worden (Tabelle 61). In diesen Therapiestudien hatten Patienten mit einer adCTx ein signifikant längeres DFS vs. der Kontrolle gezeigt.

Tabelle 61: Studien zur adCTx bei Kolonkarzinomen (pUICC-III) + GAST-05-Studie

Klinische Studien zum DFS nach adCTx bei Kolonkarzinomen (pUICC-III) vs. GAST-05 (Rektum)							
			FU ** (Mon.)	DFS (%)			
Studie	Pat.	CTx-Regime		Jahre	Prüfarm	p-Wert	Kontrolle
IMPACT 1995	1.493	5-FU + FS vs. keine CTx	37	3	62 %	< 0,0001	44 %
Moertel et al. 1990	929	5-FU + LEV vs. keine CTx	36	3,5	63 %	< 0,0001	47 %
O'Connell et al. 1997	317	5-FU + FS vs. keine CTx	72	5	74 %	< 0,004	58 %
Francini et al. 1994	118	5-FU + FS vs. keine CTx	54	5	66 %	0,0016	41 %
MOSAIC André et al. 2009	899	FOLFOX vs. 5-FU + FS	82	5	66 %	0,005	59 %
NSABP-07 Yothers et al. 2011	1.714	FOLFOX vs. 5-FU + FS	96	5	64 %	< 0,001	58 %
XELOXA Schmoll et al. 2015	1.886	CAP + OX vs. 5-FU + FS	74	7	63 %	0,004	56 %
IDEA Grothey et al. 2018	12.834	3 Mon. CAP + OX vs. 6 Mon. CAP +OX; 3 Mon. 5-FU + OX vs. 6 Mon. 5-FU + OX	72	5,5	70,7 %	n.d.	69,7 %
GAST-05 *	132	FOLFOX vs. keine CTx	60	5	68%	0,0013	42 %

Eigene Tabelle (nach Body et al. 2021a; 2021b); 5-FU: 5-Fluorouracil, FS: Folinsäure, LEV: Levamisol, OX: Oxaliplatin, CAP: Capecitabine; n.d.: nicht durchgeführt; Pat.: Patienten; Mon.: Monate; * GAST-05: es sind allein Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum mit dem Stadium pUICC-III berücksichtigt worden (siehe Abbildung 15); **FU: *follow-up*, Nachsorgephase, Angabe der Monate (Mon.) als Median.

In Anbetracht dieser Ergebnisse und der Empfehlungen aus der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Schmiegel et al. 2005) war der Studienleit- und Protokollkom-

mission der GAST-05-Studie eine erneute, postoperative Randomisation der Patienten zur adCTx vs. alleinigen Kontrolle angesichts notwendiger Fallzahlen weder medizinisch noch ethisch vertretbar erschienen. Vielmehr wurde auf die damals innovative FOLFOX-CTx gesetzt.

Auf der Basis einer qualitätskontrollierten Chirurgie sollten jene Patienten, die keine adCTx erhalten würden, sei es aufgrund eines Overstagings (wie z. B. Patienten mit einem pUICC-I-Status) oder anderer Ursachen, als narrative Kontrollgruppe dienen. Anhand der Befundergebnisse aus den standardisierten Nachsorgeuntersuchungen dieser Kontrollgruppe sollte aus Sicht der GAST-05-Studieninitiatoren eine deskriptive Beurteilung vs. den Patienten mit adCTx möglich sein.

4.2.1 Lokalrezidive und Fernmetastasen

In den vorausgegangenen klinischen Studien war die Qualität der primären Resektion bei fortgeschrittenen Karzinomen im oberen Rektum und Rektosigmoid weder ausreichend prospektiv noch unter randomisierten, multizentrischen Bedingungen geprüft worden. Zudem war bis zur Initiierung der GAST-05-Studie keine unabhängige Beurteilung der Qualität einer TME vs. PME durch Chirurgen und Pathologen bei Karzinomen des oberen Rektums erfolgt bzw. publiziert worden.

Während der Nachbeobachtung wurden in der gesamten GAST-05-Studienpopulation nur 16 Lokalrezidive (8 LR im Arm A, TME, und 8 LR im Arm B, PME) diagnostiziert. Diese geringe 5-Jahre LR-Rate von 4,3 % schien u. a. Folge der in 86,3 % bestätigten guten / optimalen Präparatequalität und eines karzinomfreien CRM von > 2 mm in 77,2 % zu sein. Die Rate an FM, die syn- oder metachron zu den LR aufgetreten waren, betrug 21,5 % (n = 80).

Im Vergleich dazu hatte eine retrospektive dänische Untersuchung an 247 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektumdrittel nach kurativ intendierter PME eine 3-Jahre LR-Rate von 13,5 % ergeben (Bondeven et al. 2015). In dieser Studie hatte sich ein positiver CRM (≤ 1 mm) als wichtigster Prädiktor für ein Prognose-limitierende Auftreten von LR gezeigt (p = 0,007).

Im Studienzentrum 1 mit 98 Patienten (Projektteil II) war während der Nachbeobachtung nur ein isoliertes LR diagnostiziert worden (LR-Rate: 1,0 %). Es lag somit nahe, dass unter Einhaltung der in der GAST-05-Studie geforderten chirurgischen

Qualitätsstandards das Auftreten eines isolierten LR für das Überleben der Patienten eine untergeordnete Rolle gespielt hatte. Die eigentliche Prognoselimitation resultierte aus den FM, die entweder metachron oder synchron zu den LR aufgetreten waren.

Der sehr positive Einfluss von chirurgischen und pathologischen Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie die Effekte eines Trainings standardisierter, operativer Vorgehensweisen konnte auch in weiteren Kohortenuntersuchungen demonstriert werden (Bondeven et al. 2013; 2015; 2020; Veltcamp Helbach et al. 2019). So konnte z. B. in einer retrospektiven Studie an 627 Patienten gezeigt werden, dass die LR-Rate bei Patienten mit Rektumkarzinomen sich dann signifikant verbesserte, wenn die Kliniker (Chirurgen, Radiologen und Pathologen) intensiv fortgebildet worden waren und den Fokus ihres Handelns auf das notwendige OP-Ausmaß ausgerichtet hatten. Der positive Effekt dieser zielgerichteten Weiterbildung spiegelte sich insbesondere im DFS der Patienten wider, d. h. unter Anwendung chirurgischer Qualitätssicherungsmaßnahmen war die 3-Jahre LR-Rate für die Karzinome im oberen Rektum von 12,9 % auf 5,0 % gesunken (p = 0,012; Bondeven et al. 2020).

4.2.2 Postoperative Sterblichkeit - Komplikationen

Die Qualität der onkologischen Rektumresektion ergab sich nicht nur aus einer niedrigen LR-Rate und der Präparatbeurteilung nach M.E.R.C.U.R.Y.-Kriterien oder dem CRM-Status, sondern auch aus der 60-Tage Sterblichkeit und dem Auftreten akuter sowie später Komplikationsereignisse.

In der GAST-05-Studie betrug die 60-Tage-Sterblichkeit *post operationem* 1,1 %. Die Rate aller dokumentierten Komplikationen jeglicher Art lag bei 52,2 %. Damit lag die Sterblichkeit deutlich unter dem bundesweiten Durchschnitt. Im Jahr 2019 hatte eine bundesweite, retrospektive Studie mit 3.287.199 Fällen zur postoperativen Sterblichkeit und Komplikationsrate nach viszeralchirurgischen Eingriffen (die zwischen den Jahren 2009 und 2015 erfolgt waren) eine Krankenhaussterblichkeit von 1,9 % beschrieben (Baum et al. 2019). In der detaillierteren Analyse hatte die Sterblichkeit nach kolorektalen Eingriffen für die hospitalisierten Patienten (n = 577.325) sogar bei 7,5 % (95%CI: 7,43 - 7,57) gelegen. Die Komplikationsrate nach kolorektalen Eingriffen (ohne weitere Spezifikation) war mit 24,6 % (95%CI: 24,49 - 24,71) angegeben worden.

Die im Vergleich mit 52,2 % vermeintlich hohe Komplikationsrate in der GAST-05-Studie resultierte aus der Vorgabe des Studienprotokolls zur sofortigen Erfassung aller auftretenden (peri-/postoperativen) Ereignisse nach dem NCI-CTC-SAE-Meldesystem. Demgegenüber war bei der erwähnten retrospektiven Erhebungsstudie die Dokumentation der Komplikationen auf der Basis von Krankenhausabrechnungsdaten erfolgt (Baum et al. 2019). Es ist zu vermuten, dass dabei nicht jedes Ereignis *post operationem* im Zusammenhang mit der Operation gesehen und entsprechend bewertet worden war. Folglich wurden numerisch weniger Komplikationen erfasst und ausgewertet.

OP-assoziierte Komplikationen können allein oder infolge der Komorbidität des Studienteilnehmers zu einem verzögerten Start, zu einer Reduktion oder gar zu einem Aussetzen der geplanten adCTx führen. In der Folge kann eine unzureichende Elimination von Mikrometastasen und/oder zirkulierenden Tumorzellen zu einem frühzeitigen Anstieg der FM-Rate führen (Body et al. 2021a). Diese klinische Einschätzung gilt auch für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und Rektosigmoid in Analogie zu den Therapieerfahrungen bei Kolonkarzinomen in den Stadien pUICC-II$^{\text{high risk}}$ und -III.

4.3 Überleben nach adCTx in der GAST-05-Studie

Unter Berücksichtigung des Einschlusskriteriums „cUICC-II/-III-Status“ zeigte sich für die Patienten mit einer adCTx ein annähernd signifikanter Vorteil im PFS vs. Patienten ohne adCTx ($p = 0{,}057$; Abbildung 11) unabhängig vom OP-Ausmaß (TME vs. PME) und den *post operationem* nachgewiesenen pUICC-Stadien.

Das DFS war für Patienten mit einem Stadium pUICC-III ohne adCTx mit 32,62 Monaten deutlich reduziert (Abbildung 12). Nach der adCTx betrug die DFS-Wahrscheinlichkeit 36 Monate *post operationem* > 70 % und für das Stadium pUICC-II sogar 88 % ($p = 0{,}036$; Abbildung 13).

Im pUICC-Stadien-spezifischen Vergleich zeigte sich für 75 Patienten im pUICC-II-Status nach der adCTx eine starke Tendenz zu einem verlängerten DFS vs. 90 Patienten gleichen Stadiums ohne adCTx ($p = 0{,}077$, Abbildung 14). Dieses Ergebnis wies, ähnlich wie bei Kolonkarzinomen im Status pUICC-II$^{\text{high risk}}$, auf einen Überle-

bensvorteil durch die adCTx hin. Allerdings war bei der eigenen explorativen Betrachtung der Karzinome im oberen Rektum nicht zwischen einem pUICC-II$^{low\ risk}$ und pUICC-II$^{high\ risk}$ Status (wie bei Kolonkarzinomen) unterschieden worden.

Für die Patienten mit pUICC-III-Karzinomen ergab sich nach der adCTx in der Verlaufsbeobachtung ein hochsignifikanter Vorteil im DFS vs. Patienten ohne adCTx ($p = 0{,}0013$; Abbildung 15). Während die Rate des 5-Jahre DFS für Patienten mit adCTx bei 68 % lag, betrug sie ohne adCTx nur 42 %.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse erstmals bei pUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum einen deutlichen, positiven Einfluss einer adCTx (mit FOLFOX) auf das DFS. Anhand dieser Ergebnisse erhalten die in der S3-Leitlinie geltenden Empfehlungen zur adCTx für Kolonkarzinome des Stadiums pUICC-III auch für lokal fortgeschrittene Karzinome im oberen Rektum und im Rektosigmoid ihre Bestätigung.

4.4 Studienzentrum 1: adCTx und Einflussfaktoren

Spezielle Fragen zur Dosisdichte, zur Anzahl applizierbarer CTx-Zyklen, zum Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen, von Defäkationsschwierigkeiten (LARS) *post operationem* sowie zu einzelnen Überlebensparametern werden in den nachfolgenden Abschnitten anhand der Studienteilnehmer aus Zentrum 1 diskutiert.

4.4.1 Start und Verzögerungen der adCTx

Die Einleitung der adCTx erfolgte innerhalb von 5 Wochen (Median), sodass die Vorgabe im GAST-05-Studienprotokoll, die adCTx möglichst < 8 Wochen *post operationem* einzuleiten, erfüllt werden konnte. Für die Bewertung eines Therapieeffektes der adCTx war die Einhaltung dieser Protokollvorgabe äußerst wichtig. Wie bereits erwähnt, können protrahierte peri-/postoperative Komplikationen zu einer verzögerten Einleitung der adCTx mit konsekutiver Prognoselimitation führen.

Im Jahr 2016 konnte z. B. in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt werden (Nachiappan et al. 2016), dass ein > 8 Wochen verzögerter Start der adCTx mit einem reduzierten OS einherging (für Patienten mit Kolonkarzinomen betrug die HR: 1,16, $p < 0{,}001$; für Patienten mit Rektumkarzinomen war die HR: 1,17, $p = 0{,}001$).

