

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. G. Hildebrandt**

***Vergleich der Therapieergebnisse zwischen konventionell fraktionierter und
hypofraktionierter neoadjuvanter Radio(chemo)therapie bei Patienten mit einem
Rektumkarzinom an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Rostock
zwischen 2004 und 2011***

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Felix Bock, geb. am 28.07.1988 in Rostock

Rostock, April 2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. habil. E. Reisinger
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Südring 75, 18059 Rostock
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
3. Gutachter:	Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer, Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Schillingallee 35, 18057 Rostock
Jahr der Einreichung:	2020
Jahr der Verteidigung:	2020

Für meine Eltern, Großeltern und meine Schwester, die mich stets unterstützen.

Im Gedenken an meinen verstorbenen Opa.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>VORWORT.....</u>	1
2	<u>EINLEITUNG.....</u>	2
2.1	EPIDEMIOLOGIE.....	2
2.2	ANATOMIE.....	2
2.2.1	LOKALISATION.....	2
2.2.2	GEFÄßVERSORGUNG.....	3
2.2.3	LYMPHABFLUSS.....	3
2.3	RISIKOFAKTOREN.....	4
2.4	PRÄVENTION.....	5
2.5	SYMPTOMATIK.....	6
2.6	DIAGNOSTIK.....	6
2.6.1	PRÄTHERAPEUTISCHER CEA-WERT.....	6
2.7	HISTOLOGIE.....	6
2.8	TUMORSTAGING.....	7
2.9	THERAPIE.....	9
2.9.1	OPERATIVE THERAPIE.....	10
2.9.2	RADIO(CHEMO)THERAPIE.....	11
2.9.3	ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE.....	12
2.9.4	PALLIATIVE THERAPIE.....	13
2.10	THERAPIEASSOZIIERTE NEBENWIRKUNGEN.....	13
2.11	STRUKTURIERTE NACHSORGE.....	13
2.12	PROGNOSE.....	14
3	<u>ZIELSTELLUNG.....</u>	15
4	<u>MATERIAL UND METHODEN.....</u>	16
4.1	DATENERHEBUNG UND NACHBEOBACHTUNGSZEIT.....	16
4.2	DATENVERWALTUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	16
5	<u>ERGEBNISSE.....</u>	18
5.1	STUDIENKOLLEKTIV.....	18
5.2	GESCHLECHTER- UND ALTERSVERTEILUNG.....	18
5.3	TUMORSYMPTOMATIK.....	19
5.4	KARNOFSKY-INDEX.....	20
5.5	PRÄTHERAPEUTISCHES STAGING.....	20
5.6	TUMORLOKALISATION.....	20

5.7 PRÄTHERAPEUTISCHES TUMORSTADIUM.....	21
5.7.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	21
5.7.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	21
5.7.3 VERGLEICH DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA VON NRT UND NRCT	22
5.8 NEOADJUVANTE RADIO(CHEMO)THERAPIE.....	22
5.8.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	22
5.8.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	23
5.9 OPERATIVE THERAPIE	23
5.9.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	23
5.9.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	24
5.10 ADJUVANTE / POSTOPERATIVE SYSTEMTHERAPIE	25
5.10.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	25
5.10.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	25
5.11 GESAMTÜBERLEBEN	26
5.11.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	26
5.11.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	26
5.11.3 GESAMTÜBERLEBEN IM VERGLEICH VON NRT UND NRCT	27
5.12 PROGNOSEFAKTOREN DES GESAMTÜBERLEBENS	28
5.12.1 ALTER UND GESCHLECHT	28
5.12.2 PRÄTHERAPEUTISCHES TUMORSTADIUM.....	30
5.12.3 POSTOPERATIVES TUMORSTADIUM.....	36
5.12.4 TUMORLOKALISATION AB ANO	45
5.12.5 SPHINKTERERHALT	46
5.12.6 ANZAHL OPERATIV ENTFERNTER LYMPHKNOTEN	47
5.12.7 PRÄTHERAPEUTISCHE HÄMOGLOBIN- UND CEA-WERTE	49
5.12.8 KUMULATIVE GESAMTDOSIS.....	51
5.12.9 NEOADJUVANTE SIMULTANE SYSTEMTHERAPIEREGIME	52
5.12.10 ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE	53
5.12.11 MULTIVARIATE ANALYSE DER SIGNIFIKANTEN PROGNOSEFAKTOREN	54
5.13 VERGLEICH DES PRÄ- UND POSTTHERAPEUTISCHEN TUMORSTADIUMS.....	58
5.13.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	58
5.13.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	58
5.13.3 VERGLEICH DER PRÄ- UND POSTTHERAPEUTISCHEN TUMORSTADIEN VON NRT UND NRCT	59
5.14 PATHOLOGISCHE KOMPLETTREMISSIONEN	59
5.15 REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN	62
5.15.1 NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTER KURZZEIT-RADIODIETHERAPIE (NRT).....	62
5.15.2 NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	63
5.15.3 REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IM VERGLEICH VON NRT UND NRCT	69
5.16 THERAPIEASSOZIIERTE TOXIZITÄTEN	70
5.16.1 AKUTTOXIZITÄTEN	70
5.16.2 PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	72
5.16.3 SPÄTTOXIZITÄTEN	74

6	<u>DISKUSSION</u>	76
6.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND THERAPIE	76
6.1.1	ALTER, GESCHLECHT UND KARNOFSKY-INDEX	76
6.1.2	PRÄTHERAPEUTISCHES UICC-STADIUM	77
6.2	GESAMTÜBERLEBEN	77
6.2.1	NEOADJUVANTE HYPOFRAKTIONIERTE KURZZEIT-RADIODTHERAPIE (NRT)	77
6.2.2	NEOADJUVANTE SIMULTANE RADIOCHEMOTHERAPIE (NRCT)	78
6.3	DOWNSIZING UND DOWNSTAGING IM VERGLEICH VON NRT UND NRCT	79
6.4	PATHOLOGISCHE KOMPLETTREMISSIONEN	80
6.5	REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN	81
6.6	PROGNOSEFAKTOREN FÜR DAS REZIDIVFREIE UND DAS GESAMTÜBERLEBEN	82
6.7	THERAPIEASSOZIIERTE NEBENWIRKUNGEN	84
6.7.1	AKUT- UND SPÄTTOXIZITÄTEN	84
6.7.2	PERIOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	85
6.8	VERGLEICHENDE BETRACHTUNG VON NRT UND NRCT	86
6.9	FEHLERBETRACHTUNG	87
6.10	AUSBLICK	87
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	90
8	<u>THESEN</u>	92
9	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	94
10	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	96
11	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	99
12	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	101
13	<u>DANKSAGUNG</u>	111
14	<u>TABELLARISCHER LEBENS LAUF</u>	112

1 Vorwort

Das Rektumkarzinom, welches mit 30-60% einen Großteil der jährlich etwa 60.000 neu diagnostizierten kolorektalen Karzinome in Deutschland ausmacht, ist in den fortgeschrittenen UICC-Stadien II bis IV mit multimodalen Therapiekonzepten zu behandeln [1, 2].

In den letzten zwei bis drei Jahrzehnten wurden die Effektivität und die sichere Anwendung einer perkutanen Radio(chemo)therapie in Kombination mit operativen Verfahren in prospektiven Arbeiten belegt. Dabei ist ein neoadjuvantes Therapiekonzept einem adjuvanten Vorgehen überlegen [3]. Seither haben sich im Wesentlichen zwei Therapiekonzepte etabliert [2]. Sowohl die neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT) als auch die neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) sind onkologisch sichere Vorgehensweisen, die in prospektiv randomisierten Analysen bereits detaillierter betrachtet wurden [4, 5].

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, die Anwendung der beiden Therapiekonzepte in der klinischen Versorgungsrealität der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2004 bis 2011 genauer zu betrachten und die Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität und der Sicherheit mit bereits veröffentlichten Daten zu vergleichen.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom steht in der Krebssterbefallstatistik der Bundesrepublik Deutschland mit 11,7% für Frauen und 11,2% der Männer an dritter Stelle. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 27.900 Frauen und 33.100 Männer an diesem Tumor. Etwa 30-60% der kolorektalen Karzinome entfielen dabei auf das Rektum [1, 6-8]. Der seit 2003 zu verzeichnende Rückgang der altersstandardisierten Erkrankungsrate hat sich bis 2014 fortgesetzt.

Das mittlere Erkrankungsalter wurde für das Jahr 2014 mit 75 Jahren für Frauen und 72 Jahren für Männer angegeben. Dabei lag das relative 5-Jahresgesamtüberleben für beide Geschlechter bei 62% [9]. Das Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, war für Frauen mit 5,5% und für Männer mit 6,9% angegeben [1, 10, 11].

2.2 Anatomie

2.2.1 Lokalisation

Das Rektum liegt im kleinen Becken vor dem Os sacrum. Der obere Teil des Rektums liegt intraperitoneal (Rectum mobile) und die unteren zwei Drittel extraperitoneal (Rectum fixum) [12]. Die *Union for International Cancer Control* (UICC) definiert alle Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit einem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anocutanlinie (ACL) lokalisiert sind, als Karzinome des Rektums. Das Rektum unterteilt sich in ein unteres (0-6 cm ab ACL), in ein mittleres (6-12 cm ab ACL) und in ein oberes Drittel (12-16 cm ab ACL) [12-14]. Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) schlägt ihrem Konsensus folgend eine alternative Unterteilung des Rektums in Abhängigkeit der diagnostischen Verfahren vor [15]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die alternativen Einteilungen des Rektums.

Lokalisation	ESMO	
	starre und flexible Rektoskopie (cm ab ACL)	MRT (cm ab Junctio anorectalis)
unteres Drittel	0-5	0-4
mittleres Drittel	5-10	4-8
oberes Drittel	10-15	8-12

Tabelle 1 Unterteilung des Rektums unter Berücksichtigung des diagnostischen Verfahrens gemäß der ESMO [15]

Die oberen zwei Drittel des Rektums sind vom Mesorektum umgeben. Das Mesorektum besteht aus perikolischem Fettgewebe, welches Blut- und Lymphgefäße beinhaltet. Hinsichtlich der Ausbreitung maligner Prozesse im Rektum kommt der mesorektalen Hüllfaszie eine besondere Bedeutung zu, da diese gefäßlose Scheide eine Ausbreitung der Erkrankung auf umliegende Organe verhindern kann. Sie dient als Leitstruktur für die

Rektummobilisation bei operativen Verfahren, wie der totalen mesorektalen Exzision (TME). Die lymphogene Metastasierung läuft primär innerhalb der mesorektalen Hüllfaszie ab [11].

2.2.2 Gefäßversorgung

Die arterielle Versorgung erfolgt für den größten Teil des Rektums aus der Arteria rectalis superior, welche aus der Arteria mesenterica inferior entspringt. Sie liefert den Hauptzufluß zu den Gefäßen der Columnae anales. Die Arteria rectalis media aus der Arteria iliaca interna versorgt den unteren Teil der Ampulla recti und die Arteria rectalis inferior aus der Arteria pudenda interna den Analkanal und die Sphinktermuskulatur [12-14].

Der venöse Abfluss des Rektums erfolgt über den Plexus venosus rectalis. Dieser speist die Vena rectalis superior, die in die Vena mesenterica inferior und in die Venae rectales mediales und inferiores münden. Die beiden letzteren münden in die Vena iliaca interna [12-14]. Die Abbildung 1 gibt exemplarisch die arterielle und venöse Gefäßversorgung wieder.

2.2.3 Lymphabfluss

Der Lymphabfluss des oberen Rektumdrittels erfolgt zentripetal mit der Vena rectalis superior und der Vena mesenterica inferior zur Pfortader. Der Lymphabfluss des mittleren Drittels erfolgt über die Nodi pararectales zu den Nodi iliaci interni [12]. Der Lymphabfluss des unteren Rektumdrittels wird durch Lymphgefäße entlang der Arteria rectalis inferior zu den Nodi inguinales superficiales gewährleistet [10, 11]. Die Abbildung 1 vermittelt einen Eindruck der lokoregionären Lymphabflusswege.

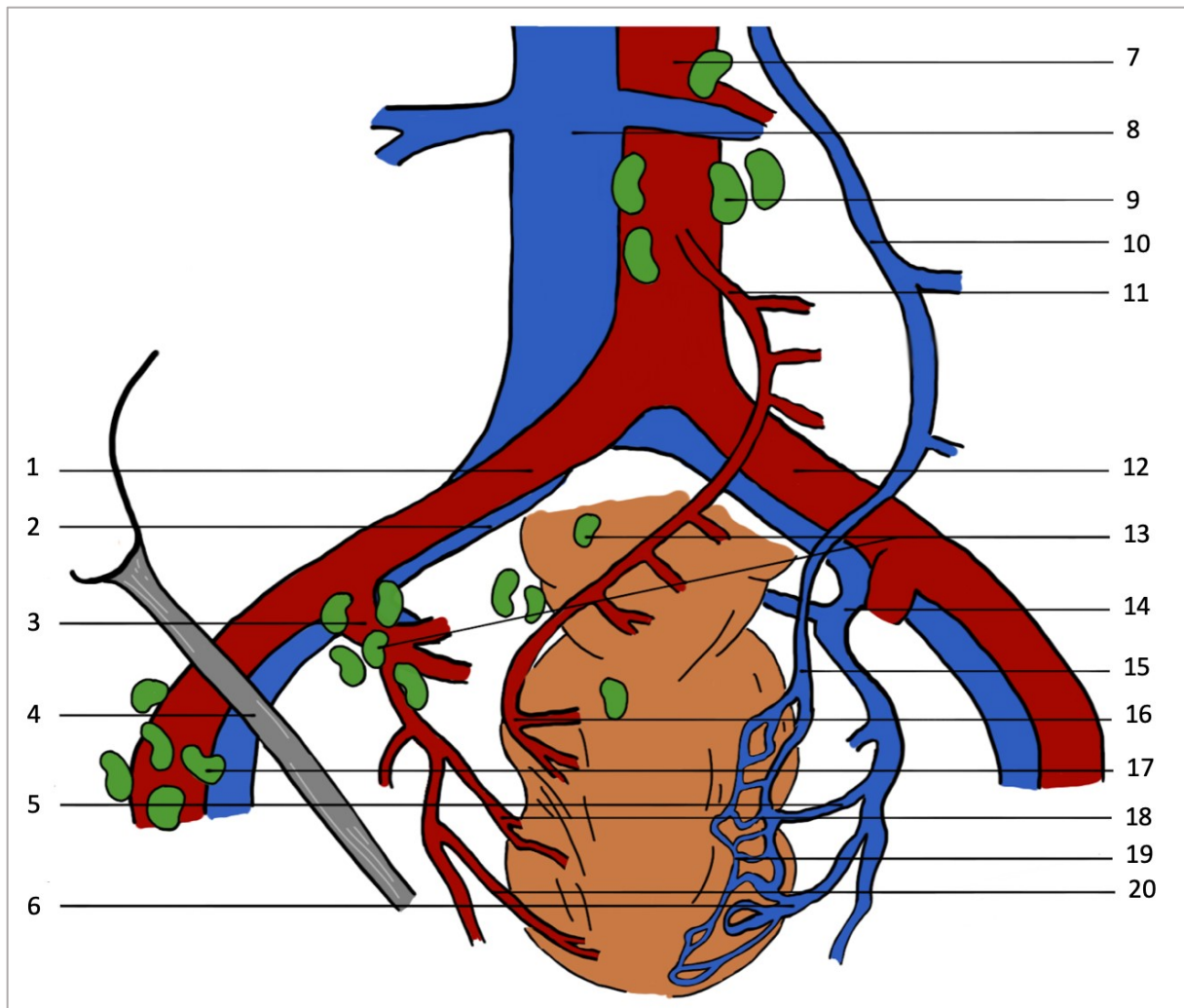


Abbildung 1 Gefäßversorgung und lokoregionäres Lymphabflussgebiet des Rektums (eigene Darstellung)

Legende zu Abbildung 1: 1. A. iliaca communis dextra, 2. V. iliaca communis dextra, 3. A. iliaca interna dextra, 4. Ligamentum inguinale, 5. V. rectalis media sinistra, 6. V. rectalis inferior sinistra, 7. Aorta abdominalis, 8. V. cava inferior, 9. Paraaortale Lymphknoten, 10. V. mesenterica inferior, 11. A. mesenterica inferior, 12. A. iliaca communis sinistra, 13. Iliacale Lymphknoten, 14. V. iliaca interna sinistra, 15. V. rectalis superior sinistra, 16. A. rectalis superior, 17. Inguinale Lymphknoten, 18. A. rectalis media dextra, 19. Plexus venosus rectalis, 20. A. rectalis inferior dextra.

Zu dem regionären Lymphabflussgebiet des Rektums werden Lymphknoten entlang der Aa. rectalis superior, media und inferior, mesenterica inferior, iliaca interna und die mesorektalen, lateral sakralen, präsakralen und sakralen Lymphknoten am Promontorium gezählt [13, 16].

2.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung eines Rektumkarzinoms werden in der Fachliteratur verschiedene Risikofaktoren beschrieben. Zu den genetisch definierten Krankheitsbildern gehören das Hereditäre Kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPPC oder Lynch-Syndrom), die Familiäre Adenomatöse Polyposis, die Attenuierte Familiäre Adenomatöse Polyposis, das Peutz-Jeghers-Syndrom und das Cowden-Syndrom [10, 17-19]. Weitere Risikofaktoren sind

kolorektale Adenome in der Vorgeschichte und die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn [20-23].

Neben den genetisch- und krankheitsbedingten Risikofaktoren sind auch der Lebensstil, die Ernährung und verschiedene Noxen relevant. Eine ballaststoffarme und fettreiche Ernährung mit einem hohen Anteil verarbeiteter Wurst- und Fleischwaren und einem geringen Anteil an Gemüse kann das Erkrankungsrisiko erhöhen. Bewegungsmangel, Übergewicht und Alkohol- und Nikotinabusus werden ebenso zu den Risikofaktoren gezählt [8-10, 24-26].

2.4 Prävention

In der Prävention von Rektumkarzinomen ist eine Unterscheidung zwischen primärer, sekundärer und tertiärer Prävention sinnvoll. Die primäre Prävention soll das Auftreten von Karzinomen verhindern. Die sekundäre Prävention zielt auf eine frühe Diagnosestellung ab, um die Mortalität der Erkrankung zu verringern. Die tertiäre Prävention beschreibt Maßnahmen im Rahmen der Nachsorge und hat die Vermeidung von Lokal- und Fernrezidiven zum Ziel [27].

Zu den primären Präventionsmaßnahmen zählen im Wesentlichen die Minimierung der Risikofaktoren. Dazu gehören die Vermeidung einer ballaststoffarmen und fleischreichen Diät, die Reduktion gesättigter Fettsäuren und ein Nikotin- und Alkoholverzicht. Für die Aufnahme von Kalzium, Fisch und Vitamin D und körperliche Aktivität konnten präventive Wirkungen nachgewiesen werden [25, 28].

Zu den sekundären Präventionsmaßnahmen gehören die komplette Koloskopie und die Stuhluntersuchung auf okkultes Blut [9, 28].

Die komplette Koloskopie und die Abtragung von Adenomen mittels Polypektomie gelten als Goldstandard in der Sekundärprophylaxe. Verschiedene Arbeiten postulieren zudem eine Minimierung der Mortalität um mehr als 50% durch die programmierte Anwendung endoskopischer Screeningmethoden [29-32]. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome empfiehlt endoskopische Früherkennungsmaßnahmen ab dem 50. Lebensjahr [2, 28]. Die digital-rektale Untersuchung begleitend zur kompletten Koloskopie ist obligat.

Patienten, welche eine Vorsorge mittels kompletter Koloskopie ablehnen, soll eine Stuhluntersuchung auf okkultes Blut ab dem 50. Lebensjahr jährlich in drei aufeinander folgenden Stuhlproben angeboten werden [2]. Sie weist eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 90-99% auf. Auf ein positives Testergebnis sollte eine komplette Koloskopie erfolgen [2].

Die tertiären Präventionsmaßnahmen bestehen aus körperlicher Aktivität und der Einhaltung der programmierten Nachsorgeuntersuchungen entsprechend den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome [2, 33-36].

2.5 Symptomatik

Charakteristische Frühsymptome gibt es nicht. Das Beschwerdebild eines fortschreitenden Rektumkarzinoms lässt sich grob in lokalspezifische Symptome und Allgemeinsymptome unterteilen. Zur lokalen Symptomatik gehören perianale Blutabgänge, eine veränderte Stuhlfrequenz mit wechselnder Konsistenz, Schmerzen im Becken, Tenesmen und Ileus. Zu den allgemeinen und unspezifischen Beschwerden gehören Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß sowie gegebenenfalls zunehmende Einbuße der gewohnten Belastbarkeit [7, 9, 11, 19].

2.6 Diagnostik

Die präzise Beurteilung der Infiltrationstiefe des Primärtumors und deren Lokalisation innerhalb des Rektums, der Lymphknotenstatus, das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen und der potentielle zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) sind essentielle Informationen zur Planung einer optimalen Therapiestrategie [15].

Zur prätherapeutischen Diagnostik gehören die klinische Untersuchung mit einer digital-rektalen Untersuchung, eine Sonografie des Abdomens, ein Röntgen Thorax in zwei Ebenen, eine komplette Koloskopie, die starre Rektoskopie, die rektale Endosonographie bei begrenzten Tumoren und eine MRT des Beckens zur Beurteilung des potentiellen zirkumferentiellen Resektionsrands [11, 28].

2.6.1 Prätherapeutischer CEA-Wert

Bei dem Tumormarker CEA (carcinoembryonales Antigen) handelt sich um ein Glykoprotein auf der Zelloberfläche von Schleimhäuten. Es ist ein bevorzugter Tumormarker für die Verlaufskontrolle von kolorektalen Karzinomen [37]. Hinsichtlich der Detektion von Rezidiven weist die wiederholte Messung des CEA-Wertes eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 70% auf [38].

Besonders hohe Werte können eine Metastasierung der Erkrankung anzeigen und gehen mit einer schlechten Prognose einher [38].

2.7 Histologie

Mit 90-95% machen die Adenokarzinome den größten Teil der Rektumkarzinome aus. Zu den seltenen Histologien gehören undifferenzierte Karzinome, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome [9, 10, 18].

Die Beurteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades (G) ist in Tabelle 2 dargestellt.

Differenzierungsgrad	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tabelle 2 Histopathologische Differenzierung aus: TNM - Klassifizierung maligner Tumoren 8. Auflage [16]

2.8 Tumorstaging

Das Tumorstaging des Rektumkarzinoms erfolgt anhand des TNM-Systems zur Klassifikation der malignen Tumoren der UICC. Die TNM-Klassifikation wurde 1987 erstmals von der *American Joint Committee on Cancer* und der UICC verfasst und seither mehrfach modifiziert [16]. In der vorliegenden Arbeit wurde die 8. Auflage verwendet, welche zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch nicht existierte. Es erfolgte eine Transformation von der vorigen in die aktuelle Auflage.

Die drei Komponenten des TNM-Systems untergliedern sich in *T* für die Ausbreitung des Primärtumors, in *N* für das Fehlen oder Vorhandensein und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen und in *M* für das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Ist die Einschätzung prätherapeutisch mittels klinischer Verfahren erfolgt, so wird den jeweiligen Komponenten ein *c* beziehungsweise, bei ergänzender Endosonographie, ein *u* vorangestellt. Nach einer operativen Therapie ist eine pathologische Klassifikation möglich und wird mit einem vorangestellten *p* gekennzeichnet. Die Einschätzung nach einer neoadjuvanten Behandlung wird mit einem *y* markiert [16]. Rezidive werden mit einem vorangestellten *r* gekennzeichnet [16].

Das Rektumkarzinom wird in fünf Stadien untergliedert. Für die Stadien II, III und IV gibt es Subgruppen. Die Subgruppen des Stadiums IV werden mit der 8. Auflage erstmalig beschrieben [16].

Eine Übersicht über die verwendete Klassifikation für das Rektumkarzinom geben die beiden folgenden Tabellen. Die Unterschiede zur 7. Auflage sind fett markiert.

T-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches und perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
	a – Tumor perforiert viszerales Peritoneum
	b – Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
N-regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
	a – Metastase in 1 regionärem Lymphknoten
	b – Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
	c – Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/ perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
	a – Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
	b – Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M-Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Es liegen Fernmetastasen vor
	a – Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten), ohne Peritonealmetastasen
	b – Metastasen in mehr als einem Organ
	c – Metastasen im Peritoneum mit und ohne Metastasen in anderen Organen

Tabelle 3 T-, N- und M-Status aus: TNM - Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [16]

UICC-Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenstatus (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Jedes T	N1, N2	M0
IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Table 4 Stadieneinteilung nach UICC aus: TNM - Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [16]

Eine alternative Stadieneinteilung bietet die Einteilung nach Mason. Sie bezieht sich auf digital erreichbare Rektumkarzinome, bei denen eine nichtapparative präoperative Einschätzung mittels digital-rektaler Untersuchung erfolgt. Diese Untersuchungsmethode ist abhängig von den individuellen Gewohnheiten des Untersuchers und wenig zuverlässig [39]. Tabelle 5 zeigt die Stadieneinteilung nach Mason.

Clinical Staging (CS)	Definition	Korrelation zur Tiefeninfiltration
I	gut beweglich	Submukosa
II	beweglich	Muscularis propria
III	wenig beweglich	mäßig ausgedehnt periproktal
IV	fixiert	ausgedehnt periproktal, Infiltration der Umgebung

Table 5 Präoperative klinische Stadieneinteilung (CS) nach Mason [39]

2.9 Therapie

Die präzise Beurteilung der Infiltrationstiefe des Primärtumors und dessen Lokalisation innerhalb des Rektums, der Lymphknotenstatus, das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen und der potentielle zirkumferentielle Resektionsrand sind essentielle Informationen zur Planung einer optimalen Therapiestrategie [15]. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Chirurgen, internistischen Onkologen und

Radioonkologen ist unerlässlich [40]. Alle Patienten mit einem Rektumkarzinom sollten daher prätherapeutisch in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. In einer Arbeit von Burton et al. konnte die Rate an befallenen zirkumferentiellen Resektionsrändern im Operationspräparat durch eine prätherapeutische Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens und eine interdisziplinäre Vorstellung gesenkt werden (1% mit MRT und Tumorboard versus 26% ohne MRT und Tumorboard) [41].

Die Therapie der Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels ist weitestgehend standardisiert [2]. Die Behandlung der Tumoren im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Analog der Behandlung eines Kolonkarzinoms ist hier ein Verzicht auf eine (neo-)adjuvante Radiochemotherapie möglich. Im postoperativen UICC-Stadium III ist dann eine adjuvante Chemotherapie (zum Beispiel mit FOLFOX) indiziert [10, 40].

2.9.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist neben der in-sano-Resektion des Tumors der Kontinenzertand und die Schonung autonomer Nerven im kleinen Becken. Zu den operativen Verfahren zählen die (tiefe) anteriore Rektumresektion, die transsphinkteräre Resektion mit kolo-analer Anastomose und die abdomino-perineale Rektumamputation mit Anlage eines endständigen Anus praeter bei tiefem Tumorsitz, kleinem Sicherheitsabstand (<2 cm) zwischen aboralem Tumorrund und der Linea dentata und einer Infiltration des Sphinkters [9, 42]. Lokaloperative Therapieverfahren, wie die transanale endoskopische Mikroresektion, bleibt kleinen low risk Tumoren (T1, G1/2, fehlende Lymphgefäßinvasion) vorbehalten und sind mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gegenüber der radikalen Resektion verbunden [10, 40].

Die komplette Entfernung des Mesorektums entlang der Fascia pelvis visceralis (totale mesorektale Exstirpation, TME) bei Tumoren des unteren und mittlerem Drittels hat sich als der operative Goldstandard etabliert [2, 43-48]. Bei der TME werden die regionären Lymphknoten optimal erfasst und die Nervenbahnen der Sexualfunktion und der Kontinenz geschont. Bei Tumoren des oberen Drittels ist eine partielle mesorektale Exstirpation mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm nach distal ausreichend [11].

Dem Resektionsrand (R) nach einer operativen Therapie kommt eine besondere prognostische Bedeutung zu. Bei Karzinomen mit einer R1-Resektion reicht der Tumor an den tatsächlichen Resektionsrand heran. Bei R0 klassifizierten Tumoren ist eine entsprechende Unterscheidung unter Berücksichtigung des zirkumferentiellen Sicherheitsabstandes notwendig. Mit der Ergänzung *narrow* ist dabei ein zirkumferentieller Sicherheitsabstand von 1 mm oder weniger definiert (CRM+). Die Ergänzung *wide* erfolgt für Tumoren mit einem zirkumferentiellen Sicherheitsabstand von mehr als 1 mm (CRM-).

2.9.2 Radio(chemo)therapie

2.9.2.1 Präoperative (neoadjuvante) Therapie

Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes der lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinome hat die perkutane Strahlentherapie einen hohen Stellenwert. Die Indikationen für eine neoadjuvante Therapie sind cT3 oder cT4 Tumoren und/oder nodalpositive Karzinome. Im Wesentlichen gibt es zwei etablierte strahlentherapeutische Konzepte [4, 5]:

1. die neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) mit 5x 1,8 – 2,0 Gy pro Woche bis 50/50,4 Gy Gesamtdosis und der simultanen Applikation einer 5-Fluoruracilhaltigen Systemtherapie und
2. die neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT) mit 5x 5,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy.

Die Entscheidung für eines der beiden Konzepte ist unter anderem abhängig von der Tumorsituation und dem Therapieziel. Tumoren mit geringem Abstand zur mesorektalen Faszie oder solche, die aufgrund ihrer primären Ausdehnung nicht sicher resektabel sind und bei denen ein sphinktererhaltendes Vorgehen angestrebt wird, sollten vornehmlich mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie behandelt werden, um ein Downsizing und ein Downstaging zu ermöglichen [2].

Die simultane Systemtherapie der neoadjuvanten Radiochemotherapie sollte mit infusionalem 5-Fluoruracil (5-FU) oder peroralem Capecitabin erfolgen. Eine Intensivierung mit Oxaliplatin wurde in mehreren prospektiv randomisierten Studien untersucht und erbrachte widersprüchliche Ergebnisse. In der deutschen Rektumkarzinomstudie *CAO/ARO/AIO-04* konnten eine signifikant höhere Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) (17% versus 13%) und eine Verbesserung des Disease-Free-Survivals (76% versus 71%) bei gering erhöhter Akuttoxizität (CTC-Grad 3 oder höher: 24% versus 20%) beobachtet werden [49]. Andere Studien haben diesen Vorteil nicht belegt [50-54]. Tabelle 6 zeigt einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen neoadjuvanten Therapiekonzepte.

	Präparat	Dosierung	Applikationsdauer (und -art)
1	5-Fluoruracil	1000 mg/m ² /KOF/d	d1-5, d29-33 (i.v., 24h)
2	5-Fluoruracil	225 mg/m ² /KOF/d	während gesamter Radiotherapie (RT) (i.v., 24h)
3	Capecitabin	825 mg/m ² /KOF	alle 12 h während der Radiotherapie (p.o.)
4	5-Fluoruracil	250 mg/m ² /KOF/d	d1-14 und d29-33 (i.v., 24h)
	Oxaliplatin	50 mg/m ² /KOF/d	d1,8,22 und 29 (i.v., 2h)
simultan zur Radiotherapie mit 5x 1,8-2,0 Gy/Woche bis 50/50,4 Gy Gesamtdosis (GD)			

Tabelle 6 Übersicht der neoadjuvanten Therapiekonzepte. KOF=Körperoberfläche (adaptiert nach [40])

Die neoadjuvante Radio(chemo)therapie ist einer postoperativen (adjuvanten) Radio(chemo)therapie überlegen. Vorteile hinsichtlich des Sphinktererhaltes, des Downsizings, der therapieassoziierten Toxizitäten und der Lokalrezidivrate konnten in mehreren randomisierten Studien belegt werden [55-59].

2.9.2.2 Postoperative (adjuvante) Therapie

Eine adjuvante Therapie bei primär operativ sanierten Patienten ist nebenwirkungsreicher und weniger effektiv als präoperative Therapieverfahren [55-60]. Sie sollte ausschließlich bei postoperativem Upstaging auf ein UICC-Stadium II oder III (pT3/4, pN+) erfolgen [2]. Die strahlentherapeutischen Konzepte orientieren sich an denen der neoadjuvanten Therapie. Bei non-in-sano resezierten Patienten ist ebenfalls eine postoperative Radiochemotherapie indiziert. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die etablierten postoperativen Therapiekonzepte.

	Präparat	Dosierung	Applikationsdauer (und -art)
1	5-Fluoruracil	1000 mg/m ² /KOF/d	d1-5, d29-33 (i.v., 24h)
2	5-Fluoruracil	225 mg/m ² /KOF/d	während gesamter RT (i.v., 24h)
3	Capecitabin	825 mg/m ² /KOF	alle 12 h während der Radiotherapie (p.o.)
simultan zur Radiotherapie mit 5x 1,8 Gy/Woche bis 45/50,4 Gy GD + Boost 5,4 Gy GD auf die ehemalige Tumorregion			

Tabelle 7 Übersicht der postoperativen Therapiekonzepte (adaptiert nach [40])

Nach Abschluss einer postoperativen Radiochemotherapie erfolgt die adjuvante alleinige Chemotherapie mit 4 Zyklen 5-FU 500 mg/m² als Bolus i.v. (d1-5, Wiederholung d29) oder 5 Zyklen Capecitabin 1250 mg/m² p.o. alle 12 h (d1-14, Wiederholung d22). Alternativ kann postoperativ auch mit je 2 Zyklen alleiniger Chemotherapie begonnen werden, gefolgt von der postoperativen Radiochemotherapie und sich anschließender Komplettierung der primär begonnenen Chemotherapie mit 2 Zyklen 5-FU oder 3 Zyklen Capecitabin [40].

2.9.3 Adjuvante Chemotherapie

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Radiochemotherapie ist umstritten. Im Wesentlichen sind 5-FU-haltige Konzepte etabliert. Eine Intensivierung der adjuvanten Systemtherapie mit Oxaliplatin analog dem Protokoll der deutschen Rektumkarzinomstudie CAO/ARO/AIO-04 wird kontrovers diskutiert. Wie auch in der präoperativen Situation ergibt die aktuelle Studienlage widersprüchliche Daten. In Tabelle 8 werden die verwendeten Protokolle aufgeführt.

	Präparat	Dosierung	Applikationsdauer (und -art)
1	5-Fluoruracil	500 mg/m ² /KOF/d	d1-5, Wiederholung d29, 4 Zyklen (i.v., Bolus)
2	Capecitabin	1250 mg/m ² /KOF	alle 12 h, d1-14, Wiederholung d22, 5 Zyklen (p.o.)
3	Oxaliplatin	100 mg/m ² /KOF/d	d1, Wiederholung d15, 8 Zyklen (i.v., 2h)
	Folinsäure	400 mg/m ² /KOF/d	d1, Wiederholung d15, 8 Zyklen (i.v., 2h)
	5-Fluoruracil	2400 mg/m ² /KOF/d	d1, Wiederholung d15, 8 Zyklen (i.v., 46h)

Tabelle 8 Übersicht der adjuvanten Chemotherapiekonzepte (adaptiert nach [40])

2.9.4 Palliative Therapie

Eine palliative Therapie bei Tumoren des Rektums ist indiziert, wenn im Rahmen eines Rezidivs oder einer Metastasierung keine kurative Therapie mehr möglich ist. In der Radioonkologie kommen im Wesentlichen hypofraktionierte Radiotherapiekonzepte mit Einzeldosen von 2,5 bis 3,0 Gy bis zu Gesamtdosen von 39,0 bis 45,0 Gy in Betracht und können bei Symptomen durch eine Metastasierung effektiv eingesetzt werden [9].

2.10 Therapieassoziierte Nebenwirkungen

Die therapieassoziierten Nebenwirkungen werden in der Literatur in hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen unterschieden. Zu den therapieassoziierten hämatologischen Nebenwirkungen zählen die Anämie, die Leukozytopenie und die Thrombopenie. Sie sind im Wesentlichen durch die simultane Systemtherapie bedingt und treten akut therapiebegleitend auf. Zu den akuten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zählen Veränderungen der Stuhlgewohnheiten mit Diarrhoe und Blutungen und Veränderungen der Miktion mit begleitenden dysurischen Beschwerden.

Zu den chronischen Toxizitäten nach Beendigung der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms werden anhaltende Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und Stuhlinkontinenz, Veränderungen der Miktionsfrequenzen und Harninkontinenz, Kolitiden und Proktitiden, Anastomosenstenosen und Fistelbildungen gerechnet.

2.11 Strukturierte Nachsorge

Die onkologische Nachsorge für Patienten mit einem Rektumkarzinom beginnt mit dem Ende der primären Therapie und sollte durchgeführt werden, wenn im Falle eines Rezidivgeschehens eine therapeutische Konsequenz zu erwarten ist [2]. Die Zielstellung der Nachsorge ist das frühzeitige Erkennen eines therapiebedürftigen Rezidivs oder eines Krankheitsprogresses und die Dokumentation und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen [10].

Für Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III kann eine intensiviertere und strukturierte Nachsorge zu einem Überlebensvorteil führen [2, 61]. In Tabelle 9 werden die programmierten Nachsorgeuntersuchungen für Rektumkarzinome, die mit einer prä- oder

postoperativen Radio(chemo)therapie behandelt wurden, aufgeführt. Die Empfehlungen beruhen auf der aktuellen S3-Leitlinie für Kolorektale Karzinome [2].

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung		x		x		x		x	x	x	x
CEA		x		x		x		x	x	x	x
Koloskopie		x ¹		x ²							x ²
Sonographie Abdomen		x		x		x		x	x	x	x
Röntgen Thorax				x				x	x	x	x
¹ wenn präoperativ keine vollständige Koloskopie erfolgt ist											
² bei unauffälligem Befund nächste Koloskopie nach 5 Jahren											

Tabelle 9 Programmierte Nachsorgeuntersuchungen für Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III [2]

2.12 Prognose

Die Prognose des Rektumkarzinoms hängt entscheidend vom Tumorstadium des Patienten und der Therapie ab. Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie sind 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 70-78% angegeben. Das Lokalrezidivrisiko liegt um die 5% und die Rate an Fernmetastasen bei 27-36% nach 5 Jahren [4, 49, 55].

3 Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven monoinstitutionellen Analyse ist es, tumor- und therapiespezifische Daten von allen Patienten mit einem Rektumkarzinom der UICC-Stadien II – IV, die im Zeitraum zwischen 2004 und 2011 eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT) oder eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) erhalten haben, zu erfassen, auszuwerten und vergleichend gegenüberzustellen.

Ermittelt werden folgende onkologische Endpunkte und die therapieassoziierten Akut- und Spättoxizitäten:

- Gesamtüberleben (OS) und
- Rezidivfreies Überleben (DFS).

Weitere Ziele der Arbeit sind:

- Erfassung der Lokalrezidivrate (LRR),
- Erfassung der Fernmetastasierungsrate (FRR),
- Identifikation verschiedener abhängiger und unabhängiger Prognosefaktoren,
- Subgruppenanalyse der Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (pCR),
- Vergleichende Gegenüberstellung der klinischen Versorgungssituation mit den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien und anderer retrospektiver Analysen oder monozentrischer Arbeiten.

4 Material und Methoden

4.1 Datenerhebung und Nachbeobachtungszeit

Die Datenerfassung erfolgte anhand der retrospektiven Auswertung der Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, der Dokumentationen des Zentralen klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommerns (Registerstelle Rostock) und mithilfe der Verlaufsdocumentationen der Patientenverwaltungsprogramme *MOSAIQ* und *SAP*. Bei fehlenden Daten wurden weitere Befunde von den betreuenden ambulanten und stationären Zuweisern angefordert. Ein positives Votum der lokalen Ethikkommission für die pseudonymisierte retrospektive Analyse liegt vor.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das gesamte Patientenkollektiv beträgt 63 Monate (Spanne 1 bis 181 Monate).

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Patienten, die eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, beträgt 39 Monate (Spanne 1-135 Monate) und 69 Monate für Patienten mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie (Spanne 2-181 Monate).

Stichtag der abschließenden Auswertung war der 31.01.2019.

4.2 Datenverwaltung und Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der vorliegenden Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik unter Verwendung der Statistik- und Analysesoftware *IBM SPSS Statistics – Version 25* und *GraphPad Prism – Version 8*.

Die Darstellung und Berechnung der Überlebens- und Rezidivraten erfolgte nach Kaplan-Meier. Zur Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde der Zeitraum der histologischen Sicherung des Rektumkarzinoms bis zum Auftreten eines Ereignisses definiert. Patienten, die nicht mehr unter Beobachtung standen, wurden zensiert. Hierbei wurde der letzte Nachsorgetermin als Datum angenommen. Es wurden folgende Dimensionen des Überlebens definiert:

- **Gesamtüberleben** (Overall Survival, OS): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung des Rektumkarzinoms und dem Todeszeitpunkt.
- **Rezidivfreies Überleben** (DFS): Beschreibt die Zeitspanne zwischen der pathologischen Sicherung des Rektumkarzinoms bis zum Auftreten eines Lokal- bzw. lokoregionären Rezidivs, einer Progression der Erkrankung oder dem Auftreten von Fernmetastasen.
- **Rezidivrate** (RR): Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen im vorliegenden Nachbeobachtungszeitraum ein Lokal- oder Fernrezidiv aufgetreten ist.

- **Lokalrezidivrate** (LRR): Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen im vorliegenden Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv aufgetreten ist.
- **Fernrezidivrate** (FRR): Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen im vorliegenden Nachbeobachtungszeitraum ein Fernrezidiv aufgetreten ist.

Zur besseren Einschätzung der dargestellten Graphen wurden die *Patienten unter Risiko* angegeben.

Der Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren auf die Überlebensdaten oder das Rezidivverhalten wurden unter Verwendung des Logrank-Tests geprüft. Beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

Für signifikante Zusammenhänge wurde in dieser Untersuchung ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, für hochsignifikante von $p < 0,001$ bestimmt. Die signifikanten Unterschiede sind zur leichteren Orientierung fett gedruckt dargestellt.

In die multivariate Analyse (Cox regression) wurden Faktoren eingeschlossen, deren Signifikanzniveau univariat $p \leq 0,25$ betrug.

5 Ergebnisse

5.1 Studienkollektiv

In der Zeit vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2011 erhielten insgesamt 347 Patienten mit einem Rektumkarzinom der prätherapeutischen UICC Stadien II-IV eine neoadjuvante Therapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock. Eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT) erhielten 71 Patienten (20,5%) und eine konventionell fraktionierte neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) 276 Patienten (79,5%).

In Abbildung 2 sind die neoadjuvanten Therapiekonzepte entsprechend der jeweiligen Behandlungsjahre dargestellt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden die Jahre 2012 bis 2015 ebenfalls aufgeführt. Insgesamt zeigte sich zwischen 2004 und 2011 ein positiver Trend für die nRT, welcher sich in den darauffolgenden Jahren stabilisierte.

