

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

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

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Chirurgie des Rektumkarzinoms -
Peri- und postoperative Qualitätskontrolle mit Beurteilung
klinikopathologischer Risikofaktoren nach präoperativer
Multimodaltherapie vs. primärer OP in IIT-Studien**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tatiana Grammatikopoulou

aus

Mannheim

Göttingen 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Betreuerin: Prof. Dr. med. J. Schanz

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. T. Liersch

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. J. Schanz

Drittreferent/in: PD Dr. med. dent. S. Sennhenn-Kirchner

Datum der mündlichen Prüfung: 28.06.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Chirurgie des Rektumkarzinoms - Peri- und postoperative Qualitätskontrolle mit Beurteilung klinikopathologischer Risikofaktoren nach präoperativer Multimodaltherapie vs. primärer OP in IIT-Studien" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den.....

(Unterschrift)

Die Ergebnisse der vorliegenden Inaugural-Dissertation wurden teilweise auf dem 35. Deutschen Krebskongress („Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung“, 13. - 16.11.2022, Berlin) als Posterbeiträge präsentiert und publiziert:

Grammatikopoulou T, Leha A, Schanz J, Kreutzer J, Werle L, de Boer C, Liersch T (2022): Peri / postoperative quality control in locally advanced rectal cancer (LARC) after preoperative multimodal treatment (MMT) or upfront surgery – any evidence on survival? *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 76 - 77, abstract 1075

Werle L, Leha A, Bräulke F, Kreutzer J, **Grammatikopoulou T**, de Boer C, Liersch T (2022): Upfront surgery in upper rectal cancer – TME or PME? – Impressions from a single GAST-05-study site. *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 72, abstract 866

Talaulicar R, Leha A, Schanz J, Kreutzer J, Ritter T, **Grammatikopoulou T**, Liersch T (2022): Preoperative chemoradiotherapy (preopCRT) for locally advanced rectal cancer (LARC) - a benefit for all? - the view of a study site. *Oncol Re Treat* 45 (suppl 1), 7 - 284, p 76 - 77, abstract 1073

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Vorbemerkung..... | 1 |
| 1.2 KRK – Epidemiologische Anmerkungen | 2 |
| 1.3 KRK – Karzinome des Kolons und des Rektums | 5 |
| 1.3.1 Colon sigmoideum..... | 5 |
| 1.3.2 Rektum..... | 6 |
| 1.3.3 Anmerkungen zu den Metastasierungswegen | 6 |
| 1.4 Chirurgie beim Rektumkarzinom (cUICC-II/-III)..... | 9 |
| 1.4.1 Rektumresektion und multimodale Therapie..... | 10 |
| 1.4.2 Die präoperative MMT und TME in Studien | 11 |
| 1.5 MMT und Chirurgie – Studienkonzepte der GRCSG | 13 |
| 1.6 Zielsetzung und Fragestellung..... | 15 |
| 2 Patienten, Studien, Material und Methoden | 16 |
| 2.1 Chirurgisches Vorgehen - Dissektionsebenen | 18 |
| 2.2 Perioperative Qualitätssicherung | 22 |
| 2.3 Makroskopische pathologische Qualitätssicherung | 26 |
| 2.4 Mikroskopische (histo-)pathologische CRM-Beurteilung..... | 29 |
| 2.5 Beurteilung des LK-Status durch den Pathologen | 31 |
| 2.6 Kategorisierung der CRT-induzierten Tumorregression..... | 32 |
| 2.7 (Histo-)pathologische Gesamtbeurteilung..... | 33 |
| 2.8 Statistische Datenauswertung | 35 |
| 3 Ergebnisse | 38 |
| 3.1 Postoperative Basisdaten..... | 38 |
| 3.2 pL-/V-/Pn-/R-, CRM-, Grading- und TRG-Status..... | 41 |
| 3.3 Peri-/postoperative Qualität, CRM und T3/T4-Substatus | 43 |
| 3.4 Qualitätsparameter: N-Status und LKM-/LK-Ratio | 45 |
| 3.5 UICC-Status, Mortalität und Rezidive in der Nachsorge | 47 |
| 3.6 Uni-/multiparametrische Analysen zum Überleben | 50 |
| 3.6.1 DFS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage..... | 50 |
| 3.6.2 OS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage..... | 52 |
| 3.6.3 CSS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage..... | 55 |
| 3.6.4 DFS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumorlage | 57 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.6.5 | OS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumorlage | 63 |
| 3.6.6 | CSS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumorlage | 69 |
| 3.6.7 | DFS – N-Status, Therapie und Tumorlage..... | 75 |
| 3.6.8 | OS – N-Status, Therapie und Tumorlage..... | 78 |
| 3.6.9 | CSS – N-Status, Therapie und Tumorlage | 81 |
| 3.6.10 | DFS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumorlage | 84 |
| 3.6.11 | OS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumorlage | 87 |
| 3.6.12 | CSS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumorlage | 89 |
| 4 | Diskussion..... | 93 |
| 4.1 | Studienpopulation..... | 93 |
| 4.2 | Bewertung der eigenen Ergebnisse..... | 94 |
| 4.2.1 | Allgemeine Maßnahmen zur verbesserten Resektatbeurteilung | 94 |
| 4.2.2 | Peri-/postoperative Resektatbeurteilung – Patientenkohorten | 96 |
| 4.2.3 | MMT-induzierte Tumorregression..... | 99 |
| 4.2.4 | CRM..... | 100 |
| 4.2.5 | N-Status und Quotient LKM/LK | 103 |
| 4.3 | TME vs. PME | 103 |
| 4.4 | Uni-/multiparametrische Analysen zum Überleben | 104 |
| 4.4.1 | Überleben – cUICC-Status | 104 |
| 4.4.2 | Überleben – CRM-Status, Therapie und Tumorlage..... | 105 |
| 4.4.3 | Überleben – N-Status, Therapie und Tumorlage | 106 |
| 4.4.4 | Überleben – (y)pUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 107 |
| 4.5 | Gibt es <i>key points</i> aus dem Projekt? | 107 |
| 4.6 | Ausblick - Wohin geht die präoperative MMT?..... | 108 |
| 4.6.1 | Die 5 Säulen der MMT beim LARC – aktuell und auch zukünftig? | 108 |
| 4.6.2 | Totale neoadjuvante Therapie - Rolle der Chirurgie und Pathologie | 109 |
| 4.7 | Fazit | 111 |
| 5 | Zusammenfassung | 113 |
| 6 | Summary..... | 115 |
| 7 | Anhang..... | 117 |
| 7.1 | Einschlusskriterien der GAST-05-Studie..... | 117 |
| 7.2 | Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie..... | 117 |
| 7.3 | Dokumentationsbögen der GAST-05-Studie..... | 119 |
| 7.4 | Peri-/postoperative Qualitätskontrolle | 130 |
| 7.5 | Nachbeobachtung der Patienten | 130 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 132 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der KRK in Deutschland (2003 bis 2012)..... | 3 |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung chirurgisch-anatomischer Aspekte | 8 |
| Abbildung 3: Schema der Resektionsgrenzen bei der PME vs. TME | 12 |
| Abbildung 4: Schema der CAO/ARO/AIO-04 und der GAST-05-Studie | 14 |
| Abbildung 5: Patientenkohorten und Schema der studienspezifischen Therapie | 17 |
| Abbildung 6: Schema der chirurgisch-anatomischen Dissektionsebene (pelvin)..... | 19 |
| Abbildung 7: Anfärbung des Rektumresektats nach moderater TME | 23 |
| Abbildung 8: Anfärbung des Rektumresektats nach kompletter (guter) TME | 24 |
| Abbildung 9: Perioperative Beurteilung des Rektumresektats nach PME | 25 |
| Abbildung 10: Anfärbung eines Rektumresektats nach kompletter (guter) PME | 25 |
| Abbildung 11: Ausmaß einer TME vs. PME am Rektumpräparat..... | 26 |
| Abbildung 12: Präparatvorbereitung und Lamellierung der Tumorregion | 28 |
| Abbildung 13: Präparatscheibe zur Bestimmung des CRM | 30 |
| Abbildung 14: Präparatscheibe nach präopCRT zur Bestimmung des CRM | 30 |
| Abbildung 15: Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration nach präopCRT | 31 |
| Abbildung 16: Patientenkohorten, Therapiemodalitäten und Analyseziele | 38 |
| Abbildung 17: DFS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 50 |
| Abbildung 18: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS | 51 |
| Abbildung 19: OS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 53 |
| Abbildung 20: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS | 54 |
| Abbildung 21: CSS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 55 |
| Abbildung 22: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS | 56 |
| Abbildung 23: DFS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 58 |
| Abbildung 24: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS | 59 |
| Abbildung 25: DFS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 61 |
| Abbildung 26: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS | 62 |
| Abbildung 27: OS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 64 |
| Abbildung 28: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS | 65 |
| Abbildung 29: OS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 66 |
| Abbildung 30: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS | 67 |
| Abbildung 31: CSS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 69 |
| Abbildung 32: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS | 70 |
| Abbildung 33: CSS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage | 72 |
| Abbildung 34: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS | 73 |
| Abbildung 35: DFS – pN-Status, Therapie und Tumorlage | 75 |
| Abbildung 36: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS | 77 |
| Abbildung 37: OS – pN-Status, Therapie und Tumorlage | 79 |
| Abbildung 38: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS | 80 |
| Abbildung 39: CSS – pN-Status, Therapie und Tumorlage | 81 |
| Abbildung 40: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS | 83 |
| Abbildung 41: DFS – pUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 85 |
| Abbildung 42: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS | 86 |
| Abbildung 43: OS – pUICC-Status, Therapie und Tumorlage | 87 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 44: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS..... | 89 |
| Abbildung 45: CSS – (y)pUICC-Status, Therapie und Tumorlage..... | 90 |
| Abbildung 46: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS..... | 91 |

Anhang

| | |
|---|-----|
| Abbildung A1: Pendelbogen I..... | 119 |
| Abbildung A2: Pendelbogen II..... | 120 |
| Abbildung A3: CRF-Bogen – Perioperative Qualitätssicherung I..... | 121 |
| Abbildung A4: CRF-Bogen – Perioperative Qualitätssicherung II..... | 122 |
| Abbildung A5: CRF-Bogen – Peri-/postoperative Qualitätssicherung III..... | 123 |
| Abbildung A6: CRF-Bogen – Pathologische Qualitätssicherung..... | 124 |
| Abbildung A7: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung I..... | 125 |
| Abbildung A8: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung II..... | 126 |
| Abbildung A9: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung III..... | 127 |
| Abbildung A10: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung IV..... | 128 |
| Abbildung A11: CRF-Bogen – Follow-up..... | 129 |
| Abbildung A12: Milestones der peri-/postoperativen Qualitätskontrolle..... | 130 |

Hinweis:

Sämtliche in der vorliegenden Dissertation verwendeten Abbildungen wurden, sofern nicht anders in den Legenden gekennzeichnet, eigenständig und allein für diese Forschungsarbeit erstellt. Die exemplarischen Fotografien werden mit der freundlichen Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. T. Liersch verwendet.

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Untersuchungsschwerpunkte im Projekt | 15 |
| Tabelle 2: OP-Prinzipien bei Karzinomen des Rektums | 20 |
| Tabelle 3: Allgemeines und spezielles Vorgehen bei der TME und PME | 20 |
| Tabelle 4: Farbaustritte durch die mesorektale Hüllfaszie nach TME oder PME | 23 |
| Tabelle 5: Chirurgische Beurteilung einer TME oder PME | 24 |
| Tabelle 6: Pathologische Qualitätsbeurteilung einer TME und PME | 27 |
| Tabelle 7: Postoperativer Residual(R)-Status | 29 |
| Tabelle 8: CRT-induzierte Tumorregression nach präoperativer MMT | 33 |
| Tabelle 9: Basisangaben zur Beurteilung des Rektumresektats | 33 |
| Tabelle 10: TNM-/UICC-Klassifikation bei Kolon- und Rektumkarzinomen | 34 |
| Tabelle 11: Grading des Karzinomgewebes | 34 |
| Tabelle 12: Definition der Überlebensparameter | 35 |
| Tabelle 13: Ereignisse und Endpunkte | 36 |
| Tabelle 14: Klinikopathologische Basisdaten | 40 |
| Tabelle 15: L-/V-/Pn-, R-, CRM-, Grading und TRG-Status | 42 |
| Tabelle 16: Peri-/postoperative Qualitätskontrolle, T3-/T4 Substatus | 44 |
| Tabelle 17: LK, LKM und LKM/LK-Ratio | 46 |
| Tabelle 18: (y)pUICC-Stadien, Mortalität, Rezidive und Zweitkarzinome | 49 |
| Tabelle 19: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS | 51 |
| Tabelle 20: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS | 52 |
| Tabelle 21: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS | 53 |
| Tabelle 22: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS | 54 |
| Tabelle 23: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das CSS | 56 |
| Tabelle 24: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS | 57 |
| Tabelle 25: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS | 58 |
| Tabelle 26: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS | 60 |
| Tabelle 27: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS | 62 |
| Tabelle 28: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS | 63 |
| Tabelle 29: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS | 64 |
| Tabelle 30: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS | 65 |
| Tabelle 31: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS | 67 |
| Tabelle 32: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS | 68 |
| Tabelle 33: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS | 70 |
| Tabelle 34: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS | 71 |
| Tabelle 35: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS | 73 |
| Tabelle 36: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS | 74 |
| Tabelle 37: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für DFS | 76 |
| Tabelle 38: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS | 78 |
| Tabelle 39: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für OS | 79 |
| Tabelle 40: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS | 80 |
| Tabelle 41: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS | 82 |
| Tabelle 42: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS | 84 |
| Tabelle 43: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS | 85 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 44: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das DFS | 87 |
| Tabelle 45: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS | 88 |
| Tabelle 46: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das OS | 89 |
| Tabelle 47: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS..... | 91 |
| Tabelle 48: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das CSS..... | 92 |
| Tabelle 49: Peri-/postoperative Qualitätskontrolle im Vergleich | 97 |

Anhang

| | |
|--|-----|
| Tabelle A1: Einschlusskriterien der GAST-05-Studie..... | 117 |
| Tabelle A2: Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie..... | 117 |
| Tabelle A3: Nachsorgeschema für die Studienpopulation..... | 131 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| AC | <i>acetone compression</i> , Acetonkompression |
| ACL | <i>anocutaneous line</i> , Anokutanlinie |
| ad | adjuvant |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft Internistische O nkologie |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| APE/APR | abdominoperineale Rektumexstirpation/-resektion |
| ARDS | <i>acute respiratory distress syndrome</i> |
| ARO | Arbeitsgemeinschaft Radiologische O nkologie |
| ARR | anteriore Rektumresektion |
| BfArM | Bundesinstitut für A rzneimittel und M edizinprodukte |
| c | <i>clinical</i> , klinisch |
| CALL | Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie |
| CAO | Chirurgische Arbeitsgemeinschaft O nkologie |
| CI | <i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall |
| CR | <i>complete remission</i> , komplette Remission |
| CRF | <i>case-reporting-form</i> , patientenbezogener Fallberichtsbogen |
| CRM | <i>circumferential resection margin</i> , zirkumferentieller Resektionsrand |
| CRO | C linical R esearch O rganisation, Organisation für klinische Forschung |
| CRT | C hemo-/ R adiotherapie |
| CSS | <i>cancer-specific survival</i> , krebsspezifisches Überleben |
| CT | Computertomographie |
| CTx | Chemotherapie |
| d | <i>day</i> , Tag |
| DFS | <i>disease-free survival</i> , krankheitsfreies Überleben |
| DIMDI | Deutsches Institut für m edizinische D okumentation und I nformation |
| ECOG | E astern C ooperative O ncology G roup |
| FAP | familiäre a denomatöse P olyposis |
| FM | Fernmetastasen |
| FOLFOX | CTx-Regime mit F olinsäure, 5-Fluorouracil und O xaliplatin |
| FS | Folinsäure |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| FU | <i>follow-up</i> , Nachbeobachtung |
| G | <i>grading</i> , Differenzierung von Karzinomzellen |
| G-CCC | G öttinger C omprehensive C ancer C enter |
| GAST | G erman A dvanced S urgical T rialist G roup |
| G-BA | gemeinsamer B undesausschuss |
| GRCSG | G erman R ectal C ancer S tudy G roup |
| Gy | Gray , Einheit der Strahlendosis |
| HCC | <i>hepatocellular carcinoma</i> , hepatozelluläres Karzinom |

| | |
|-----------------|---|
| HNPCC | <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i> , hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom |
| HR | Hazard Ratio , Risiko für ein Ereignis |
| ICD-O | I nternational C lassification of D iseases for O ncology |
| iFOBT | immunologischer f äkaler O kkult b luttest |
| IIT | <i>investigator initiated trial(s)</i> , nichtkommerzielle Untersucher-initiierte Studie |
| IKO | I nterdisziplinäre- K urzzeit- O nkologie |
| K-M | K aplan- M eier |
| KOF | K örper o berfläche |
| KRK | K olorektale(s) K arzinom(e) |
| KRT | K urzzeit- R adiotherapie |
| LARC | <i>locally advanced rectal cancer</i> , lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom |
| LE | L okale x zision |
| L-Status | L ymphgefäßinvasion |
| LK | L ymph k noten |
| LKM | L ymph k noten m etastasen |
| LR | L okal r ezidiv |
| M | M etastasen |
| MERCURY | M agnetic R esonance Imaging and R ectal C ancer E uropean Equivalence Study Project |
| MMT | M ultimodal t herapie |
| MP | (Tunica) M uscularis p ropria |
| mrCRM | mittels Magnetresonanztomographie bestimmter CRM |
| MRT | M agnetresonanztomographie |
| N | N odalstatus, L ymphknotenstatus (LK-Status) |
| OP | O peration(en) |
| OS | <i>overall survival</i> , Gesamtüberleben |
| OX | O xaliplatin |
| p | p athologische bzw. (histo-)pathologische Beurteilung |
| PME | <i>partial mesorectal excision</i> , partielle mesorektale Exzision |
| Pn | P erineuralscheideninvasion |
| präopCRT | p rä o perative C hemo-/ R adio t herapie |
| R | R esidualstatus |
| rES | rektale E ndosonographie |
| RT | R adio t herapie |
| SCRCR | S wedish C olorectal C ancer R egistry |
| SEER | S urveillance, E pidemiology and E nd R esults Program |
| T | T umor(status) |
| TARR | tiefe a nteriore R ektum r esektion |
| TEM | transanale endoskopische M ikro c hirurgie |
| TME | <i>total mesorectal excision</i> , totale mesorektale E xzision |
| TNM | T N M -Klassifikationssystem maligner Tumoren |

| | |
|-----------------|---|
| TNT | t otale n eo a djuvante T herapie |
| TPPU | tiefster P unkt der p eritonealen U mschlagfalte |
| TRG | <i>tumor regression grading</i> , Tumorregressionsgrad |
| TU | T umor |
| u | endosonographische Einschätzung, z. B. der Tiefeninfiltration (uT) in Kombination mit der TNM-Klassifikation |
| UICC | U nion I nternationale C ontre le C ancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs |
| UMG | U niversitäts m edizin G öttingen |
| V-Status | Blutgefäßinvasion (<i>vesse</i>) |
| WHO | W orld H ealth O rganization, Weltgesundheitsorganisation |
| y | Status nach präoperativer Therapie (wie z. B. CRT oder CTx) |
| ZfKD | Z entrum für K rebregister d aten |

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

In Deutschland werden lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome der Stadien UICC-II/-III auf der Basis von *investigator initiated trials* (IIT), wie z. B. der CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien, standardisiert behandelt. Während Patienten mit Karzinomen in den unteren Rektumdritteln (< 12 cm ab Anokutanlinie, ACL) einer präoperativen, 5-Fluorouracil(5-FU)-basierten Chemo-/Radiotherapie (präopCRT; RT: 50.4 Gray (Gy)) ± Oxaliplatin (OX) und einer qualitätskontrollierten totalen mesorektalen Exzision (TME) sowie adjuvanten Chemotherapie (adCTx) zugeführt werden, wird bei Karzinomen im oberen Rektum die primäre Resektion als totale (TME) oder partielle mesorektale Exzision (PME) favorisiert. Als Voraussetzungen für eine langfristige lokoregionäre Rezidivfreiheit werden ein R0-Residualstatus (R0-Status), ein negativer zirkumferentieller Resektionsrand (*circumferential resection margin*, CRM-Status) und die peri-/postoperativ bestätigte Unversehrtheit der peri-/mesorektalen Hüllfaszias am Rektumpräparat angesehen. Die prognostischen Auswirkungen derartiger Qualitätskontrollen werden jedoch kontrovers diskutiert und die Tumorage, der Nodalstatus (N) und das UICC-Stadium stehen im Fokus der Debatte. Alle Patienten aus diesem Promotionsprojekt waren zwischen 07/2006 und 06/2016 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (CALL; bis 03/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Becker, *in memoriam*; seit 04/2012 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. M. Ghadimi) der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) behandelt worden. Es bestanden Kooperationen mit den Instituten für Pathologie (Direktoren: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Radzun (bis 06/2018), Univ.-Prof. Dr. med. Ph. Ströbel), für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Lotz), für Medizinische Statistik und Biometrie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. sc. hum. T. Friede) sowie der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Trümper) und der Interdisziplinären Kurzzeit-Onkologie (IKO, CALL-Part) des Göttinger Comprehensive Cancer Centers (G-CCC).

Nachfolgend verwendete Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

1.2 KRK – Epidemiologische Anmerkungen

Die Krebserkrankungen des Kolons, Rektosigmoids und Rektums werden unter dem Begriff KRK zusammengefasst und gehören zu den häufigsten Malignomkrankungen (Parkin et al. 2005; Ferlay et al. 2015). Während 2002 weltweit eine Million Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert worden waren (Parkin et al. 2005), mussten 2018 fast zwei Millionen neue KRK-Fälle verzeichnet werden (Bray et al. 2018). Dabei war das Rektum in Abhängigkeit von seiner anatomischen Ausdehnung mit etwa 35 % der am häufigsten betroffene Darmabschnitt (Maier et al. 1999; Paschke et al. 2018).

Weltweit stellen KRK unabhängig vom Geschlecht die dritthäufigste Krebserkrankung dar, mit ethnischen, geschlechtsspezifischen und geographischen Unterschieden in ihrem Auftreten und ihrer Verteilung (Center et al. 2009; Bray et al. 2018; Rawla et al. 2019; Siegel et al. 2020). Im Allgemeinen erkranken Männer häufiger als Frauen an KRK (Rawla et al. 2019).

Wirtschaftlich starke Regionen, wie z. B. Nordamerika, Australien, Neuseeland, Japan und Westeuropa, weisen gemeinsam mit sich aktuell stark entwickelnden Ländern in Osteuropa, wie z. B. Tschechien oder der Slowakei, die höchste Inzidenzrate für KRK auf. Demgegenüber zeigen Länder in Afrika, Asien und Südamerika eine deutlich geringere Inzidenzrate (Parkin et al. 2005; Center et al. 2009).

Als wesentliche Ursachen für die hohen Inzidenzraten der KRK werden ein gehobener sozioökonomischer Status sowie der westeuropäische Lebens- und Ernährungsstil angesehen. Zu den häufigsten Risikofaktoren für das Auftreten von KRK zählen eine ballaststoffarme, fleisch-, fett- und kohlenhydratreiche Ernährung, Bewegungsmangel, Übergewicht sowie übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum (Parkin et al. 2005; Husmann et al. 2010; Siegel et al. 2020).

Es können allerdings auch genetische Prädispositionen oder entzündliche Darmkrankungen Ursachen für KRK sein, wie z. B. das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, nach seinem Erstbeschreiber Henry T. Lynch auch als Lynch-Syndrom bekannt), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die Colitis ulcerosa oder der Morbus Crohn (Truninger und Sendi 2005; Bielecki und Stallmach 2012). Letztlich sind die Entstehung und die Häufigkeitsrate von KRK multifaktoriell bedingt (Maier et al. 1999).

In Deutschland stellten die KRK in den Jahren 2004 bis 2007, d. h. in den Konzeptions- und Initiierungsphasen der multizentrischen CAO/ARO/AIO-04-Phase-III- (EudraCT-Nr.: 2006-002385-20) und GAST-05-Phase-IIb-Studien (Nr.: ISRCTN35198481), eine der häufigsten Krebserkrankungen und Todesursachen dar. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind in Abbildung 1 dargestellt (Brenner et al. 2016).

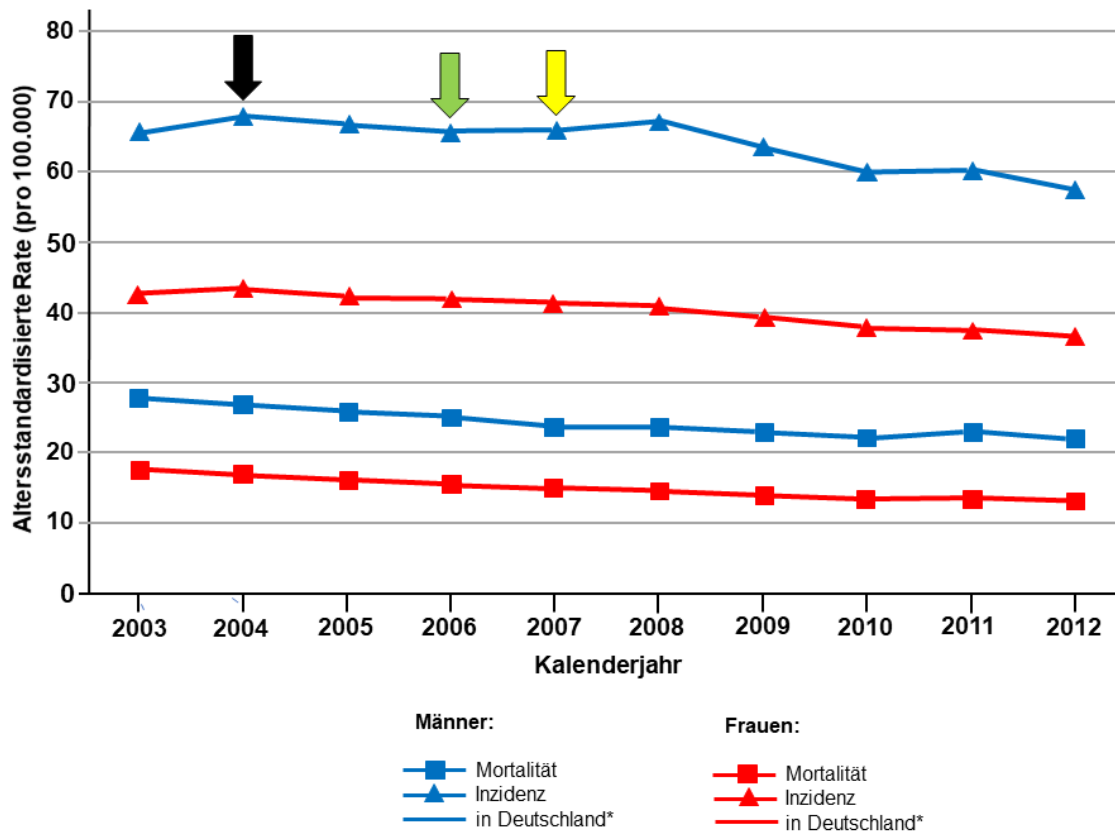


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der KRK in Deutschland (2003 bis 2012)

Genderspezifische Unterschiede in der Inzidenz und Mortalität von KRK in Deutschland im Zeitraum 2003 bis 2012 (Europa-standardisiert). Y-Achse: altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner; X-Achse: Angabe der Kalenderjahre (Zeitraum von 2003 bis 2012); blau: erkrankte Männer; rot: erkrankte Frauen; schwarzer Pfeil: Publikationsjahr der randomisierten multizentrischen CAO/ARO/AIO-94-Landmarkstudie (Sauer et al. 2004); grüner Pfeil: Konzeptions-/Initiierungsphase der randomisierten multizentrischen CAO/ARO/AIO-04-Studie (EudraCT-Nr.: 2006-002385-20); gelber Pfeil: Initiierungsphase der randomisierten, multizentrischen GAST-05-Studie (Nr.: ISRCTN35198481); Abbildung eigenständig erstellt, modifiziert nach Brenner et al. (2016).

Die Inzidenz der KRK lag im Jahr 2006 in der Bevölkerung nach Aussage des Statistischen Bundesamtes bei > 68.000 Fällen pro 100.000 Personen und die Mortalität bei > 27.000 Fällen pro 100.000 Personen (RKI 2010).

Aufgrund der hohen Inzidenz- und Mortalitätsrate der KRK war im Jahr 2002 die komplette, flexible Vorsorgekoloskopie als fester Bestandteil in das gesetzliche

Krebsfrüherkennungsprogramm für Frauen und Männer ab dem 55. Lebensjahr eingeführt worden (RKI 2010; Brenner et al. 2016). Diese Screening-Maßnahme leistete in den Folgejahren einen wichtigen Beitrag zur Reduktion der KRK-bedingten Sterblichkeit bei steigender Inzidenz (Brenner et al. 2016). Mittlerweile werden Screenings, wie z. B. der Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT, immunologischer fäkaler Okkultbluttest) ab dem 50. Lebensjahr angeboten. Ebenso wird Männern ab diesem Alter die Vorsorgekoloskopie empfohlen, bei Frauen erst ab dem 55. Lebensjahr (G-BA 2018).

Infolge der verbesserten Vorsorgemaßnahmen konnten in den letzten 10 Jahren KRK und ihre Vorstufen frühzeitig erkannt und behandelt werden (Brenner et al. 2016). Auf der Datenbasis des epidemiologischen Krebsregisters und der Todesursachenstatistik konnte für den Zeitraum 2003 bis 2012 gezeigt werden, dass in Deutschland innerhalb von 10 Jahren nach Einführung der Vorsorgekoloskopie der zuvor jahrzehntelang anhaltende Trend steigender Inzidenzraten für KRK im Alter > 55. Lebensjahr stoppte, und die Zahlen um 17 % bis 26 % zurückgegangen waren (Brenner et al. 2016). Die altersstandardisierte Inzidenz, bezogen auf die europäische Bevölkerung, sank von 66,1 auf 57,0 Fälle (-13,8 %) pro 100.000 Personen/Jahr bei Männern und von 42,6 auf 36,5 Fälle (-14,3 %) pro 100.000 Personen/Jahr bei Frauen. Parallel nahm die altersstandardisierte Mortalität um 20,8 % (bei Männern) und 26,5 % (bei Frauen) ab. Im Alter von 55 bis 64 Jahren, von 65 bis 74 Jahren und von 75 bis 84 Jahren gingen die kumulativen Erkrankungsrisiken um 17 % bis 26 % zurück. Zugleich nahm das relative Erkrankungsrisiko für Männer unter 55 Jahren um 3 % ab; es stieg jedoch bei Frauen unter 55 Jahren um 14 % an (Brenner et al. 2016).

Aktuelle epidemiologische Studien bestätigen das mit einem höheren Lebensalter einhergehende KRK-Risiko, weisen allerdings darauf hin, dass immer häufiger auch jüngere Menschen von einem *early-onset-CRC* (EOCRC) betroffen sind. Mit diesem Begriff werden < 50-jährige Patienten beschrieben, bei denen bereits fortgeschrittene KRK diagnostiziert worden sind (Patel und Ahnen 2018; Siegel et al. 2020).

Die Gruppe der KRK setzt sich überwiegend aus Adenokarzinomen des Kolons, Rektosigmoids und Rektums zusammen. Dabei unterscheiden sich die Karzinoome nicht nur in ihrer embryonalen Anlage und Entwicklung, ihrer topographischen Anatomie und (Patho-)Physiologie, sondern auch in der Häufigkeit ihres

Auftretens, ihrer Prognose und des Therapiemodus (Paschke et al. 2018). Folglich sollten aus chirurgisch-anatomischer Sicht das Kolon (mit seinen Einzelabschnitten), das Rektosigmoid und das Rektum geno- und phänotypisch als eigenständige Organentitäten aufgefasst und behandelt werden (Liersch et al. 2006c; Paschke et al. 2018).

1.3 KRK – Karzinome des Kolons und des Rektums

In der international gültigen ICD-O-Klassifikation (International Classification of Diseases for Oncology) werden u. a. die malignen Neubildungen im unteren Gastrointestinaltrakt, d. h. im Colon (ICD-10-C18), im Rektosigmoid (ICD-10-C19) und Rektum (ICD-10-C20), erfasst. Dabei wird die Lokalisation des Tumors (z. B. C18.2: Colon ascendens) und das histopathomorphologische Aussehen (z. B. 8140/3: Adenokarzinom o.n.A.; infiltrierender Tumor) als Zahlencode in der Morphologieachse angegeben (BfArM).

Mit dem TNM-/UICC-Klassifikationssystem (seit 1997 stetig aktualisiert) wird der Status/das Stadium der Malignomerkrankung festgelegt. So werden Karzinome, deren Unterrand bei der starren Rektoskopie in einer Distanz von 16 cm zur ACL diagnostiziert worden sind, als Rektumkarzinome angesehen (Wittekind 2017). Proximal davon erstreckt sich das Rektosigmoid von > 16 cm bis 26 cm bzw. nach Angabe mancher Arbeitsgruppen bis 28 cm (ab ACL) und geht in das *Colon sigmoideum* über (D'Souza et al. 2018).

1.3.1 Colon sigmoideum

Das *Colon descendens* mündet im intraperitoneal gelegenen *Colon sigmoideum*. Intraoperativ werden diese Dickdarmabschnitte an den *Taenia libera*, den typischen *Haustra coli* und *Appendices epiploicae* erkannt und vom Rektosigmoid sowie Rektum abgegrenzt. Das *Colon sigmoideum* zeigt einen s-förmigen Verlauf und ist über das Mesokolon an der posterioren Bauchwand befestigt. Arteriell wird es von den sich aufzweigenden *Aa. sigmoideae* aus der *A. mesenterica inferior* (nach Abgang der nach proximal zum *Colon descendens* und zur linken Flexur ziehenden *A. colica sinistra*) versorgt. Der Blut- und Lymphabfluss erfolgt über ein ausgedehntes Venen- und Lymphgefäßgeflecht nach kranial reziprok entlang der arteriellen Blutversorgung (Abbildung 2). Er gelangt in die *V. mesenterica inferior*, die über die *V. lienalis* in die *V. portae* mündet.

1.3.2 Rektum

Den Abschluss des unteren Gastrointestinaltrakts bilden die *Ampulla recti*, der *Canalis analis* und der *Anus*. Nach ICD-O-Klassifikation werden bösartige Neubildungen des Analkanals und Anus als ICD-O-C21 bezeichnet. Dabei unterscheiden sie sich sowohl embryologisch wie auch in der epithelialen Gewebestruktur (Rektum: Adenokarzinome; Analkanal und Anus: vorrangig Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome).

Wie bereits erwähnt, wird dem Rektum eine Länge von 16 cm zugeschrieben. Es wird in drei Abschnitte unterteilt, d. h. in ein oberes (≥ 12 bis 16 cm ab ACL) intraperitoneal gelegenes sowie in die extraperitonealen mittleren (6 bis 12 cm) und unteren (< 6 cm) Drittel.

Das Rektum und das perirektale Weichgewebe sind von einem komplexen Faszien-system umhüllt (Stelzner et al. 2005; Stelzner et al. 2006; Stelzner et al. 2009). Dieses von Chirurgen als Mesorektum bezeichnete perirektale Weichgewebekompartiment beinhaltet Arterien, Venen und Lymphgefäße, Lymphknoten (LK) sowie Fettgewebe und fixiert den extraperitonealen Teil des Rektums intrapelvin (Abbildung 2).

Die arterielle Versorgung des Rektums erfolgt unidirektional über die *A. rectalis superior* aus der *A. mesenterica inferior* und partiell (sofern angelegt) über die *A. rectalis media* (aus der *A. iliaca interna*) und *A. rectalis inferior* (aus der *A. pudenda interna*). Der venöse Blutabfluss ist bei den Karzinomen im oberen und mittleren Rektum über die *V. rectalis superior* sichergestellt, die selbst in die Pfortader übergeht. Bei Tumoren im unteren Rektumdrittel erfolgt der venöse Abstrom und die hämatogene Metastasierung über die *V. rectalis media* und die *V. rectalis inferior*, die beide über die *V. iliaca interna* in die *V. cava inferior* münden.

1.3.3 Anmerkungen zu den Metastasierungswegen

Wie in Abbildung 2 dargestellt, findet die lymphogene Metastasierung von Karzinomen im Rektum und Rektosigmoid über das Lymphgefäßgeflecht und regionale LK invers zur arteriellen Blutgefäßversorgung statt. Im oberen Rektum erfolgt der Lymphabfluss über die paraaortalen LK und im mittleren Rektumdrittel über die LK der Beckenwand. Das untere Rektum wird zusätzlich über die inguinalen LK drainiert. Die hämatogene Dissemination der Rektumkarzinomzellen verläuft über die Pfortader zunächst in die Leber (75 %) und anschließend in die

Lunge (15 %), seltener in ossäre Strukturen (5 %). Tiefsitzende Rektumkarzinome metastasieren primär über die *V. cava* in die Lunge (Bruch und Trentz 2008). Im Verlauf ihrer KRK-Erkrankung entwickeln sich bei > 50 % der Patienten Lebermetastasen (Herold 2012).

In aktuelleren Studien konnte gezeigt werden, dass es phylogenetisch mehrere Metastasierungswege bei Patienten mit KRK gibt (Naxerova et al. 2017; Golas et al. 2022). Die Metastasierung scheint nicht nur von der Lokalisation des Karzinoms und von seiner zirkumferentiellen Ausdehnung über die Rektumwand hinaus abzuhängen (Zheng et al. 2007). Es wird vermutet, dass die Zelldissemination in mehreren zeitlichen Phasen aus unterschiedlichen Arealen des in seiner Proliferation heterogenen Primärkarzinoms erfolgt. Zudem können von jeder mit Karzinomzellclustern infiltrierten LK-Station, d. h. von jeder sich entwickelnden Lymphknotenmetastase (LKM) mit eigener Proliferationskapazität, weitere maligne Zellcluster gestreut werden. Im Rahmen der Malignomprogression können sowohl vom Primärkarzinom als auch von den LKM diverse Metastasierungsschübe und Resistenzentwicklungen ausgehen (Ulintz et al. 2018). Bereits im Jahr 2008 wurde im Rahmen großer SEER-Metaanalysen (Surveillance, Epidemiology and End Results (Yothers et al. 2011)) bei Patienten mit fortgeschrittenen KRK-Erkrankungen darauf hingewiesen, dass die gängige Hypothese (Primärkarzinom ► lokoregionäre LK-Metastasen ► Auftreten von Fernmetastasen (FM) (Weinberg 2008)) zwar noch einen relevanten Stellenwert hat, aber auch andere Metastasierungswege/-mechanismen bedacht werden müssen.

Außerdem bestätigten die SEER-Analysen die Bedeutung der T-, N- und M-Status in der TNM-/UICC-Klassifikation (Tabelle 8) und die Notwendigkeit einer *en-bloc*-Resektion des Primärkarzinoms mit seinem venösen/lymphatischen Abstromgebiet (Lange et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit LKM (Stadium pUICC-III) bereits von einer generalisierten Malignomerkrankung ausgegangen werden muss und eine systemische Behandlung, wie z. B. eine Polychemotherapie, erforderlich ist.

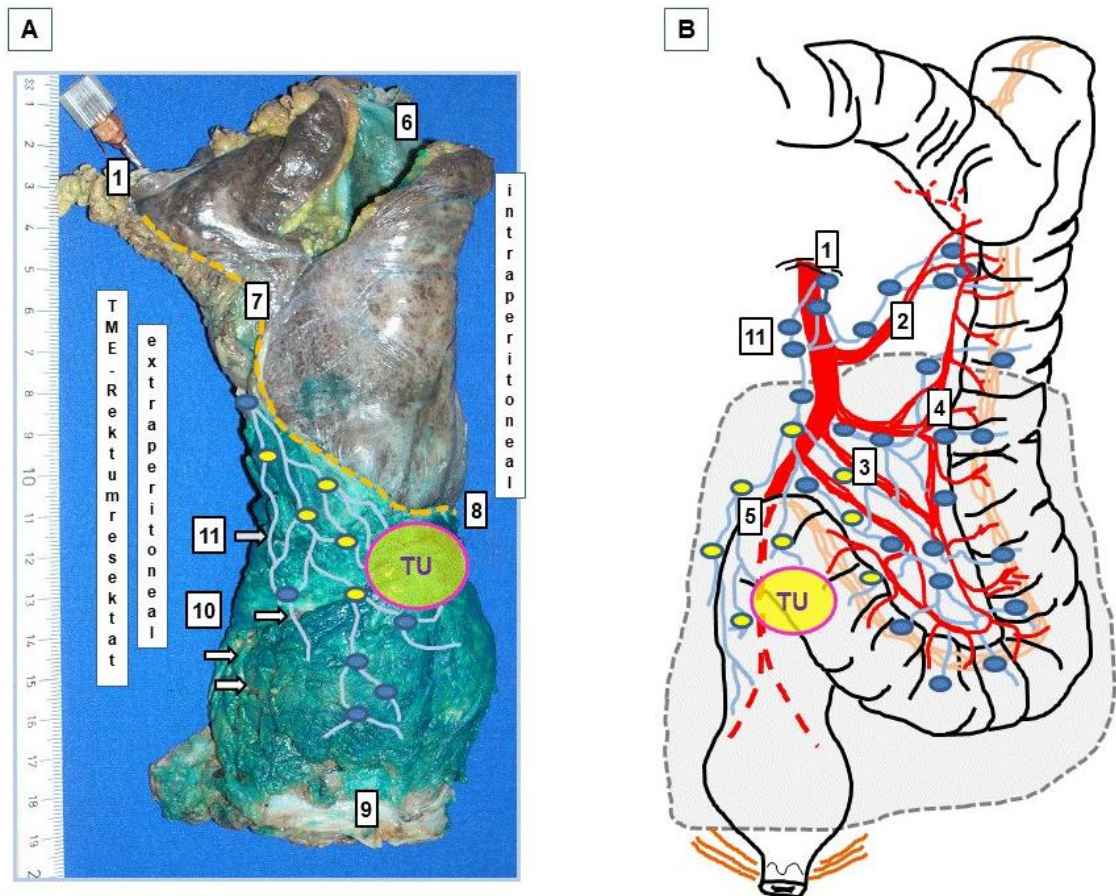


Abbildung 2: Schematische Darstellung chirurgisch-anatomischer Aspekte

A: Darstellung eines Formalin-fixierten Rektumresektats nach totaler mesorektaler Exzision (TME) bei einem unterhalb des tiefsten Punktes der peritonealen Umschlagfalte (8) lokalisierten Rektumkarzinom (TU). Der Verlauf der nach krano-dorsal ansteigenden peritonealen Umschlagfalte (gestrichelte Linie) zeigt die Trennung zwischen den extra- vs. intraperitoneal liegenden Anteilen des Rektums. Schematisch dargestellt ist das netzartige Lymphabflusssystem (11) mit Lymphknoten (LK; blaue Ellipsen) und LK-Metastasen (LKM; gelbe Ellipsen). Die bläulich eingefärbte Oberfläche des bereits fixierten und vom Pathologen eröffneten Resektats (6) zeigt Unregelmäßigkeiten (10) und Verletzungen der embryonalen Hüllfaszie bzw. Einrisse im mesorektalen Weichgewebe. (1): kanülierte *A. mesenterica inferior* zur perioperativen Präparatanfärbung; (9): distale Absetzung des Rektums auf Höhe des *M. levator ani*.

B: (1) *A. mesenterica inferior* aus der *A. aorta abdominalis*; (2) *A. colica sinistra*, die zur linken Kolonflexur zieht und mit den linksseitigen Endästen der *A. colica media* die *Riolansche*-Arkade bildet; (3) die drei Äste der *A. sigmoidalis* und aus dem apikalen Ast hauptsächlich hervorgehende (4) *Drummondsche*-Arkade; (5) *A. rectalis superior* und ihre dorsal im Mesorektum verlaufenden Äste; (11): netzartiges Lymphabflusssystem mit LK (blaue Ellipsen) und LKM (gelbe Ellipsen); grau-gestrichelt: Ausmaß einer TME unter *en-bloc*-Resektion des venösen und lymphatischen Abstromgebietes. Nicht dargestellt sind die *A. rectalis media* (aus der *A. iliaca interna*) und die *A. rectalis inferior* (aus der *A. pudenda interna*), die das untere Rektum Drittel versorgen. TU: Tumor.

Die onkologische Resektion der KRK im UICC-III-Stadium kann zwar die Lokalrezidiv(LR)-Rate senken, führt allein jedoch nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) (Gervasoni et al. 2007; Paschke et al. 2018).

Klinische Verlaufsbeobachtungen zum Auftreten von FM bei KRK-Patienten nach adCTx führten zu der Hypothese, dass FM unabhängig von LKM auftreten können (Naxerova et al. 2017). In einer Begleitstudie zur adCTx wurden 213 Gewebeproben von 17 Patienten mit metastasierten KRK gewonnen und phylogenetisch untersucht. In 35 % der Fälle stammten die LKM und FM von denselben malignen Zellklonen. In 65 % waren sie jedoch unabhängig voneinander aus verschiedenen Klonen des Primärkarzinoms hervorgegangen, so dass > 2 Abstammungslinien der LKM und FM vorzuliegen schienen. Die tatsächliche prognostische Bedeutung dieser phylogenetischen Analysen und ihre Auswirkungen auf die Therapie der KRK ist weiterhin ungeklärt, aber von anhaltend hoher klinischer Relevanz (Golas et al. 2022).

1.4 Chirurgie beim Rektumkarzinom (cUICC-II/-III)

Lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (LARC, *locally advanced rectal cancer*) mit T3/T4N0- (UICC-II) oder TxN1/N2-Status (UICC-III), galten Anfang des 20. Jahrhunderts aufgrund ihrer hohen Sterblichkeit als nicht heilbar (Quirke et al. 1986; Toyama und Kusunoki 2020). Bis in die 1980er Jahre wurden in Europa und den USA 5-Jahre LR-Raten von ≤ 45 % nach Rektumkarzinomresektionen berichtet (Pahlman und Glimelius 1984; Phillips et al. 1984). Insbesondere bei einem LARC des unteren Rektums in unmittelbarer Nähe zum Schließmuskelapparat wurden häufig keine ausreichenden Sicherheitsabstände zwischen den Karzinomausläufern und der Präparationsebene eingehalten. Dies führte in manchen Patientenkohorten zu LR-Raten von > 80 % (Quirke et al. 1986; Quirke und Dixon 1988).

Anfang der 1990er Jahre konnten wichtige Fortschritte in der interdisziplinären Therapie von LARC-Patienten erreicht werden. Dazu trugen zahlreiche Weiterentwicklungen in der onkologischen Chirurgie, in der (histo-)pathologischen (p) Resektataufarbeitung und vor allem in der interdisziplinären multimodalen Behandlung bei.

Insbesondere die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) unter Berücksichtigung der intrapelvinen Faszien-systeme (Heald et al. 1982; Stelzner et al. 2009) führte zu 5-Jahre LR-Raten von $< 10\%$ (Heald und Ryall 1986; Enker et al. 1997; Enker 1997). Dabei hing die LR-Rate nicht nur von den jeweiligen Patientengruppen und den Karzinomstadien (z. B. \geq UICC-II), sondern vor allem von der chirurgischen Institution sowie der Erfahrung und manuellen Geschicklichkeit des einzelnen Chirurgen ab. Kohortenstudien zur Qualitätssicherung hatten den prognostischen Einfluss des Operateurs in Abhängigkeit von seiner Expertise in der kolorektalen Chirurgie aufgedeckt. Zudem hatte die Einhaltung von Therapiestandards in den jeweiligen chirurgischen Zentren einen großen Anteil am Überleben der Patienten (Hermanek 1999; Hermanek und Hermanek 2000).

1.4.1 Rektumresektion und multimodale Therapie

Die TME (Abbildung 3) führte nach zentraler, radikulärer Gefäßabsetzung (*A. mesenterica inferior*, Abbildung 2), zu einer Senkung der LR-Rate und einer Steigerung des 5-Jahre Überlebens (Aitken 1996; Hill und Rafique 1998; Kapiteijn et al. 2001; Sharma und Monson 2018). Zudem konnte eine langfristige lokoregionäre Tumorkontrolle erreicht werden (Porter et al. 1998; Hermanek 1999; Wibe et al. 2002). Die LR-Rate sank auf $< 11\%$ (*Dutch-TME-Trial*, Therapiearm mit alleiniger TME; Peeters et al. 2007) und es verbesserte sich zugleich das OS in Subgruppen (Arbman et al. 1996).

Unzureichend blieben die Ergebnisse bei organüberschreitenden T4-Karzinomen oder im Stadium \geq UICC-III. Europäische Arbeitsgruppen suchten nach Therapieerweiterungen und entwickelten aus den einzelnen Optionen, wie z. B. der perkutanen RT, der intravenösen CTx und der TME, die sogenannte Multimodaltherapie (MMT). Diese MMT bestand in Deutschland üblicherweise aus einer 5-FU-basierten CRT, der onkologischen OP (TME) und einer adCTx für Rektumkarzinome mit \geq cUICC-II-Status (Sauer et al. 2003; Rödel et al. 2008). Die Therapieabfolge, d. h. die Gabe einer prä- oder postoperativen CRT, hing vom *Staging*, dem Ergebnis der diagnostischen Tumorbiopsie, der Tumoralage und -ausdehnung ab.

Zentrale Bedeutung bei allen sich etablierenden MMT-Regimen erhielt die Beurteilung des Rektumresektats mit Kontrolle der chirurgischen Sicherheitsabstände auf Tumorfreiheit in allen Präparationsebenen. Dabei untersuchte der Pathologe

die Unversehrtheit der Resektatoberfläche, d. h. der peri-/mesorektalen Hüllfaszie, das Ausmaß des eingehaltenen CRM und des Mesorektumvolumens sowie die Anzahl an LKM nach verschiedenen Klassifikationssystemen (Nagtegaal et al. 2002b; Hermanek et al. 2003). Vor allem der CRM und der distale Sicherheitsabstand (vom aboralen Tumorrand bis zur inferioren Darmabsetzung gemessen) galten als unabhängige Prädiktoren für das LR-Auftreten und das Überleben der Patienten (Nagtegaal et al. 2002b; Gosens et al. 2007; Bernstein et al. 2009). Demzufolge stand das Erreichen bestmöglicher Sicherheitsabstände im Fokus der Entwicklung von differenzierten MMT-Strategien. Die MMT-Regime reichten von der primären onkologischen Resektion und adCTx bis zur präoperativen (neoadjuvanten) CRT oder postoperativen CRT mit adCTx.

1.4.2 Die präoperative MMT und TME in Studien

Bereits Anfang der 2000er Jahre hatten schwedische und niederländische Studiengruppen den Effekt einer präoperativen Kurzzeit-Radiotherapie (neoKRT) nachgewiesen. Erhebungen des Swedish Colorectal Cancer Registry (SCRCR) hatten für Patienten mit Rektumkarzinomen der Stadien UICC-I bis -III 5-Jahre LR-Raten nach neoKRT zwischen 3,7 % bis 4,3 % ergeben (Martling et al. 2001; Agger et al. 2020). Im *Dutch-TME-Trial*, einer randomisierten Phase-III-Studie, hatte die Kombination aus einer neoKRT (RT-Gesamtdosis: 25 Gy; 5 Gy x 5 Tage) und einer 48 h später folgenden TME zu einer LR-Rate von 5,6 % (vs. 10,9 % nach alleiniger TME) geführt (Peeters et al. 2007).

In der CAO/ARO/AIO-94-Phase-III-Studie der German Rectal Cancer Study Group (GRCSG) hatten Patienten mit einem LARC nach einer 5-FU-basierten neoCRT (RT-Gesamtdosis: 50,4 Gy über 5,5 Wochen), TME und adCTx (5-FU) 5- und 10-Jahre LR-Raten von 5 % und 7,1 % gezeigt vs. 9,7 % und 10,1 % nach adjuvanter CRT und adCTx (Kontrollkohorte) (Sauer et al. 2012). Zudem waren unter der neoMMT weniger Akut- sowie Spättoxizitäten aufgetreten, und es konnten häufiger sphinktererhaltende OPs durchgeführt werden (Sauer et al. 2004). In der Folge entwickelte sich die 5-FU-basierte neoMMT in Deutschland zum Standard für cUICC-II/-III-Karzinome des mittleren und unteren Rektums (< 12 cm ab ACL (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019)). Allerdings zeigten sich die Überlebensvorteile nur für Subgruppen.

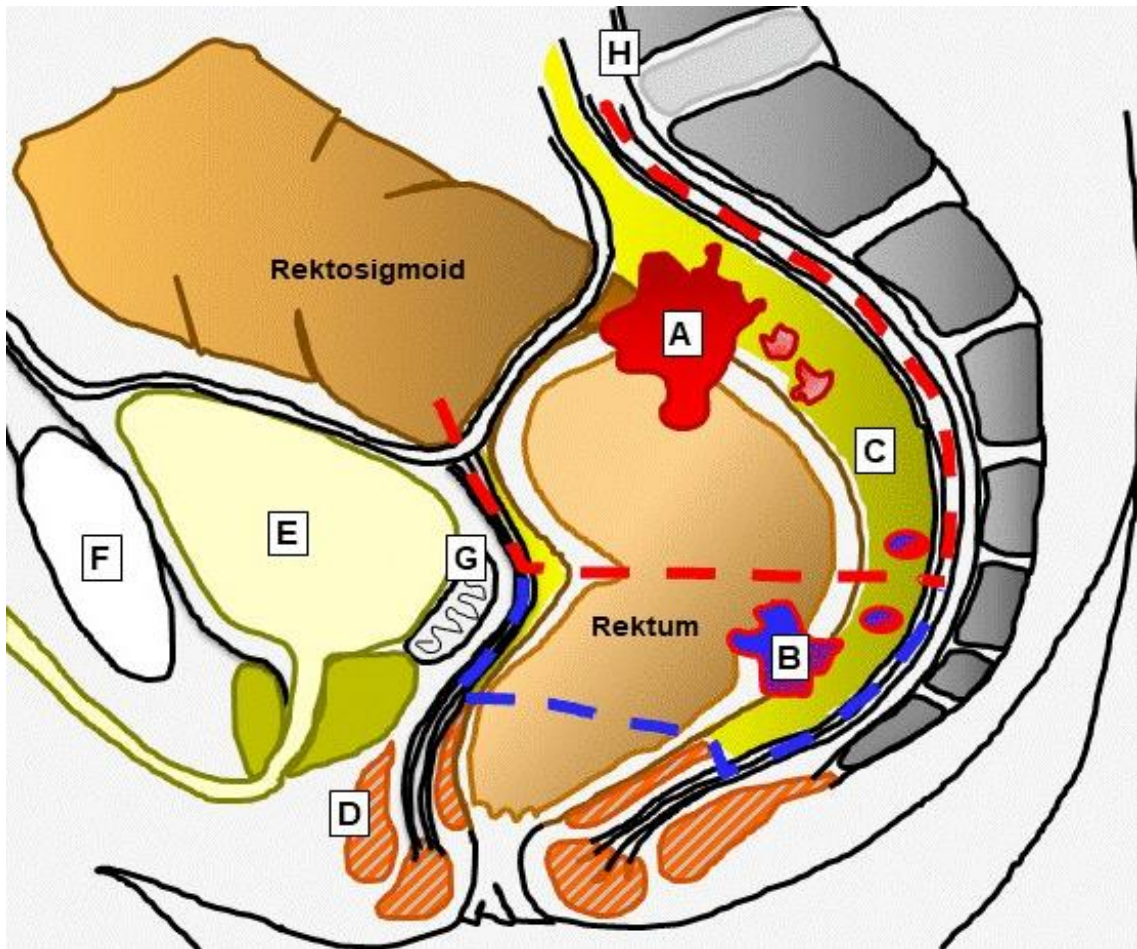


Abbildung 3: Schema der Resektionsgrenzen bei der PME vs. TME

Darstellung der Resektionsgrenzen der PME (rot gestrichelte Linie) und der TME (blau gestrichelte Linie); A: T3-Karzinom im oberen Rektum mit zwei Karzinomabsiedlungen im peri-/mesorektalen Fettgewebe (C); B: T3-Karzinom im unteren Rektum mit zwei LKM im peri-/mesorektalen Fettgewebe; C: dorsales peri-/mesorektales Kompartiment; D: Schließmuskelapparat; E: Harnblase; F: Os pubis; G: Samenbläschen; H: sakrales Promontorium. Bei der PME wird das peri-/mesorektales Fett- und Lymphgewebe nur partiell entfernt.

Vor allem Patienten mit einer MMT-induzierten Tumorregression, die in $\leq 10\%$ als (histo-)pathologisch bestätigte, komplette Remission (*complete remission*, CR) vorlag, profitierten im DFS (*disease-free survival*; Rödel et al. 2005; Fokas et al. 2014). Demgegenüber traten während der Nachbeobachtung bei $< 40\%$ der Patienten FM auf. Die hohe FM-Rate wurde zum einen spekulativ auf die 5-FU-Monotherapie und zum anderen auf eine frühzeitige Resistenzentwicklung der Karzinomzellen zurückgeführt (Gaedcke et al. 2011). Zur Reduktion der FM-Rate und Steigerung der pCR-Rate auf $\geq 15\%$ wurde die neoMMT um OX erweitert und in der prospektiv randomisierten, multizentrischen CAO/ARO/AIO-04-Studie (EudraCT-Nr.: 2006-002385-20) mit cUICC-II/-III-Karzinomen (Tumorage < 12 cm ab ACL) geprüft (Sauer et al. 2012; Rödel et al. 2015).