Eine vorausgegangene Metaanalyse von 15.410 Patienten aus dem Behandlungszeitraum von 1975 bis 2011 hatte zudem bestätigt, dass eine vierwöchige Verlängerung des Zeitraums zwischen der OP des Primarius und der adCTx sowohl das DFS (HR: 1,14; 95%CI: 1,10 - 1,18) als auch das OS (HR: 1,14; 95%CI: 1,10 - 1,17) signifikant verkürzen kann (Biagi et al. 2011). Der negative Effekt einer Startverzögerung der adCTx konnte auch in anderen Metaanalysen beobachtet werden (Des Guetz et al. 2010; Bos et al. 2015). Diese Studien demonstrierten, dass ein verzögerter Start der adCTx um > 8 Wochen (*post operationem*) mit einem schlechteren OS einherging (vs. dem Start der adCTx < 8 Wochen).

Im GAST-05-Zentrum 1 starteten 79,5 % der Patienten die adCTx. Von 16 Patienten, die trotz bestehender Indikation keine adCTx erhalten hatten, wiesen 50 % ein Stadium pUICC-IIa auf (Tabelle A7). Entgegen den definierten Vorgaben im GAST-05-Studienprotokoll sahen die behandelnden Ärzte für diese Karzinome keine Indikation zur adCTx. Möglicherweise ließen sie sich von der allgemeinen Empfehlung leiten, dass man bei Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-II die Indikation zur adCTx streng stellen sollte (Schmiegel et al. 2005).

Von den genannten 62 Patienten des Zentrums 1 erhielten 93,2 % alle vier Zyklen der adCTx (ungeachtet der Dosisreduktionen). In weiterführenden Analysen zur GAST-05-Studie sollte das Überleben der Patienten, die eine adCTx vollständig erhalten hatten, mit jenen verglichen werden, bei denen eine Dosisreduktionen und/oder ein vorzeitiger Abbruch der adCTx erfolgen musste. Diese Thematik wird in einem bereits gestarteten Promotionsprojekt untersucht.

Eine vollständige Applikation der CTx ist nicht nur wie zuvor erläutert in der adjuvanten Situation, sondern auch im multimodalen Behandlungskonzept mit Überlebensvorteilen verbunden. In einer Studie mit 361 Rektumkarzinompatienten wurde nach einer neoadjuvanten CRT mit TME eine adCTx mit Capecitabine bzw. 5-FU verabreicht (Sandra-Petrescu et al. 2018). Es konnten in 64 % der Patienten (n = 251) alle geplanten adCTx-Zyklen gegeben werden. Diese mit der adCTx behandelten Patienten hatten eine hochsignifikant höhere 5-Jahre OS-Wahrscheinlichkeit gegenüber den Patienten mit einer inkompletten adCTx (76,0 % vs. 60,6 %; p < 0,0001).

Auch eine *post-hoc*-Analyse der CAO/ARO/AIO-04-Studie zeigte, dass die Therapieadhärenz mit dem Outcome der Patienten korrelierte (Diefenhardt et al. 2020).

In dieser Studienauswertung hatten 67,0 % bzw. 57,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe (nur 5-FU) und 71,5 % bzw. 32,0 % in der Versuchsgruppe (+ OX) die volle Dosis der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie erhalten. Die vollständige Gabe der neoadjuvanten CRT war in beiden Gruppen mit einem längeren DFS assoziiert gewesen (Kontrollgruppe: komplette vs. reduzierte neoadCTx: HR: 1,88; 95%CI: 1,15 - 3,07; p = 0,01; Prüfgruppe: komplette vs. reduzierte neoadCTx: HR: 1,72; 95%CI: 1,14 - 2,59; p = 0,009). Allerdings hatte in dieser Auswertung die Vollständigkeit der postoperativen adCTx keinen Einfluss auf das DFS in den Therapiegruppen gehabt (Diefenhardt et al. 2020).

4.4.2 Intervallverlängerungen und Dosisdichte der adCTx

Im Zentrum 1 der GAST-05-Studie war eine Intervallverlängerung bei 29,8 % der applizierten Zyklen an adCTx nötig gewesen. Diese relativ häufigen Intervallverlängerungen waren weniger durch Toxizitätsereignisse als vielmehr durch organisatorische Gegebenheiten (Feiertage, Urlaube, OP zur Ileostomarückverlagerung) und eine verzögerte postoperative Rekonvaleszenz verursacht worden. Über 50 % der angegebenen Intervallverlängerungen hatten sich schon vor dem Start der adCTx ereignet.

Insofern sollten bei der Bewertung einer adCTx nicht nur die Intervallverlängerungen, sondern auch die Komplexizität der Multimodaltherapie und damit einhergehende, z. T. vielfältige Ursachen für verzögerte Abläufe berücksichtigt werden.

Zur Beurteilung einer adCTx scheint die Erfassung der Dosisdichte und Toxizitäten besser geeignet zu sein. Während die Dosisdichte für 5-FU mit durchschnittlich 90,8 % (17.427 mg/m²) des Sollwertes (19.200 mg/m²) pro Patient sehr hoch war, lag die mittlere Dosis für OX bei 73,4 % (587 mg/m² von 800 mg/m²). Allerdings ist anzumerken, dass die initial hoch angesetzte OX-Dosierung mit 200 mg/m² pro Zyklus bei 88,1 % der Patienten in Zentrum 1 auf 160 mg/m² reduziert worden war. Diese Maßnahme war *a priori* durch den verantwortlichen Prüfarzt erfolgt (siehe Abschnitt 3.4.4); es sollte so die Durchführbarkeit der adCTx verbessert werden. In der Folge konnte unter dem neu definierten OX-Sollwert von 640 mg/m² KOF eine Dosisdichte von 91,7 % erreicht werden. Bei der genannten *a priori* Reduktion der OX-Dosis handelte es sich nicht um eine generelle Änderung des Studienprotokolls, sondern um eine zentrumspezifische Entscheidung.

4.4.3 Toxizitätsanalyse der adCTx

Im Zentrum 1 der GAST-05-Studie traten mit 772 Ereignissen der Akuttoxizität zwar relativ häufig NWK auf, diese umfassten jedoch nur in 3,5 % der Patienten Toxizitäten mit CTCAE-Grad 3 und Grad 4.

Die Verträglichkeit der adCTx war in dem Promotionsprojekt aber nicht nur nach den per CRF vorgegebenen NCI-CTCAE-Toxizitätskategorien ausgewertet worden. Es wurden auch die in den CRF-Freitextfeldern niedergeschriebenen Vermerke zur Therapie berücksichtigt. Diese Freitextangaben, vor allem, wenn sie im Zusammenhang mit der adCTx standen, ermöglichten eine sehr detaillierte Aufstellung aller toxizitätsassoziierten Ereignisse. Gleichzeitig musste bei jedem angegebenen Ereignis der mögliche Zusammenhang zur applizierten Therapie kritisch geprüft werden.

Das Hand-Fuß-Syndrom (PPE), das üblicherweise mit einer Prävalenz von bis zu 67 % (Nagoree et al. 2000) unter einer hochdosierten 5-FU-CTx erwartet werden kann, wurde bei den GAST-05-Patienten des Zentrums 1 nicht beobachtet. Dies lag vermutlich daran, dass bei der adCTx die kumulative 5-FU-Dosis mit 17.427 mg/m² um 9,4 % unter dem Grenzwert der PPE-auslösenden 5-FU-Gesamtdosierung gelegen hatte (Chiara et al. 1997). Auch die unter 5-FU-Gabe besonders gefürchteten kardialen Ereignisse traten nur in 0,4 % ein. Gerade bei dem vorgealterten Patientenkollektiv der GAST-05-Studie war aufgrund von vorbestehenden Herzerkrankungen ein erhöhtes Auftreten von Koronargefäßspasmen erwartet worden.

Die vielfach als dosislimitierend beschriebene, OX-assoziierte sensorische periphere Neuropathie (PNP) (Pulvers und Marx 2017), stellte in den eigenen Untersuchungen mit 19,6 % aller Ereignisse keine dominierende Akuttoxizität dar. Von 151 Ereignissen der Neurotoxizität waren in 7,3 % CTCAE-Grad 2 und in 2,6 % CTCAE-Grad 3 NWK unter der adCTx erfasst worden. Während der Nachbeobachtung wurden insgesamt 94 Ereignisse zur (Kälte-induzierten) Neurotoxizität dokumentiert; davon 17,0 % mit einem CTCAE-Grad 2.

Ob mehrere Jahre nach Abschluss der adCTx immer noch OX ursächlich für eine PNP war oder ob bei voranschreitendem Alter der Studienteilnehmer eine PNP vielmehr multifaktoriell begründet oder durch bestehende Risikofaktoren aggraviert worden war (z. B. durch Alterung und arterielle Mikrozirkulationsstörungen, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, KHK), ist wahrscheinlich, bleibt aber derzeit ungeklärt.

Es fehlt bisher an prospektiv durchgeführten Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen, einer klaren Definition der akuten Neurotoxizität und der chronischen Neuropathie, an prädiktiven Biomarkern, Analysen aus studienbegleitenden QoL-Fragebögen sowie objektivierbaren neurophysiologischen und pharmakogenetischen Parametern (Pulvers und Marx 2017).

In einer Übersichtarbeit zur OX-induzierten Neuropathie konnte unter Einschluss von 15 Studien gezeigt werden, dass das Auftreten und der Schweregrad einer OX-induzierten Neuropathie z. T. multifaktoriell begründet ist. Vor allem eine KOF > 2,0 m², d. h. eine damit verbundene hohe OX-Dosis und das Körpergewicht waren Prädiktoren für eine Neuropathie. In allen Studien des Reviews korrelierte die kumulative OX-Dosis mit dem Auftreten und dem Schweregrad der Neuropathie, unter der vor allem jüngere Patienten (< 60 Jahre) häufiger und länger litten (Pulvers und Marx 2017).

In der MOSAIC-Studie (siehe Abschnitt 5.1.2) hatten 74,7 % der Patienten alle geplanten 12 FOLFOX-4-Zyklen erhalten (vs. 86,5 % 5-FU + FS) und die OX-Dosis war mit 810 mg/m² (Median; OX-Solldosis: 1.020 mg/m²) angegeben worden. Es hatten letztlich > 80 % der geplanten OX- und 84,4 % der 5-FU-Dosis verabreicht werden können (vs. 97,7 % 5-FU in der Kontrollgruppe). Die hohe kumulative OX-Dosis ging bei 92,1 % der Patienten mit einer PNP CTCAE-Grad 1, Grad 2 und Grad 3 in 48,1 %, 31,4 % und 12,5 % einher. Die PNP bestand auch noch nach 48 Monaten in 15,4 % der Fälle mit einer Ausprägung von CTCAE-Grad 1, Grad 2 und Grad 3 in 11,9 %, 2,8 % und 0,7 % (André et al. 2009; 2015).

In der CAO/ARO/AIO-04-Studie konnten 22 % der 591 Patienten aus Arm B (FOLFOX) und 22 % der 606 Patienten aus Arm A (5-FU mono) die geplante adCTx nicht beginnen. Die Hauptgründe dafür waren postoperative Komplikationen, Patientenverweigerungen oder eine Tumorprogression. Letztlich hatten 81 % der Patienten aus Arm B alle FOLFOX-Zyklen erhalten und 83 % der Patienten aus Arm A die adCTx mit 5-FU. Bei 35 % der Patienten waren unter adCTx mit FOLFOX Akuttoxititäten der NCI-CTCAE-Grade 3 und 4 aufgetreten; eine Neurotoxizität Grad 2 sowie Grad 3 / Grad 4 wiesen 20 % und 9 % der Patienten auf. Allein 44 % der Patienten hatten die volle Dosis der adCTx mit FOLFOX erhalten können (Rödel et al. 2012; 2015).

In der PETACC-6-Studie wurde die Zugabe von OX zur Capecitabine-basierten neoadCRT und adCTx bei 1.068 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen (< 12 cm ab ACL) geprüft. Der Prüfarm B (n = 525) bestand aus einer neoadCRT (RT: 45-50,4Gy + Cap mit 2x 825 mg/m² über 5d pro Woche) mit OX (50 mg/m² an d1, d8, d15, d22, d29), einer TME und adCTx mit CapOX (Cap: 2x 1000 mg/m² d1-15, alle 3 Wochen, 6 Zyklen; OX: 130 mg/m² an d1, alle 3 Wochen, 6 Zyklen) vs. Arm A ohne OX (n = 543). Das 3-Jahre DFS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen (Arm A: 76,5 %; Arm B: 75,8 %).

Die adCTx mit OX (Arm B) war von 61 % der Patienten gestartet worden (vs. 77 % in der Kontrolle); 74 % vs. 88 % der Patienten konnten die geplante adCTx beenden. Die Capecitabine-Dosis musste bei 30 % der Patienten im Arm B vs. 10 % im Kontrollarm reduziert werden. Dabei konnten 89,1 % der Solldosis von Capecitabine verabreicht werden, bei 37,3 % der Patienten erfolgte eine Dosisreduktion (vs. 24,0 % in der Kontrolle). Von der Solldosis OX konnten 84,4 % appliziert werden; eine OX-Dosisreduktion hatte bei 47,9 % der Patienten stattgefunden. Während der adCTx waren unter CapOX in 46,3 % CTCAE-Grade 3 und 4 aufgetreten. In 12,5 % der Fälle hatten Diarrhoen der CTCAE-Grade 3/4 (vs. in 5,4 % der Patienten ohne OX) und in 33,7 % Neuropathien der CTCAE-Grade 2 bis 4 vorgelegen (vs. 2,9 % in der Kontrolle ohne OX).

Die Auswertungen der oben genannten Studien zeigten, dass die Gabe eine (adjuvanten) Chemotherapie bei vielen Patienten mit Nebenwirkungen einhergeht und oftmals in einer Dosisreduktion bis hin zum Abbruch der Therapie münden.