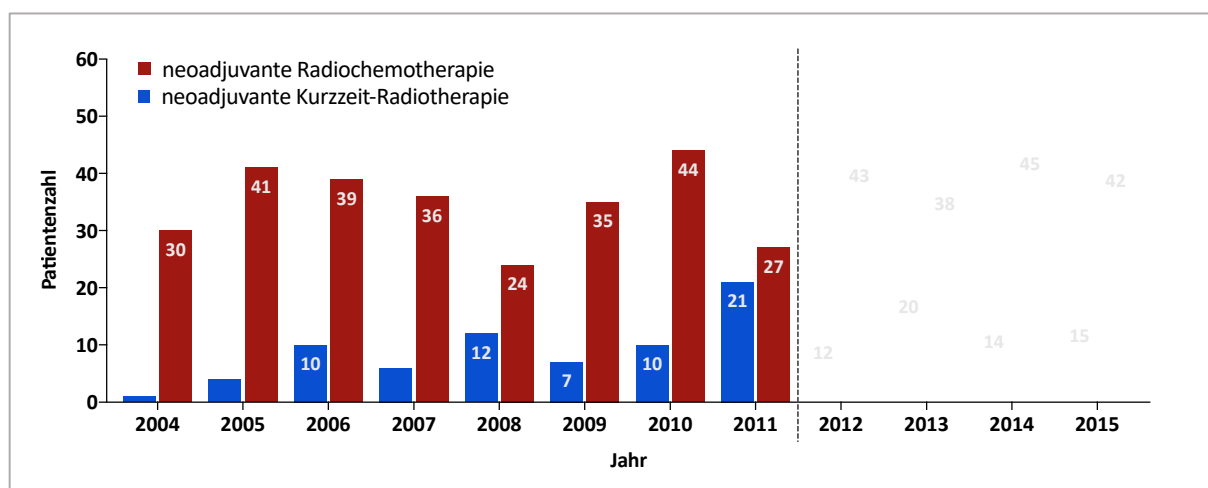


Abbildung 2 Beide Therapiekonzepte im Verlauf der Jahre 2004-2015 (Analysezeitraum 2004-2011)

5.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 109 Frauen (31,4%) und 238 Männer (68,6%). Dabei entfielen 45 Männer (63,4%) und 26 Frauen (36,6%) auf die hypofraktioniert therapierte Gruppe und 193 Männer (69,9%) und 83 Frauen (30,1%) auf die Patientengruppe mit einer nRCT. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung in beiden Gruppen war identisch ($p=0,2891$). Die Abbildung 3 gibt die Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen wieder.

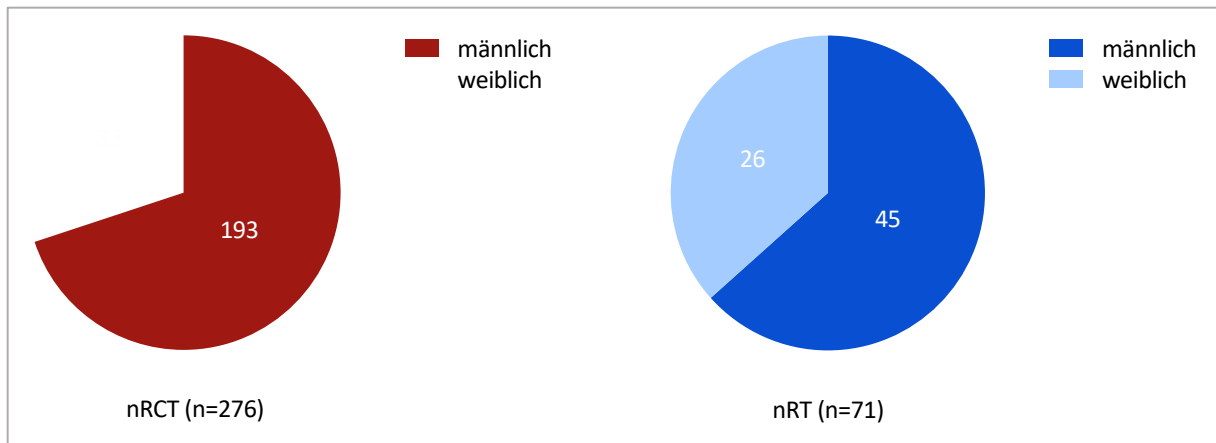


Abbildung 3 Geschlechterverteilung in beiden Therapiegruppen

Das mediane Alter bei Erstdiagnose aller 347 erfassten Patienten lag bei 66 Jahren (Spanne: 20-88 Jahre). Mit einem Anteil von 66,6% (n=231) waren Patienten zwischen 56 und 75 Jahren am häufigsten betroffen.

Die Spanne in der Altersverteilung für die hypofraktioniert bestrahlte Gruppe betrug 42 bis 88 Jahre. Das mediane Alter lag bei 75 Jahren.

Für die Patienten mit einer nRCT betrug das Alter bei Erstdiagnose 20 Jahre für den jüngsten Patienten und 88 Jahre für den ältesten Patienten. Das mediane Alter lag mit 64 Jahren elf Jahre unter dem der Gruppe mit einer nRT. Der Altersunterschied in beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Abbildung 4 stellt den relativen Anteil beider Therapiestrategien für die jeweiligen Altersgruppen dar.

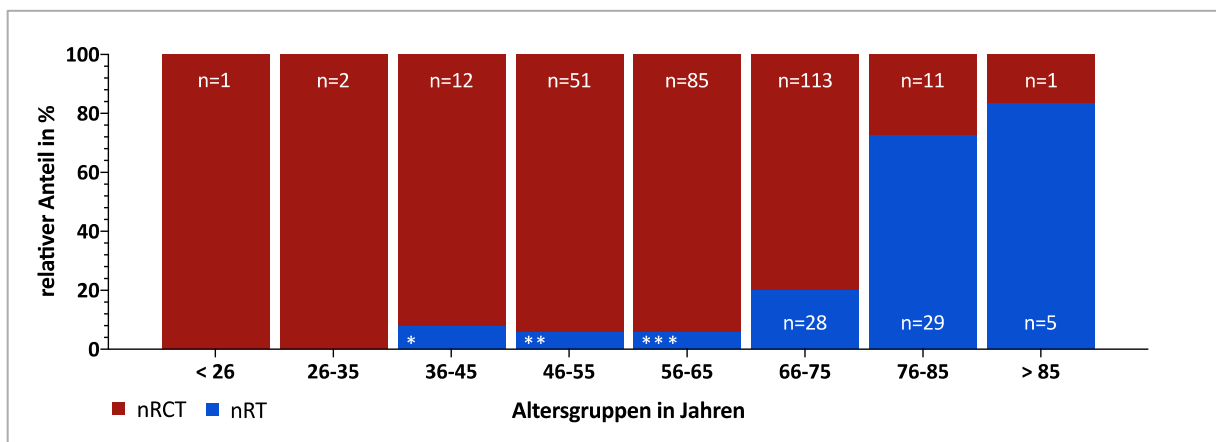


Abbildung 4 Relativer Anteil beider Therapiestrategien für die verschiedenen Altersgruppen, *n=1; **n=3; ***n=5

5.3 Tumorsymptomatik

Bei 344 Patienten (99,1%) konnte anhand der vorliegenden Unterlagen die initiale Beschwerdesymptomatik erhoben werden. Das häufigste initiale Symptom war mit 52,9% (n=182) der sichtbare perianale Blutabgang oder Blutauflagerungen auf dem Toilettenpapier. Es beklagten 42,4% der Patienten (n=146) Stuhlunregelmäßigkeiten, welche sich in einem Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoe oder einer veränderten Stuhlfrequenz äußerten.

Schmerzen wurden von 8,4% der Patienten (n=29) angegeben. Bei 19 Patienten (5,5%) erfolgte die Erstdiagnose im Rahmen der Abklärung einer therapierefraktären Anämie. Die empfohlene Vorsorgeuntersuchung mittels Koloskopie ab 50. Lebensjahren führte bei 36 Patienten (10,4%) zur Erstdiagnose des Rektumkarzinoms.

5.4 Karnofsky-Index

Zu Beginn einer strahlentherapeutischen Behandlung wurde der Allgemeinzustand der Patienten mittels Karnofsky-Index dokumentiert. Für die Patienten mit einer hypofraktionierten Kurzzeit-Radiotherapie ergab sich ein Karnofsky-Index von im Median 80% mit einer Spanne von 50-100%. Für Patienten, die eine simultane Radiochemotherapie erhielten, wurde ein Karnofsky-Index von im Median 90% (Spanne 50-100%) dokumentiert und liegt damit 10 Prozentpunkte höher. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

5.5 Prätherapeutisches Staging

Das prätherapeutische Staging zur Stadieneinteilung der Rektumkarzinome bei Erstdiagnose entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC wurde bei allen 347 (100%) Patienten vollständig durchgeführt. Bei allen Patienten des untersuchten Kollektivs wurde eine Koloskopie durchgeführt. Zur präziseren Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors erfolgte bei 84,7% der Patienten (n=249) zusätzlich eine rektale Endosonographie und bei 10,6% der Patienten (n=37) eine Magnetresonanztomographie des Beckens. Eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens wurde bei 340 Patienten (97,9%) veranlasst. Bei 7 Patienten (2,1%) erfolgte der Ausschluss einer Fernmetastasierung mittels Röntgen Thorax und einer Sonographie des Abdomens.

5.6 Tumorlokalisation

Tumoren, deren aboraler Rand bei 16 cm oder weniger von der Anocutanlinie lokalisiert waren, wurden als Rektumkarzinome gewertet. Das Rektum wurde in der vorliegenden Arbeit entsprechend der Definition der UICC in ein unteres, in ein mittleres und in ein oberes Drittel unterteilt [16].

Bei Patienten mit einer hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie waren mit 43,7% (n=31) der Fälle die meisten Tumoren im mittleren Rektumdrittel lokalisiert. Auf das untere Rektumdrittel entfielen insgesamt 39,4% (n=28) und auf das obere Drittel 16,9% (n=12) aller Patienten.

In der Gruppe mit einer konventionell fraktionierten Radiochemotherapie entfielen mit 44,6% (n=123) die häufigsten Tumoren ebenfalls auf das mittlere Rektumdrittel. Im unteren Drittel waren 41,3% (n=114) und im oberen Rektumdrittel 14,1% (n=39) lokalisiert.

Hinsichtlich der Lokalisationen der Rektumtumoren ergab sich für beide Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,8380$).

5.7 Prätherapeutisches Tumorstadium

5.7.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Die Indikation für eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie wurde bei 71 Patienten gestellt. Bei allen Patienten konnte ein Adenokarzinom des Rektums histologisch gesichert werden.

Das prätherapeutische Staging ergab bei zwei Patienten (2,5%) einen cT1-Tumor, bei neun Patienten (12,7%) einen cT2-Tumor, bei 55 Patienten (77,5%) einen cT3-Tumor und bei fünf Patienten (7,0%) einen cT4-Tumor.

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus wurden 51 Patienten (71,8%) als nodal-positiv eingestuft. Bei 20 Patienten (28,2%) fand sich mittels apparativer Diagnostik kein Hinweis für einen Lymphknotenbefall.

Eine primär synchrone Fernmetastasierung wurde bei 16 Patienten (22,5%) diagnostiziert. Insgesamt hatten 16 Patienten (22,5%) ein Rektumkarzinom im cUICC-Stadium II. Der größte Teil der hypofraktioniert bestrahlten Patienten befand sich im cUICC-Stadium III (n=39, 55,0%). Auf das cUICC-Stadium IV entfielen insgesamt 16 Patienten (22,5%).

In Tabelle 10 sind die prätherapeutischen Tumorcharakteristika im Vergleich zur nRCT dargestellt.

5.7.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Die Indikation für eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie wurde bei 276 Patienten gestellt. Bei allen Patienten wurde prätherapeutisch ein Adenokarzinom des Rektums histologisch gesichert.

Bei einem Patienten (0,4%) wurde ein cT1-Tumor diagnostiziert und 18 Patienten (6,5%) hatten einen cT2-Tumor. Mit insgesamt 221 Patienten (80,1%) war die Gruppe der cT3-Tumoren am stärksten vertreten. Auf die cT4-Tumoren entfielen 36 Patienten (13%).

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus wurden 209 Patienten (75,7%) als nodal-positiv eingestuft. Bei 67 Patienten (24,3%) fand sich mittels apparativer Diagnostik kein Hinweis für einen Lymphknotenbefall.

Eine primär synchrone Fernmetastasierung lag bei 26 Patienten (9,4%) vor. In Tabelle 10 sind die prätherapeutischen Tumorcharakteristika im Vergleich zur nRT wiedergegeben.

Tumorcharakteristika		nRT (n=71)		nRCT (n=276)		p
		n	%	n	%	
cT-Kategorie	cT1	2	2,8	1	0,4	0,6453
	cT2	9	12,7	18	6,5	
	cT3	55	77,5	221	80,1	
	cT4	5	7,9	36	13,0	
cN-Kategorie	cN0	20	28,3	67	24,3	0,6523
	cN1	48	67,6	191	69,2	
	cN2	3	4,2	18	6,5	
cM-Kategorie	cM0	55	77,5	250	90,6	0,0025
	cM1	16	22,5	26	9,4	
cUICC-Stadium	II	16	22,5	65	23,6	0,0094
	III	39	55,0	185	67	
	IV	16	22,5	26	9,4	
Differenzierungsgrad	G1	1	1,4	4	1,4	0,1132
	G2	60	84,5	252	92,0	
	G3	10	14,1	18	6,5	
Lokalisation	oberes Drittel	12	16,9	39	14,1	0,8380
	mittleres Drittel	31	43,7	123	44,6	
	unteres Drittel	28	39,4	114	41,3	

Tabelle 10 Prätherapeutische Tumorcharakteristika für Patienten mit einer nRT und einer nRCT im Vergleich

5.7.3 Vergleich der Patientencharakteristika von nRT und nRCT

In der vergleichenden Betrachtung beider Patientengruppen ergaben sich signifikante Unterschiede. Patienten mit einer nRT waren signifikant älter ($p < 0,001$), wiesen einen signifikant schlechteren Karnofsky-Index auf ($p < 0,001$) und waren signifikant häufiger dem cUICC-Stadium IV zuzuordnen ($p = 0,0025$).

5.8 Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

5.8.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Patienten mit einer nRT erhielten keine simultane Systemtherapie. Bei keinem der 71 Patienten wurde die Therapie vorzeitig beendet oder unterbrochen. Bei allen konnte eine kumulative Gesamtdosis von 25,0 Gy mit einer Bestrahlung von 5,0 Gy an fünf aufeinanderfolgenden Tagen appliziert werden.

5.8.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

5.8.2.1 Perkutane Radiotherapie

Alle Patienten erhielten eine konventionell fraktionierte perkutane Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 5x 1,8 Gy pro Woche. Bei 135 Patienten (48,9%) erfolgte eine Dosisaufsättigung (Boost) des Primärtumors mit einer kumulativen Gesamtdosis von 55,8 Gy. Eine Gesamtdosis von 50,4 Gy ohne einen Boost erhielten 133 Patienten (48,2%). Bei acht Patienten (2,9%) wurde die initial geplante Gesamtdosis von 50,4 Gy nicht erreicht. Drei von ihnen erlitten unter der Therapie einen Subileus beziehungsweise einen Ileus, zwei Patienten einen Myokardinfarkt, zwei Patienten eine schwere Sepsis und ein Patient beendete die Therapie vorzeitig auf eigenen Wunsch und ohne Angabe von Gründen.

5.8.2.2 Simultane neoadjuvante Systemtherapie

Alle 276 Patienten haben eine simultane Systemtherapie erhalten. Dabei wurden verschiedene Therapieregime appliziert, die nachfolgend in eine simultane Systemtherapie mit nur einem Präparat (nicht intensiviert, mono) und eine intensivierte Kombinationstherapie (mindestens zwei Präparate) unterteilt werden. Die meisten Patienten erhielten mit 43,8% (n=121) eine simultane Systemtherapie mit 5-FU mono. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Systemtherapieregime und den dazugehörigen Präparaten.

simultane Systemtherapie (n, %)	Präparat(e)	Gesamt (n=276)	
		n	%
nicht intensiviert Monotherapie 136 (49,3)	5-FU mono	121	43,8
	Irinotecan mono	12	4,3
	Xeloda mono	3	1,1
intensivierte Kombinationstherapie 140 (50,7)	Xeloda + Irinotecan	80	29
	5-FU + Irinotecan	34	12,3
	5-FU + Oxaliplatin	21	7,6
	5-FU + Irinotecan + Cetuximab	3	1,1
	Xeloda + Oxaliplatin	2	0,7

Tabelle 11 Übersicht der applizierten simultanen Systemtherapien bei der nRCT

5.9 Operative Therapie

5.9.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Es wurden 70 der 71 Patienten sequentiell operativ saniert. Bei 49 Patienten (71,4%) erfolgte eine sphinktererhaltende Rektumresektion und bei 20 Patienten (28,6%) eine

Rektumamputation. Ein Patient wurde aufgrund begleitender Komorbiditäten und reduziertem Allgemeinzustand mittels sequentieller endoskopischer Mukosaresektion therapiert. Ein zweiter Patient erhielt in der primär metastasierten Situation und deutlich reduziertem Allgemeinzustand ausschließlich eine sequentielle palliative Systemtherapie. Mit zunehmendem Abstand der Rektumkarzinome zur ACL stieg die Rate an sphinktererhaltenden Operationen. Es konnten 100% (n=12) der Karzinome des oberen Rektumdrittels, 93,33% (n=28) des mittleren Drittels und 35,71% (n=10) des unteren Drittels sphinktererhaltend saniert werden.

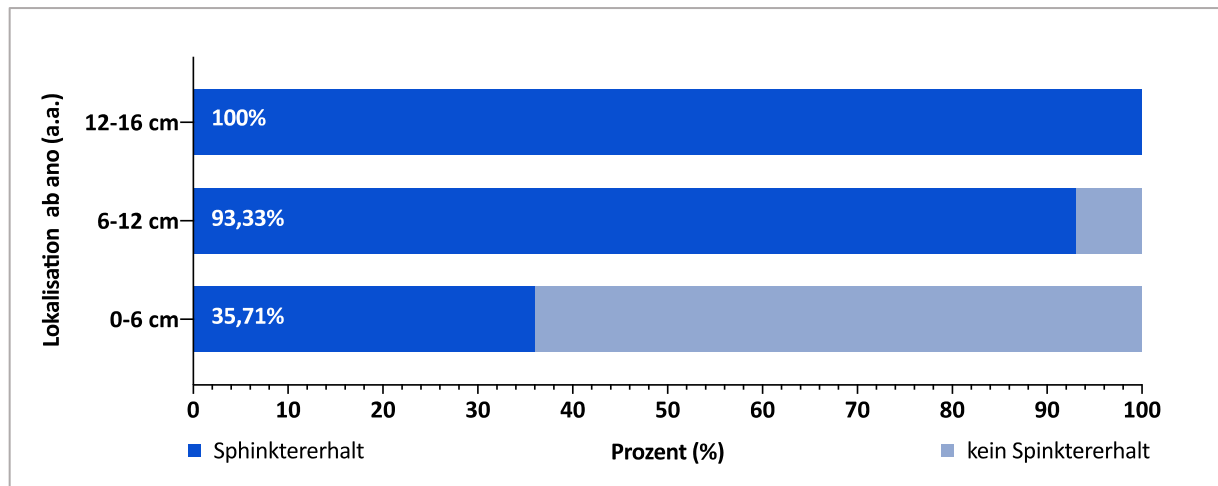


Abbildung 5 Rate des Sphinktererhaltes in Abhängigkeit der Lokalisation ab ano bei nRT (n=70)

5.9.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Es wurden 275 der 276 Patienten mit einer nRCT operativ saniert. Bei einem Patienten erfolgte keine operative Sanierung im Anschluss an die Radiochemotherapie. Eine Dokumentation über die Gründe lag diesbezüglich nicht vor.

Eine Rektumresektion erfolgte bei 211 (76,7%) und eine Rektumamputation bei 64 Patienten (23,3%). Mit zunehmendem Abstand der Rektumkarzinome zur ACL stieg die Rate an sphinktererhaltenden Operationen. Es konnten 100% (n=39) der Karzinome des oberen Rektumdrittels, 91,8% (n=112) des mittleren Drittels und 49,12% (n=56) des unteren Drittels sphinktererhaltend saniert werden.

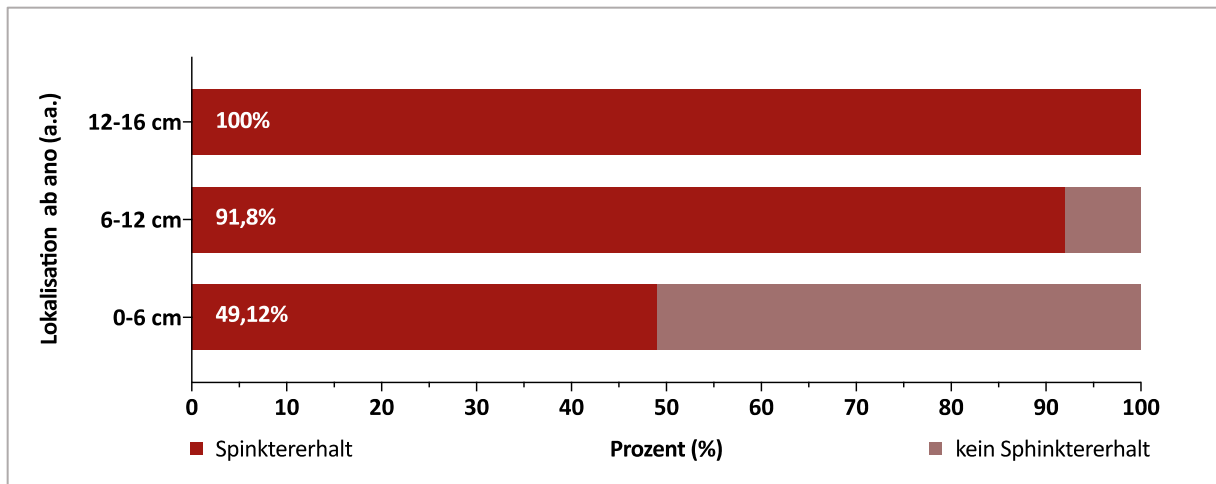


Abbildung 6 Rate des Spinktererhaltes in Abhängigkeit der Lokalisation ab ano bei nRCT (n=275)

5.10 Adjuvante / postoperative Systemtherapie

5.10.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Von den 55 Patienten der prätherapeutischen UICC-Stadien II und III, die eine nRT erhalten haben, erhielten 14 Patienten (25,5%) eine adjuvante Systemtherapie. Bei 38 Patienten (69,1%) wurde keine adjuvante Systemtherapie appliziert. Zu den aufgeführten Gründen gehörte ein hohes Patientenalter mit einschränkenden Komorbiditäten und der damit verbundene reduzierte Karnofsky-Index. Für drei Patienten (5,5%) lagen keine Aufzeichnungen vor.

Von den 16 primär metastasierten Patienten erhielten zehn Patienten (62,5%) eine Systemtherapie im Anschluss an die operative Therapie. Fünf Patienten (31,25%) verstarben vor Einleitung einer Systemtherapie. Für einen Patienten lagen keine Informationen vor.

5.10.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von den 250 primär nicht metastasierten Patienten der prätherapeutischen UICC-Stadien II und III erhielten 165 (66,0%) eine adjuvante Systemtherapie. Bei 67 Patienten (26,8%) wurde keine adjuvante Systemtherapie appliziert. Die Gründe hierfür waren nur unzureichend dokumentiert. Bei der Mehrzahl der Patienten lag ein postoperativer ypN0-Status vor, zudem wurden anhaltende postoperative Komplikationen, ein zunehmend schlechterer Allgemeinzustand und Ablehnung durch die Patienten beschrieben. Für 18 Patienten (7,2%) fanden sich retrospektiv keine Angaben zu einer adjuvanten Systemtherapie.

Von den 26 Patienten mit einem primär metastasierten Rektumkarzinom erfolgte bei 20 (76,9%) Patienten eine postoperative Systemtherapie. Zwei Patienten verstarben vor Einleitung der sequentiellen Systemtherapie und ein Patient lehnte eine weitere Systemtherapie ab. Bei drei Patienten konnten keine Aufzeichnungen gefunden werden.

5.11 Gesamtüberleben

5.11.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Insgesamt wurde bei 51 von 71 Patienten (71,8%) ein Sterbedatum dokumentiert. Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) des untersuchten Kollektivs betrug im Median 41 Monate (95% KI; 34,10-47,89). Das OS nach drei Jahren betrug 60,47% (95% KI; 47,87-70,93), nach fünf Jahren 32,67% (95% KI; 21,73-44,05) und nach zehn Jahren 16,17% (95% KI; 6,06-30,6). Die Abbildung 7 gibt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach nRT wieder.

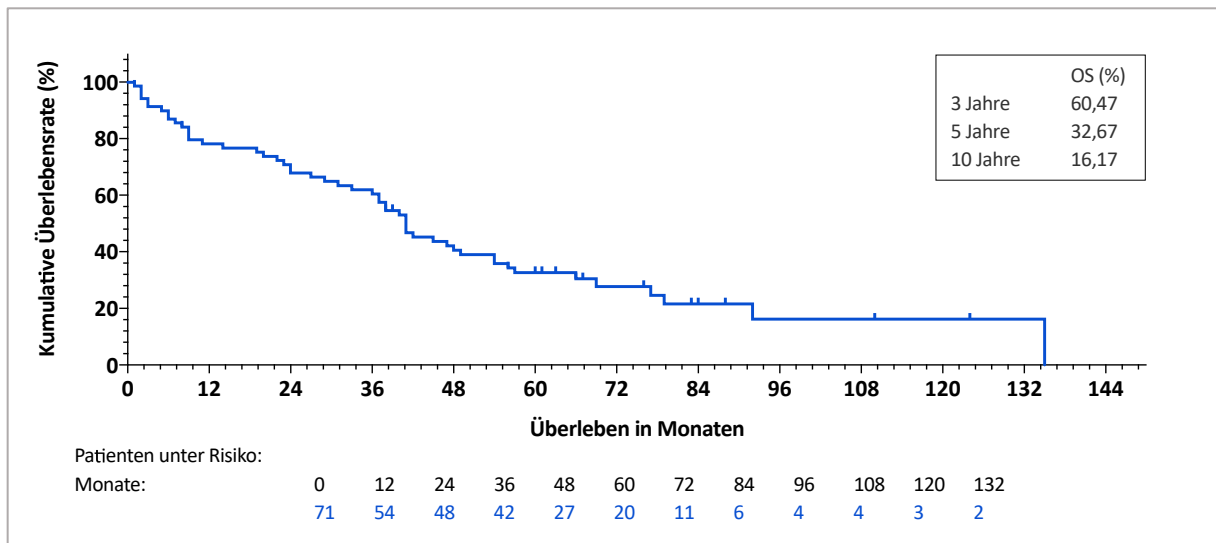


Abbildung 7 Kaplan Meyer-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach nRT (n=71)

5.11.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Bei 151 von 276 Patienten (54,7%) wurde ein Sterbedatum dokumentiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 99 Monate (95% KI; 85,25-112,74). Das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrug 84,39% (95% KI; 79,48-88,21), nach fünf Jahren 72,51% (95% KI; 66,65-77,51) und nach 10 Jahren 40,63% (95% KI; 32,71-48,39). Die Abbildung 8 gibt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach nRCT wieder.

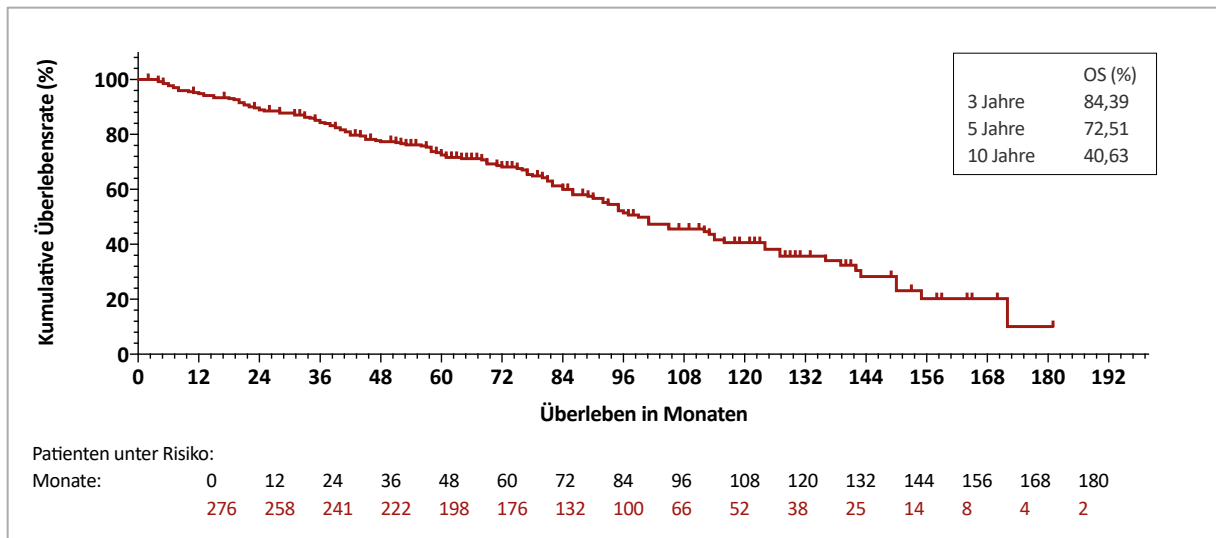


Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach nRCT (n=276)

5.11.3 Gesamtüberleben im Vergleich von nRT und nRCT

Im Vergleich der beiden Kollektive ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie ($p < 0,0001$).

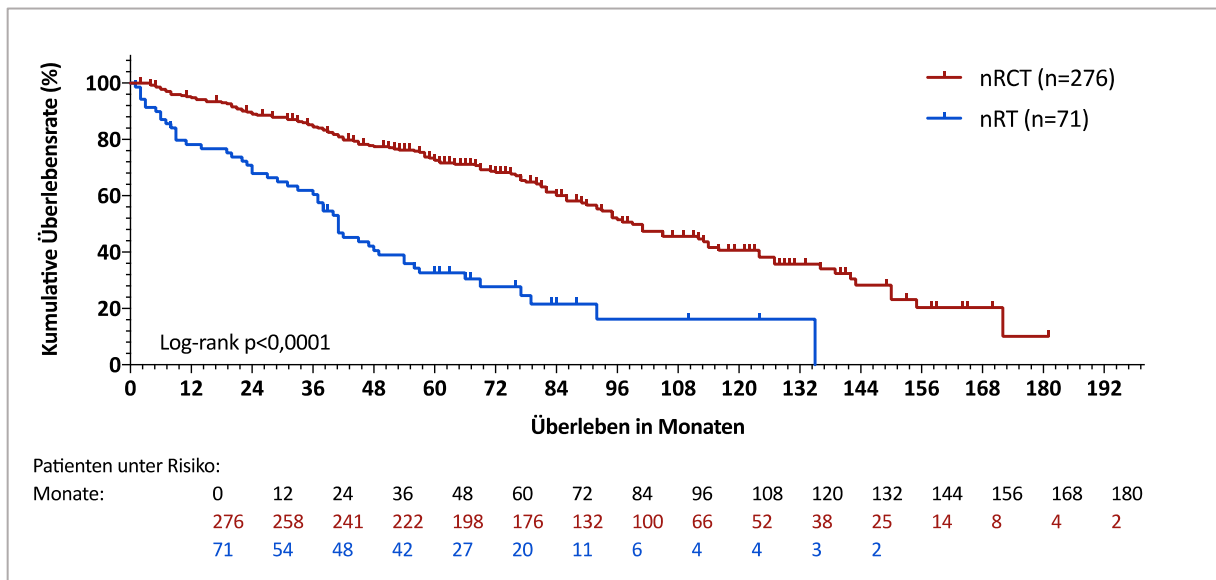


Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich von nRT und nRCT

In Tabelle 12 sind die Raten des 3-, 5- und 10-Jahres-OS im Vergleich von nRT und nRCT dargestellt. Nach drei Jahren ergab sich ein absoluter Überlebensvorteil für die Patienten mit einer nRCT von 23,92%, nach 5 Jahren von 39,84% und nach 10 Jahren von 24,53%.

Medianes OS (Monate)	3-Jahres-OS		5-Jahres-OS		10-Jahres-OS	
	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI
nRT (n=71)						
41	60,47	(47,87-70,93)	32,67	(21,73-44,05)	16,17	(6,06-30,6)
nRCT (n=276)						
99	84,39	(79,48-88,21)	72,51	(66,65-77,51)	40,63	(32,71-48,39)

Tabelle 12 Gesamtüberlebens-Raten beider Kollektive nach 3, 5 und 10 Jahren

5.12 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene tumor- und therapiespezifische Prognosefaktoren analysiert und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt. Die Ergebnisse für die nRT (blau) und die nRCT (rot) werden dabei jeweils getrennt voneinander aufgeführt.

5.12.1 Alter und Geschlecht

5.12.1.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Es wurden 45 Männer und 26 Frauen mit einer nRT behandelt. Das Geschlecht hatte in diesem Therapiearm keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,4618$). Die Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts.

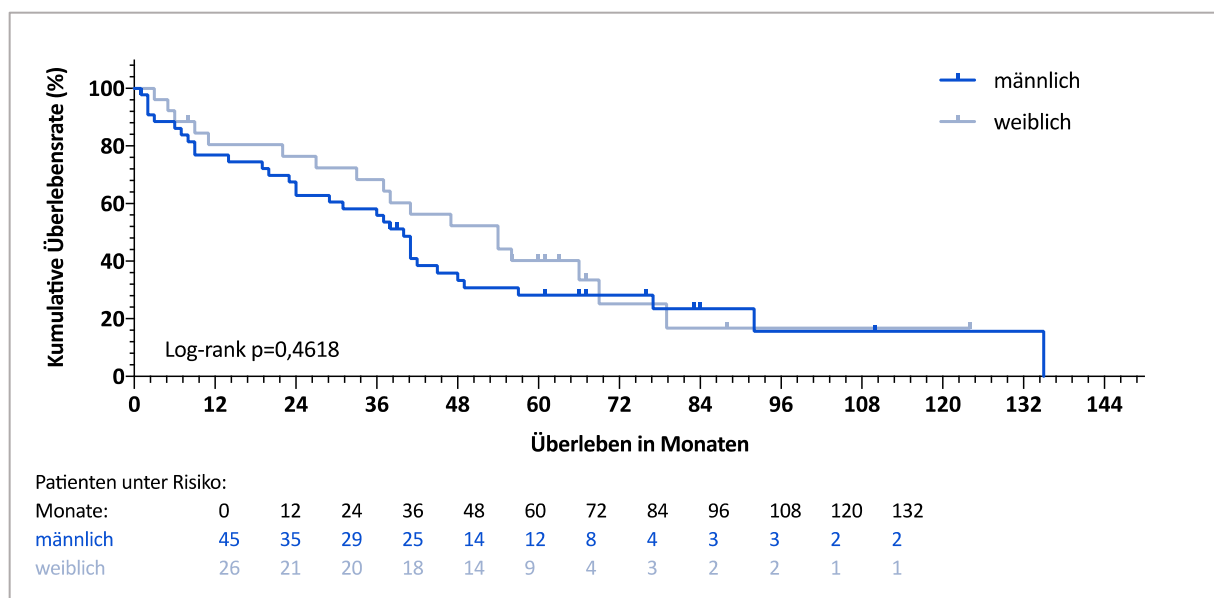


Abbildung 10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts nach nRT (n=71)

In Tabelle 13 sind die Gesamtüberlebensraten nach 3, 5 und 10 Jahren aufgeführt. Mit zunehmender Altersgruppe sinkt das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose. In der Gruppe der

>85-jährigen Patienten hat niemand fünf Jahre überlebt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden für die ersten drei Altersgruppen und die >85-jährigen Patienten keine Konfidenzintervalle angegeben.

Alter (Jahre)	Anzahl		3-Jahres-OS (%, 95% KI)	5-Jahres-OS (%, 95% KI)	10-Jahres-OS (%, 95% KI)
	n	%			
36-45	1	1,4	100	100	-
46-55	3	4,2	66,66	66,66	-
56-65	5	7	80	40	20
66-75	28	39,4	66,66 (45,71-81,06)	39,35 (21,10-57,1)	16,38 (3,29-38,32)
76-85	29	40,8	56,19 (35,87-72,32)	29,97 (14,27-47,44)	-
> 85	5	7	80	-	-

Tabelle 13 Altersgruppenspezifische OS-Raten nach 3, 5 und 10 Jahren nach nRT (n=71)

5.12.1.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Es wurden 193 Männer und 83 Frauen mit einer nRCT behandelt. Das Gesamtüberleben war für beide Geschlechter nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,8629$). Die Abbildung 11 gibt die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts nach einer nRCT wieder.

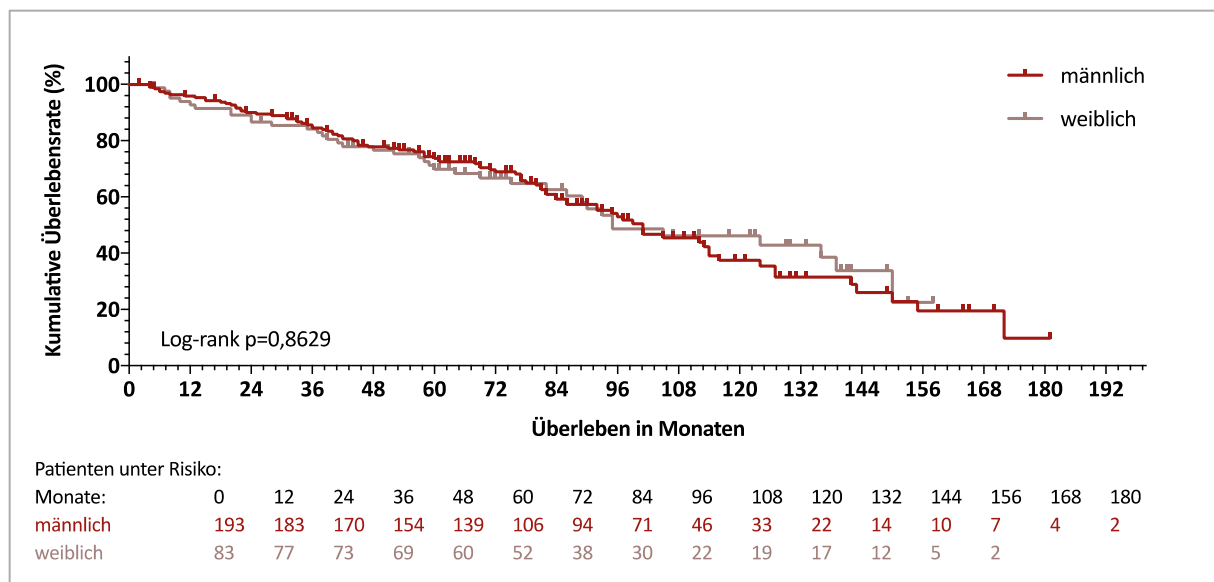


Abbildung 11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts nach nRCT (n=276)

Patienten mit einem Alter ≥ 64 Jahren bei Erstdiagnose hatten in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten < 64 Jahren ($p=0,0033$).

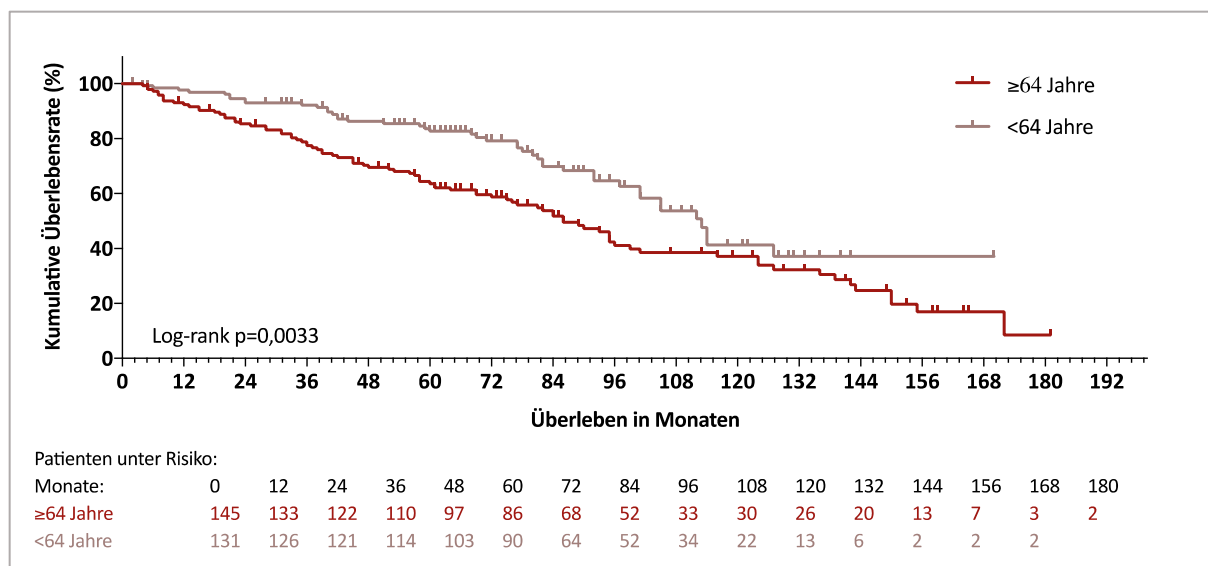


Abbildung 12 Gesamtüberleben für Patienten ≥64 und <64 Jahre nach nRCT (n=276)

In Tabelle 14 sind die altersgruppenspezifischen Gesamtüberlebensraten nach 3, 5 und 10 Jahren aufgeführt. Mit zunehmender Altersgruppe sank das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden für die ersten zwei Altersgruppen und die >85-jährigen Patienten keine Konfidenzintervalle angegeben.

Alter (Jahre)	Anzahl		3-Jahres-OS (%, 95% KI)	5-Jahres-OS (%, 95% KI)	10-Jahres-OS (%, 95% KI)
	n	%			
<25	1	0,4	-	-	-
26-35	2	0,7	100	100	-
36-45	12	4,3	100	100	34,29 (4,81-68,55)
46-55	51	18,5	94,04 (82,64-98,04)	82,82 (68,45-91,05)	56,67 (32,6-74,99)
56-65	85	30,8	87,94 (78,74-93,33)	71,38 (60,1-79,99)	28,83 (13,78-45,82)
66-75	113	40,9	79,06 (70,18-85,56)	68,64 (58,96-76,49)	39,77 (28,83-50,48)
76-85	11	4,0	63,64 (29,69-84,52)	54,55 (22,86-78,05)	36,36 (11,18-62,68)
>85	1	0,4	100	-	-

Tabelle 14 Altersgruppenspezifische OS-Raten nach 3,5 und 10 Jahren nach nRCT (n=276)

5.12.2 Prätherapeutisches Tumorstadium

5.12.2.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Mittels apparativer Diagnostik wurde bei allen 71 Patienten eine prätherapeutische Tumorausdehnung bestimmt und entsprechend TNM klassifiziert.

