

---

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

**Identifizierung klinischer, pathologischer und  
therapieassoziierter Einflussfaktoren, welche mit einer  
Komplettregression nach neoadjuvanter  
Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom UICC-  
Stadium II und III korrelieren**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von  
Helena Victoria Rogg  
aus Mindelheim

Lübeck 2021

- 
1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Benecke
  2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Katrin Hasselbacher

Tag der mündlichen Prüfung: 8.6.2022

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 8.6.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

---

Meinen Kindern gewidmet

---

# Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                                    |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Einleitung .....                                                                                   | 1  |
| 1.1   | Kolorektales Karzinom .....                                                                        | 1  |
| 1.2   | Rektumkarzinom .....                                                                               | 1  |
| 1.2.1 | Anatomische Grundlagen.....                                                                        | 1  |
| 1.2.2 | Diagnostik .....                                                                                   | 4  |
| 1.2.3 | Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms .....                                                     | 5  |
| 1.2.4 | Histopathologische Beurteilung.....                                                                | 10 |
| 1.2.5 | Therapieansprechen und klinische Komplettregression nach neoadjuvanter<br>Radiochemotherapie ..... | 11 |
| 1.3   | Fragestellung .....                                                                                | 12 |
| 2     | Material und Methoden.....                                                                         | 13 |
| 2.1   | Studiendesign .....                                                                                | 13 |
| 2.2   | Ein- und Ausschlusskriterien.....                                                                  | 13 |
| 2.3   | Ethik.....                                                                                         | 14 |
| 2.4   | Datenerhebung .....                                                                                | 14 |
| 2.5   | Definition verschiedener Parameter.....                                                            | 15 |
| 2.5.1 | Klassifikation der Tumorregression nach Dworak .....                                               | 15 |
| 2.5.2 | Staging und Restaging.....                                                                         | 16 |
| 2.5.3 | Downstaging und Downsizing .....                                                                   | 18 |
| 2.5.4 | Neoadjuvante Radiochemotherapieregime .....                                                        | 18 |
| 2.5.5 | Gesamtkollektiv und Subgruppen .....                                                               | 20 |
| 2.5.6 | Operation .....                                                                                    | 20 |
| 2.5.7 | Histopathologische Befundung .....                                                                 | 20 |
| 2.5.8 | Nachbeobachtung.....                                                                               | 21 |
| 2.6   | Statistik und Auswertung.....                                                                      | 21 |
| 3     | Ergebnisse .....                                                                                   | 23 |
| 3.1   | Charakteristika des Studienkollektivs.....                                                         | 23 |
| 3.1.1 | Demographische Daten .....                                                                         | 23 |
| 3.1.2 | Personenbezogene Daten .....                                                                       | 25 |
| 3.1.3 | Neoadjuvante Radiochemotherapieregime .....                                                        | 27 |
| 3.1.4 | Regressionsgrad nach Dworak .....                                                                  | 29 |
| 3.2   | Korrelation von klinischen Daten und Tumorregressionsgrad.....                                     | 32 |
| 3.2.1 | Klinische Komplettregression und pathohistologische Komplettregression ..                          | 32 |

---

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.2 Korrelation Alter zum Zeitpunkt der OP und Tumorregressionsgrad.....                             | 32 |
| 3.2.3 Korrelation Geschlechterverteilung und Regressionsgrad .....                                     | 33 |
| 3.2.4 Korrelation BMI und Regressionsgrad .....                                                        | 34 |
| 3.2.5 Korrelation Anzahl der Medikamente bei Aufnahme und Regressionsgrad ..                           | 34 |
| 3.3 Korrelation zwischen tumorbezogenen Daten und dem Regressionsgrad .....                            | 35 |
| 3.3.1 Korrelation der Lokalisation ab Anokutanlinie und Regressionsgrad .....                          | 35 |
| 3.3.2 Korrelation von Tumorhistologie und Regressionsgrad .....                                        | 37 |
| 3.3.3 Korrelation UICC-Stadium und Regressionsgrad.....                                                | 37 |
| 3.3.4 Korrelation von Downsizing und dem Regressionsgrad.....                                          | 39 |
| 3.3.5 Änderung im T-Stadium und Korrelation mit Regressionsgrad .....                                  | 40 |
| 3.3.6 Änderung im N-Stadium und Korrelation mit Regressionsgrad.....                                   | 41 |
| 3.3.7 Änderung im UICC-Stadium und Korrelation mit dem Regressionsgrad.....                            | 43 |
| 3.4 Korrelation Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und dem<br>Operationszeitpunkt ..... | 45 |
| 3.5 Überlebensdaten.....                                                                               | 48 |
| 3.5.1 Gesamtüberleben .....                                                                            | 48 |
| 3.5.2 Krankheitsfreies Überleben.....                                                                  | 51 |
| 3.5.3 Lokalrezidivfreie Zeit .....                                                                     | 56 |
| 4 Diskussion.....                                                                                      | 57 |
| 4.1 Studienkollektiv .....                                                                             | 58 |
| 4.2 Einflussfaktoren klinischer Parameter auf den Tumorregressionsgrad .....                           | 59 |
| 4.2.1 Klinische Komplettregression und pathohistologische Komplettregression ..                        | 59 |
| 4.2.2 BMI .....                                                                                        | 60 |
| 4.2.3 Anzahl der Medikamente .....                                                                     | 60 |
| 4.2.4 Abstand des distalen Tumorrandes zur Anokutanlinie .....                                         | 61 |
| 4.2.5 Tumorhistologie .....                                                                            | 61 |
| 4.2.6 UICC-Stadium, T- und N-Klassifikation, Downsizing.....                                           | 62 |
| 4.2.7 Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der<br>Operation .....      | 65 |
| 4.3 Einflussfaktoren therapieassoziiierter Parameter auf den Regressionsgrad....                       | 67 |
| 4.4 Überlebensdaten.....                                                                               | 69 |
| 4.5 Limitationen und Stärken .....                                                                     | 72 |
| 4.6 Ausblick.....                                                                                      | 72 |
| 5 Zusammenfassung.....                                                                                 | 74 |
| 6 Referenzen.....                                                                                      | 76 |