1.5 MMT und Chirurgie – Studienkonzepte der GRCSG

In dieser CAO/ARO/AIO-04-Studie wurde neben der neoCRT + OX erstmals auch eine FOLFOX-CTx (Folinsäure + 5-FU + OX) eingesetzt (Rödel et al. 2012; Sauer et al. 2012; Rödel et al. 2015). Außerdem wurde für alle Studienteilnehmer mit cUICC-II/-III-Karzinomen (< 12 cm ab ACL) eine qualitätskontrollierte TME gefordert (Abbildung 4). Patienten mit Karzinomen, deren aborale Tumorränder im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) diagnostiziert worden waren, sollten in die multizentrische, prospektiv randomisierte GAST-05-Phase-IIb-Studie (Stud.-Nr.: ISRCTN35198481) eingeschlossen werden. Diese Studie prüfte das notwendige Ausmaß der primären Rektumresektion, d. h. einer TME (Arm A) vs. PME (Arm B) (Abbildung 4). In beiden Studien sollte auf der Basis einer peri-/postoperativen Qualitätskontrolle der Resektate (z. B. nach MERCURY- u. TNM-/UICC-Klassifikation) (Autschbach 2005; Wittekind 2017; Wittekind et al. 2019) geklärt werden, inwiefern die Karzinominvasion in den CRM (Quirke et al. 2009), in LK (Compton 2003; Liersch et al. 2006b; Nagtegaal et al. 2014), in lymphatische (L-) u. / o. peritumoröse Gefäße (V-) sowie in Perineuralscheiden (Pn-; L-/V-/Pn-Status) als Prognoseprädiktoren dienen könnten. Zudem sollte der Meinung, dass mit einer neoMMT qualitativ unzureichende Resektionen „prognostisch aufgewertet würden“ (Heald et al. 2017), anhand des Nachweises von Interaktionseffekten zwischen klinikopathologischen Parametern begegnet werden.

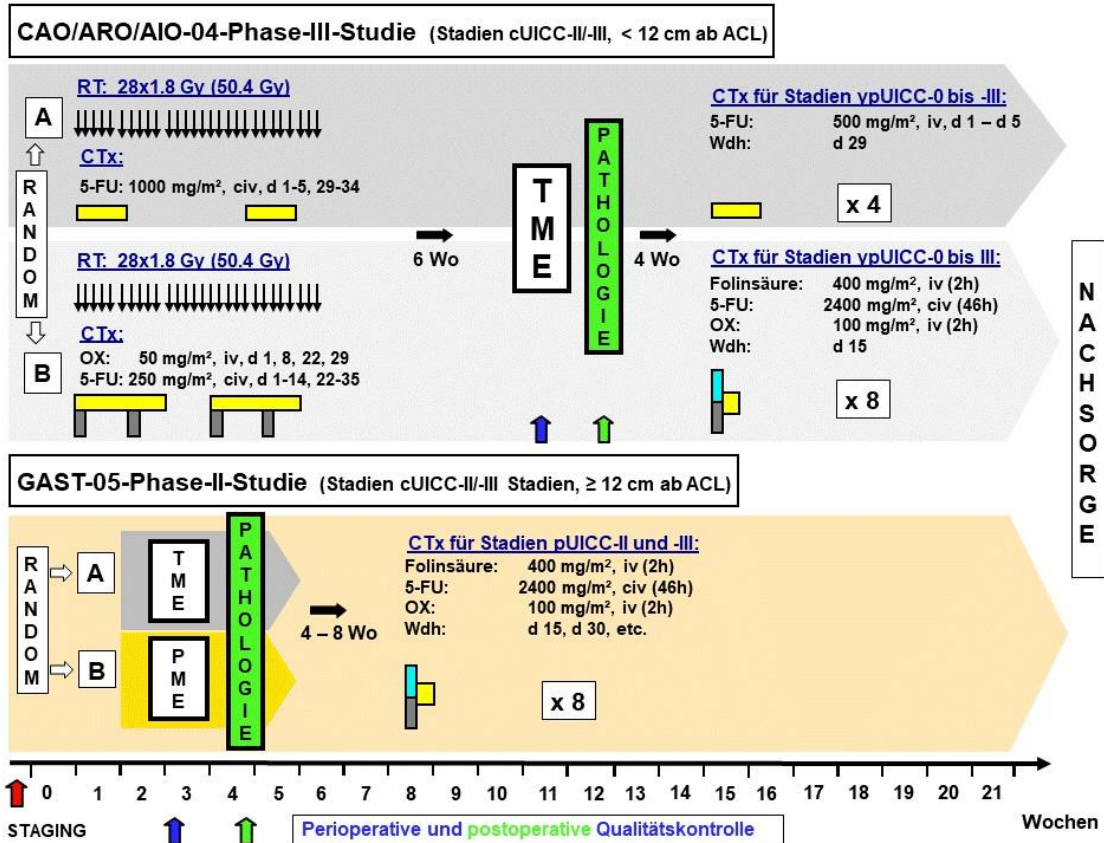


Abbildung 4: Schema der CAO/ARO/AIO-04 und der GAST-05-Studie

RT: Radiatio; CTx: Chemotherapie; TME bzw. PME: totale bzw. partielle mesorektale Exzision; c.i.v.: kontinuierliche intravenöse Gabe; d: Tag.

CAO/ARO/AIO-04-Studie: Kontrollarm A: präoperative CRT mit 5-FU (1000 mg/m² KOF(Körperoberfläche) /d als 120 h c.i.v. Infusion) in der 1. und 5. RT-Woche (RT: Gesamtdosis 50,4 Gy); gefolgt von einer TME und einer adCTx mit 4 Zyklen 5-FU (Bolus; Dosierung: 500 mg/m²/d) über 5°d; Wiederholung (Wdh.) am d°29. Prüfarm B: präoperative CRT mit 5-FU (250 mg/m² KOF/d als c.i.v. Infusion d°1 bis d°14 u. d°22 bis d°35) parallel zur RT (RT: Gesamtdosis 50,4 Gy); additive Gabe von Oxaliplatin (OX, 50 mg/m²/d i.v. über 2 h an d°1, d°8, d°22 u. d°28); gefolgt von einer TME und adCTx mit 4 Zyklen (8 Applikationen) FOLFOX mit Folsäure (FS, 400 mg/m² KOF über 2 h i.v.), 5-FU (2400 mg/m² c.i.v. über 46 h KOF/d) und OX (100 mg/m²/d i.v. über 2 h); Wdh. am d°15.

GAST-05-Studie: nach Randomisation erfolgte eine TME (Kontrollarm A) oder eine PME (Prüfarm B) gefolgt von 4 Zyklen (8 Applikationen) FOLFOX mit FS (400 mg/m² KOF über 2 h i.v.), 5-FU (2400 mg/m² c.i.v. über 46 h KOF/d) und OX (100 mg/m²/d i.v. über 2 h); Wdh. am d°15.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Im Projekt werden die MMT-Ergebnisse von Teilnehmern aus den CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien dargestellt, die monozentrisch in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG operiert und interdisziplinär behandelt worden waren. Der Schwerpunkt der Auswertung lag in der peri-/postoperativen Kontrolle der Resektate, im Vergleich der OP-Verfahren (TME vs. PME) mit klinikopathologischen Parametern sowie der LR-/ FM-Rate vs. der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004, Sauer et al. 2012). Anhand von uni-/multivariablen Modellen sollte z. B. der Einfluss des cUICC-, CRM-, LK- und (y)pUICC-Status auf das Überleben (DFS, OS und CSS) geprüft werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Untersuchungsschwerpunkte im Projekt

| | |
|----|--|
| 1. | Resektatbeurteilung: Chirurgen vs. Pathologen |
| | Gab es Unterschiede in der Resektatbeurteilung und in den Studienkohorten? |
| 2. | Vergleich: TME vs. PME – LR-/FM-Rate, R- und CRM-Status |
| | Bestanden quantitative / qualitative Unterschiede im OP-Ausmaß (TME vs. PME) und den OP-Verfahren (ARR, TARR, APR und Hartmann-OP)? |
| | Bestanden Unterschiede in der LR- / FM-Rate in Abhängigkeit zur OP/OP-Qualität? |
| | Welchen Einfluss hatten die OP-Qualität, der R-, CRM- und L-/V-/Pn-Status auf das Überleben? |
| | Waren die TME und PME im Ergebnis vergleichbar (3- und 5-Jahre Überleben)? |
| 3. | N-Status |
| | Bestanden Unterschiede in der Anzahl und dem Quotienten aus LKM/LK nach TME vs. PME unter Berücksichtigung der OP-Verfahren (TARR vs. ARR), der TU-Lage und der Art der MMT? |
| | Welche Bedeutung hatten LKM im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) vs. LKM im mittleren/unteren Rektum (< 12 cm ab ACL)? |
| | Welchen Einfluss hatten LKM in Abhängigkeit der MMT auf das Überleben (DFS, OS und CSS)? |
| 4. | Uni-/multiparametrische Analysen |
| | Welchen Einfluss hatten ausgewählte Parameter, wie z. B. cUICC-, CRM-, Nodal- und (y)pUICC-Status, auf das Überleben (DFS, OS, CSS)? |

2 Patienten, Studien, Material und Methoden

Die prä- und postoperative MMT war bei 402 Patienten mit cUICC-II/-III-Rektumkarzinomen nach den Protokollen der CAO/ARO/AIO-94- (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012), der CAO/ARO/AIO-04- (Rödel et al. 2012; Rödel et al. 2015) und der GAST-05-Studien durchgeführt worden (Abbildung 5). Für alle drei Studien haben positive Ethikvoten vorgelegen [CAO/ARO/AIO-94-Studie: Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit der Antragsnummer 20/9/95 vom 12.09.1995; CAO/ARO/AIO-04-Studie (EudraCT-Nr.: 2006-002385-20): Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Erlangen-Nürnberg mit der Nr. 07-2006 vom 30.05.2006 und 28.06.2006; GAST-05-Studie (Nr.: ISRCTN35198481): Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit der Antragsnummer 21/11/06 vom 16.11.2006 und 22.11.2006].

Die prospektive Datenerfassung aller Patienten war in den papiergebundenen CRFs (*case-reporting-forms*) der jeweiligen Studie erfolgt. Diese waren von der externen Clinical Research Organisation (CRO) WiSP (Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH, Langenfeld, Deutschland) kontrolliert worden. Zudem waren im Rahmen vorausgegangener Promotionsprojekte monozentrisch Excel- und Access-Datenbanken angelegt worden. Die Datenerhebungen wurden mit dem Beginn des Teilprojektes 5a (TP-5a) der KFO-179-2 („Prädiktive und prognostische Biomarker beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom“; Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Göttingen mit Antragsnummer 9/8/08) erweitert und fortgesetzt. Die Dateneinträge erfolgten nach dem „Vier-Augen-Prinzip“ und wurden vom Projektleiter sowie durch zwei weitere Mitarbeiter unabhängig voneinander mit den Originalbefunden abgeglichen. Dabei erfolgte die Überprüfung auf Plausibilität und Richtigkeit. Bei Diskrepanzen, insbesondere in der Beurteilung der Resektatqualität, wurden die Fälle erneut anhand der Originalbefunde, der Präparate-Pendelbögen (Abbildungen A1 und A2) und der vorhandenen Fotodokumentationen bewertet. Abschließend wurde die perioperative Qualität des Präparates vom Projektleiter und der Promovendin im Konsens festgelegt. In Abbildung 5 sind die untersuchten Patientenkohorten aus den drei Therapiestudien mit den jeweiligen Behandlungsprozeduren vereinfacht dargestellt.

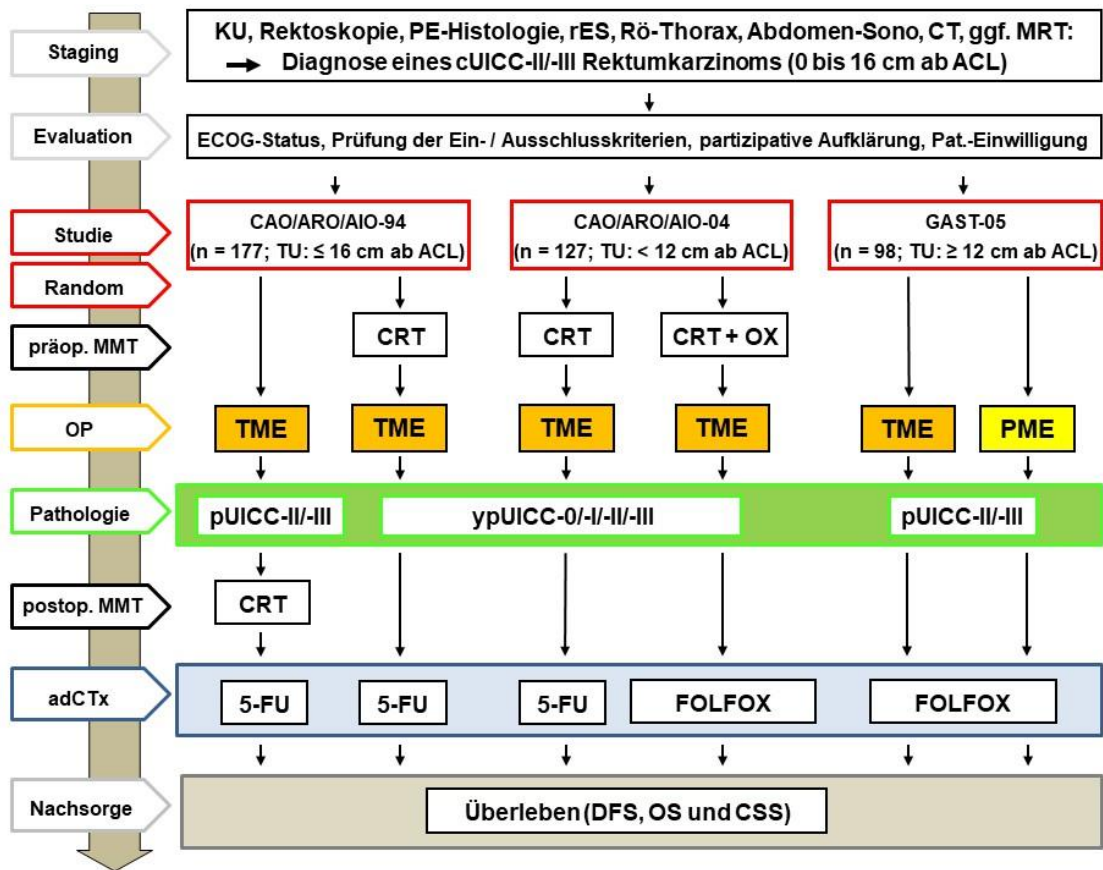


Abbildung 5: Patientenkohorten und Schema der studienspezifischen Therapie

Zum Staging zählten die Anamnese, die körperliche (KU) mit rektal-digitaler Untersuchung, eine rektale Endosonographie (rES) zur Bestimmung der Tumordinfiltrationstiefe (uT-Status) und des lokalen N-Status (uN-Status), die Rektosigmoidoskopie mit Entnahme von Tumorbiopsien zum Karzinomnachweis (PE-Histologie), eine Koloskopie, das Röntgen des Thorax, die Abdomensonographie, eine Computertomographie (CT) sowie eine Erhebung des neurologischen Status. Per starrer Rektoskopie wurde die Distanz zwischen der Anokutanlinie (ACL) und dem aboralen Tumorrand bestimmt und das Karzinom dem unteren (< 6 cm ab ACL), mittleren (6 cm bis < 12 cm ab ACL) oder oberen Rektum (≥ 12 cm bis 16 cm ab ACL) zugeordnet. Zudem erfolgten ein EKG und Herzecho, ein Differential-Blutbild, die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA19-9 sowie die Analyse diverser Parameter zur Leber- und Nierenfunktion (klinische Chemie). Beim Vorliegen eines ≥ uT3- u. /o. positiven uN-Status wurde eine CT des Thorax/Abdomens/Beckens durchgeführt; eine pelvine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) war gemäß der während der Studienlaufzeit gültigen S3-Leitlinie Kolorektale Karzinome fakultativ gewesen (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008). Patienten mit einem *ECOG-Performance-Status* 0 bis 2 wurden berücksichtigt. Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Teilnahme an den Studien können den angegebenen Publikationen (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012; Rödel et al. 2015) entnommen werden bzw. sind im Fall der GAST-05-Studie im Anhang (Tabellen A1 u. A2) nachzulesen. Die Aufklärung zur multimodalen Therapie sowie zur Operation erfolgte partizipativ. Es wurde von jedem Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung der Therapie und der studienspezifischen Maßnahmen eingeholt. Postop. MMT: postoperative Multimodaltherapie bestehend aus der OP ± Chemoradiotherapie (CRT) und adjuvanten Chemotherapie (adCTx); OX: Oxaliplatin; die CRT und CTx erfolgte stets mit dem Antimetaboliten 5-Fluorouracil (5-FU).

Sämtliche Rektumresektionen waren in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der UMG durchgeführt worden. Bei allen Patienten waren Karzinome in den Stadien cUICC-II und -III diagnostiziert worden. Es bestand gemäß der damals gültigen S3-Leitlinie Kolorektale Karzinome (Schmiegel et al. 2005; Schmiegel et al. 2008) die Indikation zur primären oder sekundären (nach präopCRT) chirurgischen Therapie. In jedem Patientenfall war die vollständige Entfernung des Karzinoms, d. h. ein R0-Status unter Mitnahme der Gefäßversorgung und des venösen/lymphatischen Abstromgebietes mittels TME oder PME angestrebt worden.

Während der MMT notwendige CTx-Applikationen waren durch speziell in der „Medikamentösen Tumortherapie“ weitergebildete Chirurgen/Fachärzte in der IKO (CALL-Part) des G-CCC der UMG durchgeführt worden. Anschließend waren die Studienteilnehmer in eine standardisierte Nachsorge eingebunden worden (Abschnitt 3.5, Tabelle 18 und Abschnitt 6.4, Tabelle A3). Jeder Studienteilnehmer war vor Therapiebeginn dem multiprofessionellen „Tumorboard für gastrointestinale Malignome“ vorgestellt worden. Kontraindikationen zur Durchführung der MMT oder der onkologischen Tumorresektionen hatten nicht bestanden.

2.1 Chirurgisches Vorgehen – Dissektionsebenen

In der prospektiv randomisierten, multizentrischen GAST-05-Studie wurde bei Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum erstmals standardisiert eine PME (Arm B) gegen die TME (Arm A, Kontrolle) in Hinblick auf das 3- und 5-Jahre DFS geprüft (Abbildung 4).

Während bei der TME das peri-/mesorektale Weichgewebekompartiment bis auf die Ebene des *M. levator ani* entfernt wurde, verblieb nach der PME mesorektales Gewebe *in situ* (Abbildung 3).

Für den Chirurgen waren bei der TME und PME, neben der zentralen Gefäßabsetzung, auch während der pelvinen Dissektion standardisierte Präparations-schritte unter Berücksichtigung anatomischer Strukturen einzuhalten (Abbildungen 2 und 6, Tabellen 2 und 3).

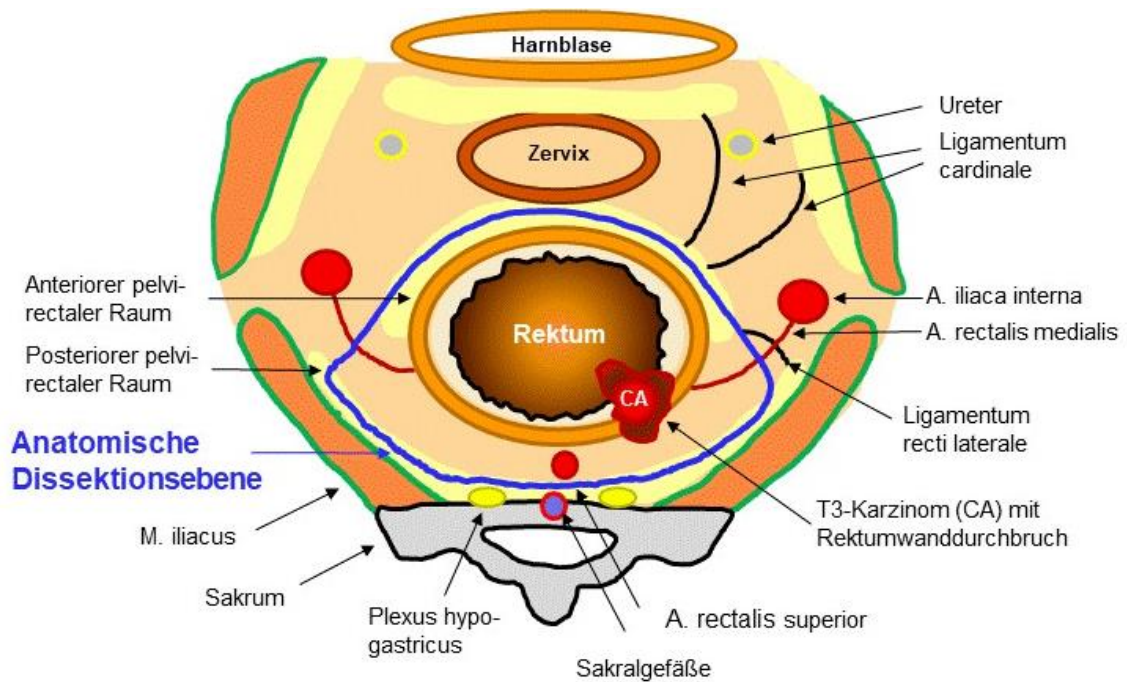


Abbildung 6: Schema der chirurgisch-anatomischen Dissektionsebene (pelvin)

Veranschaulicht wird die Lagebeziehung der chirurgisch-anatomischen Dissektionsebene (blaue Linie) bei einer TME/PME zu den umliegenden Organstrukturen. Die präsakrale Faszie (Waldeyer'sche Faszie), die den *Plexus hypogastricus* (gelbe Punkte) und die Sakralgefäße (blauer Punkt mit roter Umrandung) bedeckt, ist in diesem Schema nicht explizit eingezeichnet worden, da sie Bestandteil des posterioren pelvi-rectalen Raumes ist; eigene Darstellung nach Rodríguez-Luna et al. (2015).

Die OPs erfolgten bei den Patienten entweder kontinenz- und sphinktererhaltend als anteriore (ARR), tiefe anteriore Rektumresektionen (TARR) oder als abdominoperineale Rektumexstirpationen/-resektionen (APE bzw. APR). In Einzelfällen wurden Diskontinuitätsresektionen nach Hartmann (Sanderson 1980) nach erfolgter TME oder PME durchgeführt.

Während jeder Rektumresektion hatte der Operateur eine iatrogene Tumorzellaussaat (Liersch et al. 2005) zu vermeiden und sich an die nachfolgende, tabellarisch aufgeführte Vorgehensweise (Tabellen 2 und 3) zu halten, unabhängig davon, ob er ein konventionell offenes (per medianer Laparotomie), laparoskopisches oder laparoskopisch-assistiertes OP-Verfahren wählte.

Der eingeforderte distale Sicherheitsabstand von 5 cm resultierte bei der PME aus Untersuchungen an Präparaten mit pT3/pT4-Karzinomen. Dabei waren Tumorsatelliten und LKM in < 4 cm Entfernung distal des aboralen Tumorrandes

Tabelle 2: OP-Prinzipien bei Karzinomen des Rektums

| Checkliste A: Eingehaltene Prinzipien der onkologischen Rektumresektion | | |
|---|---|---|
| + | - | Vorgehen |
| | | <i>no-touch</i> -Technik |
| | | extraluminale Ligatur des Kolons proximal des Tumors (fakultativ) |
| | | radikuläre Gefäßabsetzung der <i>A. mesenterica inferior</i> möglichst unter Erhalt der <i>A. colica sinistra</i> (<i>low tie</i> -OP) und der <i>V. mesenterica inferior</i> (in Höhe des Pankreasunterrandes) |
| | | systematische <i>en bloc</i> Lymphadenektomie (lokoregional) |
| | | TME oder PME (in Abhängigkeit von der jeweiligen Studie) |
| | | Schonung des prä- und paraaortalen <i>Plexus hypogastricus superior</i> und der autonomen <i>Plexus hypogastrici inferiores</i> sowie <i>Nn. hypogastrici</i> |
| | | Schonung des linken Ureters unter der aufliegenden intakten Faszie |
| | | Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes (dreidimensional) |
| | | <i>en-bloc</i> -Resektion von tumoradhärenten bzw. -infiltrierten Organen (ggf. Durchführung einer Multiviszeralresektion); <i>Faeces</i> -freies Absetzen des Darms |
| | | perioperative (<i>ex situ</i>) Kontrolle des Präparates (Beurteilung der TME-/PME-Qualität) |
| | | Kontinuitätsherstellung per Handnaht bzw. vorzugsweise per Stapler als End-zu-End- oder Seit-zu-End-Anastomose ± Reservoirbildung (Coloplastie- oder J-Pouch) |
| | | bei Anastomosen (< 7 cm ab <i>ano</i>) oder bei intraoperativer Übernähung der Anastomose (nach positivem <i>Bubble</i> -Test) Anlage eines protektiven Ileostomas |
| | | Sonderfall: primäre TME oder PME mittels Diskontinuitätsresektion nach Hartmann (Sanderson 1980) mit Anlage eines Kolostomas, Blindverschlusses des Rektumstumpfes sowie Erhalt der Option einer späteren Kontinuitätsherstellung |
| | | Rückverlagerung eines protektiven Ileostomas ≥ 6 Wochen nach primärer Rektumresektion bzw. nach institutionellem Standard |

Tabelle 3: Allgemeines und spezielles Vorgehen bei der TME und PME

| Checkliste B: Allgemeine Präparationsschritte | | |
|---|---|---|
| + | - | Vorgehen |
| | | Darstellung des lymphovaskulären Gefäßstiels nach Eröffnung des Retroperitoneums |
| | | Identifizierung der <i>V. mesenterica inferior</i> , Darstellung bis zum Pankreasunterrand, Unterfahren derselben, Setzen doppelter Ligaturen und Durchtrennung der Vene |
| | | aortennahe Darstellung der <i>A. mesenterica inferior</i> unter Schonung des prä- und paraaortalen vegetativen Nervenplexus, Durchtrennung der Arterie, Setzen von Durchstichligaturen 1-2 cm distal ihres aortalen Abgangs (<i>high-tie</i> Prozedur) oder <u>vorzugsweise</u> nach Abgang der <i>A. colica sinistra</i> (<i>low-tie</i>); Dokumentation der Absetzung |
| | | Präparation nach kaudal entlang der parakolischen Rinne auf der <i>Fascia gerota</i> mit Identifikation und Schonung des linken Ureters unter der intakten Faszie |
| | | Eingang in das <i>Spatium praesacrale</i> pararektal rechts knapp unterhalb des Promontoriums bzw. unterhalb der Aufzweigung der <i>Aorta abdominalis</i> in die beiden <i>Aa. iliacae</i> ; Präparation in der gefäßlosen Schicht (<i>holy plane</i>) zwischen der retrorektalen und der präsakralen (Waldeyer-) Faszie, d. h. im posterioren pelvirektalen Raum unter Schonung der von ihr bedeckten Nervenplexus (Abbildung 6) |

(Fortsetzung der Tabelle 3)

| | | |
|---|--|--|
| | | Mitnahme des dorsalen retrorektalen Fettgewebekompartiments und der Lymphgefäße, nach lateral Dissektion des <i>Ligamentum recti laterale</i> , und Fortsetzung der Präparation nach ventral unter Schonung der <i>Nn. hypogastricii et erigentes</i> |
| | | Eröffnung des <i>Spatiums praerectale</i> (anteriorer pelvirektaler Raum, Abbildung 6) nach lyraförmiger Inzision des Peritoneums oberhalb des tiefsten Punktes der peritonealen Umschlagfalte (TPPU), Aufspalten der mehrblättrigen <i>Denonvilliers</i> -Faszie, Nutzung derselben als Präparationsebene (bei Männern) auf Höhe der Prostata (unter Darstellung der Samenbläschen); Verbleib des ventralen Anteils der <i>Denonvilliers</i> -Faszie auf den Samenbläschen zur Reduktion von Blasenentleerungs- und Sexualfunktionsstörungen; bei tiefer, ventraler Karzinomlokalisierung Resektion der kompletten <i>Denonvilliers</i> -Faszie zur Erweiterung des Sicherheitsabstandes zum Karzinomgeschehen (onkologische Radikalität) |
| Checkliste C1: Spezielles Vorgehen bei der PME | | |
| | | die zirkuläre Mobilisation erfolgt bis 6 cm distal des aboralen Tumorrandes; Durchtrennung des mesorektalen Weichgewebes bis zur Rektumwand 5 cm (entspricht ca. 3 cm am frischen, nicht ausgedehnten Präparat (Liersch et al. 2005) horizontal zur Darmlängsachse; Vermeidung eines <i>Conings</i> , d. h. eines vorzeitigen konusförmigen Ausdünnens des Mesorektums oberhalb der inferioren Absetzungsebene |
| | | Absetzen des PME-Präparates mit einem Klammernahtgerät, wie z. B. mit dem Contour®-Stapler, zur Vermeidung einer Stuhlkontamination (<i>in situ</i>) |
| Checkliste C2: Spezielles Vorgehen bei der TME | | |
| | | zirkulär vollständige Mobilisation des Rektums bis auf die Ebene des <i>M. levator ani</i> ; Ende der präsakralen Dissektion auf Höhe der Steißbeinspitze |
| | | Präparation bis zur Puborektalschlinge, Absetzen des Rektums mit einem Klammernahtgerät (Stapler), d. h. möglichst mit einem beidseitig verschließenden Gerät (wie z. B. einem Contour®-Stapler) zur Vermeidung einer Stuhlkontamination |
| Checkliste D: Präparatbeurteilung | | |
| | | Abgabe des Resektats in nativem Zustand zur perioperativen Qualitätskontrolle durch Chirurgen (Methylenblaufärbung des Präparates); Dokumentation der Befunde gemäß der Studienprotokollvorgaben und auf den Pendelbögen (Abbildungen A1 u. A2) |
| | | Weiterleiten des (nativen) Rektumresektats zum Pathologen, makroskopische Beurteilung der Qualität, Aufarbeitung und Fixierung des Präparates, Kategorisierung der Befunde nach den MERCURY-Kriterien und dem TNM-/UICC-Klassifikationssystem |
| Checkliste E: Fortsetzung der allgemeinen Prozeduren | | |
| | | Coloplastie-Pouchanlage oder ggf. J-Pouch; Wiederherstellung der Kontinuität mittels Hand- oder Stapleranastomose; <i>Bubble</i> -Test zur Überprüfung der Anastomose auf Dichtigkeit; ggf. Anlage eines protektiven Ileostomas; Lavage, Positionierung der Omentumplombe, Bauchdeckenverschluß nach institutionellem Standard; ggf. temporäre suprapubische Harnableitung; Sonderfall: Hartmann-OP mit Anlage eines Descendostomas. |

nachgewiesen worden (Heald et al. 1982; Scott et al. 1995; Reynolds et al. 1996; Hida et al. 1997). In weiteren, retrospektiven Studien waren vom Primarius distanziert auftretende Karzinomdeposite sowie das *in situ* verbliebene mesorektale Weichgewebe für das Auftreten lokoregionärer Rezidive verantwortlich gemacht worden (Syk et al. 2006).

2.2 Perioperative Qualitätssicherung

Zum intraoperativen Staging durch den Operateur gehörte nach der Inspektion und bioptischen Sicherung suspekter peritonealer Befunde die bimanuelle Palpation der Leber und eine Leberonographie. Zudem wurden die intrapelvine Lage des Rektumkarzinoms (ventral, lateral, dorsal oder zirkulär), der Abstand des TPPU und der klinische R-Status (wie z. B. *in situ* belassene intrahepatische und/oder peritoneale Malignomherde entsprechend einer R2-Situation) dokumentiert (Abbildung A3). Ebenso wurde jede OP-Erweiterung, wie z. B. die (partielle) Resektion von Nachbarorganen (Prostata/Prostatahinterwand, der Samenblasen, der Harnblasenhinterwand oder der vaginalen Hinterwand), erfasst. Derartige OP-Erweiterungen waren auf den Dokumentationsbögen (Abbildungen A1 bis A11) vermerkt worden.

Direkt nach dem Absetzen des Rektumresektats wurde das Präparat zur perioperativen *ex situ* Beurteilung abgegeben. Die nicht zum OP-Team gehörenden Chirurgen bestimmten makroskopisch das OP-Ausmaß (TME oder PME) und die Qualität des Präparates (Foto, Dokumentation im CRF); anschließend erfolgte die Überprüfung der Unversehrtheit der peri-/mesorektalen Hüllfaszie bzw. Resektatoberfläche. Dabei erfolgte zunächst die Darstellung und Kanülierung der abgesetzten *A. mesenterica inferior* (Abbildung 2), die Fixierung einer Knopfkanüle und die Instillation von 20 ml verdünnter Methylenblaulösung (1 ml Methylenblau + 19 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung).

Jeder Farbaustritt auf der Präparatoberfläche wurde nach Qualitätsgraden (Tabelle 4) bewertet und die jeweilige Lokalisation (ventral, dorsal, lateral oder an der distalen Absetzung) schriftlich in den CRFs erfasst (Abbildungen 7, 8, 10 und A4) (Liersch et al. 2005). Neben dem Farbaustritt wurde auch die Resektatqualität (Abbildungen 7 bis 10) analog den MERCURY-Kriterien, d. h. nach einer im Rahmen des Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekts entwickelten Klassifikation (Nagtegaal et al. 2002b), beurteilt (Tabelle 5, Abbildung A4).

Tabelle 4: Farbaustritte durch die mesorektale Hüllfaszie nach TME oder PME

| Klassifizierung der Mesorektumexzision nach Anfärbung mit Methylenblau | |
|--|--|
| Grad 1 | kein Farbstoffaustritt aus der Hüllfaszie während und nach der Injektion: <u>komplette</u> TME |
| Grad 2 | punktförmige(r) Farbstoffaustritt(e) während oder nach Injektion: (oft) makroskopisch nicht eindeutig erkennbare, kleinste Einrisse des Mesorektums: <u>moderate</u> TME |
| Grad 3 | flächenhafte(r) Farbstoffaustritt(e): makroskopisch <u>inkomplette</u> TME; bei der PME kann ein flächiger Farbaustritt an der kaudalen Absetzung methodenbedingt sein; dieser Farbaustritt darf nur in der 90° Ebene zur Darmlängsachse vorliegen |

Nachfolgend werden die Präparatanfärbungen und -bewertungen exemplarisch an Fallbeispielen veranschaulicht.

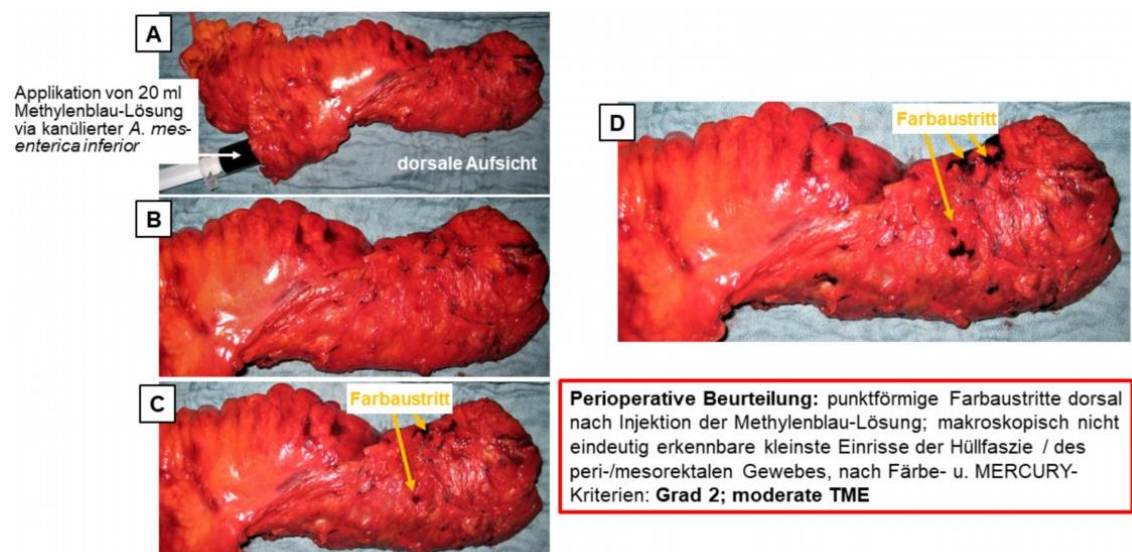


Abbildung 7: Anfärbung des Rektumresektats nach moderater TME

7 A: Applikation der Farblösung über eine bereits in die A. mesenterica inferior eingebrachte Knopfkanüle. 7 B: makroskopisch intakt erscheinende, spiegelnde Oberfläche der Hüllfaszie in dorsaler Aufsicht. 7 C: nach Applikation von 20 ml Lösung tritt minimal Farbstoff an 2 Läsionen (gelbe Pfeile) aus. 7 D: nach längerem Warten tritt über drei punktuellen Läsionen Farblösung aus, die anschließend zu einem flächigen Areal konfluieren. Um eine fehlerhafte Bewertung zu vermeiden, muss die Färbeprozedur nach Methylenblau-Applikation für einen Zeitraum von ca. 5 Minuten kontinuierlich überwacht werden. Gewertet werden die Anzahl und das sofortige, flächige Ausmaß der Farbaustritte.

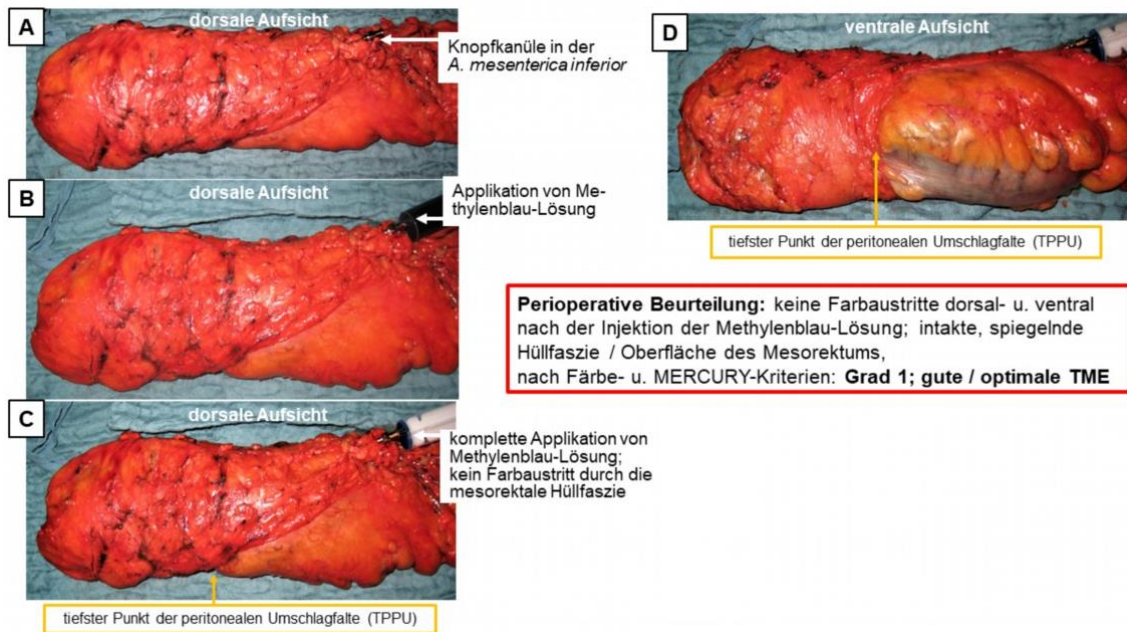


Abbildung 8: Anfärbung des Rektumresektats nach kompletter (guter) TME

8 A: dorsale Aufsicht auf das Präparat mit bereits in die *A. mesenterica inferior* eingebrachter Knopfkanüle (Pfeil). 8 B: Applikation der 20 ml Methyleneblau-Lösung. 8 C: vollständige Applikation der Farblösung (Pfeil); es stellt sich eine makroskopisch intakt erscheinende, spiegelnde Oberfläche der Hüllfaszie dar. 8 D: in ventraler Sicht auf die peritoneale Umschlagfalte zeigt sich auch nach einem Zeitraum von 5 Minuten kein Farbaustritt auf der spiegelnden Oberfläche. Deutlich zu erkennen ist der geringe Anteil an peri-/mesorektalem Gewebe unterhalb des TPPU.

Tabelle 5: Chirurgische Beurteilung einer TME oder PME

| Checkliste: Perioperative Qualitätsbeurteilung nach MERCURY-Kriterien* | | |
|--|---------------------------------|---|
| TME(+) | Qualität | Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments |
| | komplett / optimal (good) | Mesorektum intakt; nur kleine Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5 mm |
| | nahezu komplett (moderate) | Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, an keiner Stelle <i>Muscularis propria</i> (MP) sichtbar, nur am Ansatz der Levatormuskulatur |
| | inkomplett / schlecht (poor) | geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur MP, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) |
| PME(+) | | |
| | komplett / optimal (good) | Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5 mm, KEIN <i>Coning</i> |
| | nahezu komplett (moderate) | Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle MP sichtbar, mäßiges <i>Coning</i> erlaubt |
| | inkomplett / schlecht (poor) | geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur MP, sehr unregelmäßiger CRM, ausgeprägtes <i>Coning</i> |

* MERCURY: im Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Project (2002) waren Beurteilungskriterien für die peri-/mesorektale Hüllfaszie und Resektatoberfläche publiziert worden (Nagtegaal et al. 2002b; Brown und Daniels 2005; Quirke et al. 2009; Hermanek et al. 2015).

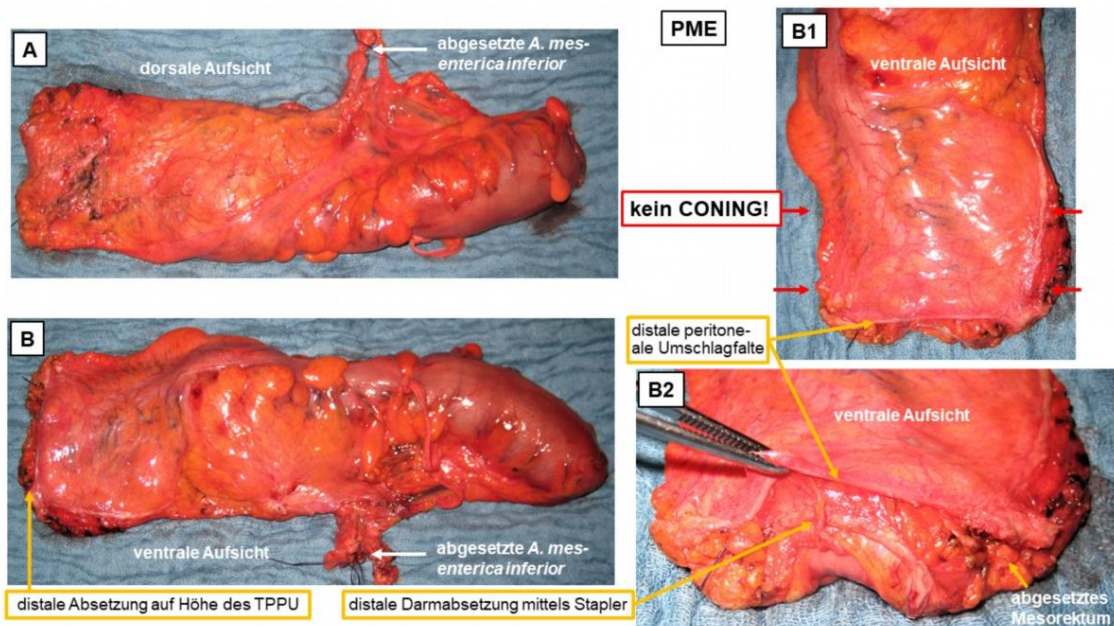


Abbildung 9: Perioperative Beurteilung des Rektumresektats nach PME

9 A: dorsale Aufsicht auf das PME-Resektat; 9 B: ventraler Blick auf das widerspiegelnde Peritoneum mit distaler Rektumabsetzung (Pfeil) und freigelegter *A. mesenterica inferior* (Pfeil). 9 B1: kein *Coning*, d. h. ein konusförmiges Ausdünnen des Mesorektums zur Rektumwand unter Missachtung eines Sicherheitsabstandes von 5 cm war vermieden worden. 9 B2: unter der Umschlagfalte ist das per Klammernnahtreihe des Contour®-Staplers verschlossene Rektum mit spärlichem Mesorektum erkennbar.

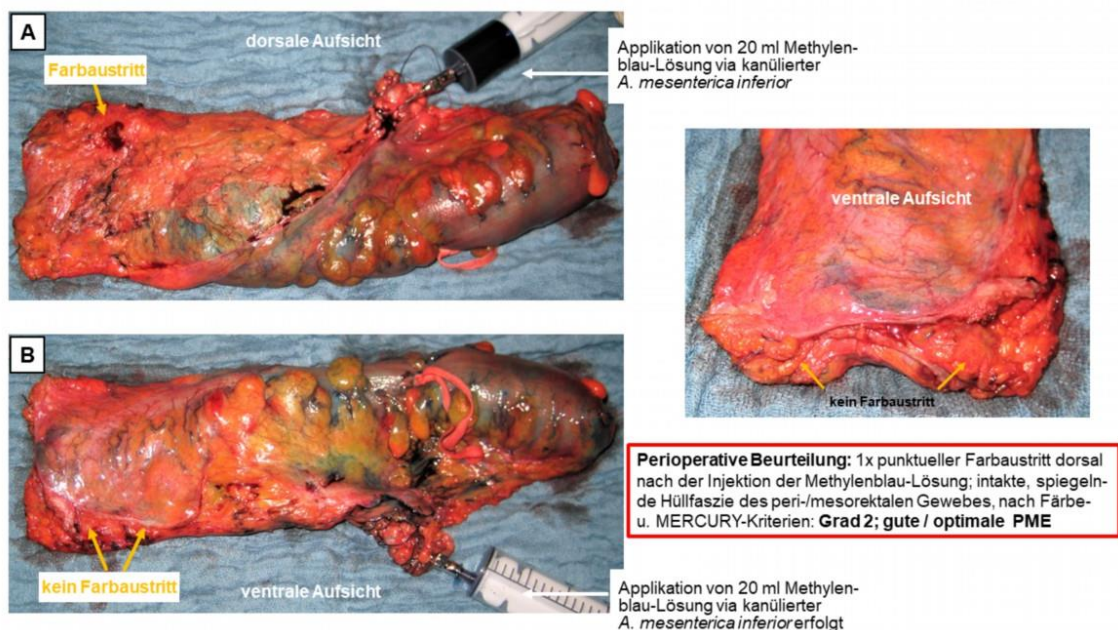


Abbildung 10: Anfärbung eines Rektumresektats nach kompletter (guter) PME

10 A: dorsal liegt 1 Farbaustritt (Pfeil) vor; 10 B/10 C: es zeigen sich ventral, lateral und auf Höhe der distalen Absetzung keine Farbaustritte (Pfeile).

2.3 Makroskopische pathologische Qualitätssicherung

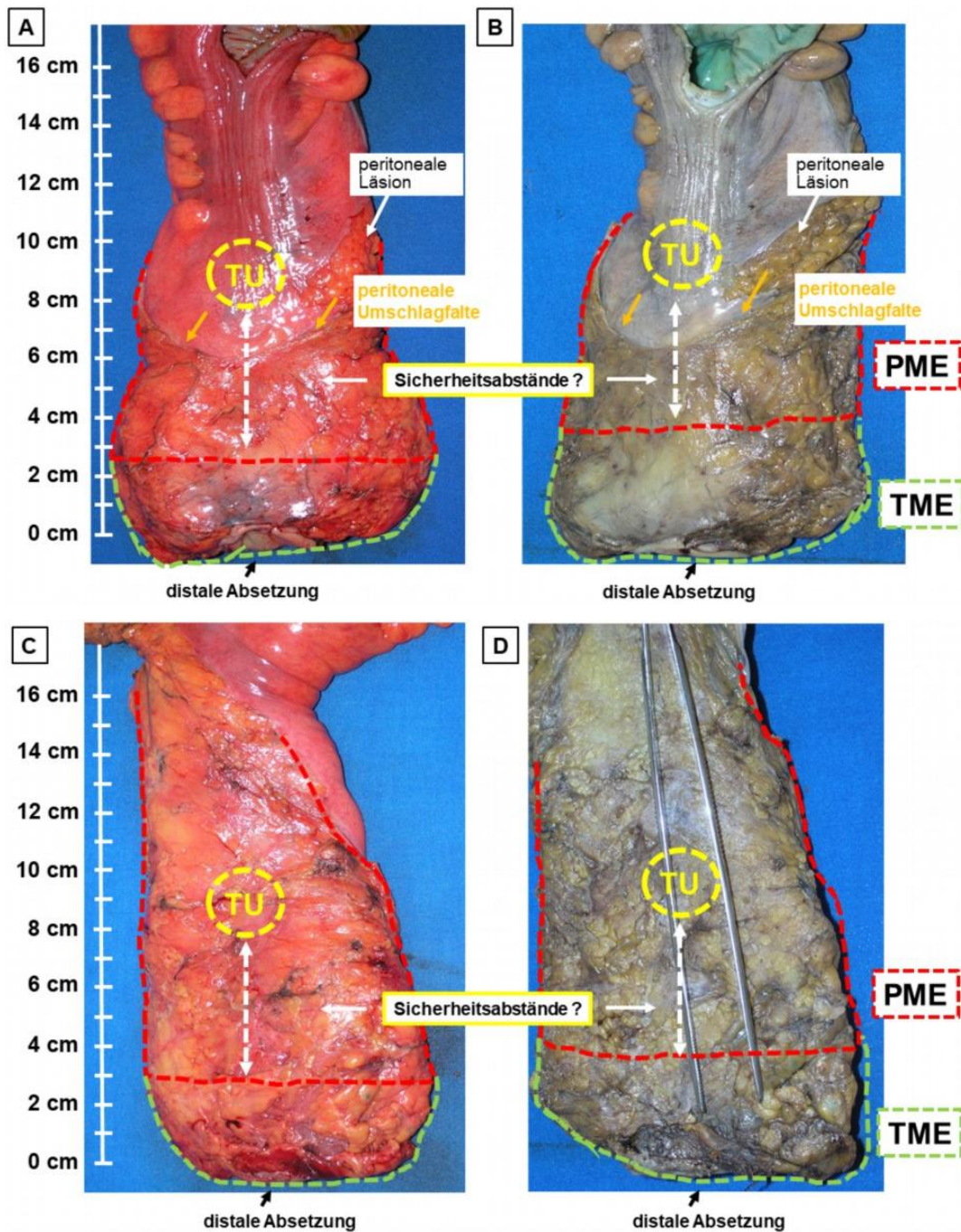


Abbildung 11: Ausmaß einer TME vs. PME am Rektumpräparat

TME (grün gestrichelt) vs. PME (rot gestrichelt) am nativen Präparat (11 A, 11 C); gelber Kreis: Tumor oberhalb der peritonealen Umschlagfalte (orange Pfeile); weiß gestrichelter Pfeil: distaler Sicherheitsabstand (z. B. 5 cm bei der PME). Am fixierten Rektumpräparat (11 B, 11 D) werden das OP-Ausmaß (TME o. PME), die Präparatequalität, die Sicherheitsabstände (distal, lateral, zirkumferentiell und apikal) und das Vorliegen eines *Conings* erneut geprüft; die Pinzette veranschaulicht dorsal die mittige Längsachse des Präparates.

Am zugfreien, nicht ausgespannten Resektat (Goldstein et al. 1999) wurden der Abstand des Tumorrandes (oral, aboral, lateral) zur chirurgischen Resektionsebene, die Länge des Präparates, die Tumordicke (in mm) und der longitudinale sowie transversale Durchmesser des Tumorgeschehens (in mm) gemessen (Liersch et al. 2005; Liersch et al. 2006a) (Abbildungen A8 und A9). Neben der Wuchsform des Tumors (polypoid-gestielt, -tailliert, -sessil, plattenartig, ulzerös oder szirrhös) wurde seine Lage zur peritonealen Umschlagfalte dokumentiert (Abbildungen 11, A8). Bei einem PME-Präparat wurde geprüft, ob die Absetzung des perirektalen Weichgewebes tatsächlich im 90° Winkel zur Darmlängsachse durchgeführt und ein *Coning* vermieden worden war (Abbildungen 11 und A6). Zudem wurde nach Darm- oder Tumorperforationen gesucht und deren Nachweis fotodokumentiert (Abbildung A10).

Tabelle 6: Pathologische Qualitätsbeurteilung einer TME und PME

| Checkliste: Postoperative Qualitätsbeurteilung nach MERCURY-Kriterien | |
|---|--|
| TME (+) / Qualität | Beschreibung des peri-/mesorektalen Kompartiments |
| komplett / optimal (<i>good</i>) | Mesorektum intakt, nur kleine Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt ist > 5 mm; bei querer Lamellierung zeigt sich ein glatter zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) |
| nahezu komplett (<i>moderate</i>) | Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle ist die <i>Muscularis propria</i> sichtbar (abgesehen von der Ansatzstelle der Levator-muskulatur); bei querer Lamellierung sind mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des CRM nachweisbar |
| inkomplett / schlecht (<i>poor</i>) | geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche zeigen sich Defekte bis zur MP; bei querer Lamellierung ergibt sich ein sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand |
| PME (+) / Qualität | |
| komplett / optimal (<i>good</i>) | Mesorektum intakt, nur kleine Unregelmäßigkeiten an der glatten Präparat-oberfläche, kein Defekt ist > 5 mm; es besteht kein <i>Coning</i> ; bei querer Lamellierung zeigt sich ein glatter CRM |
| nahezu komplett (<i>moderate</i>) | Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle ist die MP sichtbar; es liegt ein mäßiges <i>Coning</i> vor; bei querer Lamellierung werden mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des CRM sichtbar |
| inkomplett / schlecht (<i>poor</i>) | geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche zeigen sich Defekte bis zur MP; es liegt ein ausgeprägtes/starkes <i>Coning</i> vor; bei querer Lamellierung ist ein sehr unregelmäßiger CRM nachweisbar |

Anschließend arbeitete der Pathologe das Rektumresektat auf. Das Präparat wurde an der Vorderwand ober- und unterhalb des Tumors eröffnet, endoluminal mit einer Tamponade stabilisiert, zugfrei aufgespannt und für 48 h bis 72 h in Formalin fixiert. Danach erfolgten lamellierende Querschnitte durch das tumortragende Darmsegment (Abbildungen 12 A und 12 B). Die von der perioperativen Beurteilung unabhängige Neubewertung der Präparatequalität wurde um einige

Aspekte erweitert (Tabelle 6, Abbildung A6). Die Befundung erfolgte gegenüber den Ergebnissen aus der perioperativen Kontrolle verblindet.