Die zwei Patienten der cT1-Kategorie waren 76 und 77 Jahre alt und verstarben zwei und drei Monate nach der Erstdiagnose. Auf die cT2-Kategorie entfielen neun Patienten mit einem medianen Gesamtüberleben von 47 Monaten. In der cT3-Kategorie befanden sich 55 Patienten mit einem medianen Gesamtüberleben von 42 Monaten. Das mediane

Gesamtüberleben der Patienten mit einer cT4-Kategorie betrug neun Monate. Die cT-Kategorie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,0001$).

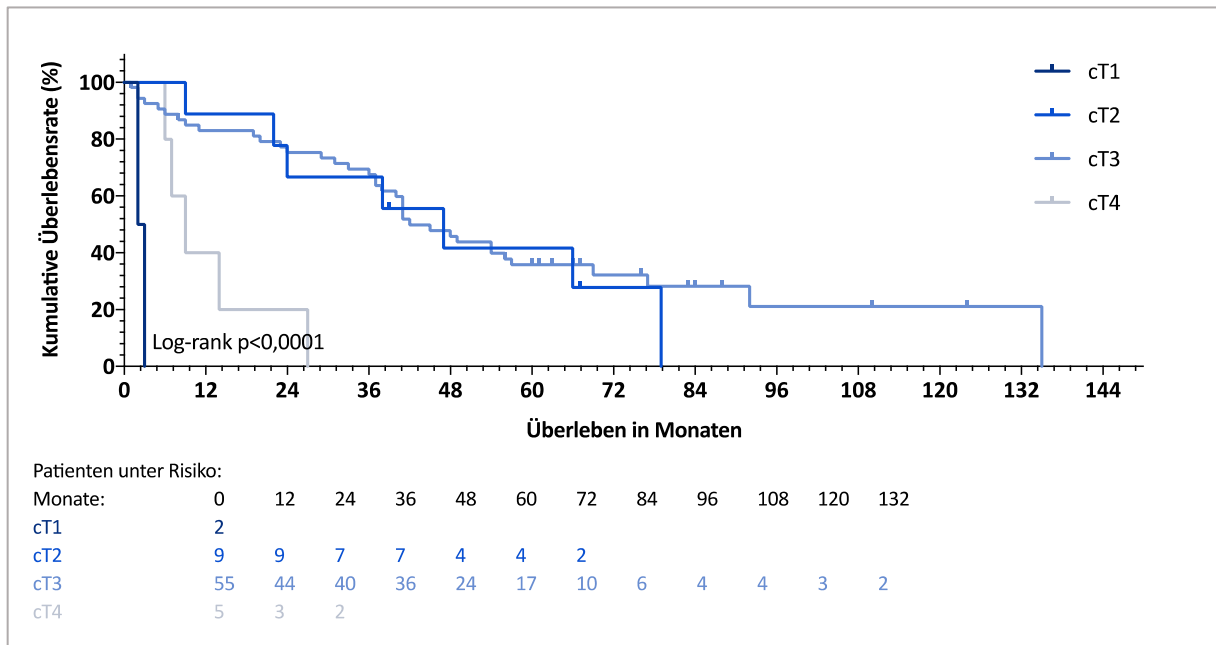


Abbildung 13 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie nach nRT (n=71)

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen Nodalstatus (cN) der analysierten Patienten ist in Abbildung 14 graphisch dargestellt. Das mediane Überleben der Patienten mit einem prätherapeutisch nodal negativen Tumor betrug 41 Monate, für die Kategorie cN1 42 Monate und für die Patienten der Kategorie cN2 48 Monate. Im vorliegenden Kollektiv ergab sich kein signifikanter Einfluss des prätherapeutischen Nodalstatus auf das Gesamtüberleben ($p = 0,8703$).

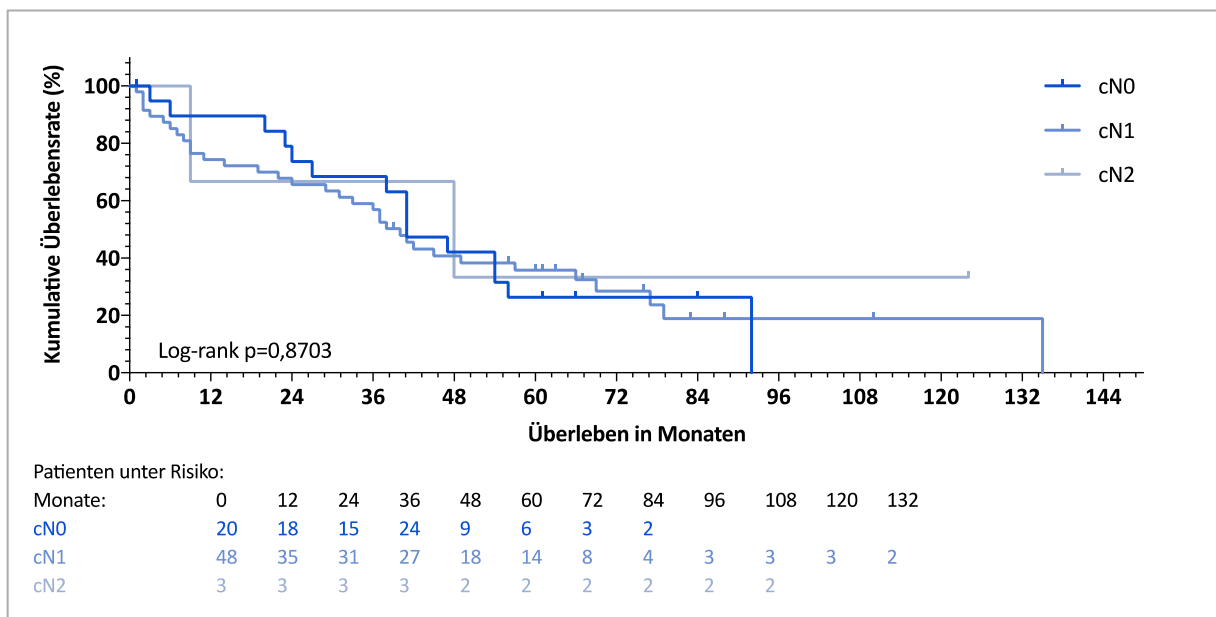


Abbildung 14 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie nach nRT (n=71)

Eine primär synchrone Fernmetastasierung fand sich bei 16 (22,5%) der hypofraktioniert bestrahlten Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug in dieser Gruppe 22 Monate und war damit signifikant kürzer als für die Patienten ohne eine primäre synchrone Metastasierung mit einem medianen Gesamtüberleben von 48 Monaten ($p=0,005$).

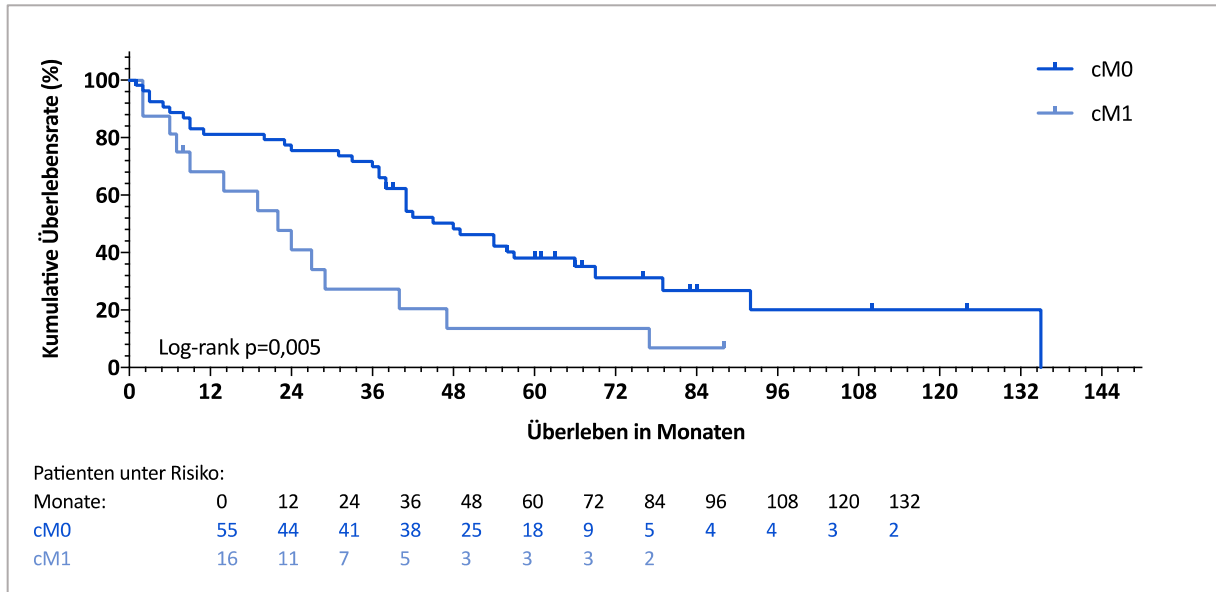


Abbildung 15 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Fernmetastasierungsstatus (cM) nach nRT (n=71)

Der prätherapeutisch histopathologisch gesicherte Differenzierungsgrad (G) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,1616$). Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem mittelgradig differenzierten Rektumkarzinom betrug 41 Monate und 23 Monate für Patienten mit einem prätherapeutisch niedriggradig differenzierten Rektumkarzinom.

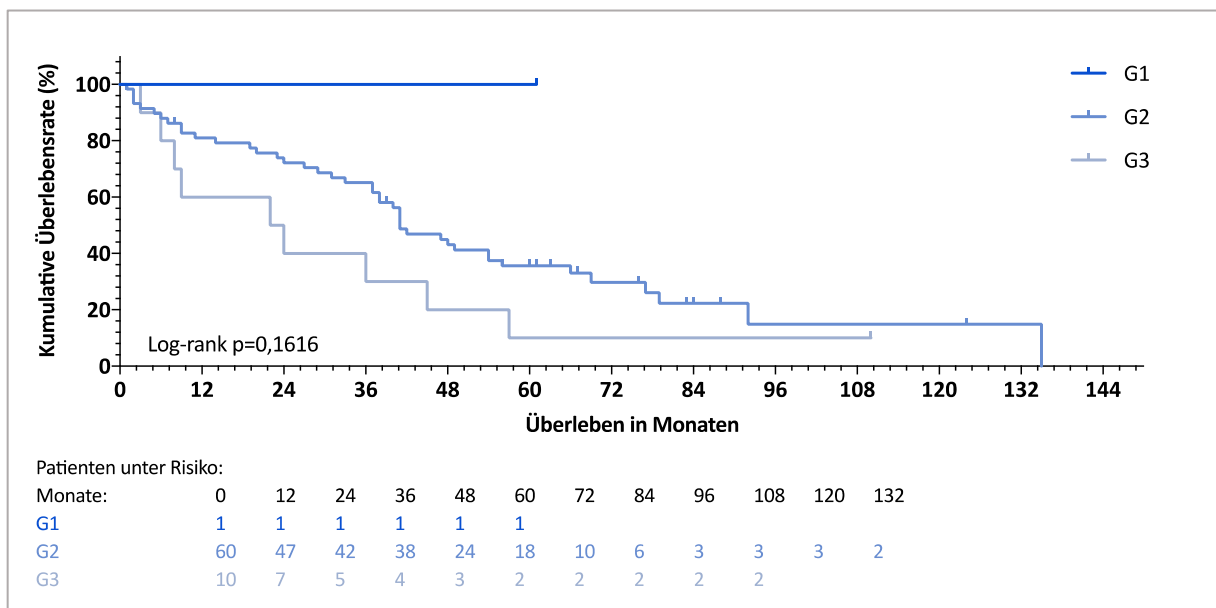


Abbildung 16 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades nach nRT (n=71)

In Abbildung 17 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen UICC-Stadiums (cUICC-Stadium) dargestellt. Für das cUICC-Stadium II ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten, für das cUICC-Stadium III von 48 Monaten und für das cUICC-Stadium IV von 22 Monaten. Der Einfluss des cUICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben war signifikant ($p=0,0176$).

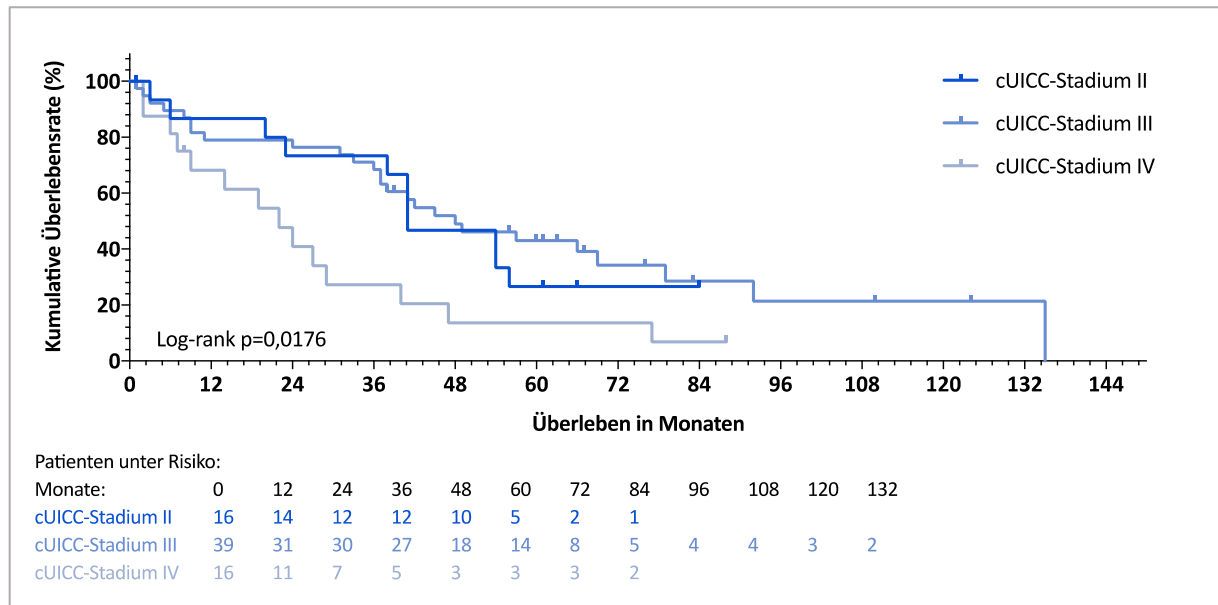


Abbildung 17 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums nach nRT ($n=71$)

5.12.2.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Mittels apparativer Diagnostik wurde bei allen 276 Patienten eine prätherapeutische Tumorausdehnung bestimmt und entsprechend TNM klassifiziert.

Ein Patient hatte einen Primärtumor entsprechend der cT1-Kategorie. Einen cT2-Tumor mit einem medianen Gesamtüberleben von 105 Monaten wiesen 18 Patienten auf. Bei 221 Patienten lag ein cT3-Tumor vor. Diese hatten ein medianes Gesamtüberleben von 101 Monaten. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 61 Monaten hatten 36 Patienten ein cT4-Tumor. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war statistisch signifikant ($p=0,0191$).

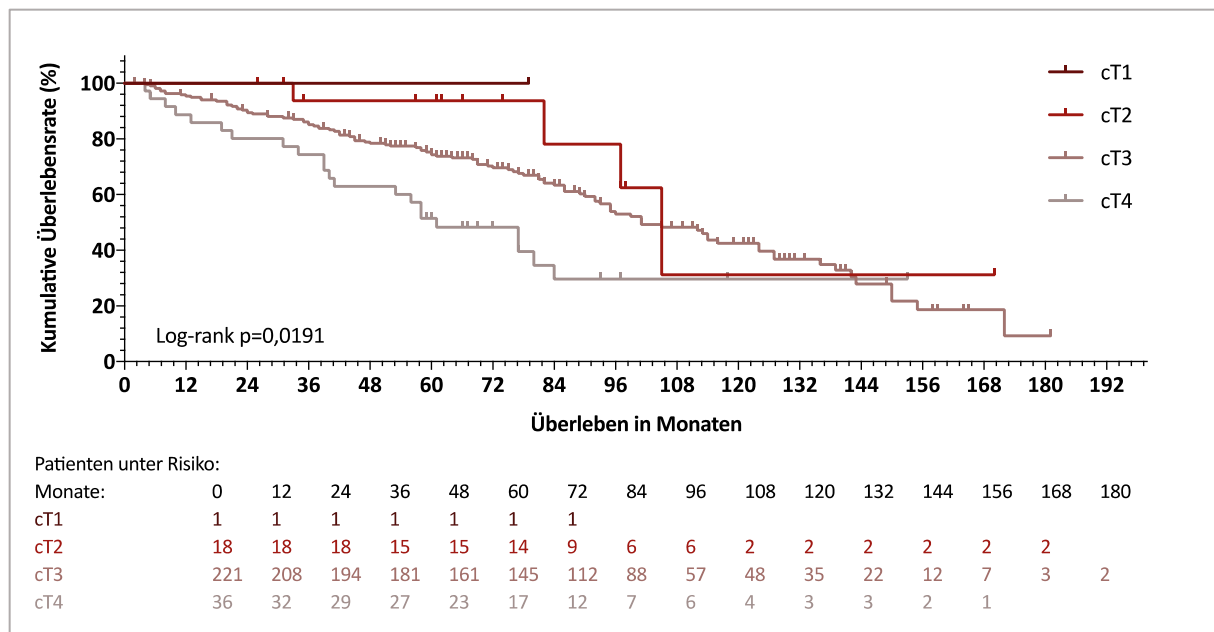


Abbildung 18 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie nach nRCT (n=276)

Die Auswertung des prätherapeutischen Nodalstatus (cN) ergab für 67 Patienten ein prätherapeutisch nodal negatives Rektumkarzinom mit einem medianen Gesamtüberleben von 124 Monaten. Bei 191 Patienten lag eine cN1- und bei 18 Patienten eine cN2-Kategorie vor. Das mediane Gesamtüberleben war mit 92 Monaten in beiden Kategorien identisch. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden ($p=0,0908$). Die Kaplan-Meier Kurven in Abhängigkeit des prätherapeutischen Nodalstatus nach neoadjuvanter simultaner Radiochemotherapie sind in Abbildung 19 dargestellt.

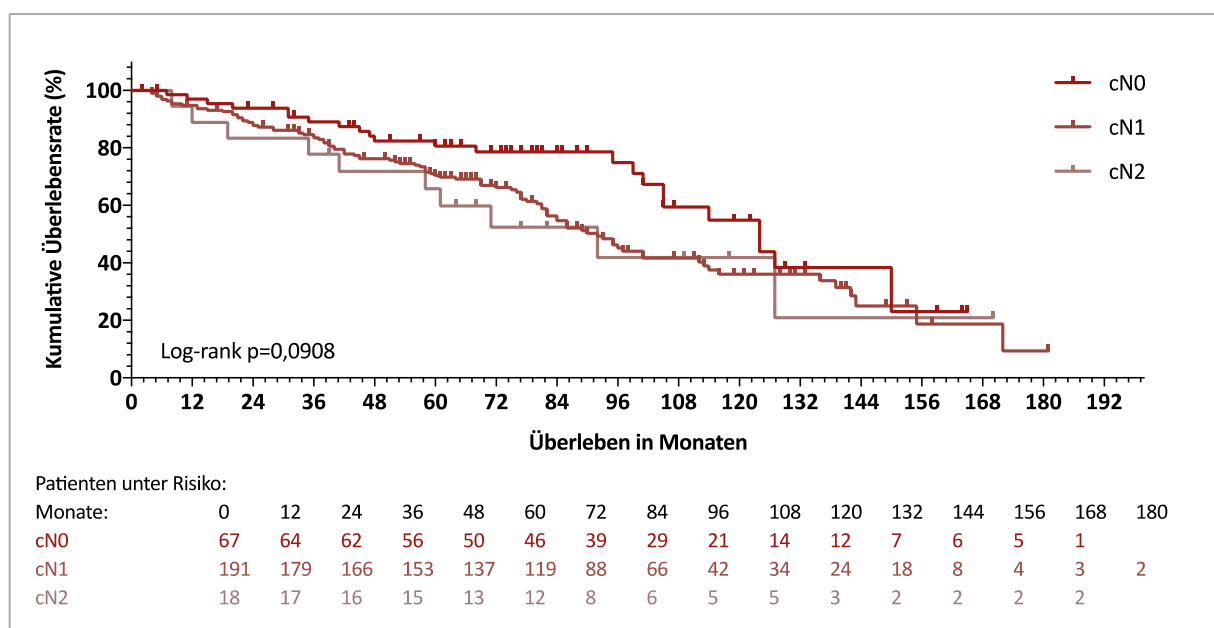


Abbildung 19 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie nach nRCT (n=276)

Eine primär synchrone Fernmetastasierung bestand bei 26 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug für diese Patienten 56,5 Monate. Bei 250 Patienten lag keine

primäre Fernmetastasierung vor und das mediane Gesamtüberleben betrug 105 Monate. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war signifikant ($p < 0,0001$).

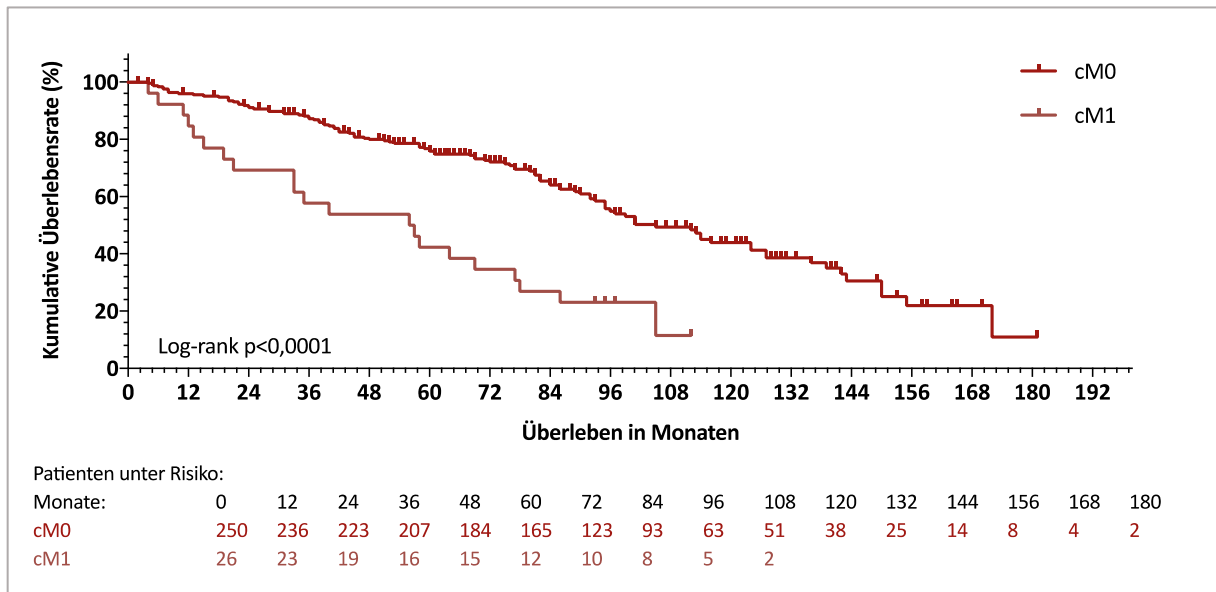


Abbildung 20 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Fernmetastasierungsstatus nach nRCT (n=276)

In Abbildung 21 sind die Überlebenskurven in Abhängigkeit des prätherapeutischen Differenzierungsgrades dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben für die vier Patienten mit einem hochgradig differenzierten Rektumkarzinom lag bei 82 Monaten, für die 254 Patienten mit einem mittelgradig differenzierten Karzinom bei 101 Monaten und für die verbleibenden 18 Patienten mit einem niedriggradig differenzierten Karzinom bei 84 Monaten. Es bestand kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,2515$).

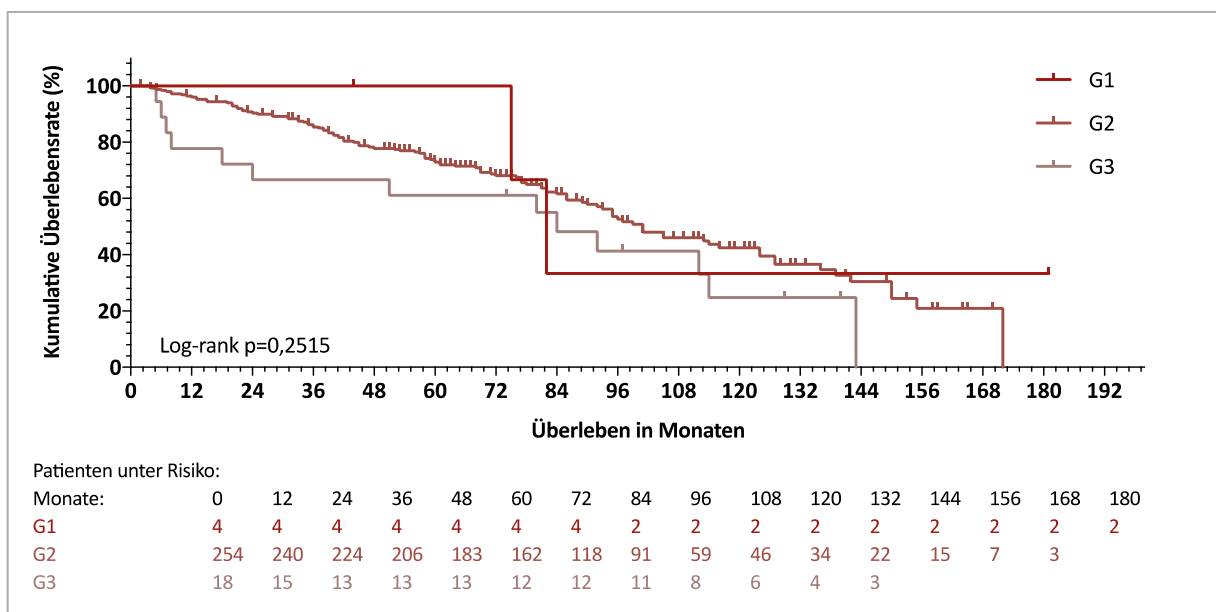


Abbildung 21 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades nach nRCT (n=276)

In Abbildung 22 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums dargestellt. Für das cUICC-Stadium II (n=65, 23,55%) ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 124

Monaten, für das cUICC-Stadium III (n=185, 67,03%) von 95 Monaten und für das cUICC-Stadium IV (n=26, 9,42%) von 56,5 Monaten. Der Einfluss war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

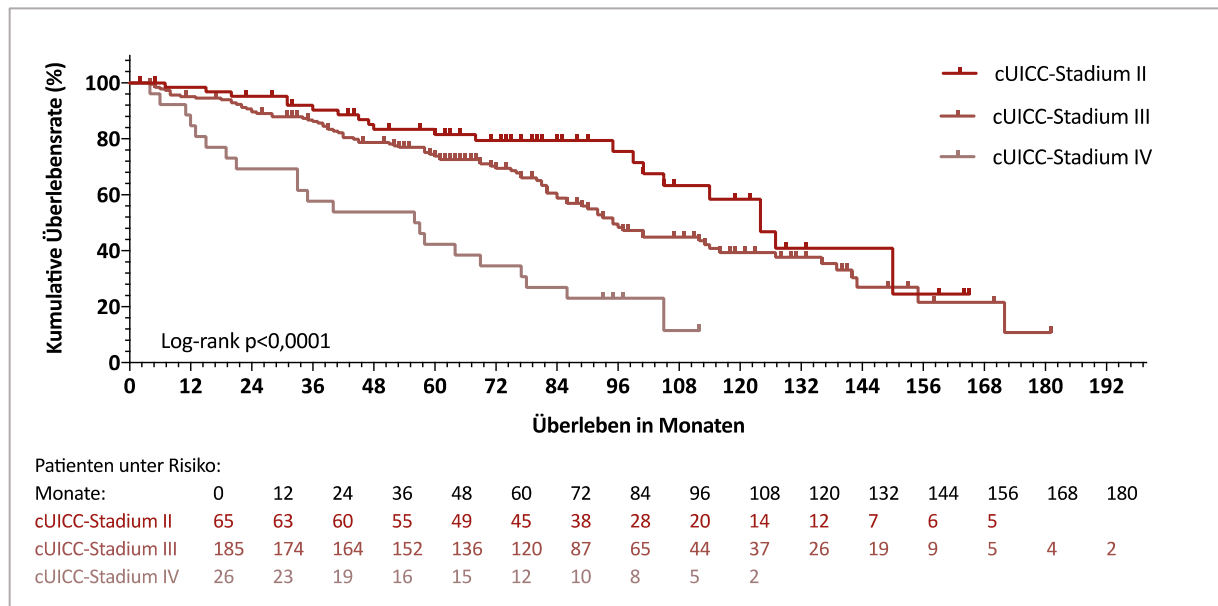


Abbildung 22 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums nach nRCT (n=276)

5.12.3 Postoperatives Tumorstadium

5.12.3.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Von den 70 sequentiell operierten Patienten hatten zwei Patienten (2,86%) postoperativ einen ypT1-Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von 2,5 Monaten. Bei 12 Patienten (17,14%) wurde ein ypT2-Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von 79 Monaten beschrieben, bei 47 Patienten (67,14%) ein ypT3-Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von 41 Monaten und bei neun Patienten (12,86%) ein ypT4-Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von 11 Monaten. In Abbildung 23 sind die Kaplan-Meier Kurven der einzelnen ypT-Kategorien im Vergleich dargestellt. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

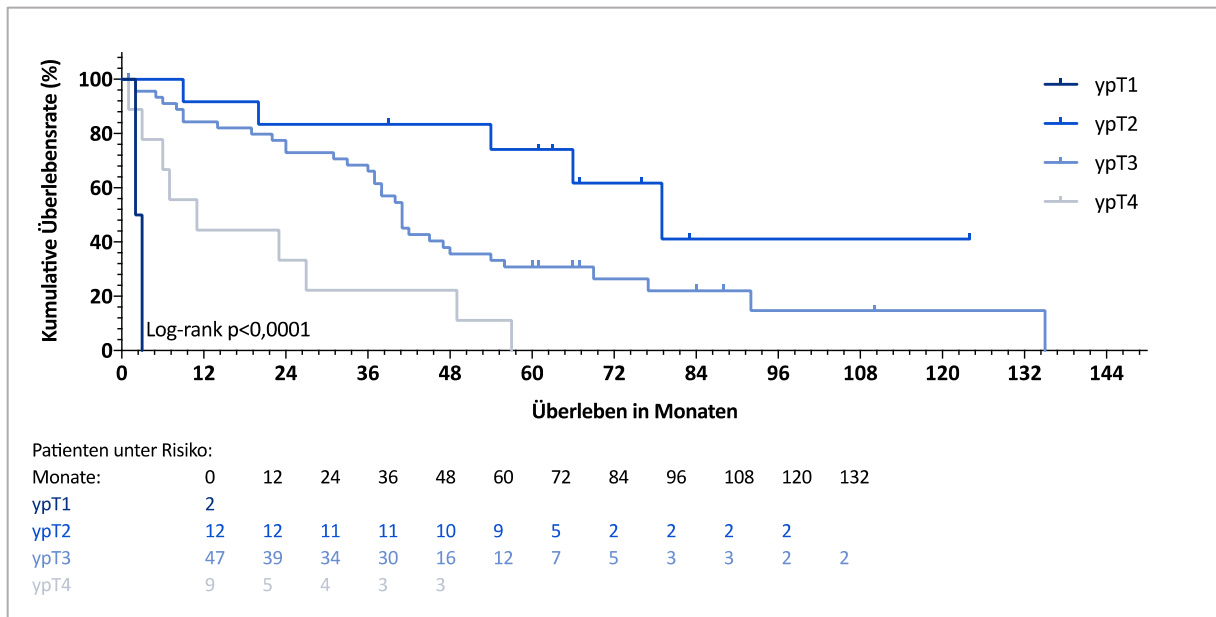


Abbildung 23 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypT-Kategorie nach nRT und Operation (n=70)

Insgesamt wiesen 25 Patienten (35,71%) postoperativ ein nodal-negatives (ypN0) Rektumkarzinom mit einer medianen Überlebenszeit von 54 Monaten auf. Nodal-positive Tumoren lagen postoperativ bei 45 Patienten vor. Bei 21 Patienten (30%) wurden bis zu drei (ypN1) und bei 24 Patienten (34,29%) mehr als drei befallene regionäre Lymphknotenmetastasen (ypN2) entfernt. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem Nodalstatus entsprechend ypN1 betrug 56 und für Patienten entsprechend ypN2 24 Monate. Die Abbildung 24 zeigt die Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des postoperativen Nodalstatus. Die ypN-Kategorie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, (ypN1 vs. ypN2: $p=0,01$; ypN0 vs. ypN2: $p=0,0057$). Patienten mit mehr als drei befallenen Lymphknoten hatten einen signifikanten Nachteil.

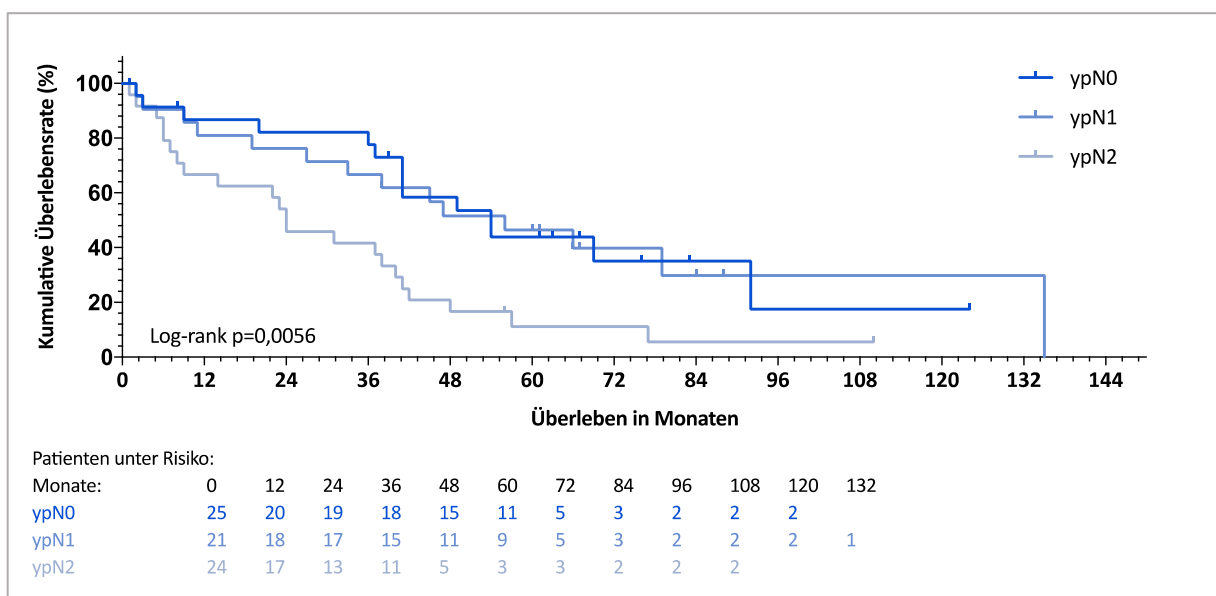


Abbildung 24 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypN-Kategorie nach nRT und Operation (n=70)

Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des postoperativen UICC-Stadiums (ypUICC-Stadium) ist in Abbildung 25 wiedergegeben. Für 12 Patienten (17,14%) mit einem ypUICC-Stadium I konnte das mediane Gesamtüberleben zum Auswertungszeitpunkt noch nicht ermittelt werden. Für das ypUICC-Stadium II mit 12 Patienten (17,14%) betrug es 45 Monate, für die 30 Patienten (42,86%) mit einem ypUICC-Stadium III 42 Monate und für die 16 Patienten (22,86%) im ypUICC-Stadium IV 19 Monate.

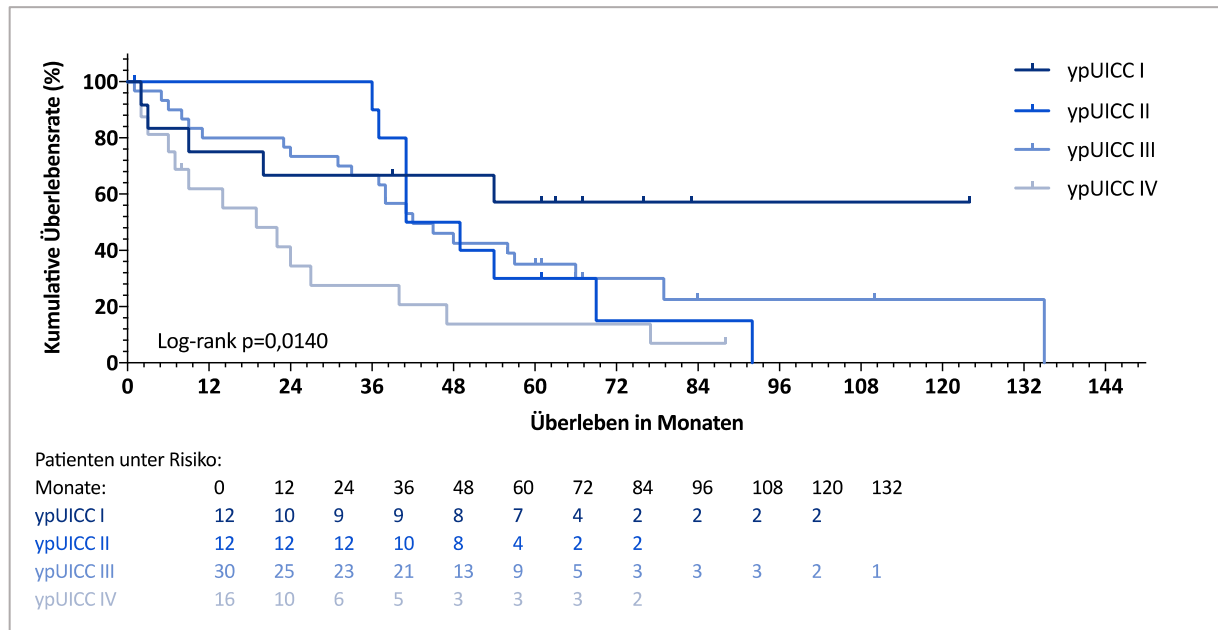


Abbildung 25 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums nach nRT und Operation (n=70)

Bei allen hypofraktioniert bestrahlten Patienten wurde postoperativ der Resektionsrand beurteilt. Für 63 Patienten (90%) wurde ein negativer Resektionsrand (R0) und für sieben Patienten (10%) ein positiver Resektionsrand (R+) angegeben. Für die statistische Auswertung wurden die R1- und R2-Resektionen bei kleiner Fallzahl zusammengefasst. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war im untersuchten Kollektiv signifikant (p=0,004).

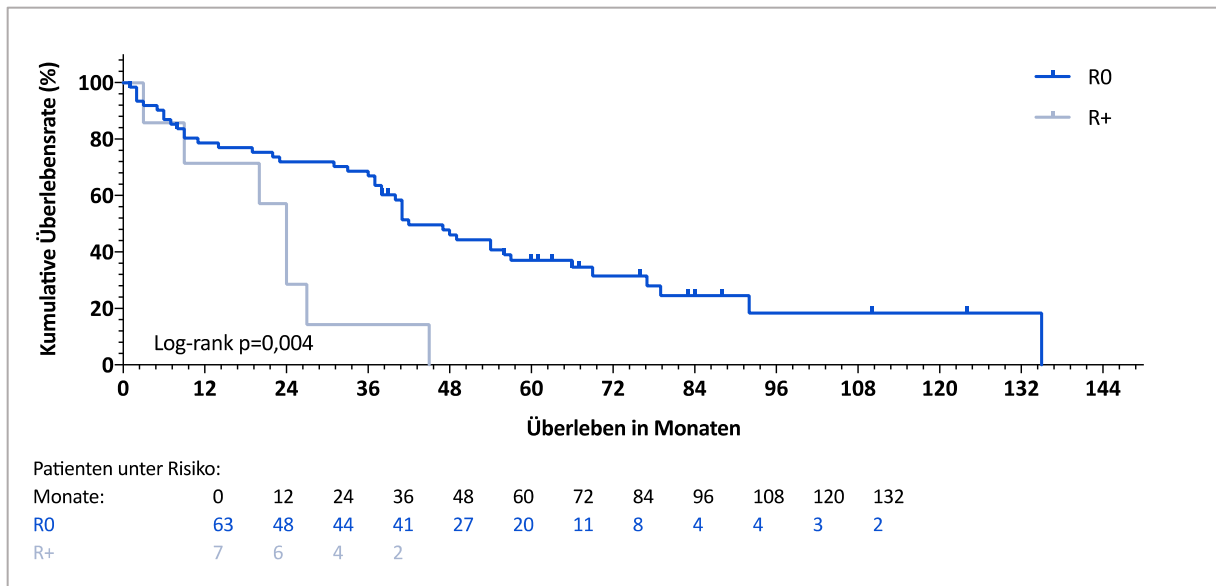


Abbildung 26 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsrandes nach nRT und Operation (n=70)

Das mediane Gesamtüberleben für in sano-resezierte Patienten betrug 42 Monate und für non-in-sano resezierte Patienten 24 Monate.

Von den 70 sequentiell operierten Patienten erfolgte bei 58 Patienten (82,6%) die Angabe zur Lymphbahninvasion (L). Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit (L1) (n=38, 65,52%) und ohne (L0) (n=20, 34,48%) eine Lymphbahninvasion war mit 41 Monaten identisch. Die Lymphbahninvasion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,3415$).