4.5 LARS

Ein postoperatives LARS geht aufgrund erhöhter Stuhlfrequenzen und erheblicher Beeinträchtigungen der Kontinenz häufig mit Einschränkungen der täglichen Aktivität und der allgemeinen Lebensqualität einher (Bryant et al. 2012). Faktoren, wie eine erhöhte Motilität des Kolons, das Alter und Geschlecht, das OP-Ausmaß, die OP-Technik, die Höhenlage des Tumorunterandes zur ACL und der Anastomose scheinen das Auftreten eines LARS zu beeinflussen (Stelzner et al. 2021).

In der vorliegenden Dissertation wurde ein LARS nach der aktuellen Konsensusdefinition bewertet (Tabelle 62) (Keane et al. 2020, Stelzner et al. 2021):

Tabelle 62: LARS (*low anterior resection syndrome*) – Symptome und Folgen

Symptome (S)
Variable, nicht vorhersagbare Stuhlentleerung; Entleerungsschwierigkeiten, veränderte Stuhlkonsistenz; Stuhldrang; erhöhte Stuhlfrequenz; Stuhlinkontinenz; wiederholte schmerzhafte Stuhlgänge
Folgen (F)
Toilettenabhängigkeit, beeinträchtigtes mentales und emotionales Wohlbefinden; ständiges gedankliches Beschäftigtsein mit dem Stuhlgang; Beeinträchtigung der sozialen und täglichen Aktivitäten; Unzufriedenheit mit dem Darm; Beeinträchtigung von Beziehgungen und Intimität; Notwendigkeit von Strategien und Kompromissen; Beeinträchtigung des Rollenverständnisses, von Engagement und Verantwortung

Ein LARS wird klinisch diagnostiziert (S + F), wenn mindestens ein Symptom vorliegt, das Konsequenzen für den Patienten hat; eigene Darstellung (modifiziert nach Keane et al. 2020; Stelzner et al. 2021).

Unter den Therapie-assoziierten Toxizitäten stellten die gastrointestinale NWK die dominierenden Spätfolgen dar. Aus Sicht des Behandlers zeigte sich ein LARS bei insgesamt 44,1 % der Patienten. Dieser Wert entspricht der von anderen Arbeitsgruppen angegebenen Prävalenz eines gering bis stark ausgeprägten LARS von 23 % bis 41 % (Bregendahl et al. 2013). Die Einteilung des LARS in unterschiedliche Schweregrade erfolgte dabei anhand eines gewichteten Fragebogens zur Defäkation (Emmertsen und Laurberg 2012; Bregendahl et al. 2013; Quezada-Diaz et al. 2021).

Im dargestellten Patientenkollektiv aus dem Studienzentrum 1 wurde eine Einteilung in ein geringes, mittelschweres und schweres LARS auf Grundlage der Therapie-assoziierten Toxizitäten vorgenommen (Tabelle 15). Der ermittelte LARS-Grad wurde mit der OP-Methode und der Gabe der adCTx korreliert. Ein LARS war mit 60,0 % nach einer TME signifikant häufiger aufgetreten als nach einer PME (32,2 %; $p = 0{,}011$). Diese eigenen Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass ein LARS nach TME bis zu 1,5x häufiger auftreten kann als nach PME (Emmertsen und Laurberg 2012).

Die Gabe einer adCTx scheint in der GAST-05-Studie nicht mit dem Auftreten eines LARS assoziiert gewesen zu sein (48,4 % mit CTx vs. 35,5 % ohne CTx, $p = 0{,}388$). Da viele Patienten während der CTx-Applikationsphase noch ein protektives Ileostoma hatten, war die Einschätzung der kontrollierten Stuhlentleerung zu dieser Zeit nur eingeschränkt möglich.

Eine weitere Limitation der LARS-Diagnostik besteht darin, dass die Erhebungen aus den Arzt-Patient-Kontakten während der adCTx, der Nachsorge und/oder bei zusätzlichen Untersuchungsterminen erfolgt waren. D. h., die Symptome waren von

den jeweiligen Ärzten abgefragt und bewertet worden. Eine verblindete Selbsteinschätzung der Patienten zur Defäkations- und Kontinenzfunktion sowie deren Einfluss auf ihre persönliche Lebensqualität blieben unberücksichtigt. Dieses *patient reported outcome* (PRO) wird in einem bereits gestarteten Begleitprojekt untersucht. Dabei werden die während der Nachbeobachtung mehrfach ausgehändigten EORTC-QLQ-C30- und -C38-Bögen sowie der WEXNER-Score-Erhebungsbogen (Jorge und Wexner 1993, Fayers et al. 2002) ausgewertet.

Aus den eigenen Ergebnissen zur LARS-Diagnostik ergibt sich die Forderung, dass es zum klinischen Standard gehören sollte, Patienten nach Rektumresektionen regelmäßig und gezielt nach ihrem Defäkationsverhalten und der Kontinenzfunktion zu befragen. Mit Hilfe standardisierter und validierter Fragebögen zum LARS und unter Einbeziehung zahlreicher Items, wie sie z. B. in den EORTC-QLQ-C30- und den -C38-Bögen abgefragt werden, könnten LARS-spezifische Probleme frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zur Beurteilung von Toxizitätsereignissen bei Patienten nach Rektumresektionen sollte immer das potentielle Vorliegen eines LARS berücksichtigt und überprüft werden.

4.6 Ergebnisse zum Überleben (Zentrum 1)

Es wurde für die Patienten aus Zentrum 1 neben den üblichen Überlebensparametern DFS, RFS, OS und CSS auch das TTR in uni- und multiparametrischen Überlebenszeitmodellen berechnet. Besonders zur Klärung der Frage, ob die adCTx das Risiko von Tumorrezidiven und die Rate an karzinomspezifischen Todesfällen reduzieren konnte, schienen die TTR und das CSS besonders geeignete Parameter zu sein. Bei der Berechnung wurden die Ereignisse in direktem Zusammenhang mit der Rektumkarzinomerkrankung betrachtet, d. h. Malignom-unspezifische Ereignisse wurden primär nicht beachtet (Birgisson et al. 2011, Tabelle 16).

In den uni-parametrischen Analysen zum DFS bzw. RFS hatte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0{,}440$ bzw. $p = 0{,}276$; Abbildung 19) zwischen Patienten mit den Tumorstadien pUICC-I bis -III ergeben. Bei der Betrachtung der K-M-Verlaufskurven zum TTR zeigte sich hingegen ein hochsignifikant unterschiedliches, pUICC-Stadien-abhängiges Überleben ($p < 0{,}001$; Tabelle 45; Abbildung 20).

Auch bei der Betrachtung des OS (33 Ereignisse) im Vergleich zum CSS (16 Ereignisse; Analyse ohne den Tod anderer Ursache als *competing risk*) wurde deutlich,

dass die Komorbiditäten, das Alter und andere Faktoren einen großen Einfluss auf die Überlebenszeitkurven hatten (Tabelle 46 und 47). Unter Berücksichtigung dieser Parameter wurden multi-parametrische Überlebensmodelle zum DFS und OS mit prognostisch relevanten Variablen durchgeführt. Hier konnte bestätigt werden, dass ein Stadium pUICC ≥ III prognostisch ungünstig war, insbesondere wenn keine adCTx appliziert worden war (Tabelle 59).

4.6.1 UICC-Stadien-abhängiges Überleben nach adCTx

Bei Patienten im Stadium pUICC-II bestanden im DFS (p = 0,872; Tabelle 52) keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit vs. ohne adCTx. Das 3- bzw. 5-Jahre TTR betrug unabhängig von der Gabe einer adCTx ≥ 90 % (p = 0,907, Tabelle 53, Abbildung 24). Offensichtlich hatten Patienten aus Zentrum 1 im Stadium pUICC-II im Vergleich zur GAST-05-Gesamtpopulation (Abbildungen 10 bis 14) seltener Rezidive erlitten, unabhängig von der applizierten adCTx oder einer Einteilung in pUICC-II$^{high\text{-}risk}$ oder pUICC-II$^{low\text{-}risk}$ -Karzinome (siehe Abschnitt 1.5.2).

Bei den geringen Fallzahlen und limitierten Ereignissen hatte bei 24 (57,1%) Patienten ein pUICC-II$^{high\text{-}risk}$-Status (≥ pT3cN0, siehe Tabelle 59) vorgelegen. Von diesen Patienten hatten 87,5 % eine adCTx erhalten (20x FOLFOX, 1x eine andere adCTx). Während der Nachbeobachtung entwickelte sich bei einem (4,2 %) Patienten nach der adCTx ein Rezidiv. Bei 18 Patienten im Status pUICC-II$^{low\ risk}$ (< pT3cN0) waren 3 (16,7 %) Rezidive aufgetreten. Zwei (11,1 %) Patienten hatten *post operationem* eine adCTx erhalten.

Ob in Analogie zum Kolonkarzinom mit Status pUICC-II$^{low\ risk}$ tatsächlich auch bei Karzinomen des oberen Rektums mit einem pUICC-II$^{low\ risk}$ Status auf eine adCTx verzichtet werden kann, sollte zum einen durch retrospektive Auswertungen mit deutlich größeren Fall-/Ereigniszahlen geklärt und zum anderen in prospektiven Studien überprüft werden.

Wenig hilfreich scheint dabei die randomisierte SACURA-Studie zum Stellenwert der adCTx bei Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium pUICC-II zu sein. In dieser Studie wurde das Überleben von Patienten (n = 1011) nach alleiniger OP untersucht vs. Patienten (n = 1013) mit einer OP und 12-monatigen adCTx mit UFT (UFT: orales Fluoropyrimidin, Tegafur-Uracil: 500 mg bis 600 mg/d für 5d, dann 2d Pause). Es konnte kein Vorteil der adCTx demonstriert werden (5-Jahre DFS-

Wahrscheinlichkeit: 78,4 % nach OP vs. 80,2 % nach OP + adCTx; p = 0,31). Patienten mit Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben (wie z. B. bei einem pT4-Status, einer unzureichenden Anzahl untersuchter LK, einer G3-Differenzierung des Karzinoms, einer Lymphgefäßinvasion, etc.) hatten ebenfalls nicht von der adCTx profitiert (Matsuda et al. 2018). Allerdings war in dieser Studie kein OX eingesetzt worden, das sich ja bereits in der MOSAIC-Studie gegnüber einer infusionalen 5-FU-Standardtherapie als überlegen gezeigt hatte (Matsuda et al. 2018).

Für die eigenen Patienten im Stadium pUICC-III ergab sich nach der adCTx eine höhere DFS-Wahrscheinlichkeit vs. Patienten ohne adCTx (p = 0,058, Tabelle 55). Das 3- bzw. 5-Jahre DFS betrug nach der adCTx 68,8 % bzw. 65,6 % vs. 40,0 % ohne adCTx (Abbildung 25). Das 5-Jahre TTR der Patienten im Stadium pUICC-III mit vs. ohne adCTx unterschied sich bei den Studienteilnehmern aus Zentrum 1 nicht (65,6 % vs. 40,0 %, p = 0,256; Tabelle 56), ließ aber einen gewissen Trend zum verlängerten Überleben durch die adCTx vermuten. Diese Annahme bestätigte sich im OS (p = 0,003, Tabelle 57) und CSS (p = 0,039, Tabelle 58).

Als Limitation des Projektteils II bleibt anzumerken, dass es sich um zwei heterogene, kleine und nicht randomisierte Vergleichsgruppen in einer *post-hoc*-Analyse handelt. Die Tatsache, dass 86,5 % der Patienten im Stadium pUICC-III die vorgesehene adCTx erhalten hatten (vs. 73,2 % Patienten mit pUICC-II), deutet darauf hin, dass von den behandelnden Ärzten die Notwendigkeit einer adCTx im Stadium pUICC-III eher akzeptiert worden waren.

4.6.2 Kontroverse über adCTx im Alter?

Der Nutzen einer adCTx bei älteren Patienten ist Gegenstand zahlreicher und anhaltender Diskussionen. Da es bisher keine prospektiv randomisierten Studien zum Einfluss des Alters auf die Wirksamkeit einer adCTx gibt, resultieren die vorherrschenden Meinungen aus retrospektiven Analysen.

Zum einen wird bisher häufig angeführt, dass die klassischen Studienendpunkte, wie z. B. das DFS und OS, aufgrund des Einschlusses des Todes (aus jeglicher Ursache) bei älteren Menschen zu einer ungünstigeren Beurteilung des Therapie-assozierten Überlebens führen. Tumorbiologisch ist aber davon auszugehen, dass die pUICC-Stadien-abhängige Gabe einer verträglichen adCTx gleichermaßen bei

älteren und jüngeren Menschen das Rezidivrisiko senken kann (Glimelius und Osterman 2020). Zudem wird gern behauptet, dass der Einfluss einer adCTx auf die TTR bei älteren Patienten und jüngen Patienten gleich sei.