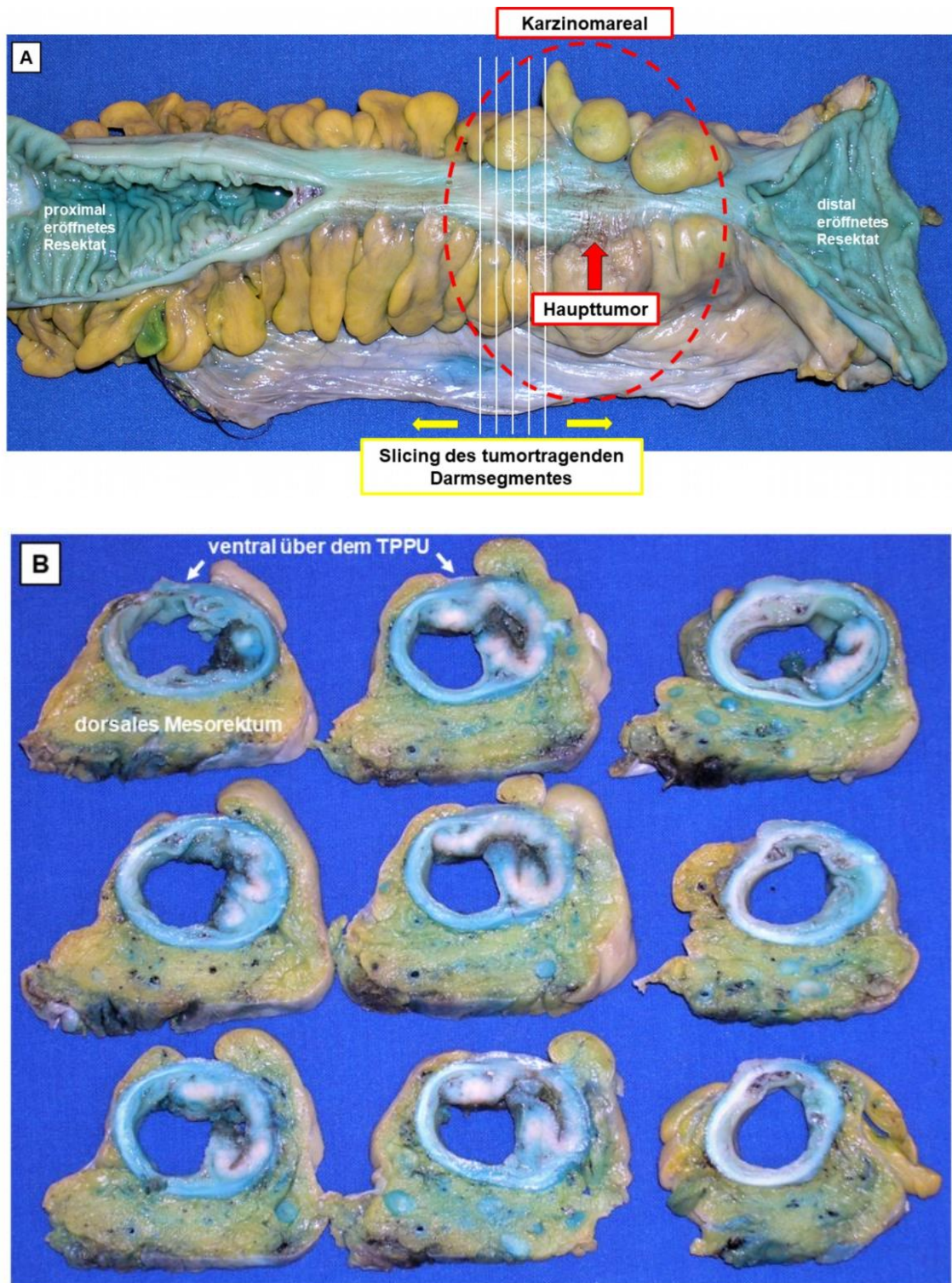


Abbildung 12: Präparatvorbereitung und Lamellierung der Tumorregion

Nach Lamellierung des tumortragenden Darmsegmentes (12 A) wurden die Präparatscheiben in Reihe gelegt, fotodokumentiert und bearbeitet. 12 B: das Karzinom hat sich ventral über die peritoneale Umschlagfalte nach proximal ausgelehnt. TPPU: tiefster Punkt der peritonealen Umschlagfalte.

Die nachweisbaren Gewebedefekte, ob oberflächlich, tief oder tiefflächig ausgeht mit sichtbarer Darmmuskulatur, wurden unter Angabe ihrer Lokalisation in den Pathologie-CRFs erfasst (Abbildung A6). Das Vorliegen dieser Defekte wurde mit einem *in situ* Verbleib mesorektalen Gewebes gleichgesetzt und mit einem erhöhten Rezidivrisiko aufgrund okkulten Tumorsatelliten/LKM assoziiert (Quirke et al. 1986). Anschließend wurden relevante Präparatscheiben (Abbildung 13, Tabelle 7) eingebettet, um quantitative/qualitative Aussagen über die Karzinominfiltrationstiefe und den minimalen Abstand des Tumors zum CRM zu erhalten (Abbildungen A7 und A9). Der Abstand zur Resektionsebene wurde makro- wie auch (ggf.) mikroskopisch bestimmt.

Tabelle 7: Postoperativer Residual(R)-Status

| R-Klassifikation | | Definition (nach TNM-/ UICC-Klassifikation (Wittekind 2017; Wittekind et al. 2009)) |
|------------------|-----|---|
| RX | | das Vorhandensein von Resttumor kann nicht beurteilt werden |
| R0 | | kein Residualtumor |
| R1 | | mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor |
| R2 | | makroskopischer Residualtumor |
| | R2a | makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt |
| | R2b | makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt |

2.4 Mikroskopische (histo-)pathologische CRM-Beurteilung

In der vorliegenden Dissertation wurde der CRM nach den Vorgaben der TNM- /UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2019) bei einem karzinomfreien Randsaum von > 1 mm als CRM-negativ gewertet (CRM-positiv: ≤ 1 mm) (Abbildung 13). Unter speziellen Fragestellungen wurde der prospektiv erhobene CRM in < 1 mm vs. 1 mm vs. > 1 mm (Tabelle 16) bzw. > 2 mm (in den jeweiligen Tabellenlegenden explizit angegeben) (Nagtegaal und Quirke 2008) subklassifiziert und die Analysen nach dem eingehaltenen Sicherheitsabstand durchgeführt. Nach der präopCRT war in den Fällen mit gutem Ansprechen das initiale Rektumkarzinom makroskopisch kaum noch sichtbar (Abbildung 14). Der CRM wurde an zahlreichen Schnittstufen im Bereich des ehemaligen Tumorbettes kontrolliert. In den weitergehenden (histo-)pathologischen Untersuchungen wurde nach Karzinomzellclustern, Mikrometastasen oder Karzinominfiltraten in peritumorösen Blut- und Lymphgefäßen sowie Perineuralscheiden (pL-/V-/Pn-Status) gesucht (Abbildungen 15 und A8).

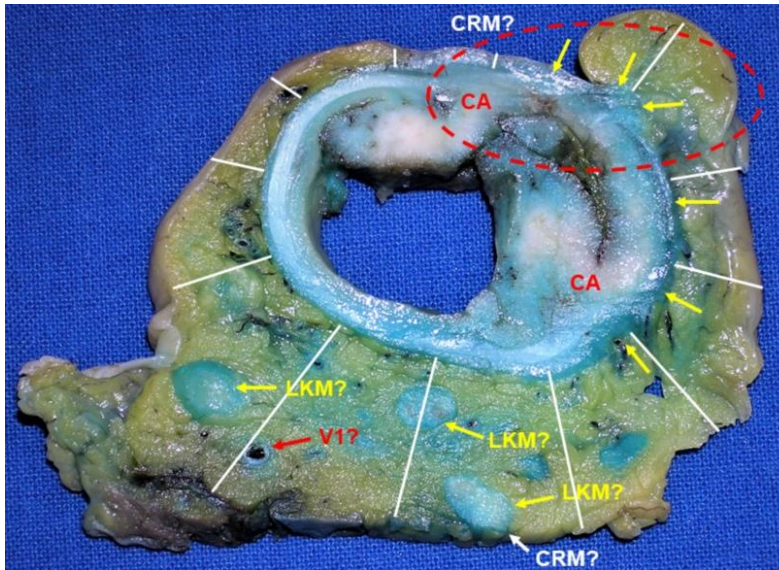


Abbildung 13: Präparatscheibe zur Bestimmung des CRM

Der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) wurde lichtmikroskopisch in verschiedenen Schnittebenen (weiße Linien) untersucht. Makroskopisch liegt ein infiltrierendes Karzinom (CA) von 12.00 bis 18.00 Uhr (in SSL) vor. Rot gestrichelt: Karzinomareale, die ventral den CRM (gelbe Pfeile) erreichen und z. T. oberhalb der peritonealen Umschlagfalte liegen. Dorsal sind vergrößerte (> 5 mm) LK zu erkennen (LKM). Gelbe Pfeile: CA-Einbruch in das Mesorektum; es scheinen karzinom infiltrierte, zumindest aber im Lumen thrombosierte Gefäße (roter Pfeil; Verdacht auch eine Gefäßinfiltration; V1) vorzuliegen.

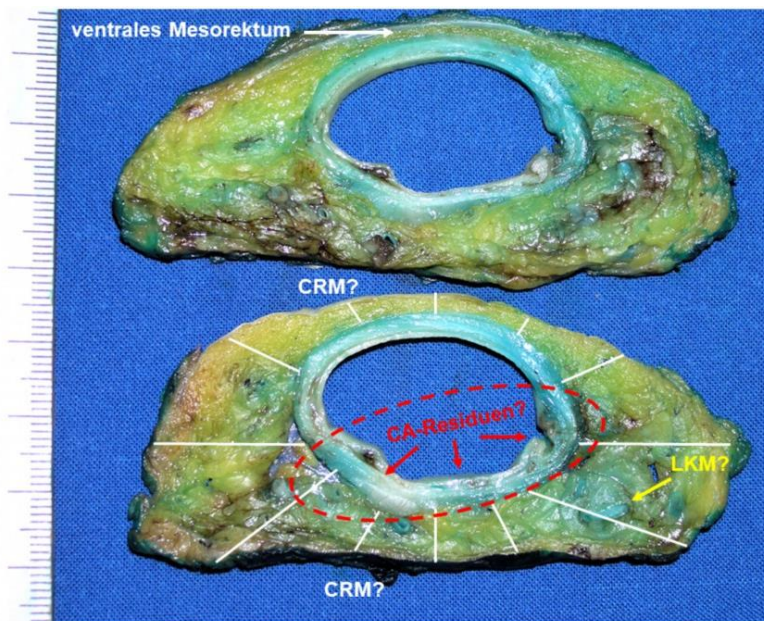


Abbildung 14: Präparatscheibe nach präopCRT zur Bestimmung des CRM

Nach der Lamellierung des tumortragenden Rektumsegments sind in dieser Präparatscheibe nur noch spärliche Reste des Rektumkarzinoms nachweisbar (rot gestricheltes Areal). Das ehemalige LARC hatte offensichtlich unterhalb der peritonealen Umschlagfalte gelegen, da ventral eine intakte Mesorektumschicht nachweisbar ist. Es scheinen mesorektale LKM (gelber Pfeil) vorzuliegen; die Beweisführung erfolgte unter Einsatz immunhistochemischer Färbungen und der lichtmikroskopischen Beurteilung durch den Pathologen. Das LARC hat auf die präopCRT gut angesprochen; der CRM ist makroskopisch in einer Distanz von > 2 mm karzinomfrei.

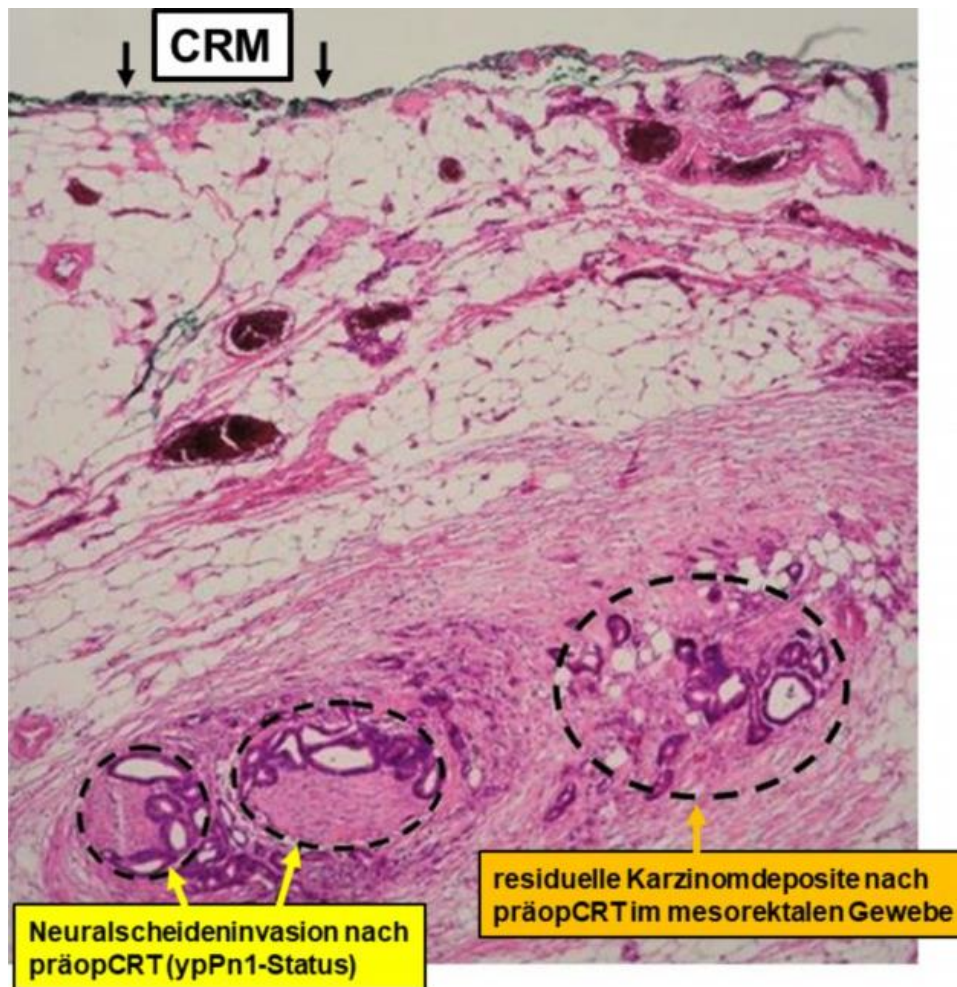


Abbildung 15: Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration nach präopCRT

In dem exemplarischen Schnitt ist neben der Karzinominfiltration in die Perineuralscheiden (gelber Pfeil) und des Nachweises von residuellen Karzinomzellclustern (oranjer Pfeil) auch der angefärbte CRM (schwarzer Pfeil) erkennbar. Nach der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2019) gilt ein tumorfreier, zirkumferentieller Resektionsrand (CRM) von ≤ 1 mm als positiv; mehrere britische und niederländische Studien haben gezeigt, dass diese Fälle mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind vs. Patienten mit einem negativen CRM von > 1 mm oder besser > 2 mm (Nagtegaal et al. 2002a; Nagtegaal und Quirke 2008). In den CRF-Bögen der Studienteilnehmer wurde stets die absolute tumorfreie Distanz zum chirurgischen Schnittrand angegeben. Bei allen nachfolgenden Auswertungen wurde ein CRM ≤ 1 mm als positiver CRM mit einem erhöhten Rezidivrisiko gewertet. In speziellen Analysen wurde ein Sicherheitsabstand von ≤ 2 mm als CRM-positiv gewertet; dieses Vorgehen ist jedoch in den jeweiligen Tabellen- und Abbildungslegenden explizit genannt.

2.5 Beurteilung des LK-Status durch den Pathologen

Zur Beurteilung des LK-Status erfolgte am Rektumpräparat die Präparation der Arterien an der Absetzungsstelle der *A. mesenterica inferior* (Abbildung 2).

Als nächstes wurde das umgebende Fett-/Lymphgewebe mitsamt seiner LK in Kompartiment A (Gewebe um *A. inferior* und *A. rectalis superior* bis zu deren Aufteilung) und Kompartiment B (Gewebe um die *Aa. sigmoideae* und um die

Äste der *A. rectalis superior*) unterteilt (Liersch et al. 2005; Liersch et al. 2006a; Sprenger et al. 2016), um > 12 regionäre LK präparieren und beurteilen zu können (Goldstein et al. 1996; Wong et al. 1999). Zudem wurde in dem Institut für Pathologie der UMG die Acetonkompressionsmethode (*acetone compression*, AC-Methode) durchgeführt (Basten et al. 2010; Scheel et al. 2015), bei der Aceton zur Elution des peri-/mesorektalen Weichgewebes genutzt wurde (Brown et al. 2004). Diese im Jahr 2010 beschriebene Methode (Basten et al. 2010) erleichterte nach ihrer Etablierung die zeitaufwändige LK-Detektion und -Aufarbeitung erheblich. Nach der Fettelution und anschließenden mechanischen Kompression verblieben gut erhaltene LK, Gefäß- und Nervenstrukturen für weitergehende immunhistochemische und lichtmikroskopische Untersuchungen (Gehoff et al. 2012; Reineke 2015) (Abbildungen A7 bis A9).

Vorausgegangene Studien hatten gezeigt, dass die quantitative und qualitative LK-Beurteilung stark mit der Prognose der LARC-Patienten korrelierte. Je größer die Anzahl bewerteter LK war, desto besser gelang die Einschätzung der UICC-Tumorstadien und die Prognose. Beides erleichterte den Klinikern die Indikationsstellung zu einer postoperativen CTx (Goldstein et al. 1996; Wong et al. 1999; Tepper et al. 2001; Swanson et al. 2003).

Zur validen Festlegung und Beurteilung des N-Status wurde im eigenen Promotionsprojekt die Begutachtung einer möglichst großen Anzahl an LK gefordert (Abbildung A7). Nach den Vorgaben der TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind 2017) sollten mindestens 12 lokoregionäre LK aus dem Mesorektum untersucht worden sein (Ratto et al. 1999; Wong et al. 1999; Leibl et al. 2003). Diese Anforderung bestand für die Patientenkohorten A bis C gleichermaßen, unabhängig von der jeweils erfolgten MMT. Von besonderem Interesse waren die Anzahl an LKM, der Quotient (*ratio*) aus der Anzahl an LKM zu allen im Präparat untersuchten LK (Tabelle 9) und deren Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf.

2.6 Kategorisierung der CRT-induzierten Tumorregression

Die Auswirkungen der MMT wurde in den CAO/ARO/AIO-94- und -04 Studien nach einem im Institut für Pathologie seit Jahren etablierten 5-stufigen Tumor-Regressionsgrading-System (TRG-System) bestimmt (Dworak et al. 1997; Wittekind und Tannapfel 2003; Jakob et al. 2005; Losi et al. 2006) (Tabelle 8).

Tabelle 8: CRT-induzierte Tumorregression nach präoperativer MMT

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

2.7 (Histo-)pathologische Gesamtbeurteilung

In Tabelle 9 sind die zu erfassenden Parameter für Rektumkarzinome aufgelistet.

Tabelle 9: Basisangaben zur Beurteilung des Rektumresektats

| Checkliste: Notwendige Untersuchungen und Angaben zur KRK-Klassifikation | | | |
|--|---|---------------------|---|
| + | - | Parameter | Beschreibung |
| | | Lokalisation | Lage des Tumors im Enddarm (nach ICD-O-Nomenklatur) |
| | | Tumor-Typ | TU-Typ nach WHO-Klassifikation (World Health Organization) |
| | | Invasion | TU-Invasionstiefe (pT-Klassifikation) mit Invasion in Nachbarorgane/-gewebe |
| | | Lymphknoten (LK) | regionäre perirektale LK (pN-Status) mit > 12 LK (Goldstein et al. 1996) |
| | | LK-Metastasen (LKM) | Anzahl der LKM, Morphologie und Durchmesser (in mm) |
| | | Quotient LK / LKM | Anzahl untersuchter LK in Relation zur Anzahl der LKM |
| | | Quotient LKM / LK | Anzahl nachgewiesener LKM in Relation zur Anzahl untersuchter LK |
| | | FM | Fernmetastasen (FM) mit Organangabe; pM-Klassifikation |
| | | pL-/V-/Pn-Status | Invasion in Lymph(-L-) / Blutgefäße (V-) u./o. Perineuralscheiden (Pn-) |
| | | Grading (G1 - G4) | Differenzierungsgrad der Karzinomzellen (siehe Tabelle 10) |
| | | Residualstatus | postoperativer Residualstatus (von R0 bis R2; siehe Tabelle 7) |
| | | CRM (in mm) | Resektionsränder (oral, aboral, lateral und zirkumferentiell) |
| | | TME / PME | Beurteilung der Qualität nach MERCURY-Kriterien (Tabelle 6) |

Aus diesen Parametern wurde das Karzinomstadium unter Berücksichtigung der gültigen TNM-/UICC-Klassifikation (Tabelle 10) sowie des Tumorgradings (Tabelle 11) ermittelt und die Prognose für den jeweiligen Patienten abgeschätzt.

Tabelle 10: TNM-/UICC-Klassifikation bei Kolon- und Rektumkarzinomen

| UICC-Status | | T- | N- | M- | Befundbeschreibung |
|-------------|-----------|-------------|--|---|--|
| 0 | | Tis | N0 | M0 | <i>Carcinoma in situ</i> ; intramukosales Karzinom |
| I | | T1, T2 | | | T1: TU beschränkt auf Mukosa und Submukosa; T2: TU infiltriert in die <i>Muscularis propria</i> (MP) |
| II | IIa | T3a bis T3d | | | Durchbruch der MP, TU-Infiltration in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes mesorektales Gewebe; T3a: < 1 mm, T3b: < 5 mm, T3c: < 15 mm, T3d: > 15 mm |
| | IIb | T4a | Tumor durchbricht viszerales/peritoneales Gewebe | | |
| | IIc | T4b | TU infiltriert Nachbarorgane/-strukturen | | |
| III | IIIa | T1 - T2 | N1 | N1: 1 - 3 LKM; N1a: 1 LKM, N1b: 2 - 3 LKM; N1c: Satellit* | |
| | | T1 | N2a | N2a: 4 - 6 LKM | |
| | IIIb | T3 - T4 | N1 | N1: 1 - 3 LKM; N1a: 1 LKM, N1b: 2 - 3 LKM; N1c: Satellit* | |
| | | T2 - T3 | N2a | N2a: 4 - 6 LKM; N2a: 4 - 6 LKM | |
| | | T1 - T2 | N2b | N2b: ≥ 7 LKM | |
| | IIIc | T4a | N2a | N2a: 4 - 6 LKM; N2a: 4 - 6 LKM | |
| | | T3 - T4a | N2b | N2b: ≥ 7 LKM | |
| | | T4b | N1, N2 | N1: 1 - 3 LKM; N2: > 4 LKM | |
| | IV | IVa | jedes T | jedes N | M1a |
| IVb | | M1b | | | FM in ≥ 2 Organen o. ≥ 2 Lokalisation ohne peritoneale FM |
| IVc | | M1c | | | Peritonealbefall ± FM anderenorts |

TNM-/UICC-Stadien bei Kolon- und Rektumkarzinomen unter Berücksichtigung der 6. (Wittekind et al. 2002), 7. (Wittekind und Meyer 2010) und 8. Auflage (Wittekind 2017); *Satellit: makro-/mikroskopisch erkennbare Tumorzellcluster im peri-/mesorektalen Fettgewebe, der Subserosa oder im nicht peritonealisierten Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines LK (pN1c); LKM: Lymphknotenmetastase; FM: Fernmetastase.

Tabelle 11: Grading des Karzinomgewebes

| Grading | Differenzierung (nach 8. TNM-/UICC-Klassifikation, Wittekind 2017) |
|---------|---|
| GX | Differenzierungsgrad nicht bestimmbar |
| G1 | gut differenziertes malignes Gewebe (<i>low-grade</i>); die Karzinomzellen zeigen eine hohe Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Gewebe |
| G2 | mäßig differenziertes malignes Gewebe |
| G3 | schlecht differenziertes malignes Gewebe |
| G4 | undifferenziertes malignes Gewebe (<i>high-grade</i>); das Karzinomgewebe zeigt keine Verwandtschaft zum ursprünglichen Gewebe; Zuordnung ist nur mittels Immunohistochemie möglich |

2.8 Statistische Datenauswertung

Die klinischen Studien und die vorliegenden Analysen wurden nach ICH-GCP (E6) Kriterien und nach der Erklärung von Helsinki (1964) durchgeführt (Wiesing und Parsa-Parsi 2009). Die Datenanalysen erfolgten in Kooperation mit der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der UMG.

Zur Beurteilung der Therapieergebnisse wurden die in Tabellen 12 und 13 aufgeführten, nach internationalen Konsensuskonferenzen festgelegten Überlebensendpunkte ausgewertet (Punt et al. 2007; Birgisson et al. 2011; Bonnetain et al. 2017).

Tabelle 12: Definition der Überlebensparameter

| Parameter | Bedeutung |
|---|---|
| DFS (<i>disease-free survival</i>) | Zeitspanne zwischen Resektion und dem Nachweis eines der folgenden Ereignisse: Lokalrezidiv (LR), Fernmetastase (FM), sekundäres Karzinom, Tod jeglicher Ursache; zensiert wurde der Kontaktverlust |
| OS (<i>overall survival</i>) | Zeitspanne zwischen Resektion des Tumors und dem Tod durch das Rektumkarzinom, durch ein anderes Karzinom, durch eine andere Ursache, Therapie-assoziiert oder bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt; ignoriert wurden LR, FM, kolorektale Zweitkarzinome oder andere Zweitkarzinome; zensiert wurde der Kontaktverlust zum Patienten |
| CSS* (<i>cancer-specific survival</i>) | 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 tumorbedingt (NTU), Therapie-assoziiert) und der Kontaktverlust |

Tabelle modifiziert nach Punt et al. (2007), Birgisson et al. (2011) und Cohen et al. (2020); die Berechnung der Überlebensparameter erfolgte anhand aufgetretener, zensierter oder ignoriierter Ereignisse; CSS*: beim CSS wurde in den multiparametrischen Analysen der Tod aufgrund einer anderen Ursache als *competing risk* berücksichtigt; in den Legenden zu den Tabellen und den Abbildungen mit den Überlebenskurven ist das jeweilige Vorgehen vermerkt worden.

Alle 402 Studienteilnehmer der Kohorten A bis C erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien (exemplarisch für die GAST-05-Studie aufgeführt in den Tabellen A1 und A2) und waren für die Analysen der klinikopathologischen Variablen geeignet. Die Ergebnisse wurden tabellarisch mit den jeweiligen absoluten Patienten- und Ereignisanzahlen, den Hazard Ratios (HR, bei multiparametrischen Analysen), dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) und den jeweiligen p-Werten (ggf. auch adjustierten p-Werten) angegeben.

Tabelle 13: Ereignisse und Endpunkte

| Ereignis | DFS | OS | CSS |
|-------------------------------------|-----|----|-----|
| Lokalrezidiv | E | I | I |
| Fernmetastasen | E | I | I |
| Sekundäres Karzinom, KRK | E | I | I |
| Sekundäres Karzinom, andere Entität | E | I | I |
| Tod, Rektumkarzinom-bedingt | E | E | E |
| Tod, anderes Karzinom-bedingt | E | E | C |
| Tod, nicht Karzinom-bedingt | E | E | C |
| Tod, Therapie-assoziiert | E | E | C |
| Kontaktverlust | C | C | C |

E: Ereignis; C: zensiertes Ereignis; I: ignoriertes Ereignis; Kontaktverlust: Kontaktabbruch zum Patienten, wobei die letztmaligen Kontaktdaten und die Befunde in die Analysen einbezogen wurden.

Zur Bestimmung von Überlebenszeiten musste bei den Patienten eine Resektion des Rektumkarzinoms durchgeführt worden sein und mindestens eine Nachsorgeuntersuchung stattgefunden haben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem definierten Zeitpunkt wurde mittels Kaplan-Meier-Methode (K-M-Methode) berechnet und graphisch dargestellt.

Die Abhängigkeit zwischen ausgewählten Variablen (wie z. B. dem N-Status) und den Überlebenszeiten wurde mit Hilfe angepasster Cox-Regressionsmodelle ermittelt. Üblicherweise wurde das mediane Überleben mit einem 95 %-CI angegeben, d. h. es wurde der Zeitpunkt berechnet, zu dem 50 % der Ereignisse eingetreten waren (Zwiener et al. 2011).

Mit Hilfe multiparametrischer Analysen und Überlebenszeitmodellen wurden potentielle Prädiktoren für das Überleben der Patienten untersucht. Es wurden das krankheitsfreie (DFS), das gesamte (OS) und das krebsspezifische Überleben (CSS) geprüft. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden, wie bereits erwähnt, nach der K-M-Methode (Lin und Zelterman 2002) und für Subgruppen graphisch dargestellt, die vorab nach Risikofaktoren, der Vorbehandlung und der Tumorage definiert worden waren.

Der Tod aufgrund einer anderen Ursache wurde bei den Analysen zum CSS als konkurrierendes Risiko (*competing risk*) berücksichtigt und der Aalen-Johansen-Schätzer (Aalen und Johansen 1978) verwendet. Aufgrund der hohen Korrelation der potentiellen Risikofaktoren untereinander, wurden die Faktoren getrennt untersucht.

Für jeden einzelnen Risikofaktor und jeden Überlebensendpunkt wurden multivariable proportionale Cox-Regressionsmodelle (Lin und Zelterman 2002) angepasst, die den jeweiligen Risikofaktor, die Vorbehandlung, die Tumorage und deren 2-Wege-Interaktionen als Prädiktoren verwendeten und zusätzlich die Studien (CAO/ARO/AIO-94-, CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studie) prozessierten.

In den Fällen, bei denen während der Nachsorge zu wenig Ereignisse für das Überlebenszeitmodell eingetreten waren, wurde die Interaktion zwischen der Vorbehandlung und der Tumorage nicht beachtet. Die resultierende HR wurde mit dem 99,58 %-CI und dem dazugehörigen (adjustierten) p-Wert beschrieben. In den Forest-Plots wurden die HR mit 95 %-CI veranschaulicht.

Paarweise Kontrasttests, welche die Niveaus der Risikofaktoren vergleichen sollten, wurden auf die nach Therapie und Tumorage angepassten Cox-Modelle angewendet. Die resultierenden HR wurden mit dem 99,58 %-CI und dem dazugehörigen p-Wert dargestellt. Zur Korrektur der Mehrfachtestung (vier potentielle Prädiktoren, drei Überlebenszeitendpunkte; $4 \times 3 = 12$; $\alpha = 5 \% / 12 = 0,42 \%$) war das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests auf $\alpha = 0,42 \%$ gesetzt worden.

Es wurden die IBM® SPSS Statistics® Version 26 (IBM Corp. Armonk New York, US) und die Statistische Programmierumgebung R (*R Project for Statistical Computing*, Wien, Österreich; Version 3.6.2.; R Core Team 2018; verfügbar über: www.r-project.org) unter Verwendung des R-Pakets *survival* (Version 3.1.8; Therneau 2015) für die Überlebensanalysen und das R-Paket *emmeans* (Version 1.4; Lenth 2019) für die Kontrasttests genutzt.

3 Ergebnisse

Bei den 402 Patienten (Abbildung 16) waren LARC der Stadien \geq cUICC-II festgestellt worden. Alle Patienten hatten die Einschlusskriterien zur Aufnahme in die CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien erfüllt.

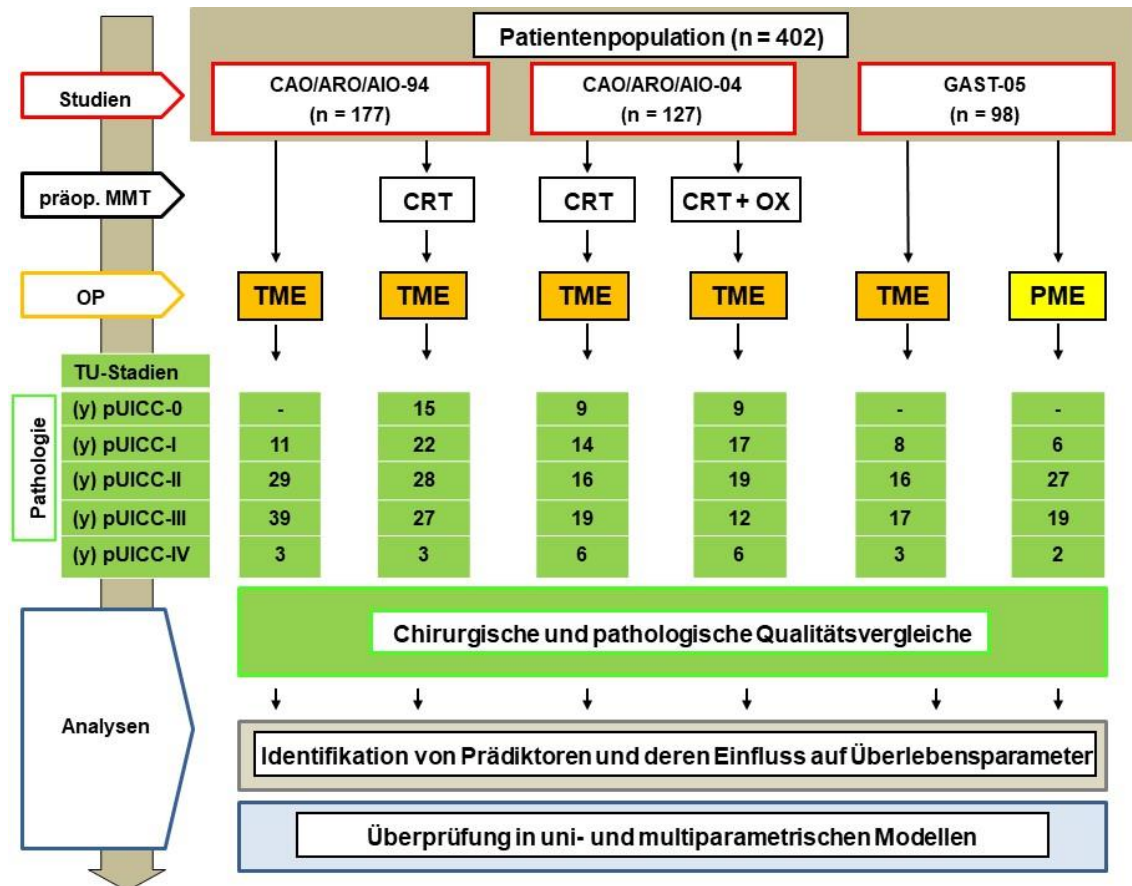


Abbildung 16: Patientenkohorten, Therapiemodalitäten und Analyseziele

Angabe der monozentrisch in die CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien eingebrachten Patienten, der Therapiemaßnahmen und der postoperativ ermittelten (y)pUICC-Tumorstadien. MMT: multimodale Therapie, TME/PME: totale / partielle mesorektale Exzision; CRT: Chemo-/Radiotherapie; (y): Status nach der präoperativen MMT mit einer 5-Fluorouracil-basierten CRT \pm Oxaliplatin (OX).

3.1 Postoperative Basisdaten

An den CAO/ARO/AIO-94-, -04 und GAST-05-Studien hatten 177, 127 und 98 Patienten der UMG teilgenommen. Es waren 132 Frauen (32,8 %) und 270 (67,2 %) Männer an einem LARC erkrankt. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 64 Jahre (MW \pm SD: 63,5 \pm 10,2 Jahre; Min. - Max.: 35 bis 87 Jahre) (Tabelle 14). Unter den drei Patientengruppen wies Kohorte C mit 68 Jahren (Arm A) bzw. 71 Jahren (Arm B) das höchste Alter auf (Tabelle 14).

Es waren 36 (9,0 %) ARR mit einer PME und 276 (68,6 %) TARR mit einer TME/PME durchgeführt worden. Eine APR hatte bei 89 (22,1 %) Patienten stattgefunden. In einem Fall (0,3 %) war auf Wunsch des Patienten (Kohorte A, Therapie: präopCRT) eine Lokalexzision (LE) per transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM) erfolgt. Das Exzidat der residuellen Tumornarbe ergab eine ypCR des Primarius, d. h. es lag bei diesem Patienten nach der präopCRT keinerlei vitales Karzinomgewebe mehr vor.

Postoperativ waren die Stadien (y)pUICC-0 bis -IV in 33 (8,2 %), 78 (19,4 %), 135 (33,6 %), 133 (33,1 %) und 23 (5,7 %) Fällen ermittelt worden. Der Anteil an CRT-induzierten Vollremissionen mit einem ypUICC-0-Status hatte 14,9 % (Min. - Max.: 14,1 % bis 15,8 %) betragen (Tabelle 14).

Waren beim Staging cT3-/cT4-Karzinome in 328 (81,6 %) und in 49 (12,2 %) Fällen diagnostiziert worden, so konnten postoperativ vom Pathologen (y)pT3- / (y)pT4-Karzinome bei 231 (57,5 %) und 27 (6,7 %) Patienten beschrieben werden.

In 35 (15,8 %) Fällen, d. h. in den Kohorten A/B in 14,1 % bis 17,9 % nach präopCRT, konnte eine CR des Primärkarzinoms als ypT0-Status bestätigt werden. Bei zwei Patienten der Kohorte A waren ypT0-Status mit residuellen LKM, entsprechend einem ypUICC-III-Stadium, festgestellt worden (Tabellen 10 und 14).

Aufgrund des prätherapeutischen Stagings waren bei 280 Patienten (69,7 %) lokoregionäre LKM (cN1-/cN2-Status) vermutet worden. Nach der Präparataufarbeitung wurden (y)pN0-, (y)pN1- und (y)pN2-Status bei 251 (62,5 %), 87 (21,6 %) und 64 (15,9 %) Patienten diagnostiziert. Bei den primär operierten Studienteilnehmern der Kohorten A und C betrug der Anteil prognostisch ungünstiger pN2-Status 30,5 % (n = 25; Kohorte A nach TME), 22,7 % (n = 10; Kohorte C nach TME) und 16,7 % (n = 9; Kohorte C nach PME) (Tabelle 14). Demgegenüber lag nach der präopCRT bei 10,5 % (n = 10; Kohorte A, Arm B), 10,9 % (n = 7; Kohorte B, Arm A) und in 4,8 % (n = 3; Kohorte B, Arm B: 4,8 %) ein ypN2-Status vor (Tabelle 14).

Tabelle 14: Klinikopathologische Basisdaten

| Studienkohorten (Studien, Patientenzahl) | | Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94; n = 177) | | | | Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04; n = 127) | | | | Kohorte C (GAST-05; n = 98) | | | | Σ_{gesamt} (n = 402) | |
|---|-------------|--|--------|----------------|--------|--|--------|-----------------|--------|--------------------------------|--------|-----------------|--------|---------------------------------------|----------|
| Therapiearm | | OP (TME) | | präopCRT | | präopCRT | | präopCRT + OX | | OP (TME) | | OP (PME) | | Σ | |
| Patienten | n | 82 | 100,0% | 95 | 100,0% | 64 | 100,0% | 63 | 100,0% | 44 | 100,0% | 54 | 100,0% | 402 | **100,0% |
| Geschlecht | W | 34 | 41,5% | 23 | 24,2% | 18 | 28,1% | 24 | 38,1% | 12 | 27,3% | 21 | 38,9% | 132 | 32,8% |
| | M | 48 | 58,5% | 72 | 75,9% | 46 | 71,9% | 39 | 61,9% | 32 | 72,7% | 33 | 61,1% | 270 | 67,2% |
| Alter | MW \pm SD | 63,3 \pm 8,8 | | 60,9 \pm 9,2 | | 63,6 \pm 9,9 | | 61,7 \pm 11,4 | | 67,0 \pm 9,3 | | 67,8 \pm 11,3 | | 63,53 \pm 10,2 | |
| | Median | 64 | | 61 | | 63,5 | | 63 | | 68 | | 71 | | 64 | |
| | Range | 40 - 78 | | 38 - 79 | | 35 - 82 | | 35 - 81 | | 46 - 87 | | 38 - 86 | | 35 - 87 | |
| cUICC- Status | \leq II | 37 | 45,1% | 23 | 24,2% | 5 | 7,8% | 1 | 1,6% | 18 | 40,9% | 36 | 66,7% | 120 | 29,9% |
| | $>$ II | 45 | 54,9% | 72 | 75,8% | 59 | 92,2% | 62 | 98,4% | 26 | 59,1% | 18 | 33,3% | 282 | 70,1% |
| OP- Verfahren | TEM* | 0 | 0,0% | 1 | 1,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,3% |
| | ARR | 12 | 14,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 2 | 4,5% | 22 | 40,7% | 36 | 9,0% |
| | TARR | 55 | 67,1% | 49 | 51,6% | 46 | 71,9% | 52 | 82,5% | 42 | 95,5% | 32 | 59,3% | 276 | 68,6% |
| | APR | 15 | 18,3% | 45 | 47,4% | 18 | 28,1% | 11 | 17,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 89 | 22,1% |
| (y) pUICC- Status | -0 | 0 | 0,0% | 15 | 15,8% | 9 | 14,1% | 9 | 14,3% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 33 | 8,2% |
| | -I | 11 | 13,4% | 22 | 23,2% | 14 | 21,8% | 17 | 27,1% | 8 | 18,2% | 6 | 11,1% | 78 | 19,4% |
| | -II | 29 | 35,4% | 28 | 29,5% | 16 | 25,0% | 19 | 30,2% | 16 | 36,4% | 27 | 50,0% | 135 | 33,6% |
| | -III | 39 | 47,6% | 27 | 28,4% | 19 | 29,7% | 12 | 19,0% | 17 | 38,6% | 19 | 35,2% | 133 | 33,1% |
| | -IV | 3 | 3,7% | 3 | 3,2% | 6 | 9,4% | 6 | 9,5% | 3 | 6,8% | 2 | 3,7% | 23 | 5,7% |
| (y) pT- Status | T0 | 0 | 0,0% | 17 | 17,9% | 9 | 14,1% | 9 | 14,3% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 35 | 8,7% |
| | T1 | 0 | 0,0% | 6 | 6,3% | 4 | 6,2% | 8 | 12,7% | 1 | 2,3% | 3 | 5,6% | 22 | 5,5% |
| | T2 | 20 | 24,4% | 23 | 24,2% | 16 | 25,0% | 11 | 17,5% | 9 | 20,5% | 8 | 14,8% | 87 | 21,6% |
| | T3 | 57 | 69,5% | 46 | 48,4% | 32 | 50,0% | 32 | 50,8% | 28 | 63,6% | 36 | 66,7% | 231 | 57,5% |
| | T4 | 5 | 6,1% | 3 | 3,2% | 3 | 4,7% | 3 | 4,8% | 6 | 13,6% | 7 | 12,9% | 27 | 6,7% |
| (y) pN- Status | N0 | 40 | 48,8% | 66 | 69,5% | 42 | 65,5% | 47 | 74,6% | 24 | 54,6% | 32 | 59,3% | 251 | 62,5% |
| | N1 | 17 | 20,7% | 19 | 20,0% | 15 | 23,5% | 13 | 20,6% | 10 | 22,7% | 13 | 24,1% | 87 | 21,6% |
| | N2 | 25 | 30,5% | 10 | 10,5% | 7 | 10,9% | 3 | 4,8% | 10 | 22,7% | 9 | 16,7% | 64 | 15,9% |

Kohorte A bis C: Teilnehmer aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien; (T)ARR: (tiefe) anteriore Rektumresektion; APR: abdominoperineale Rektumresektion; *: lokale Vollwandexzision per transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM; Status: ypT0N0 R0); ** Σ der Rundungseffekte ergeben $>$ 100 %.

3.2 pL-/V-/Pn-/R-, CRM-, Grading- und TRG-Status

Ein positiver pL-/V-/Pn-Status lag in 22,1 % (n = 89) der 402 Resektate vor. Dabei betrug die Rate positiver pL-/V-/Pn-Status unter den 180 Patienten, die primär einer Rektumresektion zugeführt worden waren, 26,1 % (n = 47) (Tabelle 15). Unter den vorbehandelten Rektumpräparaten (n = 222) wurde eine ypL-/V-/Pn-Positivität in nur 18,9 % (n = 42) nachgewiesen.

Einhergehend mit den Auswirkungen der präopCRT ± OX, d. h. der bereits genannten 15,8 %-igen ypCR-Rate, konnte bei 35 Studienteilnehmern *post operationem* kein Grading des Rektumkarzinoms angegeben werden. Es lagen G1-, G2- und G3-Status in 0,5 % (n = 2), 63,4 % (n = 255) und 27,1 % (n = 109) vor. In einem Fall war ein G4-Status (0,3 %) dokumentiert worden (Tabelle 15). Bei 98,5 % (n = 396) der Patienten aus den Kohorten A bis C konnte ein R0-Status erreicht werden. Der Anteil an Patienten mit einem R1-/R2-Status lag bei 1,2 % (n = 5) bzw. 0,3 % (n = 1).

In 87,8 % (Min. - Max.: 66,7 % bis 100 %; n = 353) wurde ein negativer CRM nachgewiesen. Ein positiver CRM, d. h. ein tumorfreier Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm zur chirurgischen Resektionsebene, hatte in 12,2 % (n = 49) der Präparate vorgelegen. In der Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94-Studie) betrug die positiven CRM-Fälle 0,0 % und 9,8 %. In Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04-Studie) ergab sich eine CRM-Positivität zwischen 7,8 % und 9,5 %. Bei den Patienten der Kohorte C (GAST-05-Studie) waren positive CRM-Fälle mit 27,3 % (TME) und 33,3 % (PME) deutlich häufiger (Tabelle 15). Prognostische Interaktionseffekte wurden per Kontrasttests untersucht (Abschnitt 3.6.4 und folgende).

In 90,5 % (n = 201) aller mit einer präopCRT ± OX behandelten Patienten zeigte sich eine (histo-)pathomorphologisch nachweisbare Tumorregression > TRG-1 (Dworak et al. 1997) (Tabelle 15). Eine gute (TRG-3) bis komplette Regression (TRG-4) konnte in 57,2 % (n = 127) erreicht werden. Beim Vergleich der neoadjuvant behandelten Patienten aus der Kohorte A (TRG-4- bzw. ypCR-Rate: 17,9 %) vs. jenen aus Kohorte B (TRG-4- bzw. ypCR-Rate 14,3 %) hatten sich keine klinisch relevanten Unterschiede unter der Applikation von OX gezeigt. Allerdings betrug der TRG-1-Anteil 4,8 % (in 3 von 63 Fällen) vs. 11,3 % (in 18 von 159 Fällen) nach präopCRT mit 5-FU-Monotherapie (Tabelle 15).

Tabelle 15: L-/V-/Pn-, R-, CRM-, Grading und TRG-Status

| Studienkohorten (Studien, Patientenzahl) | | Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94; n = 177) | | | | Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04; n = 127) | | | | Kohorte C (GAST-05; n = 98) | | | | Σ_{gesamt} (n = 402) | |
|--|---------|--|--------|----------|--------|--|--------|---------------|--------|--------------------------------|--------|----------|--------|---------------------------------------|--------|
| Therapie | | OP (TME) | | präopCRT | | präopCRT | | präopCRT + OX | | OP (TME) | | OP (PME) | | Σ | |
| Patienten | n | 82 | 100,0% | 95 | 100,0% | 64 | 100,0% | 63 | 100,0% | 44 | 100,0% | 54 | 100,0% | 402 | 100,0% |
| (y) p L-/V-/Pn- Status | positiv | 12 | 14,6% | 4 | 4,2% | 22 | 34,4% | 16 | 25,4% | 16 | 36,4% | 19 | 35,2% | 89 | 22,1% |
| | negativ | 70 | 85,4% | 91 | 95,8% | 42 | 65,6% | 47 | 74,6% | 28 | 63,6% | 35 | 64,8% | 313 | 77,9% |
| Residualstatus (R-Status) | R0 | 82 | 100,0% | 95 | 100,0% | 62 | 96,8% | 62 | 98,4% | 42 | 95,5% | 53 | 98,1% | 396 | 98,5% |
| | R1 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 1,6% | 1 | 1,6% | 2 | 4,5% | 1 | 1,9% | 5 | 1,2% |
| | R2 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 1,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,3% |
| (y) p Grading | Gx | 0 | 0,0% | 17 | 17,9% | 9 | 14,1% | 9 | 14,3% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 35 | 8,7% |
| | G1 | 0 | 0,0% | 1 | 1,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 2,3% | 0 | 0,0% | 2 | 0,5% |
| | G2 | 66 | 80,5% | 56 | 58,9% | 31 | 48,4% | 31 | 49,2% | 32 | 72,7% | 39 | 72,2% | 255 | 63,4% |
| | G3 | 15 | 18,3% | 21 | 22,1% | 24 | 37,5% | 23 | 36,5% | 11 | 25,0% | 15 | 27,8% | 109 | 27,1% |
| | G4 | 1 | 1,2% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,3% |
| CRM-Status | negativ | 74 | 90,2% | 95* | 100,0% | 59 | 92,2% | 57 | 90,5% | 32 | 72,7% | 36 | 66,7% | 353 | 87,8% |
| | positiv | 8 | 9,8% | 0 | 0,0% | 5 | 7,8% | 6 | 9,5% | 12 | 27,3% | 18 | 33,3% | 49 | 12,2% |
| Tumor-Regres- sionsgrading (yp TRG) | TRG-4 | - | - | 17 | 17,9% | 9 | 14,1% | 9 | 14,3% | - | - | - | - | 35 | 15,8% |
| | TRG-3 | - | - | 35 | 36,8% | 28 | 43,7% | 29 | 46,0% | - | - | - | - | 92 | 41,4% |
| | TRG-2 | - | - | 30 | 31,6% | 22 | 34,4% | 22 | 34,9% | - | - | - | - | 74 | 33,3% |
| | TRG-1 | - | - | 13 | 13,7% | 5 | 7,8% | 3 | 4,8% | - | - | - | - | 21 | 9,5% |
| | TRG-0 | - | - | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | - | - | - | - | 0 | 0,0% |

Kohorte A bis C: Teilnehmer aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien; (T)ARR: (tiefe) anteriore Rektumresektion; APR: abdominoperineale Rektumresektion; CRM: zirkumferentieller Resektionsrand; CRM-positiv: der tumorfreie Sicherheitsabstand lag bei ≤ 1 mm; TRG: 5-stufiges Tumor-Regressionsgrading-System (nach Dworak et al. 1997); die Σ -Angabe (in %) bezieht sich beim Grading auf jene 222 Patienten, die eine präopCRT \pm OX erhalten hatten; *: ein Patient nach lokaler Vollwandexzision per transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM) mit dem postoperativen Status ypT0 N0 R0; dieser Patient wird in der Tabelle als CRM-negativ gewertet, obwohl keine TME erfolgte; -: methodisch bedingt nicht durchführbar.

3.3 Peri-/postoperative Qualität, CRM und T3/T4-Substatus

Mithilfe der peri- und postoperativen Qualitätskontrolle konnte bei 225 Patienten eine optimale Präparatequalität in 80,4 % (perioperativ) und in 78,7 % (postoperativ) festgestellt werden. Eine moderate Resektatqualität lag in 17,3 % und 18,7 % vor; unzureichend war sie in 2,2 % und 2,7 % (Tabelle 16).

Auffällig war, dass die TME-Präparate vom Chirurgeteam um 4,0 % besser beurteilt worden waren, vs. der Einschätzung durch den Pathologen. Demgegenüber fiel die perioperative Beurteilung einer optimalen PME mit 74,1 % deutlich schlechter aus vs. der vom Pathologen bescheinigten optimalen PME-Qualität in 83,3 %. Der Anteil an moderaten Resektionen war in Kohorte C nach der PME höher (24,1 %) als nach der TME (9,1 %). Interessanterweise waren die Aussagen zur unzureichenden Resektatqualität in der peri-/postoperativen Beurteilung gleich. In einem Fall (1,8 %) hatte im Therapiearm PME eine schlechte Präparatequalität vorgelegen. Ebenfalls fiel die verbesserte Qualität in den Patientenkohorten B und C vs. Kohorte A auf, insbesondere unter der Hinzunahme von OX. Mit 86,4 % war die chirurgische TME-Qualität in Kohorte C besonders gut vs. 61,0 % bei Patienten nach primärer OP (Kohorte A) und 68,0 % nach präopCRT (Tabelle 16).

Von den o. g. 225 Patienten konnte in Kohorte B bei 59 (92,2 %) Patienten nach der Standard-CRT und in 57 (90,5 %) Fällen nach der präopCRT + OX ein negativer CRM (> 2 mm) nachgewiesen werden. In Kohorte C wurde ein negativer CRM bei 32 (72,7 %) Patienten nach TME und bei 36 (66,7 %) nach PME festgestellt. Ein positiver CRM-Status zeigte sich in 7,8 % bzw. 9,5 % in Kohorte B und 27,2 % bzw. 33,3 % in Kohorte C (Tabelle 16).

War postoperativ ein (y)pT3/T4-Status diagnostiziert worden, so wurde für diese Patienten grundsätzlich eine schlechtere Prognose erwartet. Insgesamt wiesen 231 Teilnehmer einen (y)pT3-Status auf. Als T3-Subtypen lagen in 20,3 % (y)pT3a-, in 37,7 % (y)pT3b-, in 32,5 % (y)pT3c- und in 9,5 % (y)pT3d-Karzinome vor.

Zudem wurden in 27 Fällen organüberschreitende (y)pT4-Karzinome diagnostiziert; in 55,6 % als Subtyp (y)pT4a mit Einbruch in das viszerale Peritoneum und in 44,4 % als (y)pT4b mit Infiltration in Nachbarorgane/-strukturen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Peri-/postoperative Qualitätskontrolle, T3-/T4 Substatus

| Studienkohorten (Studien) | | Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94) | | | | Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04) | | | | Kohorte C (GAST-05) | | | | Σ_{gesamt} | |
|--|----------------------|----------------------------|-------|----------|--------|----------------------------|-------|---------------|-------|---------------------|--------|----------|--------|--------------------------|----------|
| Therapiearm | | OP (TME) | | präopCRT | | präopCRT | | präopCRT + OX | | OP (TME) | | OP (PME) | | Σ | |
| Patienten | n | 82 | | 95 | | 64 | | 63 | | 44 | | 54 | | 402 | |
| OP-Verfahren (mit TME / PME) (OP-Sonderfall) | (T)ARR | 67 | 81,7% | 49 | 51,6% | 46 | 71,9% | 52 | 82,5% | 44 | 100,0% | 54 | 100,0% | 312 | 77,6% |
| | APR | 15 | 18,3% | 45 | 47,4% | 18 | 28,1% | 11 | 17,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 89 | 22,1% |
| | TEM | 0 | 0,0% | 1* | 1,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,3% |
| CRM-Status (tumorfreier Sicherheitsabstand) | < 1 mm | 8 | 9,8% | 0 | 0,0% | 2 | 3,1% | 4 | 6,3% | 6 | 13,6% | 10 | 18,5% | 30 | 7,5% |
| | = 1 mm | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 3 | 4,7% | 2 | 3,2% | 6 | 13,6% | 8 | 14,8% | 19 | 4,7% |
| | > 1 mm | 74 | 90,2% | 95* | 100,0% | 59 | 92,2% | 57 | 90,5% | 32 | 72,7% | 36 | 66,7% | 353 | 87,8% |
| Resektatqualität-I, perioperativ (MERCURY) | optimal | - | - | - | - | 49 | 76,6% | 52 | 82,5% | 40 | 90,9% | 40 | 74,1% | 181 | **80,4% |
| | moderat | - | - | - | - | 11 | 17,2% | 11 | 17,5% | 4 | 9,1% | 13 | 24,1% | 39 | **17,3% |
| | schlecht | - | - | - | - | 4 | 6,3% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 1,8% | 5 | **2,2% |
| Resektatqualität-II, postoperativ (MERCURY) | optimal | 50 | 61,0% | 64* | 68,0% | 45 | 70,3% | 49 | 77,8% | 38 | 86,4% | 45 | 83,3% | 177 | ***78,7% |
| | moderat | 25 | 30,5% | 26 | 27,7% | 15 | 23,4% | 13 | 20,6% | 6 | 13,6% | 8 | 14,8% | 42 | ***18,7% |
| | schlecht | 7 | 8,5% | 4 | 4,3% | 4 | 6,3% | 1 | 1,6% | 0 | 0,0% | 1 | 1,8% | 6 | ***2,7% |
| (y) pT3 Status | n | 57 | | 46 | | 32 | | 32 | | 28 | | 36 | | 231 | |
| | T3a (< 1 mm) | 6 | 10,5% | 9 | 19,6% | 8 | 12,5% | 9 | 14,3% | 8 | 18,2% | 7 | 13,0% | 47 | 20,3% |
| | T3b (1 mm – 5 mm) | 21 | 36,8% | 12 | 26,1% | 14 | 21,9% | 13 | 20,6% | 11 | 25,0% | 16 | 29,6% | 87 | 37,7% |
| | T3c (> 5 mm – 15 mm) | 20 | 35,1% | 22 | 47,8% | 7 | 10,9% | 8 | 12,7% | 8 | 18,2% | 10 | 18,5% | 75 | 32,5% |
| | T3d (> 15 mm) | 10 | 17,6% | 3 | 6,5% | 3 | 4,7% | 2 | 3,2% | 1 | 2,2% | 3 | 5,6% | 22 | 9,5% |
| (y) pT4 (Status) | n | 5 | | 3 | | 3 | | 3 | | 6 | | 7 | | 27 | |
| | T4a (Peritoneum) | 2 | 40,0% | 2 | 66,7% | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% | 3 | 50,0% | 5 | 71,4% | 15 | 55,6% |
| | T4b (Nachbarorgane) | 3 | 60,0% | 1 | 33,3% | 1 | 33,3% | 2 | 66,7% | 3 | 50,0% | 2 | 28,6% | 12 | 44,4% |

Kohorte A bis C: Teilnehmer aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien; CRM: zirkumferentieller Resektionsrand mit Angabe des karzinomfreien Sicherheitsabstandes; *: ein Patient mit transanaler, mikrochirurgischer (lokaler) Vollwandexzision (TEM) und ypT0N0 R0-Status; der Patient blieb bei der Qualitätsbeurteilung unberücksichtigt; -: keine Angabe, da nicht bei allen Patienten Methylenblau-Färbungen an den Rektumresektaten erfolgt waren; **: Σ , die %-Angaben beziehen sich auf 225 Patienten der Kohorten B und C mit perioperativ protokollgerechter Anfärbung der Resektate; ***: Σ , %-Angabe zu den 225 Patienten, bei denen korrespondierend zum perioperativen Befund auch eine Qualitätsbeurteilung durch den Pathologen stattgefunden hatte.