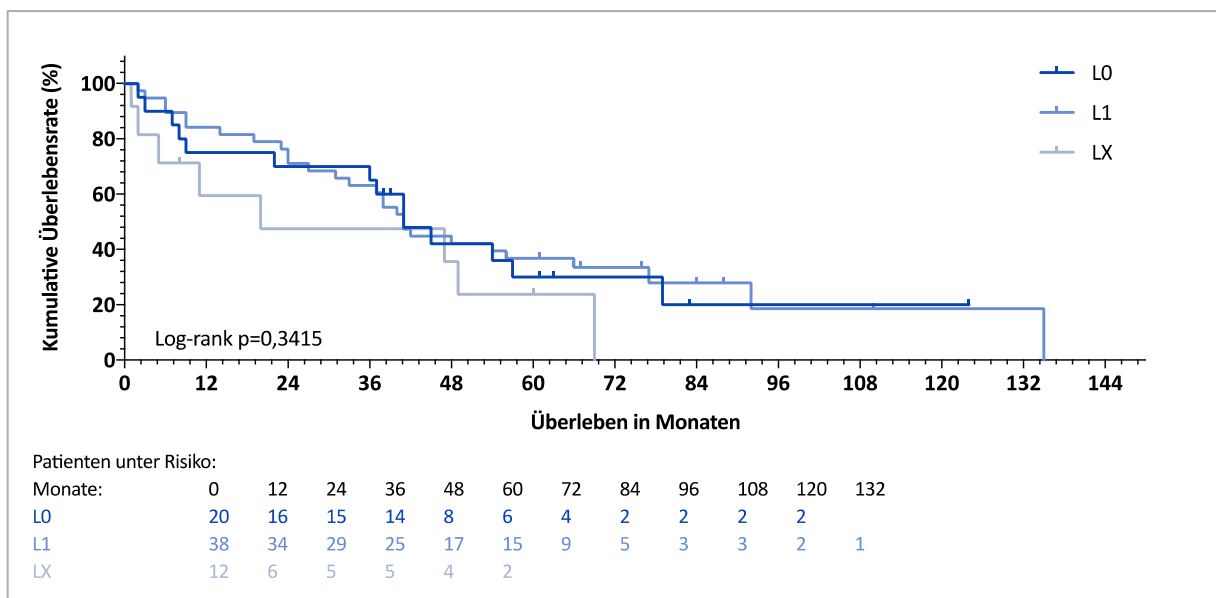


Abbildung 27 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphbahninvasion (L) nach nRT und Operation (n=70)

Eine histopathologische Aufarbeitung bezüglich der Gefäßinfiltration (V) lag für 59 Patienten (84,3%) vor. Das mediane Gesamtüberleben für die 21 Patienten (35,55%) mit einer Gefäßinfiltration (V1) lag bei 27 Monaten und für die 38 Patienten (64,45%) ohne eine nachgewiesene Infiltration (V0) bei 41 Monaten. Der Einfluss des Gefäßinfiltration auf das Gesamtüberleben war nicht signifikant ($p=0,6196$).

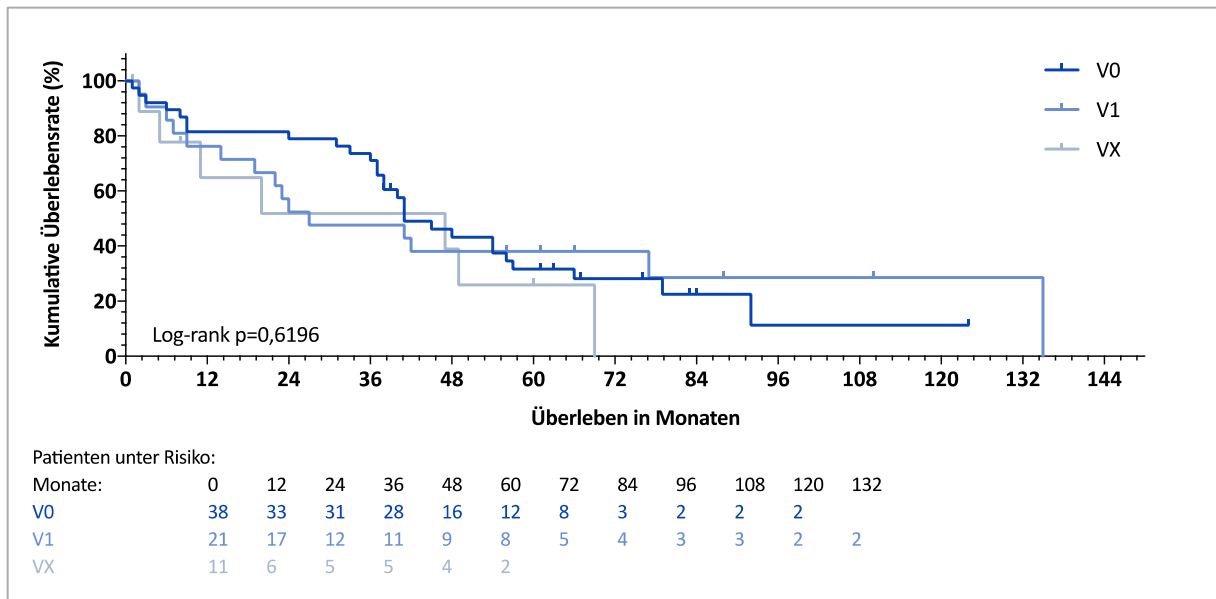


Abbildung 28 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gefäßinfiltration (V) nach nRT und Operation (n=70)

Eine Angabe zur Perineuralscheideninfiltration (Pn) wurde bei 18 Patienten (25,7%) dokumentiert. Patienten mit einer nachgewiesenen Perineuralscheideninfiltration (Pn1) (n=5, 27,78%) wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten auf. Für die 13 (72,22%) Patienten ohne eine Infiltration (Pn0) betrug es 56 Monate. Der Einfluss war statistisch ebenfalls nicht signifikant (p=0,6917).

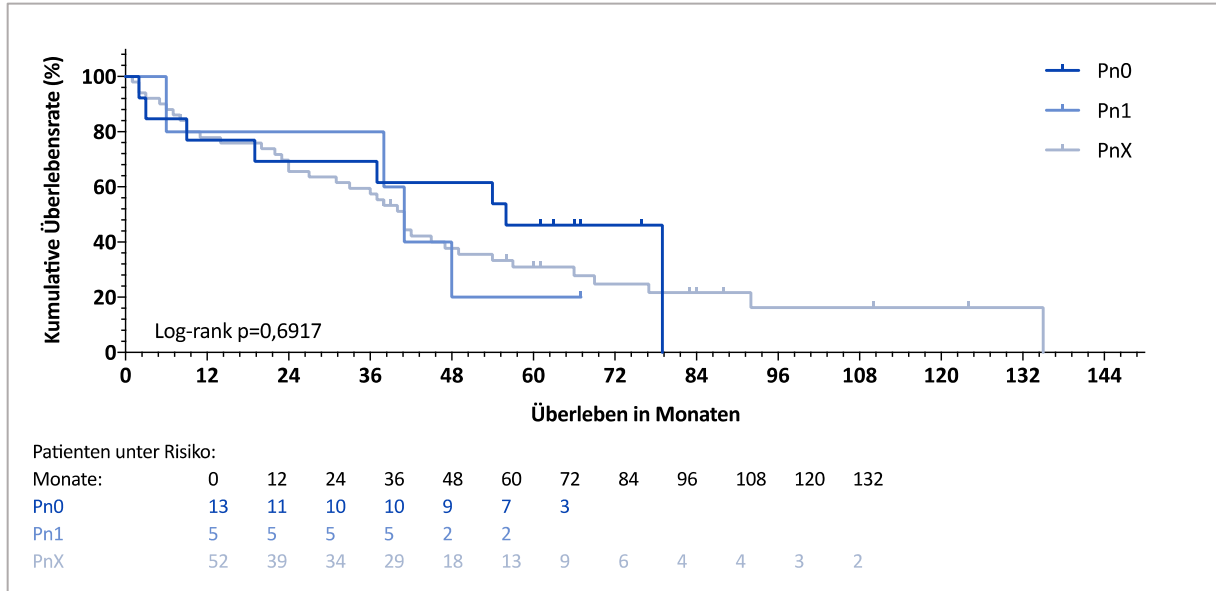


Abbildung 29 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration (Pn) nach nRT und Operation (n=70)

5.12.3.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von den 275 sequentiell operierten Patienten hatten zwei Patienten (0,72%) postoperativ einen ypTis-Tumor. Bei 34 Patienten (12,36%) war kein lokaler Primärtumor mehr nachweisbar (ypT0). Das mediane Gesamtüberleben für diese Patienten betrug 127 Monate.

Für die 14 Patienten (5,09%) mit einem postoperativen Lokalbefund entsprechend ypT1 war das mediane Gesamtüberleben zum Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht. Bei 73 Patienten (26,55%) lag postoperativ ein ypT2 Tumor vor mit einem medianen Gesamtüberleben von 142 Monaten. Ein ypT3-Tumor mit einem medianen Gesamtüberleben von 80 Monaten wiesen 142 Patienten (51,64%) auf. Das mediane Gesamtüberleben für die zehn Patienten (3,64%) mit einem Tumor entsprechend ypT4 lag bei 47,5 Monaten. Die ypT-Kategorie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,0001$).

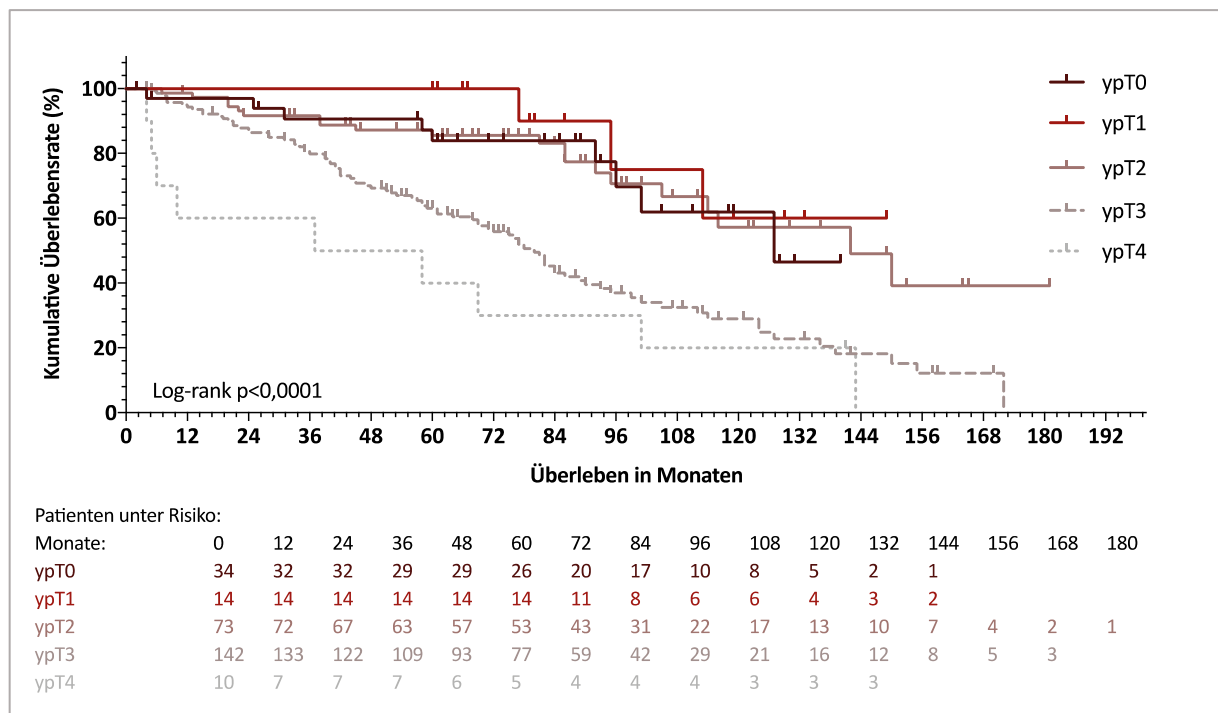


Abbildung 30 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypT-Kategorie nach nRCT und Operation ($n=273$ exklusive ypTis, $n=2$)

Eine Angabe zum postoperativen Nodalstatus erfolgte bei 274 der 275 operierten Patienten. Für 176 Patienten (64,23%) konnte postoperativ ein nodal-negatives Karzinom (ypN0) beschrieben werden. Das mediane Gesamtüberleben für diese Patienten betrug 113 Monate. Bei 62 Patienten (22,63%) wurden postoperativ 1-3 befallene Lymphknoten (ypN1) angegeben mit einem medianen Gesamtüberleben von 86 Monaten. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 42 Monaten lagen postoperativ bei 36 Patienten (13,14%) mehr als drei befallene Lymphknoten (ypN2) vor. Die Gesamtüberlebenskurven sind in der Abbildung 31 dargestellt. Die ypN-Kategorie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, (ypN1 vs. ypN2: $p=0,0109$; ypN0 vs. ypN2: $p < 0,0001$). Patienten mit mehr als drei befallenen Lymphknoten hatten einen signifikanten Nachteil.

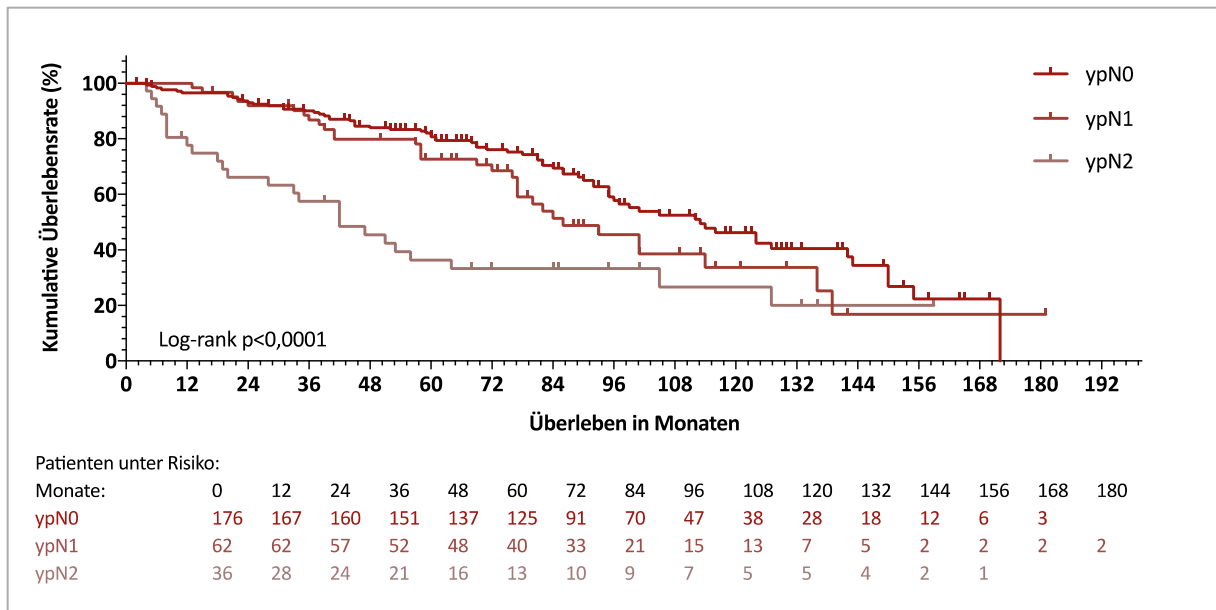


Abbildung 31 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypN-Kategorie nach nRCT und Operation (n=274)

In der folgenden Abbildung 32 sind die Gesamtüberlebenskurven in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums dargestellt. Bei 33 Patienten (12%) konnte eine pathologische Komplettremission (pCR, ypT0 ypN0) erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben für diese Patienten betrug 127 Monate. Für die 68 Patienten (24,73%) entsprechend dem ypUICC-Stadium I lag es bei 142 Monaten, für die 65 Patienten (23,64%) im ypUICC-Stadium II bei 89 Monaten, für das ypUICC-Stadium III (n=76, 27,63%) bei 93 Monaten und bei 56 Monaten für das ypUICC-Stadium IV (n=33, 12%). Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war signifikant ($p < 0,0001$).

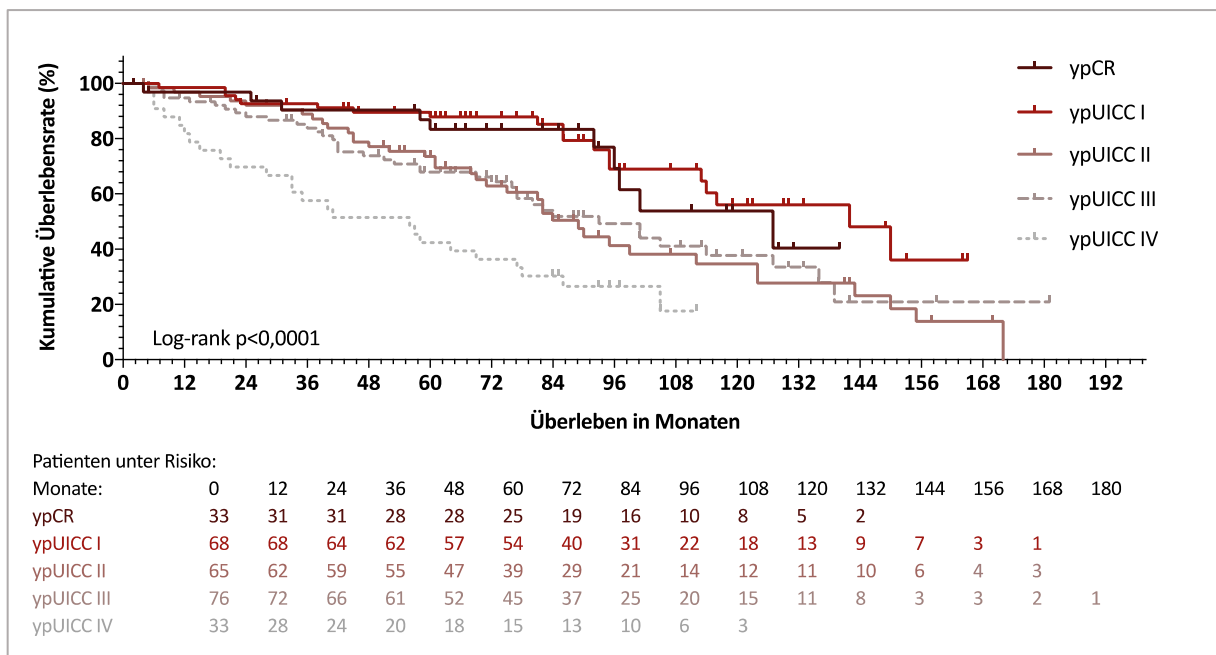


Abbildung 32 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums nach nRCT und Operation (n=275)

Bei allen Patienten wurde postoperativ der Resektionsrand beurteilt. Für 268 Patienten (97,5%) wurde ein negativer Resektionsrand (R0) und für sieben Patienten (2,5%) ein positiver Resektionsrand angegeben. Für die statistische Auswertung wurden bei kleiner Fallzahl die

R1- und R2-Resektionen zusammengefasst. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war signifikant ($p=0,017$).

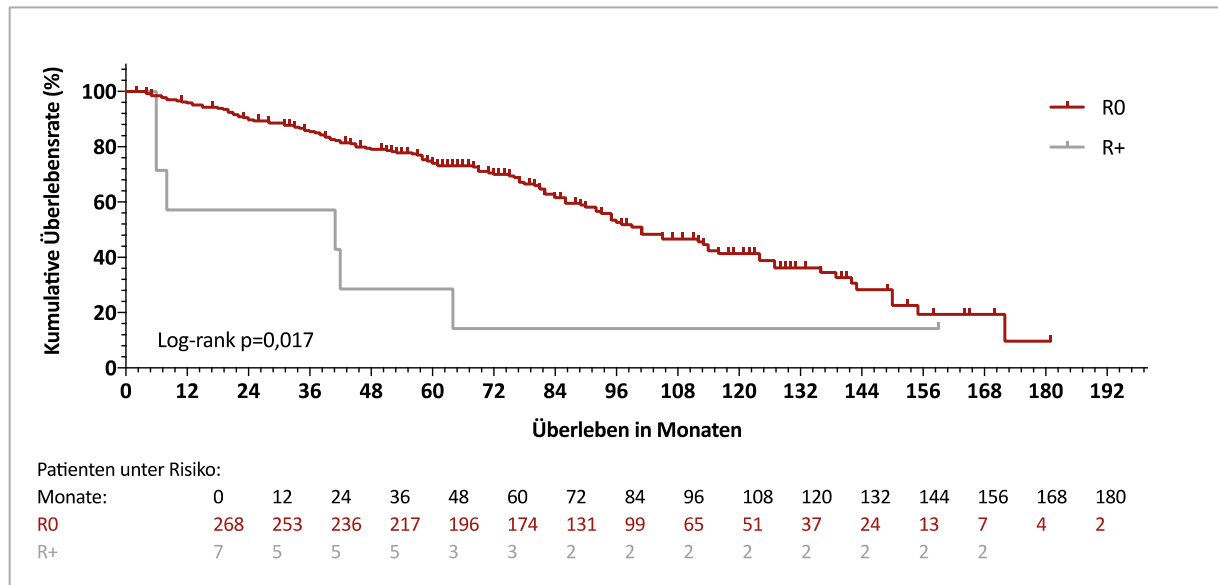


Abbildung 33 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus nach nRCT und Operation ($n=275$)

Das mediane Gesamtüberleben für in sano-resezierte Patienten betrug 101 Monate und für non-in-sano resezierte Patienten 41 Monate.

Bei 223 Patienten (81,1%) erfolgte eine Angabe zur Lymphbahninvasion. Für 164 Patienten (73,54%) konnte keine Lymphbahninvasion nachgewiesen werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug für dieses Kollektiv 114 Monate. Für die 59 Patienten (26,46%) mit einer Lymphbahninvasion lag es bei 84 Monaten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (L0 vs. L1: $p=0,009$).

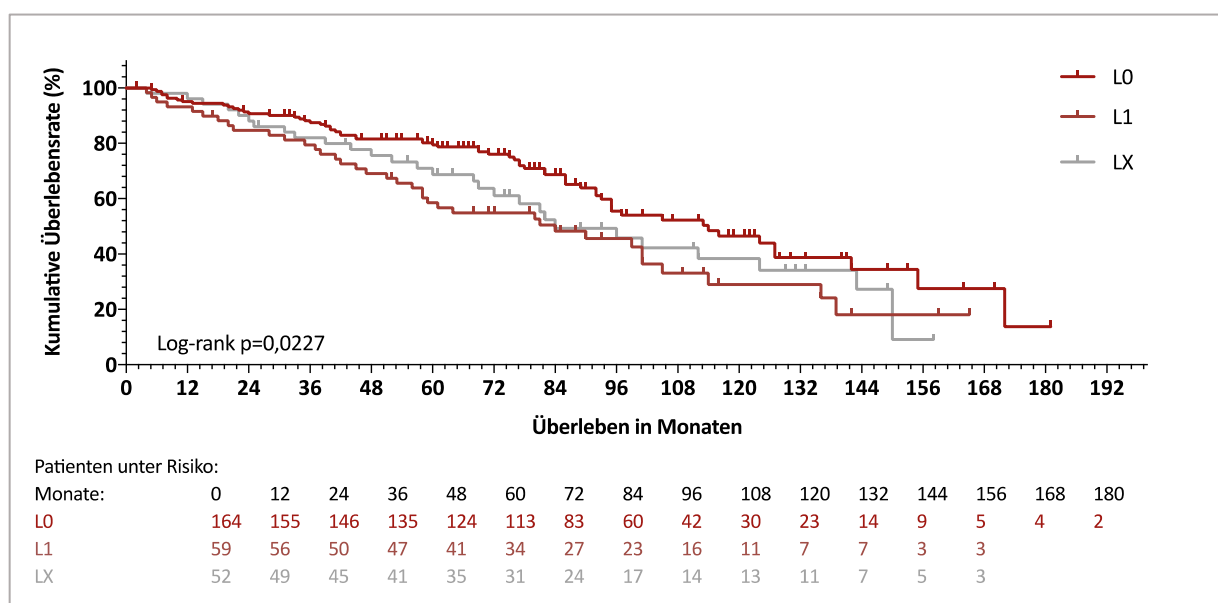


Abbildung 34 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphbahninvasion (L) nach nRCT und Operation ($n=275$)

Eine histopathologische Aufarbeitung bezüglich der Gefäßinfiltration lag für 219 Patienten (79,6%) vor. Bei 195 Patienten (89,04%) konnte mit einem medianen Gesamtüberleben von 105 Monaten keine Gefäßinfiltration nachgewiesen werden. Für 24 Patienten (10,96%) wurde eine Gefäßinfiltration angegeben. Das mediane Gesamtüberleben lag für diese Patienten bei 89 Monaten. Der Einfluss der Gefäßinfiltration war statistisch signifikant ($p=0,0392$).

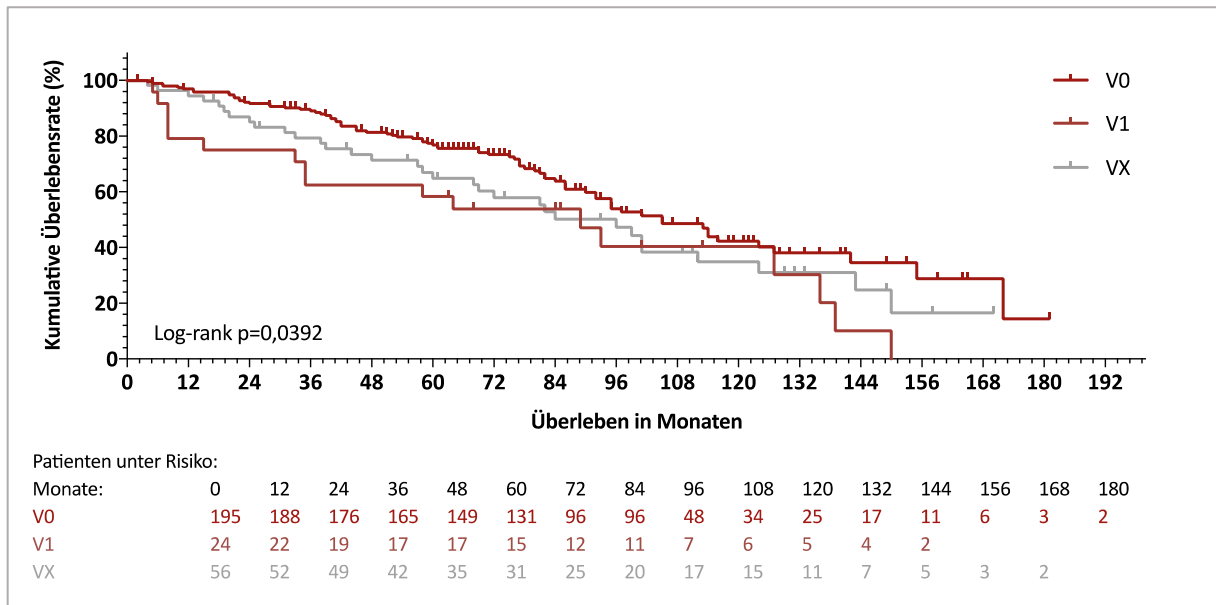


Abbildung 35 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gefäßinfiltration (V) nach nRCT und Operation ($n=275$)

Angaben zu der Perineuralscheideninfiltration wurden bei 41 Patienten (19,9%) dokumentiert. Bei sechs Patienten wurde eine Perineuralscheideninfiltration beschrieben. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war nicht signifikant ($p=0,4186$).

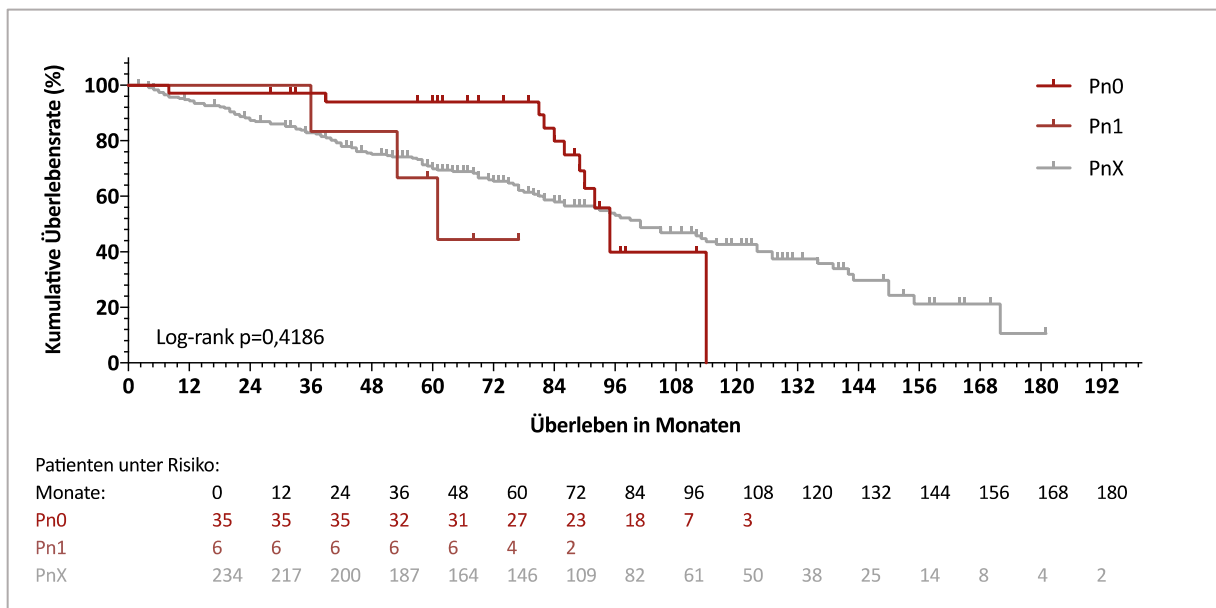


Abbildung 36 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration (Pn) nach nRCT und Operation ($n=275$)

5.12.4 Tumorlokalisation ab ano

5.12.4.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Die Lokalisation ab ano wurde bei allen 71 Patienten prätherapeutisch mittels endoskopischer Verfahren ermittelt. Für 12 Patienten (16,9%) mit einem Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel lag das mediane Gesamtüberleben bei 52,5 Monaten, für Tumoren des mittleren Drittels (n=31, 43,66%) bei 40 Monaten und bei 41 Monaten für Patienten mit einem Rektumkarzinom des unteren Drittels (n=28, 39,44%). Die Lokalisation des Karzinoms ab ano hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,8352$).

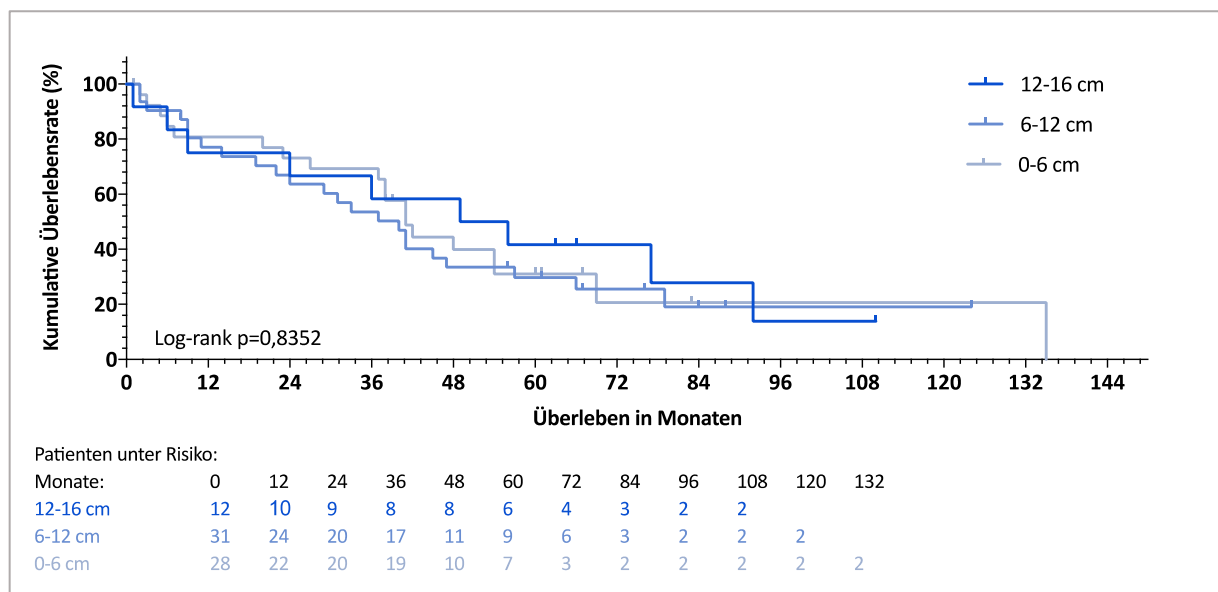


Abbildung 37 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Höhenlokalisation ab ano nach nRT (n=71)

5.12.4.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Eine Höhenangabe ab ano erfolgte für alle 276 Patienten. Für 39 Patienten (14,13%) mit einem Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel lag das mediane Gesamtüberleben bei 112 Monaten, für Tumoren des mittleren Drittels (n=123, 44,57%) bei 105 Monaten und bei 93 Monaten für Patienten mit einem Rektumkarzinom des unteren Drittels (n=114, 41,33%). Die Lokalisation des Karzinoms ab ano hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,2355$).

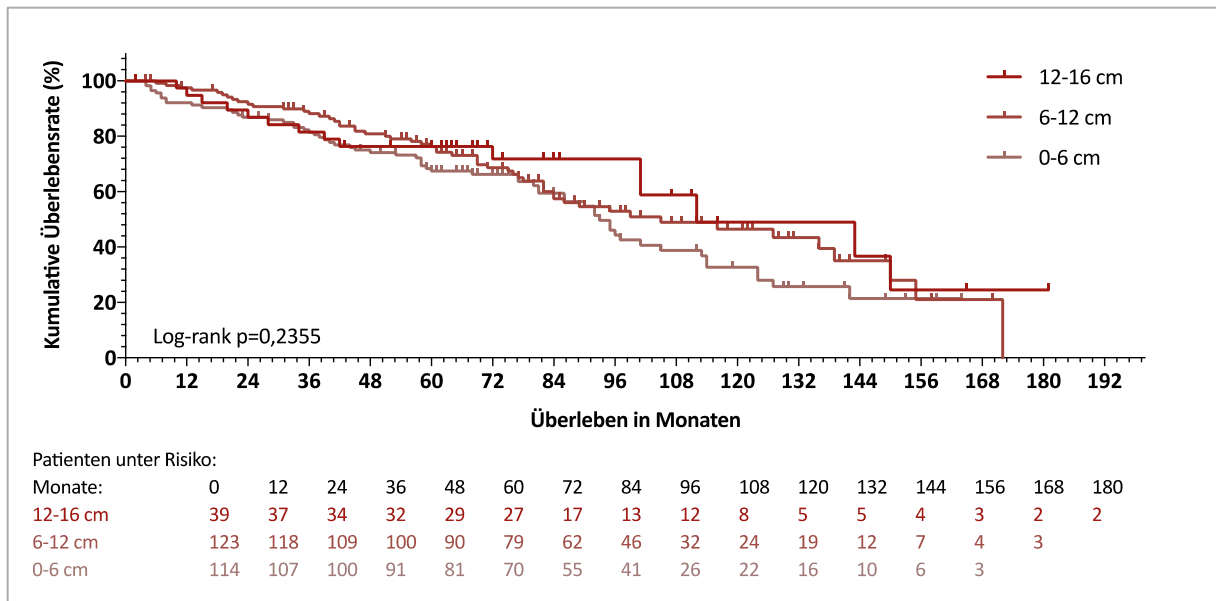


Abbildung 38 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Höhenlokalisierung ab ano nach nRCT (n=276)

5.12.5 Sphinktererhalt

5.12.5.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Eine sphinktererhaltende Operation konnte bei 50 (71,4%) der 70 operativ sanierten Patienten erzielt werden. Das Überleben in Abhängigkeit des Sphinktererhalts ist in Abbildung 39 graphisch dargestellt. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit (n=50, 71,43%) und ohne (n=20, 28,57%) eine sphinktererhaltende Operation war mit 41 Monaten identisch ($p=0,6676$).

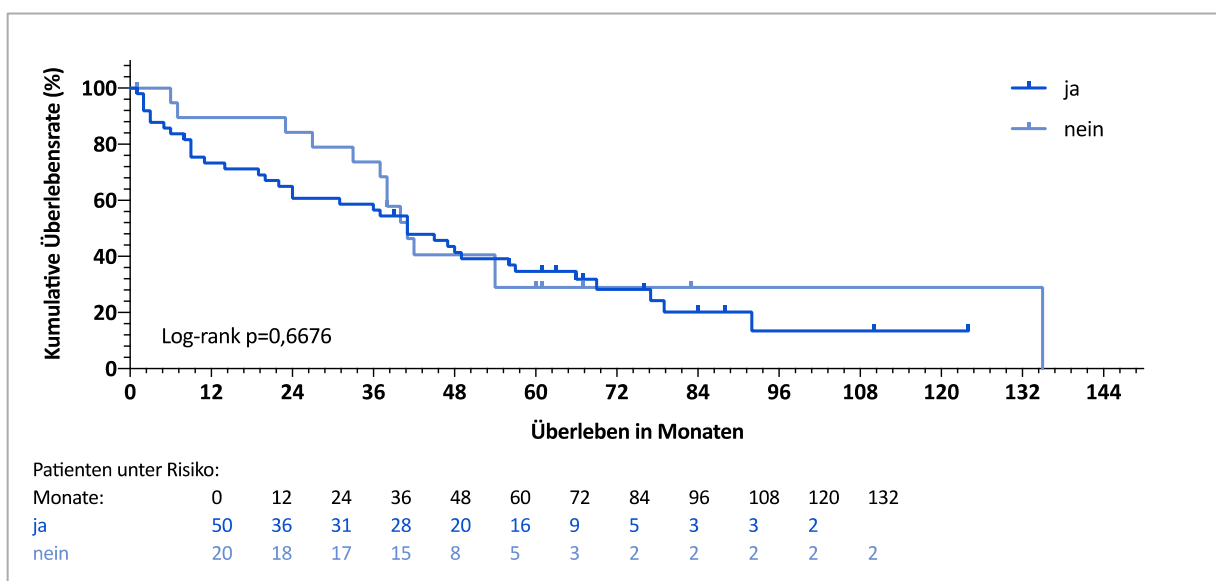


Abbildung 39 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Sphinktererhaltes nach nRT und Operation (n=70)

5.12.5.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Eine sphinktererhaltende Operation konnte bei 207 (75,27%) der 275 operativ sanierten Patienten erreicht werden. Das Überleben in Abhängigkeit des Sphinktererhaltes ist in Abbildung 40 abgebildet. Das mediane Gesamtüberleben nach einer sphinktererhaltenden Operation betrug 112 Monate und 82 Monate ohne ein sphinktererhaltendes Vorgehen. Der Unterschied war für Patienten mit einer nRCT statistisch signifikant ($p=0,0022$).

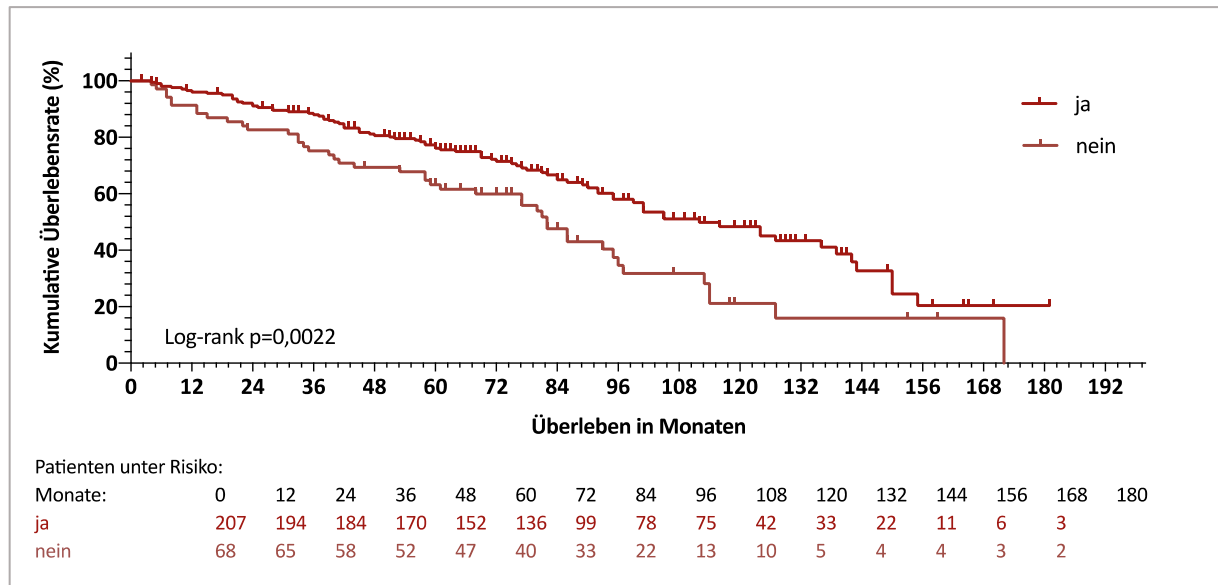


Abbildung 40 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Sphinktererhaltes nach nRCT und Operation (n=275)

5.12.6 Anzahl operativ entfernter Lymphknoten

5.12.6.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Bei allen 70 operierten Patienten wurde die Anzahl der entfernten Lymphknoten angegeben. Es ergab sich ein Median von 16 exstirpierten Lymphknoten. Die Abbildung 41 zeigt die beiden Gesamtüberlebenskurven für Patienten mit ≥ 16 (n=36, 51,43%) oder < 16 (n=34, 48,57%) exstirpierten Lymphknoten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,4553$).

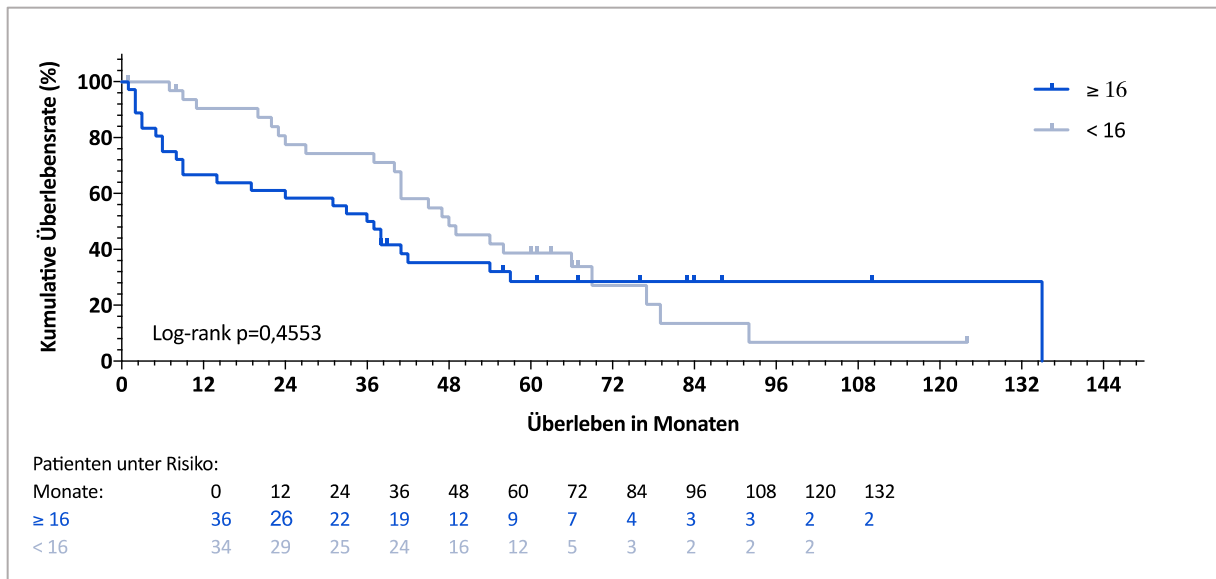


Abbildung 41 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der exstirpierten Lymphknoten nach nRT und Operation (n=70)

5.12.6.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von 275 operativ sanierten Patienten wurde bei 274 Patienten die Anzahl der entfernten Lymphknoten angegeben. Der Median lag bei 14 Lymphknoten, so dass im Folgenden die Gruppe mit ≥ 14 (n=145, 52,92%) entfernten Lymphknoten derjenigen mit < 14 (n=129, 47,08%) exstirpierten Lymphknoten gegenübergestellt wurde. Die Abbildung 42 stellt die beiden Kaplan-Meier Kurven dar. Es ergab sich im vorliegenden Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (p=0,211).