Demgegenüber hatten Analysen aus der MOSAIC-Studie gezeigt, dass > 69-jährige Patienten mit Kolonkarzinomen (n = 315) nicht von OX profitierten. Die HR für das DFS und das TTR hatte 0,93 (95%CI: 0,64-1,35) und 0,72 (95%CI 0,47-1,11) betragen; ein Signifikanzniveau konnte nicht erreicht werden (Tournigand et al. 2012). Ähnliches wurde in weiterführenden Analysen aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie berichtet: Bei den ≤ 60-jährigen Patienten konnten durch die Hinzunahme von OX zur adCTx das Auftreten von LR (p = 0,013) und FM (p = 0,023) signifikant reduziert und das DFS (p = 0,011) sowie das OS (p = 0,044) verbessert werden. Bei > 60-jährigen und insbesondere bei > 70-jährigen Patienten konnten jedoch keine Überlebensvorteile durch eine um OX erweiterte adCTx nachgewiesen werden (Hofheinz et al. 2018). Dabei hatten weder zwischen den Altersgruppen, den Tumor- und Patientencharakteristika noch in der Durchführbarkeit der CTx signifikante Unterschiede bestanden (Hofheinz et al. 2018).

Infolge dieser Ergebnisse wird in der aktuellen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 die Gabe von OX bei > 70-jährigen Patienten nur noch in begründeten Ausnahmefällen empfohlen (S3-Leitlinie KRK 2019). Auch in der PETACC-6 Studie war in den multiparametrischen Analysen für das DFS eine tendenzielle, aber nicht signifikante Überlegenheit der CAPOX-Therapie für < 60-jährige Patienten (HR: 0,86; 95%CI: 0,60 - 0,12) bestätigt worden vs. den 60- bis 70-jährigen Studienteilnehmern (HR: 1,23; 95%CI: 0,87 - 1,75) (Schmoll et al. 2020).

Die multivariablen Analysen am eigenen Patientenkollektiv konnten keine Interaktionseffekte zwischen dem Alter und der adCTx bzgl. des Überlebens zeigen (Tabelle 59).

4.7 AdCTx bei KRK - aktuelle Empfehlungen

Für ≥ cUICC-II-Adenokarzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm proximal der ACL) wird nach der aktuellen S3-Leitlinie eine primäre onkologische Rektumresektion mit nachfolgender adCTx in Analogie zum Kolonkarzinom der Stadien pUICC-II$^{\text{high risk}}$ und -III empfohlen (S3-Leitlinie KRK 2019). Bei besonderen Risiken (wie z. B. einem

T4-Karzinom, einem positiven CRM und/oder einer ausgedehnten LKM in der Bildgebung) kann eine neoadjuvante RT oder RCT erfolgen. Dabei sind bisher weder das Resektionsausmaß, d. h. die Notwendigkeit einer TME oder PME, noch der tatsächliche prognostische Zugewinn durch eine adCTx nach dem FOLFOX-Regime geklärt worden (D'Souza et al. 2018).

Für Patienten mit Kolonkarzinomen (und Rektumkarzinomen im oberen Drittel) soll unter kurativer Absicht ein modifiziertes FOLFOX-6-Schema bevorzugt eingesetzt werden [Schema: FS (400 mg/m² über 2h, d1) + 5-FU (400 mg/m² i.v. als Bolus, d1; danach 2400 mg/m² c.i.v. über 46h) + Oxaliplatin (85 mg/m² über 2h i.v.; d1), alle 2 Wochen, über 12 Zyklen]. Bei der Wahl der adCTx ist laut S3-Leitlinie auch der Einsatz eines oralen Fluoropyrimidines, wie z. B. Capecitabine (XELOX-Schema), gerechtfertigt (Schmoll et al. 2014). Da im Stadium pUICC-II bisher kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adCTx gezeigt werden konnte, bleibt die Indikation zur adCTx aber streng zu stellen (IMPACT B2 1999). Beim Vorliegen von Risikofaktoren und nach Auschluss eines Status MSI-H, sollte auch bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium pUICC-II eine 5-FU basierte adCTx erfolgen (S3-Leitlinie KRK 2019, Ribic et al. 2003; Kim et al. 2010; Sargent et al. 2010; André et al. 2015).

Für die lokal fortgeschrittenen Adenokarzinome ≥ cUICC-II des mittleren und unteren Rektums (< 12 cm ab ACL) hat sich die präoperative 5-FU-basierte CRT -/+ OX seit Publikation der CAO/ARO/AIO-94- (Sauer et al. 2004; 2012) und CAO/ARO/AIO-04-Studien als Standard etabliert (Rödel et al. 2012; 2015; Hofheinz et al. 2018). Allerdings wird von manchen Arbeitsgruppen der Nutzen von OX in der neoadjuvanten MMT weiterhin in Zweifel gezogen (An et al. 2013; Yang et al. 2016; Schmoll et al. 2020).

4.8 NeoadCTx für Karzinome im Kolon und oberen Rektum?

Ob bei Karzinomen im oberen Rektum durch eine ausgedehntere adCTx (z. B. > 8 Gaben mFOLFOX-6) das Auftreten von FM verhindert werden kann oder sogar eine neoadCTx effektiver wäre, sollte zukünftig in Analogie zu den FOxTROT- und PRODIGE-22-Studien (Seymour und Morton 2019; Karoui et al. 2020; 2021; Body et al. 2021a; 2021b) geprüft werden.

Während sich die neoadjuvante Therapie bei lokal fortgeschrittenen Mamma-, Ösophagus-, Magen- oder Rektumkarzinomen etabliert hat, gibt es für die neoadCTx

bei ≥ pT3c-Karzinomen im Kolon und im oberen Rektumdrittel kaum Daten (Body et al. 2021a). Dabei sind die Vorteile einer neoadjuvanten MMT, wie z. B. die Induktion einer Tumorregression oder eines Downstagings des Karzinomstadiums genauso bekannt, wie die bessere Applizierbarkeit der Chemotherapie in einer höheren Dosisdichte. Präoperativ behandelte Patienten haben zumeist einen besseren ECOG-Status und die infolge peri-/postoperativer Komplikationen bekannte Gefahr von Verzögerungen und/oder Dosisreduktionen einer adCTx entfällt.

Außerdem läßt sich nach der neoadCTx frühzeitig das Ansprechen des Karzinoms *in vivo* prüfen (Body et al. 2021a; 2021b).

Entsprechend dieser Sichtweise wurden in der internationalen FOxTROT-Phase-III-Studie 1.052 Patienten mit Kolonkarzinomen der Stadien cUICC-II und -III (≥ cT3c-Status bzw. T4-Status, N0-2, M0) nach Randomisation in eine neoadCTx (Arm B, n = 698; neoadCTx (3 Gaben FOLFOX) + OP + adCTx (9 Gaben FOLFOX)) oder adCTx (Arm A, n = 354: OP + adCTx (12 Gaben FOLFOX) untersucht. Das mediane Alter der Patienten lag bei 64 Jahren. Der primäre Endpunkt umfasste die 2-Jahre TTR; sekundäre Endpunkte waren u. a. die Sicherheit und Durchführbarkeit der MMT.

Insgesamt wurde die neoadCTx gut vertragen und ein R0-Status in 95 % erreicht (vs. 90 % nach primärer OP; p = 0,001). Im Trend ergab sich nach der neoadCTx eine niedrigere Rate an schweren Komplikationen (12 % vs. 14 %, p = 0,29) und das 2-Jahre TTR war tendenziell verlängert (14 % vs. 18 %; p = 0,11, HR: 0,77, 95%CI: 0,56 - 1,06) (Seymour und Morton 2019).

Als weitere, aktuelle neoadjuvante MMT ist die PRODIGE 22-ECKINOXE-Studie, eine randomisierte Phase-II-Studie (n = 120), zu nennen (Karoui et al. 2020). Sie schloss nach einem Staging-CT Patienten mit Kolonkarzinomen im cT3-/cT4- und/ oder cN2-Status ein. Der primäre Endpunkt war die komplette Tumorremission (pCR). Im experimentellen Arm der Studie erhielten die Patienten (n = 52) 2 Zyklen FOLFOX-CTx präoperativ, eine qualitätskontrollierte Kolonresektion (mit CME) und postoperativ 4 Zyklen FOLFOX als adCTx. Im Kontrollarm wurden die Patienten (n = 52) direkt operiert und mit 6 Zyklen FOLFOX-4 nachbehandelt. Zusätzlich wurde bei RAS-Wildtyp-Karzinomen eine weitere Randomisation (n = 16) zwischen der adCTx FOLFOX-4 vs. adCTx + Cetuximab vorgenommen. Dieser experimen-

telle Studienarm musste allerdings frühzeitig aufgrund eines fehlenden Therapieeffekts aus der Interimsanalyse abgebrochen werden (Karoui et al. 2020; Body et al. 2021).

Nach der neoadCTx hatte sich eine CR bei 8 % der Patienten gezeigt (Karoui et al. 2020). Eine partielle Remission (TRG 2) war in 36 % der Fälle eingetreten.

Letztlich war die neoadCTx sicher applizierbar und verträglich gewesen. Es hatten sich keine Unterschiede in der perioperativen Morbidität gezeigt (Karoui et al. 2020). Insgesamt konnten 96 % der neoadCTx und 98 % der adCTx im experimetellen Arm der Studie verabreicht werden. Im Kontrollarm hatten 73 % der Studienteilnehmer die geplante adCTx mit FOLFOX erhalten. Das 3-Jahre DFS, RFS und TTR nach neoadCTx hatte 76,8 % (vs. 69,2 %; p = 0,6; HR: 0,94), 73 % (vs. 69,2 %; HR: 0,86) und 82 % (vs. 72 %; HR: 0,67) betragen. Das 3-Jahre OS lag in den Therapiearmen bei 90,4 % (HR: 0,85) (Karoui et al. 2021). Allerdings war die PRODIGE 22-ECKINOXE-Studie in der Fallzahlplanung nicht darauf ausgelegt gewesen, statistisch signifikante Unterschiede in diesen Überlebensendpunkten nachzuweisen.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die neoadCTx für fortgeschrittene KRK eine vielversprechende Alternative bzw. Ergänzung zur adCTx darstellt. Ihr Stellenwert muss in weiteren Studien geklärt werden, in denen mit Hilfe eines erweiterten Stagings Risiken einer potentiellen Übertherapie minimiert werden können.

4.9 Fazit

Die vorliegende Dissertation ist ein Beitrag zur Diskussion über die optimale Therapie von Adenokarzinomen im oberen Rektum. Es gibt derzeit keine randomisierten klinischen Studien, die das obere Rektumdrittel und das Rektosigmoid als eigene Organentität auffassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation weisen darauf hin, dass Patienten mit pUICC-III-Karzinomen (≥ 12 cm ab ACL) von einer adCTx mit FOLFOX profitieren, wie sie in der GAST-05-Studie nach qualitätskontrollierter Rektumresektion verabreicht worden ist. Auch Patienten mit Karzinomen im Stadium pUICC-II scheinen von der adCTx Überlebensvorteile zu haben.

5 Zusammenfassung

Bei 280 Teilnehmern der GAST-05-Phase-IIb-Studie (Stud.-Nr. ISRCTN35198481) wurden nach qualitätskontrollierter Resektion (mittels totaler vs. partieller mesorektaler Exzision) von Adenokarzinomen des oberen Rektums (Stadien pUICC-II und -III in 148 und 132 Fällen) die Durchführbarkeit einer adCTx (4 Zyklen FOLFOX), deren akute sowie chronische Toxizität (nach NCI-CTCAE, Vs. 3.0) und der Einfluss auf das Überleben (TTR, DFS, CSS und OS) untersucht.

Als akute Nebenwirkungen (NWK; CTCAE-Grade 1 bis 4) traten in 63,1 %, 37,5 % und 19,0 % ein Hb-, Leukozyten- und/oder Neutrophilen-Abfall auf. Gastrointestinale NWK wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen sowie sensorische Neurotoxizitäten waren in 56,0 %, 15,5 %, 39,6 % und 70,8 % dokumentiert worden. Während der Nachbeobachtung (Median: 5 Jahre) wurden eine anhaltende Diarrhoe, Stuhlinkontinenz und/oder Neuropathie in 41,7 %, 24,2 % und 60,1 % diagnostiziert. Das 5-Jahre DFS nach betrug der adCTx für Patienten im Stadium pUICC-II und -III 80 % (vs. 72 % ohne adCTx; p = 0,077) und 68 % (vs. 42 % ohne adCTx; p = 0,0013).

Subgruppenanalysen aus dem rekrutierungsstärksten Studienzentrum 1 (n = 98) zeigten, dass in 79,5 % der Patienten (30x pUICC-II, 32x pUICC-III) eine adCTx gestartet und zu 96,6 % (ungeachtet der Dosisreduktionen) verabreicht worden war. Die applizierten Dosen an 5-FU und OX betrugen 90,8 % und 73,4 % des Sollwertes. Es wurden 772 akute Ereignisse mit hämatologischen (n = 205), gastrointestinalen (n = 221) und neurologischen (n = 151) NWK erfasst. Toxizitäten der CTCAE-Grade 3/4 waren in 3,5 % (n = 27) aufgetreten.

Während der Nachbeobachtung wurden 386 Spätereignisse festgestellt, darunter mit CTCAE-Graden 3/4 in 11,1 %. Die chronische Neurotoxizität umfasste 24,4 % (17,0 % Grad 2) und die Diarrhoe 34,7 % (18,4 % Grad 3 / Grad 4). Zusammen mit der Stuhlinkontinenz (12,7 %) waren 47,4 % aller chronischen Ereignisse auf Defäkationsprobleme zurückzuführen. Bei 44,1 % der auswertbaren Patienten lag ein LARS in geringer (20,4 %), mittelschwerer (12,9 %) und schwerer (10,8 %) Ausprägung vor und war nach einer TME signifikant häufiger vs. nach einer PME (p = 0,007). Es bestand keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten eines LARS und der adCTx (p = 0,209).