3.4 Qualitätsparameter: N-Status und LKM-/LK-Ratio

Der N-Status zählt zu den wichtigsten prognostischen Risikofaktoren. Wie bereits in Abschnitt 2.5 erwähnt, hängt eine valide Beurteilung des N-Status nicht nur vom Ausmaß und der Gründlichkeit des chirurgischen Eingriffs ab, sondern auch vom Umfang der (histo-)pathologischen Aufbereitung und den anschließenden Untersuchungen (Le Voyer et al. 2003; Märkl et al. 2008; Märkl et al. 2013a). Nach einer präopCRT kann das manuell-palpatorische Auffinden der zur Festlegung des N-Status notwendigen Anzahl von ≥ 12 LK erschwert sein (8. Auflage der TNM-/UICC-Klassifikation, Wittekind 2017). Unter der Kompletteinbettung des peri-/mesorektalen Weichgewebekompartiments (Liersch et al. 2006a) u./o. durch Anwendung der AC-Methode (Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015) (Abschnitt 2.5) waren in den Rektumpräparaten 10.763 LK identifiziert, isoliert, aufgearbeitet und untersucht worden (Tabelle 17).

Die mediane Anzahl pro Rektumresektat lag bei 22,5 LK. Es wurden 785 LKM diagnostiziert, d. h. es waren im Median 3 LKM entdeckt worden. Nach einer präopCRT \pm OX wurden aus den 222 Rektumpräparaten 5.304 LK untersucht (23,9 LK pro Präparat) und 230 LKM nachgewiesen. Der Quotient (*ratio*) aus LKM/LK (230 LKM / 5.304 LK) lag bei 0,043. Es waren nach der präopCRT 105 LKM (MW \pm SD: 3,6 \pm 3,1 LKM; Median: 2 LKM) in 29 Fällen aus der Kohorte A und 85 LKM (MW \pm SD: 3,9 \pm 4,5 LKM; Median: 2 LKM) in 22 Fällen aus der Kohorte B festgestellt worden. Nach der präopCRT + OX konnten bei 16 Patienten (CAO/ARO/AIO-04-Studie, Arm B) 40 LKM (MW \pm SD: 2,5 \pm 2,9 LKM; Median: 1 LKM) gesichert werden. Im Vergleich der beiden präopCRT-Regime war der LKM/LK-Quotient nach der OX-haltigen MMT mit 0,027 deutlich niedriger vs. den Werten (0,044 und 0,056) nach konventioneller präopCRT mit einer 5-FU Monotherapie (Tabelle 17).

Bei den primär operierten Patienten (n = 180) wurden 5.459 LK untersucht (30,33 LK pro Resektat) und 555 LKM nachgewiesen. Der LKM/LK-Quotient (555 LKM/5.459 LK) betrug 0,102. In der Kohorte A (Arm A) wurden 328 LKM aus 42 Präparaten (MW \pm SD: 7,8 \pm 10,2 LKM; Median: 4 LKM) und in Kohorte C 227 LKM (MW \pm SD: 5,1 \pm 9,6 LKM; Median: 3 LKM) aus ebenfalls 42 Resektaten entdeckt.

Tabelle 17: LK, LKM und LKM-/LK-Ratio

| Studienkohorten (Studien, Patientenzahl) | | Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94; n = 177) | | | | Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04; n = 127) | | | | Kohorte C (GAST-05; n = 98) | | | | Σ_{gesamt} (n = 402) | |
|---|---------------------|--|-----------------|----|----------------|--|-----------------|----|-----------------|--------------------------------|-----------------|---|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| LK-Status | | Therapiearm | OP (TME) | | präopCRT | | präopCRT | | präopCRT + OX | | OP (TME) | | OP (PME) | | Σ |
| (y) pLK | Σ LK | | 2.043 | | 1.865 | | 1.931 | | 1.508 | | 1.719 | | 1.697 | | 10.763 |
| | MW \pm SD | | 24,9 \pm 16,7 | | 19,6 \pm 7,7 | | 30,2 \pm 15,5 | | 23,9 \pm 12,6 | | 39,1 \pm 15,9 | | 31,4 \pm 13,8 | | 26,8 \pm 14,9 |
| | Median | | 22 | | 18 | | 24,5 | | 21 | | 37 | | 29 | | 22,5 |
| | Min. – Max. | | 9 - 144 | | 2* - 42 | | 7 - 81 | | 8 - 79 | | 14 - 73 | | 12 - 66 | | 2* - 144 |
| (y) pLKM** | Σ LKM | | 328 | | 105 | | 85 | | 40 | | 101 | | 126 | | 785 |
| | MW \pm SD | | 7,8 \pm 10,2 | | 3,6 \pm 3,1 | | 3,9 \pm 4,5 | | 2,5 \pm 2,9 | | 5,1 \pm 4,1 | | 5,7 \pm 9,6 | | 5,2 \pm 7,3 |
| | Median | | 4 | | 2 | | 2 | | 1 | | 3,5 | | 2,5 | | 3 |
| | Min. – Max. | | 1 - 44 | | 1 - 10 | | 1 - 22 | | 1 - 12 | | 1 - 16 | | 1 - 47 | | 1 - 47 |
| Quotient | | LKM / LK | 0,160 | | 0,056 | | 0,044 | | 0,027 | | 0,059 | | 0,074 | | 0,073 |
| (y) pN0-Status | | n | 40 | | 66 | | 42 | | 47 | | 24 | | 32 | | 251 |
| (y) pN1-Status | | n | 17 | | 19 | | 15 | | 13 | | 10 | | 13 | | 87 |
| (y) pN1-Subtypen | N1a (1 LKM) | 8 | 47,1% | 11 | 57,9% | 7 | 46,7% | 11 | 84,6% | 5 | 50,0% | 4 | 30,8% | 46 | 52,9% |
| | N1b (2 – 3 LKM) | 9 | 52,9% | 8 | 42,1% | 8 | 53,3% | 2 | 15,4% | 3 | 30,0% | 9 | 69,2% | 39 | 44,8% |
| | N1c (Satellit) | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 2 | 20,0% | 0 | 0,0% | 2 | 2,3% |
| (y) pN2-Status | | n | 25 | | 10 | | 7 | | 3 | | 10 | | 9 | | 64 |
| (y) pN2-Subtypen | N2a (4 – 6 LKM) | 9 | 36,0% | 3 | 30,0% | 3 | 42,9% | 2 | 66,7% | 4 | 40,0% | 4 | 44,4% | 25 | 39,1% |
| | N2b (\geq 7 LKM) | 1 | 64,0% | 7 | 70,0% | 4 | 57,1% | 1 | 33,3% | 6 | 60,0% | 5 | 55,6% | 39 | 60,9% |
| Quotienten (ratio) | | Σ (N1 + N2) / Σ N0 | 1,05 | | 0,44 | | 0,52 | | 0,34 | | 0,83 | | 0,69 | | 0,60 |
| (y) pN1 \div (y) pN0 | | Σ N1 \div Σ N0 | 0,48 | | 0,29 | | 0,36 | | 0,28 | | 0,42 | | 0,40 | | 0,35 |
| (y) pN2 \div (y) pN0 | | Σ N2 \div Σ N0 | 0,58 | | 0,15 | | 0,17 | | 0,06 | | 0,42 | | 0,28 | | 0,25 |

LKM: Lymphknotenmetastase(n); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; *: untersuchte Lymphknoten (LK) bei einem Patienten nach präoperativer (y) Chemoradiotherapie (CRT) und lokaler Vollwandexzision (ypT0N0 R0-Status); ** (y)pLKM bezieht sich auf Patienten bei denen \geq 1 LK gefunden worden war; N: Nodal-/LK-Status; OX: Oxaliplatin; die Fälle sind nach *as-treated* Kriterien dargestellt worden.

Die LKM/LK-Quotienten (*ratio*: 0,059 bis 0,160) waren bei den primär operierten Patienten deutlich größer als bei den Studienteilnehmern nach präopCRT (*ratio*: 0,027 bis 0,056) (Tabelle 17).

Bei 62,5 % (n = 251) aller ausgewerteten Rektumpräparate lag postoperativ ein (y)pN0-Status vor. In 21,6 % (n = 87) und 15,9 % (n = 64) waren (y)pN1- und (y)pN2-Status festgestellt worden. Betrachtet man ausschließlich die 151 Patienten mit LKM, so hatte der Pathologe in 87 (57,6 %) Fällen einen (y)pN1-Status, d. h. bis zu 3 LKM pro Resektat, und bei 64 (42,4 %) Patienten einen (y)pN2-Status nachgewiesen. Das Verhältnis zwischen der Summe aus den N1- und N2-Status vs. dem N0-Status lag bei 0,60; die Quotienten für N1/N0 und N2/N0 betrugen 0,35 und 0,25. Der Quotient aus den ypN2/ypN0-Status vorbehandelter Patienten fiel gegenüber den primär operierten Patienten deutlich geringer aus (0,15; 0,17; 0,06), v.a. in der Kohorte B nach präopCRT + OX (*ratio*: 0,06; Tabelle 17).

3.5 UICC-Status, Mortalität und Rezidive in der Nachsorge

In Tabelle 18 sind die (y)pUICC-Tumorstadien als Ergebnisse der MMT und der primären OP nach *as-treated* Kriterien aufgelistet. Teilnehmer aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien mit den Stadien 0 und I sind bereits in Tabelle 14 aufgeführt worden. In den Kohorten A bis C wurden 135 Karzinome im (y)pUICC-Stadium II, 133 im (y)pUICC-Stadium III und 23 Rektumkarzinome im (y)pUICC-Stadium IV diagnostiziert und den entsprechenden (y)pUICC-Subtypen zugeordnet. In der Kohorte A lag, unter Berücksichtigung aller 402 Patienten, der Anteil der primär operierten (n = 39) Patienten im Stadium III bei 47,6 % vs. 28,4 % bei den Patienten nach präopCRT (n = 27). In der Kohorte B war der Anteil an Patienten mit einem residuellen Stadium III nach konventioneller CRT mit 29,7 % (n = 19) deutlich höher vs. 19,0 % bei Patienten nach CRT + OX (n = 12). In den Kohorten war die Anzahl an Stadien IV ausgeglichen.

Für die drei Studien wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren ausgewertet. In der Kohorte A (Arm B: präopCRT) verstarb ein Patient innerhalb der ersten 30 Tage nach der Rektumresektion aufgrund einer Lungenembolie und ein weiterer Patient (Kohorte A, Arm A: primäre OP) erlag innerhalb der ersten 60 Tage einem Myokardinfarkt. In der Kohorte B (Arm A: präopCRT) verstarb

ebenfalls ein Patient an einer Lungenembolie 13 Tage nach einer TARR mit postoperativen Komplikationen (abdominelle Nahtdehiszenz mit Re-Laparotomie). Ein weiterer Patient der Kohorte B (Arm A: präopCRT) erlitt nach APR ein ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) mit Sepsis infolge einer 16 Tage *post operationem* aufgetretenen kardiopulmonalen Dekompensation mit mehrfachen Reanimationen. Der Tod dieses Patienten trat am 53. Tag nach initialer OP ein. In der Kohorte B (Arm B: präopCRT + OX) starb ein Patient aufgrund einer kardialen Dekompensation unter der FOLFOX-CTx bei okkultem *sick-sinus*-Syndrom (> 60 Tage *post operationem*). In der Patientenkohorte C (Arm: TME) trat bei einem Patienten nach TARR + Ileostomanlage und Anastomoseninsuffizienz der Tod am 56. Tag infolge einer Sepsis mit akutem Nierenversagen, Herzrhythmus- und Gerinnungsstörungen ein. Die 60-Tage Sterblichkeit lag bei den 402 Patienten bei 1,2 % (5 Todesfälle; Tabelle 18).

Es wurden 120 Rezidive in 30,2 % der 397 nachbeobachteten Patienten festgestellt. LR traten als alleiniger Befund bei 4 Studienteilnehmern (1 %), und in 21 (5,3 %) weiteren Fällen zusammen mit FM auf. In Tabelle 18 ist der Ort der Erstmanifestation der FM ohne Mehrfachnennung angegeben.

In der Kohorte C war ein LR 35 Monate nach Multiviszeralresektion eines Karzinoms mit Status pT4a/b N2a (4/33 LK) diagnostiziert worden. Zugleich war bei diesem Patienten in der Bildgebung eine ossäre Metastase im BWK 12 vermutet worden. Diese FM konnte drei Monate später zusammen mit einer Peritonealkarzinose bestätigt werden. Alleinige FM waren bei 95 (23,9 %) Studienteilnehmern festgestellt worden. Die häufigsten Erstmanifestationen lagen in der Leber, der Lunge, im Peritoneum und im Gehirn vor. Zweitkarzinome waren in 3,3 % (n = 13) aufgetreten.

Bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt (31.12.2018) waren 46 Patienten der Kohorte A verstorben, davon 36 tumorbedingt. In der Kohorte B und C starben 53 und 33 Studienteilnehmer, in 30 und 16 Fällen tumorbedingt. Letztlich hatte das Rektumkarzinom in 82 (20,7 %) Fällen zum Tode geführt. Weitere 50 (12,6 %) Todesfälle waren die Folge kardialer (22x), thromboembolischer (6x), pneumonischer (7x), septischer (2x), cerebraler (1x) oder anderer Ereignisse (5x).

Tabelle 18: (y)pUICC-Stadien, Mortalität, Rezidive und Zweitkarzinome

| Studienkohorten (Studien, Patientenzahl, Stadien und Therapie) | | Kohorte A (CAO/ARO/AIO-94, n = 177) | | | | Kohorte B (CAO/ARO/AIO-04, n = 127) | | | | Kohorte C (GAST-05, n = 98) | | | | Σ_{gesamt} (n = 402) | | | |
|--|---------------------------|--|---------------|-----------|---------------|--|---------------|---------------|---------------|--------------------------------|---------------|-----------|---------------|---------------------------------------|---------------|------------|--------------|
| | | OP (TME) | | präopCRT | | präopCRT | | präopCRT + OX | | OP (TME) | | OP (PME) | | Σ | | | |
| Stadium: (y) pUICC-II | | n | | 29 | | 28 | | 16 | | 19 | | 16 | | 27 | | 135 | |
| | (y) pUICC-II Subtypen | -IIa | 27 | 93,1% | 28 | 100,0% | 16 | 100,0% | 17 | 89,5% | 15 | 93,8% | 21 | 80,8% | 124 | 92,5% | |
| | | -IIb | 1 | 3,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 2 | 10,5% | 1 | 6,3% | 4 | 15,4% | 8 | 6,0% | |
| | | -IIc | 1 | 3,55% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 3,8% | 2 | 1,5% | |
| Stadium: (y) pUICC-III | | n | | 39 | | 27 | | 19 | | 12 | | 17 | | 19 | | 133 | |
| | (y) pUICC-III Subtypen | -IIIa | 3 | 7,7% | 6 | 22,2% | 4 | 21,1% | 2 | 16,7% | 1 | 5,5% | 3 | 15,0% | 19 | 14,1% | |
| | | -IIIb | 22 | 56,4% | 16 | 59,3% | 9 | 47,3% | 10 | 83,3% | 12 | 66,7% | 12 | 60,0% | 81 | 60,0% | |
| | | -IIIc | 14 | 35,9% | 5 | 18,5% | 6 | 31,6% | 0 | 0,0% | 5 | 27,8% | 5 | 25,0% | 35 | 25,9% | |
| Stadium: (y) pUICC-IV | | n | | 3 | | 3 | | 6 | | 6 | | 3 | | 2 | | 23 | |
| | (y) pUICC-IV Subtypen | -IVa | 3 | 100,0% | 3 | 100,0% | 4 | 66,7% | 5 | 83,3% | 2 | 66,7% | 2 | 100,0% | 19 | 82,6% | |
| | | -IVb | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 2 | 33,3% | 1 | 16,7% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 3 | 13,0% | |
| | | -IVc | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 33,3% | 0 | 0,0% | 1 | 4,4% | |
| 60 Tage Mortalität | | 1 | 1,2% | 1 | 1,1% | 2 | 3,1% | 0 | 0,0% | 1 | 1,0% | 0 | 0,0% | 5 | 1,24% | | |
| (> 60 Tage) Nachbeobachtung (n) | | 81 | 100,0% | 94 | 100,0% | 62 | 100,0% | 63 | 100,0% | 43 | 100,0% | 54 | 100,0% | 397 | 100,0% | | |
| Rezidive | | Alle (Σ) | | 30 | 37,0% | 23 | 24,5% | 16 | 25,8% | 27 | 42,9% | 11 | 25,6% | 13 | 24,1% | 120 | 30,2% |
| | Lokalrezidiv | LR (allein) | 4 | 4,9% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 4 | 1,0% | |
| | | LR + FM (synchron) | 6 | 7,4% | 5 | 5,3% | 4 | 6,5% | 5 | 7,9% | 0 | 0,0% | 1 | 1,9% | 21 | 5,3% | |
| | Metastase | FM (allein) | 20 | 24,7% | 18 | 19,2% | 12 | 19,4% | 22 | 34,9% | 11 | 25,6% | 12 | 22,2% | 95 | 23,9% | |
| Ort der Erst- manifestation der FM | | hepar | 10 | 12,3% | 8 | 8,5% | 3 | 4,8% | 17 | 27,0% | 8 | 18,6% | 2 | 3,7% | 48 | 12,1% | |
| | | pulmonal | 11 | 13,6% | 9 | 9,6% | 8 | 12,9% | 6 | 9,5% | 1 | 2,3% | 5 | 9,3% | 40 | 10,1% | |
| | | peritoneal | 2 | 2,5% | 2 | 2,1% | 4 | 6,5% | 2 | 3,2% | 2 | 4,7% | 3 | 5,6% | 15 | 3,8% | |
| | | cerebral | 3 | 3,7% | 1 | 1,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 1,9% | 5 | 1,3% | |
| | | ossär | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 1,6% | 1 | 1,6% | 0 | 0,0% | 1 | 1,9% | 3 | 0,8% | |
| | | lymphogen | 0 | 0,0% | 3 | 3,2% | 0 | 0,0% | 1 | 1,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 4 | 1,1% | |
| Zweitkarzinome | | 0 | 0,0% | 1 | 1,1% | 3 | 4,8% | 2 | 3,2% | 5 | 11,6% | 2 | 3,7% | 13 | 3,3% | | |

Bei 7 Patienten führten Zweitmalignome zum Tod. Die Zweitkarzinome umfassen ein Bronchialkarzinom (Kohorte A) sowie in Kohorte B zwei Harnblasenkarzinome, ein hepatozelluläres Karzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC), ein Vulva- und ein Mammakarzinom. In der Patientenkohorte C waren letal verlaufende Zweitkarzinome in Form eines Glioblastoms und eines Magenkarzinoms aufgetreten.

3.6 Uni-/multiparametrische Analysen zum Überleben

Potentielle Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten wurden in uni-/multiparametrischen Modellen geprüft (Abbildungen 17 und ff.).

3.6.1 DFS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage

Das DFS wurde mit dem cUICC-II/-III-Status, der Therapie und der Tumorlage korreliert.

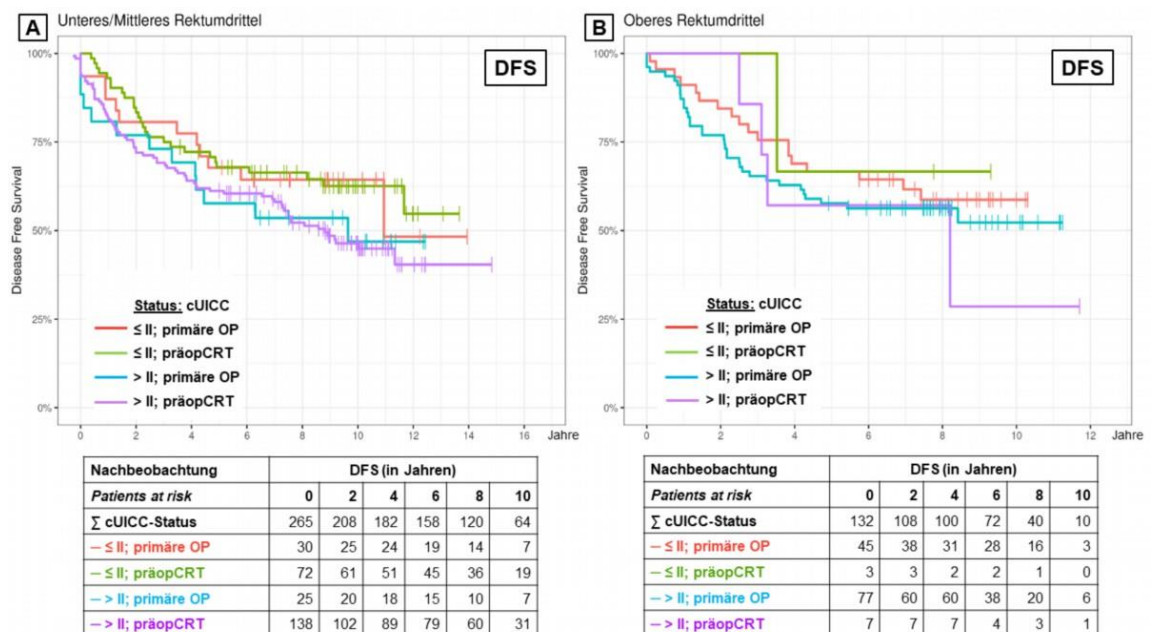


Abbildung 17: DFS – cUICC-Status, Therapie und Tumorlage

17 A: Kaplan-Meier(K-M)-Darstellung zum DFS von 265 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen (siehe Tabelle 14) im unteren/mittleren Rektum; 17 B: K-M-Kurven von 132 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: cUICC-Stadien I u. II; > II: cUICC-Stadien III (Stadium IV nicht gezeigt); präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenschancen in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt (0: 1. Nachsorgetermin 4 Wochen *post operationem*) noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 19: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---|------|--------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,8 | [0,95; 3,30] | 0,009 | 0,109 |
| Studie GAST-05 | 0,79 | [0,31; 2,00] | 0,453 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,61 | [0,38; 1,00] | 0,004 | 0,048 |
| ≤ cUICC-II vs. > II | 1,5 | [0,49; 4,30] | 0,321 | 1,000 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 0,56 | [0,19; 1,60] | 0,128 | 1,000 |
| TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,3 | [0,36; 4,40] | 0,604 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : präopCRT ± OX | 1,2 | [0,36; 4,10] | 0,644 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,88 | [0,24; 3,20] | 0,770 | 1,000 |
| präopCRT ± OX : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,2 | [0,21; 6,60] | 0,775 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-Konfidenzintervall (CI) und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

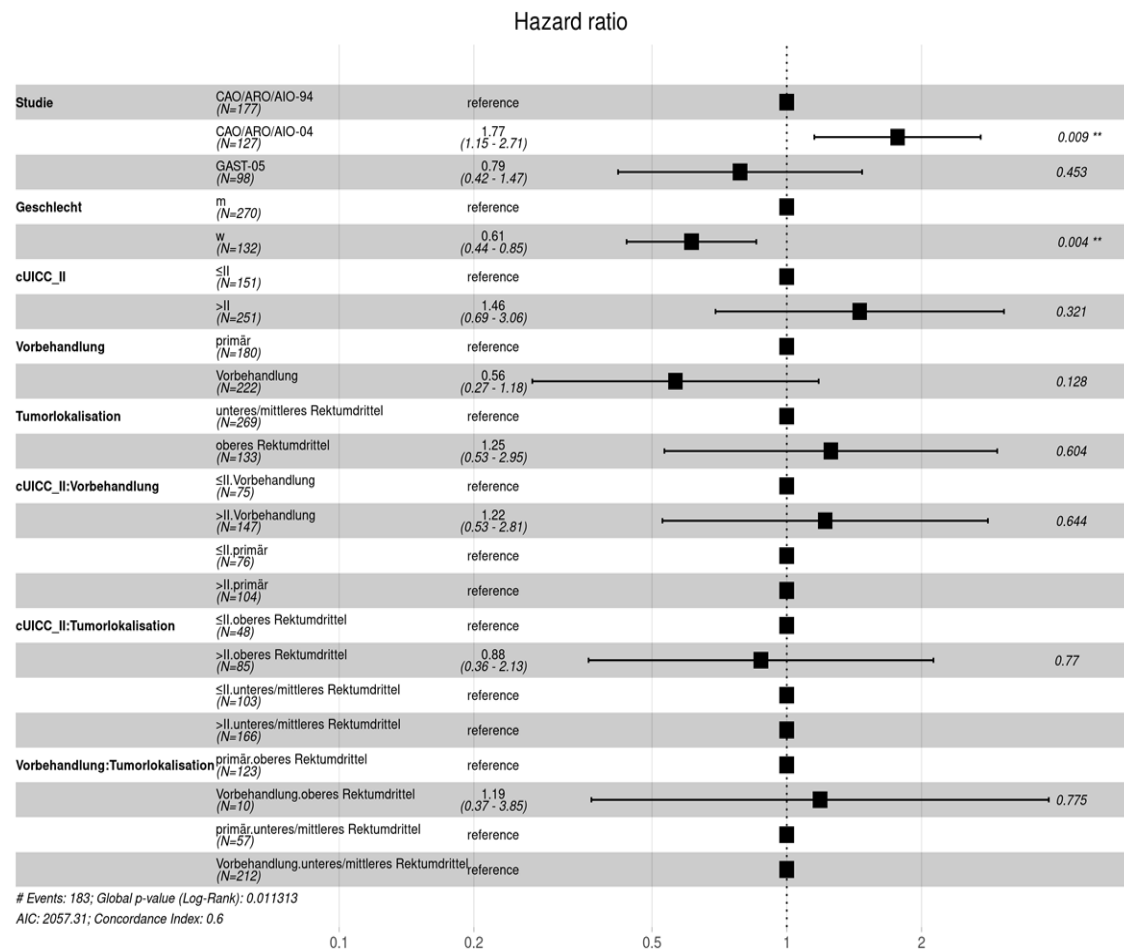


Abbildung 18: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die Gesamtpopulation (n = 402); die Kohorte A (n = 177) stellt die Referenz dar.

Es zeigte sich, dass unabhängig von der Tumorage und der Therapie, Patienten mit den cUICC-Stadien \leq II eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein günstigeres DFS hatten vs. Patienten mit den cUICC-Stadien $>$ II.

Im multivariablen Cox-Regressionsmodell zeigten die MMT + OX (HR: 1,8; [99,58 %-CI: 0,95; 3,30], $p = 0,009$) und das weibliche Geschlecht (HR: 0,61; [99,58 %-CI: 0,38; 1,00], $p = 0,004$) signifikante Einflüsse auf das DFS. Allein das Geschlechtsmerkmal behielt nach Bonferroni-Korrektur einen signifikanten Einfluss auf das DFS (adjustierter $p = 0,048$; Tabelle 19). Im Forest-Plot sind die Modellkoeffizienten für das DFS visualisiert worden (Abbildung 18).

Aus den paarweisen Kontrasttests (Tabelle 20) ergab sich in den Modellkoeffizienten der Hinweis, dass die präopCRT bei Patienten mit einem LARC der unteren Rektumdrittel (< 12 cm ab ACL) einen signifikanten Einfluss auf das DFS (HR: 0,56; [99,58 %-CI: 0,30; 1,10], $p = 0,011$) zu haben schien. Allerdings konnte diese Vermutung nach Bonferroni-Fehlerkorrektur ebenfalls nicht bestätigt werden (adjustierter $p = 0,131$).

Tabelle 20: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--------------|------------|----------|--------------------|------|--------------|--------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | cUICC-II | \leq II / $>$ II | 0,69 | [0,23; 2,00] | 0,321 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | cUICC-II | \leq II / $>$ II | 0,56 | [0,30; 1,10] | 0,011 | 0,131 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | cUICC-II | \leq II / $>$ II | 0,78 | [0,35; 1,80] | 0,391 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | cUICC-II | \leq II / $>$ II | 0,64 | [0,16; 2,60] | 0,367 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 19. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT \pm Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (cUICC-II-Status) die modellierte Hazard-Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

3.6.2 OS – cUICC-Status, Therapie und Tumorage

Das OS der Patienten wurde unter den gleichen Termen und Methoden untersucht. Gegenüber dem DFS zeigten sich in den K-M-Überlebenszeitkurven zwischen den einzelnen cUICC-Stadien, der Therapie und der Höhenlokalisierung der Rektumkarzinome keine relevanten Unterschiede. Auch hier schien ein cUICC-Status \leq II mit einem tendenziell längeren DFS einherzugehen (Abbildung 19).

Die multiparametrische Analyse im Cox-Regressionsmodell ergab für den Parameter präopCRT (CAO/ARO/ARO-04-Studie; (HR: 1,6; [99,58 %-CI: 0,81; 3,00],

p = 0,054) einen annähernd signifikanten Einfluss für das OS, der sich nach Bonferroni-Korrektur allerdings nicht bestätigen ließ (Tabelle 21).

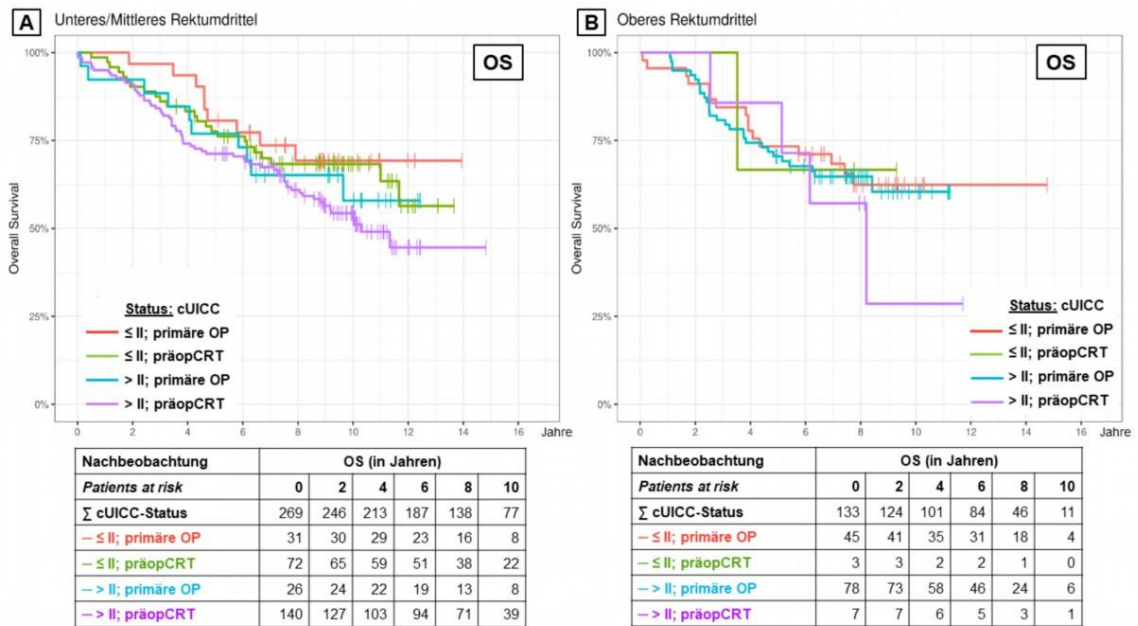


Abbildung 19: OS – cUICC-Status, Therapie und Tumorage

19 A: K-M-Überlebenskurven zum OS von 269 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren und unteren Rektum; 19 B: K-M-Kurven von 133 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: Karzinome mit den cUICC-Stadien I u. II; > II: Karzinome mit den cUICC-Stadien III u. IV; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt (0: 1. Nachsorgetermin 4 Wochen *post operationem*) noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 21: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---|--------|--------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,6 | [0,81; 3,00] | 0,054 | 0,648 |
| Studie GAST-05 | 0,76 | [0,28; 2,00] | 0,424 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,75 | [0,45; 1,30] | 0,110 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II | 1,4 | [0,42; 4,90] | 0,397 | 1,000 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 0,8156 | [0,25; 2,60] | 0,617 | 1,000 |
| TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,7 | [0,45; 6,70] | 0,249 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : präopCRT ± OX | 1,1 | [0,29; 4,30] | 0,799 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,77 | [0,19; 3,20] | 0,602 | 1,000 |
| präopCRT ± OX : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,1 | [0,18; 6,60] | 0,881 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %- CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

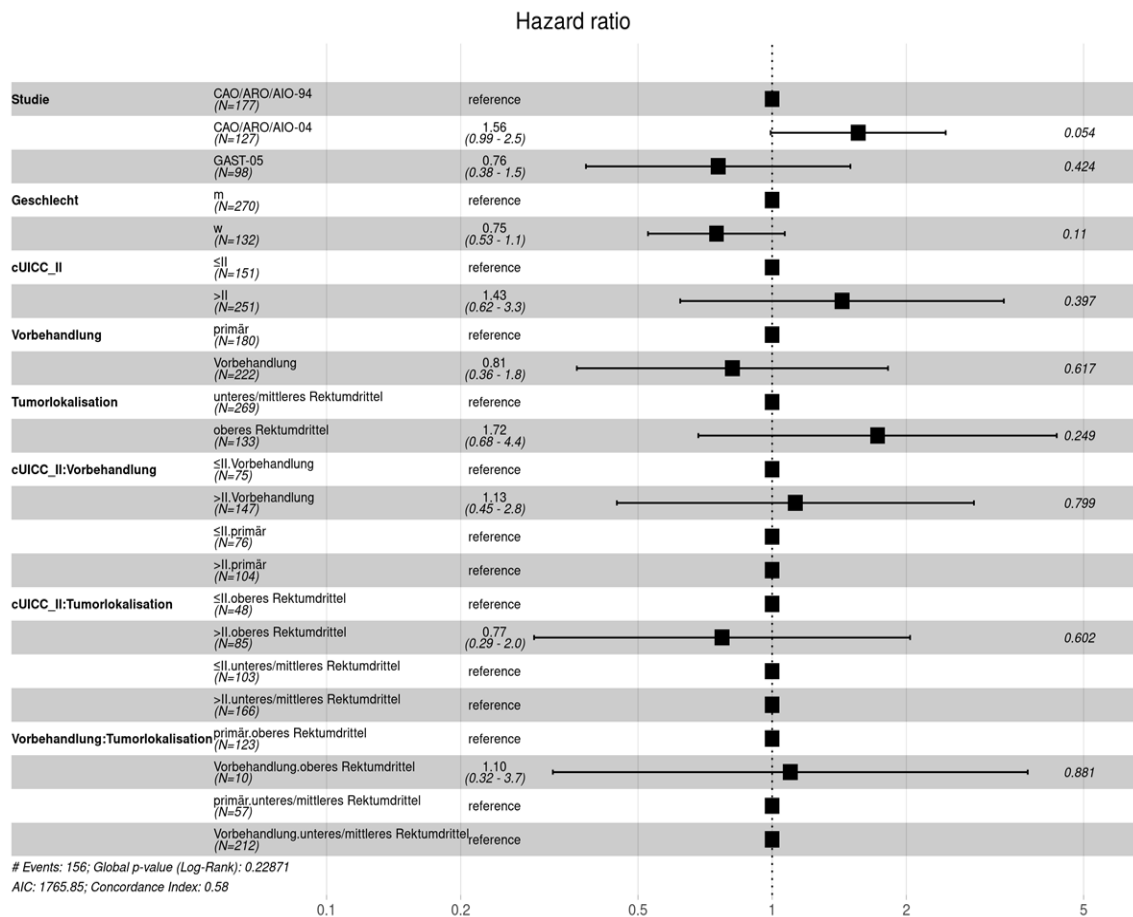


Abbildung 20: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Teilnehmer aus den drei Kohorten A bis C; Kohorte A stellt die Referenz dar.

Tabelle 22: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|------------|----------|-------------|------|--------------|--------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | cUICC-II | ≤ II / > II | 0,7 | [0,21; 2,40] | 0,397 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | cUICC-II | ≤ II / > II | 0,62 | [0,31; 1,20] | 0,044 | 0,525 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | cUICC-II | ≤ II / > II | 0,9 | [0,38; 2,10] | 0,736 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | cUICC-II | ≤ II / > II | 0,8 | [0,18; 3,60] | 0,673 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 21. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präopCRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (cUICC-II-Status) die modellierte Hazard-Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dazugehörigem p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

In den Kontrasttests zum OS ließ sich ein Einfluss der um OX erweiterten MMT bei Patienten mit einem LARC (< 12 cm an ACL) vermuten (HR: 0,62; [99,58 %-CI: 0,31; 1,20], p = 0,044; Tabelle 22). Nach Bonferroni-Fehlerkorrektur konnte

jedoch kein signifikanter Effekt der Terme bestätigt werden (adjustierter $p = 0,525$).

3.6.3 CSS – cUICC-Status, Therapie und Tumoralage

In Abbildung 21 wurde der Einfluss der o.g. Parameter auf das CSS unter Berücksichtigung des Todes aufgrund anderer Ursache (*competing risk*) veranschaulicht.

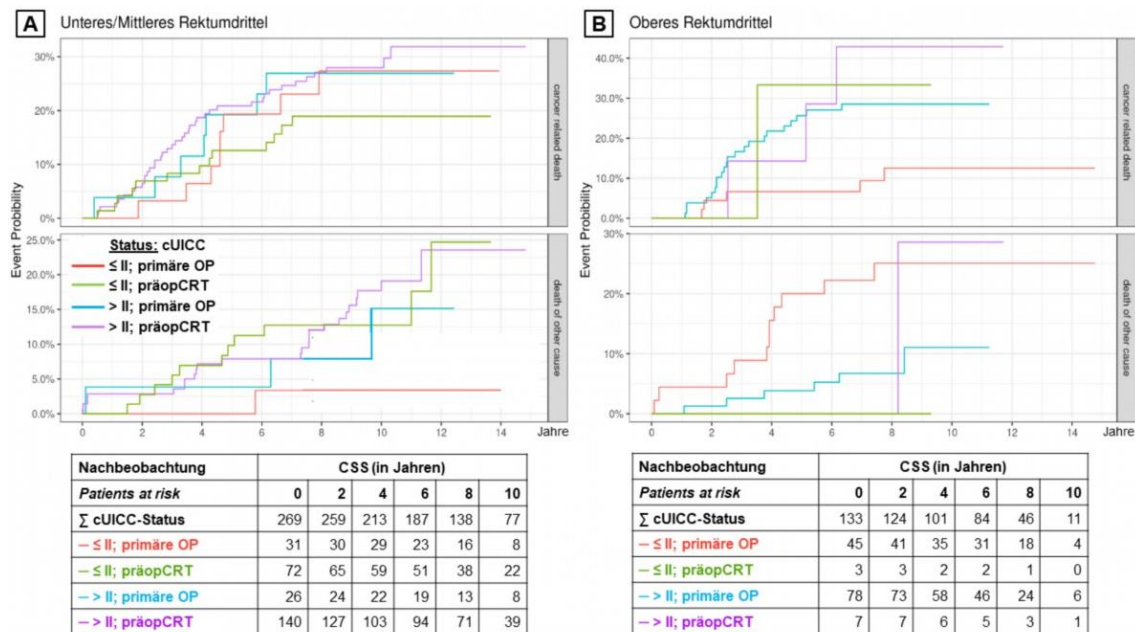


Abbildung 21: CSS – cUICC-Status, Therapie und Tumoralage

21 A: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: der Tod als *competing risk*) nach dem *Aalen-Johansen*-Schätzer für 269 Patienten mit cUICC-II/III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 21 B: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS für 133 Patienten mit cUICC-II/III-Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: Karzinome mit den cUICC-Stadien I u. II; > II: Karzinome mit den cUICC-Stadien III u. IV; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie ± Oxaliplatin; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Auffällig war, dass die krebsspezifischen Todesfälle ab 2 Jahren *post operationem* bei Patienten mit Karzinomen im mittleren/unteren Rektumdritlet kontinuierlich angestiegen waren. Die Todesfälle waren vor allem bei den Patienten der Stadien > II nach präopCRT wie auch nach primärer OP aufgetreten (Abbildung 21 A). Diese Patienten zeigten auch ein erhöhtes, später eintretendes Risiko für den Tod aus anderer Ursache. Unter den primär operierten Patienten mit cUICC-Status ≤ II im oberen Rektum traten seltener krebsspezifische Todesfälle auf (Abbildung 21 B).

Tabelle 23: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das CSS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---|------|--------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,3 | [0,57; 3,0] | 0,351 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,37 | [0,12; 1,1] | 0,011 | 0,136 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,7 | [0,36; 1,4] | 0,121 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II | 1,4 | [0,34; 5,7] | 0,515 | 1,000 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 0,67 | [0,16; 2,7] | 0,405 | 1,000 |
| TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,2 | [0,22; 6,3] | 0,777 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : präopCRT ± OX | 1,2 | [0,24; 6,1] | 0,742 | 1,000 |
| ≤ cUICC-II vs. > II : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,7 | [0,27; 10,4] | 0,426 | 1,000 |
| präopCRT ± OX : TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,97 | [0,13; 7,3] | 0,966 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

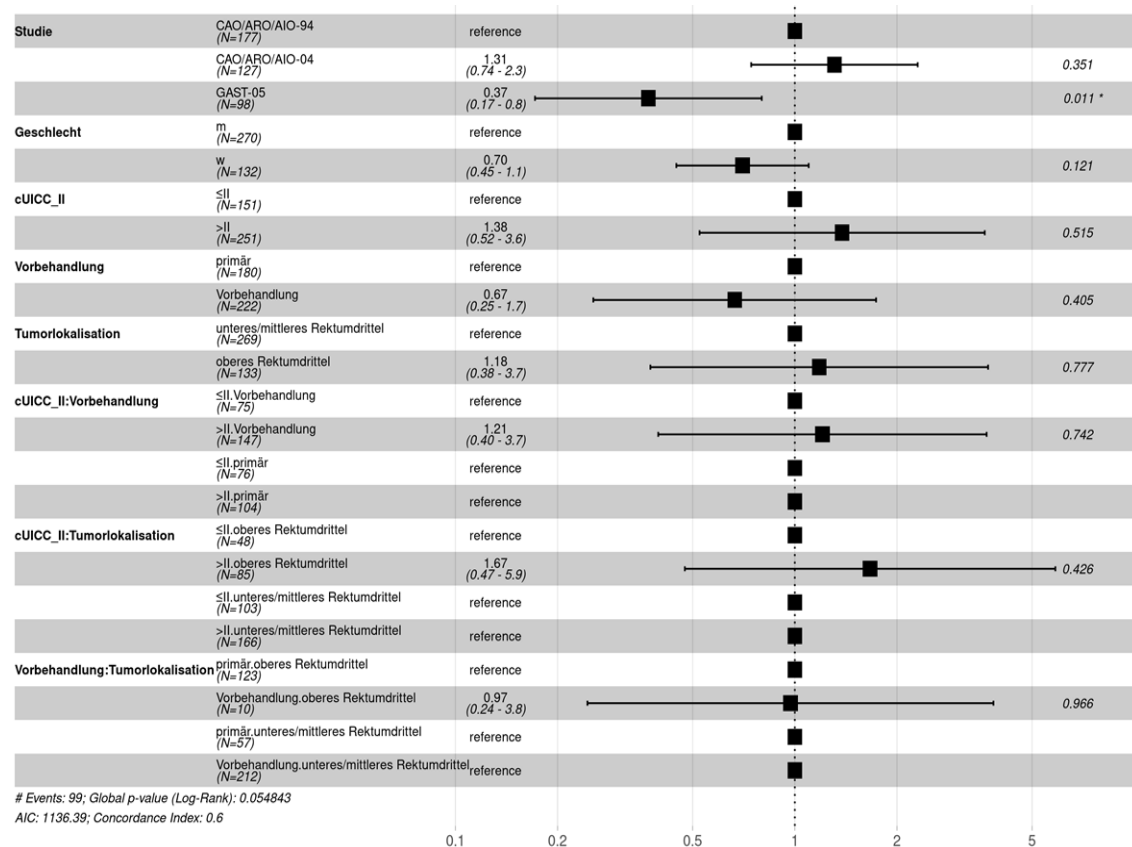


Abbildung 22: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die Gesamtpopulation (n = 402) aus den Kohorten A bis C.

Patienten nach präoperativer MMT hatten dagegen ein höheres Risiko für einen krebsbedingten Tod. In Bezug auf den nicht-TU-bedingten Tod hatten primär

operierte Patienten mit cUICC-Status \leq II das höchste Risiko, anders als Patienten nach präoperativer MMT (Abbildung 22).

Die relativ hohe Inzidenz an nicht krebsbedingten Todesfällen nach primärer OP bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum zeigte sich auch in den Koeffizienten des multiparametrischen Cox-Modells (HR: 0,37; [99,58 %-CI: 0,12; 1,1], $p = 0,011$; Tabelle 23). Diese Beobachtung hatte jedoch nach Bonferroni-Korrektur keinen Bestand (adjustierter $p = 0,136$). Auch in den paarweisen Kontrasttests ließ sich für das CSS kein signifikanter Einfluss für einen der ausgewählten Parameter bestätigen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--------------|------------|----------|------------------|------|--------------|--------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | cUICC-II | \leq II / > II | 0,73 | [0,18; 3,00] | 0,515 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | cUICC-II | \leq II / > II | 0,6 | [0,24; 1,50] | 0,105 | 1,000 |
| \geq 12 cm | primäre OP | cUICC-II | \leq II / > II | 0,44 | [0,12; 1,60] | 0,070 | 0,842 |
| \geq 12 cm | präopCRT | cUICC-II | \leq II / > II | 0,36 | [0,05; 2,60] | 0,139 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 23. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumurlage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präopCRT \pm Oxaliplatin) an. Für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms enthalten die anderen Spalten die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dem dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

3.6.4 DFS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumurlage

Beim Vergleich der Tumurlage (Abbildung 23 A vs. B) fiel auf, dass nur 3,0 % der Patienten mit einem Rektumkarzinom im mittleren oder unteren Rektumdrittel einen CRM-Status von < 1 mm tumorfreier Distanz hatten vs. 14,4 % bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum. Das DFS der 6 Patienten mit einem derart positiven CRM nach präopCRT (Abbildung 23 A) war schlecht, insbesondere auch im Vergleich zu den 2 Patienten mit positivem CRM nach primärer Rektumresektion.

Ein deutlich reduziertes DFS zeigte sich 2 Jahre *post operationem* auch bei Patienten mit einem CRM < 1 mm und einem LARC im oberen Rektum (Abbildung 23 B). Es muss dabei aber berücksichtigt werden, dass sich unter den Karzinomen im oberen Rektum (Kohorte A, Arm B, Tabelle 14) auch potentiell CRM-positive Fälle befunden hatten, die durch die präopCRT in einen negativen CRM-

Status überführt worden waren. Interessanterweise war bei den Studienteilnehmern mit Karzinomen im oberen Rektum nach präopCRT kein Fall mit einem (residuellen) CRM < 1 mm festgestellt worden (Abbildung 23 B).

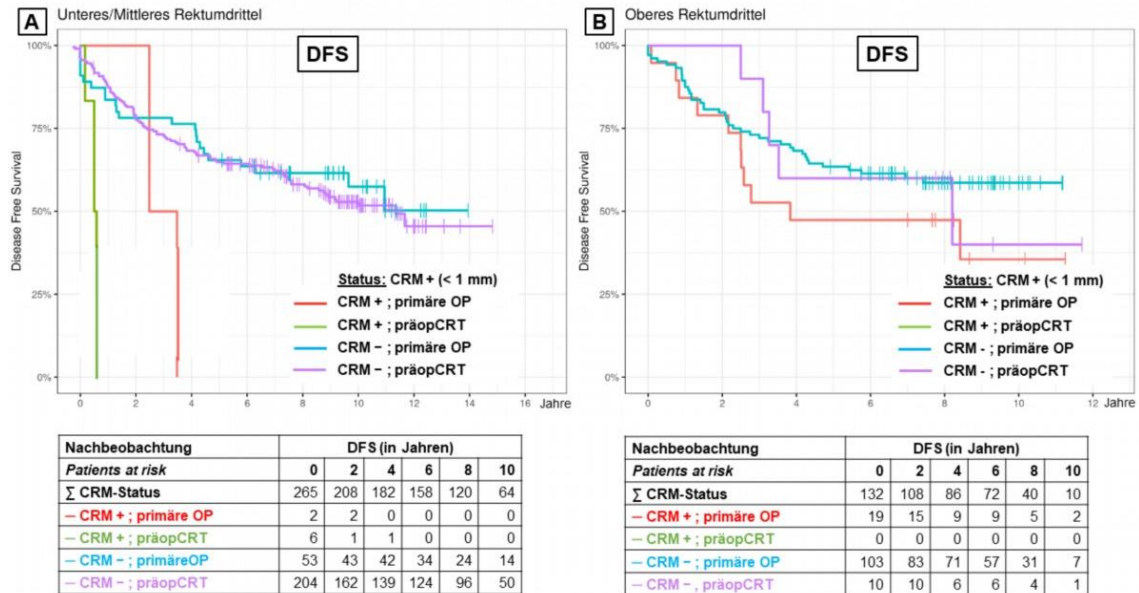


Abbildung 23: DFS – pCRM-Status, Therapie und Tumortalage

23 A: K-M-Darstellung zum DFS von 265 Patienten mit cUICC-II-/III-Karzinomen im unteren/mittleren Rektum; 23 B: K-M-Kurven von 132 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM positiv: der karzinomfreie zirkumferentielle Resektionsrand betrug < 1 mm präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Überleben in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum Beobachtungszeitpunkt (0: 1. Nachsorgetermin 4 Wochen *post operationem*) noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Tabelle 25: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-------------------------------------|------|---------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,5 | [0,80; 2,8] | 0,063 | 0,760 |
| Studie GAST-05 | 0,73 | [0,29; 1,85] | 0,336 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,6 | [0,37; 0,99] | 0,003 | 0,041 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,21 | [0,02; 1,78] | 0,037 | 0,439 |
| präopCRT vs. präop CRT + OX | 0,97 | [0,08; 11,96] | 0,975 | 1,000 |
| TU-Lage ≥ 12 cm | 0,4 | [0,04; 4,39] | 0,275 | 1,000 |
| CRM negativ vs. präopCRT ± OX | 0,81 | [0,07; 10,10] | 0,816 | 1,000 |
| CRM negativ vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 3,2 | [0,30; 34,29] | 0,159 | 1,000 |
| präopCRT ± OX vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,0 | [0,19; 5,61] | 0,971 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

Inwiefern ein CRM von < 1 mm Einfluss auf das DFS hatte und ob Interaktionseffekte mit anderen Parametern bestanden, wurde anhand der Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell geprüft (Tabelle 25). Es ergaben sich primär die Variablen Geschlecht (HR: 0,6; [99,58 %-CI: 0,37; 0,99], $p = 0,003$) und negativer CRM, d. h. tumorfreier Randsaum > 1 mm (HR: 0,21; [99,58 %-CI: 0,02; 1,78], $p = 0,037$), als Einflussfaktoren auf das DFS. Patienten mit einem CRM (> 1 mm) schienen einen Vorteil im DFS gehabt zu haben vs. Patienten mit einem karzinomfreien Randsaum von < 1 mm, ebenso wie weibliche Patienten. Nach Überprüfung der Nullhypothese, d. h. nach Bestätigung eines fehlenden Zusammenhangs zwischen den Termen, erwies sich allein das Geschlecht als ein relevanter Einflussfaktor (adjustierter $p = 0,041$). Die Modellkoeffizienten und HR-Werte (Tabelle 25) wurden als Forest-Plot visualisiert (Abbildung 24).

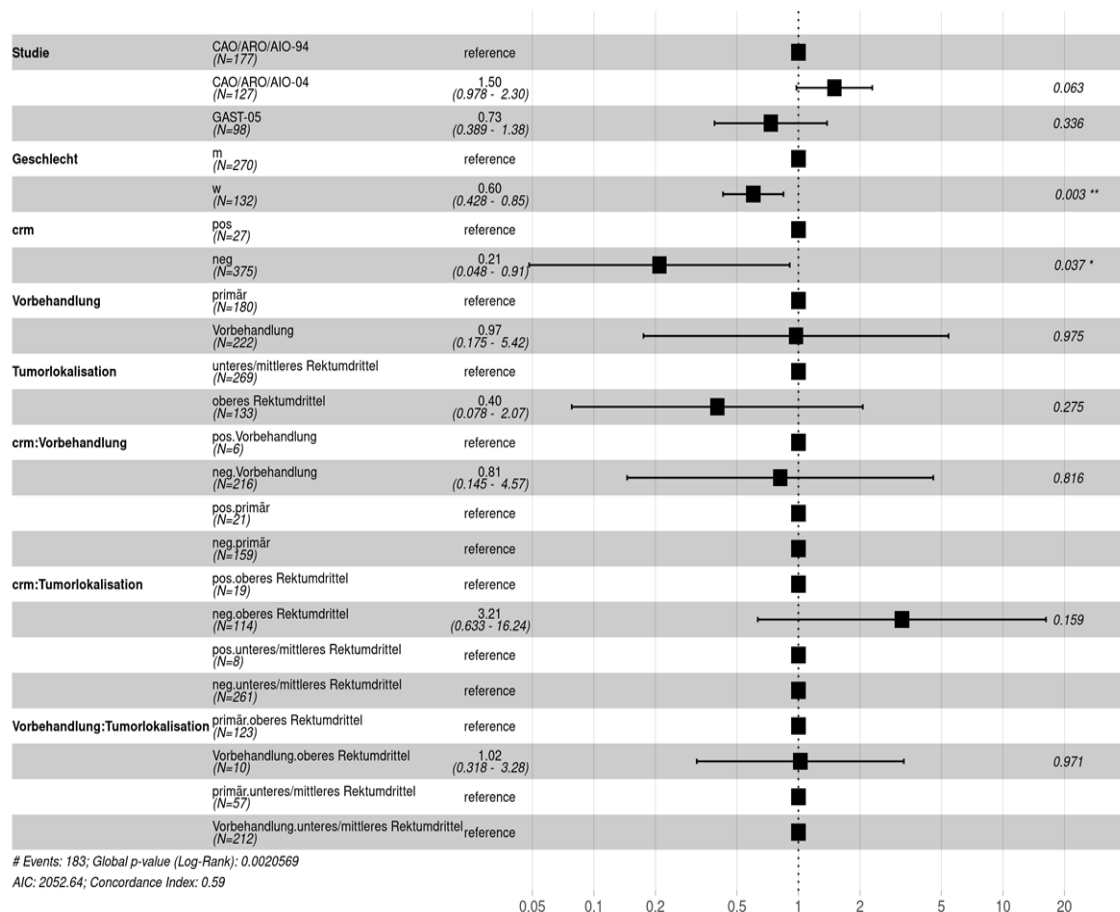


Abbildung 24: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf 402 Studienteilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Grundsätzlich schienen Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum ein günstigeres DFS zu haben (HR: 0,4; [95 %-CI: 0,08; 2,1], $p = 0,275$). Interessanterweise zeigte die Hinzunahme von OX zur präoperativen MMT keinen Einfluss auf das DFS (HR: 0,97; [95 %-CI: 0,18; 5,4], $p = 0,975$). Ebenso hatte die präopCRT bei Karzinomen im oberen Rektum keine signifikanten Auswirkungen (HR: 1,0; [95 %-CI: 0,32; 3,3], $p = 0,971$). Aus der Forest-Plot-Darstellung lässt sich auch ablesen, dass die Patienten aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie vs. der -94er- (Referenz) und GAST-05-Studie ein tendenziell eingeschränkteres DFS aufwiesen (HR: 1,5; [95 %-CI: 0,98; 2,3], $p = 0,063$) (Abbildung 24).

In Abhängigkeit von der Höhenlokalisierung der Rektumkarzinome (< 12 cm vs. ≥ 12 cm ab ACL) wurden Interaktionseffekte zwischen den Variablen (wie z. B. dem pCRM) und den verschiedenen Therapieformen (wie z. B. primäre OP vs. präopCRT) aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS mittels paarweiser Kontrasttests geprüft (Tabelle 26).

Tabelle 26: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--------------|------------|------|-----------|-----|--------------|--------------------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 4,8 | [0,56; 41,0] | 0,037 | 0,439 |
| < 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | 5,9 | [1,51; 23,0] | $< 0,001$ | 0,002 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 1,5 | [0,56; 4,0] | 0,246 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | 1,8 | [0,12; 28,0] | 0,523 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 25. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT \pm Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied; CRM-positiv: der karzinomfreie Sicherheitsabstand hatte < 1 mm betragen.

In den Kontrasttests zeigte sich ein positiver Effekt der präopCRT auf das DFS bei Patienten mit einem LARC des unteren/mittleren Rektums (< 12 cm ab ACL) und bei einem positiven CRM-Status (HR: 5,9; [99,58 %-CI: 1,51; 23,0], adjustierter $p = 0,002$).

Grundsätzlich war ein positiver CRM (< 1 mm) nach präoperativer MMT als negativer Prognosefaktor für Patienten mit einem LARC in den unteren Rektumdriteln zu werten. Diese Hypothese schien auch von jenen Fällen nach primärer OP (Kohorte A, Arm A) bestätigt zu werden, bei denen ein positiver CRM mit einem reduzierten DFS assoziiert gewesen war (HR: 4,8; [99,58 %-CI: 0,56; 41,0], $p = 0,037$, adjustierter $p = 0,439$). Bei CRM-positiven Karzinomen im oberen

Rektum (≥ 12 cm ab ACL, Kohorte A) hatte sich kein Effekt der präopCRT gezeigt (HR: 1,8; [99,58 %-CI: 0,12; 28,0], adjustierter $p = 1,000$).