---

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 7 Anhang.....                   | 88 |
| 7.1. Abkürzungsverzeichnis..... | 88 |
| 7.2 Tabellen.....               | 89 |
| 7.3 Abbildungen .....           | 90 |
| 8 Danksagung.....               | 92 |
| 9 Lebenslauf.....               | 93 |

---

# **1 Einleitung**

## **1.1 Kolorektales Karzinom**

Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Malignome weltweit und ist zu 60 – 70 % im Kolon und zu 30 – 40 % im Rektum lokalisiert<sup>1,2</sup>. Über 1,8 Millionen Neuerkrankungen und 881 000 Todesfälle wurden in der globalen Statistik für das Jahr 2018 angenommen<sup>3</sup>. Die Inzidenz für ein kolorektales Karzinom liegt bei Männern an dritter Stelle, bei Frauen sogar an zweiter Stelle. Weltweit ist bei Männern das kolorektale Karzinom die vierthäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Todesursache<sup>3</sup>. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes zeigt die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland seit 2003 eine leicht rückläufige Tendenz. Die Inzidenz zeigt in der 7. Lebensdekade deutliche Spitzenwerte, lediglich 10 % aller kolorektalen Krebserkrankungen treten vor dem 50. Lebensjahr auf<sup>4,5</sup>. Die altersstandardisierte Sterberate ist in den letzten 10 Jahren bei beiden Geschlechtern um 20 % gesunken<sup>4</sup>. Seit den 1980er Jahren zeigt sich für das Rektumkarzinom eine zunehmend sinkende Mortalität und erreicht eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65 %, was der des Kolonkarzinoms entspricht<sup>5</sup>. Bis in die 1970er Jahre betrug beim Rektumkarzinom noch die 5-JÜL nicht mehr als 50 % und die Lokalrezidivrate betrug bis zu 40 %<sup>6,7</sup>. Durch über die Jahre hinweg verbesserten multimodalen Therapieansätzen als auch durch verbesserte Operationstechniken konnte eine deutliche Verbesserung der Mortalität als auch der Lokalrezidivrate auf 4 – 7 % erreicht werden<sup>6,8</sup>.

## **1.2 Rektumkarzinom**

### **1.2.1 Anatomische Grundlagen**

Als Rektumkarzinome werden nach dem internationalen Dokumentationssystem Tumore bezeichnet, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop nicht mehr als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist<sup>9</sup>. Entsprechend der für den Behandlungszeitraum und dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv geltenden UICC-/TNM-Klassifikation (TNM-Klassifikation 2002 und 2010) werden Rektumkarzinome nach ihrem Abstand von der Linea

anocutanea in Tumore des oberen Rektumdrittels (12 – 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 – 12 cm) und Tumore des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) eingeteilt<sup>9</sup>. In den USA werden nur Tumore bis 12 cm ab der Anokutanlinie als Rektumkarzinome definiert<sup>10</sup>. Dies wird durch eine wesentlich höhere Lokalrezidivrate bei Tumoren unterhalb von 12 cm begründet<sup>10</sup>. Karzinome, die sich oberhalb von 12 cm ab der Anokutanlinie befinden, weisen eine ähnliche Lokalrezidivrate wie Kolonkarzinome auf<sup>10</sup>.