Für Patienten des Zentrums 1 mit einem Stadium pUICC-II ergab sich nach der adCTx ein 3- und 5-Jahre DFS von 76,7 % und 70,0 % (p = 0,872; vs. 81,8 % und

72,7 % ohne adCTx). Patienten im Stadium pUICC-III hatten nach adCTx ein 3- und 5-Jahre DFS von 68,8 % und 65,6 % (p = 0,058; vs. 40,0 % ohne adCTx). Das 3- und 5-Jahre OS lag nach adCTx bei 81,3 % und 78,1 % (p = 0,003; vs. jeweils 40,0 % ohne adCTx). Auch im CSS hatten Patienten mit pUICC-III-Karzinomen durch die adCTx Vorteile (p = 0,039). Auch die 8-Monate-Landmarkanalyse (n =96) ergab einen signifikanten OS-Vorteil für Patienten mit einer adCTx (p = 0,0043) vs. Patienten ohne adCTx. Das Auftreten von LKM hatte das DFS bei Patienten, die keine adCTx erhalten hatten, reduziert (p <0,001). Demgegenüber zeigten Patienten mit LKM nach der adCTx eine signifikante Reduktion der durch LKM verursachten Prognoselimitation (p = 0,008).

Die adCTx bot bei akzeptabler Verträglickeit, hoher Compliance und adäquater Therapieadhärenz für Patienten mit pUICC-III-Karzinomen im oberen Rektum eindeutig Überlebensvorteile.

Kurzzusammenfassung:

Erstmals werden an Teilnehmern der GAST-05-Studie bei pUICC-III-Karzinomen des oberen Rektums signifikante Überlebensvorteile durch 4 Zyklen adCTx (mFOLFOX-6) auf der Basis standardisierter, qualitätskontrollierter Rektumresektionen gezeigt. Auch Patienten mit pUICC-II-Karzinomen scheinen von der adCTx zu profitieren, unabhängig von einem pUICC-II$^{low\text{-}risk}$ oder pUICC$^{high\text{-}risk}$ Status.

6 Anhang

Im Anhang werden Zusatzinformationen zur GAST-05-Studie gegeben.

6.1 Fachinformationen zu 5-FU, FS und OX

Die nachfolgenden Informationen zu den eingesetzten CTx-Medikamenten wurden am 15.07.2020 über die angegebenen Links eingesehen.

5-Fluorouracil (5-FU)

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

Handelsname: Fluorouracil HEXAL® 50 mg/ml Injektionslösung

Zulassungsnummer: 84261.00.00

Inhaber der Zulassung: Hexal AG

Stand der Information: Februar 2014

Folsäure (FS)

http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpfe/leucovorin10mgmll%C3%B6sung.pdf

Handelsname: Leucovorin 10 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion

Zulassungsnummer: 15034.00.00

Inhaber der Zulassung: Pfizer Pharma PEE GmbH

Stand der Information: März 2019

Oxaliplatin (OX)

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

Handelsname: Eloxatin ® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zulassungsnummer: 63264.00.00

Inhaber der Zulassung: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stand der Information: Februar 2019

6.2 Anmerkungen zur GAST-05-Studie

6.2.1 Chirurgisches Vorgehen

Die onkologischen Resektionen umfassten die in Tabelle A1 aufgelisteten Punkte.

Tabelle A1: OP-Prinzipien bei Karzinomen des oberen Rektums

Onkologische Resektion von Rektum- oder Rektosigmoidkarzinomen	
1.	*no-touch-isolation*-Technik
2.	luminale Darmligatur proximal des Tumors
3.	zentrale Gefäßdissektion der *A. mesenterica inferior*, fakulatitv: Erhalt der *A. colica sinistra*
4.	systematische lokoregionale Lymphadenektomie
5.	qualitätskontrollierte TME oder PME (OP-Ausmaß nach Randomisationsergebnis)
6.	perioperative (*ex situ*) Qualitätskontrolle des Resektates
7.	Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes (dreidimensional)
8.	*en-bloc*-Resektion bei organüberschreitendem Tumorwachstum (ggf. Multiviszeralresektion)

Die totale mesorektale Exzision (TME) umfasste nach dorsal den gesamten retrorektalen Fett-/Bindegewebekörper inklusive des venösen und lymphatischen Abflussgewebes, nach ventral die Mitnahme des *Spatium praerectale* entlang der Denonvilliers` Faszienblätter und nach lateral den gesamten Bereich bis zur Beckenwand unter Schonung der *Nervi hypogastrici et eregentes*. Dorsal erfolgte die Präparation in der avaskulären Schicht des *Spatium retrorectale* nach kaudal und lateral im Verlauf der peri-/mesorektalen Faszie. Die ventrale Dissektion begann möglichst 1-2 cm oberhalb der peritonealen Umschlagsfalte nach Inzision des Peritoneums. Die weitere Präparation nach kaudal erfolgte bei Männern z.B. in der Ebene der aufgespalteten Denonvilliers` Faszienblätter, indem auf Höhe der Prostata und den Samenbläschen intakte Denovilliers` Faszienblätter ventral verlieben. Diese Vorgehensweise sollte zur Vermeidung postoperative Blasenentleerungs- und Sexualfunktionsstörungen beitragen. War das Rektumkarzinom ventral auf Höhe der Prostata lokalisiert, so wurden aus onkologischen Sicherheitsgründen sämtliche Denovilliers` Gewebeschichten mitreseziert. Der *Plexus hypogastricus superior* und *Plexus hypogastricus inferior* sowie die *Nervi hypogastrici* sollten aber beidseits unbedingt geschont werden.

Nach Mobilisation des Rektums bis auf den *Musculus levator ani* wurde das Rektum mit einem beidseitig den Darm verschließenden Klammernahtgerät (wie z. B. dem

Contour® *Stapler,* Ethicon Endo-Surgery (Europe) GmbH 2021, Norderstedt/Hamburg, Deutschland; seit 2008 Teil der *Johnson & Johnson familiy of companies*) abgesetzt.

Bei der partiellen mesorektalen Exzision (PME) wurde nach den gleichen OP-Prinzipien vorgegangen. Der Sicherheitsabstand zwischen der Darmabsetzung und dem inferioren, makroskopisch bestimmbaren Tumorrand sollte in vivo 5 cm bzw. am frischen, nicht ausgespannten Präparat 3 cm betragen. Ein frühzeitiges konusförmiges Ausdünnen des peri-/mesorektalen Gewebs proximal der horizontalen Absetzungsebene, das sogenannte *Coning*, sollte unbedingt vermieden werden. Untersuchungen an pT3/pT4-Rektumkarzinompräparaten hatten zuvor gezeigt, dass intramesorektale Tumorsatelliten und LKM in bis zu 4 cm Entfernung unterhalb eines Karzinoms im oberen Rektumd auftreten können (Schmiegel et al. 2005).

6.2.2 Chirurgische Qualitätsbeurteilung und Präparatanfärbung

Das Rektumresektat wurde unmittelbar nach der TME bzw. PME zur perioperativen Qualitätskontrolle abgegeben. Die Beurteillung der mesorektalen Exzision erfolgte zum einem nach den M.E.R.C.U.R.Y.- Kriterien, d.h. nach einer im Rahmen des Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projektes entwickelten Klassifikation (Nagtegaal et al. 2002). Zum anderen wurde nach der Methylenblaufärbung des Resektates unter vorheriger Kanülierung der *A. mesenterica inferior* jede Form eines Farbaustritts durch die peri-/mesorektale Hüllfaszie bewertet. Es wurden drei Grade erfasst, und zwar: Grad 1 ohne Farbaustritt (komplette TME), Grad 2 mit punktförmigen Farbaustritten (kleinste Einrisse des Mesorektums), sowie Grad 3 mit flächenhaften Farbaustritten (makroskopisch unvollständige TME). Bei der PME wurde ein möglicher Farbaustritt direkt an der inferioren Darm- und Mesorektumabsetzung als methodenbedingt akzeptiert. Zusätzlich wurde bei der Präparatkontrolle die durchgeführte Anastomosentechnik, die Höhe der Anastomose (ab ACL) und die Anlage eines protektiven Ileostomas dokumentiert.

6.2.3 Resektatbeurteilung durch den Pathologen

Unabhängig von der perioperativen Kontrolle durch Chirurgen wurde die Qualität des Rektumresektates durch den zuständigen Pathologen makro- und mikroskopisch beurteilt. Die standardisierte Resektataufarbeitung umfasste die in Tabelle A2 aufgelistete Vorgehensweise (Liersch et al. 2005; 2006; 2007):

Tabelle A2: Standardisierte Resektataufarbeitung - Vorgehensweise

1.	Ausmessen der Strecke zwischen dem Tumorrand (oral, aboral, lateral) und der Resektionsebene am frischen Resektat ohne Zug und Ausspannen (Goldstein et al. 1999)
2.	Vermessen der Präparatlänge mit Angabe der longitudinalen und transversalen Tumorausdehnung
3.	Beschreibung der Wuchsformen: polypoid-gestielt, -tailliert, -sessil; plattenartig, ulzerös, szirrhös (Hermanek 1999; Hermanek et al. 2003)
4.	Dokumentation der Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte;
5.	Dokumentation assoziierter Läsionen (z. B. Polypen)
6.	Eröffnung des Präparates oberhalb und unterhalb des Tumors, so dass das tumortragende Darmsegment und der Tumor nicht durchgeschnitten wurden
7.	Einbringen (fakultativ) einer von endoluminal stabilisierenden Tamponade in die Tumorregion mitsamt den angrenzenden distalen und proximalen Darmabschnitten zur besseren Formalinfixierung
8.	zugfreies Aufspannen des Resektats und nachfolgende Formalinfixierung über 48h bis 72h
9.	Anfärbung der Mesorektumoberfläche nach Fixation und Beurteilung
10.	lamellierende Querschnitte durch das tumortragende Darmsegment und das umgebende Mesorektum mit Einbettung relevanter Präparatescheiben zur Beurteilung der Karzinominfiltration und der Distanz des Tumors zum CRM (Hermanek 1999; Hermanek et al. 2003; 2015).

Die Basisdokumentation beinhaltete die in Tabelle A3 aufgelisteten Angaben zur Tumorklassifikation nach dem während der GAST-05-Studienlaufzeit gültigen TNM-/UICC-System (Schmiegel et al. 2008; Wittekind und Meyer 2010, Wittekind et al. 2013). Sämtliche Ergebnisse wurden an die aktuelle 8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation angepasst (Wittekind et al. 2019).

Tabelle A3: Histopathologische Basisdokumentation - Vorgehensweise

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

Die histopathologische Beurteilung des CRM wurde an lamellierenden Querschnitten des tumortragenden Darmresektats durchgeführt. Durch eine standardisierte Einbettung der Präparatescheiben wurde eine Aussage über das Ausmaß der perirektalen/-kolischen Karzinominfiltration und über die minimale Entfernung des Tumors zur Resektatoberfläche (d. h. zur mesorektalen Zirkumferenz) erleichtert. Es wurde der Abstand des Tumorrandes oder der LKM bis zum Schnittrand makro- und mikroskopisch bestimmt. Der geringste tumorfreie Randsaum wurde dokumentiert. Ein tumorfreier CRM von < 2 mm wurde in Auswertungen als positiver CRM-Status gewertet (Nagtegaal und Quirke 2008). Direkte Tumorperforationen oder vom Tumor entfernte Darmperforationen waren erfasst worden (Adam et al. 1994).

Vor dem Hintergrund, dass die Prognose lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome mit der quantitativen und qualitativen LK-Aufarbeitung korreliert (Goldstein et al. 1996; 1999; Swanson et al. 2003), wurden möglichst > 12 LK untersucht. Mehrere Studien hatten gezeigt (Wong et al. 1999; Tepper et al. 2002), dass eine valide Prognoseabschätzung anhand von pUICC-Stadien von der Anzahl untersuchter LK abhängt. Folgendes Vorgehen war im GAST-05-Studienprotokoll festgelegt worden:

Tabelle A4: Beurteilung des LK-Status - Vorgehensweise

1.	Präparation der Arterien von der Absetzungsstelle der *A. mesenterica inferior*
2.	Unterteilung des die Arterien umgebenden Fettgewebes mitsamt den LK in die Kompartimente A (Gewebe um *A. mesenterica inferior* und *A. rectalis superior* bis zu deren weiteren Aufteilung) und B (Gewebe um *A. sigmoideae* und um die Äste der *A. rectalis superior*)
3.	Präparation/Beurteilung von > 12 LK regionär im perirektalen/mesorektalen Gewebe

Im rekrutierungsstärksten GAST-05-Zentrum, dem Zentrum 1 der UMG, war die Aceton-Kompressionsmethode zur LK-Aufarbeitung etabliert und als neuer Standard eingesetzt worden (Basten et al. 2010; Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015).

6.2.4 CRF- Dokumentationsbögen

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen exemplarisch jene CRF-Bögen aus den GAST-05-Studien-CRF-Dokumentationsordner (Protokollversion 1.0), aus denen u.a. Parameter und Informationen für das vorliegende Promotionsprojekt „Stellenwert der postoperativen FOLFOX-CTx beim primär operierten pUICC-II/-III-Karzinom des oberen Rektums - erste Ergebnisse aus der GAST-05-Studie“ generiert worden sind.