3.6.4.1 DFS – pCRM (≤ 1 mm), Therapie und Tumorlage

Nachfolgend wird der Einfluss eines karzinomfreien Sicherheitsabstandes von ≤ 1 mm, d. h. entsprechend den Vorgaben in der aktuellen TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2019, Abschnitt 2.4), auf das DFS unter Berücksichtigung der Tumorlage und MMT (Abbildung 24 A vs. 24 B) dargestellt. Patienten mit einem Sicherheitsabstand von ≤ 1 mm zeigten die schlechteste DFS-Wahrscheinlichkeit. Es fiel auf, dass nur 1,5 % der Patienten mit einem Rektumkarzinom im mittleren/unteren Rektumdrittel einen CRM-Status von ≤ 1 mm tumorfreier Distanz hatten vs. 33,3 % bei Karzinomen im oberen Rektum. Das DFS der 4 Patienten mit einem positiven CRM nach präopCRT (Abbildung 24 A) war erwartungsgemäß sehr ungünstig.

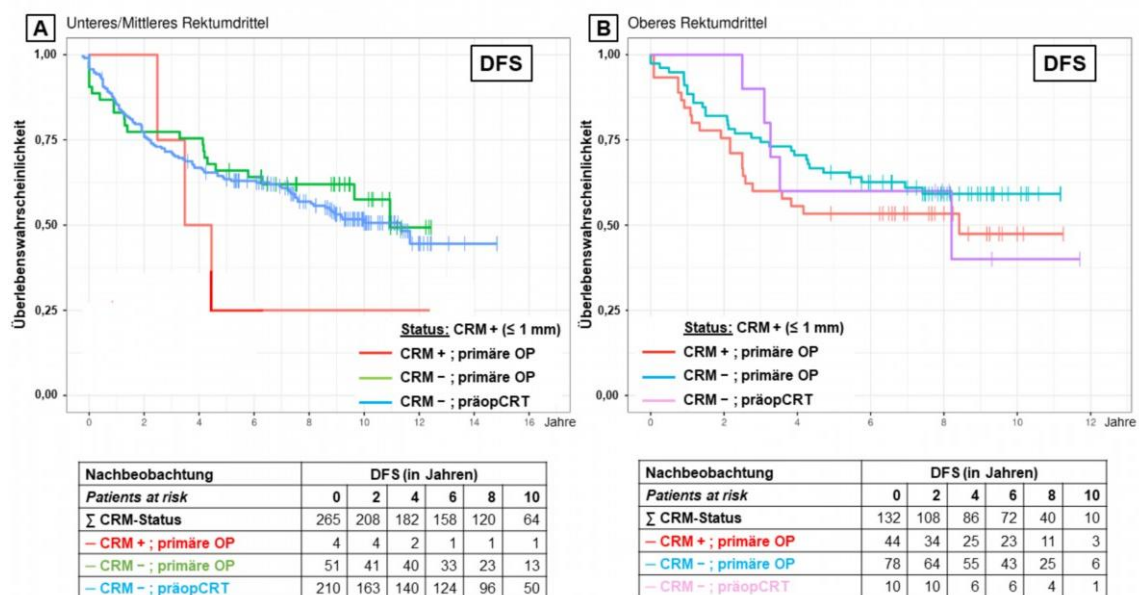


Abbildung 25: DFS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage

25 A: K-M-Darstellung zum DFS von 265 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im unteren/mittleren Rektum; 25 B: K-M-Kurven von 132 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM +: der karzinomfreie zirkumferentielle Resektionsrand betrug ≤ 1 mm; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (\pm Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Überleben in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum Beobachtungszeitpunkt (0: 1. Nachsorgetermin 4 Wochen *post operationem*) noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Inwiefern ein CRM von ≤ 1 mm Einfluss auf das DFS hatte und ob Interaktionseffekte mit anderen Parametern bestanden, wurde anhand der Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell geprüft (Tabelle 27).

Tabelle 27: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-------------------------------------|------|--------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,6 | [0,86; 3,00] | 0,031 | 0,371 |
| Studie GAST-05 | 0,66 | [0,25; 1,70] | 0,214 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,62 | [0,38; 1,00] | 0,005 | 0,057 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,53 | [0,09; 3,1] | 0,297 | 1,000 |
| präopCRT vs. präop CRT + OX | 0,79 | [0,36; 1,80] | 0,404 | 1,000 |
| TU-Lage ≥ 12 cm | 1,0 | [0,14; 7,60] | 0,935 | 1,000 |
| CRM negativ : präopCRT ± OX | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| CRM negativ : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,2 | [0,17; 8,60] | 0,781 | 1,000 |
| präopCRT ± OX vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,0 | [0,19; 5,61] | 0,947 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang. NA: nicht angegeben.

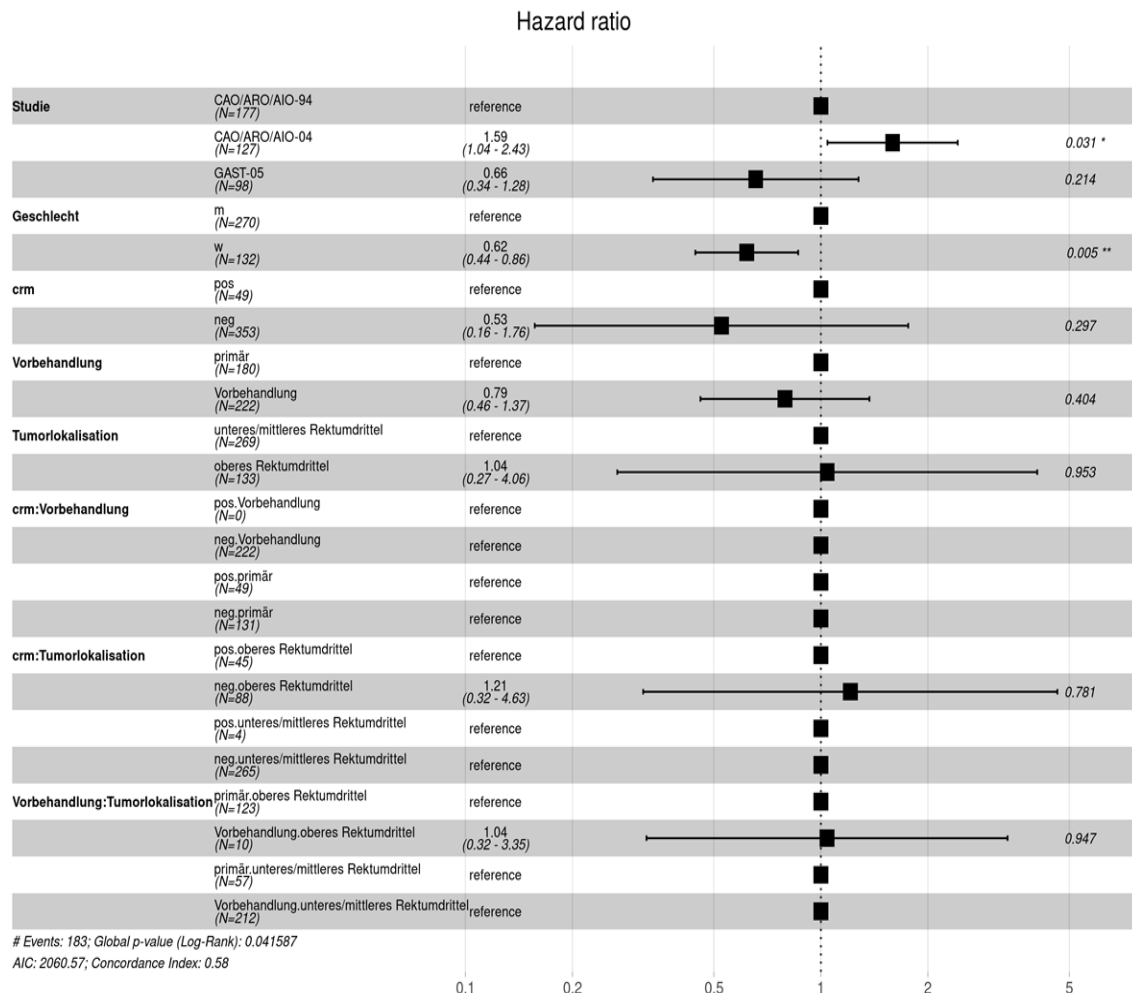


Abbildung 26: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf 402 Studienteilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Es ließ sich primär allein für die Variable weibliches Geschlecht ein Einfluss auf das DFS vermuten (HR: 0,62; [99,58 %-CI: 0,38; 1,00], $p = 0,005$), allerdings fand diese Annahme keine eindeutige Bestätigung nach Bonferroni-Korrektur (adjustierter p-Wert: $p = 0,057$). Die Modellkoeffizienten und HR-Werte (Tabelle 25) wurden als Forest-Plot visualisiert (Abbildung 26).

Tabelle 28: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|------------|------|-----------|-----|--------------|--------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 1,9 | [0,33; 11,1] | 0,297 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 1,6 | [0,67; 3,7] | 0,126 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 27. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorstadium u. Therapie, d. h. primäre OP o. präopCRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied; CRM-positiv: der karzinomfreie Sicherheitsabstand hatte ≤ 1 mm betragen. NA: nicht angegeben.

Die Alternativhypothese, d.h. es bestehe ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Termen (unter der Maßgabe eines positiven CRM von ≤ 1 mm), wurde nach den paarweisen Kontrasttests verworfen (Tabelle 28).

3.6.5 OS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumorstadium

In Abbildung 27 wurde der Einfluss des postoperativ ermittelten CRM-Status auf das OS der Patienten nach präopCRT oder primärer OP unter Berücksichtigung der Tumorstadium anhand der K-M-Überlebenszeitkurven veranschaulicht. Wie beim DFS hatten Patienten mit einem LARC (< 12 cm ab ACL) und einem negativen CRM ein deutlich besseres OS vs. Patienten mit positivem CRM (Abbildung 27 A).

Für das obere Rektum zeichnete sich folgendes Bild ab: Primär operierte Patienten mit negativem CRM hatten langfristig eine höhere OS-Wahrscheinlichkeit als vorbehandelte Patienten (Abbildung 27 B).

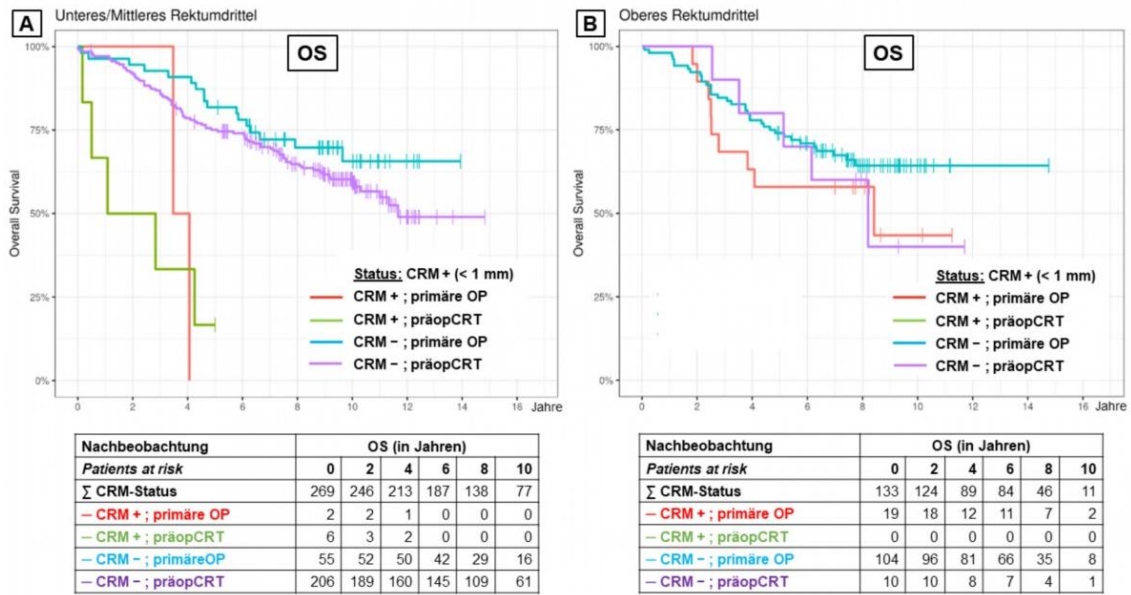


Abbildung 27: OS – pCRM-Status, Therapie und Tumorage

27 A: K-M-Kurven zum OS der 269 Patienten mit Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 27 B: K-M-Kurven der 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM positiv: tumorfreier zirkumferentieller Resektionsrand < 1 mm; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); *patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 29: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-------------------------------------|------|--------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,3 | [0,69; 2,6] | 0,214 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,7 | [0,25; 1,9] | 0,315 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,74 | [0,44; 1,3] | 0,107 | 1,000 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,13 | [0,01; 1,1] | 0,007 | 0,083 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 0,86 | [0,07; 10,7] | 0,865 | 1,000 |
| TU-Lage: ≥ 12 cm vs. < 12 cm | 0,33 | [0,03; 4,0] | 0,208 | 1,000 |
| CRM negativ vs. präopCRT ± OX | 1,3 | [0,10; 16,4] | 0,777 | 1,000 |
| CRM negativ vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 5 | [0,43; 58,5] | 0,059 | 0,709 |
| präopCRT ± OX vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,91 | [0,15; 5,4] | 0,874 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die Hazard Ratio (HR), das 99,58 %- CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

Mithilfe der Tabelle 29 lassen sich die Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das OS ablesen. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Im Vergleich zum DFS wirkte der negative CRM-Status als signifikanter Einflussfaktor (HR: 0,13; [99,58 %-CI: 0,01; 1,1], p = 0,007), allerdings blieb der adjustierte p-Wert (p = 0,083) über dem

Signifikanzniveau. Die berechneten Modellkoeffizienten wurden im Forest-Plot (Abbildung 28) visualisiert.

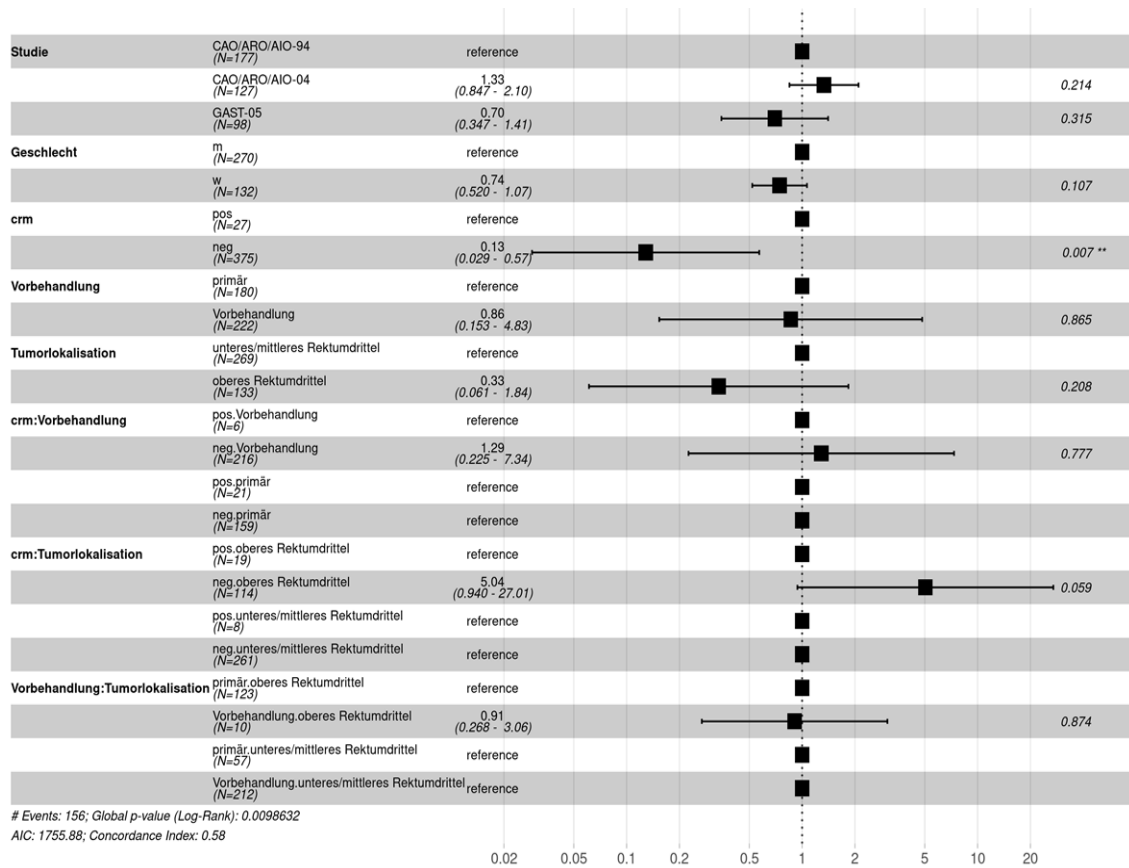


Abbildung 28: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Tabelle 30: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|------------|------|-----------|-----|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 7,8 | [0,88; 68,7] | 0,007 | 0,083 |
| < 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | 6,1 | [1,56; 23,5] | < 0,001 | 0,002 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 1,5 | [0,51; 4,7] | 0,257 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | 1,2 | [0,07; 19,4] | 0,850 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 29. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumurlage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dazugehörigem p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

Zur Prüfung von Interaktionseffekten zwischen den Termen, wie dem pCRM, und der Therapieform (primäre OP vs. präopCRT) sowie der Tumurlage wurden paarweise Kontrasttests aus dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt (Tabelle 30).

Unter Berücksichtigung der Interaktionseffekte ergab sich ein hochsignifikanter Einfluss der präopCRT auf das OS der Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektum (< 12 cm; HR: 6,1; [99,58 %-CI: 1,56; 23,5], $p < 0,001$, adjustierter $p = 0,002$). Ein nach der präopCRT verbliebener positiver CRM von < 1 mm war mit einem 6,1-fach höheren Risiko für ein limitiertes OS assoziiert gewesen. Nach primärer Rektumresektion (Kohorte A, Arm A) hatten Patienten mit einem positiven CRM ein erhöhtes Risiko für ein eingeschränktes OS (HR: 7,8; [99,58 %-CI: 0,88; 68,7], $p = 0,007$, adjustierter $p = 0,083$).

Keinen Einfluss auf das OS hatte die präopCRT bei Patienten mit einem Karzinom im oberen Rektum und einem positiven CRM (≥ 12 cm ab ACL; HR: 1,2; [99,58 %-CI: 0,07;19,4], $p = 0,850$; adjustierter $p = 1,0$). Auch nach primärer Resektion schien ein positiver CRM keinen negativen Einfluss auf das OS gehabt zu haben (Tabelle 30).

3.6.5.1 OS – pCRM (≤ 1 mm), Therapie und Tumoralage

Abbildung 29 zeigt den Einfluss eines Sicherheitsabstandes von ≤ 1 mm auf das OS.

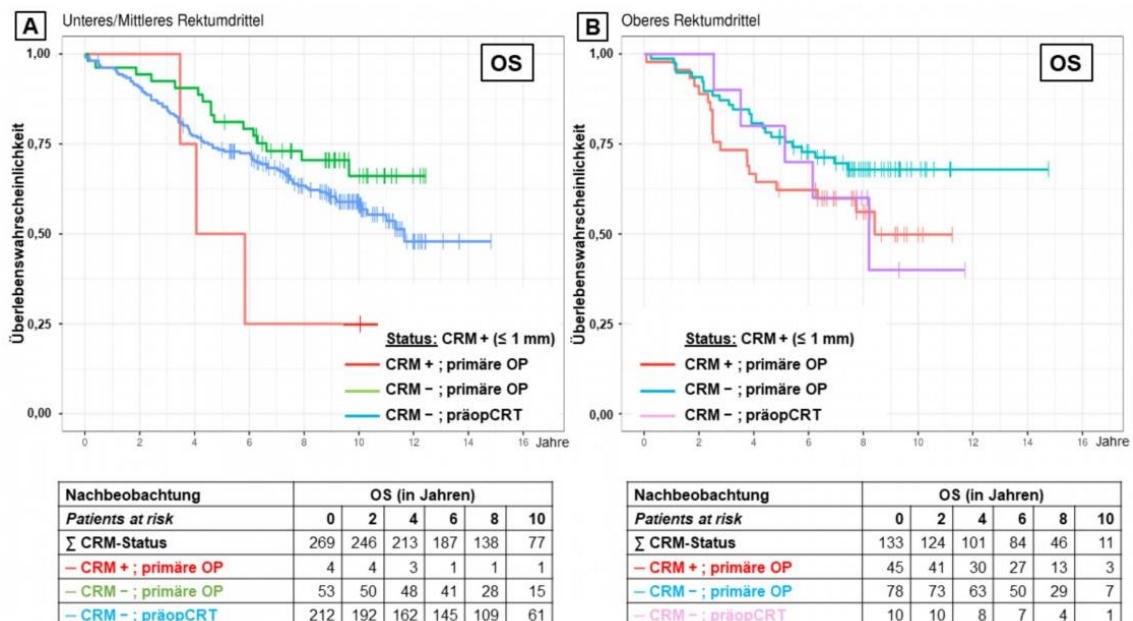


Abbildung 29: OS – pCRM-Status, Therapie und Tumoralage

29 A: K-M-Kurven zum OS der 269 Patienten mit Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 29 B: K-M-Kurven von 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM +: tumorfreier zirkumferentieller Resektionsrand ≤ 1 mm; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (\pm Oxaliplatin); *patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 31: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-----------------------------------|------|--------------|--------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,4 | [0,75; 2,8] | 0,113 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,58 | [0,20; 1,7] | 0,150 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,76 | [0,45; 1,3] | 0,119 | 1,000 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,33 | [0,05; 2,0] | 0,076 | 0,911 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 1,1 | [0,46; 2,8] | 0,701 | 1,000 |
| TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,0 | [0,13; 8,0] | 0,958 | 1,000 |
| CRM negativ : präopCRT ± OX | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| CRM negativ : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,6 | [0,21; 12,1] | 0,521 | 1,000 |
| präopCRT ± OX : TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,93 | [0,16; 5,6] | 0,907 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang. NA: nicht angegeben.

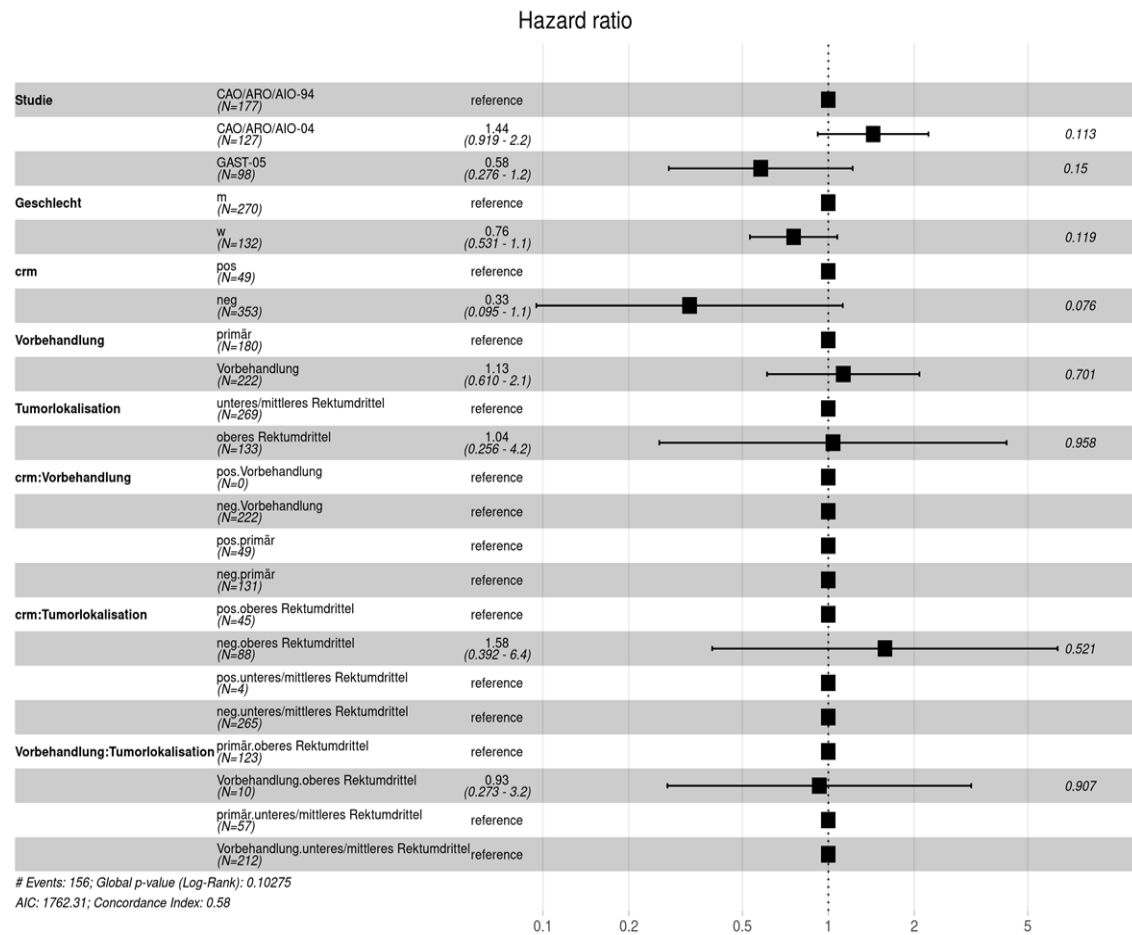


Abbildung 30: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Wie beim DFS hatten Patienten mit einem LARC (< 12 cm ab ACL) und negativem CRM ein deutlich besseres OS vs. Patienten mit positivem CRM (Abbildung 29 A). Primär operierte Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und einem CRM von ≤ 1 mm (33,8 % der Fälle) hatten innerhalb der ersten 8 Jahre *post operationem* ein reduziertes OS (nicht signifikant) vs. Patienten mit negativem CRM (Abbildung 29 B).

Die in Tabelle 31 aufgelisteten Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell führten zum Beibehalten der Nullhypothese, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen bestanden hatte. Im Vergleich zum DFS wirkte der negative CRM-Status als schwacher Einflussfaktor (HR: 0,33; [99,58 %-CI: 0,05; 2,0], $p = 0,076$), auf das OS, allerdings betrug der adjustierte $p = 0,911$. Die berechneten Modellkoeffizienten werden im Forest-Plot (Abbildung 30) veranschaulicht.

Tabelle 32: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--------------|------------|------|-----------|-----|--------------|--------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 3,1 | [0,50; 19,0] | 0,076 | 0,911 |
| < 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 1,9 | [0,76; 5,0] | 0,044 | 0,527 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 31. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumorstadium u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT \pm Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dazugehörigem p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied. NA: nicht angegeben.

Zur Prüfung von Interaktionseffekten zwischen den Termen, wie z. B. dem pCRM und der Therapieform (primäre OP vs. präopCRT) und der Tumorstadium, wurden erneut paarweise Kontrasttests aus dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt (Tabelle 32). Unter Berücksichtigung eines karzinomfreien CRM von ≤ 1 mm ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte im Gegensatz zu den Analysen mit einem Sicherheitsabstand von < 1 mm. Offensichtlich lag der prognostisch relevante *cut-off*-Wert in der untersuchten Patientenpopulation genau bei einem karzinomzellfreien Sicherheitsabstand von 1 mm.

3.6.6 CSS – pCRM (< 1 mm), Therapie und Tumorlage

Nachfolgend wurde der Einfluss eines pCRM-Status (< 1 mm) auf das CSS unter Berücksichtigung des Todes aufgrund anderer Ursachen (*competing risk*) geprüft.

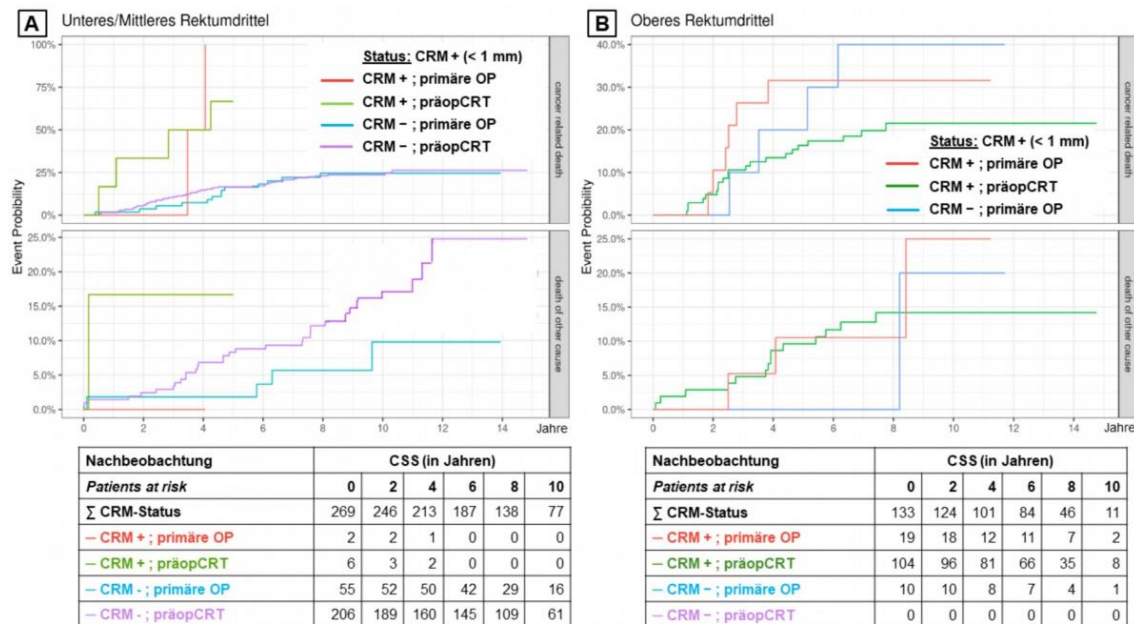


Abbildung 31: CSS – pCRM-Status, Therapie und Tumorlage

31 A: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: Tod als *competing risk*) nach dem Aalen-Johansen-Schätzer für 269 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 31 B: Ereigniswahrscheinlichkeit für 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM+: der karzinomfreie zirkumferentielle Resektionsrand hatte < 1 mm betragen; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie ± Oxaliplatin; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Es zeigte sich für Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektumdrittel und negativem CRM (> 1 mm) unabhängig von der Therapie eine ähnliche CSS-Wahrscheinlichkeit (Abbildung 31 A). Unter Berücksichtigung des Todes anderer Ursache (*competing risk*) ergab sich für die Patienten nach präopCRT ein früheres, höheres Ereignisrisiko vs. Patienten nach primärer OP. Jene Patienten, bei denen zusätzlich noch ein positiver CRM-Status nachgewiesen werden konnte, hatten ein deutlich höheres Sterberisiko (Abbildung 31 A).

Für die Patienten mit einem LARC im oberen Rektum zeigte sich bei positivem CRM-Status (< 1 mm) zwischen der präopCRT vs. der primären OP kein relevanter Unterschied hinsichtlich des *competing risk*. Die Patienten nach primärer OP wiesen unabhängig vom CRM-Status ein höheres Ereignisrisiko auf als die Patienten nach präopCRT und einem negativen CRM (Abbildung 31 B).

Tabelle 33: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-------------------------------------|------|---------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,1 | [0,47; 2,48] | 0,804 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,31 | [0,10; 1,00] | 0,004 | 0,051 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,69 | [0,35; 1,36] | 0,118 | 1,000 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,11 | [0,01; 0,99] | 0,004 | 0,048 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 0,86 | [0,06; 12,35] | 0,868 | 1,000 |
| TU-Lage: ≥ 12 cm vs. < 12 cm | 0,46 | [0,03; 6,31] | 0,395 | 1,000 |
| CRM negativ vs. präopCRT ± OX | 1,1 | [0,08; 16,73] | 0,890 | 1,000 |
| CRM negativ vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 4,5 | [0,32; 63,24] | 0,104 | 1,000 |
| präopCRT ± OX vs. TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,84 | [0,12; 6,02] | 0,804 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

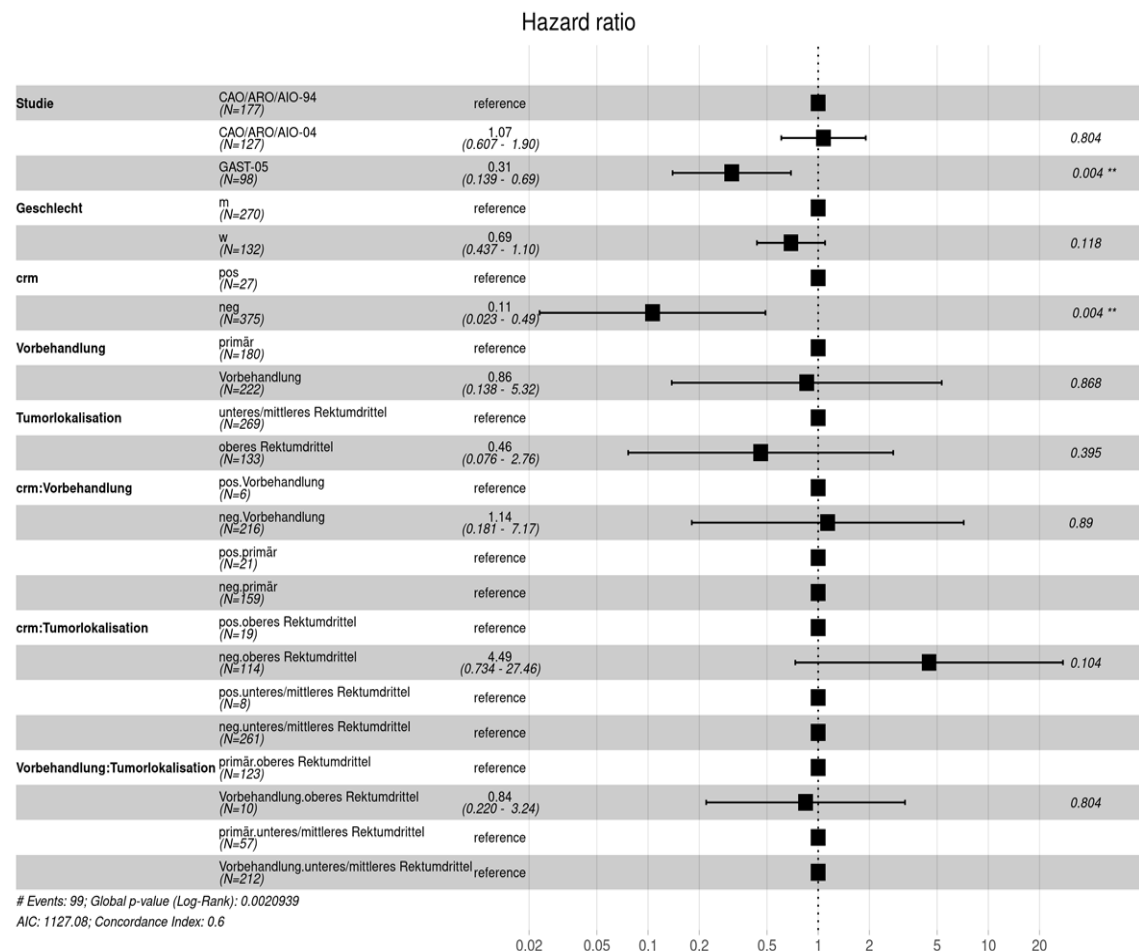


Abbildung 32: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Studienteilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Patientenkohorte A (n = 177) stellt die Referenz dar.

In Tabelle 33 wurden die Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das CSS aufgelistet. Weiterhin stellten die Patienten aus der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Kohorte A) die Referenzkohorte dar. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Es zeigten sich mit den Termen GAST-05-Studie (HR: 0,31; [99,58 %-CI: 0,10; 1,00], $p = 0,004$, adjustierter $p = 0,051$) und einem negativen CRM (HR: 0,11; [99,58 %-CI: 0,01; 0,99], $p = 0,004$, adjustierter $p = 0,048$) relevante Einflussfaktoren auf das CSS. Der negative CRM bestätigte sich auch nach Bonferroni-Korrektur als signifikant. Die Modellkoeffizienten wurden per Forest-Plot visualisiert (Abbildung 32).

Neben den bereits genannten Einflussgrößen, d. h. der GAST-05-Studienzugehörigkeit und dem CRM (< 1 mm), schien die Assoziation zwischen einem negativen CRM und der Tumorage im oberen Rektum für das CSS bedeutsam zu sein (HR: 4,49; [95 %-CI: 0,73; 27,46], $p = 0,104$).

Tabelle 34: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|-------------|------|-----------|-----|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 9,4 | [1,01; 87,7] | 0,004 | 0,048 |
| < 12 cm | präoperativ | CRM | pos / neg | 8,3 | [1,76; 38,8] | < 0,001 | 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 2,1 | [0,52; 8,4] | 0,127 | 1,000 |
| ≥ 12 cm | präoperativ | CRM | pos / neg | 1,8 | [0,09; 38,5] | 0,565 | 1,000 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 33. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (hier CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dazugehörigem p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

In den Kontrasttests zum CSS zeigte sich bei Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektum deutlich der Effekt der präopCRT bei einem (residuell) positiven CRM (HR: 8,3; [99,58 %-CI: 1,76; 38,8], $p < 0,001$, adjustierter $p = 0,001$) (Tabelle 34). Die Studienteilnehmer mit cUICC-II/-III-Karzinomen (< 12 cm ab ACL) hatten nach primärer OP und bei CRM-Positivität (Sicherheitsabstand < 1 mm) ein signifikant schlechteres CSS bzw. eine HR von 9,4 mit einem deutlich erhöhten Ereignisrisiko für den krebisbedingten Tod (HR: 9,4; [99,58 %-CI: 1,01; 87,7], $p = 0,004$, adjustiert $p = 0,048$).

Für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum war das CSS-Ereignisrisiko nach primärer OP und bei positivem CRM zwar erhöht (HR: 2,1; [99,58 %-CI:

0,52; 8,4], $p = 0,127$, adjustiert $p = 1,000$), es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zur Referenzkohorte. Noch geringer war die HR bei Patienten nach präopCRT und einem positiven CRM (HR: 1,8; [99,58 %-CI: 0,09; 38,5], $p = 0,565$, adjustiert $p = 1,000$), d. h. es bestand für diese Studienteilnehmer ein geringeres Ereignisrisiko im CSS.

3.6.6.1 CSS – pCRM (≤ 1 mm), Therapie und Tumortalage

Die Abbildung 33 zeigt den Einfluss des CRM von ≤ 1 mm auf das OS.

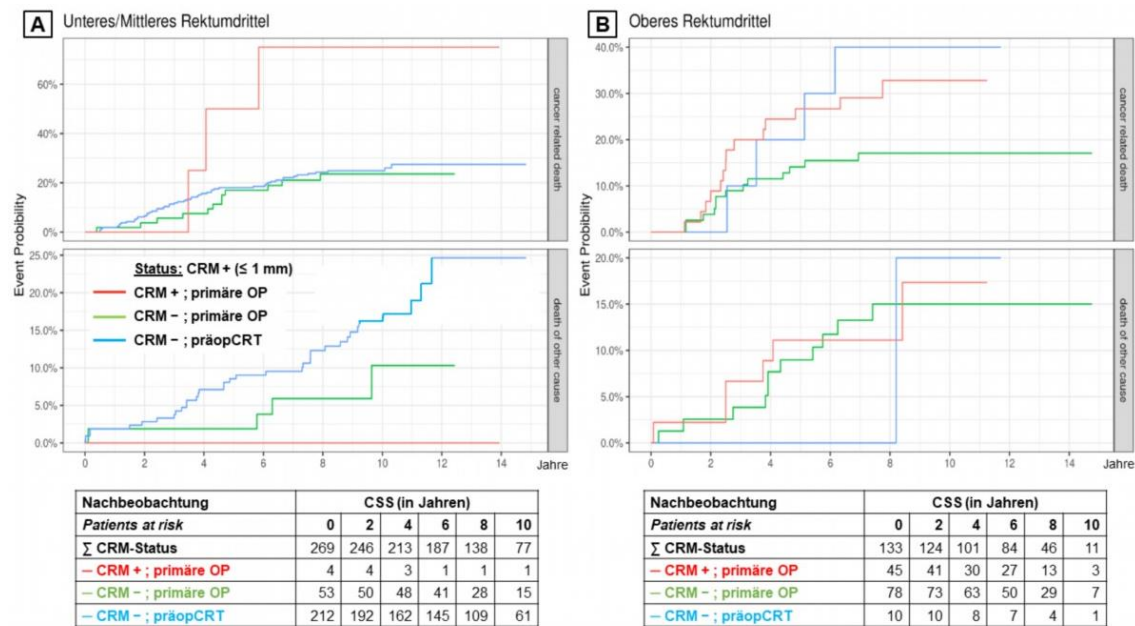


Abbildung 33: CSS – pCRM-Status, Therapie und Tumortalage

33 A: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: Tod als *competing risk*) nach dem Aalen-Johansen-Schätzer für 269 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 33 B: Ereigniswahrscheinlichkeit für 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; CRM+: der karzinomfreie zirkumferentielle Resektionsrand hatte ≤ 1 mm betragen; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie \pm Oxaliplatin; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Es wurden sowohl der Tod durch das Rektumkarzinom als auch der Tod aufgrund einer anderen Ursache in die Analysen einbezogen (Abbildung 33). Es zeigte sich für Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektumdrittel und mit negativem CRM (> 1 mm) eine ähnliche CSS-Wahrscheinlichkeit (Abbildung 33 A). Unter Berücksichtigung des Todes anderer Ursache (*competing risk*) ergab sich für die Patienten nach präopCRT ein früheres, höheres Ereignisrisiko vs. Patienten nach primärer OP. Für die Patienten mit einem LARC im oberen Rektum zeigte sich bei positivem CRM-Status (≤ 1 mm) ein hohes Risiko für den krebsbedingten Tod, unter Berücksichtigung des *competing risk*.

Tabelle 35: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|-----------------------------------|------|---------------|-------------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,2 | [0,53; 2,71] | 0,519 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,2 | [0,06; 0,73] | < 0,001 | 0,005 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,72 | [0,37; 1,38] | 0,146 | 1,000 |
| CRM negativ (> 1 mm TU-frei) | 0,23 | [0,04; 1,48] | 0,024 | 0,292 |
| präopCRT vs. präopCRT + OX | 1,0 | [0,36; 2,93] | 0,955 | 1,000 |
| TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,6 | [0,20; 13,58] | 0,506 | 1,000 |
| CRM negativ : präopCRT ± OX | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| CRM negativ : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,1 | [0,12; 10,71] | 0,868 | 1,000 |
| präopCRT ± OX : TU-Lage (≥ 12 cm) | 0,93 | [0,13; 6,86] | 0,918 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

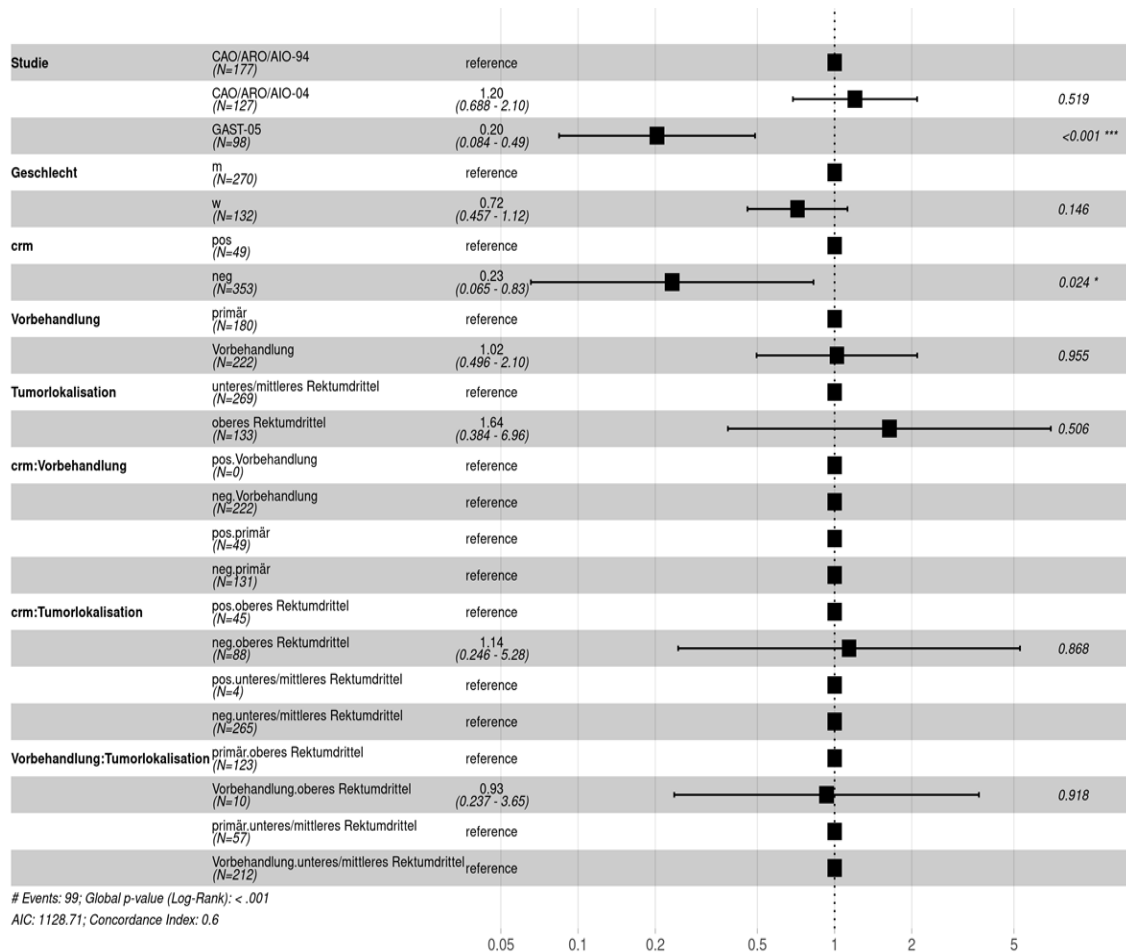


Abbildung 34: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Studienteilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Patientenkohorte A (n = 177) stellt die Referenz dar.

Die Patienten nach primärer OP wiesen unabhängig vom CRM-Status ein höheres Ereignisrisiko für den Tod anderer Ursache auf als die Patienten nach präop-CRT und einem negativen CRM (Abbildung 33 B).

In Tabelle 35 wurden die Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das CSS aufgelistet. Weiterhin stellten die Patienten aus der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Kohorte A) die Referenzkohorte dar. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Es zeigten sich mit den Termen GAST-05-Studie (HR: 0,2; [99,58 %-CI: 0,06; 0,73], $p < 0,001$, adjustierter $p = 0,005$) und negativer CRM (HR: 0,23; [99,58 %-CI: 0,04; 1,48], $p = 0,024$, adjustierter $p = 0,292$) relevante Einflussfaktoren auf das CSS. Der negative CRM (> 1 mm) bestätigte sich allerdings nach Bonferroni-Korrektur nicht als signifikant. Die Modellkoeffizienten wurden per Forest-Plot visualisiert (Abbildung 34).

Tabelle 36: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--------------|-------------|------|-----------|-----|--------------|--------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 4,3 | [0,67; 27,0] | 0,024 | 0,292 |
| < 12 cm | präoperativ | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |
| ≥ 12 cm | primäre OP | CRM | pos / neg | 3,8 | [1,07; 13,0] | 0,003 | 0,031 |
| ≥ 12 cm | präoperativ | CRM | pos / neg | NA | [NA; NA] | NA | NA |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 33. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT \pm Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (hier CRM-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und dazugehörigem p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied. NA: nicht angegeben.

In den Kontrasttests zum CSS zeigte sich bei Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektum nach primärer Resektion und einem positiven CRM (≤ 1 mm) ebenfalls kein signifikant verbleibender Effekt (HR: 4,3; [99,58 %-CI: 0,67; 27,0], $p = 0,024$, adjustierter $p = 0,292$ (Tabelle 36)). Die Studienteilnehmer mit cUICC-II/-III-Karzinomen (≥ 12 cm ab ACL) hatten nach primärer OP und bei CRM-Positivität (Sicherheitsabstand < 1 mm) ein signifikant schlechteres CSS mit einem erhöhten Ereignisrisiko für den krebisbedingten Tod (HR: 3,8; [99,58 %-CI: 1,07; 13,0], $p = 0,003$, adjustierter $p = 0,031$).

3.6.7 DFS – N-Status, Therapie und Tumورlage

Der prognostische Stellenwert des N-Status wird in Abbildung 35 verdeutlicht.

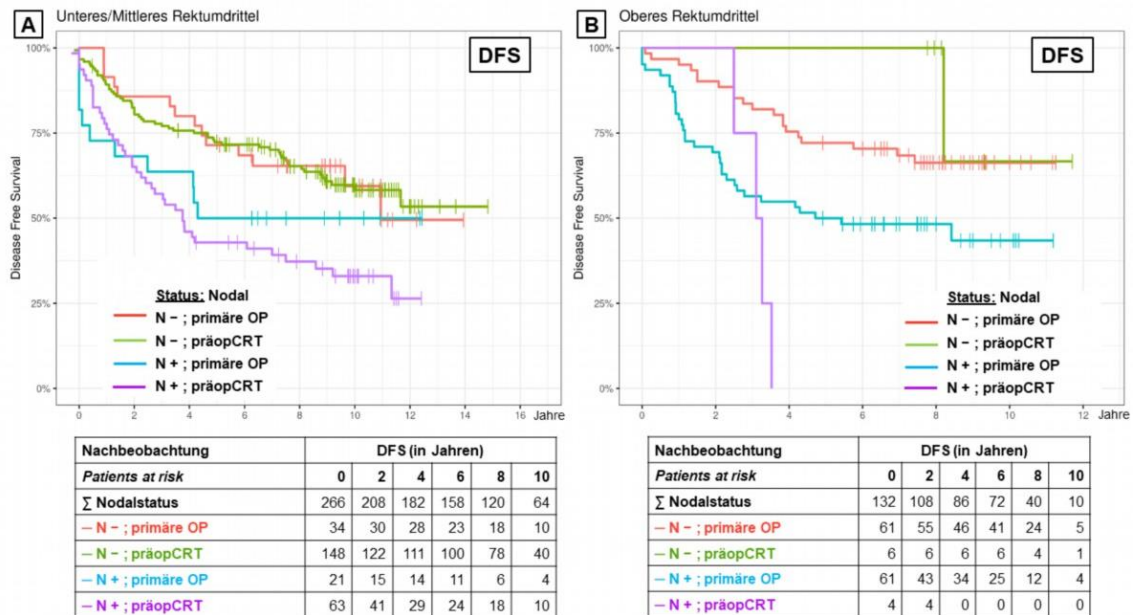


Abbildung 35: DFS – pN-Status, Therapie und Tumورlage

35 A: K-M-Überlebenskurven der 266 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 35 B: K-M-Kurven der 132 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; N - : kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen (LKM); N + : Nachweis von LKM; präopCRT: präoperative, 5-FU-basierte Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Vorbehandelte Patienten mit einem LARC (< 12 cm ab ACL) und residuellen LKM wiesen die ungünstigste DFS-Rate auf. Bei ihnen wurde ein DFS von 4 Jahren von < 50 % der Studienteilnehmer erreicht (Abbildung 35 A; n = 63). Auch primär operierte Patienten mit LKM eines LARC (< 12 cm ab ACL) hatten ein ungünstiges DFS. Demgegenüber zeigten Patienten nach präopCRT, bei denen ein ypN0-Status diagnostiziert werden konnte, ein annähernd gleiches DFS wie Patienten mit einem pN0-Status nach primärer Resektion. Nach 8 Jahren der Beobachtung lag die Wahrscheinlichkeit für ein DFS in diesen beiden Gruppen bei > 63 % (Abbildung 35 A).

Die prognoselimitierenden Auswirkungen von LKM zeigten sich nicht nur im Verlauf der K-M-Kurven von Patienten mit schließmuskelnahe LARC (< 12 cm), sondern auch bei Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm) (Abbildung 35 B). Bei Patienten mit einem positiven N-Status nach präopCRT (Kohorte A, Tabelle 14)

war das DFS noch geringer als bei Patienten ohne Vorbehandlung. Allein Patienten mit einem negativen N-Status hatten die besten Chancen auf ein anhaltendes DFS > 65% (Abbildung 35 B).

In der nachfolgenden Tabelle 37 sind die Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das DFS angegeben. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht.

Tabelle 37: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für DFS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---|------|-------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,6 | [0,85; 2,9] | 0,037 | 0,449 |
| Studie GAST-05 | 0,98 | [0,39; 2,5] | 0,959 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,61 | [0,38; 1,0] | 0,004 | 0,048 |
| N-Status: N positiv (+) | 1,4 | [0,47; 4,1] | 0,392 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,63 | [0,26; 1,6] | 0,150 | 1,000 |
| TU-Lage: < 12 cm vs. ≥ 12 cm | 0,74 | [0,21; 2,6] | 0,491 | 1,000 |
| N-Status N(+) : präopCRT vs. primäre OP | 1,8 | [0,54; 5,7] | 0,173 | 1,000 |
| N-Status N(+) : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,7 | [0,47; 5,9] | 0,252 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,3 | [0,23; 7,2] | 0,668 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die Hazard Ratio (HR), das 99,58 %- CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

Es ergaben sich aus der primären HR-Analyse die Terme CAO/ARO/AIO-04-Studie (HR: 1,6; [99,58 %-CI: 0,85; 2,9], $p = 0,037$, adjustierter $p = 0,449$) und weibliches Geschlecht (HR: 0,61; [99,58 %-CI: 0,38; 1,0], $p = 0,004$, adjustierter $p = 0,048$) als vermeintlich relevante Einflussfaktoren auf das DFS. Anhand der Variablen positiver N-Status mit präopCRT vs. primärer OP (HR: 1,8; [99,58 %-CI: 0,54; 5,7], $p = 0,173$, adjustierter $p = 1,000$) sowie positiver N-Status und Tumorage im oberen Rektum (HR: 1,3; [99,58 %-CI: 0,23; 7,2], $p = 0,668$, adjustierter $p = 1,000$) ließ sich kein signifikanter Einfluss feststellen. Die Modellkoeffizienten aus Tabelle 37 wurden per Forest-Plot visualisiert (Abbildung 36). Neben den bereits genannten Einflussgrößen, d. h. dem Therapieregime (aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie) und dem Geschlecht (weiblich), wurde im Forest-Plot die Bedeutung der LKM auf das DFS deutlich (Abbildung 36). Ein positiver N-Status (HR: 1,75; [95 %-CI: 0,78; 3,93], $p = 0,173$) bei Patienten mit einem LARC im oberen Rektum ($n = 67$) schien mit einem eingeschränkten DFS zusammenzuhängen.

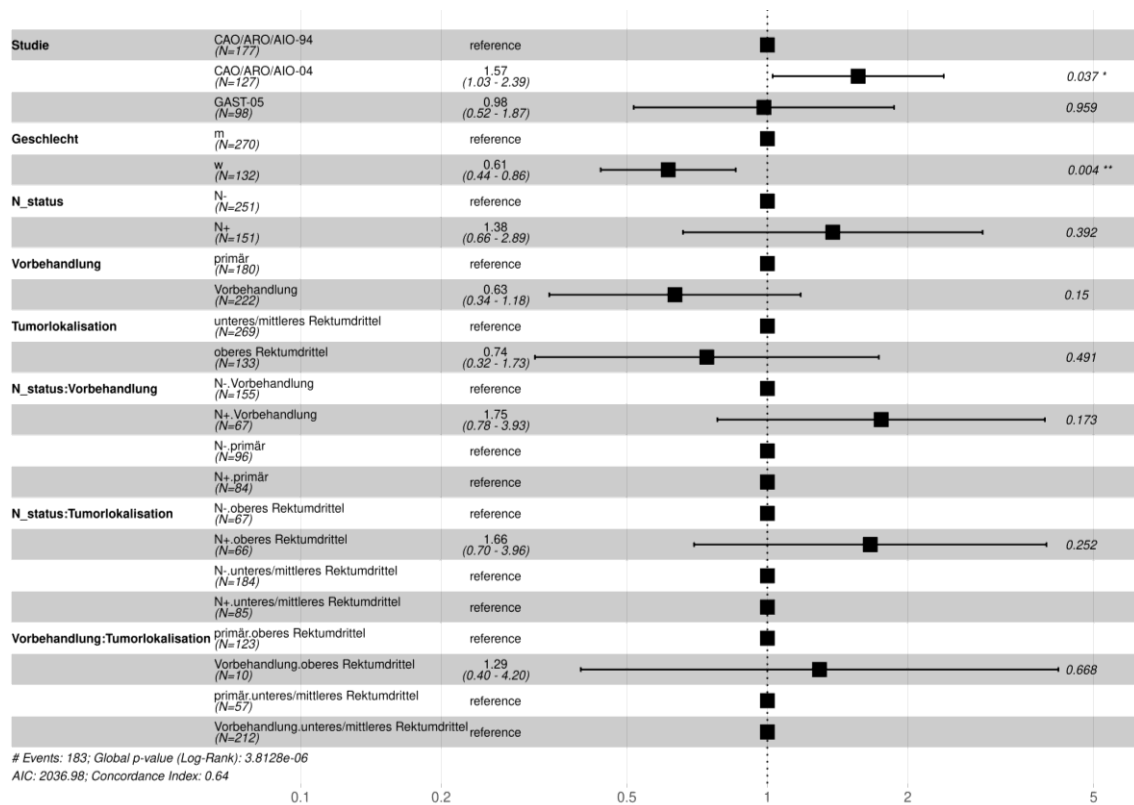


Abbildung 36: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die Gesamtpopulation mit 402 Teilnehmern aus den Kohorten A bis C; die Patientenkohorte A (n = 177) stellt die Referenz dar.