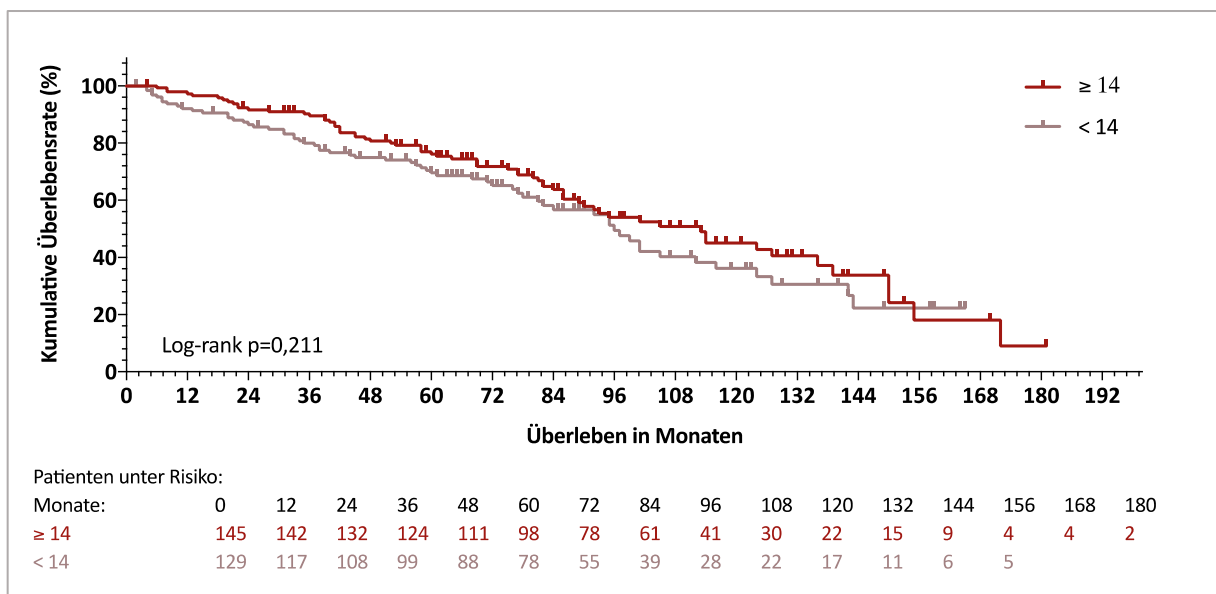


Abbildung 42 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der exstirpierten Lymphknoten nach nRCT und Operation (n=274)

5.12.7 Prätherapeutische Hämoglobin- und CEA-Werte

5.12.7.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Bei allen 71 Patienten konnte ein prätherapeutischer Hämoglobinwert (Hb-Wert) ermittelt werden. Dieser lag im Median bei 7,7 mmol/l. Der niedrigste dokumentierte prätherapeutische Hb-Wert betrug 5,8 mmol/l und der höchste 12,9 mmol/l. Zur Beurteilung des prätherapeutischen Hämoglobinwertes als prognostischer Marker wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt. Bei 37 Patienten (52,11%) war der prätherapeutische Hb-Wert $\geq 7,7$ mmol/l und bei 34 Patienten (47,89%) $< 7,7$ mmol/l. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem Hb-Wert $\geq 7,7$ mmol/l betrug 37 Monate und 41 Monate für Patienten mit einem Wert $< 7,7$ mmol/l. Der prätherapeutische Hb-Wert hatte für die analysierte Patientengruppe keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,7514$). Die nachfolgende Abbildung 43 zeigt die Kaplan-Meier Kurven beider Gruppen im Vergleich.

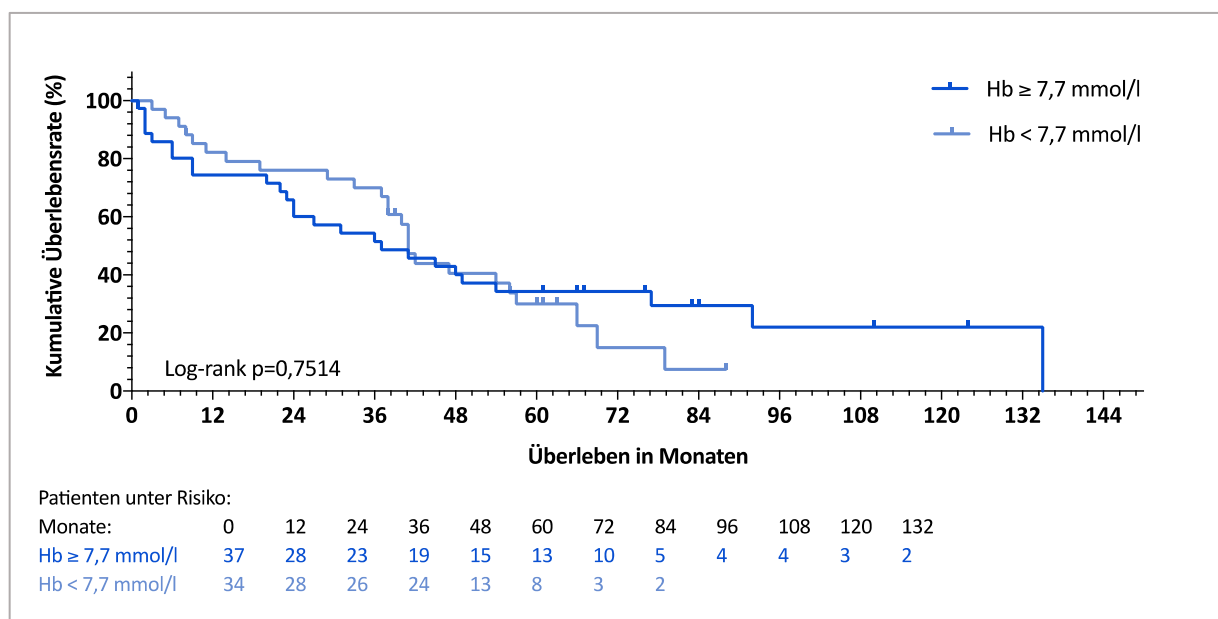


Abbildung 43 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen Hb-Wertes nach nRT (n=71)

Bei 61 (85,9%) von 71 Patienten wurde ein prätherapeutischer CEA-Wert dokumentiert. Dieser lag im Median bei 4,4 ng/ml (Spanne: 0,57-160 ng/ml). Insgesamt wurde bei 30 Patienten (49,18%) ein Wert unter dem Median und bei 31 Patienten (50,82%) ein Wert über dem Median dokumentiert. Im Vergleich beider Gruppen ergab sich für die Gruppe mit einem Wert $< 4,4$ ng/ml ein medianes Gesamtüberleben von 47 Monaten und für die Vergleichsgruppe mit einem CEA-Wert $\geq 4,4$ ng/ml ein medianes Gesamtüberleben von 37 Monaten. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben war nicht signifikant ($p=0,5794$).

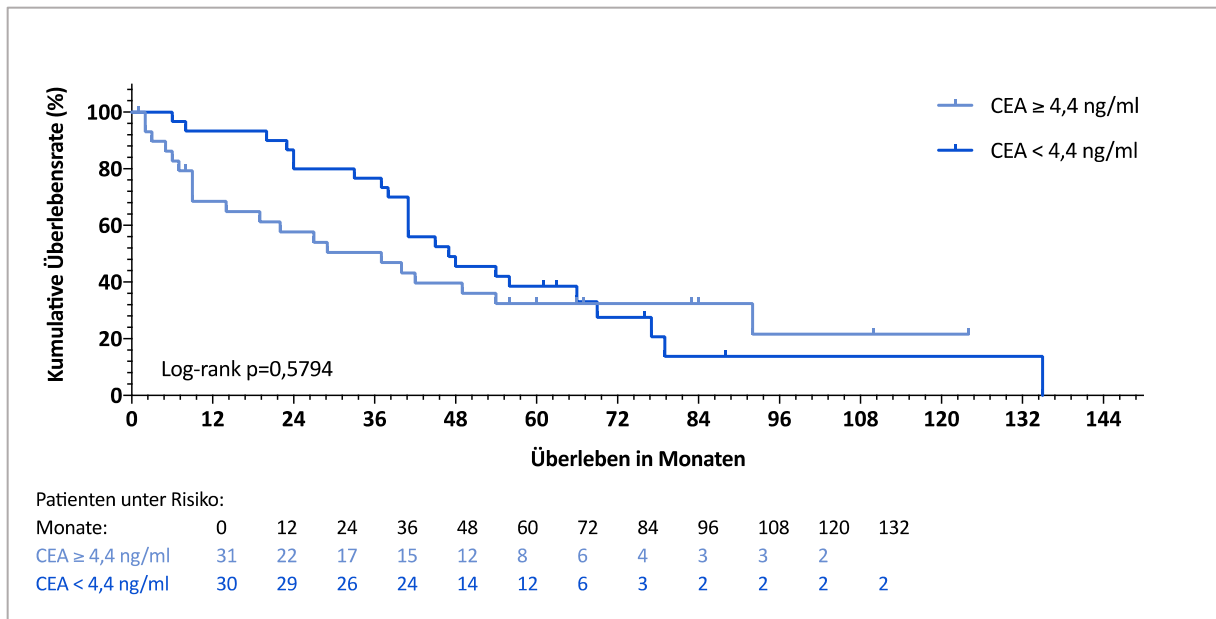


Abbildung 44 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen CEA-Wertes nach nRT (n=61)

5.12.7.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Bei 269 (97,5%) von 276 Patienten wurde ein prätherapeutischer Hämoglobinwert dokumentiert. Dieser lag im Median bei 8,2 mmol/l (Spanne: 5,1-10,8 mmol/l). Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem Hb-Wert $\geq 8,2$ mmol/l (n=145, 53,90%) betrug 172 Monate und 86 Monate für Patienten mit einem prätherapeutischen Hb-Wert $< 8,2$ mmol/l (n=124, 46,10%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,0017).

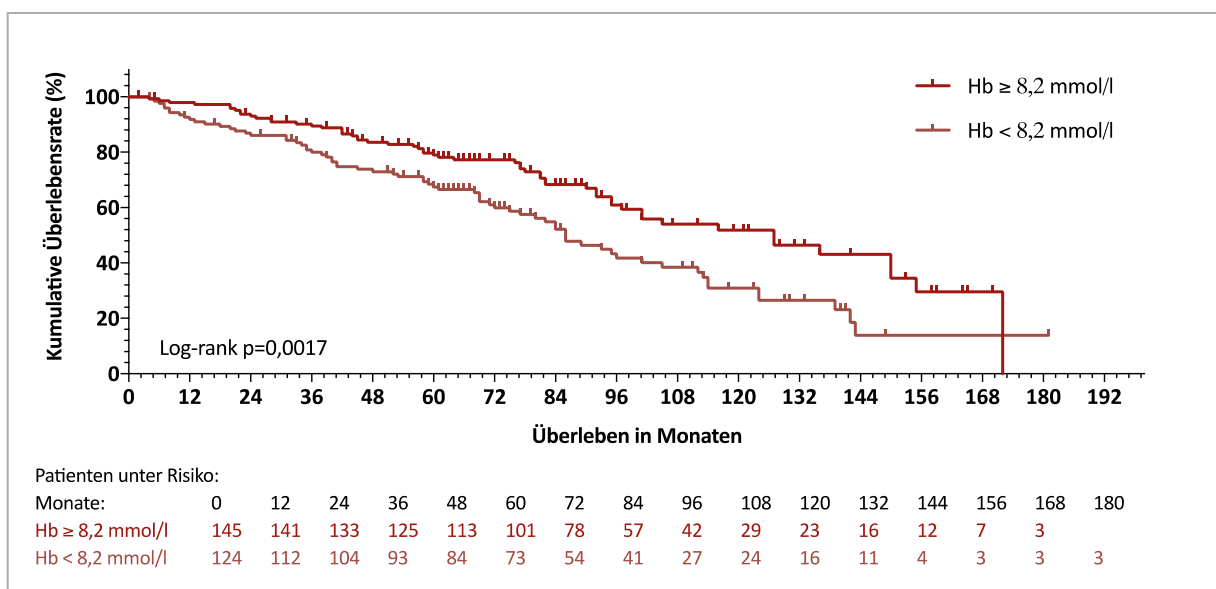


Abbildung 45 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen Hb-Wertes nach nRCT (n=269)

Eine prätherapeutische Bestimmung des CEA-Wertes erfolgte bei insgesamt 257 (93,1%) von 276 Patienten und lag im Median bei 4,47 ng/ml (Spanne: 0,47-112 ng/ml). In Tabelle 15 sind

die prätherapeutischen CEA-Werte in Abhängigkeit zum cUICC-Stadium aufgelistet. Es zeigte sich ein deutlich erhöhter CEA-Wert für die primär metastasierte Situation.

	prätherapeutischer CEA-Wert in ng/ml (Median, Spanne)
UICC-Stadium II	3,37 (0,47-112)
UICC-Stadium III	3,74 (0,42-518)
UICC-Stadium IV	17,6 (0,91-1712)

Tabelle 15 Prätherapeutischer CEA-Wert in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums für die nRCT (n=257)

Patienten mit einem prätherapeutischen CEA-Wert oberhalb des ermittelten Medians (n=129, 50,19%) erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 82 Monaten und Patienten unterhalb (n=128, 49,81%) des medianen CEA-Wertes von 127 Monaten. Der prätherapeutische CEA-Wert hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,0001$).

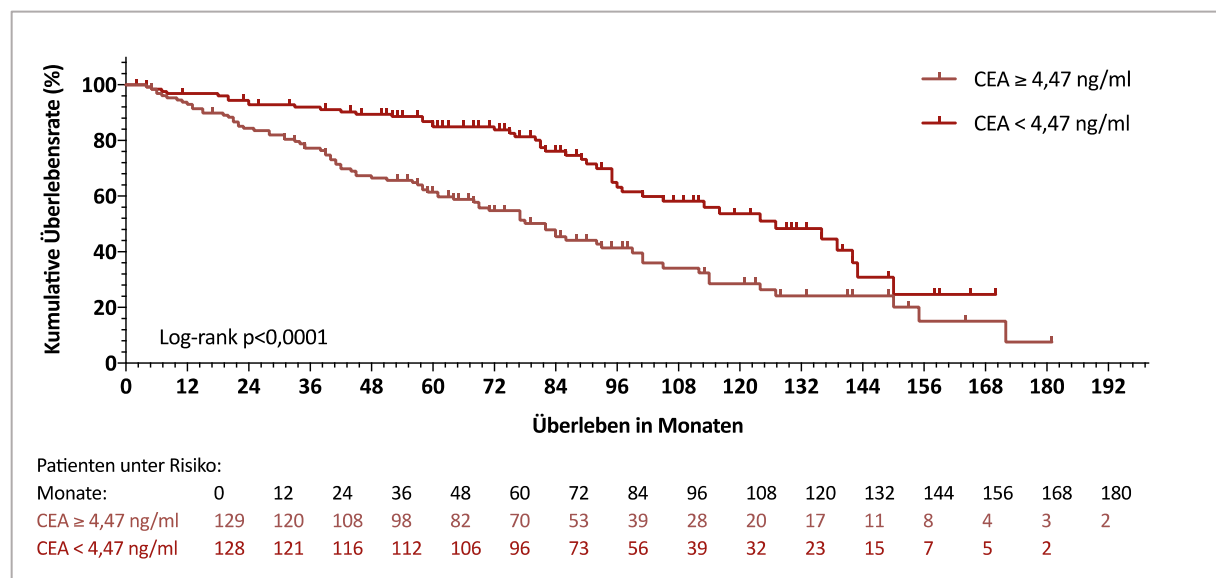


Abbildung 46 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischem CEA-Wertes nach nRCT (n=257)

5.12.8 Kumulative Gesamtdosis

Eine Unterscheidung hinsichtlich der applizierten Gesamtdosis ist ausschließlich für die Patienten mit einer nRCT möglich. Bei 135 Patienten (48,91%) wurde eine Dosisaufsättigung (Boost) des Primärtumors mit 3x 1,8 Gy bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 55,8 Gy appliziert. Bei 133 Patienten (48,19%) erfolgte keine Dosisaufsättigung. Bei 8 (2,9%) Patienten wurde die Therapie aufgrund von Komplikationen vorzeitig beendet und eine Dosis <50,4 Gy appliziert. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit einem Boost betrug 101 Monate und 95 Monate ohne einen Boost. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5895$).

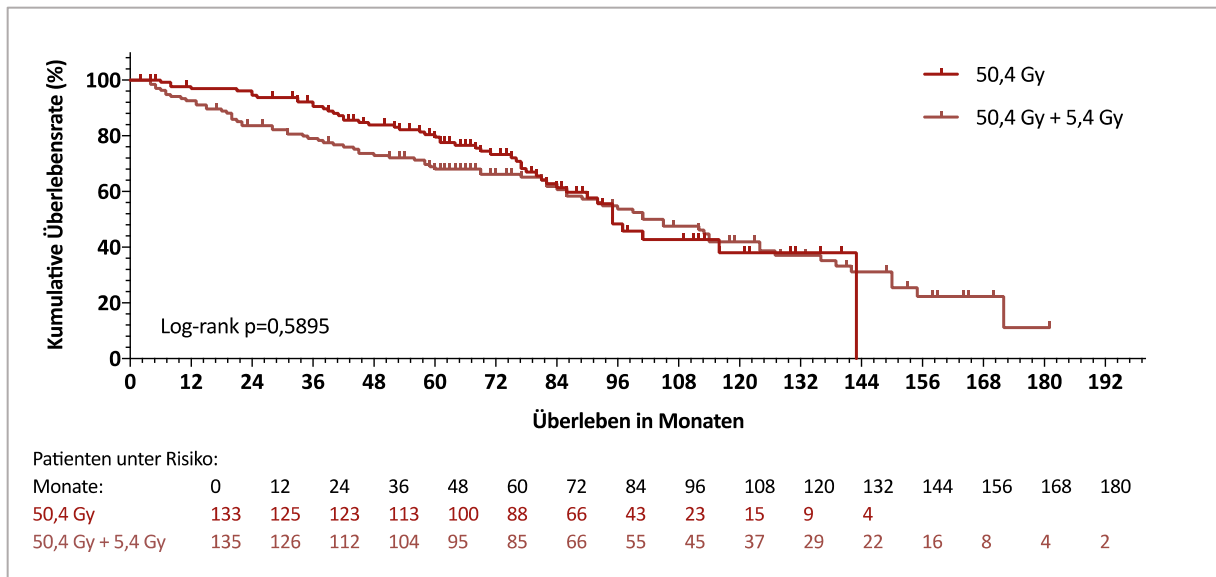


Abbildung 47 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis nach nRCT (n=268)

Die Patienten mit einer neoadjuvanten hypofraktionierten Kurzeit-Radiotherapie (n=71) haben alle 25 Gy erhalten.

5.12.9 Neoadjuvante simultane Systemtherapieregime

Patienten mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie erhielten verschiedene simultane Mono- und Kombinationstherapien. Folgend werden die Monotherapien als nicht intensivierte Systemtherapien und die Kombinationstherapien als intensivierte Systemtherapien bezeichnet.

Eine nicht intensivierte simultane Systemtherapie wurde bei 136 Patienten (49,28%) appliziert. Das mediane Gesamtüberleben für diese Patientengruppe lag bei 92 Monaten. Eine intensivierte simultane Systemtherapie erhielten 140 Patienten (50,72%) mit einem medianen Gesamtüberleben von 114 Monaten. Die Wahl der simultanen Systemtherapie hatte im vorliegenden Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben mit einem Vorteil für die intensivierte Systemtherapie ($p=0,0465$). Die Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 48 dargestellt.

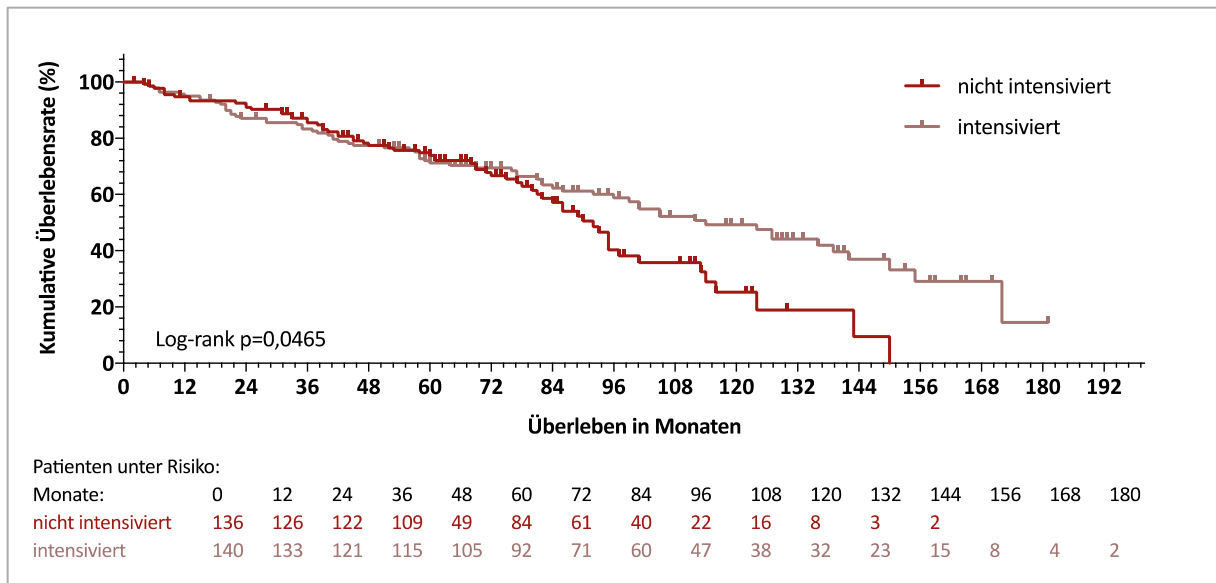


Abbildung 48 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der applizierten simultanen Systemtherapie (n=276)

5.12.10 Adjuvante Systemtherapie

5.12.10.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Von den 55 Patienten mit einem prätherapeutischen UICC-Stadium II oder III, welche eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, erhielten 14 (25,5%) Patienten eine adjuvante Systemtherapie. Bei 38 (69,1%) Patienten wurde keine adjuvante Systemtherapie appliziert. Für drei Patienten fehlten die Angaben. Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben sich nicht ($p=0,2510$).

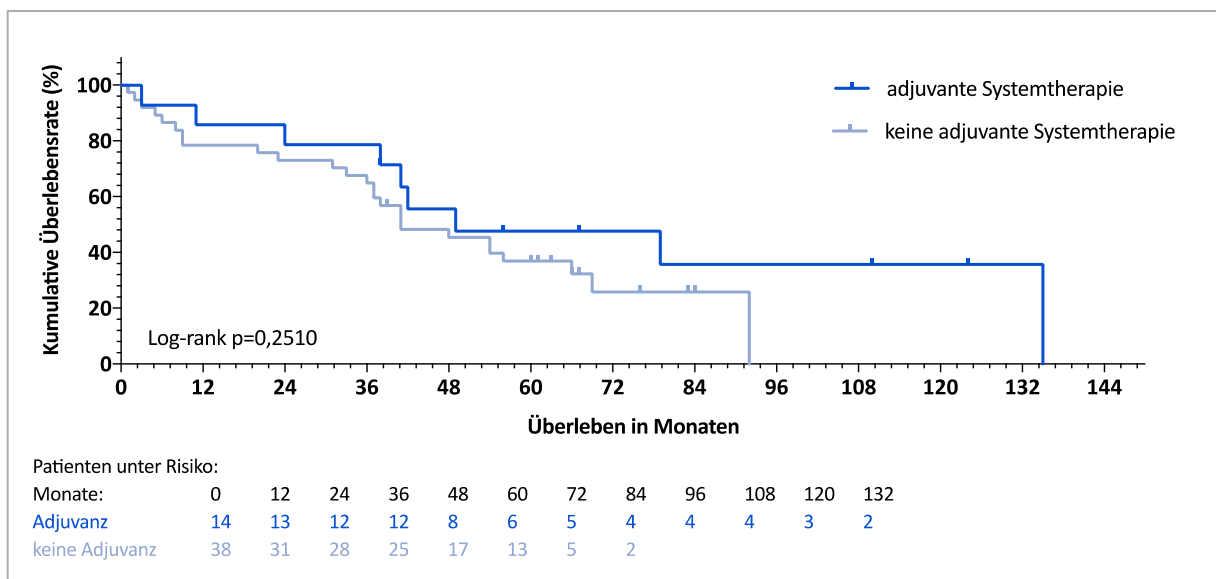


Abbildung 49 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie nach nRT und Operation (n=52)

5.12.10.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Ein Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich einer adjuvanten Systemtherapie erfolgte ausschließlich für die 250 primär nicht metastasierten Patienten. Bei 165 Patienten (66,0%) wurde eine adjuvante Systemtherapie appliziert, bei 67 Patienten (26,8%) dagegen nicht. Für 18 Patienten fehlten die Angaben. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ergab sich im vorliegenden Kollektiv nicht ($p=0,4435$).

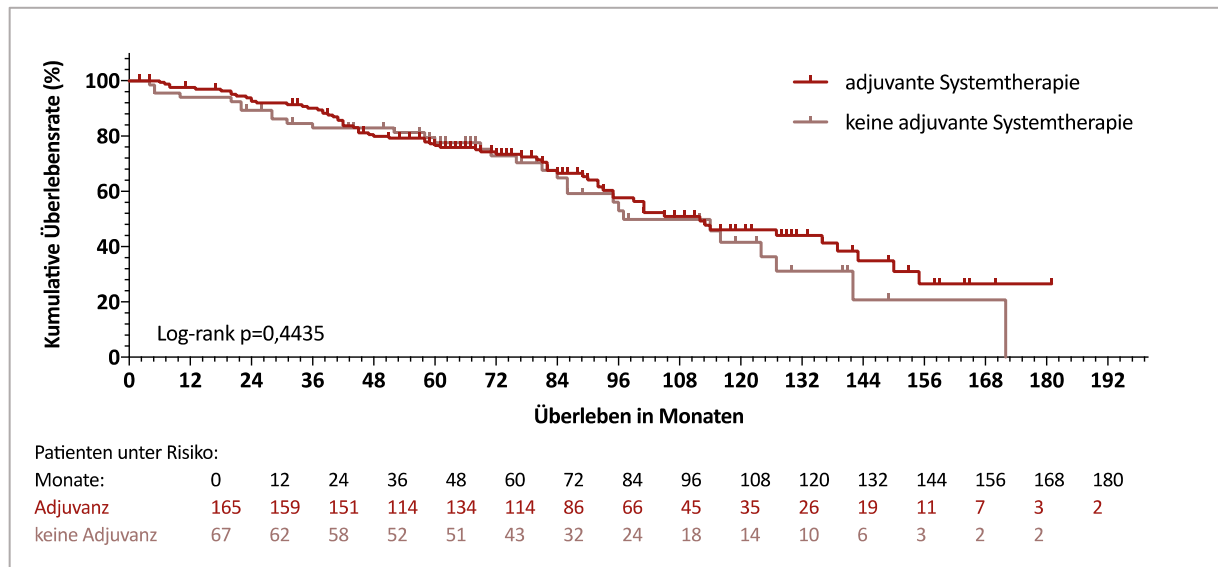


Abbildung 50 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie nach nRCT und Operation (n=232)

5.12.11 Multivariate Analyse der signifikanten Prognosefaktoren

Im folgenden Abschnitt werden die Prognosefaktoren mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0,25$ auf das Gesamtüberleben für beide Therapiegruppen tabellarisch zusammengefasst und in einer multivariaten Analyse geprüft.

5.12.11.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Die nachfolgende Tabelle 16 fasst alle Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0,25$ univariat zusammen. Alle aufgeführten Parameter fanden Einschluss in die multivariate Analyse (Cox regression).

	Patienten		3-Jahres-OS		5-Jahres-OS		10-Jahres-OS		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)		
cT-Kategorie									
cT1	2	-	-	-	-	-	-	-	<0,0001
cT2	9	66,67	(28,17-87,83)	41,67	(10,9-70,77)	-	-		
cT3	55	67,55	(53,08-78,43)	35,75	(22,92-48,75)	21,12	(8,01-38,37)		
cT4	5	-	-	-	-	-	-		
cM-Kategorie									
cM0	55	69,86	(55,59-80,23)	38,08	(24,94-51,11)	20,09	(7,33-37,33)	0,0050	
cM1	16	27,27	(8,51-50,4)	13,64	(2,25-35,16)	6,82	(0,44-26,49)		
Differenzierungsgrad									
G1	1	100	-	100	-	-	-	0,1616	
G2	60	65,13	(51,31-75,91)	35,61	(23,28-48,12)	14,88	(4,03-32,18)		
G3	10	30	(7,11-57,79)	10	(0,57-35,81)	-	-		
cUICC-Stadium									
cUICC II	16	73,33	(43,62-89,05)	26,67	(8,26-49,64)	-	-	0,0176	
cUICC III	39	68,47	(51,2-80,71)	43,07	(26,82-58,32)	21,41	(7,28-40,73)		
cUICC IV	16	27,27	(8,51-50,4)	13,64	(2,25-35,16)	-	-		
ypT-Kategorie									
ypT1	2	-	-	-	-	-	-	<0,0001	
ypT2	12	83,33	(48,17-95,55)	74,07	(39,07-90,86)	41,15	(7,71-73,52)		
ypT3	47	66,1	(50,18-78)	30,86	(17,87-44,81)	14,7	(3,76-32,61)		
ypT4	9	22,22	(3,37-51,31)	-	-	-	-		
ypN-Kategorie									
ypN0	25	77,61	(54,26-90,02)	43,83	(22,68-63,22)	17,53	(1,51-48,56)	0,0056	
ypN1	21	66,67	(42,54-82,51)	46,43	(24,35-65,92)	29,85	(9,71-53,43)		
ypN2	24	41,67	(22,24-60,07)	11,11	(2,25-28,01)	5,56	(0,43-21,6)		
ypUICC-Stadium									
ypUICC I	12	66,67	(33,7-85,98)	57,14	(25,38-79,58)	57,14	(25,38-79,58)	0,0140	
ypUICC II	12	90	(47,3-98,53)	30	(7,11-57,79)	-	-		
ypUICC III	30	66,67	(46,92-80,48)	35,06	(18,48-52,17)	22,54	(7,64-42,18)		
ypUICC IV	16	27,27	(8,51-50,4)	13,64	(2,25-35,16)	-	-		
Resektionsstatus									
R0	63	66,92	(53,54-77,24)	37,12	(24,88-49,36)	18,37	(6,82-34,32)	0,004	
R+	7	14,29	(0,72-46,5)	-	-	-	-		

Tabelle 16 Zusammenfassung der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit $p \leq 0,25$ bei nRT für die multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse war der Resektionsrand der einzige unabhängige Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p=0,015$) mit einem Nachteil für non-in-sano resezierte (R+) Patienten. Die Anzahl der postoperativ befallenen Lymphknoten war in der multivariaten Analyse nur grenzwertig nicht signifikant ($p=0,059$) und wird daher mit aufgeführt.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
ypN-Kategorie			
ypN0	1		
ypN1	0,803	(0,364-1,773)	0,587
ypN2	2,015	(0,975-4,165)	0,059
Resektionsstatus			
R0	1		
R+	3,001	(1,235-7,294)	0,015

Tabelle 17 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRT

5.12.11.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

In der folgenden Tabelle sind alle Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit einem Signifikanzniveau $p \leq 0,25$ univariat zusammengefasst. Alle aufgeführten Parameter fanden Einschluss in die multivariate Analyse (Cox regression).

	Patienten		3-Jahres-OS		5-Jahres-OS		10-Jahres-OS		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)		
Alter									
≥64 Jahre	145	77,45	(69,64-83,49)	63,6	(55,02-70,98)	37,14	(27,78-46,49)	0,0033	
<64 Jahre	131	92,16	(85,92-95,7)	82,7	(74,67-88,38)	41,32	(27,09-54,98)		
prätherapeutischer Hb									
≥8,2 mmol/l	145	89,46	(83,12-93,51)	78,94	(71,1-84,88)	51,87	(40,23-62,3)	0,0017	
<8,2 mmol/l	124	79,96	(71,59-86,1)	67,45	(58,09-75,17)	30,91	(20,55-41,85)		
prätherapeutischer CEA									
≥4,47 ng/ml	129	77,19	(68,86-83,55)	61,47	(52,29-69,4)	28,56	(18,75-39,13)	<0,0001	
<4,47 ng/ml	128	91,14	(84,74-95,01)	84,95	(77,15-90,25)	53,68	(40,97-64,81)		
Lokalisation a. a.									
12-16 cm	39	81,58	(65,21-90,76)	76,32	(59,43-86,91)	48,97	(32,68-70,2)	0,2355	
6-12 cm	123	88,11	(80,75-92,78)	76,18	(67,18-79,7)	46,48	(34,96-57,64)		
0-6 cm	114	81,42	(72,94-87,47)	67,39	(57,75-75,3)	32,72	(21,59-44,3)		
cT-Kategorie									
cT1	1	100	-	100	-	-	-	0,0191	
cT2	18	93,75	(63,23-99,1)	93,75	(63,32-99,1)	31,25	(1,45-72,64)		
cT3	221	85,16	(79,66-89,27)	74,31	(67,81-79,7)	42,48	(33,71-59,97)		
cT4	36	74,41	(56,57-85,78)	42,48	(33,71-50,97)	29,64	(13,7-47,52)		
cN-Kategorie									
cN0	67	89,05	(78,38-94,63)	80,59	(68,3-88,5)	54,86	(35,91-70,33)	0,0908	
cN1	191	83,42	(77,26-88,04)	70,39	(63,15-76,47)	36,06	(27,01-45,13)		
cN2	18	77,78	(51,1-91,02)	65,81	(39,06-83)	41,88	(16,25-65,91)		
cM-Kategorie									
cM0	250	87,26	(82,37-90,87)	75,85	(69,84-80,83)	43,95	(35,37-52,19)	<0,0001	
cM1	26	57,69	(36,76-73,91)	42,31	(23,47-60,02)	11,54	(1,19-34,93)		
cUICC-Stadium									
cUICC II	65	90,28	(79,58-88,59)	81,55	(69,11-89,36)	58,44	(38,89-58,71)	<0,0001	
cUICC III	185	86,2	(80,26-90,46)	73,88	(66,69-79,75)	39,4	(29,96-48,69)		
cUICC IV	26	57,69	(36,76-73,91)	42,31	(23,47-60,02)	11,54	(1,19-34,93)		
sim. Systemtherapie									
Kombination	140	83,32	(75,97-88,59)	71,21	(62,76-78,08)	49,23	(38,94-58,71)	0,0465	
mono	136	85,51	(87,22-90,5)	73,91	(65,27-80,71)	25,29	(13,47-38,95)		
Sphinktererhalt									
ja	206	87,99	(82,62-91,78)	76,16	(69,47-81,58)	48,37	(38,92-57,18)	0,0022	
nein	69	75,23	(63,21-83,81)	63,2	(50,55-73,44)	21,15	(10,03-35,49)		
ypT-Kategorie									
ypT0	34	90,61	(73,62-96,88)	83,89	(65,48-92,97)	61,95	(34,67-80,54)	<0,0001	
ypT1	14	100	-	100	-	60	(19-85,46)		
ypT2	73	91,68	(82,42-96,17)	85,55	(74,76-91,97)	57,19	(37,73-72,59)		
ypT3	142	79,82	(72,13-85,6)	63	(54,23-70,55)	28,96	(19,77-38,77)		
ypT4	10	60	(25,27-82,72)	40	(12,27-67,02)	20	(3,09-47,47)		
ypN-Kategorie									
ypN0	176	90,08	(84,52-93,72)	80,75	(73,87-85,99)	46,23	(35,66-56,14)	<0,0001	
ypN1	62	86,78	(75,29-93,16)	72,68	(59,27-82,31)	33,72	(18,5-59,64)		
ypN2	36	57,54	(39,6-71,85)	36,34	(20,76-52,11)	26,65	(11,56-44,8)		
Lymphonodektomie									
>14	129	79,95	(71,78-85,98)	69,58	(60,51-76,96)	36,14	(24,75-47,63)	0,2117	
≥14	145	89,51	(83,2-93,54)	76,14	(68,09-82,42)	45,06	(34,07-55,42)		

	Patienten	3-Jahres-OS		5-Jahres-OS		10-Jahres-OS		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)	
ypUICC-Stadium								
pCR	33	90,30	(72,84-96,77)	83,36	(64,47-92,73)	53,86	(27,01-74,64)	<0,0001
ypUICC I	68	92,65	(83,24-96,88)	87,89	(77,21-93,76)	56,07	(36,62-71,66)	
ypUICC II	65	88,83	(77,98-94,52)	73,54	(60,43-82,9)	34,68	(20,21-49,59)	
ypUICC III	76	83,84	(73,28-90,49)	67,84	(55,61-77,37)	37,7	(23,77-51,56)	
ypUICC IV	33	57,58	(39,13-72,27)	42,42	(25,58-58,31)	17,68	(4,67-37,54)	
Gefäßinfiltration								
V0	195	89,03	(83,67-92,72)	76,8	(70,01-82,25)	42,32	(32,23-52,05)	0,0392
V1	24	62,5	(40,31-78,42)	58,33	(36,44-74,99)	40,39	(19,07-60,9)	
VX	56	79,33	(65,77-87,99)	64,84	(50,01-76,27)	34,89	(20,38-49,8)	
Lymphbahninvasion								
L0	164	87,49	(81,28-91,74)	79,47	(72,21-85,93)	46,5	(35,21-57,02)	0,0227
L1	59	79,47	(66,68-87,79)	58,51	(44,74-69,96)	29,01	(15,52-43,96)	
LX	52	81,97	(68,2-90,19)	68,73	(53,46-79,89)	38,39	(22,5-54,09)	
Resektionsstatus								
R0	268	85,45	(80,56-89,2)	73,99	(68,1-78,96)	41,37	(33,21-49,32)	0,0170
R+	7	57,14	(17,18-83,71)	28,57	(4,11-61,97)	14,29	(0,72-46,5)	

Tabelle 18 Zusammenfassung der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit $p \leq 0,25$ bei nRCT für die multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse waren ein prätherapeutischer Hb-Wert $< 8,2$ mmol/l, ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, eine primäre Metastasierung, die Durchführung einer nicht intensivierten simultanen Radiochemotherapie und mehr als drei befallene Lymphknoten negative unabhängige Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens nach einer nRCT.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
prätherapeutischer Hb			
$\geq 8,2$ mmol/l	1		
$< 8,2$ mmol/l	1,705	(1,137-2,555)	0,01
prätherapeutischer CEA			
$< 4,47$ ng/ml	1		
$\geq 4,47$ ng/ml	2,10	(1,377-3,204)	0,001
cM-Kategorie			
cM0	1		
cM1	2,981	(1,727-5,147)	0,001
sim. Systemtherapie			
Kombination	1		
mono	1,788	(1,19-2,686)	0,005
ypN-Kategorie			
ypN0	1		
ypN1	1,049	(0,624-1,761)	0,858
ypN2	2,11	(1,092-4,074)	0,026

Tabelle 19 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT

5.13 Vergleich des prä- und posttherapeutischen Tumorstadiums

5.13.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Es wurden 70 der 71 Patienten sequentiell operativ saniert, sodass ein Vergleich des prä- und posttherapeutischen Tumorstadiums möglich war. Bei keinem der Patienten mit einer nRT konnte eine pathologische Komplettremission erzielt werden. Insgesamt lag postoperativ bei 20 Patienten (28,6%) ein prognostisch günstigeres UICC-Stadium vor. Bei Patienten mit einem cUICC-Stadium II wurde in 9 Fällen postoperativ ein prognostisch ungünstigeres UICC-Stadium beschrieben.

cUICC	Patienten		pCR		ypUICC I		ypUICC II		ypUICC III		ypUICC IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
II	16	22,9	-	-	3	18,8	4	25	8	50	1	6,2
III	39	55,7	-	-	9	23,1	8	20,5	22	56,4	-	-
IV	15	21,4	-	-	-	-	-	-	-	-	15	100

Tabelle 20 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums nach nRT (n=70)

Die Tabelle 21 und die Tabelle 22 geben einen detaillierten Überblick über die prä- und posttherapeutischen T- und N-Kategorien.

cT	Patienten		ypT0		ypTis		ypT1		ypT2		ypT3		ypT4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	2,9	-	-	2	100	-	-	-	-	-	-	-	-
2	9	12,9	-	-	-	-	-	-	5	55,6	4	44,4	-	-
3	54	77,1	-	-	-	-	-	-	7	13	41	76	6	11
4	5	7,1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	40	3	60

Tabelle 21 Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorie nach nRT (n=70)

cN	Patienten		ypN0		ypN1		ypN2	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	20	28,6	8	40	7	35	5	25
1	47	67,1	16	34	13	27,6	18	38,4
2	3	4,3	1	33,3	1	33,3	1	33,3

Tabelle 22 Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorie nach nRT (n=70)

5.13.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von den 275 Patienten sequentiell operierten Patienten konnte ein Vergleich zwischen dem prä- und posttherapeutischen Tumorstadium vorgenommen werden. Insgesamt konnte bei 33 Patienten (12%) eine pathologische Komplettremission erzielt werden. Unter den verbliebenen 242 Patienten (88%) wurde bei 116 Patienten (48%) ein Downstaging in ein

prognostisch günstigeres UICC-Stadium erzielt. Bei 20 Patienten wurde postoperativ ein prognostisch ungünstigeres UICC-Stadium notiert. In Tabelle 23 sind die prä- und posttherapeutischen UICC-Stadien zusammenfassend dargestellt.

cUICC	Patienten		pCR		ypUICC I		ypUICC II		ypUICC III		ypUICC IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
II	65	23,6	7	10,8	24	36,9	17	26,2	13	20	4	6,1
III	184	66,9	26	14,1	44	23,9	48	26,2	63	34,2	3	1,6
IV	26	9,5	-	-	-	-	-	-	-	-	26	100

Tabelle 23 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums nach nRCT (n=275)

Die Tabelle 24 und die Tabelle 25 geben einen detaillierten Überblick über die prä- und posttherapeutischen T- und N-Kategorien.

cT	Patienten		ypT0		ypTis		ypT1		ypT2		ypT3		ypT4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	1	0,4	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	18	6,5	5	27,8	1	5,6	1	5,6	6	33,3	5	44,4	-	-
3	220	80	24	11,4	-	-	12	5,5	63	28,2	115	52,2	6	2,7
4	36	31,1	4	11,1	1	2,8	-	-	5	13,9	2	61,1	4	11,1

Tabelle 24 Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorie nach nRCT (n=275)

cN	Patienten		ypN0		ypN1		ypN2		ypNx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	67	24,4	49	73,1	11	16,4	6	9	1	1,5
1	190	69,1	118	62,1	47	24,7	25	13,2	-	-
2	18	6,5	9	50	4	22,2	5	27,8	-	-

Tabelle 25 Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorie nach nRCT (n=275)

5.13.3 Vergleich der prä- und posttherapeutischen Tumorstadien von nRT und nRCT

Ein Downstaging in ein prognostisch günstigeres UICC-Stadium nach applizierter Therapie wurde in beiden Gruppen beobachtet. Bei den hypofraktioniert bestrahlten Patienten konnte in 28,6% (n=20) der Fälle ein Downstaging erzielt werden. Für Patienten mit einer nRCT betrug der Anteil unter Hinzunahme der Patienten mit einer pCR insgesamt 54,18% (n=149). Der Unterschied ist statistisch signifikant zu Gunsten der neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie (p=0,0026).