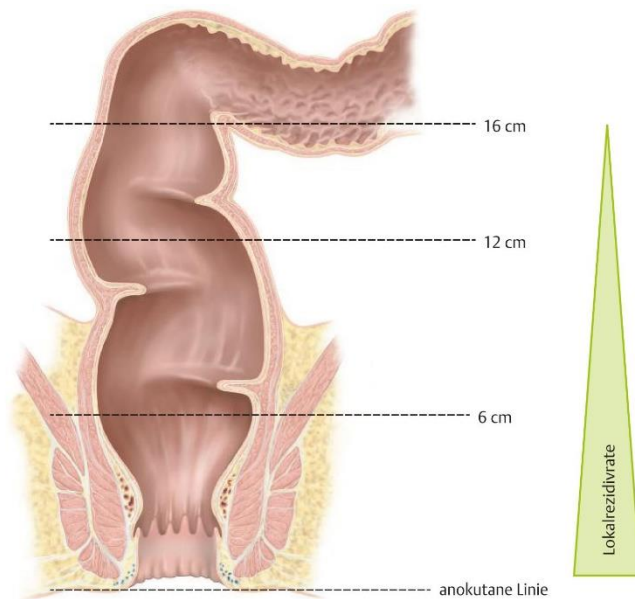


Abbildung 1: Unterteilung Rektumkarzinome, UICC 2003<sup>5</sup>

Die TNM-Klassifikation wird für die Klassifikation des Rektumkarzinoms eingesetzt und daraus das für die Therapieentscheidung notwendige UICC-Stadium abgeleitet (Tab 1). Dabei orientiert sich die Einteilung des T-Stadiums an der Infiltrationstiefe in die Darmwand.



Tabelle 1 TNM-Klassifikation 6. Auflage und UICC-Stadieneinteilung 2002

| TNM        | Klassifikation                                                                                                                           | UICC-Stadium |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <i>Tis</i> | Carcinoma in situ                                                                                                                        | -            |
| <i>T1</i>  | Tumor infiltriert Submukosa                                                                                                              | I            |
| <i>T2</i>  | Tumor infiltriert Muscularis propria                                                                                                     | I            |
| <i>T3</i>  | Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Gewebe | II           |
| <i>T4</i>  | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum                                   | II           |
| <i>N1</i>  | Metastasen in 1 -3 regionären Lymphknoten                                                                                                | III          |
| <i>N2</i>  | Metastasen in 4 und mehr regionären Lymphknoten                                                                                          | III          |
| <i>M1</i>  | Fernmetastasen                                                                                                                           | IV           |

Karzinome mit einem lokalen T1- oder T2-Stadium ohne Lymphknotenbefall oder vorliegenden Fernmetastasen werden zum UICC-Stadium I gezählt. Im UICC-Stadium II befinden sich alle Tumore mit einer T3- bzw. T4- Kategorie, ebenfalls ohne Lymphknoteninfiltration oder Fernmetastasierung. Das UICC-Stadium III beinhaltet alle Tumore mit positivem Nodalstatus, jedoch ohne Fernmetastasen. Die Beteiligung von Lymphknotenmetastasen unterscheidet das UICC-Stadium II vom UICC-Stadium III. Da die Beteiligung von Lymphknoten eine entscheidende prognostische Bedeutung aufweist, sollten mindestens 12 Lymphknoten im Präparat untersucht werden<sup>11</sup>. UICC-Stadium IV umfasst alle Tumore mit vorliegenden Fernmetastasen (Abbildung 2).

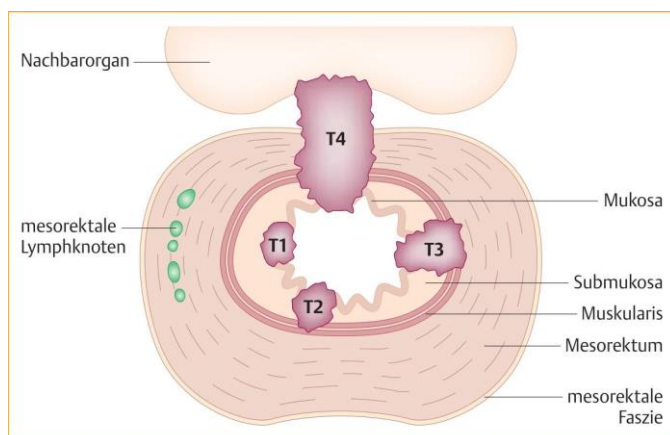


Abbildung 2: Schematische Darstellung der T-Stadien des Rektumkarzinoms<sup>12</sup>

---

### 1.2.2 Diagnostik

Das Staging hat eine entscheidende Bedeutung für die Planung der weiteren Therapie des Rektumkarzinoms.

Eine umfassende klinische Untersuchung mit digital-rektaler Untersuchung und starrer Rektoskopie zur genauen Höhenangabe des distalen Tumorrandes stellen die ersten Schritte der prätherapeutischen Diagnostik dar. Die Beurteilung des T- und N-Stadiums erfolgt mittels rektaler Endosonographie. Durch die Endosonographie kann die Wandinfiltration des Tumors beurteilt werden und insbesondere die Differenzierung von frühen Karzinomen T1/T2 gelingen<sup>13</sup>.