Die Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests innerhalb des DFS-Modells sind in Tabelle 38 angegeben. Ein negativer N-Status hatte abhängig von der Tumorage und der präopCRT einen relevanten Einfluss auf das DFS der Patienten gehabt. Dies galt insbesondere für Karzinome im mittleren und unteren Rektumdrittel nach einer präopCRT (HR: 0,41; [99,58 %-CI: 0,23; 0,73], p < 0,001, adjustierter p < 0,001). Im oberen Rektum wiesen Studienteilnehmer mit einem pN0-Status nach primärer OP ein signifikant besseres DFS auf vs. Patienten mit einem positiven N-Status (HR: 0,44; [99,58 %-CI: 0,19; 0,98], p = 0,003, adjustierter p = 0,041). Noch deutlicher zeigte sich die gute Prognose des (y)pN0-Status bei jenen Patienten mit einem LARC im oberen Rektum, die mit einer präop-CRT behandelt worden waren (HR: 0,25; [99,58 %-CI: 0,07; 0,95], p = 0,003, adjustierter p = 0,035).

Tabelle 38: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum DFS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|------------|----------|----------|------|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,72 | [0,25; 2,13] | 0,392 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,41 | [0,23; 0,73] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,44 | [0,19; 0,98] | 0,003 | 0,041 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,25 | [0,07; 0,95] | 0,003 | 0,035 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 37. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumorstadium u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (N-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

3.6.8 OS – N-Status, Therapie und Tumorstadium

Die K-M-Kurven zum OS werden in den Abbildungen 37 A und B in Abhängigkeit vom N-Status, der Tumorstadium und der erfolgten Therapie dargestellt.

Analog zu den K-M-Überlebenszeitkurven zum DFS ergab sich auch aus den KM-Verläufen zum OS, dass Patienten mit postoperativ bestätigten LKM ein eingeschränktes OS hatten (Abbildung 37 A und B). Patienten mit Karzinomen der unteren Rektumdrittel zeigten bei einem ypN0-Status (nach präopCRT) eine deutlich höhere OS-Wahrscheinlichkeit analog zum OS von primär operierten Patienten ohne LKM. Patienten mit initial nachgewiesenen LKM schienen durch ein MMT-induziertes *Downstaging* im OS profitiert zu haben. Auch im oberen Rektumdrittel war die Prognose für Patienten mit positivem N-Status, unabhängig der Therapie, deutlich schlechter (Abbildung 37 B).

In Tabelle 39 werden die Koeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das OS aufgelistet. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen innerhalb der Terme besteht. Es konnte unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur kein signifikanter Einfluss der untersuchten unabhängigen Variablen auf das OS nachgewiesen werden.

Im Forest-Plot wurden die Modellkoeffizienten für das OS mit den jeweiligen 95 %-CI und unangepassten p-Werten bezogen auf den Status N(+) nach präopCRT vs. Status N(-) (HR: 2,25; [99,58 %-CI: 0,91; 5,6], $p = 0,078$) und der HR des Status N(+) im oberen Rektum vs. N(-) -Status (HR: 2,29; [99,58 %-CI: 0,87; 6,0], $p = 0,095$) visualisiert (Abbildung 38). Es wurde sowohl der negative Einfluss der LKM (im oberen Rektum), wie auch der begrenzte, positive Einfluss der präopCRT in diesen Fällen deutlich.

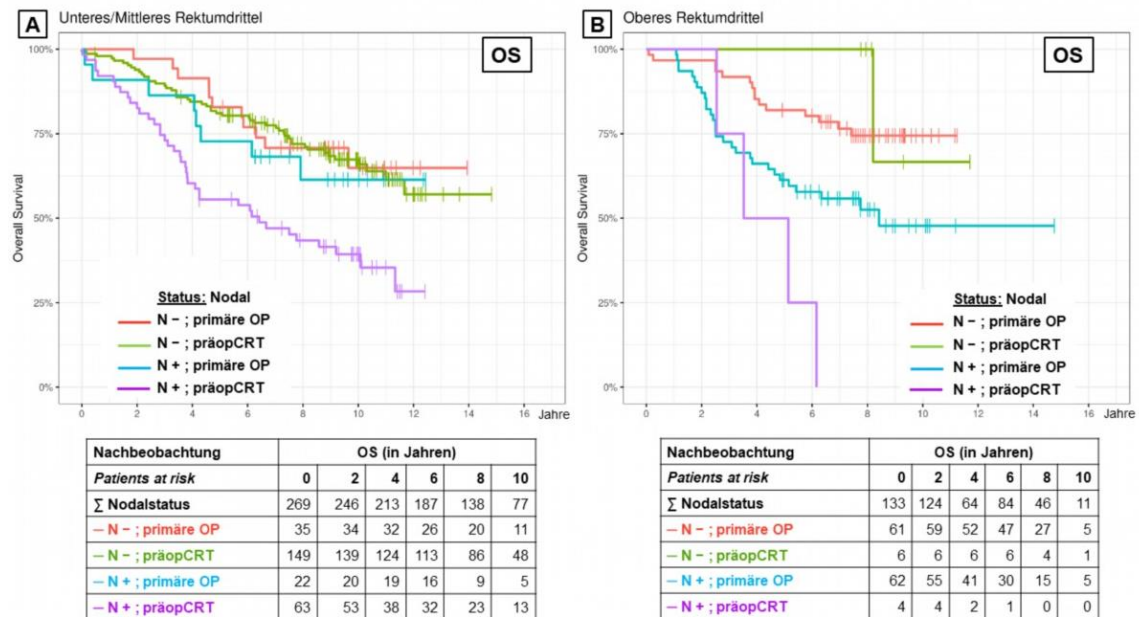


Abbildung 37: OS – pN-Status, Therapie und Tumorlage

37 A: K-M-Überlebenskurven der 269 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 37 B: K-M-Überlebenskurven der 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; N -: kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen (LKM); N +: Nachweis von LKM; präopCRT: eine präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin) war durchgeführt worden; X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Tabelle 39: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für OS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--|------|-------------|--------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,4 | [0,72; 2,7] | 0,147 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 1 | [0,36; 2,8] | 0,984 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,75 | [0,44; 1,2] | 0,104 | 1,000 |
| N-Status N(+) | 1,1 | [0,34; 3,9] | 0,756 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,78 | [0,29; 2,1] | 0,478 | 1,000 |
| TU-Lage: < 12 cm vs. ≥ 12 cm | 0,76 | [0,19; 3,0] | 0,578 | 1,000 |
| N-Status N(+): präop. CRT vs. primäre OP | 2,3 | [0,60; 8,4] | 0,078 | 1,000 |
| N-Status N(+): TU-Lage (≥ 12 cm) | 2,3 | [0,55; 9,5] | 0,095 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP: TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,2 | [0,20; 7,5] | 0,749 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert (Nullhypothese: kein Zusammenhang).

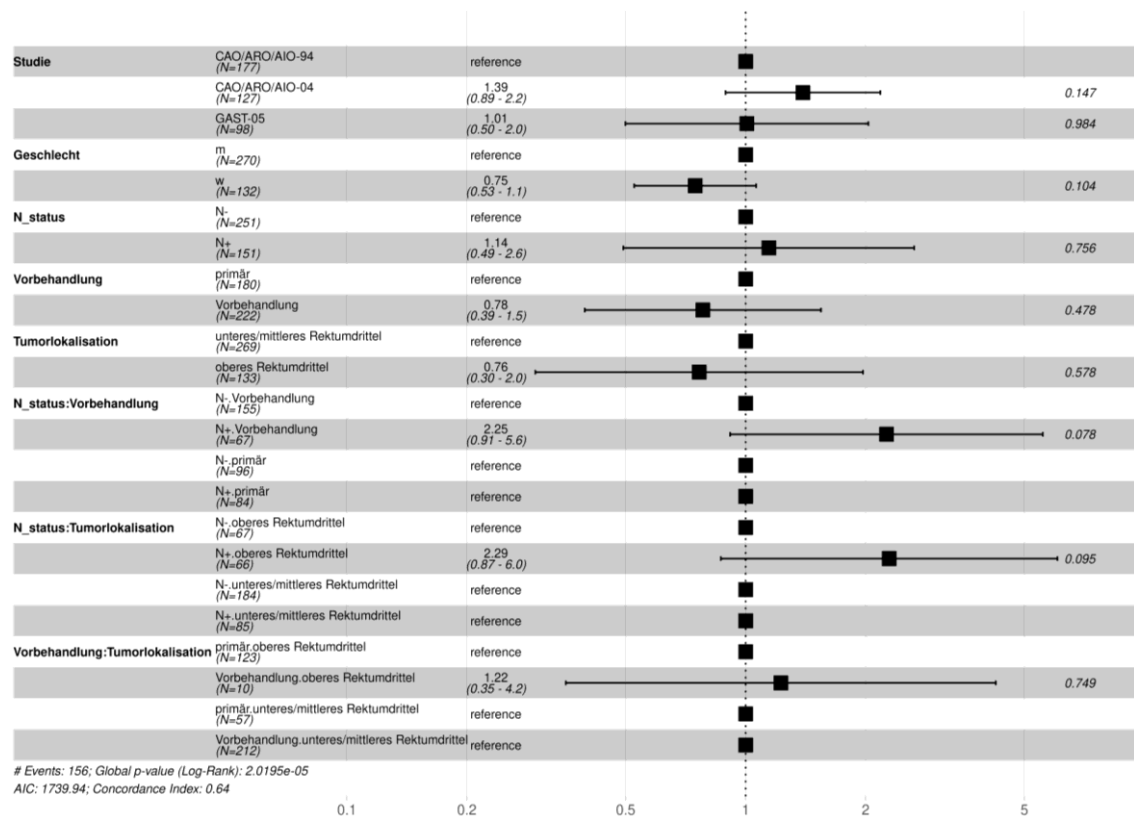


Abbildung 38: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte); die Darstellung bezieht sich auf alle 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Bei der Betrachtung der Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests (Tabelle 40) zeigte sich für das OS unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten ein Einfluss der präopCRT zugunsten eines (y)pN0 Status bei Patienten mit Karzinomen im unteren und mittleren Rektumdrittel (HR: 0,39; [99,58 %-CI: 0,21; 0,71], $p < 0,001$, adjustierter $p < 0,001$). Ebenfalls hochsignifikant war der Effekt der präopCRT auf das OS der Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,17; [99,58 %-CI: 0,07; 0,74], $p = 0,001$, adjustierter $p = 0,007$).

Tabelle 40: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum OS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|---------|------------|----------|----------|------|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,88 | [0,26; 2,98] | 0,756 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,39 | [0,21; 0,71] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,38 | [0,51; 0,95] | 0,002 | 0,029 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,17 | [0,07; 0,74] | 0,001 | 0,007 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 39. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präopCRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (N-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

Dieser Effekt schien additiv gewesen zu sein, da für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und N(-) -Status grundsätzlich Vorteile im OS bestanden hatten (Kohorte C, primäre OP; HR: 0,38; [99,58 %-CI: 0,51; 0,95], $p = 0,002$, adjustierter $p = 0,029$) vs. Patienten mit LKM.

Um den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben der Patienten besser abschätzen zu können, wurde nachfolgend das CSS unter Einschluss des Todes aus anderer Ursache (*competing risk*) berechnet und veranschaulicht.

3.6.9 CSS – N-Status, Therapie und Tumorlage

Die Wahrscheinlichkeit von Ereignissen für das CSS werden nachfolgend in Abhängigkeit des N-Status, der Tumorlage und der (präoperativen) Behandlung demonstriert. In den Abbildungen 39 A und B zeigte sich, dass bei nodalpositiven LARC-Patienten unabhängig von der Tumorlage sowohl nach primärer OP als auch nach präopCRT ein deutlich erhöhtes Risiko für ein frühzeitig auftretendes Ereignis (Tod durch die Rektumkarzinomerkkrankung) vorlag.

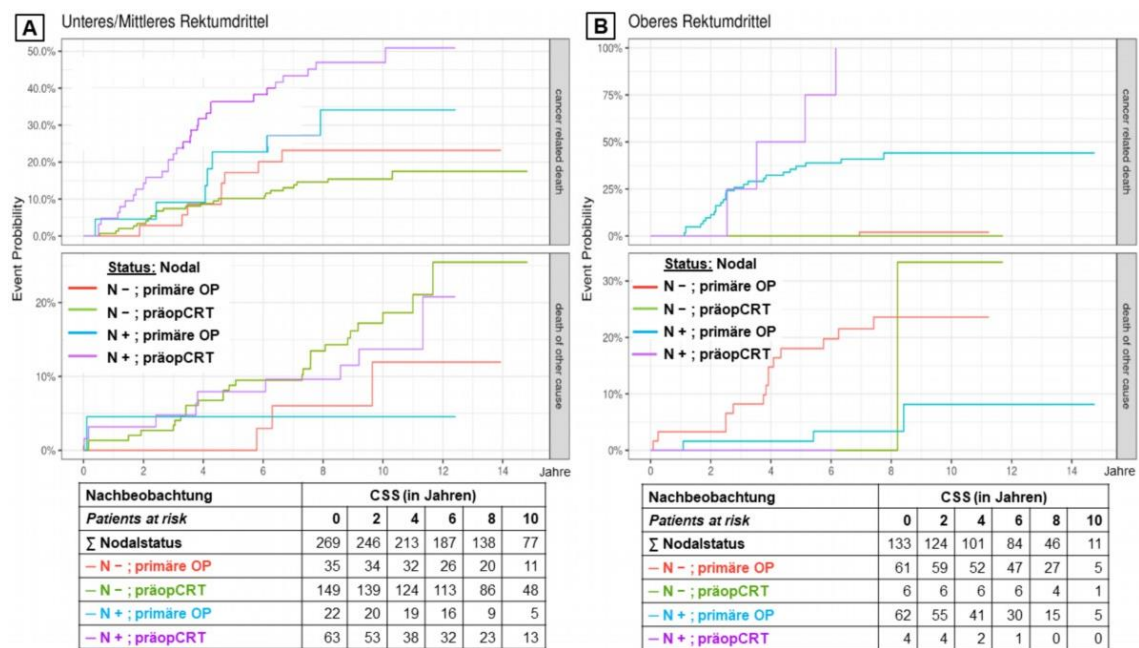


Abbildung 39: CSS – pN-Status, Therapie und Tumorlage

39 A: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: Tod als *competing risk*) nach dem Aalen-Johansen-Schätzer für 269 Patienten mit cUICC-II-/III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 39 B: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: Tod als *competing risk*) für 133 Patienten mit cUICC-II/III-Karzinomen im oberen Rektum; N -: keine Lymphknotenmetastasen (LKM); N +: Nachweis von LKM; präopCRT: präoperative Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Für Patienten mit einem LARC im mittleren und unteren, sphinkternahen Rektumbereich bestand unabhängig vom N-Status nach präopCRT kein relevanter Unterschied für das Risiko eines Todes aufgrund anderer Ursache (Abbildung 39 A). D. h., die zum Tode führenden, nicht Rektumkarzinom-spezifischen Ursachen waren für nodalpositive und nodalnegative Patienten nach der präopCRT annähernd gleich und lagen nach 6 Jahren bei < 10 %. Das Risiko für Patienten mit primärer OP lag bei deutlich geringerer Fall- und Ereigniszahl darunter.

Während primär operierte Patienten mit negativem N-Status und LARC im oberen Rektum ein sehr geringes Risiko für den krebsbedingten Tod zeigten, so hatte diese Patientengruppe das höchste Risiko für einen Tod aus anderer Ursache (39 B).

In der Tabelle 41 wurden die Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das CSS (mit dem Ereignis Tod aus anderer Ursache als *competing risk*) aufgeführt. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Von den primär relevant erscheinenden Termen, wie z. B. der Tumorage (< 12 cm vs. > 12 cm; HR: 0,1; [99,58 %-CI: 0,00; 2,2], $p = 0,034$, adjustierter $p = 0,413$), dem positiven N-Status (in Abhängigkeit von der präopCRT oder primären OP; HR: 2,9; [99,58 %-CI: 0,61; 13,4], $p = 0,052$, adjustierter $p = 0,625$) und dem positiven N-Status im oberen Rektum, blieb der letzte Term (HR: 23; [99,58 %-CI: 0,93; 549,6], $p = 0,005$, adjustierter $p = 0,062$) richtungsweisend. D. h., das CSS war für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und unter dem Nachweis von LKM im Trend deutlich schlechter vs. Patienten ohne LKM.

Tabelle 41: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adjustiert |
|--|------|---------------|--------------|-------------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,1 | [0,51; 2,5] | 0,665 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,62 | [0,21; 1,8] | 0,193 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,7 | [0,36; 1,3] | 0,116 | 1,000 |
| N-Status N(+) | 1,4 | [0,36; 5,8] | 0,450 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,61 | [0,17; 2,1] | 0,262 | 1,000 |
| TU-Lage: < 12 cm vs. ≥ 12 cm | 0,1 | [0,00; 2,2] | 0,034 | 0,413 |
| N-Status N(+): präopCRT vs. primäre OP | 2,9 | [0,61; 13,4] | 0,052 | 0,625 |
| N-Status N(+): TU-Lage (≥ 12 cm) | 23 | [0,93; 549,6] | 0,005 | 0,062 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

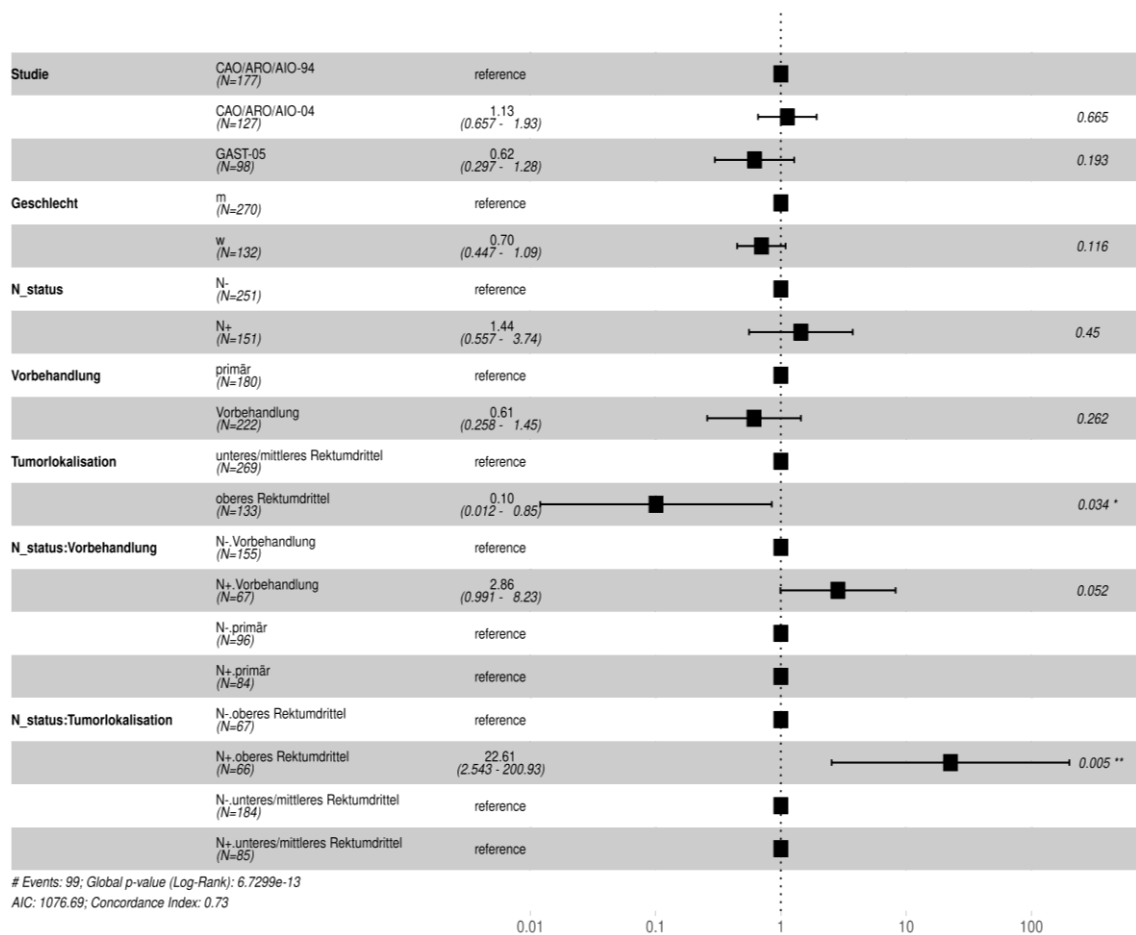


Abbildung 40: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das CSS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Im Forest-Plot (Abbildung 40) wurden die Modellkoeffizienten mit dem jeweiligen 95 %-CI und den unangepassten p-Werten aus der Tabelle 41 für das CSS veranschaulicht. Die Terme, N(+) -Status nach präopCRT vs. N(-) (HR: 2,86; [95 %-CI: 0,99; 8,2], p = 0,052) und N(+) -Status im oberen Rektum vs. N(-) (HR: 22,61; [95 %-CI: 2,54; 200,0], p = 0,005) machten anhand ihrer HR den CSS-limitierenden Einfluss der LKM deutlich.

Die Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests zum CSS wurden in Tabelle 42 angegeben. Sie zeigten abhängig von der Tumorage, den gruppierten N-Status und der Therapie mitsamt Interaktionseffekten einen hochsignifikanten Einfluss der präopCRT bei Patienten mit einem LARC im mittleren/unteren Rektum und einem ypN0-Status (HR: 0,24; [99,58 %-CI: 0,11; 0,53], p < 0,001, adjustierter p < 0,001).

Tabelle 42: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests zum CSS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj |
|---------|------------|----------|----------|-------|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,69 | [0,17; 2,78] | 0,450 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,24 | [0,11; 0,53] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | N-Status | N- / N+ | 0,031 | [0,00; 0,57] | 0,001 | 0,008 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | N-Status | N- / N+ | 0,011 | [0,00; 0,28] | < 0,001 | 0,001 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 41. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumurlage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin), an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms (N-Status) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

Ebenfalls hochsignifikant war der positive Effekt der präopCRT bei Karzinomen im oberen Rektum (HR: 0,011; [99,58 %-CI: 0,00;0,28], $p = 0,001$, adjustierter $p < 0,001$). In dieser Tumurlage hatten allerdings primär operierte Patienten mit Karzinomen ohne LKM ein signifikant besseres CSS (HR: 0,031; [99,58 %-CI: 0,00;0,28], $p = 0,001$, adjustierter $p = 0,008$) vs. Patienten mit dem Nachweis von LKM.

3.6.10 DFS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumurlage

In der untersuchten Studienpopulation war bei 35 (15,8 %) Patienten eine vom Pathologen bestätigte komplette Remission des Rektumkarzinoms (ypT0-Status) nach präopCRT eingetreten (Tabelle 14). In zwei Fällen wurden noch residuelle LKM im Resektat nachgewiesen, sodass nach einer Vorbehandlung bei 33 Patienten (8,2 %) ein (y)pUICC-0 und in 53 (13,2 %) Fällen ein ypUICC-I erreicht werden konnte vs. 25 Fällen (6,2 %) mit einem pUICC-I Status. Diese 25 primär operierten Patienten (Kohorte A und C) entsprachen der zu erwartenden *Overstaging*-Rate von 13,9 %. Inwiefern das postoperativ determinierte Tumorstadium im Zusammenhang mit der Tumurlage und der MMT-Einfluss auf das Überleben der Patienten gehabt hatte, wurde nachfolgend anhand von K-M-Überlebenszeitkurven dargestellt.

Patienten mit Karzinomen im unteren/mittleren Rektumdrittel und präopCRT ± OX hatten in den Stadien ≤ ypUICC-II ein annähernd gleich gutes DFS wie Patienten mit den Stadien ≤ pUICC-II nach primärer OP (Abbildung 41 A), einschließlich der Patienten, bei denen ein *Downstaging* stattgefunden hatte.

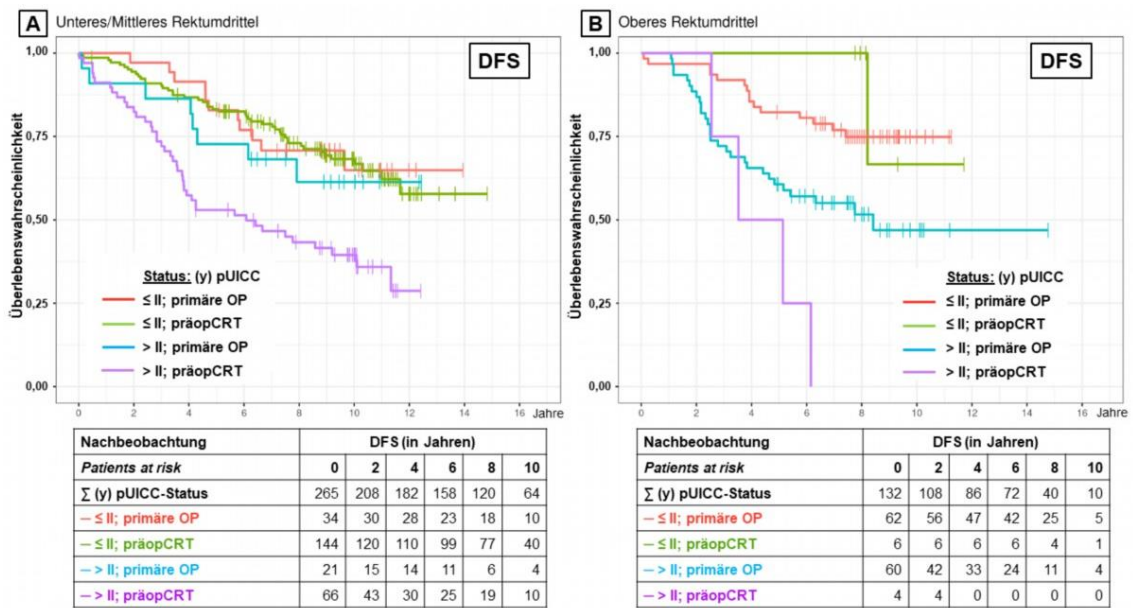


Abbildung 41: DFS – pUICC-Status, Therapie und Tumorlage

41 A: K-M-Darstellung zum DFS von 265 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 41 B: K-M-Kurven von 132 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: Karzinome mit den (y)pUICC-Stadien 0 bis II; > II: Karzinome mit den (y)pUICC-Stadien III; präopCRT: präoperative (y) Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin); X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Demgegenüber zeigten Patienten mit fortbestehenden ypUICC-Stadien > II ein deutlich schlechteres DFS gegenüber primär operierten Patienten gleicher Stadien (reverses *Will-Rogers*-Phänomen, Abschnitt 4.2.2). Das gleiche Bild ergab sich auch für Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum (Abbildung 41 B).

Tabelle 43: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das DFS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|--|------|--------------|--------------|--------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,5 | [0,82; 2,82] | 0,051 | 0,608 |
| Studie GAST-05 | 1 | [0,39; 2,58] | 0,981 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,6 | [0,37; 0,98] | 0,003 | 0,034 |
| ≤ (y)pUICC-II vs. > II | 1,4 | [0,48; 4,17] | 0,356 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,61 | [0,25; 1,52] | 0,124 | 1,000 |
| TU-Lage: < 12 cm vs. ≥ 12 cm | 0,72 | [0,21; 2,51] | 0,454 | 1,000 |
| (y)pUICC (≤ II vs. > II) : präopCRT vs. primäre OP | 1,9 | [0,59; 6,23] | 0,115 | 1,000 |
| (y)pUICC (≤ II vs. > II) : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,7 | [0,47; 6,05] | 0,235 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP : TU-Lage (≥ 12 cm) | 1,3 | [0,23; 7,17] | 0,681 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term modellierte Hazard Ratios (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

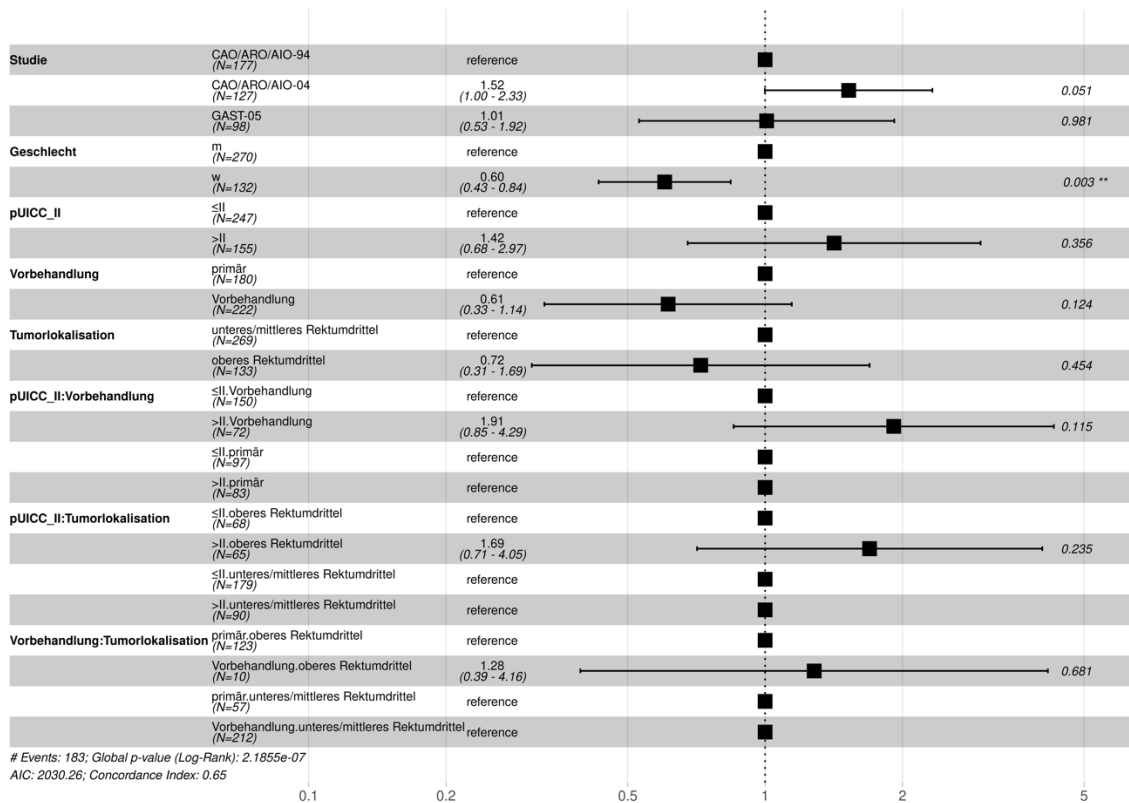


Abbildung 42: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das DFS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf 402 Patienten aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A ist die Referenz.

In Tabelle 43 sind die Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das DFS aufgelistet. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen innerhalb der Terme besteht. Die Terme CAO/ARO/AIO-04-Studie, d. h. eine präopCRT + OX (HR:1,5; [99,58 %-CI: 0,82; 2,82], p-Wert = 0,051) sowie das weibliche Geschlecht (HR:0,6; [99,58 %-CI: 0,37; 0,98], p = 0,003) galten vorerst als relevante Einflussfaktoren. Letztlich erwies sich nach Bonferroni-Korrektur nur das weibliche Geschlecht als signifikanter Parameter (adjustierter p = 0,034). Die Modellkoeffizienten (95 %-CI, unangepasste p-Werte) sind in der Abbildung 42 als Forest-Plot visualisiert worden. In der Betrachtung der Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests zeigte sich für das DFS abhängig von der Tumurlage, des gruppierten (y)pUICC-Status und der Therapie unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten ein signifikant positiver Effekt für die präopCRT zugunsten der Stadien ≤ II (mittleres/unteres Rektumdrittel: HR: 0,37; [99,58 %-CI: 0,21; 0,65], p < 0,001, adjustierter p < 0,001; oberes Rektum: HR: 0,22; [99,58 %-CI: 0,06; 0,83], p = 0,001, adjustierter p = 0,014). Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und den Stadien

≤ II hatten ein besseres DFS (HR: 0,42; [99,58 %-CI: 0,18; 0,94], p = 0,002, adjustierter p = 0,024) vs. Patienten mit den Stadien > II (Tabelle 44).

Tabelle 44: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das DFS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|---------|------------|-------------|-------------|------|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,71 | [0,24; 2,08] | 0,356 | 1,000 |
| < 12 cm | präopCRT | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,37 | [0,21; 0,65] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,42 | [0,18; 0,94] | 0,002 | 0,024 |
| ≥ 12 cm | präopCRT | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,22 | [0,06; 0,83] | 0,001 | 0,014 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 43. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumurlage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms ((y)pUICC-Stadium) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert, Nullhypothese: kein Unterschied.

3.6.11 OS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumurlage

Für das OS ergaben sich folgende Überlebenszeitkurven (Abbildung 43).

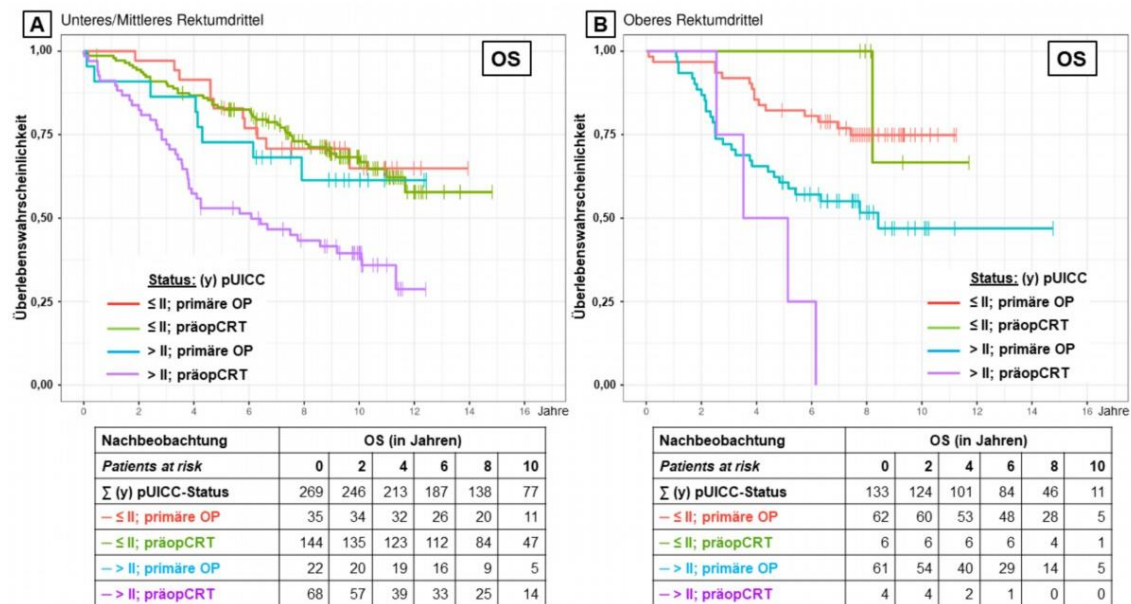


Abbildung 43: OS – pUICC-Status, Therapie und Tumurlage

43 A: K-M-Überlebenskurven der 269 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 43 B: K-M-Kurven der 133 Patienten mit cUICC-II/-III-Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: Karzinome mit den postoperativ ermittelten (y)pUICC-Stadien 0 bis II; ≥ II: Karzinome der (y)pUICC-Stadien III u. IV; präopCRT: eine präoperative (y) Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin) war durchgeführt worden. X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; patients at risk: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war.

Gegenüber den K-M-Überlebenskurven zum DFS zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen (y)pUICC-Stadien, der Höhenlage der Rektumkarzinome sowie der Therapie. Patienten mit den (y)pUICC-Stadien \leq II hatten unabhängig von der erfolgten Tumorage und Therapie ein besseres OS vs. Patienten mit den (y)pUICC-Stadien $>$ II.

Tabelle 45: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für das OS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|--|------|--------------|--------|-------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1,3 | [0,69; 2,50] | 0,219 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 1 | [0,37; 2,90] | 0,926 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,74 | [0,44; 1,20] | 0,092 | 1,000 |
| \leq (y)pUICC-II vs. $>$ II | 1,2 | [0,34; 4,00] | 0,724 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,78 | [0,29; 2,10] | 0,473 | 1,000 |
| TU-Lage: $<$ 12 cm vs. \geq 12 cm | 0,74 | [0,19; 3,00] | 0,535 | 1,000 |
| (y)pUICC (\leq II vs. $>$ II) : präopCRT vs. primäre OP | 2,3 | [0,62; 8,70] | 0,068 | 0,813 |
| (y)pUICC (\leq II vs. $>$ II) : TU-Lage (\geq 12 cm) | 2,4 | [0,57; 9,80] | 0,085 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP : TU-Lage (\geq 12 cm) | 1,2 | [0,20; 7,50] | 0,757 | 1,000 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörige (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

In Tabelle 45 werden die Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell für das OS aufgeführt. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen innerhalb der Terme besteht. In Abbildung 44 sind die Modellkoeffizienten mittels Forest-Plot zur vereinfachten Übersicht visualisiert worden.

Bei den Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests (Tabelle 46) zeigte sich für das OS abhängig von der Tumorage, dem gruppierten (y)pUICC-Status und der MMT, unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten, ein signifikant positiver Effekt der präopCRT zugunsten der (y)pUICC-Stadien \leq II. Dies galt zum einen für LARC mit einer Tumorage $<$ 12 cm ab ACL (HR: 0,37; [99,58 %-CI: 0,20; 0,68], $p < 0,001$, adjustierter $p < 0,001$), zum anderen auch für LARC mit der Tumorage \geq 12 cm (HR: 0,16; [99,58 %-CI: 0,04; 0,69], $p < 0,001$, adjustierter $p = 0,004$). Der Effekt war additiv für die Karzinome im oberen Rektum mit den (y)pUICC-Stadien \leq II; d. h. in der TU-Lage war das OS für \leq II-Stadien besser (HR: 0,37; [99,58 %-CI: 0,15 0,91], $p = 0,002$, adjustierter $p = 0,018$) vs. Patienten mit den Stadien $>$ II (Tabelle 46).

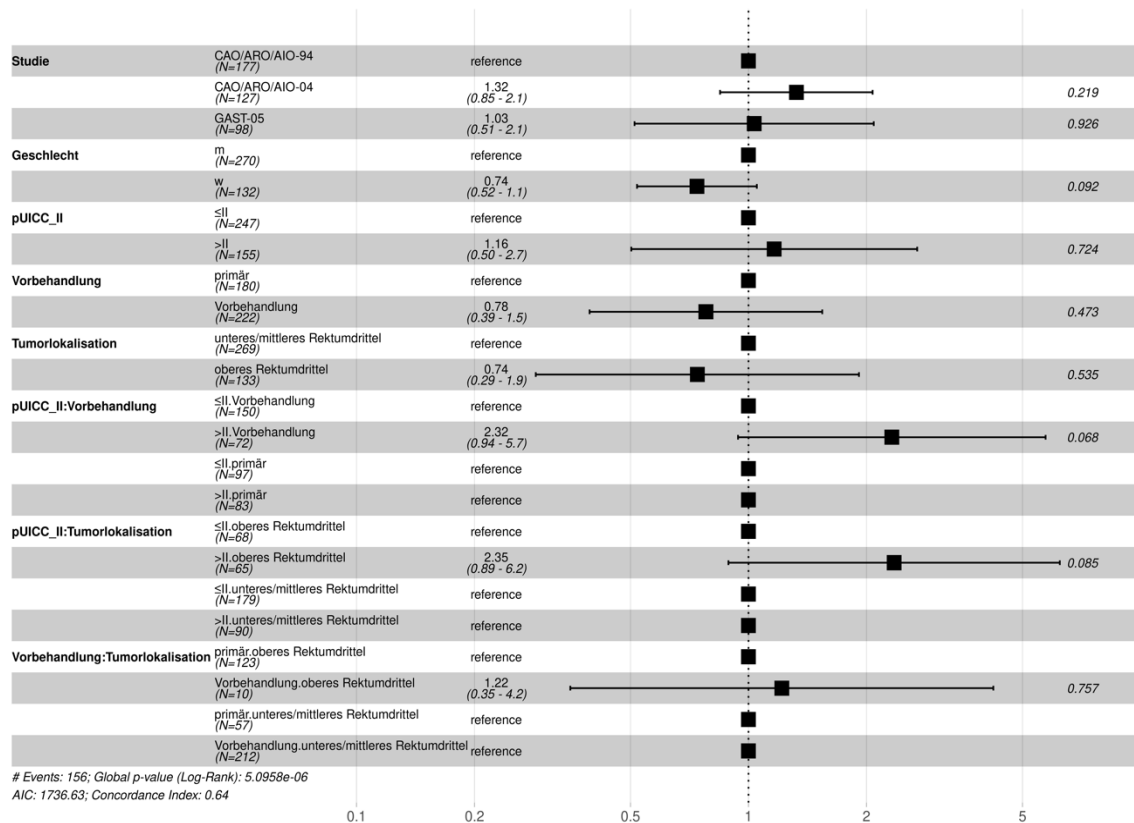


Abbildung 44: Forest-Plot der Modellkoeffizienten für das OS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf die 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Tabelle 46: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das OS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|---------|-------------|-------------|-------------|------|--------------|---------|-------------|
| < 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,86 | [0,25; 2,93] | 0,724 | 1,000 |
| < 12 cm | präoperativ | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,37 | [0,20; 0,68] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,37 | [0,15; 0,91] | 0,002 | 0,018 |
| ≥ 12 cm | präoperativ | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,16 | [0,04; 0,69] | < 0,001 | 0,004 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 45. Die ersten Spalten geben die Untergruppe (Tumorkategorie u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast im gegebenen Term ((y)pUICC-Stadium) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert, Nullhypothese: kein Unterschied.

3.6.12 CSS – (y)pUICC-Stadium, Therapie und Tumorkategorie

Der Einfluss von Ereignissen auf das CSS wird nachfolgend in Abhängigkeit des (y)pUICC-Status, der Tumorkategorie und der präopCRT demonstriert. In der Abbildung 45 zeigte sich ein hohes Risiko für den Tod durch die Rektumkarzinomkrankung bei Patienten mit (y)pUICC-Stadien > II, unabhängig von der Tumorkategorie und der erfolgten Therapie (präopCRT vs. primäre OP).

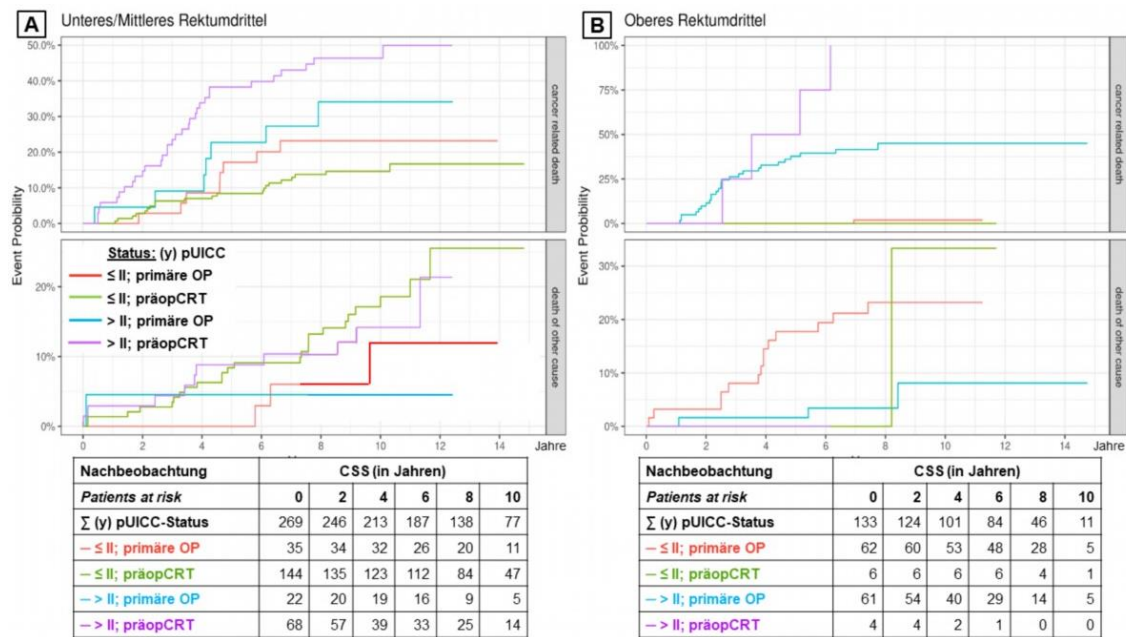


Abbildung 45: CSS – (y)pUICC-Status, Therapie und Tumorage

45 A: Ereigniswahrscheinlichkeit zum CSS (Ereignis: Tod als *competing risk*) nach dem *Aalen-Johansen*-Schätzer für 269 Patienten mit Karzinomen im mittleren/unteren Rektum; 45 B: Ereigniswahrscheinlichkeit für 133 Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum; ≤ II: Karzinome der (y)pUICC-Stadien 0 bis II; ≥ II: Karzinome der (y)pUICC-Stadien III u. IV; präopCRT: präoperative (y) Chemoradiotherapie (± Oxaliplatin). X-Achse: Überleben in Jahren; Y-Achse: Anteil der Überlebenswahrscheinlichkeit in %; *patients at risk*: Patienten, bei denen zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt noch kein erwartetes Ereignis eingetreten war.

Für den Tod aufgrund anderer Ursache bestand ein etwas höheres Risiko (10 % nach 6 Jahren der Beobachtung) für Patienten mit einem sphinkternahen LARC und erfolgter präopCRT ± OX (Abbildung 45 A) vs. Patienten mit primärer OP.

Im Gegensatz dazu hatten primär operierte Patienten mit einem Karzinom im oberen Rektum und pUICC-Stadium ≤ II die höchste Wahrscheinlichkeit für den Tod aufgrund anderer Ursachen (Abbildung 45 B).

Die in Tabelle 47 aufgelisteten Modellkoeffizienten aus dem multivariablen Cox-Regressionsmodell scheinen diese Beobachtungen zum CSS zu bestätigen. Als Nullhypothese galt, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen innerhalb der Terme besteht. Die Terme TU-Lage, d. h. < 12 cm vs. ≥ 12 cm ab ACL (HR: 0,096; [99,58 %-CI: 0,00; 2,2], p = 0,031) sowie das (y)pUICC-Stadium in Korrelation zur TU-Lage (HR: 23; [99,58 %-CI: 0,96; 567,2], p = 0,005) erschienen bei der ersten Betrachtung als relevante Einflussfaktoren auf das CSS. Letztlich erwies sich nach Bonferroni-Korrektur nur das (y)pUICC-Stadium in Abhängigkeit zur Karzinomlage als annähernd signifikant (adjustierter p = 0,057; Tabelle 47).

Tabelle 47: Koeffizienten aus dem Cox-Regressionsmodell für CSS

| Term | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|--|-------|---------------|--------------|--------------|
| Studie CAO/ARO/AIO-04 | 1 | [0,47; 2,3] | 0,881 | 1,000 |
| Studie GAST-05 | 0,64 | [0,22; 1,9] | 0,238 | 1,000 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,69 | [0,36; 1,3] | 0,097 | 1,000 |
| ≤ (y)pUICC-II vs. > II | 1,5 | [0,37; 5,9] | 0,429 | 1,000 |
| präopCRT vs. primäre OP | 0,59 | [0,17; 2,1] | 0,238 | 1,000 |
| TU-Lage: < 12 cm vs. ≥ 12 cm | 0,096 | [0,00; 2,2] | 0,031 | 0,373 |
| (y)pUICC (≤ II vs. > II) : präopCRT vs. primäre OP | 3 | [0,65; 14,3] | 0,040 | 0,478 |
| (y)pUICC (≤ II vs. > II) : TU-Lage (≥ 12 cm) | 23 | [0,96; 567,2] | 0,005 | 0,057 |

Die Spalten enthalten für jeden Term die modellierte Hazard Ratio (HR), das 99,58 %-CI und den dazugehörigen (adjustierten) p-Wert; Nullhypothese: kein Zusammenhang.

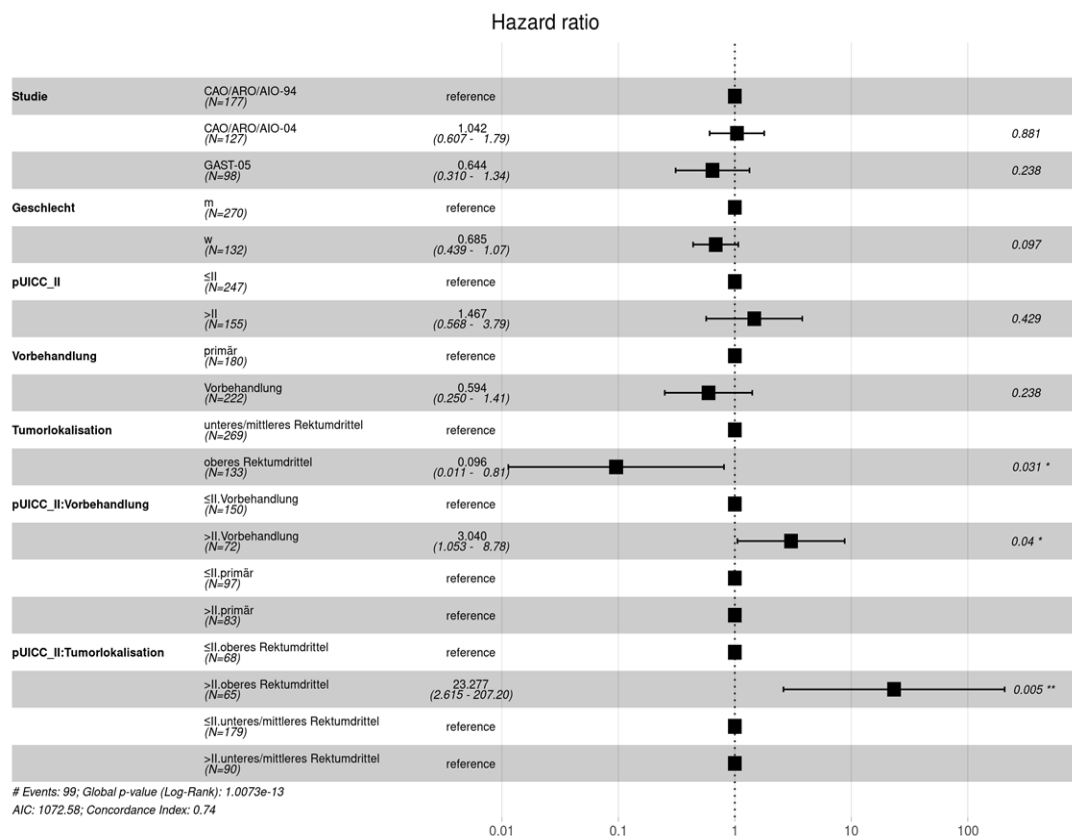


Abbildung 46: Forest -Plot der Modellkoeffizienten für das CSS

Die Hazard Ratio (HR) ist oberhalb des 95 %-CI (unangepasste p-Werte) angegeben; die Darstellung bezieht sich auf 402 Teilnehmer aus den Kohorten A bis C; die Kohorte A stellt die Referenz dar.

Im Forest-Plot (Abbildung 46) sind die Modellkoeffizienten mit dem jeweiligen 95 %-CI und den unangepassten p-Werten aus der Tabelle 47 für das CSS veranschaulicht.

Tabelle 48: Koeffizienten aus paarweisen Kontrasttests für das CSS

| TU-Lage | Therapie | Term | Kontrast | HR | CI | p-Wert | p-Wert adj. |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------|--------------|-------------------|-------------------|
| < 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,68 | [0,17; 2,73] | 0,429 | 1,000 |
| < 12 cm | präoperativ | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,22 | [0,10; 0,50] | < 0,001 | < 0,001 |
| ≥ 12 cm | primäre OP | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,03 | [0,00; 0,55] | 0,001 | 0,007 |
| ≥ 12 cm | präoperativ | (y)pUICC-II | ≤ II / > II | 0,016 | [0,00; 0,25] | < 0,001 | 0,001 |

Die Modellkoeffizienten aus den Kontrasttests beziehen sich auf Tabelle 47. Die ersten Spalten geben die jeweilige Untergruppe (Tumorage u. Therapie, d. h. primäre OP o. präoperative CRT ± Oxaliplatin) an. Die übrigen Spalten enthalten für den Kontrast innerhalb des gegebenen Terms ((y)pUICC-Stadium) die modellierte Hazard Ratio (HR) mit dem 99,58 %-CI und den dazugehörigen p-Wert; Nullhypothese: kein Unterschied.

Die Koeffizienten aus den paarweisen Kontrasttests zum CSS sind in Tabelle 48 angegeben. Sie zeigen abhängig von der Tumorage, der Therapie (primäre OP vs. präopCRT ± OX) und den gruppierten (y)pUICC-Stadien ≤ II vs. > II Interaktionseffekte mit hochsignifikanten Einflüssen auf das CSS. So profitierten Patienten mit einem LARC (< 12 cm ab ACL) und einem nach präopCRT erreichten ypUICC-Stadium ≤ II langfristig im CSS (HR: 0,22; [99,58 %-CI: 0,10; 0,50], $p < 0,001$, adjustierter $p < 0,001$). Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum hatten nach einer präopCRT hochsignifikante Vorteile im CSS, sofern ein ypUICC-Stadium ≤ II erreicht werden konnte (HR: 0,016; [99,58 %-CI: 0,00; 0,25], $p < 0,001$, adjustierter $p = 0,001$).

Ebenso hatten Patienten mit einem LARC im oberen Rektum bei einem (y)pUICC-Status ≤ II nach primärer OP grundsätzlich ein exzellentes CSS mit einem niedrigen Risiko für einen Rektumkarzinom-bedingten Tod (HR: 0,029; [99,58 %-CI: 0,00; 0,55], $p = 0,001$; adjustierter $p = 0,007$). Andererseits war bei diesen Patienten das Risiko für ein Versterben aus anderer Ursache deutlich erhöht (Abbildung 45 B).

4 Diskussion

In dieser Dissertation sind prospektiv erhobene Staging- und Therapieergebnisse von 402 Teilnehmern der CAO/ARO/AIO-94-, -04- und GAST-05-Studien (monozentrisch) ausgewertet und dargestellt worden. Es wurden die Auswirkungen der 5-FU-basierten MMT \pm OX, der chirurgischen Vorgehensweise sowie diverser klinikopathologischer Parameter hinsichtlich ihres prädiktiven und/oder prognostischen Stellenwertes analysiert. Der Fokus der Untersuchungen lag auf der peri-/postoperativen Resektatbeurteilung durch Chirurgen und Pathologen, im Vergleich der OP-Verfahren, in der Bewertung des R-, CRM- und LK-Status, des LKM/LK-Quotienten sowie der LR- und FM-Raten. Zusätzlich sollte anhand von uni-/multiparametrischen Modellen der Einfluss der cUICC-, CRM-, LK- und pUICC-Status auf das DFS, OS und CSS geprüft und mögliche Interaktionseffekte beschrieben werden.

4.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 402 LARC-Patienten mit den cUICC-Stadien \geq II. Alle Patientenkohorten (A bis C) waren gut balanciert und der geringere Anteil an Frauen (Frauen: 32,8 %, Männer: 67,2 %; Tabelle 14) spiegelte die Geschlechterverteilung bei KRK wider (Rawla et al. 2019).

Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre. Dabei lagen die GAST-05-Studienteilnehmer mit 68 Jahren (Arm A: TME) bzw. 71 Jahren (Arm B: PME) deutlich über dem Altersmedian der Patienten aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- (Tabelle 14) und PETACC-6-Studien (Schmoll et al. 2021). Somit repräsentierten die GAST-05-Patienten eine *real-world*-Situation entsprechend dem in Deutschland vorherrschenden KRK-Erkrankungsalter von 72 Jahren für Männer bzw. 76 Jahren für Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), 2021). Zudem war wegen eines > 30 %-igen Anteils älterer Patienten mit einem ECOG-*Performance*-Status Grad 1 (29,6 %) oder Grad 2 (5,1 %) eine höhere Rate an Komorbiditäten zu erwarten vs. den Kohorten aus den CAO/ARO/AIO-94-, -04- und PETACC-6-Studien.

Die Therapieergebnisse belegen, dass sich eine MMT auch bei älteren Patienten gut durchführen lässt. Die häufig geäußerte Vermutung, dass allein jüngere Patienten die intensivere MMT vertragen und nur durch sie entsprechende Lang-

zeitbeobachtungen ermöglicht werden, ist angesichts der dargestellten Ergebnisse zu relativieren. Mit einer > 8-Jahre fortgesetzten Nachbeobachtung konnten zentrumsspezifische Langzeiteffekte der MMT aufgezeigt werden, die aus vergleichbaren Studien mit kürzerer Nachbeobachtung bisher nicht zur Verfügung stehen (Peeters et al. 2007; Schmoll et al. 2021).