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME
Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch
POSTOPORATIVE ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

7
WiSP/GO02

Zeitraum: adjuv. Zyklus Nr. ☐

Klinik/Pat.-Nr.: ☐☐☐☐☐

Geburtsmonat/-jahr: ☐☐ / ☐☐☐☐

CHEMOTHERAPIE **Körpergewicht:** ☐☐☐ kg **Körperoberfläche:** ☐,☐☐ m²

	Tag 1	Tag 15
Datum	☐☐☐☐☐☐	☐☐☐☐☐☐
Folinsäure	☐☐☐☐ mg/**m²**	☐☐☐☐ mg/**m²**
Oxaliplatin	☐☐☐☐ mg/**m²**	☐☐☐☐ mg/**m²**
5-Fluorouracil	☐☐☐☐☐ mg/**m²**	☐☐☐☐☐ mg/**m²**

Intervallverlängerung der Chemotherapie? ja ☐ nein ☐

falls ja, wegen: Myelosuppression ☐ Diarrhoe ☐ Hand-Fuß-Syndrom ☐ periphere Neuropathie ☐

organisatorisch/Pat.-Wunsch ☐ andere Gründe ☐: .....

Dosisreduktion? ja ☐ nein ☐

falls ja, Medikament: 5-Fluorouracil ☐ (☐☐% Reduktion) Oxaliplatin ☐ (☐☐% Reduktion)

falls ja, wegen: Myelosuppression ☐ Diarrhoe ☐ Hand-Fuß-Syndrom ☐ periphere Neuropathie ☐

organisatorisch/Pat.-Wunsch ☐ andere Gründe ☐: .....

Anmerkungen: .....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

GO02C07/23.10.06

Abbildung A1: CRF-Bogen zur postoperativen adCTx

GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME VS. PME
Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch
FOLLOW-UP

12
WiSP/GO02

Zeitpunkt nach Therapieabschluß: (bitte ankreuzen!)

6.Mo ☐ 12.Mo (mit Lebensqual.) ☐ 18.Mo ☐ 24.Mo ☐ 36.Mo (mit LQ) ☐ 48.Mo ☐ 60.Mo (mit LQ) ☐ ..... Mo.

Klinik/Pat.-Nr.: ☐☐☐☐☐ **Geburtsmonat/-jahr:** ☐☐ / ☐☐☐☐

STATUS am: ☐☐☐☐☐ Rezidiv/Progression bereits früher dokumentiert? (falls ja, weiter mit "**Klinischer Status**") ja ☐ nein ☐

rezidiv/progressionsfrei ☐ Rezidiv/Progreß ☐ am: ☐☐☐☐☐

Beschreibung: Lokalrez. ☐ Fernmetastasen: Leber ☐ Lunge ☐ Sonstiges ☐ .....

KLINISCHER STATUS: Allgemeinzustand (ECOG) (s. Umschlagseite): ☐

SONSTIGE FOLLOW-UP-INFORMATIONEN: ggf. **Spättoxizität**, bitte spezifizieren (gemäß NCI CTCAE):

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Gr. 5
Anastomosen-stenose		asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomat.; Einfluss auf GI-Funktion (z.B. Diät, Erbr., Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr <24h erforderlich	symptomat.; grav. Einfluss auf GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus oder TPN ≥24h erforderlich; chirurg. Intervention indiziert	lebensbedrohende Folgen; operative Intervention, die die Resektion eines voll-ständigen Organs erfordert (z.B. totale Kolektomie)	Tod
Ileus	kein	asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar	symptomatisch, behandlungsbe-dürftig	symptomatisch mit GI-Funktionseinschr.; invasi-ve oder endosk. Intervent.	lebensbedrohende Folgen	Tod
Haut	normal	geringes, blasses Erythem; trockene Desquamation	mäßiges Erythem; fleckförmig feuchte Desquamation, meist in Hautfalten; mäßiggrad. Ödem	feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten; Blutung durch leichtes Trauma o. Schürfung	Hautnekrose oder tiefgehende Ulzeration; spontane Blutung in der betroffenen Region	Tod
Stuhlinkontinenz	keine	gelegentlich Vorla-gen nötig	täglich Vorlagen nötig	Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten; op. Intervention indiziert	permanente Darmablei-tung indiziert	Tod
Neurotoxizität (Sensorium)	keine (Änderun-gen)	Verlust der tiefen Sehnenreflexe od. Parästhesien ohne Funktionseinbuße	obj. Verlust od. funk-tionsbeeinträchtig. Parästhesien ohne Behind. des tägl. Leb.	Sensibilitätsverlust od. Parästhesie, die das tägliche Leben beeinträchtigen	permanenter Sen-sibilitätsverlust mit Funktionseinbußen	Tod
Diarrhoe	nicht vorhanden	vermehrte Stühle (<4 /Tag); geringe Zunahme an Stoma-ausfluss	um 4-6 vermehrte Stühle/ Tag) parenter. Flüssigkeit <24h; moderate Zunahme an Stomaausfluss; kein Einfluss auf die tägl. Aktivitäten	um ≥7 vermehrte Stühle/ Tag); Inkontinenz; parenter. Flüssigk. ≥24h; Hospitalisierg.; schwere Zunahme an Stoma-ausfluss; Einfluss auf die tägl. Aktivität	lebensbedrohliche Folgen (z.B. hämodynamischer Kollaps)	Tod
Cystitis	keine	asymptomatisch	Harndrang mit Dysurie; makroskop. Hämaturie	Transfusion; iv-Schmerzmed.; Blasen-spülung indiziert	massive Blutung; nicht-elektive Intervention erford.	Tod

ggfs. **Folgetherapie**:
- ☐ palliative system. Therapie: .....
- ☐ neoadj. Chemoth. vor Op der Fernmetastasen: .....
- ☐ Operation Ergebnis: R0 ☐ R1/2 ☐
- ☐ Radiotherapie
- ☐ Sonstiges: .....

Patient ☐ lebt ☐ verstorben am: ☐☐☐☐☐

Todesursache: ☐ Tumor ☐ sonstige: .....

☐ Kontaktverlust

☐☐☐☐☐☐
Datum

.....
Unterschrift des Arztes / Klinikstempel

GO02C12/23.10.06

Abbildung A2: CRF-Bogen zum *follow-up*

6.2.5 Ergebnisse: Zusätzliche Akut- und Spättoxizitäten

Tabelle A5: Zusätzliche erfasste Akuttoxizitäten unter adCTx

Akutoxizitäten, nicht vorgegebene Kategorien²	**Arm A (TME)**						**Arm B (PME)**						**Gesamt**					
	∑		CTCAE-Grad				∑		CTCAE-Grad				∑		CTCAE-Grad			
	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4	n	%	1	2	3	4
∑ Patienten	76	100,0					92	100,0					168*	100,0				
∑ Patienten mit NWK	43		21	15	5	2	71		7	46	16	2	114		28	61	21	4
ALT-/GGT-Erhöhung	-	-	-	-	-	-	2	2,2	-	-	2	-	2	1,2	-	-	2	-
Thrombozyten	1	1,3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	1	-	-	-
Febrile Neutropenie	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Leukozyten	1	1,3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	1	-	-	-
andere Laborparameter	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	-	-	1	1	0,6	-	-	-	1
allergische Reaktion	1	1,3	-	-	1	-	1	1,1	-	1	-	-	2	1,2	-	1	1	-
kardial	1	1,3	-	-	-	1	1	1,1	1	-	-	-	2	1,2	1	-	-	1
pulmonal	2	2,6	1	1	-	-	1	1,1	-	1	-	-	3	1,8	1	2	-	-
renal	2	2,6	1	-	1	-	1	1,1	-	-	1	-	3	1,8	1	-	2	-
neurologisch	5	6,6	5	-	-	-	10	11,0	2	5	3	-	15	8,9	7	5	3	-
GI-Ulkus	1	1,3	-	1	-	-	-		-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Thrombose/ Embolie	5	6,6	-	3	2	-	2	2,2	1	-	1	-	7	4,2	1	3	3	-
konstitutionell/ Persönlichkeit	1	1,3	-	1	-	-	4	4,4	-	4	-	-	5	3,0	-	5	-	-
Sprache/ Stimme	1	1,3	1	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	2	1,2	1	1	-	-
Fatigue	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Schmerzen	7	9,2	5	1	1	-	3	3,3	-	2	1	-	10	6,0	5	3	2	-
Schüttelfrost	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Gewichtszunahme	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Schwindel	1	1,3	1	-	-	-	3	3,3	-	3	-	-	4	2,4	1	3	-	-
Tinnitus	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Trismus	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	1	0,6	-	1	-	-
trockener Mund/ Haut	-	-	-	-	-	-	2	2,2	-	2	-	-	2	1,2	-	2	-	-
Pruritus	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Dysphagie	-	-	-	-	-	-	3	3,3	-	3	-	-	3	1,8	-	3	-	-
Dyspnoe	-	-	-	-	-	-	2	2,2	1	1	-	-	2	1,2	1	1	-	-
Bein-/ Armödem	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	1	0,6	-	1	-	-
sex. Funktionsstörungen	-	-	-	-	-	-	2	2,2	-	2	-	-	2	1,2	-	2	-	-
Phlebitis	-	-	-	-	-	-	2	2,2	1	-	1	-	2	1,2	1	-	1	-
Flatulenz	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	1	0,6	-	1	-	-
GI-Obstruktion	-	-	-	-	-	-	3	3,3	-	1	2	-	3	1,8	-	1	2	-
Auge / *flashing lights*	1	1,3	1	-	-	-	6	6,5	1	4	1	-	7	4,2	2	4	1	-
Hyperglykämie	-	-	-	-	-	-	2	2,2	-	2	-	-	2	1,2	-	2	-	-
Hämatom	2	2,6	1	-	-	1	1	1,1	-	1	-	-	3	1,8	1	1	-	1
Hypertension	-	-	-	-	-	-	1	1,1	-	-	1	-	1	0,6	-	-	1	-
Hyperurikämie	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,6	-	1	-	-
Hypokaliämie, -natriämie	-	-	-	-	-	-	3	3,3	-	3	-	-	3	1,8	-	3	-	-
Hypotension	1	1,3	1	-	-	-	1	1,1	-	1	-	-	2	1,2	-	2	-	-
Hypothermie	1	1,3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FUO	3	3,9	2	1	-	-	4	4,4	-	2	1	1	7	4,2	4	3	1	1
muskuloskelettal	-	-	-	-	-	-	4	4,4	-	2	2	-	4	2,4	-	2	2	-

Darstellung der im Freitextfeld der CRF-Bögen eingetragenen zusätzlichen Toxizitäten; Angabe der Patienten bei denen adCTx-assoziierte Nebenwirkungen (NWK) aufgetreten waren. Es war jedes Ereignis mit dem höchsten CTC-Grad dokumentiert worden; eine Mehrfachnennung war möglich gewesen; der CTC-Grad 0 (keine NWK aufgetreten) und der CTC-Grad 5 (Tod) sind nicht angegeben worden; *: bei einem Patienten lagen nur partielle Angaben vor. FUO: *fever of unkown origin*.

Tabelle A6: Zusätzliche erfasste Spättoxizitäten

Spättoxizitäten, nicht vorgegebene Kategorien	Arm A (TME)							Arm B (PME)							Gesamt						
	∑		CTCAE-Grad					∑		CTCAE-Grad					∑		CTCAE-Grad				
	n	%	1	2	3	4	kA	n	%	1	2	3	4	kA	n	%	1	2	3	4	kA
Patienten	166	100,0						165	100,0						331	100,0					
∑ Patienten mit NWK	90		30	32	11	3	14	92		42	30	8	1	11	182		72	62	19	4	25
Nicht vorgegebene Kategorien																					
Akne	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-	1		-	1	-	-	-
kardial	3		-	2	-	1	-	4		1	1	2	-	-	7		1	3	2	1	-
Cholezystits	1		-	-	-	-	1	1		-	1	-	-	-	2		-	1	-	-	1
Kolitis	1		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
Obstipation	1		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
konstitutionell	2		1	-	-	-	1	4		3	1	-	-	-	6		4	1	-	-	1
Haut	-	-	-	-	-	-	-	1		-	-	1	-	-	1		-	-	1	-	-
Schwindel	1		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-
Dysphagie	1		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
Dyspnoe	1		-	1	-	-	-	3		1	-	2	-	-	4		1	1	2	-	-
erektile Dysfunktion	19		7	8	3		1	11		6	4			1	30		10	12	3	-	2
Fatigue	1		-	1	-	-	-	5		3	2	-	-	-	6		3	3	-	-	-
Fieber	-	-	-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
GI-Fistel	4		-	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4		-	1	3	-	-
GI-andere	7		1	4	-	-	2	8		4	3	1	-	-	15		5	7	1	-	2
Hämoglobin	1		1	-	-	-	-	1		-	-	-	-	1	2		1	-	-	-	1
Hämorrhagie	2		-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2		-	-	1	-	1
Hämorrhoiden	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-	1		-	1	-	-	-
hepatobiliär	2		-	1	-	-	1	1		1	-	-	-	-	3		1	1	-	-	1
Stuhlinkontinenz	3		1	2	-	-	-	1		1	-	-	-	-	4		2	2	-	-	-
Harninkontinenz	5		2	2	1		-	2		1	1	-	-	-	7		3	3	1	-	-
FUO	2		-	1	1		-	5		1	3	1	-	-	7		1	4	2	-	-
Insomnie	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	2		2	-	-	-	-
intraop. Verletzung	9		2	3	2	-	2	10		1	5	1	1	2	19		3	8	3	1	4
Gelenkbeschwerden	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-	1		-	1	-	-	-
Gedächtnisschwäche	-	-	-	-	-	-	-	1		-	-	-	-	1	1		-	-	-	-	1
Stimmungsänderung	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	2		2	-	-	-	-
Mucositis	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-	1		-	1	-	-	-
muskuloskelettal	1		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-
Übelkeit	-	-	-	-	-	-	-	1		-	1	-	-	-	1		-	1	-	-	-
Neuropathie, sensorische	-	-	-	-	-	-	-	2		1	-	-	-	1	2		1	-	-	-	1
Schmerz	2		1	1	-	-	-	4		1	2	-	-	1	6		2	3	-	-	1
Thrombozyten	1		-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1		-	-	-	1	-
pulmonal	1		1	-	-	-	-	1		-	-	-	-	1	2		1	-	-	-	1
renal	2		1	-	-	1	-	3		2	1		-	-	5		3	1	-	1	-
Schüttelfrost	-		-	-	-	-	-	1		1			-	-	1		1	-	-	-	-
sekundäre Malignome	1		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1		-	-	-	-	1
GI-Striktur	3		2	1	-	-	-	1		1	-	-	-	-	4		3	1	-	-	-
Geschmacksveränderung	-	-	-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
Thrombose/Embolie	-		-	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-
erhöhte Miktionsfrequenz	2		2	-	-	-	-	10		9	1	-	-	-	12		11	1	-	-	-
Harnverhalt	1		1	-	-	-	-	1		1	-	-	-	-	2		2	-	-	-	-
Gewichtsabnahme	1		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1		-	-	-	-	1
andere	7		2	2	-	-	3	3	-	-	-	-	-	3	10		2	2	-	-	6