Neben dem T- und N-Stadium umfasst das lokoregionäre Staging auch die Beurteilung des Abstandes zur mesorektalen Faszie über eine Magnetresonanztomographie. Wenn der Tumor das mesorektale Fettgewebe bis 1 mm an die mesorektale Faszie infiltriert, so wird dies als Beteiligung des zirkumferentiellen Resektionsrandes (circumferential resection margin, CRM) definiert<sup>12</sup>. Die MERCURY-Studie („magnetic resonance imaging and rectal cancer european equivalence“) zeigte, dass Patienten mit einem in der Magnetresonanztomographie bestimmten zirkumferentiellen Resektionsrand (magnetic resonance circumferential resection margin, mrCRM)  $\geq 1$  mm ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und eine verbesserte Lokalrezidiv-freie Zeit aufweisen als Patienten mit einem mrCRM  $< 1$  mm<sup>14</sup>. Karzinome, die die mesorektale Faszie durchbrechen oder einen zirkumferentiellen Resektionsrand  $< 1$  mm aufweisen, gehen auch bei optimaler chirurgischer Therapie mit einer höheren Lokalrezidivrate einher<sup>15</sup>.

Die Festlegung des Lymphknotenstatus erfolgt mittels Endosonographie, MRT- oder Computertomographie. Aufgrund von Mikrometastasierung in bildmorphologisch unauffälligen Lymphknoten kann eine genaue Bestimmung des Nodalstatus oft schwierig sein<sup>16</sup>. Guillem et al. gehen in ihrer Studie bezüglich der N-Kategorie von einem Understaging von 22 % der cT3N0-Tumore aus<sup>17</sup>. Gleichzeitig besteht bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus auch die Gefahr des Overstagings. So konnten Kauer et al. durch den Vergleich der histopathologischen Beurteilung der N-Kategorie (pN0) mit der

---

endosonographischen N-Kategorie (uN) zeigen, dass bei 18 % der lokal fortgeschrittenen Tumore ein Overstaging im klinischen Staging vorlag<sup>18</sup>.

Fernmetastasen, die vor allem durch die hämatogene Metastasierung über die Pfortader in Leber und Lunge auftreten, können mittels Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen detektiert werden<sup>5</sup>. In der aktuellen S 3 Leitlinie ist zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik als Basisuntersuchung keine Computertomographie des Thorax, sondern nur eine Röntgenaufnahme des Thorax notwendig<sup>9</sup>. Eine CT des Thorax sollte bei Verdacht auf Lungenmetastasen erfolgen<sup>9</sup>.

Ein Restaging mit erneuter Durchführung der bildgebenden Diagnostik erfolgt in den bisherigen Behandlungskonzepten nach durchgeführter neoadjuvanter Radiochemotherapie zur weiteren Planung des Prozederes.

### **1.2.3 Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms**

#### **UICC-Stadium I, lokal begrenzte Tumore**

Bei Rektumkarzinomen im cUICC-Stadium I erfolgt keine präoperative Therapie, sondern ein primär operatives Vorgehen<sup>9</sup>. Dies kann bei Tumoren mit einer low-risk-Histologie (T1, Durchmesser < 3 cm, gut differenziert G1/G2, L0, V0) durch eine Vollwandexzision erfolgen<sup>19</sup>. Bei high-risk-T1-Karzinomen (Durchmesser > 3 cm, G3/4, L+, V+, N+) und T2N0-Karzinomen muss eine onkologisch radikale Operation mit totaler mesorektaler Exzision (TME) für Tumore im unteren und mittleren Drittel oder eine partielle mesorektale Exzision (PME) für Tumore im oberen Rektumdrittel erfolgen<sup>9</sup>.

#### **UICC-Stadium II und III, lokal fortgeschrittene Tumore**

##### **Neoadjuvante Radiochemotherapie**

Eine der größten Herausforderung beim Rektumkarzinom war die hohe Lokalrezidivrate. Bis vor etwa zwei Jahrzehnten erfolgte bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III in der Regel postoperativ eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT). Durch den Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie konnten entscheidende Fortschritte in der lokalen

---

Tumorkontrolle erreicht werden. Die deutsche CAO/ARO/AIO-94 Multicenterstudie von 2004 konnte zeigen, dass bei einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im Stadium UICC II und III eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer Bestrahlung mit 50,4 Gy und einer begleitenden 5-FU-Monotherapie im Vergleich zu einer postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie mit einer verringerten 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 6 % gegenüber 13 % einhergeht<sup>20</sup>. Auch ließ sich bei 8 % der neoadjuvant behandelten Patienten eine vollständige histopathologische Tumorregression feststellen<sup>20</sup>. In den Langzeitergebnissen der 2012 publizierte Studie zeigte sich eine verringerte 10-Jahres-Lokalrezidivrate von 7,1 % gegenüber 10,1 %<sup>21</sup>. Signifikante Unterschiede in der Gesamtüberlebensrate oder beim krankheitsfreien Überleben 10 Jahre nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ließen sich nicht erheben<sup>21</sup>.