5.14 Pathologische Komplettremissionen

Für die detaillierte Auswertung der pathologischen Komplettremissionen (pCR) wurden ausschließlich Patienten der prätherapeutischen UICC-Stadien II und III (n=249) betrachtet. Eine pathologische Komplettremission wurde in diesem Kollektiv bei 33 Patienten (13,3%)

erzielt. Alle erhielten eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie. Im Folgenden sind die Patienteneigenschaften, die Tumorcharakteristika und die applizierten Therapien tabellarisch aufgeführt und den Patienten, die keine pathologische Komplettremission erreicht haben (n=216), gegenübergestellt. In der univariaten Analyse war das männliche Geschlecht der einzige signifikante Prognosefaktor mit einem Vorteil für das Erreichen einer pCR (p=0,0353).

Patientencharakteristika		Patienten		Gesamtkollektiv		p
		n	%	n	%	
Geschlecht	männlich	28	84,8	144	66,7	0,0353
	weiblich	5	15,2	72	33,3	
Alter	Median (Jahre)	62		64,5		-
	Spanne (Jahre)	36-82		20-88		
Karnofsky-Index	Median (%)	90		90		-
	Spanne (%)	70-100		50-100		

Tabelle 26 Patientencharakteristika der Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33)

Tumorcharakteristika		Patienten		Gesamtkollektiv		p
		n	%	n	%	
cT-Kategorie	cT1	-	-	1	0,5	0,1341
	cT2	5	15,2	11	5,1	
	cT3	23	69,7	179	82,9	
	cT4	5	15,2	25	11,6	
cN-Kategorie	cN0	7	21,2	57	26,4	0,6915
	cN1	23	69,7	146	67,6	
	cN2	3	9,1	13	6,0	
cUICC-Stadium	II	7	21,2	66	30,6	0,2721
	III	26	78,8	150	69,4	
Differenzierungsgrad	G1	-	-	4	1,9	0,6381
	G2	30	90,9	198	91,7	
	G3	3	9,1	14	6,5	
Lokalisation	oberes Drittel	5	15,2	33	15,3	0,8376
	mittleres Drittel	13	39,4	96	44,4	
	unteres Drittel	15	45,5	87	40,3	

Tabelle 27 Tumorcharakteristika der Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33)

Die Rate an pathologischen Komplettremissionen betrug 11,5% (n=15) für Patienten mit einer nicht intensivierten Systemtherapie und 15,1% (n=18) für Patienten mit einer intensivierten simultanen Systemtherapie. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,4043). Die kumulative Gesamtdosis hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Rate an pathologischen Komplettremissionen (p=0,9892).

Applizierte Therapie		Patienten		Gesamtkollektiv		p
		n	%	n	%	
Radiotherapie	Boost	16	48,5	105	48,6	0,9892
	kein Boost	17	51,1	111	51,4	
Systemtherapie	nicht intensiviert	15	45,5	115	53,2	0,4043
	intensiviert	18	54,5	101	46,8	

Tabelle 28 Applizierte Therapie bei Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33)

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Erzielens einer pCR auf das Gesamtüberleben untersucht. In Abbildung 51 sind die Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Es ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,2094$).

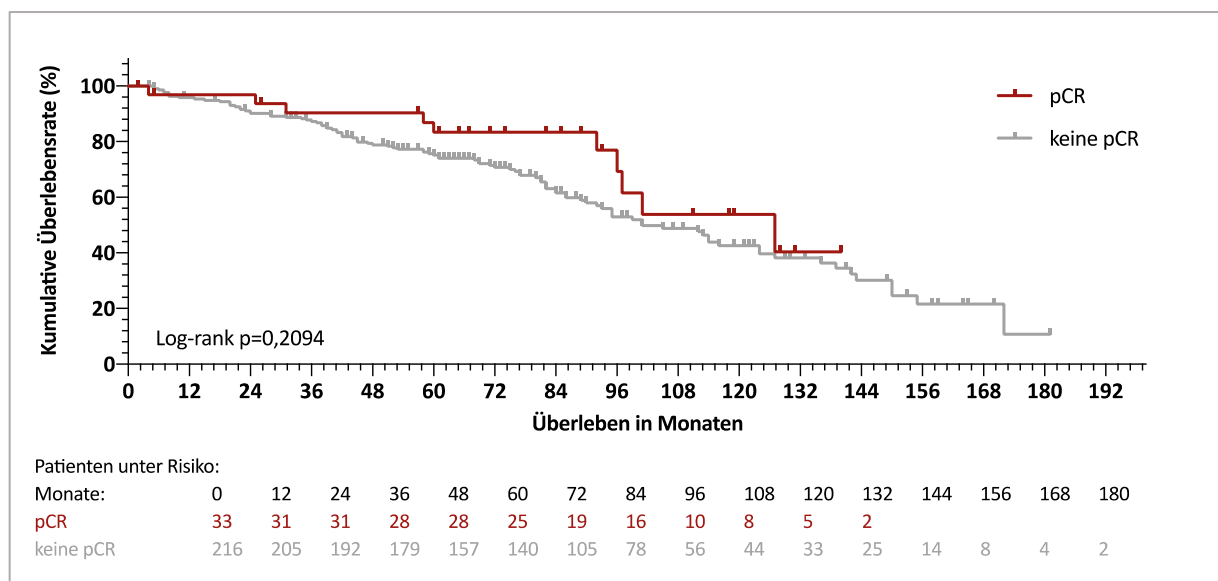


Abbildung 51 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der pCR nach nRCT (n=249)

Das mediane Gesamtüberleben nach Erreichen einer pathologischen Komplettremission betrug 127 Monate und 101 Monate für Patienten ohne eine pathologische Komplettremission. In Tabelle 29 ist das Gesamtüberleben für beide Subgruppen nach 3, 5 und 10 Jahren aufgeführt.

medianes OS (Monate)	3-Jahres-OS		5-Jahres-OS		10-Jahres-OS	
	n	%	n	%	n	%
pCR (n=33)						
127	90,3	(72,84-96,77)	83,36	(64,47-92,73)	53,86	(27,01-74,6)
keine pCR (n=216)						
101	87,24	(81,94-91,07)	75,13	(68,59-80,5)	42,61	(33,51-51,4)

Tabelle 29 Gesamtüberleben nach 3,5 und 10 Jahren bei Patienten mit und ohne pCR nach nRCT (n=249)

5.15 Rezidivfreies Überleben

5.15.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Bei 16 der 71 Patienten (22,5%) lag eine primär synchrone Metastasierung vor. Diese Patienten wurden in der folgenden Analyse bezüglich des rezidivfreien Überlebens nicht berücksichtigt. Insgesamt wurde bei 13 (23,6%) der 55 Patienten ein Lokal- und/oder Fernrezidiv innerhalb der Nachbeobachtungszeit dokumentiert. Auf eine weiterführende uni- und multivariate Analyse wurde bei kleiner Fallzahl verzichtet.

5.15.1.1 Lokalrezidivrate

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurde bei drei Patienten (5,4%) ein Lokalrezidiv dokumentiert. Die Lokalrezidivrate (LRR) nach 3, 5 und 10 Jahren war identisch und betrug 8,63% (95% KI; 0,05-45,52). Die Abbildung 52 zeigt die kumulative Lokalrezidivrate.

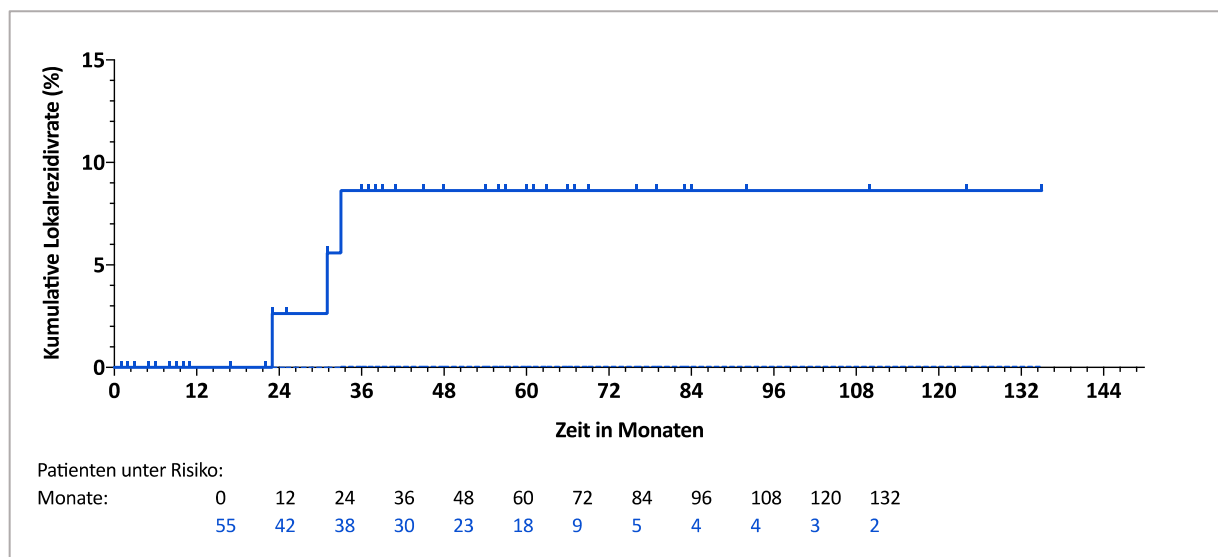


Abbildung 52 Kumulative Lokalrezidivrate nach nRT (n=55)

5.15.1.2 Fernrezidivrate

Bei 13 (23,6%) der 55 analysierten Patienten mit einem prätherapeutischen UICC-Stadium II oder III kam es innerhalb der Nachbeobachtungszeit zu einer Fernmetastasierung. Das Fernmetastasierungsrisiko nach 3 und 5 Jahren war identisch und lag bei 27,48% (95% KI; 10,2-48,15). Das Fernmetastasierungsrisiko nach 10 Jahren betrug 31,74% (95% KI; 13,11-52,3). In Abbildung 53 ist die kumulative Fernmetastasierungsrate wiedergegeben.

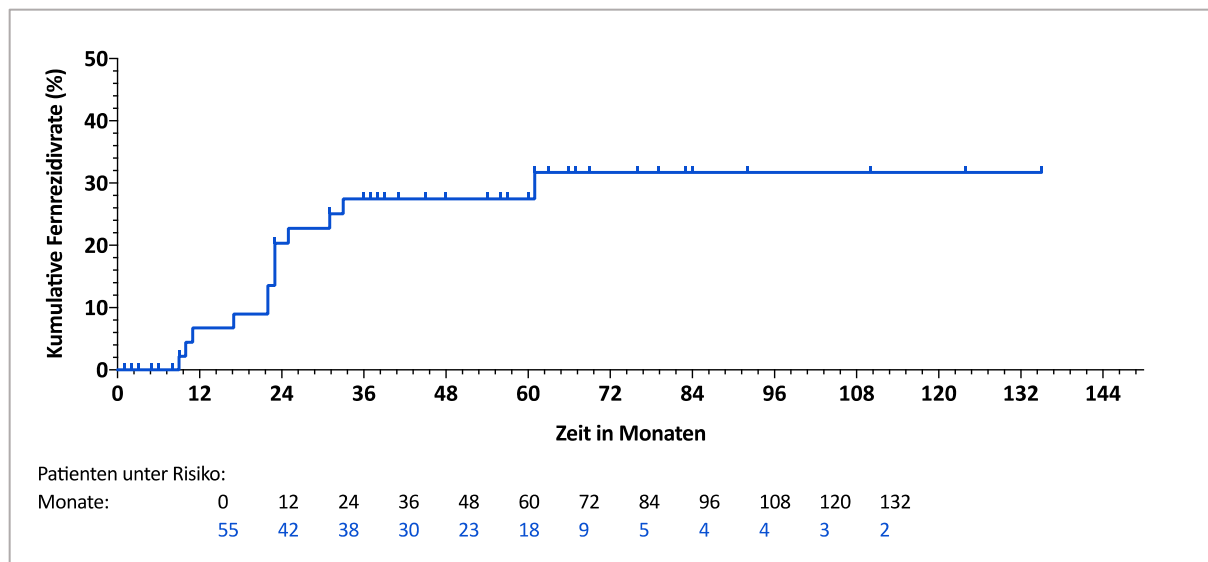


Abbildung 53 Kumulative Fernmetastasierungsrate nach nRT (n=55)

5.15.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von den 276 analysierten Patienten waren 26 Patienten (9,4%) primär synchron metastasiert und wurden für die Analyse der Lokal- und Fernrezidivrate nicht weiter berücksichtigt. Bei den verbleibenden 250 Patienten der cUICC-Stadien II und III kam es in 32,8% (n=82) der Fälle innerhalb der Nachbeobachtungszeit zu einem Fern- und/oder Lokalrezidiv.

Einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate (RR) hatten in der univariaten Analyse der prätherapeutische CEA-Wert, das Auftreten akuter therapieassoziierter Hämatotoxizitäten, die postoperative T-Kategorie, die postoperative N-Kategorie, das ypUICC-Stadium, die Anzahl entfernter Lymphknoten, die Gefäßinfiltration, die Lymphbahninvasion und die Perineuralscheideninfiltration.

	Patienten		3-Jahres-RR		5-Jahres-RR		10-Jahres-RR		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)		
Geschlecht									
männlich	173	22,68	(12,85-34,2)	28,4	(18,4-39,22)	41,74	(30,17-52,89)	0,9619	
weiblich	77	26,23	(12,19-42,69)	32,37	(18,15-47,45)	38,13	(22,91-53,22)		
Alter									
≥64 Jahre	131	28,22	(16,92-40,62)	34,69	(23,56-46,05)	40,07	(28,77-51,1)	0,2032	
<64 Jahre	119	19,12	(8,08-33,69)	24,4	(12,66-38,19)	41,76	(26,92-55,93)		
prätherapeutischer Hb									
≥8,2 mmol/l	133	21,25	(10,41-34,63)	25,7	(14,18-38,38)	35,31	(22,43-48,42)	0,2337	
<8,2 mmol/l	111	26,86	(14,81-40,47)	33,77	(21,66-46,29)	44,24	(30,93-56,73)		
prätherapeutischer CEA									
≥4,47 ng/ml	107	30,89	(18,69-43,92)	40,42	(28,62-51,9)	54,73	(42,85-65,13)	<0,0001	
<4,47 ng/ml	125	15,36	(5,1-30,75)	18,13	(7,25-32,91)	26,62	(13,04-42,32)		
Lokalisation a. a.									
12-16 cm	38	22,69	(5,08-47,79)	22,69	(5,08-47,79)	31,28	(7,93-58,69)	0,3859	
6-12 cm	110	22,99	(11,11-37,4)	27,32	(15,17-40,95)	37,58	(24,4-50,71)		
0-6 cm	102	24,39	(12,52-39,51)	34,42	(21,92-47,27)	46,09	(32,11-59,97)		

	Patienten	3-Jahres-RR		5-Jahres-RR		10-Jahres-RR		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)	
Radiotherapiedosis								
<50,4 Gy	8	37,5	(4,63-73,12)	53,13	(17,03-79,78)	53,13	(17,03-79,78)	0,2367
50,4 Gy	121	21,37	(10,15-35,31)	27,21	(15,59-40,19)	39,51	(26,32-52,42)	
55,8 Gy	121	25,22	(13,52-38,74)	30,42	(18,59-43,09)	39,36	(26,56-51,9)	
sim. Systemtherapie								
Kombination	119	22,23	(10,75-36,28)	27,1	(15,36-40,26)	31,82	(19,33-45,03)	0,1028
mono	131	25,08	(13,93-37,89)	31,87	(20,57-43,74)	51,37	(37,22-63,83)	
Sphinktererhalt								
ja	191	22,47	(13,13-33,36)	26,91	(17,42-37,3)	36,25	(25,63-46,94)	0,0739
nein	58	26,71	(10,63-45,96)	37,45	(21,12-53,78)	55,09	(36,01-79,61)	
ypT-Kategorie								
ypT0	34	16,33	(1,26-47,18)	19,82	(2,68-48,5)	19,82	(2,68-48,5)	<0,0001
ypT1	13	-	-	-	-	20	(0,01-79,79)	
ypT2	70	11,78	(1,39-34,37)	17,13	(4,05-37,89)	20,2	(5,49-41,42)	
ypT3	121	34,15	(22,86-45,74)	41,28	(30,43-51,79)	58,25	(47,84-67,56)	
ypT4	9	40,74	(5,57-75,63)	55,56	(19,37-81,02)	55,56	(19,37-81,02)	
ypN-Kategorie								
ypN0	167	18,41	(8,73-30,9)	22,09	(12,01-34,1)	29,88	(18,02-42,68)	<0,0001
ypN1	52	21,47	(6,18-42,74)	34,26	(17,64-51,62)	52,14	(35,02-66,75)	
ypN2	29	60,54	(42,37-74,58)	67,12	(50,02-79,5)	78,08	(61,81-88,05)	
Lymphonodektomie								
>14	116	20,5	(8,75-35,67)	26,31	(13,92-40,49)	26,31	(13,92-40,49)	0,0289
≥14	132	25,94	(15,08-38,19)	31,86	(21,03-43,21)	48,85	(37,64-59,14)	
ypUICC-Stadium								
ypUICC I	68	7,51	(0,19-34,08)	11,08	(0,97-35,21)	19,77	(2,8-47,69)	<0,0001
ypUICC II	65	29,9	(14,6-46,88)	33,64	(18,29-49,73)	45,69	(29,51-60,49)	
ypUICC III	83	29,77	(15,49-45,52)	41,05	(27,22-54,31)	57,54	(44,12-68,85)	
Differenzierung								
G1	4	50	(5,78-84,49)	50	(5,78-84,49)	50	(5,78-84,49)	0,1335
G2	229	22,16	(13,5-32,18)	27,47	(18,7-36,97)	38,7	(28,6-48,68)	
G3	17	38,91	(11,85-65,85)	38,7	(26,77-72,97)	60,41	(36,52-77,71)	
Gefäßinfiltration								
V0	179	20,6	(11,04-32,22)	27,28	(17,45-38,04)	38,14	(26,62-49,56)	0,0392
V1	19	39,54	(13,85-64,69)	51,63	(27,27-71,44)	66,14	(45,16-80,66)	
Lymphbahninvasion								
L0	150	17	(7,08-30,54)	24,33	(13,59-36,76)	31,58	(18,62-45,37)	0,0002
L1	52	37,99	(21,72-54,15)	44,72	(29,09-59,2)	65,16	(52,34-75,32)	
Pn-infiltration								
Pn0	34	9,01	(0,06-46,04)	15,63	(1,13-46,34)	-	-	0,0053
Pn1	6	50	(11,09-83,87)	66,67	(32,12-86,53)	-	-	
Remission								
pCR	33	13,72	(0,5-47,54)	17,31	(1,46-48,31)	17,31	(1,46-48,31)	0,1206
keine pCR	216	22,33	(13,3-32,82)	28,75	(19,6-38,54)	41,51	(31,34-51,36)	
Hämatotoxizität								
ja	165	22,27	(12,17-34,26)	25,25	(15-36,84)	35,76	(24,01-47,65)	0,0332
nein	74	27,49	(13,43-43,57)	40,39	(26,55-53,81)	52,97	(38,25-65,69)	

Tabelle 30 Zusammenfassung der Prognosefaktoren der Rezidivraten (RR) nach nRCT

In der multivariaten Analyse waren ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, die Applikation einer nicht intensivierten simultanen Systemtherapie und mehr als drei befallene Lymphknoten unabhängige Prognosefaktoren mit negativem Einfluss auf die Rezidivrate.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
prätherapeutischer CEA			
<4,47 ng/ml	1		
≥4,47 ng/ml	2,7	(1,6-4,556)	0,001
sim. Systemtherapie			
Kombination	1		
mono	2,508	(1,264-4,979)	0,009
ypN-Kategorie			
ypN0	1		
ypN1	0,825	(0,413-1,648)	0,585
ypN2	3,640	(1,612-8,217)	0,002

Tabelle 31 Prognosefaktoren der Rezidivrate (RR) in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT

5.15.2.1 Lokalrezidivrate

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurde bei 18 Patienten (7,2%) ein Lokalrezidiv dokumentiert, welches im Median nach 30,5 Monaten (Spanne: 8-98 Monate) diagnostiziert wurde. Das mediane Überleben nach Diagnose eines Lokalrezidives lag bei 25,5 Monaten. Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate betrug 5,35% (95% KI; 0,57-19), die 5-Jahres-Lokalrezidivrate 7,43% (95% KI; 1,42-20,42) und die 10-Jahres-Lokalrezidivrate 9,57% (95% KI; 1,96-24,67).

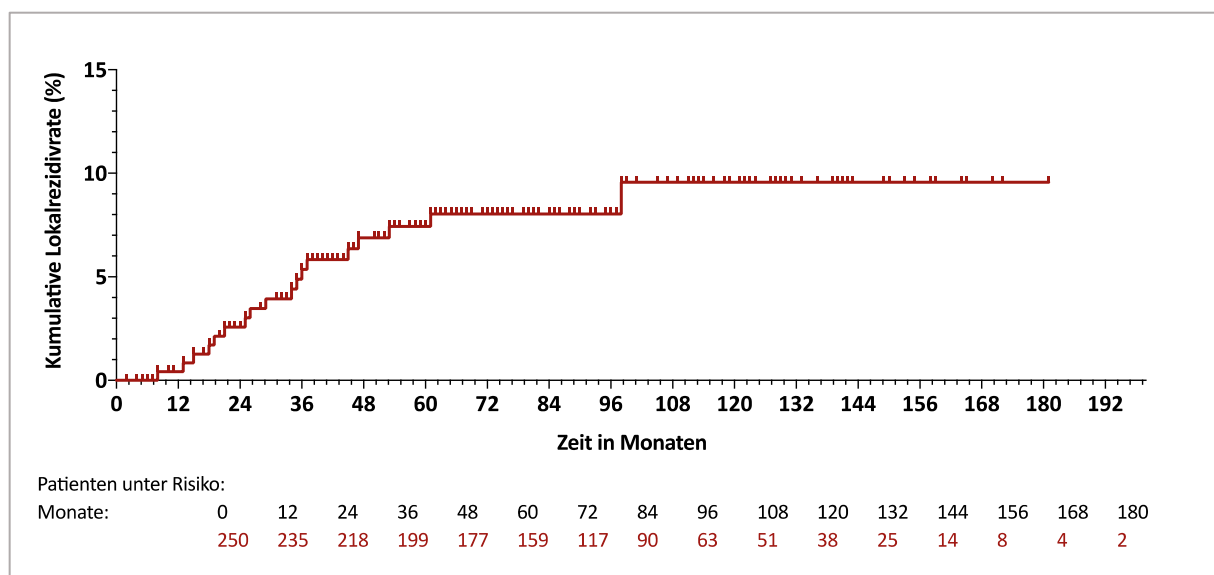


Abbildung 54 Kumulative Lokalrezidivrate nach nRCT (n=250)

In der folgenden Tabelle 32 sind die postoperativen Tumorcharakteristika der 18 Patienten mit einem Lokalrezidiv aufgeführt. Auf eine weiterführende uni- und multivariate Analyse wurde bei kleiner Fallzahl verzichtet.

postoperative Tumorcharakteristika		Patienten (n=18)	
		n	%
ypT-Kategorie	ypT0	3	16,7
	ypT2	2	11
	ypT3	12	66,7
	ypT4	1	5,6
ypN-Kategorie	ypN0	9	50
	ypN1	8	44,4
	ypN2	1	5,6
ypUICC-Stadium	0 (pCR)	3	16,6
	I	1	5,6
	II	5	27,8
	III	9	50
Differenzierungsgrad	G2	18	100
Operationsmodus	Rektumresektion	8	44,4
	Rektumamputation	10	55,6
Resektion	R0	18	100
Lokalisation	oberes Drittel	2	11
	mittleres Drittel	5	27,8
	unteres Drittel	11	61,2

Tabelle 32 Postoperative Tumorcharakteristika der Patienten mit einem Lokalrezidiv nach nRCT (n=18)

5.15.2.2 Fernrezidivrate

Während der Nachbeobachtungszeit traten in 30% der Fälle (n=75) Fernmetastasen auf. Zu diesen kam es im Median innerhalb der ersten 23 Monate (Spanne: 3-140 Monate). Das mediane Überleben nach Erstdiagnose einer metachronen Fernmetastasierung betrug 33 Monate. Das Risiko für eine Fernmetastasierung lag nach 3 Jahren bei 21,59% (95% KI; 13,27-31,24), nach 5 Jahren bei 27,49% (95% KI; 19,04-36,59) und nach 10 Jahren bei 36,55% (95% KI; 27,1-46,03). In Abbildung 55 ist die kumulative Fernrezidivrate nach neoadjuvanter simultaner Radiochemotherapie dargestellt.

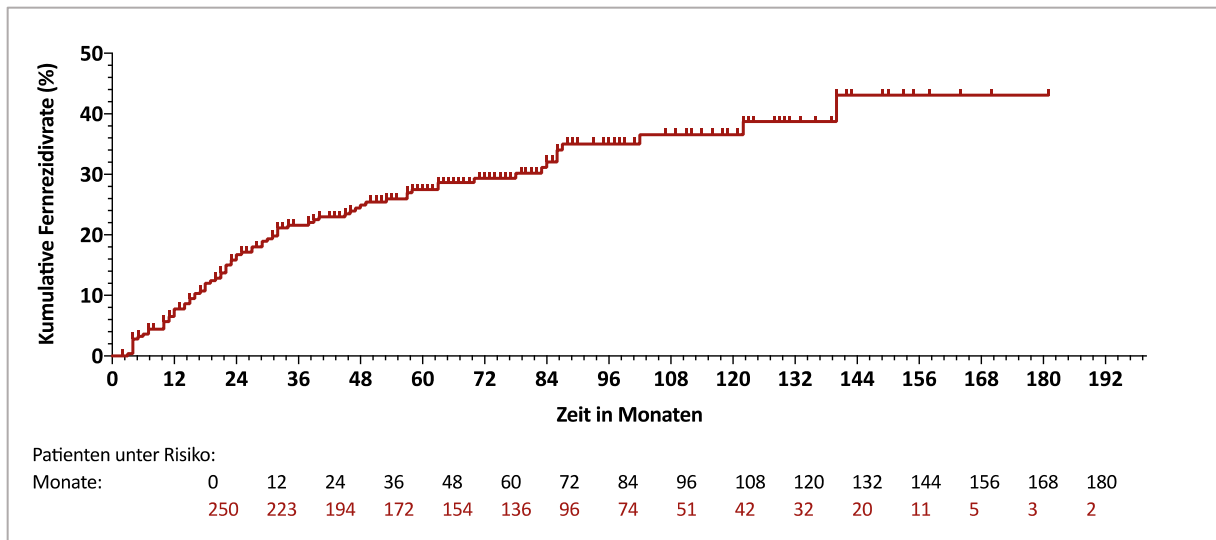


Abbildung 55 Kumulative Fernrezidivrate nach nRCT (n=250)

Einen signifikanten Einfluss auf die Fernrezidivrate (FRR) hatten in der univariaten Analyse der prätherapeutische CEA-Wert, das Auftreten akuter therapieassoziierter Hämatoxizitäten, die postoperative T-Kategorie, die postoperative N-Kategorie, das ypUICC-Stadium, die Anzahl entfernter Lymphknoten, die Gefäßinfiltration, die Lymphbahninvasion und die Perineuralscheideninfiltration.

	Patienten	3-Jahres-FRR		5-Jahres-FRR		10-Jahres-FRR		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)	
Geschlecht								
männlich	173	22,71	(12,88-11,07)	27,3	(17,23-38,34)	38,19	(27,19-49,8)	0,7917
weiblich	77	24,89	(10,93-41,75)	27,96	(13,75-44,1)	34,1	(18,28-50,6)	
Alter								
≥64 Jahre	131	26,74	(15,38-39,48)	30,59	(19,2-43,1)	36,31	(24,45-48,27)	0,3299
<64 Jahre	119	19,12	(8,08-33,69)	24,39	(12,65-38,18)	38,01	(23,15-52,76)	
prätherapeutischer Hb								
≥8,2 mmol/l	133	21,25	(10,41-34,63)	25,7	(14,18-38,38)	31,83	(19,82-44,72)	0,3725
<8,2 mmol/l	111	25,12	(13,05-39,17)	29,92	(17,59-43,37)	41	(25,85-54,63)	
prätherapeutischer CEA								
≥4,47 ng/ml	107	30,13	(17,85-43,37)	36,47	(24,23-48,97)	48,89	(36,1-60,49)	0,0004
<4,47 ng/ml	125	14,54	(4,53-30,2)	17,35	(6,59-32,37)	24,94	(11,24-41,32)	
Lokalisation a. a.								
12-16 cm	38	22,69	(5,08-47,79)	22,69	(5,08-47,79)	22,69	(5,08-47,79)	0,4706
6-12 cm	110	22,23	(10,36-36,88)	25,53	(13,37-38,54)	36,04	(22,56-49,68)	
0-6 cm	102	23,92	(11,55-38,76)	31,37	(18,65-44,93)	42,46	(27,44-56,7)	
Radiotherapiedosis								
<50,4 Gy	8	37,5	(4,63-73,12)	53,13	(17,03-79,78)	53,13	(17,03-79,78)	0,1636
50,4 Gy	121	21,37	(10,15-35,31)	25,41	(13,81-38,75)	37,73	(24,03-51,46)	
55,8 Gy	121	23,62	(11,93-37,55)	27,89	(15,95-41,34)	35,13	(22,03-48,53)	
sim. Systemtherapie								
Kombination	119	20,63	(9,25-35,11)	25,59	(13,79-39,15)	28,37	(16,18-41,83)	0,1225
mono	131	25,08	(13,93-37,89)	29,11	(17,75-41,44)	48,54	(33,3-62,19)	
Sphinktererhalt								
ja	191	21,47	(12,14-32,48)	25,97	(16,43-36,55)	33,81	(23,3-44,61)	0,2548
nein	58	26,71	(10,63-45,96)	31,45	(14,84-49,59)	48,81	(26,57-67,83)	

	Patienten	3-Jahres-FRR		5-Jahres-FRR		10-Jahres-FRR		p
	n	%	(95% KI)	%	(95% KI)	%	(95% KI)	
ypT-Kategorie								
ypT0	34	13,11	(0,43-46,84)	16,74	(11,33-47,74)	16,74	(11,33-47,74)	0,0001
ypT1	13	-	-	-	-	20	(0,01-79,79)	
ypT2	70	11,78	(1,38-34,37)	17,13	(4,05-37,89)	20,2	(5,48-41,42)	
ypT3	121	33,51	(22,13-56,1)	37,79	(26,57-49,29)	52,31	(40,78-62,55)	
ypT4	9	40,74	(5,57-75,36)	40,74	(5,57-75,63)	55,57	(19,38-81,21)	
ypN-Kategorie								
ypN0	167	15,88	(6,54-28,89)	22,29	(10,28-32,68)	27,36	(15,27-40,9)	<0,0001
ypN1	52	19,40	(4,72-41,44)	30,23	(13,56-48,85)	43,86	(25,89-60,49)	
ypN2	29	60,54	(42,37-74,58)	67,12	(50,02-79,5)	78,08	(61,81-88,05)	
Lymphonodektomie								
>14	116	17,58	(6,29-33,53)	24,58	(12,18-39,25)	24,58	(12,18-39,25)	0,0447
≥14	132	24,37	(13,54-36,9)	29,46	(18,55-41,21)	43,93	(32,13-55,11)	
ypUICC-Stadium								
ypUICC I	68	7,51	(0,19-34,08)	11,08	(0,97-35,21)	19,77	(2,8-47,69)	<0,0001
ypUICC II	65	26,52	(11,38-44,47)	30,29	(14,87-47,31)	39,93	(24,16-44,96)	
ypUICC III	83	32,13	(20,84-48,16)	43,28	(30,42-55,48)	55,43	(36,52-77,7)	
Differenzierung								
G1	4	50	(5,78-84,49)	50	(5,78-84,49)	50	(5,78-84,49)	0,0608
G2	229	20,31	(11,71-30,59)	25,14	(16,32-34,93)	34,45	(24,16-44,96)	
G3	17	32,13	(6,31-62,72)	52,49	(26,77-72,97)	60,41	(36,52,77,7)	
Gefäßinfiltration								
V0	179	18,77	(9,36-30,68)	26,15	(16,28-37,11)	36,46	(24,63-48,36)	0,0193
V1	19	39,54	(13,85-64,69)	45,59	(20,55-68,01)	59,69	(36,54-73,76)	
Lymphbahninvasion								
L0	150	16,31	(6,51-30,02)	22,05	(11,41-36,51)	29,39	(16,19-43,88)	0,0003
L1	52	33,86	(17,36-51,19)	44,01	(28,36-58,57)	60,07	(46,07-71,52)	
Pn-infiltration								
Pn0	34	9,01	(0,06-46,04)	15,63	(1,13-46,34)	39,23	(13,65-64,42)	0,0004
Pn1	6	50	(11,09-83,87)	66,67	(32,12-86,53)	66,67	(32,12-86,53)	
Remission								
pCR	33	7,05	(0,01-51,64)	14,49	(0,52-48,55)	14,49	(0,52-48,55)	0,0596
keine pCR	216	23,32	(14,44-33,53)	28,99	(20,04-38,53)	39,44	(29,46-49,25)	
Hämatotoxizität								
ja	165	19,95	(9,68-32,04)	22,56	(12,37-34,61)	30,59	(18,74-43,26)	0,0066
nein	74	27,49	(13,43-43,57)	40,39	(26,55-53,51)	52,97	(38,26-65,69)	

Tabelle 33 Zusammenfassung der Prognosefaktoren der Fernrezidivrate nach nRCT

In der multivariaten Analyse waren ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, die Durchführung einer nicht intensivierten simultanen Systemtherapie und ein Befall von >3 Lymphknoten negative unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich der Fernrezidivrate.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p
prätherapeutischer CEA			
<4,47 ng/ml	1		
≥4,47 ng/ml	2,405	(1,397-4,141)	0,002
sim. Systemtherapie			
Kombination	1		
mono	2,437	(1,199-4,955)	0,014
ypN-Kategorie			
ypN0	1		
ypN1	0,841	(0,413-1,714)	0,634
ypN2	3,765	(1,635-8,673)	0,002

Tabelle 34 Prognosefaktoren der Fernrezidivrate (FRR) in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT

5.15.3 Rezidivfreies Überleben im Vergleich von nRT und nRCT

Das rezidivfreie Überleben beider Kollektive ist nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,8803$). Die Abbildung 56 zeigt die Kaplan-Meier Kurven im Vergleich beider Therapiegruppen.

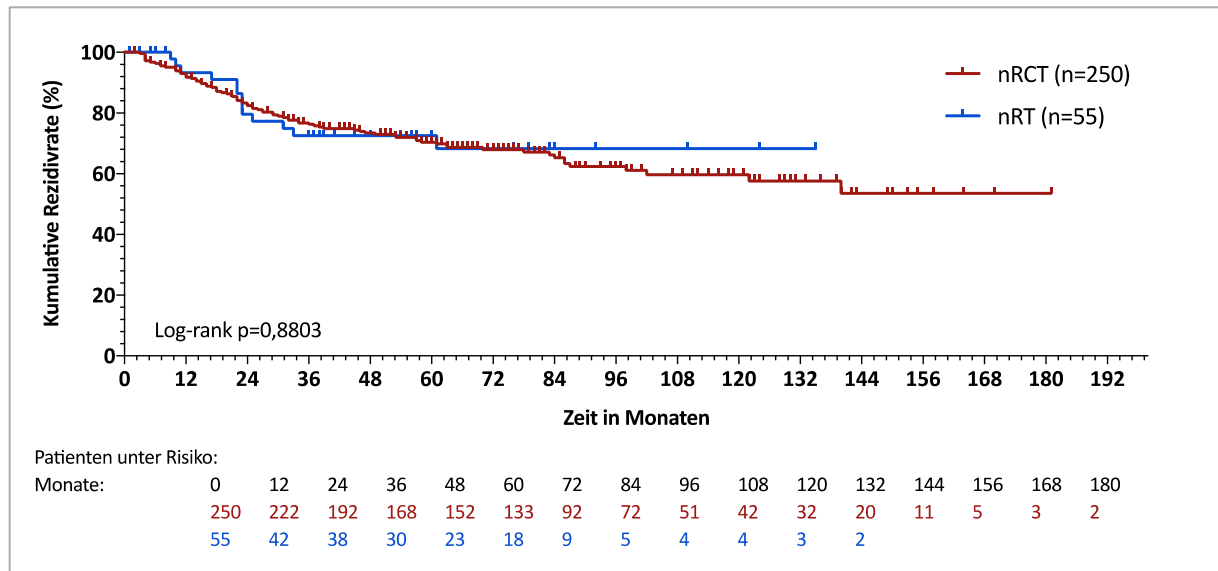


Abbildung 56 Rezidivfreies Überleben im Vergleich zwischen nRT und nRCT ($n=305$)

Das Lokal- und Fernrezidivrisiko für Patienten mit einer neoadjuvanten hypofraktionierten Kurzzeit-Radiotherapie und einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,8674$ und $0,86$).

	Patienten		3-Jahre		5-Jahre		10-Jahre		p
	n	%	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI	
Rezidivfreies Überleben (DFS)									
nRT	13	23,6	72,53	(56,68-83,39)	72,53	(56,68-83,39)	68,26	(50,87-80,6)	0,8803
nRCT	82	32,8	76,26	(70,28-81,2)	70,4	(63,98-75,9)	59,68	(51,48-66,95)	
Lokalrezidivrate (LRR)									
nRT	3	5,4	8,63	(0,05-45,52)	8,63	(0,05-45,52)	8,63	(90,05-45,52)	0,8674
nRCT	18	7,5	5,35	(0,57-19)	7,43	(1,42-20,42)	9,57	(1,96-24,67)	
Fernrezidivrate (FRR)									
nRT	13	23,6	27,48	(10,2-48,15)	27,48	(10,2-48,15)	31,74	(13,11-52,35)	0,86
nRCT	75	30	21,59	(13,27-31,24)	27,49	(19,04-36,59)	36,55	(27,1-46,03)	

Tabelle 35 Lokal- und Fernrezidivrisiko nach 3, 5 und 10 Jahren im Vergleich zwischen nRT ($n=55$) und nRCT ($n=250$)

5.16 Therapieassoziierte Toxizitäten

Die Einteilung und Graduierung der therapieassoziierten Toxizitäten erfolgte einheitlich anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, Version 5.0. Es erfolgte eine Unterteilung in Akut- und Spättoxizitäten sowie eine genauere Auflistung der perioperativen Komplikationen.

5.16.1 Akuttoxizitäten

Zu den akuten Nebenwirkungen wurden therapieassoziierte Toxizitäten während der Behandlung bis drei Monate nach Abschluss der Radio(chemo)therapie gezählt. Es erfolgte die Unterteilung in hämatologische und nicht hämatologische Toxizitäten. Der Einfluss einer intensivierten Systemtherapie auf das Nebenwirkungsprofil wurde genauer betrachtet.

5.16.1.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Die akuten Nebenwirkungen der 71 Patienten mit einer neoadjuvanten hypofraktionierten Kurzzeit-Radiotherapie beziehen sich ausschließlich auf die perkutane Radiotherapie und wurden zu den nicht hämatologischen Akuttoxizitäten gezählt. Bei allen 71 Patienten konnten Angaben zu therapieassoziierten Nebenwirkungen analysiert werden.

Insgesamt beklagten fünf Patienten (7,0%) eine zunehmende Obstipation, zwei Patienten (2,8%) berichteten über akut einsetzende Durchfälle und ein Patient (1,4%) klagte über dysurische Beschwerden nach Einleitung der perkutanen Radiotherapie.

5.16.1.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Von 276 Patienten erhielten 136 Patienten eine nicht intensivierte simultane Systemtherapie. Bei 133 (97,8%) konnten Blutbilder ausgewertet werden. Eine intensivierte Systemtherapie erhielten 140 Patienten. In 131 Fällen (93,6%) wurden die Blutbilder dokumentiert und konnten ebenfalls analysiert werden. In Tabelle 36 sind die Blutbildveränderungen unter Berücksichtigung der CTC-Klassifikation in Abhängigkeit der applizierten Systemtherapieregime aufgelistet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	nicht intensivierte simultane Systemtherapie		intensivierte simultane Systemtherapie		p
	n	%	n	%	
Anämie					
CTC I	32	24,1	37	28,2	0,0884
CTC II	18	13,5	8	6,2	
CTC III/IV	1	0,7	-	-	
Leukozytopenie					
CTC I	27	20,3	47	36,2	0,2088
CTC II	23	17,3	22	16,9	
CTC III/IV	8	6,0	7	5,4	
Thrombozytopenie					
CTC I	40	30,1	42	36,2	0,1567
CTC II	6	4,5	2	1,5	
CTC III/IV	-	-	-	-	

Tabelle 36 Hämatologische Akuttoxizitäten im Vergleich der applizierten Systemtherapieregime für die nRCT

Angaben zu den nicht hämatologischen Toxizitäten konnten bei 113 (83,1%) der nicht intensiviert behandelten Patienten und bei 126 (90%) der intensiviert therapierten Patienten analysiert werden. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Rate der nicht hämatologischen Toxizitäten beider Gruppen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	nicht intensivierte simultane Systemtherapie		intensivierte simultane Systemtherapie		p
	n	%	n	%	
Radiodermatitis					
CTC I	41	36,3	46	36,5	0,3429
CTC II	32	28,1	56	44,4	
CTC III/IV	5	4,6	6	4,8	
Diarrhoe					
CTC I	51	45,1	67	53,2	0,4883
CTC II	11	9,7	20	15,9	
CTC III/IV	8	7,1	17	13,4	
Dysurie					
CTC I	31	27,4	30	23,8	0,11
CTC II	1	0,9	5	4,0	
CTC III/IV	-	-	-	-	

Tabelle 37 Nicht hämatologische Akuttoxizitäten im Vergleich der applizierten Systemtherapieregime für die nRCT

Ein systemtherapieassoziiertes Hand-Fuß-Syndrom wurde bei acht Patienten (3%) (weiblich n=3, männlich n=5) beschrieben. Dabei hatten drei Patienten eine begleitende Mukositis, welche einer lokalsymptomatischen Therapie bedurften. Eine intensiviert simultane Systemtherapie erhielten drei der acht Patienten.