Absolute und prozentuale Anzahl an Patienten mit Toxizitätsereignissen; jedes Ereignis mit dem höchsten CTCAE-Grad wurde dokumentiert; Mehrfachnennungen für Patienten waren möglich; für 331 Patienten wurden Angaben zu Spättoxizitäten gemacht. Diese beziehen sich auf das Gesamtkollektiv; k. A.: keine Angabe; -: 0-Wert.

6.2.6 Zentrum 1: Patienten (Stadien pUICC-II/-III) ohne adCTx

Tabelle A7: Patienten in den Tumorstadien pUICC-II und -III ohne adCTx

	Alter, Geschlecht	Resektion	TME/ PME	pUICC-Stadium	Gründe für eine nicht erfolgte adCTx	Nachsorge-Status	RFS (Mo)	OS (Mo)
1	67, m	TARR + IS, AE, SPK	TME	IIa	Ablehnung durch Patienten aufgrund privater Umstände und postoperativer Komplikationen	TU-frei, lebt	112	112
2	78, m	TARR + re. Samenblase; OP unter Iscover	TME	IIIc	Ablehnung durch Patienten aufgrund kardialer Problematik; im Verlauf Therapie mit FOLFOXIRI bei hepatischer Metastasierung	TU-bedingter Tod	6	14
3	76, w	TARR + AE	TME	IIa	Ablehnung durch Patientin (iatrogen getriggert)	TU-frei, lebt	98	98
4	81, w	ARR	statt TME ► PME	IIa	Ablehnung durch Patientin und die Behandler bei Z.n. AE und HE; chron. Vorhofflimmern, unter Marcumar-Mediaktion; Mitralinsuff. III°, Aorteninsuffizienz II°	NTU-bedingter Tod (Myokardinfarkt)	69	69
5	81, m	ARR	PME	IIa	Ablehnung durch Patienten und Operateur	TU-frei, lebt	72	72
6	75, w	TARR +IS, AE	TME	IIa	Ablehnung durch Patientin, u.a. aufgrund leichter Polyneuropathie und rheumatoide Arthritis	TU-frei, lebt	80	80
7	52, m	TARR	PME	IIIb	keine adCTx aufgrund schwerer postoperativer Komplkationen mit mehreren OP-Interventionen im Verlauf	TU-frei, lebt	78	78
8	73, m	TARR + AE	PME	IIIb	keine adCTx aufgrund von Folge-Operationen und Ablehnung durch Patienten	TU-bedingter Tod (FM: pulmo+hepar)	14	26
9	63, w	TARR, AE, Zystektomie, Ileumconduit, multiviszeral	PME	IIc	keine adCTx aufgrund der Zeitverzögerung durch V.a. Blasenkarzinom	TU-frei, lebt	99	99
10	79, m	TARR, SPK, Fibrinklebung an der Milz	PME	IIa	keine adCTx wegen kardiopulmonaler Situation mit persistierenden Bradykardien	NTU-bedingter Tod, (Pneumonie)	30	30
11	84, m	TARR, AE, SPK	statt TME ► PME	IIIb	Ablehnung durch Patienten bei Mitralklappeninsuffizienz, ischämische Kardiomyopathie mit einer EF von 10-15%	NTU-bedingter Tod (Kolonischämie)	65	65
12	73, m	TARR, Coloplastie, kein IS	statt PME ► TME	IIb	keine adCTx aufgrund einer protrahierten respiratorischen Insuffizienz	NTU-bedingter Tod (kardiopulmonal, progrediente ALS)	75	75
13	86, m	ARR	statt TME ► PME	IIa	Abhlehnung durch Patienten	TU/NTU-bedingter Tod (Ileus)	43	45
14	84, w	ARR, OP im Dickdarm-Ileus	PME	IIb	Ablehnung durch Patientin	TU-frei, lebt	92	92
15	85, w	TARR, AE, HE + Adnexektomie, iliacale LK-Dissketion, endständiges Kolostoma	PME	IIIc	Ablehnung durch Patientin	TU-bedingter Tod	31	34
16	52, w	ARR	PME	IIa	Ablehnung durch Patientin, ua. wegen rheumatoider Arthritis	TU-frei, lebt	89	89
17	80, w	TARR + IS	TME	IIa	keine adCTx wegen Subileus; Strangulationsileus, Dünndarmperforation; weitere OP-Interventionen; Sepsis, akutes Nierenversagen	NTU-bedingter Tod	56d	56d

IS: Ileostoma; KS: Kolostoma; w: weiblich; m: männlich; TARR: tiefe anteriore Rektumresektion; ARR: anteriore Rektumresektion; HE: Hysterektomie; SPK: suprapubischer Katheter; AE: Appendektomie; SBP: spontan bakterielle Peritonitits; detaillierte Darstellung der Patienten, die trotz bestehender Indikation keiner adCTx zugeführt worden waren; ►: Wechsel des per Randomisation vorgegebenen OP-Ausmaßes zum letztlich erfolgten OP-Verfahren/-Ausmaß.

7 Literaturverzeichnis

Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P (1994): Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet Lond Engl 344, 707-711

A'Hern RP (2016): Restricted mean survival time: an obligatory end point for time-to-event analysis in cancer trials? J Clin Oncol 34, 3474-3476

Alcindor T, Beauger N (2011): Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. Curr Oncol 18, 18-25

An X, Lin X, Wang FH, Goodman K, Cai PQ, Kong LH, Fang YJ, Gao YH, Lin JZ, Wan DS, et al. (2013): Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a meta analysis. Eur J Cancer 49, 843-851

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, et al. (2004): Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 350, 2343-2351

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, et al. (2009): Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. J Clin Oncol 27, 3109-3116

André T, de Gramont Armand, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scriva A, Hickish T, Tabernero J, Van Laethem JL, et al. (2015): Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. J Clin Oncol 33, 4176-4187

Ardalan B, Chua L, Tian EM, Reddy R, Sridhar K, Benedetto P, Richman S, Legaspi A, Waldman S, Morrell L (1991): A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. J Clin Oncol 9, 625-630

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

Batra A, Cheung WY (2019): Role of real-world evidence in informing cancer care: lessons from colorectal cancer. Curr Oncol 26, 53-56

Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer CT, Wiegering A (2019): Mortality and complications following visceral surgery: a nationwide analysis based on the diagnostic categories used in german hospital invoicing data. Dtsch Arztebl Int 116, 739-746

Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM (2011): Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA 305, 2335-2342

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

Body A, Latham S, Kong JB, Raghunath A, Segelov E (2021a): Stage III colon cancer: is neoadjuvant chemotherapy ready for prime time? A narrative review of neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. Dig Med Res 4, 16

Body A, Prenen H, Latham S, Lam M, Tipping-Smith S, Raghunath A, Segelov E (2021b): The role of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. Cancer Manag Res 13, 2567-2579

Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, Gamelin E (2007): 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Letters 249, 271-282

Bondeven P, Hagemann-Madsen RH, Laurberg S, Pedersen BG (2013): Extent and completeness of mesorectal excision evaluated by postoperative magnetic resonance imaging. Br J Surg 100, 1357-1367

Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Ginnerup Pedersen B (2015): Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence. Colorectal Dis 17, 216-224

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

Booth CM, Eisenhauer EA (2012): Progression-free survival: meaningful or simply measurable? J Clin Oncol 30, 1030-1033

Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, Creemers GJM, Punt CJA, van Oijen MGH, Lemmens VEPP (2015): Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer 51, 2553-2561

Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S (2013): Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. Colorectal Dis 15, 1130-1139

Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CLH (2012): Anterior resection syndrome. Lancet Oncol 13, 403-408

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

Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M (2007): Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. Ann Surg 246, 215-221

Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, Sanguineti O, Vincenti M, Di Somma C, Meszaros P, Rosso R (1997): Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. Eur J Cancer 33, 967-969

Cohen R, Vernerey D, Bellera C, Meurisse A, Henriques J, Paoletti X, Rousseau B, Alberts S, Aparicio T, Boukovinas I, et al. (2020): Guidelines for time-to-event end-point definitions in adjuvant randomised trials for patients with localised colon cancer: Results of the DATECAN initiative. Eur J Cancer 130, 63-71

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001): Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358, 1291-1304

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

Dafni U (2011): Landmark analysis at the 25-year landmark point. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 4, 363–371

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, et al. (2000): Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18, 2938-2947

Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B (2010): Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. Eur J Cancer 46, 1049-1055

Di Francesco AM, Ruggiero A, Riccardi R (2002): Cellular and molecular aspects of drugs of the future: Oxaliplatin. Cell Mol Life Sci 59, 1914-27

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/, abgerufen am: 15.07.2020

Diefenhardt M, Ludmir EB, Hofheinz RD, Ghadimi M, Minsky BD, Rödel C, Fokas E (2020): Association of treatment adherence with oncologic outcomes for patients with rectal cancer: A post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 6, 1416

DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21.September 2018: Köln 2018, Seite 75, Köln. www.dimidi.de - Klassifikation - Downloads - ICD-10-GM - Version 2019; abgerufen am 15.07.2020

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, et al. (2000): Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 355, 1041-1047

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

Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 5, 303-313

Ducreux M, Ychou M, Seitz JF, Bonnay M, Bexon A, Armand JP, Mahjoubi M, Méry-Mignard D, Rougier P (1999): Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 17, 2901-2908

Emmertsen KJ, Laurberg S (2012): Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. Ann Surg 255, 922-928

Extra JM, Espie M, Calvo F et al. (1990): Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 25, 299-303.

Fayers P, Bottomley A (2002): Quality of life research within the EORTC - the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer

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

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, 325-344

Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H (1988): Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst 80, 21-29

Flieger D, Keller R, Fischbach W (2004): Kolorektales Karzinom. Internist 45

Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, Becker H, Ghadimi M, Mrak K, Merkel S, et al. (2014): Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. J Clin Oncol 32, 1554-1562

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, et al. (2014): Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 25, 1018-1025

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S (1994): Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology 106, 899-906

Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi L-C, Bismarck C, Bandorski D, Merkelbach-Bruse S, Schneider-Stock R, Stoehr R, Wirtz RM, et al. (2012): Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy. Acetone compression is a new and highly efficient method. Am J Surg Pathol 36, 202–213

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, et al. (2000): Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 18, 136-147

Glimelius B, Osterman E (2020): Adjuvant chemotherapy in elderly colorectal cancer patients. Cancers 12, 2289

Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ (1996): Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. Am J Clin Pathol 106, 209–216

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

Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E (2000): Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: A critical review. Clin Cancer Res 6, 1205-1218

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, et al. (2018): Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med 378, 1177-1188

Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M (2008): Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. J Biol 7, 12

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

Heidelberger C: Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. In: Sartorelli AC, Johns DG (Hrsg.): Antineoplastic and immunosuppressive agents. Springer, Berlin, Heidelberg 1975, 193-231

Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schnitzer RJ, Pleven E, Scheiner J (1957): Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature 179, 663-666

Hermanek P (1999): Impact of surgeon’s technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 42, 559–562

Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T (2003): The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. Int J Colorectal Dis 18, 335–341

Hermanek P, Merkel S, Ptok H, Hohenberger W (2015): Qualität der Mesorektumexzision („plane of surgery“) – Welche Qualitätsziele sind angemessen? Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie 140, 627–632

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

Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, et al. (2001): Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 19, 2282-2292

Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, Fietkau R, Hohenberger W, Ghadimi M, Liersch T, et al. (2018): Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: a post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. Ann Oncol 29, 1793-1799

Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S (2009): Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. Colorectal Dis 11, 354-364

Hook CC, Kimmel DW, Kvols LK, Scheithauer BW, Forsyth PA, Rubin J, Moertel CG, Rodriguez M (1992): Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. Ann Neurol 31, 262-267

IMPACT (Colon Cancer Trials investigator) (1995): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 345, 939-44

IMPACT B2 (B2 Colon Cancer Trials Investigators) (1999): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol 17, 1356-63

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

Jorge JM, Wexner SD (1993): Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 36, 77-97