4.2 Bewertung der eigenen Ergebnisse

4.2.1 Allgemeine Maßnahmen zur verbesserten Resektatbeurteilung

In der Diskussion zur optimalen Therapie von LARC-Patienten ist in den vergangenen Jahren in Ermangelung eines prospektiv kontrollierten, standardisierten chirurgischen Vorgehens häufig die große Variabilität zwischen den einzelnen Operateuren und deren chirurgischen Instituten beanstandet worden (Hermanek und Hermanek 2000). Vor Anerkennung der TME als chirurgische Therapie der Wahl bei Patienten mit einem LARC (< 12 cm ab ACL) (Orsini et al. 2013) ist in vorausgegangen, zumeist retrospektiven klinischen und pathomorphologischen Studien wiederholt auf die erhebliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus der peri- vs. postoperativen Qualitätskontrolle hingewiesen worden (Søreide et al. 1997; Hermanek und Hermanek 2000; Quirke 2003). Vor dem Hintergrund, dass die LR-Rate und letztlich das Überleben des Patienten von der Expertise und der manuellen Geschicklichkeit des Operateurs stark beeinflusst wird (Quirke et al. 1986; Hermanek 1999), sind seit Erstpublikation der CAO/ARO/AIO-94-Studie (Sauer et al. 2004) an der UMG diverse institutionelle Maßnahmen zur chirurgischen und pathologischen Qualitätskontrolle und -sicherung bei LARC-Patienten ergriffen worden (Liersch et al. 2006a).

Mit der Methylenblau-Resektatfärbung (Märkl et al. 2013b), der makroskopischen Klassifikation der TME/PME-Qualität (Tabellen 4 bis 6) sowie der Beurteilung des Tumor- und N-Status mit ≥ 12 untersuchten LK (Wong et al. 1999; Tepper et al. 2001) nach einer standardisierten Präparate-Aufarbeitung, waren in den Studienprotokollen der CAO/ARO/AIO-04- und GAST-05-Studien wichtige, qualitätssichernde Maßnahmen verankert worden (Liersch et al. 2006a). Das Konzept direkt aufeinanderfolgender, prospektiver Präparate-Beurteilungen und Befunddokumentationen durch zwei verschiedene, unabhängige Facharztgruppen (Chirurgen und Pathologen), war bis dahin von keiner anderen Rektumkarzinom-Studiengruppe, außer der GRCSG, umgesetzt (Rödel et al. 2012; Rödel et al. 2015)

und nachfolgend veröffentlicht worden (Kitz et al. 2018). Sowohl in den Publikationen zur niederländischen TME- als auch zur PETACC-6-Studie (Peeters et al. 2007; Schmoll et al. 2021), in denen jeweils von einer hohen Qualität der Rektumresektate berichtet worden ist, konnten keine vergleichenden Analysen zur peri-/postoperativen Qualitätskontrolle nachgelesen werden. Aufwendigere Prozeduren, wie z. B. die von der GRCSG im Rahmen von Studiengruppen-Meetings mehrfach veranschaulichte und empfohlene Methylenblau-Färbemethode (Abschnitt 2.2) zur Resektatbeurteilung sowie die Aceton-Kompressionsmethode (Abschnitt 2.5) zur erleichterten LK-Detektion/-Aufarbeitung, waren in diesen Multizenterstudien offensichtlich nicht durchgeführt worden.

Die Qualitätssicherungsmaßnahmen für die 402 Studienpatienten (Abbildung A12) hatten bereits mit dem präoperativen Anlegen und partiellen Ausfüllen der Präparate-Begleitbögen begonnen. Auf diesen - im Klinikjargon als „Pendelbögen zwischen der chirurgischen Klinik und dem Institut für Pathologie“ bezeichneten - Dokumentationsbögen (Abbildungen A1 und A2) waren vorderseitig relevante Angaben zum Patientenfall, zum prä- und intraoperativen Staging sowie zur OP (Gefäßabsetzung, Resektionsausmaß, Anastomosenart, Stomaanlage, etc.) erfasst worden. Auf der Rückseite der Pendelbögen waren die Ergebnisse aus der makroskopischen Beurteilung des nativen Rektumresektates (durch Chirurgen) sowie nach der perioperativen Methylenblau-Färbeprozedur (durch Chirurgen) vermerkt worden (Abbildungen 7 und 8, Abschnitt 2.2). Die finale TNM-/UICC-Beurteilung (Tabelle 10) erfolgte anschließend durch einen oder mehrere in der KRK-Diagnostik spezialisierte Pathologen.

Der abschließende Befund wurde dem Kliniker schriftlich mitgeteilt. Eine zusätzliche, unabhängige Überprüfung durch ein externes, zentrales Pathologenboard war nicht durchgeführt worden (Demetter et al. 2016); allein in seltenen, strittigen Einzelfällen hatte eine zusätzliche externe Begutachtung stattgefunden (Prof. Dr. med. Josef Rüschoff, Pathologie Nordhessen, Deutschland). Der zusätzliche Nutzen eines zentralen Pathologie-Reviews ist bei nachgewiesener Expertise der lokalen Befunde zweifelhaft (Campa-Thompson et al. 2015), wie die Ergebnisse der PROCARE Studie gezeigt haben (Demetter et al. 2016). In dieser Studie war die von lokalen Pathologen erfasste TME-Qualität bei 250 Rektumkarzinom-Patienten von einem zentralen Pathologenboard überprüft worden. Es hatten sich

keine wesentlichen Diskrepanzen in den Beurteilungen ergeben und die Prädiktion des klinischen Verlaufs war gleichermaßen.

4.2.2 Peri-/postoperative Resektatbeurteilung – Patientenkohorten

In Tabelle 49 sind die Ergebnisse aus den peri-/postoperativen Qualitätskontrollen der Rektumresektate aus dem Zentrum 1 (UMG; Tabelle 16) den peri- (n = 1098) und postoperativen (n = 1152) Befunden der CAO/ARO/AIO-04-Studie (n = 1211) (Kitz et al. 2018) gegenübergestellt.

Bei der peri-/postoperativen Beurteilung zeigten sich für eine optimale (mesorektale) vs. schlechte (*Muscularis propria*) Präparatequalität annähernd gleiche Ergebnisse (CAO/ARO/AIO-04-Gesamtpopulation (n = 1211) peri-/postoperativ: 79 % u. 76,8 % vs. 1,7 % u. 4,4 %; eigene Daten: 80,4 % u. 78,7 % vs. 2,2 % vs. 2,7 %; Tabelle 49 A). Diskrepanzen bestanden in der Beurteilung einer moderaten, sogenannten „intramesorektalen“ (Quirke et al. 2012) OP-Qualität mit 10 % und 14 % (CAO/ARO/AIO-04-Studie) vs. 17,3 % u. 18,7 % (eigene Daten), allerdings hatten in der -04er-Studie in 9,3 % (perioperativ) und 4,9 % (postoperativ) keine Angaben (k.A.) vorgelegen (Tabelle 49 A).

Beim Vergleich der peri-/postoperativen Qualität zwischen den Patienten der CAO/ARO/AIO-04-Studie [ohne *missing values*; 1.098 Patienten (perioperativ); 1.152 Patienten (postoperativ)] und jenen aus dem Zentrum 1 (Tabelle 49 B) betrug der Anteil optimal beurteilter Resektate 87,2 % vs. 80,7 % und 79,5 % vs. 74,0 %. Bei der detaillierteren Betrachtung der MMT ± OX (Tabelle 49 B) war eine 5 %- bis 7 %-ig höhere Rate an optimaler Präparatequalität in den peri-/postoperativen Kontrollen bei Kitz et al. (2018) im Vergleich zu den eigenen Patienten festzustellen. Die Chirurgen aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie schienen deutlich seltener unzureichende OP-Präparate beschrieben zu haben. Interessanterweise ließ sich ein additiver Optimierungseffekt unter OX-haltiger MMT allein bei den Patienten aus dem Zentrum 1 peri- und postoperativ aufzeigen. Der Anteil an Präparaten mit einer unzureichenden Qualität war selten; er betrug im Zentrum 1 unter MMT + OX 0,0 % und 1,6 % (Tabelle 49 B).

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der postoperativen Qualitätskontrolle (Tabelle 49 B) war in der Kohorte A (Tabelle 16) für Patienten nach präoperativer CRT (- OX) vs. primärer OP mit 68 % vs. 61 % eine höhere Rate an optimaler Resektatqualität nachgewiesen worden.

Tabelle 49: Peri-/postoperative Qualitätskontrolle im Vergleich

| Tab. 49 A | | Präoperative MMT-Regime (Studien) | Präparatequalität | | | |
|----------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------|---------|----------|-------|
| Pat.-Kohorte / Kontrolle | | | optimal | moderat | schlecht | k. A. |
| n = 1211 * (Kitz et al. 2018) | periop. | präopCRT ± OX (CAO/ARO/AIO-04) | 79,0% | 10,0% | 1,7% | 9,3% |
| | postop. | | 76,8% | 14,0% | 4,4% | 4,9% |
| n = 225 (eigene) | periop. | präopCRT ± OX o. primäre OP | 80,4% | 17,3% | 2,2% | 0,0% |
| | postop. | | 78,7% | 18,7% | 2,7% | 0,0% |

| Tab. 49 B | | Präoperative MMT-Regime | | | Präparatequalität | | |
|---|---------|-------------------------|--------|---------|-------------------|-------------|-----------|
| Pat.-Kohorte / Kontrolle | | präopCRT ± OX | ∑ Pat. | optimal | moderat | schlecht | |
| CAO/ARO/AIO-04 Studie * (Kitz et al. 2018) | periop. | präopCRT n = 1098 | ± OX | 1098 | 957 (87,2%) | 121 (11,0%) | 20 (1,8%) |
| | | | - OX | 560 | 489 (87,3%) | 62 (11,1%) | 10 (1,8%) |
| | | | + OX | 538 | 468 (87,0%) | 59 (11,0%) | 10 (1,9%) |
| | postop. | präopCRT n = 1152 | ± OX | 1152 | 930 (80,7%) | 169 (14,7%) | 53 (4,6%) |
| | | | - OX | 588 | 475 (80,8%) | 84 (14,3%) | 29 (4,9%) |
| | | | + OX | 564 | 455 (80,7%) | 85 (15,1%) | 24 (4,3%) |
| eigene Pat. ** (Kohorte B) | periop. | präopCRT n = 127 | ± OX | 127 | 101 (79,5%) | 22 (17,3%) | 4 (3,2%) |
| | | | - OX | 64 | 49 (76,6%) | 11 (17,2%) | 4 (6,3%) |
| | | | + OX | 63 | 52 (82,5%) | 11 (17,5%) | 0 (0,0%) |
| | postop. | | ± OX | 127 | 94 (74,0%) | 28 (22,1%) | 5 (3,9%) |
| | | | - OX | 64 | 45 (70,3%) | 15 (23,4%) | 4 (6,3%) |
| | | | + OX | 63 | 49 (77,8%) | 13 (20,6%) | 1 (1,6%) |
| eigene Pat. ** (Kohorte A) | postop. | präopCRT | - OX | 95 | 64 (68,0%) | 26 (27,7%) | 4 (4,3%) |
| | postop. | OP (TME) | - OX | 82 | 50 (61,0%) | 25 (30,5%) | 7 (8,5%) |
| eigene Pat. ** (Kohorte C) | postop. | OP (TME) | - OX | 44 | 38 (86,4%) | 6 (13,6%) | 0 (0,0%) |
| | postop. | OP (PME) | - OX | 54 | 45 (83,3%) | 8 (14,8%) | 1 (1,8%) |

Tabelle 49 A: *: peri-/postoperative Kontrolle von Präparaten aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie (Kitz et al. 2018, supplemental eTable 1 u. 2) und von Patienten (UMG; Kohorten B u. C), die eine präopCRT (präoperative Chemoradiotherapie) o. primäre OP erhalten hatten (Tabelle 16); Tabelle 49 B: **: Patienten aus dem Zentrum 1, die in der -04-Studie eine präopCRT (Kohorte B) oder eine primäre OP (Kohorte A, Arm A; Kohorte C) erhalten hatten; OX: Oxaliplatin; k. A.: keine Angabe; Vergleich der postoperativen Qualitätskontrolle. Die Fallzahlen (n) geben die vorhandenen Resektatbeurteilungen an.

In Kohorte C konnte eine optimale sowie moderate TME in 86,4 % und 13,6 % erreicht werden; eine schlechte TME lag in keinem Fall vor. Auch die Bewertungen der PME-Präparate nach optimaler, moderater und unzureichender Qualität in 83,3 %, 14,8 % und 1,8 % übertrafen deutlich die Ergebnisse aus der Kohorte A (Tabelle 16).

Diese positive, fachübergreifende Qualitätssteigerung scheint eine direkte Folge der in den klinischen Alltag implementierten Standardisierung chirurgischer Behandlungsabläufe (wie z. B. OP-Vorbereitung; OP-Techniken, Pendelbogen-Dokumentation, perioperative makroskopische Qualitätskontrolle u. Methylenblaufärbung, Materialasservierung) sowie nachfolgender Befundungen durch Pathologen [wie z. B. makro-/mikroskopische Qualitätskontrolle des Präparates, spezielle Aufarbeitungstechniken (AC-Methode) zur LK-Detektion, detaillierte Dokumentation (Abbildungen A1 bis A11) u. TNM-/UICC-Klassifikation] gewesen zu sein.

Zudem hatten sich nur geringe Bewertungsunterschiede zwischen Chirurgen und Pathologen ergeben (Tabelle 49 A). Artificielle Beschädigungen der Resektate *ex vivo*, wie z. B. während des Transports aus dem OP-Bereich in das Institut für Pathologie, konnten als Ursache für die Bewertungsunterschiede nicht völlig ausgeschlossen werden, schienen aber eine eher untergeordnete Rolle gespielt zu haben.

Die in Tabelle 49 B angegebenen Raten einer optimalen TME-Qualität zwischen 61,0 % (Kohorte A, primäre OP, TME) bis 87,3 % (Kohorte B, präopCRT - OX) übertreffen die Raten aus den MRC-CR07- und Dutch Colorectal Cancer Group-Studien (Nagtegaal et al. 2002b; Quirke et al. 2009) mit 52 % und 56 % sowie aus der belgischen PROCARE-Datenbank mit 63 % (Leonard et al. 2015). Insbesondere die Präparatequalität aus den Kohorten B (CAO/ARO/AIO-04) und C (GAST-05) liegen in dem Ergebnisbereich (optimale TME-Qualität: 80 % bis 90 %) aktuellerer Studien, die offene vs. laparoskopische OP-Verfahren miteinander verglichen haben (Martínez-Pérez et al. 2017; Sandhu und Chang 2017). In den multivariablen Analysen zur CAO/ARO/AIO-04-Studie (n = 1152) war unter Ausschluss der Variable CRM (wegen *missing CRM values*) die Unversehrtheit der Resektatoberfläche für vier klinische Endpunkte, d. h. für das DFS, die kumulative FM- und LR-Inzidenz (nach R0/R1-Status) und das OS, ein unabhängiger Prädiktor gewesen. Die sogenannte *plane of surgery*, d. h. die optimale (mesorektale) vs. unzureichende (*Muscularis propria*) TME, war ein unabhängiger Faktor für die kumulative Inzidenz von LR (HR: 3,72; [95 %-CI: 1,59; 8,71]; p = 0,002) (Kitz et al. 2018). Zudem war der Einsatz von OX mit einem längeren DFS (HR: 0,76; [95 %-CI: 0,61; 0,95], p = 0,02) und einer niedrigeren LR-Rate bei R0/R1-Status (HR: 0,43; [95 %-CI: 0,23; 0,80], p = 0,01) verbunden gewesen.

Unter Berücksichtigung der Variable CRM (trotz *missing CRM values*) blieb die intakte TME-Oberfläche als ein unabhängiger, prognostischer Faktor für LR (optimale vs. unzureichende TME: HR: 2,62; [95 %-CI: 1,11; 6,18], $p = 0,03$) bestehen. Demgegenüber war ein positiver CRM (> 1 mm vs. ≤ 1 mm) ein Prädiktor für ein reduziertes DFS (HR: 1,58; [95 %-CI: 1,08; 2,31], $p = 0,02$) und frühzeitiges LR (HR: 3,60; [95 %-CI: 1,66; 7,79], $p = 0,001$) gewesen (Kitz et al. 2018). Während der Verlaufsbeobachtung der Patienten aus Zentrum 1 wurden 120 Rezidivereignisse (30,2 %; Tabelle 18) diagnostiziert. Es waren 4 (1,0 %) isolierte LR (Kohorte A, Arm A; Tabelle 18) und 21 (5,3 %) LR + FM (synchron) aufgetreten. Aufgrund der geringen LR-Ereigniszahl konnte in der eigenen Patientenpopulation kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LR und einer unzureichenden TME-/PME-Qualität nachgewiesen werden.

Die o. g. Ergebnisse zeigen, dass die bei interdisziplinären Konferenzen häufig geäußerte Bemerkung, Chirurgen würden bei der perioperativen Qualitätskontrolle die Präparate „schönfärben“, unzutreffend ist. Bei den GAST-05-Patienten hatten gemäß der perioperativen Kontrolle „nur“ in 74,1 % der Fälle optimale PME-Resektate vorgelegen. Demgegenüber waren dieselben PME-Präparate von den Pathologen in 83,3 % als optimal beurteilt worden (Tabelle 16).

Ein Grund für die kritischere PME-Bewertung durch Chirurgen kann darin gesehen werden, dass sie zum einen aufgrund des GAST-05-Studienprotokolls bei der Beurteilung der PME besonders (selbst)kritisch vorgehen und zum anderen mit der pelvinen Topografie *in situ* deutlich vertrauter gewesen waren. Außerdem resultierten die hohen Anforderungen an die PME-Qualität auch aus vorausgegangenen retrospektiven Studienkohorten und Publikationen, die allesamt den Volumenanteil des *in situ* verbliebenen peri-/mesorektalen Weichgewebes als Ausgangsort für frühzeitig auftretende LR verantwortlich gemacht hatten (Heald et al. 1982; Scott et al. 1995; Syk et al. 2006; Leite et al. 2011; Bondeven et al. 2020).

4.2.3 MMT-induzierte Tumorregression

In mehreren klinischen Studien zum LARC ist nachgewiesen worden, dass eine präopCRT oder KRT die Prognose der Patienten, zumindest in Subgruppen, verbessern kann (Kapiteijn et al. 2001; Sauer et al. 2004; Folkesson et al. 2005). Hatte initial das Ziel einer präoperativen MMT darin bestanden, Patienten mit T4-

Karzinomen in eine resektable Situation mit karzinomzellfreien Sicherheitsabständen (R0-Status und negativer CRM von > 1 mm) per *Downsizing* ($ypT \leq T2$) zu überführen, so führte ein MMT-induziertes *Downstaging* ($ypUICC$ -Stadien $< II$) für die „Therapieansprecher“ tatsächlich zu einer längeren lokoregionären Rezidivfreiheit und zu Überlebensvorteilen (Wittekind und Tannapfel 2003; Rödel et al. 2005; Fokas et al. 2014).

In der eigenen Patientenpopulation hatten sich MMT-induzierte *Downsizing*-Effekte anhand der deutlich geringeren Rate (4,1 %) an residuellen $ypT4$ -Karzinomen (9 Fälle) vs. 10,0 % (18 Fälle) nach primärer OP gezeigt (Tabelle 16). MMT-induzierte *Downstaging*-Effekte mit einer Vollremission ($ypUICC-0$) traten in Kohorte A und B mit 14,9 % (Min. – Max.: 14,1 % bis 15,8 %; Tabelle 14) auf.

Eine (histo-)pathologisch nachweisbare fortgeschrittene Tumorregression (TRG 2 - 4) war bei 90,5 % ($n = 201$) der Patienten nach der präopCRT \pm OX festgestellt worden (Tabelle 15). Der Anteil einer guten bis CR lag bei 57,2 % (127 Patienten mit TRG-3/TRG-4). Der Anteil einer geringen Tumorregression (TRG-1) hatte nach 5-FU-basierter präopCRT (- OX) 13,7 % betragen (Kohorte A, Arm B; Tabelle 15), nach präopCRT (- OX) 7,8 % (Kohorte B, Arm A) und nach der präopCRT (+ OX) 4,8 % (Kohorte B, Arm B). Die unterschiedlichen Raten der Tumorregression bei gleicher Therapie (Kohorte A, Arm B und Kohorte B, Arm A) lassen sich am ehesten dadurch erklären, dass bei der CAO/ARO/AIO-94-Studie auch Karzinome mit Tumorlage im oberen Rektum (≥ 12 cm ab ACL) eingeschlossen worden waren.

Es konnte durch die Hinzunahme von OX die Zahl der therapierefraktären LARC-Patienten im Zentrum 1 gesenkt und die Rate an „Therapieansprechern“ (\geq TRG-3) mit einer konsekutiv besseren Prognose erhöht werden. Diese Beobachtung bestätigt auch die Aussage aus der multivariablen Analyse der CAO/ARO/AIO-04-Studienpatienten (Kitz et al. 2018), dass durch die Hinzunahme von OX zur präopCRT das 3-Jahre DFS signifikant verbessert (HR: 0,76; [95 %-CI: 0,61; 0,95], $p = 0,02$) und die LR-Rate gesenkt (HR: 0,43; [95%-CI: 0,23; 0,80], $p = 0,01$) werden können.

4.2.4 CRM

Der vom Pathologen bestimmte CRM-Status gilt als ein frühzeitig evaluierbarer und unabhängiger Prognosefaktor (Quirke et al. 1986; Nagtegaal et al. 2002a; Autschbach 2005; Nagtegaal und Quirke 2008). In der aktuellen TNM-/UICC-

Klassifikation wird ein karzinomzellfreier Randsaum von ≤ 1 mm als positiver CRM angesehen (Wittekind et al. 2019), wobei das höchste LR-Risiko für einen CRM = 0 mm besteht. Zwischen den Sicherheitsabständen von ≤ 1 mm vs. > 1 mm hatten sich in einigen Untersuchungen keine prognostischen Unterschiede finden lassen (Agger et al. 2020). Allerdings war in anderen Studien ein karzinomfreier CRM ≤ 2 mm mit einem 16 % höheren LR-Risiko assoziiert gewesen vs. 5,8 % bei einem CRM von > 2 mm (Nagtegaal et al. 2002a). Zudem hatten Patienten mit einem CRM ≤ 1 mm ein erhöhtes Risiko für FM (Nagtegaal et al. 2002a). Bei diesen Aussagen muss allerdings berücksichtigt werden, dass die notwendigen Sicherheitsabstände an 656 LARC-Patienten ohne eine präopCRT oder CRT ermittelt worden waren bei einer Nachbeobachtung von 35 Monaten. Im eigenen Studienkollektiv wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse nach den Vorgaben der TNM-/UICC-Klassifikation ein karzinomfreier CRM von > 1 mm als Grenzwert in den uni-/multivariablen Analysen genutzt. Unter vordefinierten Aspekten wurde zusätzlich auch ein CRM-Grenzwert von > 2 mm berücksichtigt (Nagtegaal et al. 2002a; Nagtegaal und Quirke 2008; Bernstein et al. 2009). Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede, da bei den Patienten mit einem negativen CRM > 1 mm und ≤ 2 mm kein Ereignis während der Nachbeobachtung aufgetreten war (Daten nicht dargestellt).

Ein negativer CRM-Status (> 1 mm) war in 87,8 % aller untersuchten Patienten erreicht worden (Tabelle 16). In 12,2 % lag ein positiver CRM (≤ 1 mm) vor. Bei der Betrachtung der Studienkohorten fiel auf, dass im oberen Rektum mit 30 Fällen (30,5 %) ein positiver CRM-Status (≤ 1 mm) viel häufiger nachgewiesen werden konnte (Kohorte C, Arm A (TME): 27,3 %, Arm B (PME): 33,3 %) als bei Patienten mit einem tiefer lokalisierten LARC (< 12 cm ab ACL; $< 9,5$ %) (Tabelle 16).

Die hohe Rate an CRM-Positivität (≤ 1 mm) resultierte offensichtlich aus der ventralen Lokalisation der Karzinome oberhalb der peritonealen Umschlagfalte. Dort, wo sich kein peri-/mesorektales Umgebungsgewebe mehr befand, konnte der karzinomfreie Sicherheitsabstand nicht durch eine erweiterte Gewebemitnahme bzw. metrische Distanzierung der chirurgischen Resektionsebene ausgedehnt werden. Interessanterweise war trotz dieser CRM-Werte bei Patienten mit einem LARC im oberen Rektum keine höhere Rate an isolierten LR aufgetreten. In 1,9 % der Fälle war ein LR mit einer synchronen FM diagnostiziert worden vs.

7,4 % in der Kohorte A (Arm A, primäre OP; Tabelle 18). Der in dieser Analyse fehlende Zusammenhang zwischen einem positiven CRM und einer reduzierten Überlebenszeit bestätigte sich auch in den Analysen zum DFS, OS und CSS (Abschnitt 4.4.2). Offensichtlich hatte ein positiver CRM beim LARC im oberen Rektum prognostisch eine andere (tumorbiologische) Bedeutung, zumindest verursachte er keine Überlebenslimitation.

Es fiel außerdem auf, dass bei den mit MMT ± OX behandelten Patienten eine sehr hohe Rate (> 90,0 %; Tabelle 15) an CRM negativen Resektaten erreicht werden konnte. Die präoperative MMT mit OX hatte nicht nur zu *Downstaging*- und *Downsizing*-Effekten geführt, sondern auch das Einhalten der geforderten CRM-Sicherheitsabstände im mittleren und unteren Rektumdrittel mit konsekutiven Vorteilen im Überleben ermöglicht (Tabelle 15).

Bereits im Jahr 2008 war darauf hingewiesen worden, dass der negative CRM-Status auch als ein Parameter der MMT-induzierten Tumorregression angesehen werden kann (Nagtegaal und Quirke 2008). Nach Auswertung der Literatur zu > 17.500 Patienten war gezeigt worden, dass ein positiver CRM häufiger mit fortgeschrittenen Karzinomstadien, einem ulzerösen Wachstum, einer schlechteren Differenzierung (G3-Status), einem positiven L1-/V1-Status, einer qualitativ schlechten TME (insbesondere nach APR bei LARC im unterem Rektumdrittel) und dem weiblichen Geschlecht assoziiert war. Es wurde zudem gefolgert, dass ein positiver CRM auf jene aggressiveren LARC hinweisen kann, die auf eine präopCRT nur unzureichend ansprechen (Nagtegaal und Quirke 2008).

Die nach der 8. TNM-/UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2019) geforderte postoperative Differenzierung zwischen einem negativen (> 1 mm) vs. positiven (\leq 1 mm) CRM ist im prätherapeutischen MRT-Staging methodenbedingt aufgrund eines notwendigen Diskriminierungsmaßes von 2 mm (Beets-Tan et al. 2001) schwierig (Brown 2006). In der MERCURY-Studie (Taylor et al. 2014) konnte in der univariablen Analyse gezeigt werden, dass das 5-Jahre OS von Patienten mit mrCRM(-) vs. mrCRM(+) mit 62 % vs. 42,2 % (HR: 1,97; [95 %-CI: 1,27; 3,04], $p = 0,01$) und das DFS mit 67,2 % vs. 47,3 % (HR: 1,65; [95 %-CI: 1,01; 2,69], $p < 0,05$) signifikant länger waren. In den multivariablen Analysen bestätigte sich der mrCRM(+) Status als Prädiktor für ein reduziertes OS und DFS sowie für ein erhöhtes LR-Risiko.

4.2.5 N-Status und Quotient LKM/LK

Der vom Pathologen bestimmte N-Status erlaubt dem Kliniker die Abschätzung der Prognose und erleichtert die Indikation zur adCTx. Bei Nachweis von LKM, d. h. einem UICC-Stadium \geq III entsprechend, ist bei KRK die Applikation einer adjuvanten FOLFOX-CTx indiziert (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019).

Dabei hängt eine valide Beurteilung des N-Status nicht nur vom Ausmaß der OP ab, sondern auch vom Umfang und der Gründlichkeit der (histo-)pathologischen Präparataufbereitung (Le Voyer et al. 2003; Märkl et al. 2008; Märkl et al. 2013a) (Abschnitt 2.5). Erst durch \geq 12 untersuchte LK ist eine sichere Festlegung des N-Status möglich (Goldstein et al. 1996; Wong et al. 1999; Tepper et al. 2001). Die Sorge, dass nach einer präopCRT eine zu geringe Anzahl an LK für die Beurteilung des N-Status verbleiben würde (Morcos et al. 2010; Govindarajan et al. 2011; Miller et al. 2012), konnte von der eigenen Arbeitsgruppe (Sprenger et al. 2010) und anhand der präsentierten Daten widerlegt werden.

Die Ergebnisse in Tabelle 17 zeigen, dass innerhalb der Patientenkohorten eine hohe LK-Ausbeute [nach präopCRT: 18 LK bis 24,5 LK (im Median); primäre OP: 22 LK bis 37 LK (im Median)] erzielt werden konnte. Durch den Einsatz spezieller Aufarbeitungstechniken (Abschnitt 2.5), wie z. B. der bereits erwähnten AC-Methode, konnte eine hohe LK-Ausbeute erreicht werden (Gehoff et al. 2012; Scheel et al. 2015). Zudem zeichnete sich durch die präopCRT \pm OX eine Reduktion an prognoselimitierenden LKM ab (Tabelle 17). Der kleinste LKM/LK-Quotient mit 0,027 hatte sich nach der präopCRT + OX ergeben.

Der Effekt der präoperativen MMT ist auch an der Reduktion des ypN2/ypN0-Quotienten auf 0,15 bzw. 0,17 erkennbar vs. jenen Fällen mit ypN2/ypN0-Quotienten von 0,28 bzw. 0,58 nach primärer OP (Tabelle 17). Auch hierbei führte der Einsatz von OX zu einer höheren Effizienz, sodass der ypN2/ypN0-Quotient auf 0,06 absank.

4.3 TME vs. PME

In der GAST-05-Studie waren auch Auswirkungen einer TME vs. PME bei Patienten mit einem LARC im oberen Rektum untersucht worden. Aus den dargestellten Ergebnissen geht hervor, dass für Patienten mit einer PME onkologisch kein Nachteil bestanden hatte. Die häufig geäußerte Vermutung, dass bei einer

PME ein ungenaueres postoperatives Staging aufgrund der geringeren Volumenen-entnahme an peri-/mesorektalem Lymph-/Fettgewebe und somit weniger LK vor-lägen (Syk et al. 2006), ließ sich nicht bestätigen. Es konnten hinsichtlich der LK-Ausbeute keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen TME vs. PME festgestellt werden (TME: 1.719 LK; PME: 1.697 LK; Tabelle 17).

Zudem ließen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede in der Qualität der Rektumresektate entdecken. Es wurde vielmehr eine überwiegend gute/sehr gute TME-/PME-Qualität erreicht. Deren Verteilung in die Grade optimal vs. moderat vs. schlecht war ausgewogen. Eine optimale Qualität war peri-/postoperativ nach der TME in 90,9 % bzw. 86,4 % und nach der PME in 74,1 % bzw. 83,3 % erreicht worden (Tabelle 16).

Auch die mehrfach publizierte Annahme, dass Patienten nach einer PME aufgrund *in situ* verbliebenen mesorektalen Gewebes häufiger ein (lokoregionäres) Rezidiv entwickeln könnten, hat sich in den eigenen Daten nicht bestätigt (TME: 25,6 %; PME: 24,1 %; Tabelle 18) (Syk et al. 2006; Bondeven et al. 2020). Zudem hat sich gezeigt, dass in Bezug auf die peri-/postoperativ ermittelte Resek-tat-/Präparatequalität (Tabelle 16) sowie für das Auftreten von Rezidiven (LR und FM) nach PME vs. TME kein Nachteil bestanden hatte (Rezidive nach PME: 24,1 % vs. 25,6 %; alleinige LR-Rate: 0,0 %; Tabelle 18).

4.4 Uni-/multiparametrische Analysen zum Überleben

Anhand der uni-/multivariablen Überlebenszeitmodelle sollte der Einfluss aus-gewählter Parameter (wie z. B. des cUICC-, CRM-, LK- und (y)pUICC-Status) auf das DFS, OS und CSS geprüft werden.

4.4.1 Überleben – cUICC-Status

Nach Abschluss des prätherapeutischen Stagings war anhand der TU-Infiltration sowie des LK- und FM-Status die cUICC-Kategorisierung der Rektumkarzinome erfolgt. Unabhängig von der TU-Lage und der durchgeführten MMT zeigten Pati-enten mit cUICC-Stadien \leq II ein längeres DFS und OS (Abbildungen 17 und 19). Patienten mit cUICC-Stadien $>$ II und einer TU-Lage $<$ 12 cm ab ACL hatten eine höhere krebsspezifische Sterblichkeit (Abbildung 21 A). Der Tod aus anderer Ur-sache trat später als Folge des Patientenalters, diverser Komorbiditäten oder von Zweitmalignomen auf (Abbildung 21 A). Auch bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum waren die cUICC-Stadien $>$ II mit einem erhöhten Sterberisiko

assoziiert (Abbildung 21 B). Zudem war das Risiko für Patienten mit cUICC-Stadien < II (nach primärer OP) an anderen Ursachen zu versterben auffällig (21 B). Diese Beobachtung zeigte sich auch im multiparametrischen Cox-Regressionsmodell für die GAST-05-Patienten (Tabelle 23; $p = 0,011$), konnte aber in den paarweisen Kontrasttests nicht bestätigt werden (Tabelle 24). Es ließ sich kein signifikanter Einfluss auf das CSS (unter Berücksichtigung des *competing risk*) nachweisen. Dieses Ergebnis bestätigt, dass der Term „Status cUICC-II/-III“ nur mit Vorbehalt für Survivalanalysen geeignet ist. Es sollten vielmehr allein vom Pathologen validierte Parameter, wie z. B. die (y)pUICC-Stadien, zur weiteren Prognoseabschätzung angewendet werden. Der postoperative, (histo-)pathologische Befund bleibt der Goldstandard und ist bisher richtungsweisend für die Prognose und den weiteren Therapieweg von LARC-Patienten (Bosch und Nagtegaal 2012; Nagtegaal et al. 2014; Kitz et al. 2018).

4.4.2 Überleben – CRM-Status, Therapie und Tumorlage

Die eigenen Daten zeigen, dass bei Patienten die mit einer MMT \pm OX behandelt worden waren, eine sehr hohe Rate (> 90,5 %; Tabelle 15) an CRM negativen Resektaten (> 1 mm) erreicht werden konnte.

Für Karzinome im mittleren und unteren Rektumdrittel zeigte sich in den K-M-Kurven (Abbildungen 23, 25, 27, 29, 31 und 33) und den Kontrasttests (Tabellen 26, 28, 30, 32, 34 und 36) zum DFS, OS und CSS, dass unabhängig von der Therapie (präopCRT vs. primäre OP) bei Vorliegen eines positiven CRM-Status (≤ 1 mm bzw. < 1 mm) mit einem reduzierten DFS, OS und CSS gerechnet werden muss.

Bei den primär operierten Karzinomen im oberen Rektum war ein positiver CRM-Status (≤ 1 mm) häufiger nachgewiesen worden als im unteren Rektum (14,4 % vs. 0,8 %; Abbildungen 23, 25, 27, 29, 31 und 33), letztlich aber ohne einen signifikanten Einfluss auf das DFS und OS (Tabellen 26, 28, 30 und 32). In den paarweisen Kontrasttests zum CSS fand sich, unter Berücksichtigung des *competing risk*, bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektum und einem CRM < 1 mm kein relevanter negativer Einfluss auf das Überleben (Tabelle 34).

Bei primär operierten Patienten mit gleicher Tumorlage und CRM ≤ 1 mm konnte hingegen ein Zusammenhang in Bezug auf das CSS gefunden werden (Tabelle 36).

Letztlich sollte bei Karzinomen im oberen Rektum über ihre offensichtlich diverse Tumorbilogie und ihre spezifische Lage (wie z. B. ventral oberhalb der peritonealen Umschlagfalte) dahingehend diskutiert werden, dass das obere Rektum (und vermutlich auch das Rektosigmoid) eine „eigene Organentität“ darstellt (Rosenberg et al. 2010; Bondeven 2016; Clancy et al. 2019) und differenzierterer Therapiemaßnahmen bedarf.

4.4.3 Überleben – N-Status, Therapie und Tumorlage

Aus den K-M-Kurven zum DFS und OS wird deutlich, dass ein N(+) -Status unabhängig von der Tumorlage mit einem reduzierten Überleben einherging (Abbildungen 35 und 37). Besonders ungünstig war der Verlauf für Patienten mit einem N(+) -Status nach präoperativer MMT. Diese Beobachtung wurde in den paarweisen Kontrasttests bestätigt (Tabellen 38 und 40). Ein N(+) -Status nach präoperativer MMT führte unabhängig von der Tumorlage zu einer geringeren Überlebenschance. Anders als ein positiver pCRM-Status war ein N(+) -Status, bei primär operierten Karzinomen im oberen Rektum grundsätzlich prognoselimitierend. Demzufolge zeigte sich in den Analysen zum CSS für alle Tumorlagen das gleiche Bild: Patienten mit einem N(+) -Status hatten das höchste Risiko für den krebsspezifischen Tod (Abbildung 39).

Aus klinisch-therapeutischer Sicht ist zu vermuten, dass durch die präoperative MMT die Anzahl an Patienten mit einem negativen N-Status stark erhöht worden war. Ein erheblicher Teil der Patienten mit cN(+) -Status war durch die präopCRT ± OX in einen ypN0-Status mit einem konsekutiv günstigeren CSS überführt worden (Migrationseffekt). Dieses CSS entsprach dem CSS von primär operierten Patienten mit pN0-Status. Letztlich entsprechen die MMT-induzierten Migrationseffekte mit gleichzeitig nachfolgender Prognoseverbesserung mehrerer Patientengruppen dem *Will-Rogers*-Phänomen (Fokas et al. 2015).

Ein deutlich kleinerer Patiententeil mit einem postoperativ verifizierten N(+) -Status hatte nicht auf die präopCRT ± OX angesprochen und nahm einen besonders ungünstigen Krankheitsverlauf. Diese Patientengruppe unterlag einem negativen Migrationseffekt, der auch als reverses *Will-Rogers*-Phänomen bezeichnet wird (Fokas et al. 2015). Im klinischen Alltagskontext bedeutet diese Beobachtung, dass LARC-Patienten mit einem N(+) -Status nach präopCRT ± OX bei Karzinomen < 12 cm ab ACL ein besonders hohes Risiko für FM und einen überaus

raschen Malignomprogress haben. Mit dem Nachweis residueller LKM identifiziert der Pathologe direkt postoperativ die MMT-*non-responder* und ermöglicht dem medizinischen/chirurgischen Onkologen die rasche Einleitung einer erheblich intensiveren, an das Rezidiv-/Progressionsrisiko-adaptierten Systemtherapie (Liersch et al. 2006b).

4.4.4 Überleben – (y)pUICC-Status, Therapie und Tumorage

Die K-M-Kurven zum DFS und OS zeigten für alle LARC-Patienten mit den (y)pUICC-Stadien > II das ungünstigste Überleben (Abbildungen 41 und 43). Die Kontrasttests für das DFS und OS (Tabellen 44 und 46) bestätigten die inverse Korrelation zwischen fortgeschrittenen (y)pUICC-Stadien und einer schlechten Prognose. Die Bestimmung des (y)pUICC-Status im Rahmen der (histo-)pathologischen Qualitätssicherung bleibt als Prognoseprädiktor wegweisend und ermöglicht eine frühzeitige Unterscheidung nach der MMT zwischen *respondern* und *non-respondern*.

Aktuelle phylogenetische Analysen weisen darauf hin, dass das individuelle Metastasierungspotenzial von diversen, miteinander verbundenen genetischen *pathways*, der Häufigkeit genetischer Veränderungen sowie dem Zeitpunkt definierter genetischer Ereignisse abhängt (Golas et al. 2022).

4.5 Gibt es key points aus dem Projekt?

Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass eine enge interdisziplinäre Kooperation und Kommunikation zwischen Radiologen, Viszeralchirurgen und Pathologen beim prätherapeutischen Staging, beim Re-Staging unter MMT (bildgebend u./o. intraoperativ) sowie postoperativ (Abbildung A12) unverzichtbar ist und den Weg für den weiteren Therapie- und Krankheitsverlauf des betroffenen Patienten vorgibt.

Anhand der leicht durchführbaren und - abgesehen von einem gewissen Zeit- und Personalaufwand - überaus kostengünstigen Methylenblau-Färbemethode können bereits perioperativ weitreichende Aussagen über die tatsächliche Präparatequalität und das Resektionsausmaß (TME oder PME) getroffen werden (Abschnitt 2.2). Die Bestätigung einer postoperativ als gut angesehenen OP-Qualität durch den Pathologen am Präparat unter Anwendung der MERCURY-Kriterien (Tabellen 5 und 6) ist zudem ein wichtiger Beitrag zur Qualitätssicherung.

Der Zusammenhang zwischen einer langfristigen lokoregionären Tumorkontrolle und einer optimalen TME-Qualität (Kitz et al. 2018) konnte auch für die PME bei LARC-Patienten bestätigt werden.

Klinisch ergaben sich aus dem Promotionsprojekt folgende Aspekte:

1. Unter der Voraussetzung einer qualitativ hochwertigen OP und (histo-)pathologischen Präparataufarbeitung kommen Viszeralchirurgen und Pathologen Schlüsselpositionen im multidisziplinären Behandlungsteam bei LARC-Patienten zu (Nagtegaal et al. 2002b; Liersch et al. 2006a; Bosch und Nagtegaal 2012; Nagtegaal et al. 2014).
2. Der Aufwand einer peri-/postoperativen Qualitätskontrolle lohnt sich hinsichtlich eines validen Abschlussbefundes (TNM-/UICC-Klassifikation) (Abbildung A12). Dieser Befund hat direkten Einfluss auf die Entscheidung zur adCTx und ggf. deren Zusammensetzung (z. B. Einsatz zielgerichteter Kombinationsregime ± monoklonaler Antikörper oder anderer *Biologicals*) (Mahipal und Grothey 2016; Golshani und Zhang 2020).
3. Peri-/postoperative Qualitätskontrollen können im Rahmen der strukturierten Ausbildung von Viszeralchirurgen (Martling et al. 2000; Foster et al. 2014) als einfache Instrumente individuelle Fähigkeiten in den Resektionstechniken verbessern und auch sichtbar machen (Abschnitte 2.1 bis 2.7). So könnten sich evtl. auch bisher Eminenz-gebundene, institutionell stark hierarchische Strukturen zugunsten qualitätsorientierter, flacher Entscheidungswege in der (operativen) Therapie ändern.
4. Die interdisziplinäre Kooperation mit einem standardisierten Informationsaustausch über die Malignomsituation des Patienten (CRF-Dokumentation, gemeinsames Patientendokumentationssystem und Falldarstellung vor dem multiprofessionellen Tumorboard) haben die Entwicklung der MMT vorangetrieben. Neben der Weiterqualifizierung aller beteiligten Ärzte in ihren jeweiligen Fachdisziplinen hat die MMT auch zu einer besseren Versorgung onkologischer Patienten geführt. Wie die betroffenen Patienten ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität unter MMT (einschließlich der Ergebnisse der peri-/postoperativen Qualitätskontrollen) beurteilt haben, wird derzeit in anderen Projekten der Arbeitsgruppe untersucht.

4.6 Ausblick – Wohin geht die präoperative MMT?

4.6.1 Die 5 Säulen der MMT beim LARC – aktuell und auch zukünftig?

Die aktuelle MMT fortgeschrittener Rektumkarzinome steht auf fünf Säulen:

I. Säule: das interdisziplinäre Staging unter Einschluss der pelvinen MRT (Radiologe):

Unter Verwendung der Befunde aus der digital-rektalen Untersuchung, der starren Rektosigmoidoskopie, rES, Koloskopie, Sonographie und aus der MRT hat eine genaue Kategorisierung der cUICC-Stadien zu erfolgen, um ein *Overtreatment* zu vermeiden (Liersch et al. 2005). Aktuell soll bei einem MR-Nachweis von > T3b-Karzinomen (< 12 cm ab ACL), d. h. bei einer Infiltrationstiefe > 5 mm, die Indikation zur präopCRT gestellt werden (Merkel et al. 2001; Compton und Greene 2004).

Kommentar: Bezogen auf die cT3-Karzinome, die in Kohorte A (Tabelle 16, Spalte OP (TME)) primär im Status > pT3b operiert worden waren, hätte diese Empfehlung 52,6% (n = 30) Patienten betroffen. In der Kohorte C (Tabelle 16, beide Spalten OP (TME und PME)) waren 34,4 % (n = 22) als > pT3b-Karzinome des oberen Rektums (≥ 12 cm) diagnostiziert worden. Für diese Patienten besteht keine Empfehlung zur präopCRT (Wittekind et al. 2019). Die Daten der vorliegenden Dissertation unterstützen diese Sichtweise.

II. Säule: die präoperative CRT (Strahlentherapeut/Radioonkologe):

Die Ergebnisse aus der CAO/ARO/AIO-04-Studie (Rödel et al. 2012, Rödel et al. 2015, Kitz et al. 2018) und aus dem Zentrum 1 zeigen, dass bei einem LARC (< 12 cm ab ACL) die MMT um OX erweitert werden sollte.

III. Säule: die onkologische, perioperativ kontrollierte Rektumresektion (Chirurg):

Sie ermöglicht unter Einhaltung einer hohen Qualität die langfristige LR-Freiheit (Porter et al. 1998; Hermanek 1999; Hermanek und Hermanek 2000; Liersch et al. 2007, Heald et al. 2017), entfernt das Malignom mitsamt seines Gefäß-/Lymphabstromgebiets und ermöglicht dem Pathologen eine umfassende Beurteilung des Karzinoms.

IV. Säule: die postoperative, qualitätskontrollierende Präparatebeurteilung (Pathologe):

Sie ist derzeit unverzichtbar, um u. a. eine adäquate Prognoseabschätzung vornehmen zu können. Die resultierenden Befunde sind die Basis für fast alle weiteren Therapieentscheidungen (Quirke und Dixon 1988; Liersch et al. 2006a; Bosch und Nagtegaal 2012; Nagtegaal et al. 2014). Der (histo-)pathologische Befund ist sowohl für den Kliniker als auch für den Patienten von höchstem Wert.

V. Säule: die postoperative adjuvante Chemotherapie (adCTx) (med./chir. Onkologe):

Die adCTx erfolgt mit einem 5-FU-basierten Regime, vorzugsweise mit FOLFOX (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Die Wirksamkeit dieser adCTx ist für LARC-Patienten > 69 Jahre allerdings umstritten (Hofheinz et al. 2018; Glimelius und Osterman 2020; Schmoll et al. 2021).

Kommentar: Im Zentrum 1, der UMG, war die Durchführung der adCTx mit FOLFOX altersunabhängig problemlos möglich (de Boer 2022, Michels 2020). In Fällen mit einem ypUICC-III-Status schien sie allerdings aufgrund einer FM-Rate von < 30 % onkologisch nicht ausreichend zu sein.

4.6.2 Totale neoadjuvante Therapie - Rolle der Chirurgie und Pathologie

Eine Intensivierung der MMT wurde an der UMG mit der TransValid-KFO-179/GRCSG-B-Phase-I/II-Studie (EudraCT-Nr.: 2011-004228-37; WHO-UTN-U1111-1132-0235; LKP: Prof. Dr. med. T. Liersch) als „Totale Neoadjuvante Therapie“ (TNT) von LARC-Patienten (< 12 cm ab ACL) initiiert und wird in weiteren Promotionsprojekten der Arbeitsgruppe genauer untersucht. In dieser IIT-Studie

wurden die Patienten mit einer präopCRT + OX, drei Gaben FOLFOX-CTx (Konsolidierungstherapie) und einer peri-/postoperativ kontrollierten TME behandelt. Die TransValid-B-Studie war als *proof-of-principle*-Studie (AMG-Studie, Studie nach dem Arzneimittelgesetz des BfArM) angelegt worden und brachte erste klinische Erfahrungen (Durchführbarkeit, Sicherheit und erste Zeichen der Wirksamkeit) für die nachfolgende multizentrische CAO/ARO/AIO-12-Phase-IIb-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02363374). In dieser prospektiv randomisierten TNT-Studie der GRCSG ist die Konsolidierungs-CTx vs. Induktions-CTx geprüft worden (Fokas et al. 2019).

Die TNT mit Konsolidierungs-CTx war überlegen. Neben einer ypCR-Rate (ypT0N0) von 25 % und einer akzeptablen Begleittoxizität zeigte sich im 3-jährigen Beobachtungszeitraum eine kumulative LR- und FM-Rate von 5 % und 16 % (Konsolidierungs-CTx) vs. 6 % und 18 % (Induktions-CTx) (Fokas et al. 2021a). Durch diesen Erfolg der TNT stellt sich nun die Frage, ob Patienten mit einer klinischen CR (nach TNT beim präoperativen Re-Staging festgestellt) überhaupt noch operiert werden müssen oder einer *watch-and-wait*-Strategie zugeführt werden können.

Diese Rektum-erhaltende Strategie unter Verzicht einer TME oder lokalen Exzision (LE) des ehemaligen Tumorbettes wurde bereits im Jahr 2004 publiziert (Habr-Gama et al. 2004). Weitere Studien zum Erhalt der Schließmuskelfunktion und des Rektums als Defäkationsorgan (Martens et al. 2016) haben unter Gewährleistung einer engmaschigen Kontrolle der Patienten (Habr-Gama et al. 2014; Appelt et al. 2015; Renehan et al. 2016) zu einem innovativen Studienansatz geführt. In der multizentrischen ACO/ARO/AIO-18.1-Phase-III-Studie der GRCSG wird derzeit die Kombination der TNT und *watch-and-wait*-Strategie bei Patienten mit einer (nahezu) cCR geprüft (Fokas et al. 2021b).

In der aktuellen Diskussion über dieses MMT-Konzept wird zurecht darauf hingewiesen, dass mit der TNT + *watch-and-wait*-Strategie drei der fünf o. g. MMT-Säulen bei LARC-Patienten umgestoßen werden. Dies betrifft zum einen die onkologische Resektion (TME) und zum anderen den (histo-)pathologischen Endbefund (TNM-/UICC-Klassifikation). Er stellt bisher allein den Goldstandard zur Prognoseabschätzung der Patienten dar (Nagtegaal et al. 2014).

Zudem unterbleibt durch den Verzicht auf eine OP auch jede peri-/postoperative Resektatkontrolle als wichtiges Werkzeug zur Sicherung der Therapiequalität

aus. (Histo-)pathologische Befunde aus der Präparataufarbeitung nach onkologischer Rektumresektion werden zugunsten einer bisher eher unsicheren, subjektiv eingefärbten und wenig validierten MR-Bildgebung aufgegeben (Fokas et al. 2021b). Insbesondere die fehlende Evaluation gesicherter, bisher unverzichtbarer Prognosefaktoren, wie z. B. des N-Status bzw. des LKM/LK-Quotienten, könnten sich als großer Nachteil dieses TNT-Weges erweisen. Aus diesem Grund ist eine TNT derzeit ausschließlich unter kontrollierten Studienbedingungen zu empfehlen.

4.7 Fazit

Die dargestellten Ergebnisse veranschaulichen, dass eine enge Kooperation und Kommunikation zwischen Viszeralchirurgen und Gastroenteropathologen beim Staging, Re-Staging und in der erfolgreichen Durchführung komplexer MMT-Regime bei LARC-Patienten wegweisend und unverzichtbar sind.

Für Patienten, die auf eine präoperative MMT ± OX mit einer CR (ypUICC-0, TRG 4) oder nahezu CR (ypUICC-I/-II) angesprochen hatten, ergaben sich exzellente Überlebensdaten; diese Patienten benötigten häufig keine weitere postoperative CTx. Das Ziel aktueller und zukünftiger MMT-Regime muss sein, den Anteil dieser MMT-*responder* deutlich zu erhöhen.

Für die MMT-*non-responder* (ypUICC-III/-IV) sollten anhand der LK-Aufarbeitung (im Rahmen der Qualitätskontrolle) Prognoseprofile erstellt werden, um zeitnah intensivere, an das Rezidiv-/Progressionsrisiko-adaptierte, Polychemotherapie-Regime in Kombination mit *Biologicals* einsetzen zu können.

Die bisherigen 5 Säulen der MMT (Radiologie, Radioonkologie, Chirurgie, Pathologie, chirurgische/medizinische Onkologie) haben beim LARC im mittleren und unteren Rektumdrittel (< 12 cm) - einhergehend mit der Weiterentwicklung der onkologischen Chirurgie, des Einsatzes von peri-/postoperativen Qualitätskontrollen sowie der Erweiterung der (histo-)pathologischen Befundung - die Basis für innovative (translationale) Therapieansätze, wie z. B. der TNT, geschaffen. Zudem hat sich bei den Patienten mit einem LARC im oberen Rektum (≥ 12 cm) gezeigt, dass das geringere OP-Ausmaß einer PME unter standardisierten Bedingungen einer TME hinsichtlich onkologischer Endpunkte nicht unterlegen ist.

Da eine präoperative MMT bei Karzinomen im oberen Rektum keinen Überlebensvorteil bewirkt, stellen die OP und die postoperativ ermittelten pUICC-Stadien II/III die Indikationsbasis für eine adCTx dar.

Die aktuellen Entwicklungen der MMT zur TNT bei Patienten mit tiefsitzenden LARC (< 12 cm ab ACL) unter Verzicht auf eine onkologische Resektion und den bisherigen Goldstandard an Informationen, nämlich den (histo-)pathologischen Befund, stellen Kliniker vor neue Herausforderungen.

5 Zusammenfassung

Wesentliche Voraussetzungen für die Rezidivfreiheit bei Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (LARC, cUICC-II/-III Status) sind ein negativer (> 1 mm) CRM- und LK-Status sowie eine optimale Resektatqualität. Die prognostische Bedeutung dieser Variablen wird jedoch nach Einsatz einer Multimodaltherapie (MMT) ebenso kontrovers diskutiert wie der Stellenwert einer standardisierten peri-/postoperativen Präparatbeurteilung.

Es werden die MMT-Ergebnisse bei 402 Teilnehmern (w: 32,8 %, m: 67,2 %; 64 J. im Median) der CAO/ARO/AIO-94- (n = 177), -04- (n = 127) und GAST-05-Studien (n = 98) dargestellt, die monozentrisch mit einer präoperativen, 5-FU-basierenden Chemoradiotherapie (CRT) ± Oxaliplatin (OX) behandelt oder primär operiert worden waren. Die Vergleichsanalysen umfassen die Präparatbeurteilung, OP-Verfahren (TME vs. PME), diverse klinikopathologische Variablen sowie die LR- /FM-Raten. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers, Logrank-Tests, Cox-Regressionsanalysen, uni-/multivariablen Überlebenszeitmodellen sowie paarweisen Kontrasttests ist der Einfluss ausgewählter Parameter (z. B. des CRM-, LK- und (y)pUICC-Status) auf das Überleben geprüft worden.

Eine optimale Resektatqualität wurde peri-/postoperativ in 80,4 % u. 78,7 % festgestellt; nach präopCRT (+ OX) betrug sie 82,5 % u. 77,8 % vs. 76,6 % u. 70,3 % (- OX). Ein negativer CRM-Status (> 1 mm) wurde in 87,8 % erreicht; nach primärer OP lag ein CRM(+)-Status (< 1 mm u. 1 mm) in 13,3 % u. 7,8 % vs. 2,7 % u. 2,3 % (nach präopCRT) vor. Die präopCRT führte zur Reduktion der LKM; der Quotient LKM/LK sank auf 0,027 (ypN2/ypN0-Status auf 0,06).

Im multivariablen CSS-Cox-Modell hatten Patienten mit einem LARC (≥ 12 cm ab ACL) abhängig vom CRM(+) und der primären OP ein erhöhtes Ereignisrisiko (HR: 0,2; adjustiert p = 0,005). In den Kontrasttests zeigte sich für CRM(+) Patienten ein höheres Risiko, an dem Rektumkarzinom zu sterben (HR: 3,8; adj. p = 0,031).

Ein ypN0-Status (vs. ypN1/2-Status) führte unabhängig von der Tumorage zu einem längeren OS (HR: 0,39; adj. p < 0,001 u. (≥ 12 cm ab ACL) HR: 1,7; adj. p = 0,007); ebenso war das DFS verlängert (HR: 0,41; adj. p < 0,001). Bei Karzinomen im oberen Rektum (≥ 12 cm) hatten Patienten mit (y)pN0-Status nach primärer OP (HR: 0,44; adj. p = 0,041) u. präopCRT (HR: 0,25; adj. p = 0,035) ein

besseres DFS. CSS-Kontrasttests demonstrierten für Patienten mit einer LARC-Lokalisation < 12 cm u. einem ypN(+)-Status ein deutlich erhöhtes Sterberisiko (HR: 0,24; adj. p < 0,001); dies galt auch für Patienten mit einem LARC im oberen Rektum (HR: 0,011; adj. p = 0,001). Patienten mit einem LARC (\geq 12 cm ab ACL) u. pN0-Status hatten nach primärer OP das höchste Risiko an einer anderen Ursache zu sterben (HR: 0,031; adj. p = 0,008).