In den folgenden Tabellen ist der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die therapiebedingten Nebenwirkungen der Haut, des Darmes und des Blutbildes wiedergegeben.

	männlich		weiblich		p
	n	%	n	%	
Radiodermatitis CTC II-IV	74	44,05	36	50,7	0,3454
Diarrhoe CTC II-IV	29	17,3	27	30,2	0,0005
Hämatotoxizität CTC I-IV	115	62,2	67	84,8	0,0003

Tabelle 38 Ausgewählte Akuttoxizitäten in Abhängigkeit vom Geschlecht bei nRCT

	<64 Jahre		≥64 Jahre		p
	n	%	n	%	
Radiodermatitis CTC II-IV	60	54,05	50	39,06	0,0347
Diarrhoe CTC II-IV	22	9,8	43	33,6	0,017
Hämatotoxizität CTC I-IV	86	67,7	96	70,1	0,6793

Tabelle 39 Ausgewählte Akuttoxizitäten in Abhängigkeit des Alters bei nRCT

Die univariate Analyse ergab signifikant häufiger therapieassoziierte Diarrhoen und Hämatotoxizitäten für das weibliche Geschlecht. Ein Alter ≥64 Jahren bei Erstdiagnose war ebenfalls mit einer erhöhten Rate an Diarrhoen vergesellschaftet. Bei Patienten <64 Jahren wurden Radiodermatitiden signifikant häufiger beschrieben.

5.16.2 Perioperative Komplikationen

Zu den perioperativen Nebenwirkungen wurden Komplikationen gerechnet, welche innerhalb der ersten drei Monate nach operativer Therapie dokumentiert wurden. Der größte Teil der Nebenwirkungen wurde noch während des stationären Aufenthaltes des operativen Eingriffs dokumentiert.

5.16.2.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Eine Dokumentation hinsichtlich der perioperativen Nebenwirkungen konnte bei 63 (90%) der 70 operierten Patienten mit einer neoadjuvanten hypofraktionierten Kurzzeit-Radiotherapie ermittelt werden. Bei 22 Patienten (34,92%) wurden perioperative Nebenwirkungen dokumentiert. Mit 17,5% (n=11) der Fälle zählten postoperative Wundheilungsstörungen zu den häufigsten perioperativen Komplikationen. In Tabelle 40 ist ein Überblick über die

beschriebenen Komplikationen und ihr prozentualer Anteil an der gesamten Patientengruppe dargestellt.

postoperative Komplikation	Patienten	
	n	%
Wundheilungsstörungen	11	17,5
Anastomoseninsuffizienz		
operative Therapie	8	12,7
konservative Therapie	8	12,7
Sepsis	3	4,8
Pneumonie	2	3,2
akutes Nierenversagen	1	1,6

Tabelle 40 Perioperative Komplikationen nach nRT (n=63)

5.16.2.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Eine Dokumentation hinsichtlich der perioperativen Nebenwirkungen konnte bei 243 (88,4%) der 275 operierten Patienten mit einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie ermittelt werden. Bei 71 Patienten (29,22%) wurden perioperative Komplikationen dokumentiert. Mit 18,9% (n=46) der Fälle zählten auch in diesem Kollektiv die postoperativen Wundheilungsstörungen zu den häufigsten perioperativen Komplikationen. Die Tabelle 41 gibt einen zusammenfassenden Überblick über alle beschriebenen perioperativen Komplikationen.

postoperative Komplikation	Patienten	
	n	%
Wundheilungsstörungen	46	18,9
Anastomoseninsuffizienz	23	9,5
operative Therapie	17	7,0
konservative Therapie	6	2,5
postoperativer Harnverhalt	6	2,5
Platzbauch	4	1,6
postoperativer Ileus	3	1,2
kardiale Dekompensation	2	0,8
Pneumonie	2	0,8
Lungenarterienembolie	1	0,4
akutes Nierenversagen	1	0,4
Exitus letalis durch akutes Leberversagen	1	0,4

Tabelle 41 Perioperative Komplikationen nach nRCT (n=243)

5.16.3 Spättoxizitäten

Zu den Spättoxizitäten wurden Komplikationen gezählt, die später als drei Monate nach Abschluss der multimodalen Therapie beschrieben wurden.

5.16.3.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

Eine Dokumentation hinsichtlich möglicher Spättoxizitäten erfolgte bei 87,3% (n=62) der Patienten. Insgesamt wurden bei 19 Patienten (30,64%) Spättoxizitäten beschrieben, die sich im Wesentlichen auf eine Veränderung der Stuhlgewohnheiten und des Miktionsverhalten bezogen. In Tabelle 42 sind die dokumentierten Spättoxizitäten und ihr prozentualer Anteil an der gesamten Patientengruppe dargestellt.

Spättoxizität	Patienten	
	n	%
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	13	20,9
Stuhlinkontinenz	3	4,8
Veränderung des Miktionsverhaltens	8	12,9
Harninkontinenz	5	8,1
Kolitis/ Proktitis	2	3,2
Fistelbildung	1	1,6

Tabelle 42 Spättoxizitäten nach nRT (n=62)

5.16.3.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Eine Dokumentation hinsichtlich möglicher Spättoxizitäten erfolgte bei 82,2% (n=227) der Patienten. Am häufigsten wurden mit 49,4% (n=112) Veränderungen der Stuhlgewohnheiten beschrieben.

Spättoxizität	Patienten	
	n	%
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	112	49,3
Stuhlinkontinenz	45	19,8
Veränderung des Miktionsverhaltens	48	12,1
Harninkontinenz	13	5,7
Kolitis/ Proktitis	13	5,7
Anastomosenstenose	8	3,5
Fistelbildung	7	3,1
Ileus	2	0,9

Tabelle 43 Spättoxizitäten nach nRCT (n=227)

5.16.3.3 Spättoxizitäten im Vergleich von nRT und nRCT

Nach einer neoadjuvanten simultanen Radiochemotherapie wurden signifikant häufiger Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und eine Stuhlinkontinenz beschrieben.

	nRCT		nRT		p
	n	%	n	%	
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	112	49,3	13	20,9	<0,0001
Stuhlinkontinenz	45	19,8	3	4,8	<0,0001
Veränderung des Miktionsverhaltens	48	12,1	8	12,9	0,8307
Harninkontinenz	13	5,7	5	8,1	0,5794

Tabelle 44 Spättoxizitäten im Vergleich von nRT und nRCT

6.1 Patientenkollektiv und Therapie

In der Zeit vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2011 wurden insgesamt 347 Patienten mit einem Rektumkarzinom der prätherapeutischen UICC Stadien II-IV mittels neoadjuvanter Radio(chemo)therapie behandelt. Die Mehrheit der Patienten (79,5%) erhielt eine neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) und 20,5% des Studienkollektivs eine neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT).

Im analysierten Zeitraum zeigte sich ein Anstieg der Patientenzahlen mit einer nRT. Diese Beobachtung ist auf eine sich verdichtende Evidenzlage bezüglich der nRT gegenüber einer alleinigen operativen Therapie [62-65] oder einer nRCT unter Berücksichtigung der individuellen Ausgangslage und der therapeutischen Zielstellung zurückzuführen [4, 5, 66, 67].

6.1.1 Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index

Das mediane Erkrankungsalter der Patienten lag in der vorliegenden Auswertung bei 66 Jahren. In den Arbeiten der Deutschen Rektumkarzinom-Studien-Gruppe lag das mediane Alter der neoadjuvant therapierten Patienten zwischen 62 und 64 Jahren und entspricht somit dem vorliegenden Kollektiv [49, 55]. Andere prospektive Arbeiten wiesen identische Altersspannen auf [4, 5].

In der differenzierten Betrachtung des Patientenkollektivs hinsichtlich der applizierten neoadjuvanten Therapie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Alters im eigenen Kollektiv. So waren Patienten mit einer nRT mit 75 Jahren im Median elf Jahre älter als Patienten mit einer nRCT. Eine solche Diskrepanz zwischen beiden Therapiearmen wiesen die beiden prospektiven Studien von Bujko et al. und Ngan et al., welche ebenfalls beide Konzepte gegenüberstellten, nicht auf. Dort lag das mediane Alter für Patienten mit einer nRT bei 60 beziehungsweise 63 Jahren und damit deutlich unter dem des ausgewerteten Patientenkollektivs [4, 5]. Der Unterschied zwischen den beiden prospektiv randomisierten Studien und der vorliegenden retrospektiv analysierten klinischen Versorgungssituation ergibt sich im Wesentlichen dadurch, dass die Indikation zur nRT vor allem dann gestellt wurde, wenn den Patienten aufgrund der im Alter häufigeren Komorbiditäten keine simultane Systemtherapie mehr zuzutrauen war. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass der mediane Karnofsky-Index der Patienten mit einer nRT in der vorliegenden Arbeit zehn Prozentpunkte schlechter ausfiel als bei Patienten mit einer nRCT. Diesen wesentlichen Unterschied zwischen den randomisierten Arbeiten und der klinischen Alltagssituation gilt es nachfolgend bei der Betrachtung der Gesamtüberlebensraten zu beachten.

Das Patientenkollektiv umfasste weiterhin 109 (31,4%) Frauen und 238 (68,6%) Männer. Die Verteilung zwischen den zwei Geschlechtern war in den beiden Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der überwiegende Anteil des männlichen Geschlechts wurde in

vielen publizierten Studien bestätigt. Die Angaben rangieren diesbezüglich zwischen 53-75% des Gesamtkollektivs [4, 49, 55, 66, 68].

6.1.2 Prätherapeutisches UICC-Stadium

Für die vorliegende Auswertung wurden Patienten mit einem prätherapeutischen UICC-Stadium II-IV analysiert. Die Verteilung der cUICC Stadien auf beide Therapiearme war signifikant unterschiedlich. So betrug der Anteil der Patienten mit einem cUICC-Stadium IV in der Gruppe mit einer nRT 22,5% und lediglich 9,4% in der Gruppe der Patienten, die eine nRCT erhalten hatten. Die erhöhte Rate an primär metastasierten Patienten mit einer nRT könnte im Wesentlichen mit palliativen Indikationsstellungen zusammenhängen. Es ist anzunehmen, dass in der klinischen Versorgungssituation der Jahre 2004-2011 die Kurzzeit-Radiotherapie aufgrund einer teils lückenhaften Evidenzlage zunächst als palliatives Therapiekonzept gewertet und deren kuratives Potential erst im Verlauf in Betracht gezogen wurde.

6.2 Gesamtüberleben

6.2.1 Neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT)

In der vorliegenden Analyse lag das mediane Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit einer nRT bei 41 Monaten. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren betrug 60,47%, nach fünf Jahren 32,67% und 16,17% nach zehn Jahren. Die Überlebensraten fielen unter prospektiv randomisierten Bedingungen günstiger aus [5, 62, 64, 65]. Die australische Arbeitsgruppe um Ngan et al. postulierte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 74% nach alleiniger perkutaner Radiotherapie mit 5x5 Gy und anschließender operativer Sanierung [4]. In Tabelle 45 sind weitere prospektiv randomisierte Studien zusammengefasst und dem vorliegenden Patientenkollektiv vergleichend gegenübergestellt. Als Ursache für die differenten Raten hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist das deutlich jüngere Patientenalter in den randomisierten Studien anzuführen. So lag das mediane Patientenalter in den randomisierten Arbeiten zwischen 63 und 68 Jahren, wohingegen das eigene Kollektiv ein medianes Alter von 75 Jahren bei Erstdiagnose aufwies. Anders als in den prospektiven Studien wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse auch Patienten mit einem prätherapeutischen cUICC-Stadium IV berücksichtigt. Eine vergleichende Betrachtung unter diesen Bedingungen ist folglich nur eingeschränkt möglich.

Studie	Patienten (n)	Alter (Median, Jahre)	OS		OS		Design
			%	nach Jahren	%	nach Jahren	
Folkesson et al. [62] 2005	553	68	58	5	38	13	randomisiert
Bujko et al. [5] 2006	155	-	67,2	4	-	-	randomisiert
Sebag-M. et al. [65] 2009	674	65	70,3	5	-	-	randomisiert
van Gijn et al. [64] 2011	897	65	-	-	48	10	randomisiert
Ngan et al. [4] 2012	163	63	74	5	-	-	randomisiert
eigene Daten	71	75	32,67	5	16,17	10	retrospektiv

Tabelle 45 Studien zum Gesamtüberleben nach nRT

6.2.2 Neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT)

Für die nRCT lag das mediane Gesamtüberleben bei 99 Monaten. Mit 84,39% nach drei Jahren, 72,51% nach fünf und 40,63% nach zehn Jahren unterschieden sich die Gesamtüberlebensraten damit nicht von den in der Literatur angegebenen Überlebensraten. Prospektiv randomisierte Studien skizzierten ein vergleichbares 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% bis 78% [4, 5, 49, 55, 69]. Außerhalb von klinischen Studien wurden sogar 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 81% bis 92% beschrieben [70-72].

Die in Tabelle 46 zum Vergleich dargestellten publizierten Daten berücksichtigten ausschließlich Patienten mit einem Rektumkarzinom der UICC-Stadien II und III. Der Einschluss von Patienten mit einem primär metastasierten Rektumkarzinom im eigenen Kollektiv muss bei der Bewertung des Vergleiches berücksichtigt werden. So ergibt sich eine Diskrepanz zu den Gesamtüberlebensraten retrospektiver Arbeiten, wenngleich die eigenen Ergebnisse den prospektiv randomisierten Studien entsprechen. Weiterhin bleibt festzustellen, dass die Arbeiten keine 10-Jahres-Gesamtüberlebensdaten wiedergaben.

Studie	Patienten (n)	Alter (Median, Jahre)	OS		OS		Design
			%	nach Jahren	%	nach Jahren	
Sauer et al. [55] 2004	397	62	76	5	-	-	randomisiert
Goethals et al. [70] 2005	53	-	92	3	-	-	retrospektiv
Bujko et al. [5] 2006	157	-	66,2	4	-	-	randomisiert
Kuo et al. [71] 2007	248	58	89,9	5	-	-	retrospektiv
Shivnani et al. [72] 2007	100	61	81	5	-	-	retrospektiv
Ngan et al. [4] 2012	163	64	70	5	-	-	randomisiert
Rödel et al. [49] 2015	1265	62	78	5	-	-	randomisiert
eigene Daten	276	64	72,51	5	40,63	10	retrospektiv

Tabelle 46 Studien zum Gesamtüberleben nach nRCT

6.3 Downsizing und Downstaging im Vergleich von nRT und nRCT

Ziel der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie ist das Downsizing und -staging lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome in ein prognostisch günstigeres UICC-Stadium [73]. Begleitend ermöglicht das neoadjuvante Therapiekonzept eine Erhöhung der Rate an sphinktererhaltenden Operationen sowie eine Minimierung der therapieassoziierten Toxizitäten und der Rezidivraten [55-59, 70].

Einen wesentlichen Einfluss auf das Downsizing und -staging hat die Zeitspanne zwischen Abschluss der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie und der operativen Sanierung. Eine Zwischenanalyse des *Stockholm III-Trials* konnte zeigen, dass eine operative Therapie im Intervall von vier bis acht Wochen nach einer nRT hinsichtlich des Downstagings, der Rate an pathologischen Komplettremissionen und der Regressionsraten einer sich unmittelbar anschließenden operativen Therapie überlegen war [68].

Die Auswertung der eigenen Daten spiegelte die vorangegangene Überlegung wider. So ergab sich bei 28,6% (n=20) der neoadjuvant hypofraktioniert behandelten Patienten mit sofortiger operativer Therapie ein postoperativ prognostisch günstigeres UICC-Stadium. In der Arbeit von Ngan et al. lag die Rate an Patienten mit einem Downstaging ebenfalls bei 28% nach einer nRT [4]. Patienten mit einer nRCT und einer operativen Sanierung nach einem Intervall von sechs bis acht Wochen erreichten mit 54,18% (n=149) in der eigenen Arbeit signifikant häufiger ein postoperativ prognostisch günstigeres UICC-Stadium. Zu unterstreichen ist auch, dass eine pathologische Komplettremission in 13,3% der Fälle ausschließlich nach einer nRCT erzielt werden konnte. Berücksichtigt man die Zwischenanalyse des *Stockholm III-Trials*, in der nach einer nRT mit einem Intervall von vier bis acht Wochen zur Operation eine pCR-Rate von 11,8% erreicht werden konnte, so ist die Zeitspanne zwischen neoadjuvanter Therapie und Operation ein bedeutsamer Faktor hinsichtlich der pCR-Raten und des Downstagings [68].

Hintergrund dieser Beobachtung ist die verzögert einsetzende Tumorzellnekrose nach einer Bestrahlung [74]. Insgesamt entsprachen die Ansprechraten der eigenen Auswertung den Daten publizierter Arbeiten, in denen ein Downstaging für 45-66% der Patienten mit einer nRCT beschrieben wurden [4, 75-77].

6.4 Pathologische Komplettremissionen

Eine pathologische Komplettremission wurde in der vorliegenden Auswertung bei 33 (13,3%) Patienten erzielt. Alle Patienten erhielten eine nRCT.

Eine intensivierete simultane Systemtherapie führte in der eigenen Analyse nicht zu einer signifikant höheren pCR-Rate. Die pCR-Raten nach einer nRCT lagen in verschiedenen publizierten Studien zwischen 8-18% [71, 75-85] und entsprechen somit den Ergebnissen des eigenen Kollektivs.

Die Bedeutung der intensivierten simultanen Systemtherapie wurde in verschiedenen prospektiven Arbeiten mehrfach untersucht. In Tabelle 47 sind die führenden Studien vergleichend dargestellt. Ein signifikanter Unterschied der Rate an pathologischen Komplettremissionen wurde in den Arbeitsgruppen um Rödel et al. und Deng et al. gezeigt. In den Arbeiten von Gerard et al., Aschele et al., O'Connell et al., Schmoll et al. und Jiao et al. bestätigte sich diese Hypothese nicht. Eine zusammenfassende Meta-Analyse dieser sieben prospektiv randomisierten Arbeiten von Yang et al. aus dem Jahr 2016 konkludierte dennoch einen marginal signifikanten Vorteil für eine intensivierete simultane Systemtherapie hinsichtlich der Rate an pathologischen Komplettremissionen [73].

Studie	pCR in %		p
	intensiviert	nicht intensiviert	
Gerard et al. [51, 86] 2010	19,2	13,9	0,09
Aschele et al. [50] 2011	16	16	0,904
O'Connell et al. [52] 2014	19,5	17,8	0,42
Schmoll et al. [87] 2014	14	12	n. s.
Rödel et al. [49] 2015	17	13	0,031
Jiao et al. [53] 2015	23,3	19,4	0,497
Deng et al. [88] 2016	27,5	14	0,005
eigene Daten	15,1	11,5	0,4043

Tabelle 47 Studien zur Analyse von pCR-Raten nach einer nRCT

Anknüpfend an diese Studien stellen die ersten Ergebnisse der deutschen Rektumkarzinomstudie CAO/ARO/AIO-12 eine interessante Wendung in der Bedeutung der intensivierten Therapie und ihrer zeitlichen Sequenz für die pCR-Raten dar [89]. So konnte bei

25% der Patienten mit einer Radiochemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Systemtherapie und der Operation eine pCR erreicht werden, was die Ergebnisse der Vorgängerstudie von Rödel et al. aus 2015 signifikant übertraf. Diese Entwicklungen zeigen deutlich, dass das schlussendliche Potential einer neoadjuvanten Radiochemotherapie noch nicht endgültig geklärt scheint und die intensivierete Systemtherapie ihre Bedeutung behalten wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte für Patienten mit einer pCR kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des rezidivfreien Überlebens herausgearbeitet werden. Eine positive prognostische Bedeutung kann der pCR-Rate auf Grundlage der eigenen Daten somit nicht zugeschrieben werden. In der Literatur wurde dieser Umstand zahlreich untersucht. Die Ergebnisse und abschließenden Diskussionen dieser Arbeiten sind verschieden. So wurde in einigen retrospektiven Analysen ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten angegeben [85, 90, 91]. Die Arbeitsgruppe um Kuo et al. konnte zwar einen positiven Einfluss auf das rezidivfreie Überleben herausarbeiten, einen Unterschied im Gesamtüberleben ergab sich jedoch nicht [71]. Andere Analysen hingegen sahen einen Vorteil der Überlebensraten für Patienten mit einer pathologischen Komplettremission [75, 76, 81]. Eine Meta-Analyse von Maas et al. kam nach Auswertung von insgesamt 14 pro- und retrospektiven Arbeiten zu dem Schluss, dass Patienten mit einer pCR einen Vorteil hinsichtlich der 5-Jahres-Gesamtüberlebens- und -Rezidivraten aufweisen [92].

6.5 Rezidivfreies Überleben

Im Folgenden werden ausschließlich Patienten der prätherapeutischen UICC-Stadien II und III hinsichtlich der Lokal- und Fernrezidivrate diskutiert.

Das Rezidivfreie Überleben nach 3, 5 und 10 Jahren war für beide Patientengruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Lokalrezidivrate für Patienten mit einer nRT lag in der vorliegenden Arbeit nach 3, 5 und 10 Jahren konstant bei 8,63% und für Patienten mit einer nRCT bei 5,35%, 7,43% und 9,57%. In randomisierten prospektiven Studien wurden mit 5-12% für die hypofraktioniert bestrahlte Gruppe [4, 5, 62, 64, 65, 93, 94] und mit 4-14% für die Patienten mit einer simultanen Radiochemotherapie identische Lokalrezidivraten angegeben [4, 5, 49, 55].

Die Auswertung des Fernmetastasierungsrisikos zeigte, dass es in beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede gab. In prospektiv randomisierten Studien wurden für die hypofrakionierte Gruppe mit 19-34% [4, 5, 62, 64, 65] und für die Patienten mit einer simultanen Radiochemotherapie mit 30-34% [4, 5] vergleichbare Fernmetastasierungsraten beschrieben. Zusammenfassend ist anhand der eigenen Daten und der in der Literatur publizierten Ergebnisse zu formulieren, dass eine nRT einer nRCT hinsichtlich der Rezidivraten nicht unterlegen ist.

6.6 Prognosefaktoren für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben

Der **pathologische Lymphknotenstatus** war in der vorliegenden Arbeit ein bedeutsamer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und die Rate an Rezidiven in beiden Therapiegruppen. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikant prognostisch ungünstiger Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Rezidivrate bei mehr als drei befallenen Lymphknoten. Bereits eine Subgruppenanalyse der deutschen Rektumkarzinomstudie *CAO/ARO/AIO-94* konnte einen negativen Einfluss residualer Lymphknoten auf die Überlebensraten darstellen [95]. Der Einfluss des pathologischen Lymphknotenstatus wurde anschließend in mehreren Arbeitsgruppen untersucht und entsprachen den Feststellungen des eigenen Kollektivs [96-100].

Neben dem pathologischen Lymphknotenstatus hatte auch die **ypT-Kategorie** einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten in beiden Therapiegruppen. Es zeigten sich schlechtere Gesamtüberlebensraten und höhere Rezidivraten für ausgedehntere Tumoren und somit solche, welche kein oder ein geringes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zeigten. Prospektive und retrospektive Analysen bestätigten diese Beobachtung [95, 100]. Somit geht, entsprechend den eigenen Ergebnissen, ein hohes postoperatives UICC-Stadium mit schlechteren Überlebensraten einher.

Der **prätherapeutische CEA-Wert** war in der vorliegenden Arbeit ein wichtiger prognostischer Faktor hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit einer nRCT. Ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml führte in der uni- und multivariaten Analyse zu einem signifikant geringeren Gesamtüberleben (multivariat $p=0,001$) und zu höheren Rezidivraten (multivariat $p=0,002$). In verschiedenen Arbeiten wurden ähnliche Beobachtungen festgestellt. So konkludiert eine Meta-Analyse von Colloca et al. ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen dem prätherapeutischen CEA-Wert und den Überlebensraten [101]. Eine koreanische Arbeit mit 1804 Patienten von Lee et al. zeigte, dass ein prätherapeutischer CEA-Wert >5 ng/ml mit einem signifikant schlechteren rezidivfreien Überleben nach fünf Jahren einherging (74,2% versus 63,5%) [102]. Eine retrospektive Analyse von Saito et al. konnte zudem belegen, dass ein CEA-Wert >5 ng/ml mit einem geringeren Downstaging und weniger pathologischen Komplettremissionen einherging [103].

Der Einfluss des **prätherapeutischen Hb-Wertes** auf das Gesamtüberleben und die Rezidivraten war für Patienten mit einer nRCT ebenfalls signifikant. So hatte ein Hb-Wert $<8,2$ mmol/l sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensraten. Die Bedeutung des prätherapeutischen Hb-Wertes wurde bereits für andere Tumorentitäten untersucht. Retrospektive Analysen konnten zeigen, dass die Anämie einen negativen Prognosefaktor hinsichtlich der Überlebensraten von Tumoren des Kopf-Hals Bereiches [104-106], der Zervix [107, 108] und der Blasen Tumoren [109] darstellt. Eine Auswertung von 436 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom von Khan et al. wies auf, dass Patienten mit einem prätherapeutischen Hb-

Wert <12 mmol/l ein geringeres Ansprechen auf die nRCT zeigten und häufiger Lokalrezidive entwickelten [110]. Eine weitere retrospektive Analyse von Hodek et al. bestätigte den prätherapeutischen Hb-Wert als unabhängigen Prognosefaktor bezüglich des Downstaging und der Überlebensraten [111]. Zu berücksichtigen ist abschließend, dass eine fortgeschrittene Tumorerkrankung häufiger mit niedrigen Hb-Werten einhergehen kann und demzufolge die Überlebensraten negativ beeinflusst werden können. In der eigenen Arbeit wurden im Gegensatz zu den genannten Analysen der mediane Hb-Wert als Unterteilungskriterium und nicht der anämische Hb-Wert gewählt.

Der Stellenwert der applizierten **simultanen Systemtherapie** wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht und zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten. So hatten Patienten mit einer intensivierten simultanen Systemtherapie einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate. Damit untermauern die eigenen Daten die Ergebnisse der deutschen Rektumkarzinomstudie AIO/CAO/ARO-04 [49]. Andere Studien haben diesen Vorteil nicht belegt [50-54].

Das **Alter** spielte eine Rolle hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten nach nRCT. Patienten ≥ 64 Jahre wiesen in der univariaten Analyse ein signifikant geringeres Gesamtüberleben auf. Diese Beobachtung konnte in der eigenen multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden. Das Alter war für Patienten mit einer alleinigen nRT kein signifikanter Prognosefaktor, wenngleich diese Patienten im Median elf Jahre älter waren. Dass das Alter dennoch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, konnten Skora et al. zeigen. So hatten in dieser Arbeit Patienten >64 Jahren ein geringeres Gesamtüberleben nach nRT, was bestätigt, dass der signifikante Unterschied des Gesamtüberlebens in beiden Therapiegruppen des eigenen Kollektivs maßgeblich auf die Unterschiede des Patientenalters zurückzuführen sind [99].

Die univariaten Analysen der **Gefäß- und Perineuralscheideninfiltration** und der **Lymphbahninvasion** zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nach einer nRCT. Eine retrospektive Analyse von Cho et al. aus 2019 konnte gleichfalls einen negativen Einfluss einer positiven Perineuralscheideninfiltration und einer Lymphbahninvasion auf die genannten Überlebensraten feststellen. Im Gegensatz zur eigenen Analyse konnte in dieser Arbeit die Lymphbahninvasion sogar als ein unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. Eine Meta-Analyse von Kong et al. erbrachte identische Ergebnisse hinsichtlich der Überlebensraten [112].

Der positive **Resektionsrand** nach operativer Therapie wies in der univariaten Analyse in beiden Therapiegruppen einen signifikanten Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf. Bei Patienten mit einer nRT stellte der Resektionsrand zusätzlich einen unabhängigen Prognosefaktor dar. In beiden Kollektiven hatten jedoch lediglich sieben Patienten einen positiven Resektionsrand, sodass die statistische Auswertung der eigenen Daten diesbezüglich keine allgemeingültige Aussage treffen konnte. Dennoch kamen verschiedene Arbeitsgruppen

zu ähnlichen Ergebnissen. So stellten Phang et al. einen positiven Resektionsrand als negativen Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens heraus [113]. In einer retrospektiven Analyse von Liu et al. war ein zirkumferentieller Resektionsrand von <1 mm ein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich des krebspezifischen Überlebens [114].

In der univariaten Analyse war das Auftreten einer **akuten Hämatoxizität** ein signifikanter Prognosefaktor hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nach nRCT. Retrospektive Arbeiten ergaben ähnliche Beobachtungen für andere Tumorentitäten [115]. So kann eine therapieassoziierte Leukozytopenie beim Mammakarzinom [116] oder beim Hodgkin-Lymphom [117] mit signifikant besseren Überlebensraten assoziiert sein. Auch für das lokal fortgeschrittene Rektumkarzinom wird in retrospektiven Studien einer therapieassoziierten Leukozytopenie ein positiver Einfluss hinsichtlich der Überlebens- und Ansprechraten zugeschrieben [118, 119]. Eine retrospektive Analyse von Schuell et al. konnte belegen, dass neben der akuten Hämatoxizität auch nicht hämatologische Nebenwirkungen einen unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens und der Ansprechraten darstellten [120]. So waren in der Arbeit mit zunehmender Zahl beschriebenen Akuttoxizitäten bessere Überlebensraten erreicht worden.

6.7 Therapieassoziierte Nebenwirkungen

6.7.1 Akut- und Spättoxizitäten

Hinsichtlich der Betrachtung von Akut- und Spättoxizitäten wurde bereits in vielen publizierten Studien und Meta-Analysen ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie gegenüber einer postoperativen Radiochemotherapie gezeigt [55-60]. Infolgedessen ist nun eine differenziertere Analyse der Unterschiede der beiden neoadjuvanten Therapiekonzepte von zentraler Bedeutung.

Die eigenen Daten zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der nicht hämatologischen Akuttoxizitäten. Akute therapieassoziierte Beschwerden wie Diarrhoe, Dysurie und Radiodermatitis traten bei Patienten mit einer nRCT signifikant häufiger auf. Lediglich drei der 71 hypofraktioniert bestrahlten Patienten beschrieben eine therapiebegleitende Diarrhoe oder eine Dysurie. Eine Radiodermatitis wurde in keiner der Fälle dokumentiert. Die geringe Rate an Akuttoxizitäten und gute Verträglichkeit der nRT gegenüber der nRCT spiegeln sich in der Literatur wider [5, 64, 121-123]. Die kurze Therapiedauer der Hypofraktionierung reicht für die Entwicklung akuter Toxizitäten nicht aus. Es ist zudem anzumerken, dass die rasche Überweisung der Patienten zur operativen Therapie zu einer schlechteren Dokumentation verzögerter einsetzender Akuttoxizitäten geführt haben wird.

Bezüglich der Dokumentation der Spättoxizitäten zeigte sich ein Nachteil für Patienten mit einer nRCT. Mit 49,3% versus 20,9% wurden signifikant häufiger Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und mit 19,8% versus 4,8% signifikant häufiger Stuhlinkontinenzbeschwerden geschildert. Hinsichtlich urogenitaler Spätfolgen bestanden

keine signifikanten Unterschiede. In der polnischen Analyse von Bujko et al. konnten die eigenen Erkenntnisse nicht bestätigt werden. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Spättoxizitäten konnte dort nicht gezeigt werden ($p=0,810$) [5]. Auch die australische Arbeitsgruppe konnte keine signifikanten Unterschiede aufzeigen [4]. Das höhere Patientenalter der hypofraktioniert bestrahlten Patienten könnte die subjektive Wahrnehmung möglicher Spättoxizitäten beeinflusst und die geringe Zahl an Patienten eine statistische Verzerrung bewirkt haben.

	nRCT		nRT		p
	n	%	n	%	
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	112	<i>49,3</i>	13	<i>20,9</i>	<0,0001
Stuhlinkontinenz	45	<i>19,8</i>	3	<i>4,8</i>	<0,0001
Veränderung des Miktionsverhaltens	48	<i>12,1</i>	8	<i>12,9</i>	0,8307
Harninkontinenz	13	<i>5,7</i>	5	<i>8,1</i>	0,5794

Tabelle 48 Spättoxizitäten im Vergleich von nRCT und nRT

Die Betrachtung der therapieassoziierten Hämatotoxizität unter simultaner Systemtherapie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer intensivierten Systemtherapie und einer nicht intensivierten Systemtherapie. Somit bestätigte die eigene retrospektive Analyse die Ergebnisse der deutschen Rektumkarzinomstudie von Rödel et al. [124], wenngleich verschiedene andere prospektive Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis gekommen sind [88]. Auch eine Meta-Analyse von Thavaneswaran et al. aus fünf Studien beschrieb eine erhöhte Rate an Toxizitäten unter einer intensivierten simultanen Systemtherapie [125], sodass zu konkludieren bleibt, dass eine intensivierte Systemtherapie einer engmaschigen und kompetenten Betreuung bedarf.

Die eigene Analyse ergab zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer therapieassoziierten Hämatotoxizität und einer radiogen bedingten Diarrhoe für das weibliche Geschlecht unter einer nRCT. Eine Subgruppenanalyse der deutschen Rektumkarzinomstudie *CAO/ARO/AIO-94* zeigte ebenfalls eine erhöhte Rate an Akuttoxizitäten für das weibliche Geschlecht [126]. Die gleiche Arbeit konnte jedoch nicht zeigen, dass ein erhöhtes Alter mit einer gleichfalls erhöhten Rate an Diarrhoen einhergeht, wie es in den vorliegenden Daten zu sehen war. Unklar bleibt, weshalb Patienten unter 64 Jahren signifikant häufiger Radiodermatitiden aufwiesen.

6.7.2 Perioperative Komplikationen

Die Rate und die Ausprägung perioperativer Komplikationen unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit zwischen beiden Therapiegruppen nicht. Auch in der prospektiv randomisierten australischen Studie von Ngan et al. und der polnischen Studiengruppe von Bujko et al. ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der perioperativen Nebenwirkungen zwischen einer nRT und einer nRCT [4, 5].

In beiden Therapiegruppen zählten die postoperativen Wundheilungsstörungen zu den häufigsten dokumentierten perioperativen Komplikationen. Mit 17,5% der Fälle traten diese

nach einer nRT und in 18,9% nach einer nRCT auf. In der Arbeit von Sebag-Montefiore et al. wurden mit 35% ebenfalls postoperative Wundheilungsstörungen als häufigste perioperative Komplikation nach einer nRCT festgehalten [65].

Die Art der neoadjuvanten Therapie hatte folglich keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil der operativen Sanierung. Zu erwähnen ist an diesem Punkt jedoch die Beobachtung von Erlandsson et al., die zeigte, dass Patienten nach einer nRT und einem Intervall von 4-8 Wochen zur Operation signifikant weniger postoperative Komplikationen aufwiesen als Patienten mit einer sich unmittelbar anschließenden operativen Sanierung [123].

6.8 Vergleichende Betrachtung von nRT und nRCT

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass es hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede in beiden Therapiegruppen gab, wenngleich das Gesamtüberleben in der eigenen Analyse nach einer nRT signifikant schlechter ausfiel. Diesbezüglich ist anzumerken, dass Patienten mit einer nRT im eigenen Kollektiv im Median elf Jahre älter und der Karnofsky-Index um im Median zehn Prozentpunkte schlechter war und signifikant mehr Patienten eine primäre Metastasierung aufwiesen. Alle drei Faktoren haben das Gesamtüberleben nach nRT negativ beeinflusst. Sowohl die australische als auch die polnische Studie bestätigten die eigenen Ergebnisse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und weisen bei identischem medianem Alter sogleich auch keine Unterschiede im Gesamtüberleben mehr auf [4, 5]. Untermuert wurden die Ergebnisse durch eine Meta-Analyse von Chen et al. aus 2018, in der acht prospektive Studien mit insgesamt 1475 Patienten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Überlebensraten zwischen nRT und nRCT zeigen konnten [127]. In Tabelle 49 sind die Überlebensraten der eigenen Arbeit vergleichend aufgeführt.

	3-Jahre		5-Jahre		10-Jahre		p
	%	95% KI	%	95% KI	%	95% KI	
Rezidivfreies Überleben (DFS)							
nRT	72,53	(56,68-83,39)	72,53	(56,68-83,39)	68,26	(50,87-80,6)	0,8803
nRCT	76,26	(70,28-81,2)	70,4	(63,98-75,9)	59,68	(51,48-66,95)	
Gesamtüberleben (OS)							
nRT	60,47	(47,87-70,93)	32,67	(21,73-44,05)	16,17	(6,06-30,6)	<0,0001
nRCT	84,39	(79,48-88,21)	72,51	(66,65-77,51)	40,63	(32,71-48,39)	

Tabelle 49 Überlebensraten im Vergleich von nRT und nRCT nach 3,5 und 10 Jahren

Hervorzuheben ist, dass die Rate an pathologischen Komplettremissionen und ein Downstaging nach einer nRCT im eigenen Kollektiv signifikant größer ausfiel. Dieselbigen Beobachtungen wurden in der australischen und in der polnischen Studie wiedergegeben [4, 5].

Therapieassoziierte Akuttoxizitäten wurden bei Patienten mit einer nRCT signifikant häufiger beschrieben. Der Einsatz einer intensivierten Systemtherapie führte im untersuchten Kollektiv dabei nicht zu erhöhten Raten akuter Toxizität und wiesen dennoch signifikant bessere Raten

des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens auf, sodass die Ergebnisse von Rödel et al. hinsichtlich der intensivierten Systemtherapie bestätigt wurden [49]. Einen signifikanten Einfluss auf die pCR-Rate hatte die Art der simultanen Systemtherapie in dieser Arbeit jedoch nicht.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass Patienten, deren Zustand und Komorbiditäten eine neoadjuvante simultane Systemtherapie nicht erlauben oder bei denen ein Downstaging kein primäres Ziel darstellt, mit einer nRT eine aus onkologischen Gesichtspunkten sichere und effektive Therapie angeboten werden kann. Bei sehr ausgedehnten Tumoren und solchen, bei denen nach einem Downsizing ein sphinktererhaltendes Vorgehen möglich erscheint, sollte eine nRCT appliziert werden. Zudem bleibt anzumerken, dass für das Erzielen einer pCR eine nRCT angewendet werden sollte.

6.9 Fehlerbetrachtung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von therapie- und tumorspezifischen Daten von Patienten mit einem Rektumkarzinom der Jahre 2004 bis 2011. Das Zentrale klinische Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (Registerstelle Rostock), die Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock und die lokalen Patientenverwaltungsprogramme lieferten die Daten für die Auswertung. Die gewählte Methode wies eine lückenhafte Dokumentation der gesuchten Parameter auf, die die Ergebnisse beeinflusste.

Die Überlebensraten wurden auf verschiedene Prognosefaktoren untersucht. Für eine optimale Vergleichbarkeit ist eine gleichmäßige Verteilung der Patienten- und Tumorcharakteristika auf beide Therapiegruppen notwendig. In der vorliegenden Arbeit waren die Gruppen ungleich verteilt und Patienten mit einer nRT waren signifikant älter, hatten einen schlechteren Karnofsky-Index und waren häufiger primär metastasiert. Die Ergebnisse dieser Studie sind vor diesem Hintergrund zu beurteilen.

Die multivariate Analyse mittels Cox regression diente der Analyse prognostischer Faktoren. Für dieses Regressionsmodell werden große Datenmengen benötigt. In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich 71 Patienten mit einer nRT analysiert, sodass eine multivariate Analyse der Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivgeschehens hier nicht zum Tragen gekommen ist.

Allgemeingültige Aussagen konnten aufgrund des retrospektiven Charakters und der geringen Größe des Patientenkollektivs durch diese Arbeit nicht getroffen werden.

6.10 Ausblick

Nachdem sich in den letzten drei Jahrzehnten der neoadjuvante Therapieansatz bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen etabliert hat und sowohl die neoadjuvante simultane Radiochemotherapie als auch die neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich onkologischer Endpunkte wie Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben zeigten [4, 5], stellt sich nun zunehmend die Frage des

organerhaltenden Vorgehens nach Erreichen einer klinischen Komplettremission (cCR). Um diese zu erzielen, stehen die Intensivierung der Systemtherapie, deren zeitliche Sequenz und die Spanne zwischen Abschluss der neoadjuvanten Therapie und der Re-Evaluierung des Ansprechens im Fokus aktueller Arbeiten.

Das organerhaltende Vorgehen wurde bereits 2004 in einer retrospektiven Analyse von Habr-Gama et al. in Brasilien untersucht, in der Patienten ohne eine Operation nach Erreichen einer klinischen Komplettremission 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 100% und ein rezidivfreies Überleben von 92% nach fünf Jahren aufwiesen [128]. Validiert wurden diese Ergebnisse in einer prospektiven holländischen Analyse, die die Definition einer klinischen Komplettremission exakt formulierte und 100 Patienten mit einer klinischen Komplettremission ausschließlich engmaschig kontrollierte. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41,1 Monaten lag das Gesamtüberleben bei 96,6% und das fernmetastasenfreie Überleben bei 96,8% [129]. Weitere bemerkenswerte Ergebnisse veröffentlichte die *International Watch and Wait Database* Studiengruppe 2018. Ausgewertet wurden Registerdaten von 880 Patienten mit einer klinischen Komplettremission ohne eine sequentielle operative Therapie [130]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag für diese Patienten bei 84,7%. Bei 25,2% der Fälle kam es zu einem erneuten lokalen Tumorwachstum, was nach einer klinischen Komplettremission nicht als Lokalrezidiv, sondern als *local regrowth* bezeichnet wurde. Mehr als zwei Drittel konnten bereits innerhalb der ersten zwei Jahre detektiert werden und betrafen in 97% der Fälle die Darmwand.