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

Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53, 457-481

Karnofsky DA and Buchenal JH (1949): The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. MacLeod CM (Ed), Evaluation of chemotherapeutic agents, Columbia Univ Press,196

Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, Lecaille C, Bouche O, Ammarguellat H, Brunetti F, et al. (2020): Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: A phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). Ann Surg 271, 63-645

Karoui M, Gallois C, Piessen G, Legoux J-L, Barbier E, De Chaisemartin C, Lecaille C, Bouche O, Ammarguellat H, Brunetti F, et al. (2021): Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. Colorectal Dis 23, 1357-1369

Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou L, Christensen P, Espin Basany E, Laurberg S, Mellgren A, Messick C, Orangio GR, Verjee A, et al. (2020): International consensus definition of low anterior resection syndrome. Colorectal Dis 22, 331-341

Kim KM, Lee EJ, Kim Y-H, Chang DK, Odze RD (2010): KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. Am J Surg Pathol 34, 667-675

Köhne CH, Folprecht G (2004): Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 15, 43-53

Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-Lanz H, Frickhofen N, et al. (2005): Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin 23, 4856-4865

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA (1991): Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324, 709-715

Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G (1982): Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. Tumori 68, 505-510

Lee JH, Lee JH, Ahn JH, Bahng H, Kim TW, Kang YK, Lee KH, Kim JC, Yu CS, Kim JH, et al. (2002): Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. J Clin Oncol 20, 1751-1758

Li F, Lai M (2009): Colorectal cancer, one entity or three. J Zhejiang Univ Sci B 10, 219-229

Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. Chir 76, 309-334

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

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

Lippert H, Gastinger I (2006): Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. Dtsch Arztebl 103, 2704-2709

Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG (1989): A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. J Clin Oncol 7, 425-432

Lönn U, Lönn S (1984): Interaction between 5-fluorouracil and DNA of human colon adenocarcinoma. Cancer Res 44, 3414-3418

Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, Schilf A, Gastiaburu JJ, Brienza S, Itzhaki M, Metzger G, N'Daw D, Vignoud J, et al. (1996): Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. Ann Oncol 7, 95-98

Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, Garcia ML, Gilles-Amar V, Izrael V, Krulik M, de Gramont A (1999): Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). Eur J Cancer 35, 1338-1342

Mandel HG (1981): The target cell determinants of the antitumor actions of 5-FU: does FU incorporation into RNA play a role? Cancer Treat Rep 65, 63–71

Mason AY (1976a): Rectal cancer: The spectrum of selective surgery. Proc R Soc Med 69, 237-244

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

Mathé G, Kidani Y, Triana K, Brienza S, Ribaud P, Goldschmidt E, Ecstein E, Despax R, Musset M, Misset JL (1986): A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (l-OHP). Biomed Pharmacother 40, 372-376

Mathe G, Kidani Y, Segiguchi M et al. Oxalatoplatinum or L-OHP, a third-generation platinum complex: An experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cis- platinum and carboplatinum. Biomed Pharmacother 1989; 43: 237-50.

Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, Kajiwara Y, Fujii S, Kinugasa Y, Nakamoto Y, Kotake M, Sakamoto Y, Kurachi K, et al. (2018): A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur–uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. Eur J Cancer 96, 54-63

Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA (2015): Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials: Intermediate Clinical Endpoints. Cancer 121, 1737-1746

Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001): High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. Cancer 92, 1435-1443

Meta-analysis Group In Cancer, Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, Hansen R, Zee B, Weinerman B, Pater J, et al. (1998a): Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 16, 301-308

Meta-analysis group in cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, Ryan L, Hansen R, Zee B, Weinerman B, et al. (1998b): Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol 16, 3537-3541

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1990): Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 322, 352-358

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1995): Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. J Clin Oncol 13, 2936-2943

Morson BC (1962): Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. JAMA 179, 316-321

Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, Heros D, Sperduto PW (1997): Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. Am J Neuroradiol 18, 1591-1592

Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, Munasinghe A, Currie A, Stebbing J, Faiz O (2016): Initiation of adjuvant chemotherapy within 8 weeks of elective colorectal resection improves overall survival regardless of reoperation. Colorectal Dis 18, 1041-1049

Nagore E, Insa A, Sanmartín O (2000): Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 1, 225-234

Nagtegaal ID, van de Velde, van de Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, Han J, van Krieken JM (2002) Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. J Clinical Oncol 7, 1729-1734

Nagtegaal ID, Quirke P (2008): What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 26, 303-312

National Center for Biotechnology Information (2020): PubChem Compound Summary for CID 135403648, Leucovorin. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Leucovorin. Abgerufen am 15.07.2020

NCI, National Cancer Institute (2006): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm; abgerufen am: 15.07.2020

NIH Consens Statement (1990): Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. NIH Consens Statement Online 1990, 8, 1-25

O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY (2004): Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 96, 1420-1425

O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS (1997): Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 15, 246-250

Peinemann F, Labeit AM (2018): Issues possibly associated with misinterpreting survival data: A method study. J Evid-Based Med 11, 208-215

Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA (2002): Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. Gut 51, 65-69

Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Sternberg SS, Enker WE (1984): Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 53, 1354-1362

Pinedo HM, Peters GF (1988): Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. J Clin Oncol 6, 1653-1664

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

Pulvers JN, Marx G (2017): Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. Clin Oncol 13, 34-355

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

Quezada-Diaz FF, Elfeki H, Emmertsen KJ, Pappou EP, Jimenez-Rodriguez R, Patil S, Laurberg S, Garcia-Aguilar J (2021): Comparative analysis of the Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument and the Low Anterior Resection Syndrome Questionnaire for assessment of bowel dysfunction in rectal cancer patients after low anterior resection. Colorectal Dis 23, 451-460

Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC et al. (2009): Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Lancet 373, 821-8

Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E (1998): Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann Oncol 9, 1053–1071

Retornaz F, Guillem O, Rousseau F, Morvan F, Rinaldi Y, Nahon S, Castagna C, Boulahssass R, Grino M, Gholam D (2020): Predicting chemotherapy toxicity and death in older adults with colon cancer: Results of MOST study. The Oncologist 25, 85-93

RKI (2019): Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (eds.): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut 2019

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, et al. (2003): Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 349, 247-257

Rödel C, Hohenberger W, Sauer R (1998): Adjuvant and neoadjuvant therapy of rectal carcinoma. The current status. Strahlenther 174, 497-504

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

Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, et al. (2012): Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13, 679-687

Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz R-D, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 16, 979-989

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

Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E (2009): Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: A rational approach to improving therapeutic outcomes. J Natl Cancer Inst 101, 1543-1552

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, et al. (2000): Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 343, 905-914

Salzberg M, Herrmann R (2000): Hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia). Schweiz Med Wochenschr 130, 1413-1416

Sandra-Petrescu F, Herrle F, Burkholder I, Kienle P, Hofheinz RD (2018): Influence of complete administration of adjuvant chemotherapy cycles on overall and disease-free survival in locally advanced rectal cancer: post hoc analysis of a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. BMC Cancer 18, 369

Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, Herrmann J, Lerman A, Grothey A (2018): 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol 10, 1758835918780140

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, et al. (2010): Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 28, 3219-3226

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, et al. (2001): Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). Strahlenther Onkol 177, 173-181

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

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, et al. (2004): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351, 1731-1740

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva M-T, Witzigmann H, et al. (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 30, 1926-1933

Scheeff ED, Briggs JM, Howell SB (1999): Molecular modeling of the intrastrand guanine-guanine DNA adducts produced by cisplatin and oxaliplatin. Mol Pharmacol 56, 633-643

Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. J Clin Pathol 68, 458–464

Scheffold N, Sucker C, Stockschläder M, Cyran J (2005): Kardiotoxizität von 5-Flurouracil. Onkologe 11, 223-230

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühlbacher T, et al. (2005): S3-Guidelines Colorectal Cancer 2004. Dtsch Med Wochenschr 130, S5-S53

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, et al. (2008): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom" – Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol 46, 799-840

Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, Saif M, Lee S, Yothers G, Haller D (2014): Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. Lancet Oncol 15, 1481-1492

Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Hoersch S, Rittweger K, Haller DG (2015): Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. J Clin Oncol 33, 3733-3740

Schmoll HJ, Stein A, van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne J-F, Janssens J, Brenner B, Reinel H, et al. (2020): Pre- and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. J Clin Oncol 39, 24

Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB (2002): Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 20, 3999-4005

Schulz KF, Altmann DG, Moher D (2011): CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinien für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136(15), e26

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

Stelzner S, Kupsch J, Mees ST (2021): „Low anterior resection syndrome“ – Ursachen und therapeutische Ansätze. Chir 92, 612-620

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

Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Påhlman L, Rutqvist LE, Wilking N (1997): Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 336, 980-987

S3-Leitlinie KRK (2019): siehe Deutsche Krebsgesellschaftt, Deutsche Krebshilfe, AWMF

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, 4562-4568

Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010): The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. Dtsch Arztebl Int 107, 760-766

Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, Cummings B, Gunderson LL, Macdonald JS, Martenson JA, Mayer RJ (2002): Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 20, 1744–1750

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

Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A (2012): Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 30, 3353-3360

Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R (2016): Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. J Clin Oncol 34, 1813-1819

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E (1997): Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg 84, 1130-1135

van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, et al. (2001): Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 19, 4097-4106

van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meinsma R, van Lenthe H, de Abreu RA, Smeitink JA, Kayserili H, Apak MY, et al. (1999): Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Hum Genet 104, 1-9

van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, van Lenthe H, De Abreu RA, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH (2000): Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. Clin Cancer Res 6, 4705-4712

van Kuilenburg ABP (2004): Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. Eur J Cancer 40, 939-950

Vanhoefer U, Harstrick A, Köhne CH, Achterrath W, Rustum YM, Seeber S, Wilke H (1999): Phase I study of a weekly schedule of irinotecan, high-dose leucovorin, and infusional fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 17, 907-913

Veltcamp Helbach M, Koedam TWA, Knol JJ, Diederik A, Spaargaren GJ, Bonjer HJ, Tuynman JB, Sietses C (2019): Residual mesorectum on postoperative magnetic resonance imaging following transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LapTME) in rectal cancer. Surg Endosc 33, 94-102

Verger E, Salamero M, Conill C (1992): Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? Eur J Cancer 28, 1328-1330

Very N, Lefebvre T, El Yazidi-Belkoura I (2018): Drug resistance related to aberrant glycosylation in colorectal cancer. Oncotarget 9, 1380-1402

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988): Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 319, 525-532

Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, Goldwasser F, Kalla S, Méry-Mignard D, Ouldkaci M, Besmaine A, Dupont-André G, Mahjoubi M, et al. (1999): Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. J Clin Oncol 17, 1751-1751

Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P (1996): Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. J Clin Invest 98, 610-615

Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, Kim RB (2019): DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report. Pharmaceutics 11,199

Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Ho TW, Karakasis K, Kaye S, Parmar MKB, Sydes MR, Tannock IF, Oza AM (2015a): Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. Lancet Oncol 16, 43-52

Wilson MK, Karakasis K, Oza AM (2015b): Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. Lancet Oncol 16, 32-42

Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP (2003): TNM supplement: a commentary on uniform use, 3rd edn; Wiley-Liss inc., New York

Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, Sobin LH (2009): A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. Cancer 115, 3483-8.

Wittekind C, Meyer HJ (2010): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2010

Wittekind C, Meyer HJ (2013): TNM: Klassifikation Maligner Tumoren. John Wiley & Sons 2013

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

Wittekind C, Brierley J, Lee A, Eycken E et al. (2019): TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use, 5. Auflage, John Wiley & Sons, Weinheim 2019

Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, Jones J, Mamounas EP, Ore L, Petrelli NJ (1993): The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. J Clin Oncol 11, 1879-1887

Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham D l., Bear HD, Atkins JN, Dimitrov NV, Glass AG, et al. (1999): Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 17, 3553-3559

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB, Gordon PH, et al. (2000): Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst 92, 388-396

Wolmark N, Colangelo L, Wieand S (2001): National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials in colon cancer. Semin Oncol 28, 9-13

Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS (1999): Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 17, 2896–2900

Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T, Köhne C-H, Schwab M, Arnold D, Blohmer JU, Borner M, Brucker S, Cascorbi I, et al. (2020): Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A consensus paper. Oncol Res Treat 43, 628-636

Worthley DL, Leggett BA (2010): Colorectal cancer: Molecular features and clinical pportunities. Clin Biochem Rev 31, 31-38

Yang YJ, Cao L, Li ZW, Zhao L, Wu HF, Yue D, Yang JL, Zhou ZR, Liu SX (2016): Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. Oncotarget 7, 45513-45524

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

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 16.03.2021, abgerufen am 15.07.2020

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. Dtsch med Wochenschr 132, e39-e41

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival analysis. Dtsch Aerztebl Int 108, 163-169

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch. Er hat das Promotionsthema konzipiert und durch seine persönliche und stetige Betreuung und konstruktive Kritik einen großen Beitrag zu dieser Dissertation geleistet. Unzählige Zoom-Konferenzen während der Corona-Pandemie haben uns trotz erschwerter Bedingungen den Raum für einen intensiven Austausch und zahlreiche Diskussionen gegeben.

Frau Prof. Dr. med. Julie Schanz danke ich für ihre sehr guten Anregungen und Ergänzungen in den Progess-Reports.

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

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

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

Zudem gilt mein Dank Laura Werle, Anastasia Scheuring, Tatiana Grammatikopoulou und Timotheus Ritter für den Austausch und die Diskussionen im Rahmen unserer Arbeitsgruppe über die GAST-05-Studie und darüber hinaus.

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