Patienten mit den Stadien ypUICC \leq II zeigten ein längeres OS (HR: 0,37; adj. p < 0,001) vs. > II; dies galt auch für Patienten mit einem LARC im oberen Rektum (HR: 0,16; adj. p = 0,004). Primär operierte Patienten mit einem LARC im oberen Rektum und pUICC-Status \leq II hatten ebenfalls ein längeres OS (HR: 0,37; adj. p = 0,018).

In den Kontrasttests zum DFS ergab sich für Patienten mit den Stadien \leq II ein längeres DFS (HR: 0,37; adj. p < 0,001) vs. ypUICC > II; dies galt auch für LARC im oberen Rektum (HR: 0,22; adj. p = 0,014). Patienten mit einem primär operierten LARC im oberen Rektum und Stadium \leq II hatten ebenfalls ein längeres DFS (HR: 0,42; adj. p = 0,024). Die CSS-Kontrasttests zeigten ein höheres, Rektumkarzinom-spezifisches Sterberisiko für Patienten der Stadien ypUICC > II (< 12 cm ab ACL; HR: 0,22; adj. p < 0,001) unabhängig von der Tumorlage (\geq 12 cm ab ACL; HR: 0,0096; adj. p = 0,001). Primär operierte Patienten (LARC: \geq 12 cm ab ACL) mit einem Stadium > II wiesen ebenfalls ein erhöhtes Karzinom-spezifisches Sterberisiko auf (HR: 0,029; adj. p = 0,007).

Unter der Voraussetzung einer qualitativ hochwertigen OP und (histo-)pathologischen Präparataufarbeitung haben Viszeralchirurgen und Pathologen Schlüssel-funktionen in der MMT von LARC-Patienten. Die standardisiert durchgeführte peri-/postoperative Qualitätskontrolle verbessert nicht nur die interdisziplinäre Kooperation, sondern ermöglicht valide Abschlussbefunde nach der TNM-/UICC-Klassifikation. Dieser ist die Grundlage für weitere Therapieentscheidungen und wegweisend für die Prognoseabschätzung.

6 Summary

Purpose: To evaluate the role of standardized peri-/postoperative control and clinicopathological risk factors in specimens after total (TME) or partial (PME) mesorectal excision in locally advanced rectal cancer (LARC, < 12 cm vs \geq 12 cm from anal verge (av)) treated with preoperative (y), 5-FU-based chemoradiotherapy (preopCRT) \pm Oxaliplatin (OX) or upfront surgery.

Methods: 402 participants of the CAO/ARO/AIO-94, -04 and GAST-05 (ISRCTN 35198481) trials with stage \geq II rectal cancers were included in this project at a single study site. Peri-/postoperative quality controls of the specimens were performed according to trial protocols, MERCURY criteria, and the actual TNM-/UICC-classification. The impact of selected prognostic parameters on survival was investigated by using Logrank test, Kaplan-Meier estimator, uni-/multiparametric Cox proportional hazard regression and interaction effects testing models.

Results: Optimal quality of TME/PME-surgery was determined in 80.4 % and 78.7 %, respectively. After preopCRT (+ OX), it was 82.5 % and 77.8 % vs. 76.6 % and 70.3 % (- OX). A negative (y)pCRM status ($>$ 1 mm) was achieved in 87.8 %. After upfront surgery, a CRM of $<$ 1 mm or 1 mm was present in 13.3 % and 7.8 % vs. 2.7 % and 2.3 % (after preopCRT). The preopCRT resulted in a reduction of LNM count; the LNM/LN ratio decreased to 0.027 (ypN2/ypN0 status to 0.06).

In the multivariable Cox model for CSS, patients with a LARC (\geq 12 cm from av) showed an increased risk of events depending on CRM (+) status and upfront surgery (HR: 0.2; adjusted $p = 0.005$). In paired contrast tests, patients with CRM (+) status after upfront surgery were confirmed to have a higher risk of dying from rectal cancer disease (HR: 3.8; adjusted (adj) $p = 0.031$).

ypN0 status in patients with LARC ($<$ 12 cm from av) resulted in prolonged OS (HR: 0.39; adj $p < 0.001$); likewise in LARC (\geq 12 cm) after preopCRT (HR: 1.7; adj $p = 0.007$) or after upfront surgery (HR: 0.38; adj $p = 0.29$). DFS was prolonged in patients with ypN0 (HR: 0.41; adj $p < 0.001$). For carcinomas in the upper rectum, patients with a (y)pN0 status after upfront surgery (HR: 0.44; adj $p = 0.041$) as well as after preopCRT (HR: 0.25; adj $p = 0.035$) showed advantages in DFS. Accordingly, contrast tests to CSS demonstrated an increased risk of dying from rectal cancer for N(+) patients (LARC $<$ 12 cm) after preopCRT

(HR: 0.24; adj p < 0.001) and for an upper LARC (≥ 12 cm) (HR: 0.011; adj p = 0.001). Patients with upper LARC, pN0 status, and upfront surgery had the highest risk of death from another cause (HR: 0.031; adj p = 0.008).

Patients with stages ypUICC \leq II (LARC < 12 cm from av) had longer OS (HR: 0.37; adj p < 0.001) vs. > II; this was also true for LARC in the upper rectum after preopCRT (HR: 0.16; adj p = 0.004). Patients with upper LARC and postsurgical stage pUICC \leq II also showed longer OS (HR: 0.37; adj p = 0.018).

In DFS contrast tests, patients with stages ypUICC \leq II (LARC < 12 cm) had prolonged DFS (HR: 0.37; adj p < 0.001) vs. > II; this was also true for LARC in the upper rectum (≥ 12 cm) after preopCRT (HR: 0.22; adj p = 0.014). Patients with upfront surgery in upper LARC and status pUICC \leq II also showed enhanced DFS (HR: 0.42; adj p = 0.024). Accordingly, contrast testing to CSS demonstrated a significantly higher risk of dying from rectal cancer for stages ypUICC > II with LARC in the lower (< 12 cm) (HR: 0.22; adj p < 0.001) and upper rectum (HR: 0.0096; adj p = 0.001). Patients with upper LARC (≥ 12 cm) and postsurgical stage pUICC > II also showed a significantly increased risk of death from rectal cancer (HR: 0.029; adj p = 0.007).

Conclusion: Assuming high-quality surgery and comprehensive (histo-)pathologic work-up of the specimen, visceral surgeons and pathologists have key roles in MMT of LARC patients. Standardized peri-/postoperative quality control not only improves interdisciplinary cooperation, but above all enables valid final findings according to the TNM-/UICC-classification. This is the basis for further treatment decisions and is indicative for prognosis assessment.

7 Anhang

7.1 Einschlusskriterien der GAST-05-Studie

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

Tabelle A1: Einschlusskriterien der GAST-05-Studie

| | |
|----|---|
| 1. | Alter mindestens 18 Jahre, keine obere Altersgrenze |
| 2. | (histo-)pathologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes primäres Rektumkarzinom in 12 – 16 cm ab ACL (gemessen mit einem starren Rektosigmoidoskop) |
| 3. | uT3-4 oder uN(+), ohne Hinweis auf synchrone FM (cUICCII/III-Stadium) |
| 4. | keine präoperative Behandlung (Strahlen- und/oder Chemotherapie) |
| 5. | WHO ECOG-Status ≤ 2 |
| 6. | ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten $> 3,5 \times 10^9/L$, Neutrophile $> 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$, Hämoglobin $> 10 \text{ g/dl}$ |
| 7. | ausreichende Leberfunktion: Bilirubin $< 2,0 \text{ mg/dl}$, SGOT, SGPT, AP, gamma-GT $<$ des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs |
| 8. | Serumkreatinin: $< 1,5 \text{ mg/dl}$, Kreatinin-Clearance: $> 50 \text{ ml/min}$ |
| 9. | Dokumentation (Angabe des Datums) darüber, dass der Patient die Inhalte des Studienprotokolls verstanden hat und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der GAST-05 Studie vorliegt |

7.2 Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie

Patienten, die eines der folgenden Kriterien aufwiesen, wurden von der klinischen Prüfung der GAST-05-Studie ausgeschlossen.

Tabelle A2: Ausschlusskriterien der GAST-05-Studie

| | |
|----|---|
| 1. | schwängere oder stillende Frauen |
| 2. | gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage waren |
| 3. | zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch |
| 4. | Chemotherapie (innerhalb der letzten 3 Monate) |
| 5. | Radiotherapie des Beckens (innerhalb der letzten 3 Monate) |
| 6. | gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen zurückliegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten |
| 7. | gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln |
| 8. | Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten u. / o. sich behandeln und nachuntersuchen zu lassen |

| | |
|-----|--|
| 9. | <p>Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen oder geistigen Erkrankungen, wie z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">• instabile kardiale Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn• neurologische o. psychiatrische Störungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden• Patienten mit aktiver, nicht-kontrollierbarer Infektion oder Sepsis• aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörung |
| 10. | symptomatische periphere Neuropathie NCI-CTC Grad > 1 |
| 11. | <p>Patienten mit Zweitmalignom; Ausnahme: Basalzellkarzinom der Haut oder <i>Carcinoma in situ</i> der Zervix nach erfolgreich Behandlung;</p> <p>Einschluss von Patienten mit anderen Malignomen nach erfolgreicher Therapie und ≥ 5 Jahre Rezidivfreiheit nach Diskussion mit dem Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) bzw. der Studienleitung möglich</p> |
| 12. | chronische Diarrhoe (NCI-CTCAE Grad > 1) oder andere Störungen, welche die Medikamentenresorption beeinträchtigen |
| 13. | Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen |
| 14. | gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin, Brivudin und Analoga |
| 15. | bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD); Ausschluss durch Exon-14-Skipping-Test |
| 16. | Angabe des klinischen Stadiums bei Antragstellung für die zentrale Randomisation: cT1-2 cN(+), cT3-4 cN0 oder cT3-4 cN(+) |

7.3 Dokumentationsbögen der GAST-05-Studie

(Gast 05 Studie / Stand 07/2004)

Pendeldokumentation: – Rektumkarzinome – Präparat-Begleitbogen II zur histopathologischen Befundanforderung

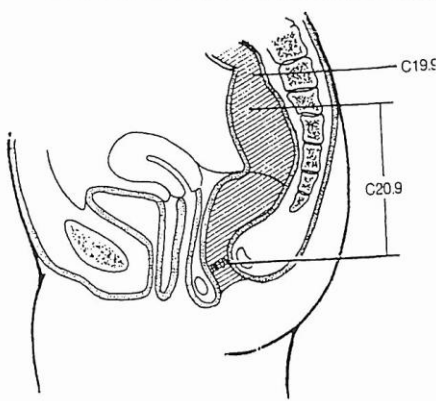
Abt. Allgemeinchirurgie, Abt. Gastroenteropathologie
 Universitätsklinikum Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
 (nach Erstellung des histopathologischen Befundes bitte Dokumentationsblatt zurück an CALL (z. Hdn.:
 zur internen Dokumentation; 1 Kopie der Dokumentation verbleibt in Abt. Gastroenteropathologie (z. Hdn.:

REKTUM-TUMOR

Pieper:
 OP-Saal:
 Datum:
 Tu-freier Absetzungsrand: > 5 cm
 Primär-TU
 Rezidiv; Primär-TU: pT pN (/ Lk) G
 Therapie des Primär-TU: _____

kurativer Behandlungsansatz

präop. histol. Diagnosesicherung; Befund: _____
 Endosonographie-Stadium: uT₃ uN₊; endoskop. TU-Lokalisation ab ano: 16 cm
 aboraler TU-Rand zur Peritonealumschlagfalte: oberhalb: 7 cm; unterhalb: cm
 präop. TU-Komplikation: keine, Stenose, Ileus, Perforation, Abszeß,
 andere: _____
 präop. V.a. Fernmetastasen: ja/ nein; Lokalisation: _____
 intraop. V.a. Fernmetastasen: ja/ nein; Lokalisation: _____
 Histolog. Sicherung: ja/ nein; Befund: _____
 bimanuelle Palpation hepar: ja/ nein; Befund: _____
 intraop. Sono hepar: ja/ nein; Befund: _____
 Notfall-OP: ja/ nein; spontane TU-Perforation: ja/ nein; iatrogene TU-Perforation: ja/ nein
 Studie: ja/ nein; CAO-Phase-II (XelOx); Z.n. präop. RT/CT, postop. RT/CT geplant
 TU-Material + normale Mukosa: einfrieren
 TME-Beurteilung: Methylenblaufärbung Fotodokumentation Beurteilung umseitig =>



C 19.9 = rektosigmoidaler Übergang
 C 20.9 = Rektum

Operationsmethode

Kontinuitätsherstellung: ja/ nein
 synchroner protektiver AP: ja/ nein
 Operationserweiterung: _____

Bitte TU-Lokalisation/Absetzung in Skizze markieren und ankreuzen!

TEM, transanale Abtragung
 anteriore Resektion
 tiefe anteriore Resektion
 OP n. Hartmann; Begründung: _____
 Anastomosenhöhe: _____ cm
 J-Pouch Coloplastie
 Mesorektumentfernung bis Beckenboden
 abdomino-perineale Rektumamputation
 multiviszerale Resektion /

Gast 05 THE

(Unterschrift Operateur)

Abbildung A1: Pendelbogen I

Pendel-/Dokumentationsbogen genutzt im Zeitraum der Beobachtung vor 2012

Qualitätsbewertung nach Fotodokumentation

Mesorektale Exzision (ME):

Ausmaß der Mesorektum-Exzision

- totale Mesorektum-Exzision (TME) (bis zum Beckenboden)
 partielle Mesorektum-Exzision (PME) (am frischen nicht ausgespannten Resektat ≥ 3 cm, am fixierten Resektat $\geq 2,5$ cm vom distalen Tumorrang)
 weder TME noch PME

Bei PME: Coning? nein ja

Makroskopische Beurteilung der Resektatoberfläche:

- intakt, glatt (lipomähnlich)
 umschriebene(r) Defekt(e) (max. 5mm), Rektummuskulatur nicht sichtbar
 ausgedehnte(r) Defekt(e), Rektummuskulatur nicht sichtbar
 ausgedehnte(r) Defekt(e), Rektummuskulatur sichtbar

Falls Farbstoffmarkierung am Tumorsektat über A. rectalis sup. durchgeführt:

- kein Farbastritt punktförmiger Farbastritt flächenhafter Farbastr.

Qualität der TME gemäß Medical Research Council (s. Protokoll, Anhang 5):

- Qualitätsgrad 1 Qualitätsgrad 2 Qualitätsgrad 3

- Qualitätsgrad 1 (schlecht): Mesorektum irregulär, mit Defekten größer als 1 cm² oder Inzision bis zur Muscularis propria; unregelmäßiger zirkumferenzieller Resektionsrand mit geringer Menge von Mesorektum und wenig Sicherheitsabstand an Vorderseite.

- Qualitätsgrad 2 (suboptimal): Mäßige Menge des Mesorektums mit einiger Unregelmäßigkeit, mäßiges distales Coning kann vorhanden sein.

- Qualitätsgrad 3 (optimal): gute Menge des Mesorektums, glatte Oberfläche, guter Sicherheitsabstand an der Vorderseite, keine Defekte im Mesorektum.

Mesorektale Oberfläche makroskopisch
 intakt; nach Anfärbung punktförmige
 Farbaustritte dorsal > 5 und ventral-
 seitig ein flächiger Farbastritt links
 von ca. 2x3cm Größe.

Abbildung A2: Pendelbogen II

Pendel-/Dokumentationsbogen genutzt im Zeitraum der Beobachtung vor 2012

| | |
|--|---|
| GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (I) | 4 |
| <i>WISP/GO02</i> | |

Zeitpunkt: perioperativ
 Klinik/Pat.-Nr.:
 Geburtsmonat/-jahr: /

OPERATION TME PME

| | | | |
|--|---|--|---|
| Datum der Operation | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Operateur (klinikerne Schlüsselnummer): | <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Beziehung zur Peritonealumschlagfalte? | aboraler Tumorrand | oberhalb <input type="checkbox"/> | unterhalb <input type="checkbox"/> |
| Intraoperativ lokoregionärer Resttumor (klinisch R2-Resektion)? | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> | |
| Lebermetastasen? | nein <input type="checkbox"/> | ja, komplett entfernt <input type="checkbox"/> | |
| | | ja, nicht (komplett) entfernt <input type="checkbox"/> | |
| | wenn ja, Beschreibung der Op.: | | |
| Andere Fernmetastasen? | nein <input type="checkbox"/> | ja, komplett entfernt <input type="checkbox"/> | |
| | | ja, nicht (komplett) entfernt <input type="checkbox"/> | |
| Operationsmethode: | | anteriore Resektion: | tiefe anteriore Resektion: |
| | laparoskopisch <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | offen <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Kommentar: | | |
| Kontinuitäts Herstellung: | nein <input type="checkbox"/> | ja, Stapler <input type="checkbox"/> | ja, Doppelstapler <input type="checkbox"/> |
| | | ja, Handnaht <input type="checkbox"/> | ja, perianale Handnaht <input type="checkbox"/> |
| Art der Anastomose: | gerade <input type="checkbox"/> | End-zu-Seit <input type="checkbox"/> | J-Pouch <input type="checkbox"/> Coloplastie <input type="checkbox"/> |
| Synchroner protektiver Anus praeter? | nein <input type="checkbox"/> | Kolon <input type="checkbox"/> | Ileum <input type="checkbox"/> |
| Operationserweiterung: | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> | |
| | falls ja, Grund und mit entfernte Organe angeben: | | |

GO02C05/23.10.06

Abbildung A3: CRF-Bogen – Perioperative Qualitätssicherung I

| | |
|---|---------------------------|
| GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (II) | 5 WiSP/GO02 |
|---|---------------------------|

Zeitpunkt: perioperativ Klinik/Pat.-Nr.: Geburtsmonat/-jahr: /

OPERATION TME PME

| | | | |
|---|--|--|--|
| Methylenblaufärbung des Resektats? | | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> |
| Falls Farbstoffmarkierung am Tumorresektat über A. rectalis sup durchgeführt: | | | |
| kein Farbastritt <input type="checkbox"/> | punktförmiger Farbastritt <input type="checkbox"/> | flächenhafter Farbastritt <input type="checkbox"/> | |
| Lokalisation des Farbastritts, falls erfolgt: | | | |
| ventral <input type="checkbox"/> | dorsal <input type="checkbox"/> | lateral <input type="checkbox"/> | an der distalen Absetzung <input type="checkbox"/> |
| Zusätzliche Angaben bei TME: | | | |
| Komplette Entfernung des Mesorektums bis Beckenboden? | | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> |
| TME-Qualität nach M.E.R.C.U.R.Y. : | | | |
| <input type="checkbox"/> Komplette Mesorektumexzision („good“): Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm | | | |
| <input type="checkbox"/> Nahezu komplette Mesorektumexzision („moderate“): Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar (abgesehen von der Ansatzstelle der Levatormuskulatur) | | | |
| <input type="checkbox"/> Inkomplette Mesorektumexzision („poor“): geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand | | | |
| Zusätzliche Angaben bei PME: | | | |
| Coning? | | nein <input type="checkbox"/> | ja <input type="checkbox"/> |
| Sicherheitsabstand intraoperativ? | | < 5cm <input type="checkbox"/> | ≥ 5cm <input type="checkbox"/> ⇒ <input type="text"/> cm |
| PME-Qualität nach M.E.R.C.U.R.Y. bis zur distalen Absetzung: | | | |
| <input type="checkbox"/> Komplette PME („good“): Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm; kein Coning | | | |
| <input type="checkbox"/> Nahezu komplette PME („moderate“): Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar; mäßiges Coning erlaubt | | | |
| <input type="checkbox"/> Inkomplette PME („poor“): geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand; starkes Coning | | | |

G002C05/23.10.06

Abbildung A4: CRF-Bogen – Perioperative Qualitätssicherung II

| | |
|---|---|
| GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch OPERATION (II) | 6 |
| WISP/GO02 | |

Zeitpunkt: peri-/postoperativ Klinik/Pat.-Nr.: Geburtsmonat/-jahr: /

WEITERE INFORMATIONEN ZUR OPERATION

Stationäre Behandlung post Op: Tage

Postoperativer Verlauf? komplikationslos mit Komplikationen

falls Komplikationen, bitte spezifizieren (gemäß NCI CTCAE):

| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 | Gr. 5 |
|---------------------------------|---|---|---|--|-------|
| Nachblutung | --- | --- | ≥2 Transfusionen über das Standardmäßige hinaus; interventionelle radiologische, endoskop. oder op. Maßnahme | lebensbedrohende Folgen | Tod |
| Wundheilungsstörung, abdominell | Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie | Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptomatische Hernie | symptom. Hernie ohne Einklemmung; Riss der Faszie ohne Eviszeration; Op. Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbeh. | symptom. Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszeration; größere Rekonstruktion mit Klappe, Transplant., Resektion o. Amput. | Tod |
| Wundheilungsstörung, sakral | Öffnung von < 25% der Wunde, nicht tiefer als Oberflächenfaszie | Öffnung von > 25% der Wunde mit lokaler Versorgung, asymptomatische Hernie | symptom. Hernie ohne Einklemmung; Riss der Faszie ohne Eviszeration; Op. Verschluss oder Revision indiziert; Hospitalisierung oder Sauerstoffbeh. | symptom. Hernie mit Anzeichen einer Einklemmung; Riss der Faszie mit Eviszeration; größere Rekonstruktion mit Klappe, Transplant., Resektion o. Amput. | Tod |
| Ileus | asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar | symptomatisch, behandlungsbedürftig | symptomatisch mit GI-Funktionseinschr. invasive oder endoskop. Intervention | lebensbedrohende Folgen | Tod |
| Fistel zur Harnblase | asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar | symptomat.; Einfluss auf GI-Funktion (z.B. Diät, Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust); iv-Flüssigkeitszufuhr <24h erford. | symptomat.; grav. Einfluss auf GI-Funktion; iv-Flüssigkeitszufuhr, Tubus oder TPN ≥24h erforderlich | lebensbedrohende Folgen | Tod |
| Dünndarmfistel | dito | dito | dito | dito | Tod |
| Rektumscheidenfistel | dito | dito | dito | dito | Tod |
| Anastomosensinsuffizienz | asymptomatisch, nur radiologisch nachweisbar | symptomatisch; behandlungsbedürftig | symptomatisch und GI-funktionseinschr.; invasive oder endoskop. Intervention | lebensbedrohende Folgen | Tod |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Kardio-pulmonale Komplikationen minimal Intensivstation Operation

Andere Komplikationen minimal Intensivstation Operation

Art der Komplikation:

Postoperativer Exitus

Bei vorzeitiger Beendigung der protokollgemäßen Therapie bzw. postoperativem Exitus bitte den Bogen "Therapieabschluss" ausfüllen!

Abbildung A5: CRF-Bogen – Peri-/postoperative Qualitätssicherung III

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

P1**Pathologie S. 1**

Klinik/Pat.-Nr.: _____

Geburtsmonat/-jahr: ____/____

031/09 **Eingangsdatum (lokaler Pathologe)**

Tag, Monat, Jahr

Einlaufnummer: _____

+-----+-----+-----+

031/20 **Untersuchungsmaterial**
Primärtumor (A22) keine Untersuchung nur Zytologie Biopsie ohne Tumorresektion Tumorteile (bei Reduktion) Resektat**Mesorektale Exzision (ME):****Ausmaß der Mesorektum-Exzision** totale Mesorektum-Exzision (TME) (bis zum Beckenboden) partielle Mesorektum-Exzision (PME) (am frischen nicht ausgespanntenResektat \geq 3cm, am fixierten Resektat \geq 2,5cm vom distalen Tumorrang) weder TME noch PME**Makroskopische Beurteilung der Resektatoberfläche:** intakt, glatt (lipomähnlich) umschriebene(r) Defekt(e) (max. 5mm), Rektummuskulatur nicht sichtbar ausgedehnte(r) Defekt(e), Rektummuskulatur nicht sichtbar ausgedehnte(r) Defekt(e), Rektummuskulatur sichtbar**Qualität der TME gemäß M.E.R.C.U.R.Y. (2002) (s. Protokoll, Anhang IV):** **Komplette Mesorektumexzision („good“):** Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm, kein Coning, bei querer Lamellierung glatter zirkumferentieller Resektionsrand **Nahezu komplette Mesorektumexzision („moderate“):** Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar (abgesehen von der Ansatzstelle der Levatormuskulatur), mäßiges Coning erlaubt, bei querer Lamellierung mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des zirkumferentiellen Resektionsrandes **Inkomplette Mesorektumexzision („poor“):** geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, bei querer Lamellierung sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand**Qualität der PME analog M.E.R.C.U.R.Y. (2002) (s. Protokoll, Anhang IV):** **Komplette PME („good“):** Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm, kein Coning, bei querer Lamellierung glatter zirkumferentieller Resektionsrand **Nahezu komplette PME („moderate“):** Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar, mäßiges Coning erlaubt, bei querer Lamellierung mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des zirkumferentiellen Resektionsrandes **Inkomplette PME („poor“):** geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, bei querer Lamellierung sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand; starkes Coning**Abbildung A6: CRF-Bogen – Pathologische Qualitätssicherung**

| | |
|--|-----------|
| GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch | P3 |
|--|-----------|

| | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|
| Pathologie S. 3 | Klinik/Pat.-Nr.: <input style="width: 100%;" type="text"/> | Geburtsmonat/-jahr: <input style="width: 100%;" type="text"/> | |
| 032/20 pTNM-Klassifikation (A25 u. Schema) | pT+-----+ (m)+----+ pN+-----+ pM+-----+ | | |
| 032/28 Zusätzliche Angaben zu pN (A25) (mi) nur Mikrometastasen | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | |
| 032/30 Pathologisches Stadium (A26 u. Schema) | <input type="checkbox"/> Stadium I | <input type="checkbox"/> Stadium IIA | <input type="checkbox"/> Stadium IIB |
| | <input type="checkbox"/> Stadium IIIA | <input type="checkbox"/> Stadium IIIB | <input type="checkbox"/> Stadium IIIC |
| | <input type="checkbox"/> Stadium IV | | |
| 032/31 Größte longitudinale Tumorausdehnung (in cm) | +-----+,+----+ | | |
| 032/34 Größte transversale Tumorausdehnung (in cm) | +-----+,+----+ | | |
| 032/37 Makroskopische Tumordicke (in cm) (S51) | +----+,+----+ | | |
| 032/42 Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagsfalte (S52) | <input type="checkbox"/> oberhalb | <input type="checkbox"/> unterhalb | |
| 033/28 Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation) (A27, S59) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> intramural | |
| | <input type="checkbox"/> extramural | <input type="checkbox"/> ja, o.n.A. | |
| 033/29 Veneninvasion, makroskopisch (A27, S59) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> intramural | |
| | <input type="checkbox"/> extramural | <input type="checkbox"/> ja, o.n.A. | |
| 033/30 Veneninvasion, mikroskopisch | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> intramural | |
| | <input type="checkbox"/> extramural | <input type="checkbox"/> ja, o.n.A. | |
| 033/33 Histologie des Tumorrandes (S60) | <input type="checkbox"/> expansiv (gut begrenzt) | <input type="checkbox"/> diffus infiltrierend | |
| 033/35 Peritumoröse Lymphozytenaggregate (S62) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | |
| 033/38 Famil. adenomatöse Polypose | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | |
| 033/47 Chronische Colitis ulcerosa | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | |
| 033/48 Morbus Crohn | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja | |

Abbildung A8: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung II

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

P4

Pathologie S. 4

Klinik/Pat.-Nr.:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

Geburtsmonat/-jahr:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

Histolog. Befunde an den Resektionsrändern (S67) nach Lamellierung des Mesorektums:

- 034/26 **oraler Resektionsrand** tumorfrei tumorbefallen nicht untersucht
- 034/27 **aboraler Resektionsrand** tumorfrei tumorbefallen nicht untersucht
- 034/28 **zirkumferentieller Resektionsr.** tumorfrei tumorbefallen nicht untersucht
- 034/29 **Resektionsränder an Nachbarorganen**
 tumorfrei tumorbefallen nicht untersucht
- 034/30 **Resektionsränder an Fernmetastasen**
 tumorfrei tumorbefallen nicht untersucht
- 034/31 **Definitive R-Klassifikation (A29)**
 kein Residualtumor (R0)
 nur mikroskopischer Residualtumor (R1)
 makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt (R2a)
 makroskopischer Residualtumor, auch mikroskopisch bestätigt (R2b)
 unbestimmt (RX)
- 034/33 **Lokal. von Residualtumor** kein Residualtumor (R0) lokoregionär (S41)
 Leber andere abdominelle Fernmetastasen
 extraabdominale Fernmetastasen

Minimaler Sicherheitsabstand (in mm) (S68)

| | makroskopisch | histologisch |
|--------------------------|---------------|--------------|
| 034/37 oral | +-----+ | +-----+ |
| 034/42 aboral | +-----+ | +-----+ |
| 034/47 zirkumferentiell | +-----+ | +-----+ |
| 034/52 an Nachbarorganen | +-----+ | +-----+ |
| 034/57 an Fernmetastasen | +-----+ | +-----+ |

034/62 **Meßmethode bei makroskopischer Messung**

- am frischen Resektat ohne Zug
 am fixierten ohne Zug aufgespannten Resektat
 am fixierten nicht aufgespannten Resektat

Abbildung A9: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung III

| | |
|--|-----------|
| GAST-05 CHIRURGIE DES REKTUMKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL: TME vs. PME Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker, Dr. T. Liersch | P5 |
|--|-----------|

Pathologie S. 5

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

- | | | |
|--|---|--|
| 032/50 Satelliten, Höhenlage (S56) | <input type="checkbox"/> entfällt, keine Satelliten nachw. <input type="checkbox"/> Satelliten in Tumorphöhe | <input type="checkbox"/> Satelliten aboral des Tumors <input type="checkbox"/> Satelliten oral des Tumors |
| 032/51 Satelliten, stratigraphische Lokalisation (S56) (Mehrfachnennung möglich) | <input type="checkbox"/> entfällt, keine Satelliten <input type="checkbox"/> intramural | <input type="checkbox"/> Satelliten nur in Mukosa <input type="checkbox"/> perirektal/perikolisch |
| 032/52 Spontane Perforation (S37, S57) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| 032/53 Iatrogene Perforation (S37, S57) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |
| 032/54 Schnitt durch Tumor (S37, S57) | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> ja |

Untersuchte Blöcke des Primärtumors:

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 034/65 Anzahl der Kleinblöcke | +-----+ |
| 034/67 Anzahl der Großblöcke | +-----+ |

Untersuchte Blöcke Lymphknoten:

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 034/69 Anzahl der Kleinblöcke | +-----+ |
|-------------------------------|---------|

**Bitte senden Sie die Pathologiebogen möglichst unmittelbar nach dem Ausfüllen an:
 WiSP GmbH, Karl-Benz-Str. 1, 40764 Langenfeld**

+-----+
 Datum

Stempel, Unterschrift

Abbildung A10: CRF-Bogen – (Histo-)Pathologische Qualitätssicherung IV

| | |
|--|----|
| 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? ja nein
 (falls ja, weiter mit "Klinischer Status")

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 |
|-------------------------------|----------------------------|--|---|--|--|-------|
| Anastomosens- 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- tionsbeeinträchtigt. 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 Stomausfluss; 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 | Hämdrang 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

Abbildung A11: CRF-Bogen – Follow-up

7.4 Peri-/postoperative Qualitätskontrolle

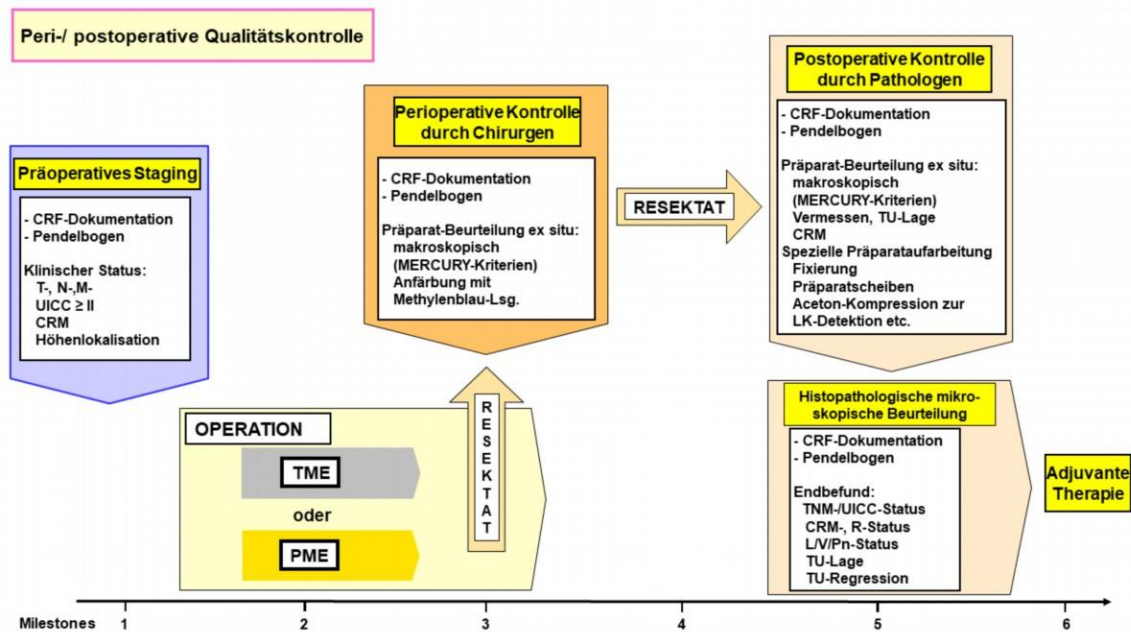


Abbildung A12: Milestones der peri-/postoperativen Qualitätskontrolle

Wichtige Schritte (*milestones*) der standardisierten peri-/postoperativen Qualitätskontrolle.

7.5 Nachbeobachtung der Patienten

Alle Patienten wurden während der Therapie mindestens 1x wöchentlich untersucht. Nach der multimodalen Therapie erfolgten die Nachsorgekontrollen nach dem in Tabelle A3 angegebenen Schema unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus der S3-Leitlinie (Liersch et al. 2005; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019). Die Befunddokumentation erfolgte in den CRFs und der Patientenakte (Abbildung A9).

Eine Nachsorgevisite umfasste eine Anamneseerhebung, die klinisch-körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Blutbild-, Nieren- und Leberfunktionsparametern sowie der Tumormarker CEA und CA 19-9 (im Serum). Eine Abdomensonographie, Rektosigmoidoskopie u. / o. komplette Koloskopie wurden zu vordefinierten Zeitintervallen durchgeführt (Tabelle A3).

Die Nachsorgetermine fanden zunächst dreimonatlich innerhalb der ersten zwei Jahre statt, anschließend in halbjährlichen Abständen über drei Jahre und danach als jährliche Untersuchungen über 5 Jahre bis 10 Jahre. Die über 5 Jahre hinausgehenden Nachsorgetermine wurden ebenfalls in der UMG oder in Kooperation mit den zuweisenden Ärzten, Hausärzten und auswärtigen Kliniken über

das CALL-Studiensekretariat koordiniert und deren Durchführung einschließlich der Befundergebnisse dokumentiert.

Tabelle A3: Nachsorgeschema für die Studienpopulation

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

Die Patienten mit einem LARC wurden studienabhängig erweiterten Nachsorgeprozeduren unterzogen, deren zeitliche Abfolge dargestellt ist; KU: körperliche Untersuchung; 1) zum Nachweis suspekter Raumforderungen im Abdomen, insbesondere in der Leber; beim Nachweis suspekter Befunde erfolgte die weitere Diagnostik (wie z. B. eine CT des Thorax/Abdomen/Becken, Feinnadel- oder Stanzbiopsie); 2) generell engmaschig bei Rektumkarzinomen ohne eine prä-oder postoperative CRT; 3) sofern keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt war; 4) bei einem unauffälligen Befund erfolgte die nächste Koloskopie nach Empfehlung des Untersuchers, allerdings spätestens nach 5 Jahren; 5) generell bei Rektumkarzinomen 3 Monate nach Abschluss der Multimodaltherapie; weitere Kontrollen erfolgten in Abhängigkeit des Studienprotokolls oder nach dem institutionellen Standard.

8 Literaturverzeichnis

- Aalen O, Johansen S (1978): An empirical transition matrix for non-homogeneous markov chains based on censored observations. *Scand J Stat* 5, 141–150
- Agger EA, Jörgren FH, Lydrup MLA, Buchwald PL (2020): Risk of local recurrence of rectal cancer and circumferential resection margin: population-based cohort study. *Br J Surg* 107, 580–585
- Aitken RJ (1996): Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83, 214–216
- Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JCR, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A (2015): High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 16, 919–927
- Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, Sjødahl R (1996): Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83, 375–379
- Autschbach F (2005): The pathological assessment of total mesorectal excision: what are the relevant resection margins? *Recent Results Cancer Res* 165, 30–39
- Basten O, Bandorski D, Bismarck C, Neumann K, Fisseler-Eckhoff A (2010): Acetonkompression: Schnelle, standardisierte Methode zur Untersuchung von Lymphknoten im Gastrointestinaltrakt. *Pathologe* 31, 218–224
- Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, Von Meyenfeldt MF, Baeten CGMI, Van Engelshoven JMA (2001): Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357, 497–504
- Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A (2009): Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 96, 1348–1357
- Bielecki C, Stallmach A (2012): Kolorektales Karzinom bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Vermeidbar durch verbesserte Sekundärprävention? *Onkologe* 18, 248–253
- 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, 1–11
- Bondeven P (2016): Cancer of the upper rectum. *Dan Med J* 63, 1–31
- Bondeven P, Laurberg S, Hagemann-Madsen RH, Pedersen BG (2020): Impact of a multidisciplinary training programme on outcome of upper rectal cancer by critical appraisal of the extent of mesorectal excision with postoperative MRI. *BJS open* 4, 274–283
- Bonnetain F, Borg C, Adams RR, Ajani JA, Benson A, Bleiberg H, Chibaudel B, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Fuchs CS, et al. (2017): How health-related quality of life assessment should be used in advanced colorectal cancer clinical trials. *Ann Oncol* 28, 2077–2085
- Bosch SL, Nagtegaal ID (2012): The importance of the pathologist's role in assessment of the quality of the mesorectum. *Curr Colorectal Cancer Rep* 8, 90–98
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 394–424
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczer B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016): Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 113, 101–106
- Brown G (2006): Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Br Med J* 333, 779–782
- Brown G, Daniels IR (2005): Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res* 165, 58–74
- Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS, Celebrezze JP, Jones SM (2004): Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Mod Pathol* 17, 402–406
- Bruch H-P, Trentz O (Hrsg.): *Berchthold Chirurgie*. 6. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2008

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (Hrsg.): ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Köln 2020. www.bfarm.de – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2021, abgerufen am 23.09.2020
- Campa-Thompson M, Weir R, Calcetera N, Quirke P, Carmack S (2015): Pathologic processing of the total mesorectal excision. *Clin Colon Rectal Surg* 28, 43–52
- Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E (2009): Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 59, 366–378
- Clancy C, Flanagan M, Marinello F, O'Neill BD, McNamara D, Burke JP (2019): Comparative oncologic outcomes of upper third rectal cancers: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 18, e361–e367
- 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
- Compton CC (2003): Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 16, 376–388
- Compton CC, Greene FL (2004): The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 54, 295–308
- 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
- De Boer C: Stellenwert der postoperativen FOLFOX-CTx beim primär operierten pUICC-II/-III-Karzinom des oberen Rektums: Erste Ergebnisse aus der GAST-05-Studie. Med. Diss. Göttingen 2022
- Demetter P, Jouret-Mourin A, Silversmit G, Vandendael T, Sempoux C, Hoorens A, Nagy N, Cuvelier C, Van Damme N, Penninckx F, et al. (2016): Review of the quality of total mesorectal excision does not improve the prediction of outcome. *Color Dis* 18, 883–888
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997): Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12, 19–23
- Enker WE (1997): Total mesorectal excision - the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 29, 127–133
- Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M (1997): Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 21, 715–720
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, E359–E386
- Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL, et al. (2019): Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37, 3212–3222
- Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Perez R, Garcia-Aguilar J, Rullier E, Joshua Smith J, Marijnen C, Peters FP, et al. (2021b): International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 805–816
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, Becker H, Ghadimi BM, Mrak K, Merkel S, et al. (2014): Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 32, 1554–1562
- Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Sauer R, Wittekind C, Rödel C (2015): Downstage migration after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: the reverse of the Will Rogers phenomenon? *Cancer* 121, 1724–1727

- Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL, et al. (2021a): Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 8, 3212–3222
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005): Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 23, 5644–5650
- Foster JD, Gash KJ, Carter FJ, West NP, Acheson AG, Horgan AF, Longman RJ, Coleman MG, Moran BJ, Francis NK (2014): Development and evaluation of a cadaveric training curriculum for low rectal cancer surgery in the English LOREC National Development Programme. *Color Dis* 16, O308–O319
- Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM (2011): Rektumkarzinom: Aktueller Stand der multimodalen Therapie - wann und wie? *Zentralbl Chir* 136, 334–342
- G-BA (2018): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen. Bundesanzeiger 2020
- Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi LC, Bismarck C, Bandorski D, Merkelbach-Bruse S, Schneider-Stock R, Stoehr R, Wirtz RM, et al. (2012): Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC Stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy. Acetone compression is a new and highly efficient method. *Am J Surg Pathol* 36, 202–213
- Gervasoni JE, Sbayi S, Cady B (2007): Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Ann Surg Oncol* 14, 2443–2462
- Glimelius B, Osterman E (2020): Adjuvant chemotherapy in elderly colorectal cancer patients. *Cancers (Basel)* 12, 1–22
- Golas MM, Gunawan B, Cakir M, Cameron S, Enders C, Liersch T, Füzesi L, Sander B (2022): Evolutionary patterns of chromosomal instability and mismatch repair deficiency in proximal and distal colorectal cancer. *Color Dis* 24, 157–176
- 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
- Golshani G, Zhang Y (2020): Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap Adv Gastroenterol* 13, 1–11
- Gosens MJEM, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJT, Martijn H, Van Den Brule AJC, Nieuwenhuijzen GAP, Van Krieken JHJM, Nagtegaal ID (2007): Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 13, 6617–6623
- Govindarajan A, Goñen M, Weiser MR, Shia J, Temple LK, Guillem JG, Paty PB, Nash GM (2011): Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 29, 4568–4573
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva E Sousa AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J, Michelassi F, et al. (2004): Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg*. 240, 711–718
- Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO (2014): Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88, 822–828
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982): The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69, 613–616
- Heald RJ, Ryall RDH (1986): Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 327, 1479–1482

- Heald RJ, Santiago I, Pares O, Carvalho C, Figueiredo N (2017): The perfect total mesorectal excision obviates the need for anything else in the management of most rectal cancers. *Clin Colon Rectal Surg* 30, 324–332
- Hermanek P (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, Hermanek PJ (2000): Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 19, 329–335
- Hermanek P, Merkel S, Ptok H, Hohenberger W (2015): Qualität der Mesorektumexzision („plane of surgery“) - Welche Qualitätsziele sind angemessen? *Zentralbl Chir* 140, 627–632
- Herold G (Hrsg.): Innere Medizin unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung; eine vorlesungsorientierte Darstellung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Gerd Herold und Mitarb. Selbstverl., Köln 2012
- Hida JI, 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
- Hill GL, Rafique M (1998): Extrafascial excision of the rectum for rectal cancer. *Br J Surg* 85, 809–812
- Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, Kaufmann M, Hothorn T, Folprecht G, Fietkau R, Hohenberger W, Ghadimi BM, 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
- Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U: Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin 2010
- Jakob C, Liersch T, Meyer W, Baretton GB, Häusler P, Schwabe W, Becker H, Aust DE (2005): Immunohistochemical analysis of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase in rectal cancer (cUICC II/III): correlation with histopathologic tumor regression after 5-fluorouracil-based long-term neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 29, 1304–1309
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, et al. (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345, 638–646
- Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Ströbel P, Wittekind C, Hartmann A, Rüschoff J, Papadopoulos T, Rösler E, Orloff-Kittredge P, et al. (2018): Association of plane of total mesorectal excision with prognosis of rectal cancer. Secondary analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Surg* 153, 1–10
- Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJH (2009): One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 35, 456–463
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003): Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21, 2912–2919
- Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H (2003): How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 443, 133–138
- Leite JS, Martins SC, Oliveira J, Cunha MF, Castro-Sousa F (2011): Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Color Dis* 13, 381–386
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungs-Nr: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>, abgerufen am 03.04.2021
- Lenth, R (2019): Estimated marginal means, aka least-squares means. R package version 1.4.2. <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>

- Leonard D, Penninckx F, Laenen A, Kartheuser A, Bertrand C, De Coninck D, Duinslaeger M, Van de Stadt J, Vaneerdeweg W, Claeys D, et al. (2015): Scoring the quality of total mesorectal excision for the prediction of cancer-specific outcome. *Color Dis* 17, O115–O122
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Becker H (2005): Aktuelle Behandlungsstrategien beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 76, 309–334
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Kulle B, Aust DE, Baretton GB, Schwabe W, Häusler P, Becker H, Jakob C (2006b): Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 24, 4062–4068
- Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, Rothe H, Hess CF, Becker H (2006c): Technik der mesorektaler Exzision beim Rektumkarzinom - immer noch ein aktuelles Thema? *Viszeralchirurgie* 41, 313–323
- Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Langer C, Becker H (2006a): 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
- Lin H, Zelterman D (2002): Modeling Survival Data: extending the Cox Model. *Technometrics* 44, 85–86
- Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, Jovic G, Bertoni F, Falchi AM, Conte PF (2006): Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 21, 645–651
- Mahipal A, Grothey A (2016): Role of biologics in first-line treatment of colorectal cancer. *J Oncol Pract* 12, 1219–1228
- Maier A, Funovics M, Fuchsjäger M, Lechner G (1999): Präoperatives Staging des Kolorektalen Karzinoms. *Radiologe* 39, 562–567
- Märkl B, Arnholdt H, Hebick KH, Herbst CH, Oruzio DO, Anthuber M, Spatz HS (2013a): Methylene blue assisted lymph node dissection ensures an adequate lymph node harvest in neoadjuvantly treated colorectal cancer. *Ann Oncol* 21, i24
- Märkl B, Kerwel T, Jähnig H, Anthuber M, Arnholdt H (2008): Lymphknotenpräparation bei kolorektalen Karzinomen. Ex-vivo-Methylenblau-Injektion als neue Technik zur Lymphknotendarstellung. *Pathologe* 29, 274–279
- Märkl B, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Spatz H (2013b): Optimal lymph node harvest in neoadjuvantly treated colorectal cancer using methylene blue assisted lymph node dissection technique. *North Am J Med Sci* 6, 51–56
- Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DMJ, Leijtens JWA, Stassen LPS, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, et al. (2016): Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 108, 1–10
- Martínez-Pérez A, Carra MC, Brunetti F, De'Angelis N (2017): Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 152, 1–9
- Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B (2000): Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 356, 93–96
- Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B (2001): The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 92, 896–902
- Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001): The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 16, 298–304
- Michels B: Oxaliplatin in der perioperativen, multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms. *Med. Diss. Göttingen* 2020
- Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PAS (2012): The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 55, 1002–1007

- Morcos B, Baker B, Al Masri M, Haddad H, Hashem S (2010): Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 36, 345–349
- Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, Van De Velde CJH, Van Krieken JHJM (2002a): Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 26, 350–357
- Nagtegaal ID, Quirke P (2008): What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 26, 303–312
- Nagtegaal ID, Van de Velde CJH, Van Der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, Van Krieken JHJM (2002b): Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 20, 1729–1734
- Nagtegaal ID, West NP, Van Krieken JHJM, Quirke P (2014): Pathology is a necessary and informative tool in oncology clinical trials. *J Pathol* 232, 185–189
- Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, Van De Wetering M, Rowan A, Cai T, Clevers H, Swanton C, Nowak MA, et al. (2017): Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* 357, 55–60
- Orsini RG, Wiggers T, DeRuiter MC, Quirke P, Beets-Tan RG, van de Velde CJ, Rutten HJT (2013): The modern anatomical surgical approach to localised rectal cancer. *Eur J Cancer* 11, 60–71
- Pahlman L, Glimelius B (1984): Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 150, 331–335
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005): Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55, 74–108
- Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser ED, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, Holm T, Harris CC, Link KH, Kornmann M (2018): Are colon and rectal cancer two different tumor entities? A proposal to abandon the term colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 19, 1-24
- Patel SG, Ahnen DJ (2018): Colorectal cancer in the young. *Curr Gastroenterol Rep* 20, 15
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, Van De Velde CJH (2007): The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 246, 693–701
- Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984): Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 71, 12–16
- Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC (1998): Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 227, 157–167
- Punt CJA, Buyse M, Köhne CH, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ, Pahlman L, Sobrero A, Douillard JY (2007): Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99, 998–1003
- Quirke P (2003): Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 4, 695–702
- Quirke P, Dixon MF (1988): The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 3, 127–131
- Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS (1986): Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 328, 996–999
- Quirke P, Palmer T, Hutchins GGA, West NP (2012): Histopathological work-up of resection specimens, local excisions and biopsies in colorectal cancer. *Dig Dis* 30, 2–8
- 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, 821–828
- Ratto C, Sofo L, M, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio F, Doglietto G, Crucitti F (1999): Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 42, 143–154

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A (2019): Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 14, 89–103
- Reineke RA: The morphometry of lymph node metastases after acetone compression. Med. Diss. Göttingen 2015
- Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, et al. (2016): Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 17, 174–183
- Reynolds J V., Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM (1996): Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83, 1112–1115
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, Berlin 2010
- Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi BM, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, et al. (2015): Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16, 979–989
- Rödel C, Höhler T, Sauer R, Siewczynski R, Flentje M, Budach V, Schlag PM (2008): Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie* 31, 24–28
- 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, Martus P, Papadopoulos 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
- Rodríguez-Luna MR, Guarneros-Zárata JE, Tueme-Izaguirre J (2015): Total mesorectal excision, an erroneous anatomical term for the gold standard in rectal cancer treatment. *Int J Surg* 23, 97–100
- Rosenberg R, Maak M, Schuster T, Becker K, Friess H, Gertler R (2010): Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 53, 761–770
- Sanderson ER (1980): Henri Hartmann and the Hartmann Operation. *Arch Surg* 115, 792–793
- Sandhu L, Chang GJ (2017): Which surgical approach is best for management of rectal cancer? Does the end point tell how it ends? *JAMA Surg* 152, e1
- 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, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, et al. (2003): Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Color Dis* 5, 406–415
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, et al. (2012): Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30, 1926–1933
- Scheel AH, Reineke RA, Sprenger T, Lokka S, Kitz J, Ghadimi BM, Rüschoff J, Liersch T, Middel P (2015): Comprehensive lymph node morphometry in rectal cancer using acetone compression. *J Clin Pathol* 68, 458–464
- Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Fröhmer P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kühnbacher T, et al. (2005): S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004. *DMW - Dtsche Med Wochenschr* 130, 5–53

- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, et al. (2008): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 46, 799–840
- Schmoll HJ, Stein A, van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne JF, Janssens J, Brenner B, Reinell H, et al. (2021): Pre- And postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 39, 17–29
- Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ (1995): Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82, 1031–1033
- Sharma A, Monson J: Total mesorectal excision. In: Chang GJ (Hrsg.): *Rectal cancer: modern approaches to treatment*. Springer, Berlin 2018, 109–121
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A (2020): Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70, 145–164
- Søreide O, Norstein J, Fielding LP, Silen W: International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Søreide O, Norstein J (Hrsg.): *Rectal cancer surgery*. Springer, Berlin, Heidelberg 1997, 405–445
- Sprenger T, Rothe H, Conradi LC, Beissbarth T, Kauffels A, Kitz J, Homayounfar K, Wolff H, Ströbel P, Ghadimi BM, et al. (2016): Stage-dependent frequency of lymph node metastases in patients with rectal carcinoma after preoperative chemoradiation: results from the CAO/ARO/AIO-94 trial and from a comparative prospective evaluation with extensive pathological workup. *Dis Colon Rectum* 59, 377–385
- Sprenger T, Rothe H, Homayounfar K, Beissbarth T, Ghadimi BM, Becker H, Liersch T (2010): Preoperative chemoradiotherapy does not necessarily reduce lymph node retrieval in rectal cancer specimens-results from a prospective evaluation with extensive pathological work-up. *J Gastrointest Surg* 14, 96–103
- Stelzner F, Biersack H, Von Mallek D (2006): Unteres, kloakogenes Rektumviertel: Anatomie und chirurgische Bedeutung für Mastdarmvorfall, Inkontinenz, Rektozele und Radikaloperation beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 77, 273–280
- Stelzner F, Biersack HJ, Von Mallek D, Reinhardt M (2005): PET-CT-Untersuchungen der Halterung und Kontinenz der Beckenorgane: Die Zentralstellung der Denonvilliers-Faszie - Bedeutung für die chirurgische Therapie. *Chirurg* 76, 1168–1174
- Stelzner F, Friedrichs N, Von Mallek D (2009): Hülfaszien, Homingareal und Lymphgefäße sind Krebsarretierend: Neue MRT-, PET-CT- und klinische Untersuchungen zum kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 80, 216–222
- 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 Off J Soc Surg Oncol* 10, 65–71
- Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, Ljungqvist O, Glimelius B (2006): Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 93, 113–119
- Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, Sebag-Montefiore D, Tekkis P, Brown G (2014): Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-Year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 32, 34–43
- Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, Cummings B, Gunderson L, Macdonald JS, Mayer RJ (2001): Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19, 157–163
- Therneau TM (2015): Mixed Effects Cox Models. *BMC Genetics* 6, 127
- Toiyama Y, Kusunoki M (2020): Changes in surgical therapies for rectal cancer over the past 100 years: a review. *Ann Gastroenterol Surg* 4, 331–342
- Truninger K, Sendi P (2005): Screening zur Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. *Swiss Med Forum* 5, 773–780
- Ulintz PJ, Greenson JK, Wu R, Fearon ER, Hardiman KM (2018): Lymph node metastases in colon cancer are polyclonal. *Clin Cancer Res* 24, 2214–2224

- Weinberg RA (2008): Mechanisms of malignant progression. *Carcinogenesis* 29, 1092–1095
- Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Søreide O (2002): A national strategic change in treatment policy for rectal cancer - implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 45, 857–866
- Wiesing U, Parsa-Parsi RW (2009): Deklaration von Helsinki: Neueste Revision. *Dtsch Arztebl* 106, 503–506
- Wittekind C (Hrsg.): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2017
- Wittekind C, Brierley JD, Lee A, van Eycken E (Hrsg.): TNM supplement: a commentary on uniform use. 5. Auflage; John Wiley & Sons Ltd, Hoboken 2019
- 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, 3483–3488
- Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2010
- Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2002
- Wittekind C, Tannapfel A (2003): Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy. An inventory. *Pathologe* 24, 61–65
- Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS (1999): Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 17, 2896–2900
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N (2011): Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 29, 3768–3774
- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, letzte Aktualisierung: 16.03.2021, abgerufen am 11.08.2021
- Zheng YC, Zhou ZG, Li L, Lei WZ, Deng YL, Chen DY, Liu WP (2007): Distribution and patterns of lymph nodes metastases and micrometastases in the mesorectum of rectal cancer. *J Surg Oncol* 96, 213–219
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 108, 163–169

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Torsten Liersch. Er hat mich vom ersten Tag an mit seiner motivierenden, herzlichen Art begleitet und mich ermutigt, meinem Wunsch nach einem Promotionsthema jenseits der Zahnmedizin zu folgen. Damit weckte er mein Interesse an wissenschaftlichen Arbeiten und an der Viszeralchirurgie. Ich danke ihm für das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie seine persönliche Betreuung, die unzähligen intensiven und anregenden Diskussionen (auch über Videokonferenzen, während der COVID-19-Pandemie), welche den Fortschritt meiner Arbeit ermöglichten. Durch seinen Einsatz schuf er einen Raum des fachlichen Austausches auch innerhalb unserer Arbeitsgruppe, von dem wir alle sehr profitiert haben.

Frau Prof. Dr. med. Julie Schanz danke ich für ihre fachlichen und sehr konstruktiven Anregungen im Rahmen der *progress reports*.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Michael Ghadimi, dem Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der UMG, für die Möglichkeit dieses interessante Promotionsprojekt an seiner Klinik bearbeitet haben zu können.

Herrn Dr. rer. nat. Andreas Leha, dem Leiter der Einrichtung „Wissenschaftliche Serviceeinheit für Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ der UMG, danke ich herzlich für die umfassende Beratung und Betreuung bei den statistischen Analysen.

Ebenfalls dankbar bin ich Herrn Heiko Sülberg, dem damaligen CEO der *Wisp-GmbH* und Projektleiter, für seine Unterstützung bei Nachfragen zur GAST-05-Studie.

Mein Dank gilt außerdem Dr. med. Anastasia Scheuring, Laura Werle, Dr. med. Charlotte de Boer, Timotheus Ritter und Philine-Sophie Hoyer für den guten Austausch und die regen Diskussionen in unserer Arbeitsgruppe zur aktuellen Literatur und zu verschiedenen klinischen Studien, sei es persönlich oder über Zoom-Meetings.

Herrn Ltd. OA Dr. med. Friedemann Horst danke ich sehr für die tiefen Einblicke in die Rektumkarzinom-Chirurgie und seine vielen Erklärungen im Rahmen meiner Hospitation in der Abt. für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Minimalinvasive Chirurgie im Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende (CA: Prof. Dr. med. Claus Langer).

Herzlich möchte ich mich auch 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.