Rödel et al. publizierten 2005 Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der neoadjuvant vorbehandelten Patienten der CAO/ARO/AIO-94-Studie. 10 % aller neoadjuvant vorbehandelten Patienten zeigten eine vollständige histopathologische Tumorregression, bei 8 % der Patienten aus dem Subgruppenkollektiv zeigte sich kein Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie im Sinne einer Tumorregression, Tumorregressionsgrad (TRG) 0<sup>22</sup>. Das lokoregionäre Ansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist damit sehr heterogen. Patienten mit vollständiger Tumorregression hatten ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren (86 %) als Patienten, bei denen keine oder nur eine geringe Tumorregression induziert werden konnte (63 %)<sup>22</sup>. Mit dem Tumorregressionsgrad korrelierte auch die Lokalrezidivrate: kein Patient mit einem TRG 4 (vollständige Tumorregression) wies ein Lokalrezidiv auf, wohingegen bei 4 % aller Patienten mit TRG 2 + 3 und bei 6 % der Patienten mit TRG 0 + 1 ein Lokalrezidiv auftrat<sup>22</sup>.

In den Folgejahren erfolgte in mehreren Studien eine Intensivierung und Erweiterung der neoadjuvanten Chemotherapie, um die Rate der pathohistologischen Komplettregression zu steigern und die Langzeitergebnisse zu verbessern. In der CAO/ARO/AIO-04 Studie wurde die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Radiotherapie und begleitender 5-FU-Monotherapie mit einer erweiterten Kombination aus Radiotherapie + 5-FU und Oxaliplatin verglichen<sup>23</sup>. In dieser deutschen Multicenterstudie konnte im mit Oxaliplatin ergänzten Studienarm eine

---

häufigere pathohistologische Komplettregression (17 % vs. 13 %) als auch ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) nach 3 Jahren (76 % vs. 71 %) erreicht werden<sup>23,24</sup>. In mehreren Phase III Studien wurde der Effekt dieser Kombinationstherapie weiter untersucht, jedoch zeigte sich in der Mehrzahl der Studien kein signifikanter Effekt auf eine verbesserte pathohistologische Komplettregression (pathological complete response, pCR) oder ein verbessertes krankheitsfreies Überleben durch Hinzunahme von Oxaliplatin<sup>9</sup>.

Dellas et al. untersuchten 2013 in einer Phase II Studie den Effekt auf eine vollständige histopathologische Komplettregression durch Hinzunahme des humanisierten monoklonalen Antikörpers Bevacizumab zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 5-FU + Oxaliplatin<sup>25</sup>. Eine Verbesserung der histopathologischen Komplettregression konnte durch das intensivierte Chemotherapieregime nicht gezeigt werden<sup>25,26</sup>.

Im Restaging kann nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie eine Tumorstadien- und Größenreduktion des Tumors festgestellt werden. Die Forschungsgruppe um Angelita Habr-Gama postulierte im Jahr 2004, dass bei einer klinischen Komplettregression (clinical complete response, cCR) nach neoadjuvanter RCT auf eine Operation im Sinne einer „watch-and-wait“ Strategie verzichtet werden könne<sup>27</sup>. In der untersuchten Studienkohorte wiesen rund 27 % der Patienten eine klinische Komplettregression (cCR) im Restaging auf. Von diesen entwickelten rund 3 % ein Lokalrezidiv innerhalb von knapp fünf Jahren<sup>27</sup>. Die neoadjuvante Radiochemotherapie führt jedoch zu Veränderungen im Tumor als auch im umliegenden Gewebe. Fibrose oder Vernarbung können die Beurteilung des Tumoransprechens auf die neoadjuvante RCT im Restaging erschweren. So korreliert die klinische Komplettregression in nur 25 % der Fälle mit einer pathologischen Komplettregression<sup>28</sup>. Die Beurteilung der klinischen Komplettregression und die damit einhergehende mögliche Entscheidung für eine „watch-and-wait“-Strategie stellt aufgrund der bisher unzureichenden Übereinstimmung zwischen cCR und pCR eine der größten Herausforderungen dar.

## Operatives Vorgehen

Mit Einführung der abdominoperinealen Rektumexstirpation, maßgeblich durch Mayo (1904) und Miles (1908) geprägt, wurde erstmals ein kurativer chirurgischer Ansatz zur Behandlung des Rektumkarzinoms möglich. Die onkologischen Resultate blieben trotz stetiger Weiterentwicklung der operativen Methoden unbefriedigend. Bis in die späten 1980er Jahre lag die Lokalrezidivrate zwischen 10 % und bis zu 40 %<sup>29–31</sup>. R. J. Heald publizierte 1982 erste Ergebnisse der totalen Exzision des Mesorektums (Totale Mesorektale Exzision, TME)<sup>32</sup>. Er hatte erkannt, dass die lokale Ausbreitung des Rektumkarzinoms oft mit dem Auftreten von Satellitenmetastasen im Mesorektum, also dem Fettgewebe zwischen Rektum und Sakrum, einhergeht<sup>33</sup>. Die TME hat sich zum chirurgischen Standardverfahren entwickelt. Sie ist durch eine Dissektion zwischen den anatomischen Schichten unter Mitnahme einer vollständigen und intakten mesorektalen Faszie gekennzeichnet.