Vor dem Aspekt dieser Entwicklung wird die Applikation der adjuvanten Systemtherapie neu evaluiert. Der bisher geltende Standard bestehend aus der Therapiesequenz Radiochemotherapie, Operation und adjuvante Systemtherapie wird schrittweise verlassen und eine totale neoadjuvante Therapie geprüft. Die Vorteile dieses Vorgehens liegen in einer intensivierteren neoadjuvanten Therapie mit zu erwartenden höheren Raten klinischer beziehungsweise pathologischer Komplettremissionen und einer besseren Therapieadhärenz der Patienten. Befördert wurde diese Überlegung durch eine 2015 veröffentlichte Meta-Analyse von Breugnot et al., in der der Stellenwert der adjuvanten Systemtherapie bei 1196 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom untersucht wurde [131]. Die Analyse zeigte, dass weder das Gesamtüberleben noch die Fernrezidivrate durch eine adjuvante Systemtherapie gebessert werden konnten. Die aktuelle S3-Leitlinie spricht demzufolge weder eine Empfehlung für noch gegen eine adjuvante Systemtherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie aus [2]. In einer spanischen Arbeitsgruppe konnte mit einer totalen neoadjuvanten Therapie (Induktionschemotherapie, Radiochemotherapie und Operation) eine signifikant bessere Therapieadhärenz als im Standardarm gezeigt werden, wenngleich sich dieses Vorgehen nicht auf die Rate pathologischer Komplettremissionen auswirkte [132]. Wird die totale neoadjuvante Therapie jedoch mit der Radiochemotherapie gefolgt von einer konsolidierenden Systemtherapie begonnen, um ein längeres Zeitintervall zur Operation aufzuweisen, so steigt auch die Rate an pathologischen Komplettremissionen deutlich an. Im *TIMING-Trial* von Garcia-Aguilar et al. konnten in 38% der Fälle pathologische Komplettremissionen erzielt werden, wenn auf die Radiochemotherapie 6 Zyklen FOLFOX folgten [133]. Die gleiche Arbeit zeigte, dass mit einem

zunehmenden Abstand zwischen Abschluss der Radiochemotherapie zur Operation höhere pCR-Raten zu erwarten sind. Gleiches konnte auch für die neoadjuvante hypofraktionierte perkutane Kurzzeit-Radiotherapie gezeigt werden. In einer Zwischenanalyse des *Stockholm III Trials* wurden signifikant mehr pathologische Komplettremissionen erzielt, wenn die operative Sanierung nach einem Intervall von vier bis acht Wochen erfolgte (11,8% versus 1,7%, $p=0,001$) [68]. Eine Intensivierung der neoadjuvanten Therapie im Sinne des totalen neoadjuvanten Therapiekonzeptes wird derzeit im *RAPIDO-Trial* von Nillson et al. untersucht [134]. Im experimentellen Arm dieser randomisierten Studie folgen auf die neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie sechs Zyklen CAPOX. Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus.

In dem Kontext der neuen Entwicklungen zeigten die ersten Analysen der deutschen Rektumkarzinomstudie *CAO/ARO/AIO-12* interessante Ergebnisse [89]. Geprüft wurden erstmalig zwei Ansätze der totalen Neoadjuvanz im Rahmen einer prospektiven Untersuchung. Die Rate pathologischer Komplettremissionen war der primäre Endpunkt und konnte bei 25% der Patienten mit einer Radiochemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Systemtherapie und der Operation, erzielt werden. Bei Patienten mit einer Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie und Operation konnte nur in 17% der Fälle eine pathologische Komplettremission erreicht werden. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Therapiesequenz innerhalb der totalen neoadjuvanten Therapie eine Rolle spielen wird. In der Konsequenz dieser Ergebnisse und vor dem Hintergrund der zunehmenden Frage nach einem organerhaltenden Vorgehen prüft die *ACO/ARO/AIO-18.1-Studie* nun die leitliniengerechte Standardtherapie gegen den besten Arm der *CAO/ARO/AIO-12* (nRCT, Systemtherapie, Operation). In beiden Therapiearmen wird nun eine *Wait and See-Strategie* bei klinischer Komplettremission unter engmaschiger Kontrolle erlaubt.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive monoinstitutionelle Analyse untersuchte zwischen 2004 und 2011 insgesamt 347 Patienten mit einem Rektumkarzinom der UICC-Stadien II bis IV, die eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie erhalten haben. Zielstellung war es, tumor- und therapiespezifische Daten zu erheben und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben zu untersuchen. Es war das Ziel des Autors, die Ergebnisse einer nRT und einer nRCT zu vergleichen.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigten einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für Patienten mit einer nRCT bei zugleich statistisch vergleichbaren Lokal- und Fernrezidivraten in beiden Therapiegruppen. Der Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der eigenen Arbeit ist im Wesentlichen auf ein signifikant höheres Erstdiagnosealter, einen signifikant geringeren Karnofsky-Index und einer erhöhten Rate an primär metastasierten Patienten zurückzuführen. In prospektiven Arbeiten mit einer identischen Verteilung für beide Therapiegruppen ergab sich kein Unterschied des Gesamtüberlebens. Die Vergleichbarkeit beider Konzepte in der klinischen Versorgungssituation hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens wurde auch in prospektiven Analysen gezeigt. Aus onkologischen Gesichtspunkten stellt die nRT demzufolge eine gleichwertige Alternative dar.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit einer nRT signifikant weniger Akut- und Spättoxizitäten aufwiesen. Bei fehlender simultaner Systemtherapie bestand zudem kein Risiko für therapieassoziierte Hämatotoxizitäten. Das hypofraktionierte Therapiekonzept stellt, die eigenen Daten beachtend, somit eine sinnvolle Therapieoption für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und einschränkenden Komorbiditäten dar.

Zu beachten ist, dass die nRT mit sofortiger Operation in deutlich weniger Fällen zu einem Downstaging führt. Wird eine Verkleinerung des Tumors angestrebt, um gegebenenfalls eine sphinktererhaltende Operation zu erzielen, sollte eine nRCT gewählt werden. Die vorliegenden Daten konnten zudem die Ergebnisse der Deutschen Rektumkarzinom Studie *CAO/ARO/AIO-04* bestätigen und belegten, dass eine intensiviertere simultane Systemtherapie mit einer signifikant geringeren Lokal- und Fernrezidivrate einherging, wenngleich das Gesamtüberleben unbeeinflusst blieb. Eine signifikante Erhöhung der pCR-Raten konnte im analysierten Kollektiv jedoch nicht gezeigt werden.

Zu den unabhängigen ungünstigen Prognosefaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens galten für Patienten mit einer nRCT ein prätherapeutischer Hb-Wert von $<8,2$ mmol/l, ein prätherapeutischer CEA-Wert mit $\geq 4,47$ ng/ml, >3 befallene Lymphknoten, die Applikation einer nicht intensivierten Systemtherapie und eine primäre Metastasierung. Bei Patienten mit einer nRT war der einzige ungünstige unabhängige Prognosefaktor der positive Resektionsrand. Diese Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der analysierten Patientenzahlen zu bewerten. Eventuell ergeben sich bei mehr betrachteten Patienten mit einer nRT ebenfalls weitere unabhängige Prognosefaktoren.

Hinsichtlich der Rezidivraten nach einer nRCT ergab sich nach der multivariaten Analyse ein prognostisch negativer Einfluss für einen prätherapeutischen CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, die

Applikation einer nicht intensivierten simultanen Systemtherapie und >3 befallenen Lymphknoten.

In beiden Therapiekonzepten konnten vergleichbare Rezidivraten nachgewiesen werden, die den in der Literatur angegebenen Daten entsprechen. Die Indikation für eine nRT ist somit sicher. Bei der Entscheidung für eines der beiden Therapiekonzepte sollten die individuellen Ziele des Patienten und prätherapeutische Prognosefaktoren zur Rate gezogen werden. So ist das Downstaging beziehungsweise eine pathologische Komplettremission und eine mögliche sphinktererhaltende Operation in erster Linie durch eine nRCT zu erzielen. Für Patienten, denen eine simultane Systemtherapie aufgrund von Komorbiditäten oder eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht zuzutrauen ist oder ein Downstaging nicht zu den Therapiezielen gehört, kann eine nRT angeboten werden. Mit der wachsenden Aufmerksamkeit an den Raten klinischer beziehungsweise pathologischer Komplettremissionen steigt gleichsam die Bedeutung der nRCT, da mit dieser signifikant häufiger pathologische Komplettremissionen erzielt werden können. In Zukunft gilt es herauszufinden, welche prognostischen Marker für das Erreichen einer pCR zur Rate gezogen werden können, um den Patienten eine passende Therapie anzubieten. Offen bleibt auch, ob nicht die nRT mit einer verzögerten operativen Sanierung ähnliche pCR Raten erzielen kann und ob diese mit einer Systemtherapie im Intervall zwischen nRT und Operation gesteigert werden können. Dieses Konzept würde die aktuellen Ideen bezüglich der totalen neoadjuvanten Therapie verfolgen, in welcher sowohl eine Radiochemotherapie als auch eine neoadjuvante Systemtherapie vor operativer Therapie erfolgen. Entsprechende Studien wurden bereits initiiert.

- I. In Deutschland erkrankten 2014 etwa 61.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. Auf das Rektum entfielen 30-60%. Die Radioonkologie ist fester Bestandteil der multimodalen Therapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome. Die neoadjuvante simultane Radiochemotherapie (nRCT) und die neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie (nRT) sind zwei etablierte Therapiekonzepte.
- II. Ziel der retrospektiven monoinstitutionellen Analyse war die Erfassung und vergleichende Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens (OS), des rezidivfreien Überlebens (DFS) und die Identifikation von tumor- und therapiespezifischen Prognosefaktoren beider Therapiekonzepte. Es erfolgte die Auswertung therapieassoziiertes Akut- und Spättoxizitäten und eine Subgruppenanalyse für Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (pCR).
- III. Von 2004-2011 wurden 347 Patienten (männlich: n=238, weiblich: n=109) mit einem Rektumkarzinom der UICC Stadien II bis IV behandelt. Eine nRCT erhielten 276 und eine nRT 71 Patienten. Patienten mit einer nRT waren im Median elf Jahre älter (75 vs. 64 Jahre), wiesen einen signifikant niedrigeren medianen Karnofsky-Index (80% vs. 90%) auf und hatten signifikant häufiger eine primäre Fernmetastasierung (22,5% vs. 9,4%).
- IV. Hinsichtlich des **Gesamtüberlebens (OS)** nach 3, 5 und 10 Jahren war die nRCT der nRT signifikant überlegen (84,39% vs. 60,47%; 72,51% vs. 32,67% und 40,63% vs. 16,17%). Für das **rezidivfreie Überleben (DFS)** nach 3, 5 und 10 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen nRCT und nRT (76,26% vs. 72,53%; 70,4% vs. 72,53% und 59,68% vs. 68,26%). Die Raten an Lokal- und Fernrezidiven nach 3, 5 und 10 Jahren waren für nRCT und nRT identisch (5,35% vs. 8,63%; 7,43% vs. 8,63% und 9,57% vs. 8,63%) und (21,59% vs. 27,48%; 27,49% vs. 27,48% und 36,55% vs. 31,74%).
- V. Hinsichtlich des **OS nach nRT** waren univariat ein hohes prä- und postoperatives UICC-Stadium, >3 befallene Lymphknoten und ein positiver Resektionsrand negative Prognosefaktoren. Der positive Resektionsrand konnte multivariat als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.
- VI. Hinsichtlich des **OS nach nRCT** waren univariat ein hohes prä- und postoperatives UICC-Stadium, >3 befallene Lymphknoten, ein Alter ≥ 64 Jahren, ein prätherapeutischer Hb-Wert $< 8,2$ mmol/l, ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, die nicht intensivierete simultane Systemtherapie, die nicht sphinktererhaltende Operation, eine Gefäßinfiltration (V1), eine Lymphbahninvasion (L1) und ein positiver Resektionsrand negative Prognosefaktoren. Der prätherapeutische Hb- und CEA-Wert, >3 befallene Lymphknoten und die nicht intensivierete Systemtherapie konnten multivariat als unabhängige Prognosefaktoren bestätigt werden.

- VII. Hinsichtlich des **DFS nach nRCT** waren univariat ein prätherapeutischer CEA-Wert $\geq 4,47$ ng/ml, das Auftreten akuter therapieassoziierter Hämatoxizitäten, ein hohes ypUICC-Stadium, >3 befallene Lymphknoten, V1, L1 und eine Perineuralscheideninfiltration (Pn1) negative Prognosefaktoren. Der prätherapeutischer CEA-Wert, >3 befallene Lymphknoten und die nicht-intensivierte simultane Systemtherapie konnten multivariat als unabhängige negative Prognosefaktoren für das DFS bestätigt werden.
- VIII. Eine **pCR** wurde ausschließlich nach einer nRCT beschrieben (n=33, 13,3%). Die Rate entspricht prospektiv randomisierten Arbeiten. Das männliche Geschlecht wies signifikant häufiger eine pathologische Komplettremission auf. Andere signifikante Prognosefaktoren ergaben sich nicht. Patienten mit einer pCR hatten kein signifikant verlängertes Gesamtüberleben.
- IX. Therapieassozierte Akuttoxizitäten wurden signifikant häufiger unter einer nRCT beschrieben. Bei den hämatologischen Akuttoxizitäten stand die Leukozytopenie im Vordergrund. Zu den nicht hämatologischen Toxizitäten zählten im Wesentlichen die Radiodermatitis und die Diarrhoe. Eine intensivierte simultane Systemtherapie führte nicht zu einer signifikant höheren Rate an Akuttoxizitäten.
- X. Frauen hatten signifikant häufiger eine therapieassozierte Diarrhoe und eine begleitende akute Hämatoxizität. Patienten ≥ 64 Jahren klagten signifikant häufiger über eine therapieassozierte Diarrhoe, wohingegen bei Patienten <64 Jahren signifikant häufiger Radiodermatitiden beschrieben wurden.
- XI. Perioperative Nebenwirkungen wurden in beiden Therapiegruppen gleich häufig beschrieben. Hinsichtlich der Spättoxizitäten zählten Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und eine Stuhlinkontinenz zu den häufigsten Beschwerden. Beide wurden für Patienten mit einer nRCT signifikant häufiger beschrieben.
- XII. Die Rezidivraten des analysierten Kollektivs werden durch prospektive Studien und weitere in der Literatur angegebenen Ergebnisse bestätigt. Das Gesamtüberleben für Patienten mit einer nRT fällt in randomisierten Analysen günstiger aus.
- XIII. Für Patienten, deren Zustand und Komorbiditäten eine nRCT nicht erlauben oder bei denen kein Downstaging angestrebt wird, stellt die nRT eine aus onkologischen Gesichtspunkten sichere und effektive Therapie dar. Bei ausgedehnten Tumoren und solchen, bei denen nach einem Downsizing ein sphinktererhaltendes Vorgehen möglich erscheint, sollte eine nRCT appliziert werden. In Zukunft wird das organerhaltende Vorgehen nach klinischer Komplettremission in den Fokus rücken.

9 Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
a. a.	ab ano
ACL	Anocutanlinie
ACO	Assoziation Chirurgische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
cCR	klinische Komplettremission
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRM	zirkumferentieller Resektionsrand
CS	Clinical Staging
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Rezidivfreies Überleben
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluoruracil + Oxaliplatin
FRR	Fernmetastasierungsrate
G	Grading, Differenzierungsgrad
GD	Gesamtdosis
Hb	Hämoglobin
HNPPC	Hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L0/1	Lymphbahninvasion
LRR	Lokalrezidivrate
MRT	Magnetresonanztomografie
nRT	neoadjuvante hypofraktionierte Kurzzeit-Radiotherapie
nRCT	neoadjuvante simultane Radiochemotherapie
OS	Gesamtüberleben, Overall Survival
p	Signifikanzniveau
pCR	pathologische Komplettremission
Pn0/1	Perineuralscheideninfiltration
p.o.	per os
R	Resektionsrand
RR	Rezidivrate
RT	Radiotherapie

S3-Leitlinie	Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	T: Primärtumor, N: regionäre Lymphknoten, M: Fernmetastasen
UICC	Union for International Cancer Control
V	Vena
vs.	versus
V0/1	Gefäßinfiltration
5-FU	5-Fluoruracil

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gefäßversorgung und lokoregionäres Lymphabflussgebiet des Rektums (eigene Darstellung)	4
Abbildung 2 Beide Therapiekonzepte im Verlauf der Jahre 2004-2015 (Analysezeitraum 2004-2011).....	18
Abbildung 3 Geschlechterverteilung in beiden Therapiegruppen	19
Abbildung 4 Relativer Anteil beider Therapiestrategien für die verschiedenen Altersgruppen, *n=1; **n=3; ***n=5.....	19
Abbildung 5 Rate des Sphinktererhaltes in Abhängigkeit der Lokalisation ab ano bei nRT (n=70)	24
Abbildung 6 Rate des Sphinktererhaltes in Abhängigkeit der Lokalisation ab ano bei nRCT (n=275)	25
Abbildung 7 Kaplan Meyer-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach nRT (n=71)	26
Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) nach nRCT (n=276).....	27
Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurven für das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich von nRT und nRCT.....	27
Abbildung 10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts nach nRT (n=71).....	28
Abbildung 11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Geschlechts nach nRCT (n=276).....	29
Abbildung 12 Gesamtüberleben für Patienten ≥64 und <64 Jahre nach nRCT (n=276).....	30
Abbildung 13 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie nach nRT (n=71)	31
Abbildung 14 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie nach nRT (n=71)	31
Abbildung 15 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Fernmetastasierungsstatus (cM) nach nRT (n=71).....	32
Abbildung 16 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades nach nRT (n=71)	32
Abbildung 17 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums nach nRT (n=71).....	33
Abbildung 18 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cT-Kategorie nach nRCT (n=276).....	34
Abbildung 19 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der cN-Kategorie nach nRCT (n=276)	34
Abbildung 20 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Fernmetastasierungsstatus nach nRCT (n=276)	35
Abbildung 21 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades nach nRCT (n=276)	35
Abbildung 22 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums nach nRCT (n=276) ...	36
Abbildung 23 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypT-Kategorie nach nRT und Operation (n=70)	37
Abbildung 24 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypN-Kategorie nach nRT und Operation (n=70)	37

Abbildung 25 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums nach nRT und Operation (n=70).....	38
Abbildung 26 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsrandes nach nRT und Operation (n=70).....	39
Abbildung 27 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lymphbahninvasion (L) nach nRT und Operation (n=70).....	39
Abbildung 28 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gefäßinfiltration (V) nach nRT und Operation (n=70).....	40
Abbildung 29 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration (Pn) nach nRT und Operation (n=70).....	40
Abbildung 30 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypT-Kategorie nach nRCT und Operation (n=273 exklusive ypTis, n=2)	41
Abbildung 31 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der ypN-Kategorie nach nRCT und Operation (n=274)	42
Abbildung 32 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ypUICC-Stadiums nach nRCT und Operation (n=275).....	42
Abbildung 33 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus nach nRCT und Operation (n=275).....	43
Abbildung 34 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Lymphbahninvasion (L) nach nRCT und Operation (n=275).....	43
Abbildung 35 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gefäßinfiltration (V) nach nRCT und Operation (n=275).....	44
Abbildung 36 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Perineuralscheideninfiltration (Pn) nach nRCT und Operation (n=275)	44
Abbildung 37 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Höhenlokalisierung ab ano nach nRT (n=71)	45
Abbildung 38 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Höhenlokalisierung ab ano nach nRCT (n=276)	46
Abbildung 39 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Sphinktererhaltes nach nRT und Operation (n=70).....	46
Abbildung 40 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Sphinktererhaltes nach nRCT und Operation (n=275).....	47
Abbildung 41 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der exstirpierten Lymphknoten nach nRT und Operation (n=70).....	48
Abbildung 42 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der exstirpierten Lymphknoten nach nRCT und Operation (n=274).....	48
Abbildung 43 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen Hb-Wertes nach nRT (n=71)	49

Abbildung 44 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen CEA-Wertes nach nRT (n=61)	50
Abbildung 45 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischen Hb-Wertes nach nRCT (n=269)	50
Abbildung 46 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des prätherapeutischem CEA-Wertes nach nRCT (n=257)	51
Abbildung 47 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der kumulativen Gesamtdosis nach nRCT (n=268)	52
Abbildung 48 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der applizierten simultanen Systemtherapie (n=276)	53
Abbildung 49 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie nach nRT und Operation (n=52)	53
Abbildung 50 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie nach nRCT und Operation (n=232)	54
Abbildung 51 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der pCR nach nRCT (n=249)	61
Abbildung 52 Kumulative Lokalrezidivrate nach nRT (n=55)	62
Abbildung 53 Kumulative Fernmetastasierungsrate nach nRT (n=55)	63
Abbildung 54 Kumulative Lokalrezidivrate nach nRCT (n=250)	65
Abbildung 55 Kumulative Fernrezidivrate nach nRCT (n=250)	67
Abbildung 56 Rezidivfreies Überleben im Vergleich zwischen nRT und nRCT (n=305)	69

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Unterteilung des Rektums unter Berücksichtigung des diagnostischen Verfahrens gemäß der ESMO [15]	2
Tabelle 2 Histopathologische Differenzierung aus: TNM - Klassifizierung maligner Tumoren 8. Auflage [16]	7
Tabelle 3 T-, N- und M-Status aus: TNM - Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [16]	8
Tabelle 4 Stadieneinteilung nach UICC aus: TNM - Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage [16]	9
Tabelle 5 Präoperative klinische Stadieneinteilung (CS) nach Mason [39].....	9
Tabelle 6 Übersicht der neoadjuvanten Therapiekonzepte. KOF=Körperoberfläche (adaptiert nach [40])	11
Tabelle 7 Übersicht der postoperativen Therapiekonzepte (adaptiert nach [40]).....	12
Tabelle 8 Übersicht der adjuvanten Chemotherapiekonzepte (adaptiert nach [40])	13
Tabelle 9 Programmierte Nachsorgeuntersuchungen für Rektumkarzinome der UICC-Stadien II und III [2]	14
Tabelle 10 Prätherapeutische Tumorcharakteristika für Patienten mit einer nRT und einer nRCT im Vergleich	22
Tabelle 11 Übersicht der applizierten simultanen Systemtherapien bei der nRCT	23
Tabelle 12 Gesamtüberlebens-Raten beider Kollektive nach 3, 5 und 10 Jahren	28
Tabelle 13 Altersgruppenspezifische OS-Raten nach 3, 5 und 10 Jahren nach nRT (n=71).....	29
Tabelle 14 Altersgruppenspezifische OS-Raten nach 3,5 und 10 Jahren nach nRCT (n=276) .	30
Tabelle 15 Prätherapeutischer CEA-Wert in Abhängigkeit des cUICC-Stadiums für die nRCT (n=257)	51
Tabelle 16 Zusammenfassung der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit $p \leq 0,25$ bei nRT für die multivariate Analyse	55
Tabelle 17 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRT	55
Tabelle 18 Zusammenfassung der Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens mit $p \leq 0,25$ bei nRCT für die multivariate Analyse	57
Tabelle 19 Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT	57
Tabelle 20 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums nach nRT (n=70).....	58
Tabelle 21 Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorie nach nRT (n=70)	58
Tabelle 22 Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorie nach nRT (n=70).....	58
Tabelle 23 Vergleich des prä- und posttherapeutischen UICC-Stadiums nach nRCT (n=275) .	59
Tabelle 24 Vergleich der prä- und posttherapeutischen T-Kategorie nach nRCT (n=275)	59
Tabelle 25 Vergleich der prä- und posttherapeutischen N-Kategorie nach nRCT (n=275)	59

Tabelle 26 Patientencharakteristika der Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33).....	60
Tabelle 27 Tumorcharakteristika der Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33)	60
Tabelle 28 Applizierte Therapie bei Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (n=33)	61
Tabelle 29 Gesamtüberleben nach 3,5 und 10 Jahren bei Patienten mit und ohne pCR nach nRCT (n=249).....	61
Tabelle 30 Zusammenfassung der Prognosefaktoren der Rezidivraten (RR) nach nRCT	64
Tabelle 31 Prognosefaktoren der Rezidivrate (RR) in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT.....	65
Tabelle 32 Postoperative Tumorcharakteristika der Patienten mit einem Lokalrezidiv nach nRCT (n=18).....	66
Tabelle 33 Zusammenfassung der Prognosefaktoren der Fernrezidivraten nach nRCT.....	68
Tabelle 34 Prognosefaktoren der Fernrezidivrate (FRR) in der multivariaten Analyse (Cox regression) nach nRCT.....	68
Tabelle 35 Lokal- und Fernrezidivrisiko nach 3, 5 und 10 Jahren im Vergleich zwischen nRT (n=55) und nRCT (n=250)	69
Tabelle 36 Hämatologische Akuttoxizitäten im Vergleich der applizierten Systemtherapieregime für die nRCT	71
Tabelle 37 Nicht hämatologische Akuttoxizitäten im Vergleich der applizierten Systemtherapieregime für die nRCT	71
Tabelle 38 Ausgewählte Akuttoxizitäten in Abhängigkeit vom Geschlecht bei nRCT	72
Tabelle 39 Ausgewählte Akuttoxizitäten in Abhängigkeit des Alters bei nRCT	72
Tabelle 40 Perioperative Komplikationen nach nRT (n=63)	73
Tabelle 41 Perioperative Komplikationen nach nRCT (n=243)	73
Tabelle 42 Spättoxizitäten nach nRT (n=62)	74
Tabelle 43 Spättoxizitäten nach nRCT (n=227)	74
Tabelle 44 Spättoxizitäten im Vergleich von nRT und nRCT	75
Tabelle 45 Studien zum Gesamtüberleben nach nRT	78
Tabelle 46 Studien zum Gesamtüberleben nach nRCT	79
Tabelle 47 Studien zur Analyse von pCR-Raten nach einer nRCT	80
Tabelle 48 Spättoxizitäten im Vergleich von nRCT und nRT	85
Tabelle 49 Überlebensraten im Vergleich von nRT und nRCT nach 3,5 und 10 Jahren.....	86

12 Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017(11): p. 36-39.
2. *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. 2019; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales_Karzinom-KRK_2019-01.pdf.
3. Sauer, R., et al., *Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94*. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(5): p. 406-15.
4. Ngan, S.Y., et al., *Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(31): p. 3827-33.
5. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer*. *Br J Surg*, 2006. **93**(10): p. 1215-23.
6. Ettrich, T.J., Seufferlein, T., *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms*. *Gastroenterologe*, 2016(11): p. 489.
7. Neurath, M.F., *Checkliste - Anamnese und klinische Untersuchung*. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
8. Sarbia, M., *Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathologie des Rektumkarzinoms*. *Onkologe*, 2005. **11**(8): p. 807-813.
9. Lütter, C., *Strahlentherapie für MTRA/RT*. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
10. Stöver I., F.P., *Praxismanual Strahlentherapie*. Vol. 2. 2018, Berlin: Springer Verlag.
11. Jafarov, S., *Unterschiede zwischen Dick- und Enddarmkrebs in der Karzinogenese/Molekularbiologie, biologischem Verlauf, Therapieverfahren, funktionellen und onkologischen Ergebnissen*. 2018, Berlin: Lehmanns Media.
12. Schünke, M., *Prometheus - Hals und Innere Organe*. Vol. 1. 2005, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
13. Ulfig, N., *Innere Organe*. 2009, Hamburg: Hanseatic Publisher.
14. Friedrich Paulsen, H.W., *Sobotta - Innere Organe*. Vol. 23. 2010, Elsevier.
15. Schmoll, H.J., et al., *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(10): p. 2479-516.

16. Brierley, J., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. p.
17. Lynch, H.T., J.F. Lynch, and T.A. Attard, *Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model*. CMAJ, 2009. **181**(5): p. 273-80.
18. Krams, M., *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
19. Baenkler, H.-W., *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Vol. 3. 2015, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
20. Munkholm, P., *Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18 Suppl 2**: p. 1-5.
21. Lakatos, P.L. and L. Lakatos, *Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(25): p. 3937-47.
22. Ekobom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
23. Gillen, C.D., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis*. Gut, 1994. **35**(11): p. 1590-2.
24. Halle, M. and M.H. Schoenberg, *Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(44): p. 722-7.
25. Gonzalez, C.A. and E. Riboli, *Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*. Eur J Cancer, 2010. **46**(14): p. 2555-62.
26. Chao, A., et al., *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. JAMA, 2005. **293**(2): p. 172-82.
27. Reuter, P., *Springer Lexikon Medizin*. 2004, Berlin: Springer-Verlag.
28. Herold, G., *Innere Medizin 2018*. 2018, Köln: Gerd Herold.
29. Brenner, H., et al., *Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(3): p. 494-9.
30. Nishihara, R., et al., *Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy*. N Engl J Med, 2013. **369**(12): p. 1095-105.
31. Zauber, A.G., et al., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 687-96.
32. Winawer, S.J., et al., *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup*. N Engl J Med, 1993. **329**(27): p. 1977-81.

33. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. J Clin Oncol, 2006. **24**(22): p. 3527-34.
34. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and male colorectal cancer survival*. Arch Intern Med, 2009. **169**(22): p. 2102-8.
35. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803*. J Clin Oncol, 2006. **24**(22): p. 3535-41.
36. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803*. J Clin Oncol, 2008. **26**(25): p. 4109-15.
37. Dörner, K., *Taschenlehrbuch - Klinische Chemie und Hämatologie*. Vol. 7. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
38. Duffy, M.J., *Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?* Clin Chem, 2001. **47**(4): p. 624-30.
39. Nicholls, R.J., et al., *The clinical staging of rectal cancer*. Br J Surg, 1982. **69**(7): p. 404-9.
40. Köhne, C., .H., Metzger, R., Röde, I C., *Taschenbuch Onkologie*. Interdisziplinäre Empfehlung zur Therapie 2018/19. Vol. 19. 2018, München: W. Zuckerschwerdt Verlag München.
41. Burton, S., et al., *MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins?* Br J Cancer, 2006. **94**(3): p. 351-7.
42. Reiser, M., *Duale Reihe - Radiologie*. Duale Reihe. Vol. 3. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
43. MacFarlane, J.K., R.D. Ryall, and R.J. Heald, *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet, 1993. **341**(8843): p. 457-60.
44. Kapiteijn, E., et al., *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. N Engl J Med, 2001. **345**(9): p. 638-46.
45. Kapiteijn, E., et al., *Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands*. Br J Surg, 2002. **89**(9): p. 1142-9.
46. Martling, A.L., et al., *Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm*. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet, 2000. **356**(9224): p. 93-6.
47. Havenga, K., et al., *Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients*. Eur J Surg Oncol, 1999. **25**(4): p. 368-74.

48. Enker, W.E., *Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer*. *Ann Med*, 1997. **29**(2): p. 127-33.
49. Rodel, C., et al., *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*, 2015. **16**(8): p. 979-89.
50. Aschele, C., et al., *Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(20): p. 2773-80.
51. Gerard, J.P., et al., *Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(36): p. 4558-65.
52. O'Connell, M.J., et al., *Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(18): p. 1927-34.
53. Jiao, D., et al., *Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study*. *Chin J Cancer Res*, 2015. **27**(6): p. 588-96.
54. Allegra, C.J., et al., *Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **107**(11).
55. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(17): p. 1731-40.
56. Pahlman, L. and B. Glimelius, *Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial*. *Ann Surg*, 1990. **211**(2): p. 187-95.
57. Frykholm, G.J., B. Glimelius, and L. Pahlman, *Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects*. *Dis Colon Rectum*, 1993. **36**(6): p. 564-72.
58. Glimelius, B., et al., *Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **37**(2): p. 281-7.
59. Camma, C., et al., *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis*. *JAMA*, 2000. **284**(8): p. 1008-15.
60. Song, J.H., et al., *Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Radiat Oncol J*, 2017. **35**(3): p. 198-207.
61. Jeffery, M., B.E. Hickey, and P.N. Hider, *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD002200.

62. Folkesson, J., et al., *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5644-50.
63. Peeters, K.C., et al., *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, 2007. **246**(5): p. 693-701.
64. van Gijn, W., et al., *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(6): p. 575-82.
65. Sebag-Montefiore, D., et al., *Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial*. Lancet, 2009. **373**(9666): p. 811-20.
66. Bujko, K., et al., *Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy*. Radiother Oncol, 2004. **72**(1): p. 15-24.
67. Pietrzak, L., et al., *Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial*. Radiother Oncol, 2007. **84**(3): p. 217-25.
68. Pettersson, D., et al., *Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer*. Br J Surg, 2015. **102**(8): p. 972-8; discussion 978.
69. Sauer, R., et al., *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, 2012. **30**(16): p. 1926-33.
70. Goethals, L., et al., *Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in the pre-operative treatment of resectable rectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(9): p. 969-76.
71. Kuo, L.J., et al., *Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy?* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(10): p. 2766-72.
72. Shivnani, A.T., et al., *Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors*. Am J Surg, 2007. **193**(3): p. 389-93; discussion 393-4.
73. Yang, Y.J., et al., *Fluorouracil-based neoadjuvant chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(29): p. 45513-45524.
74. Francois, Y., et al., *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial*. J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2396.

75. Jalilian, M., et al., *Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome*. J Gastrointest Oncol, 2016. **7**(4): p. 603-8.
76. Theodoropoulos, G., et al., *T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival*. Dis Colon Rectum, 2002. **45**(7): p. 895-903.
77. Biondo, S., et al., *Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results*. Colorectal Dis, 2005. **7**(5): p. 472-9.
78. Valentini, V., et al., *Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(3): p. 664-74.
79. Das, P., et al., *Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(5): p. 1378-83.
80. Rodel, C., et al., *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8688-96.
81. Garcia-Aguilar, J., et al., *A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(3): p. 298-304.
82. Hughes, R., et al., *Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision?* Int J Colorectal Dis, 2006. **21**(1): p. 11-7.
83. Suarez, J., et al., *Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer*. Colorectal Dis, 2008. **10**(6): p. 563-8.
84. Diaz-Gonzalez, J.A., et al., *Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1122-8.
85. Pucciarelli, S., et al., *Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(11): p. 1798-807.
86. Gerard, J.P., et al., *Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2*. J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1638-44.

87. Schmoll, H.-J., *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**: p. 3501-3501.
88. Deng, Y., et al., *Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(27): p. 3300-7.
89. Fokas, E., et al., *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, 2019. **37**(34): p. 3212-3222.
90. Onaitis, M.W., et al., *Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(10): p. 801-6.
91. Janjan, N.A., et al., *Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(5): p. 1027-38.
92. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2010. **11**(9): p. 835-44.
93. Swedish Rectal Cancer, T., et al., *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 980-7.
94. Martling, A., et al., *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study*. Cancer, 2001. **92**(4): p. 896-902.
95. Fokas, E., et al., *Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(15): p. 1554-62.
96. Langrand-Escure, J., et al., *Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10708.
97. Das, P., et al., *Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer*. Am J Clin Oncol, 2006. **29**(3): p. 219-24.
98. Cho, H.J., et al., *Prognostic Significance of Clinicopathological and Molecular Features After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients*. In Vivo, 2019. **33**(6): p. 1959-1965.
99. Skora, T., et al., *Preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer patients: results and prognostic factors*. J Radiat Oncol, 2018. **7**(1): p. 77-84.

100. Omejc, M. and M. Potisek, *Prognostic Significance of Tumor Regression in Locally Advanced Rectal Cancer after Preoperative Radiochemotherapy*. Radiol Oncol, 2018. **52**(1): p. 30-35.
101. Colloca, G., A. Venturino, and P. Vitucci, *Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis*. Med Oncol, 2017. **34**(10): p. 177.
102. Lee, J.H., et al., *Carcinoembryonic antigen has prognostic value for tumor downstaging and recurrence in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery: A multi-institutional and case-matched control study of KROG 14-12*. Radiother Oncol, 2015. **116**(2): p. 202-8.
103. Saito, G., et al., *Relations of Changes in Serum Carcinoembryonic Antigen Levels before and after Neoadjuvant Chemoradiotherapy and after Surgery to Histologic Response and Outcomes in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer*. Oncology, 2018. **94**(3): p. 167-175.
104. Frommhold, H., R. Guttenberger, and M. Henke, *The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience*. Strahlenther Onkol, 1998. **174 Suppl 4**: p. 31-4.
105. Fein, D.A., et al., *Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx*. J Clin Oncol, 1995. **13**(8): p. 2077-83.
106. Eskiizmir, G., et al., *Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Oral Oncol, 2016. **62**: p. 90-100.
107. Yalman, D., et al., *Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2003. **24**(3-4): p. 309-14.
108. Pedersen, D., et al., *Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone*. Acta Oncol, 1995. **34**(6): p. 787-95.
109. Greven, K.M., L.J. Solin, and G.E. Hanks, *Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation*. Cancer, 1990. **65**(4): p. 908-12.
110. Khan, A.A., et al., *Association between pretreatment haemoglobin levels and morphometric characteristics of the tumour, response to neoadjuvant treatment and long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancers*. Colorectal Dis, 2013. **15**(10): p. 1232-7.
111. Hodek, M., et al., *Neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma : Baseline hematologic parameters influencing outcomes*. Strahlenther Onkol, 2016. **192**(9): p. 632-40.

112. Kong, J.C., et al., *Prognostic value of tumour regression grade in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Colorectal Dis*, 2018. **20**(7): p. 574-585.
113. Phang, P.T., et al., *Effects of positive resection margin and tumor distance from anus on rectal cancer treatment outcomes*. *Am J Surg*, 2002. **183**(5): p. 504-8.
114. Liu, Q., et al., *Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study*. *Cancer Med*, 2018. **7**(8): p. 3673-3681.
115. Shitara, K., et al., *Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011. **68**(2): p. 301-7.
116. Saarto, T., et al., *Haematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer*. *Br J Cancer*, 1997. **75**(2): p. 301-5.
117. Klimm, B., et al., *Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(31): p. 8003-11.
118. Lee, J.H., et al., *Nadir/pre-chemoradiotherapy ratio of white blood-cell count can predict tumor response and recurrence-free survival in locally advanced rectal cancer: a multi-institutional analysis*. *Int J Colorectal Dis*, 2019. **34**(1): p. 105-112.
119. Kim, T.G., et al., *Effect of leukocyte alteration on treatment outcomes following preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer*. *Radiat Oncol J*, 2017. **35**(3): p. 217-226.
120. Schuell, B., et al., *Side effects during chemotherapy predict tumour response in advanced colorectal cancer*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(7): p. 744-8.
121. *Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial*. *Br J Surg*, 1993. **80**(10): p. 1333-6.
122. Marijnen, C.A., et al., *Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(3): p. 817-25.
123. Erlandsson, J., et al., *Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(3): p. 336-346.
124. Rodel, C., et al., *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*, 2012. **13**(7): p. 679-87.

125. Thavaneswaran, S., P.S. Kok, and T. Price, *Evaluating the addition of oxaliplatin to single agent fluoropyrimidine in the treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017. **17**(10): p. 965-979.
126. Wolff, H.A., et al., *Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial*. *Radiother Oncol*, 2013. **108**(1): p. 48-54.
127. Chen, K., et al., *Comparison of short-course with long-course preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer: A meta-analysis*. *J Cancer Res Ther*, 2018. **14**(Supplement): p. S224-S231.
128. Habr-Gama, A., et al., *Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results*. *Ann Surg*, 2004. **240**(4): p. 711-7; discussion 717-8.
129. Martens, M.H., et al., *Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(12).
130. van der Valk, M.J.M., et al., *Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study*. *Lancet*, 2018. **391**(10139): p. 2537-2545.
131. Breugom, A.J., et al., *Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 200-7.
132. Fernandez-Martos, C., et al., *Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1722-8.
133. Garcia-Aguilar, J., et al., *Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 957-66.
134. Nilsson, P.J., et al., *Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial*. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 279.

13 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Guido Hildebrandt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, für die Möglichkeit der Durchführung und Verfassung dieser Arbeit. Für die hervorragende Betreuung und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. med. Nikolaus Andratschke, Stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Radioonkologie des Universitäts-Spitals Zürich und ehemaliger Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, für die Überlassung des Themas und die hilfreichen Anregungen.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock für die gute Zusammenarbeit. Im Besonderen gilt mein Dank Frau Simone Haß, Frau Martina Rist, Frau Dr. med. Heike Zettl, Frau Sabine Klöcking, Frau Sabine Gründig, Frau Doris Kluge und Herrn Dr. med. Bernd Freker.

Dem Institut für Biostatistik und Informatik der Universität Rostock, Frau Anne Hornung, sowie Herrn Matthias Leuchter und Herrn Paul Kalata, Klinisches Krebsregister Rostock, danke ich für die Beratung in Fragen der Statistik.

Auch möchte ich meinen sehr guten Freunden Frau Dr. med. Anett Seifert und Herrn Dr. rer. nat. Burkhard Bernfried Kröger für die kritische Durchsicht, die produktiven Gespräche und die vielen liebevollen Worte meinen Dank aussprechen.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern, Cornelia und René Bock, meiner Schwester, Lisa Bock, und meinen Großeltern für die unermüdliche Unterstützung und die vielen motivierenden Worte auf meinem Weg durch das Studium und die Zeit der Promotion.

Mein besonderer und tiefer Dank gilt Birte Klehn und Tobias Lange.

14 Tabellarischer Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Vor- und Zuname: Felix Bock

BERUFLICHER WERDEGANG

seit 01/2015 Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Assistenzarzt in Weiterbildung

10/2008 – 10/2014 Universität Rostock
Studium der Humanmedizin
Approbation als Arzt

1999 – 2007 CJD Christophorusschule Rostock
Allgemeine Hochschulreife

BERUFSERFAHRUNGEN

05/2016 – 12/2019 Pflegeakademie Gerlach e. V.
Freier Dozent

05/2011 – 09/2016 Conference & Touring GmbH Berlin
Reiseleiter und -begleiter

03/2012 – 09/2016 Grone Bildungszentrum Rostock
Alias Weiterbildungsakademie
Freier Dozent

10/2011 – 07/2013 Universitätsmedizin Rostock
Institut für Anatomie und Physiologie
Wissenschaftliche Hilfskraft

08/2008 – 08/2013 Deutsche Post AG
Servicemitarbeiter - Bereich Filialen

09/2007 – 08/2008 Victoria's Basement, Sydney, Australien
Verkäufer für Küchen- und Wohnartikel

08/2005 – 06/2007 OSTSEE-ZEITUNG GmbH & Co. KG
Freier Journalist

08/2005 – 12/2006 SC Empor Rostock 2000 e. V.
Übungsleiter der Altersklassen fünf bis zehn

PROJEKTE WÄHREND DES STUDIUMS

10/2011 – 10/2013	„Teddybärkrankenhaus Rostock“ Initiator und Projektleiter
10/2010 – 10/2014	„Mit Sicherheit verliebt“ Ehrenamtlicher Mitarbeiter

KENNTNISSE UND QUALIFIKATIONEN

12/2019 – 03/2020	Caritasverband für das Erzbistum Hamburg e. V. Ausbildungsseminar zum Trauerbegleiter
10/2019	Fachkunde im Strahlenschutz nach §47 Strahlenschutzverordnung in der Fassung vom 29.11.2018
09/2017 – 05/2018	Caritasverband für das Erzbistum Hamburg e. V. Ausbildungsseminar zum Hospizhelfer
05/2017	Zertifizierung als Prüfarzt (nach GCP-Grund- und Aufbaukurs)
01/2012 – 06/2012	Institut für Gesundheitsmanagement Nord, Rostock „Pädagogik für Lehrende in Gesundheits- und Pflegeberufen“

AUSLANDSERFAHRUNGEN

02/2013 – 04/2013	Koforidua, Ghana Famulatur
02/2012 – 03/2012	Wien, Österreich Famulatur
08/2007 – 08/2010	Sydney, Australien Work and Holiday Visum

SPRACHKENNTNISSE

Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Fließend)