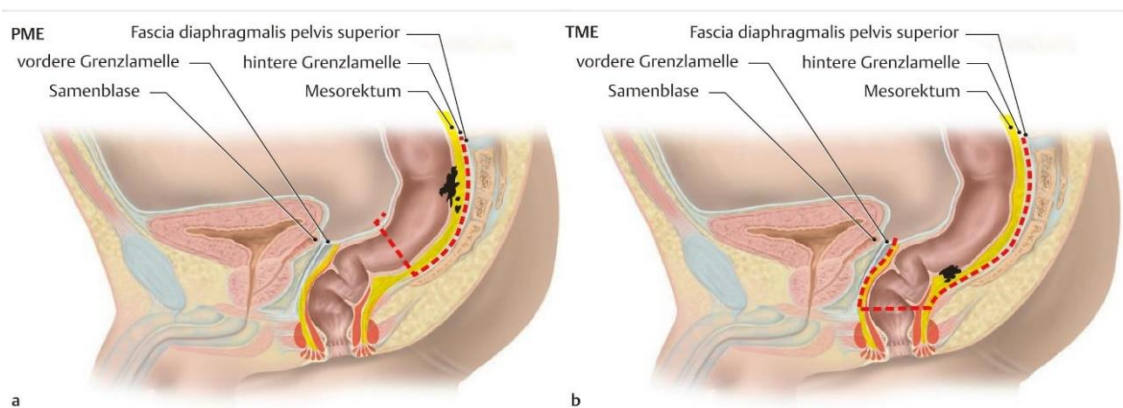


Abbildung 3: Resektionsausmaß, **a**: PME (partielle mesorektale Exzision), **b**: TME (totale mesorektale Exzision) <sup>5</sup>

Nach abgeschlossener neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgt zur Zeit nach einem Intervall von 6 – 8 Wochen die chirurgische Resektion<sup>9,34</sup>. Bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen erfolgt in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation eine anteriore Resektion, eine tiefe anteriore Rektumresektion, eine intersphinkteräre Rektumresektion oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt eine Durchtrennung des Rektums mit partieller mesorektaler Exzision (PME) 5 cm distal des Tumorunterrandes, d. h. bei der PME wird nur ein Teil des Mesorektums

---

entfernt. Liegt der Tumor im mittleren oder unteren Rektumdrittel, so erfolgt die TME bis zum Beckenboden unter Schonung des autonomen Nervensystems.

Durch die TME konnte die Lokalrezidivrate von über 20 % auf 6 % reduziert und die Rate an sphinktererhaltenden Operationen verdoppelt werden<sup>20,21,35,36</sup>. Die OCUM-Studie von 2018 konnte zeigen, dass bei low risk Tumoren mit einem Abstand von > 1 mm zur mesorektalen Faszie im MRT und einer vollständigen TME auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie verzichtet werden kann, ohne dass dies mit einer höheren Lokalrezidivrate oder einem verschlechterten DFS verbunden war<sup>37</sup>. In diese Studie wurden Rektumkarzinome im Stadium cT2-4, jedes N, cM0-1 eingeschlossen. Als high risk Tumoren wurden alle Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel mit einem Abstand zur mesorektalen Faszie < 1 mm, alle Tumoren im Stadium cT4 und alle Tumoren des unteren Rektumdrittels ab cT3 klassifiziert<sup>37</sup>. Als low risk Tumoren wurden alle Tumoren > 1 mm Abstand zur mesorektalen Faszie sowie Tumoren des oberen Rektumdrittels klassifiziert<sup>37</sup>. Patienten mit einer low risk Konstellation erhielten eine alleinige TME, alle high risk klassifizierten Patienten erhielten eine neoadjuvante RCT gefolgt von einer TME. In beiden Gruppen ließ sich kein Unterschied hinsichtlich der Lokalrezidivrate nach 3 und 5 Jahren darstellen. Jedoch zeigte sich eine erhöhte Rate an Fernmetastasen und einem verschlechterten krankheitsfreien Überleben von 3 und 5 Jahren in dem high risk Patientenkollektiv<sup>37</sup>.

Die präoperative MRT kann eine genaue Darstellung der Lagebeziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie ermöglichen. In der OCUM-Studie wurden diese Erkenntnisse zur Indikationsstellung für eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom genutzt. Kreis et al. beschrieben, dass durch den Einsatz einer MRT-basierten Risikoklassifizierung die neoadjuvante Radiochemotherapie auf die Hälfte aller Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom beschränkt werden könnte – natürlich nur unter der Voraussetzung qualitativ hochwertiger MRT-Befunde<sup>38</sup>.

Konträr zum alleinigen operativen Vorgehen ist hierzu der bereits beschriebene Ansatz der „watch-and-wait“ Strategie, geprägt durch A. Habr-Gama. Hier kann bei einer cCR nach durchgeführter neoadjuvanter Radiochemotherapie auf eine Operation verzichtet werden und Patienten engmaschig nachbeobachtet

---

werden<sup>27,39,40</sup>. Die klinische Komplettregression ist jedoch ein unsicheres Kriterium und wie bereits beschrieben in lediglich 25 % der Fälle pathohistologisch zutreffend<sup>28</sup>. Dieses Vorgehen ist gemäß den aktuell gültigen Leitlinien in nur sehr seltenen Fällen zulässig. Es ist nur dann zulässig, wenn nach neoadjuvanter RCT klinisch, endoskopisch und mittels bildgebender Verfahren kein Tumor mehr nachweisbar ist<sup>9</sup>.

#### **1.2.4 Histopathologische Beurteilung**

Die pathohistologische Beurteilung erfolgt nach definierten Kriterien. Hier werden das ypTNM-Stadium nach UICC, der Differenzierungsgrad des Tumors nach WHO, vaskuläre oder lymphatische Tumordinfiltration sowie Perineuralscheideninfiltration erhoben. Um die Radikalität der Tumoroperation zu beurteilen, wird der Abstand des Tumors zum oralen und aboralen Resektionsrand, als auch der Abstand des Tumors zum zirkumferentiellen Resektionsrand in mm angegeben. Ein zirkumferentieller Sicherheitsabstand von < 1 mm korreliert mit einem deutlich erhöhten Lokalrezidivrisiko<sup>15,41</sup>. Die Qualität des Operationsresektates wird anhand der Integrität der mesorektalen Faszie durch drei Kategorien nach der MERCURY-Klassifikation beurteilt: Grad 1: good (mesorektale Faszie erhalten), Grad 2: moderate (intramesorektale Einrisse) und Grad 3: poor (Erreichen der Muscularis propria oder Tumor). Die Qualität des Operationspräparates hat großen Einfluss auf die Lokalrezidivrate und liegt nach einem Follow-up von 3 Jahren bei 4 % für Grad 1 und bei 13 % für Grad 3<sup>41</sup>.

Das Ausmaß der durch die neoadjuvante Radiochemotherapie eingetretenen pathohistologischen Tumorregression wird durch den Tumorregressionsgrad nach Dworak beurteilt (siehe Kapitel 2.5.1)<sup>42</sup>. Eine histopathologische Komplettregression pCR (Tumorregressionsgrad 4 nach Dworak) ist mit einer signifikant verbesserten 5-Jahres-Überlebensrate und einer günstigeren Lokalrezidivrate verbunden<sup>43</sup>.



---

### **1.2.5 Therapieansprechen und klinische Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie**

Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie sehr heterogen. Bei den meisten Patienten kann eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden und bei einigen Patienten lässt sich ein vollständiges Therapieansprechen im Sinne einer histopathologischen Komplettregression erzielen. Bei einigen Patienten tritt jedoch auch nach neoadjuvanter Vorbehandlung keine Tumoregression auf. Diese Heterogenität im Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie stellt daher eine große klinische Herausforderung dar.

Dattani et. al untersuchten in einem 2018 veröffentlichten Review 17 Studien mit insgesamt 692 Patienten<sup>44</sup>. Ein klinisches Ansprechen und Komplettregression trat hier mit einer gepoolten Inzidenz von 22,4 % (14,3 – 31,8) auf<sup>44</sup>. Standardisierte Kriterien zur Beurteilung eines klinischen Komplettansprechens (cCR) liegen bisher nicht vor.

Die Abschätzung für ein vollständiges klinisches Ansprechen (cCR) nach neoadjuvanter Radiochemotherapie stellt keinen validen Prädiktor für ein vollständiges pathohistologisches Ansprechen (pCR) dar. Gleichzeitig stimmt eine pathohistologische Komplettregression (pCR) nicht immer mit einer klinischen Komplettregression (cCR) überein<sup>28,4546</sup>. Die Rolle bildgebender Verfahren im Restaging - wie transrektaler Ultraschall, MRT, CT, PET nach neoadjuvanter Radiochemotherapie - wurden in mehreren Studien untersucht, jedoch erlaubt bisher auch keines dieser Verfahren eine präzise und valide Vorhersage für eine pathohistologische Komplettregression<sup>47-50</sup>.

---

### 1.3 Fragestellung

Aufgrund des sehr heterogenen Ansprechens auf die neoadjuvante Radiochemotherapie ist es von großem klinischen Interesse Einflussfaktoren zu identifizieren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren.

Das Ziel dieser Studie war somit die Identifikation klinischer, therapieassoziierter und histopathologischer Variablen, die mit einem vollständigen pathohistologischen Ansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III im eigenen Patientengut korrelieren.

Folgende Fragestellungen werden im Rahmen der vorgelegten Arbeit konkret adressiert:

1. Korreliert in dem untersuchten Studienkollektiv eine pathohistologische Komplettregression mit einer klinischen Komplettregression, gemessen am endosonographischen Befund nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie?
2. Lassen sich klinische Daten identifizieren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren?
3. Lassen sich tumorbezogene Daten identifizieren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren?
4. Lassen sich therapiebezogene Daten identifizieren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren?
5. Geht eine pathohistologische Komplettregression mit verbesserten Überlebensdaten einher?

---

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen dieser Studie wurden alle Patienten, die im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2015 aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, kurativ operiert worden waren, erfasst und ausgewertet (n = 139 Patienten). Die retrospektive Analyse erfolgte unter Verwendung der Daten eines prospektiv geführten klinikinternen Tumorregisters für kolorektale Karzinome, der Daten elektronischer und archivierter Krankenakten, Befunden der Bildgebung, OP-Berichten und histopathologischer Befunde. Es handelt sich bei dieser Studie um eine monozentrische, retrospektive Studie. Der Beobachtungszeitraum für das klinische Follow-up endete am 19.02.2020.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **Einschlusskriterien**

- Vorliegen eines Biopsie-gesicherten Rektumkarzinoms im Stadium UICC II oder III
- Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten
- Volljährigkeit
- vorliegende Einwilligungserklärung

#### **Ausschlusskriterien**

- Erhalten einer alleinigen Radiatio oder einer alleinigen Chemotherapie
- simultanes Vorliegen eines Zweitkarzinoms, inklusive kolorektales Karzinom
- direkte Operation ohne Erhalt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie

---

## 2.3 Ethik

Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck, Vorsitzender Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic, unter dem Aktenzeichen 19-333A genehmigt.

## 2.4 Datenerhebung

Der Untersuchungszeitraum in der vorliegenden Studie liegt zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2015. In diesem Zeitraum wurden 139 Patienten aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II oder III kurativ operiert, nachdem sie eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben. Aus der Datenbank bereits vorliegende Daten wurden im Rahmen der Erfassung erneut überprüft. Nicht dokumentierte Daten wurden als „fehlende Werte“ klassifiziert. Die nachfolgende Tabelle stellt die erfassten Parameter dar.

Tabelle 2: Darstellung der erhobenen Daten

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Personenbezogene Daten</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Geschlecht</li><li>▪ Alter zum Operationszeitpunkt</li><li>▪ Körpergröße in cm und -gewicht in kg zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI)</li><li>▪ Karnofsky-Index / ECOG-Status</li><li>▪ Anzahl der Medikamente bei Aufnahme</li><li>▪ Bekannte Prädisposition: hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)</li><li>▪ positive Familienanamnese</li><li>▪ Überlebenszeiten (OS, DFS, LRF)</li></ul> |
| <b>Tumorbezogene Daten</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tumorlokalisierung, gemessen in cm ab Anokutanlinie</li><li>▪ UICC-Stadien aufgrund der TNM-Klassifikation</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>durchgeführte Diagnostik</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ starre Rektoskopie</li><li>▪ Endosonographie:<ul style="list-style-type: none"><li>○ uTNM- und yuTNM-Klassifikation</li><li>○ Downsizing, Downstaging</li></ul></li><li>▪ Magnetresonanztomographie<ul style="list-style-type: none"><li>○ Abstand zur mesorektalen Faszie</li><li>○ uTNM- und yuTNM-Klassifikation</li></ul></li><li>▪ Computertomographie<ul style="list-style-type: none"><li>○ uTNM- und yuTNM-Klassifikation</li></ul></li></ul>        |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Radiatio neoadjuvant</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeitraum der Bestrahlung</li> <li>▪ Gesamt- und Einzeldosis der Bestrahlung</li> <li>▪ Anzahl Fraktionen pro Woche</li> <li>▪ Boost</li> <li>▪ Pause / Abbruch</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Chemotherapie neoadjuvant</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeitraum der Chemotherapie</li> <li>▪ Substanzen und Applikationsregime</li> <li>▪ Pause / Abbruch</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Operative Therapie</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeitraum zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation</li> <li>▪ Operationsdatum</li> <li>▪ Operationsart</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Histopathologische Befundung</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorhistologie</li> <li>▪ Grading</li> <li>▪ ypTNM, complete pathological response</li> <li>▪ Anzahl der entfernten sowie Anzahl der metastasierten Lymphknoten</li> <li>▪ Regressionsgrad nach Dworak</li> <li>▪ R-Klassifikation</li> <li>▪ Beurteilung der Integrität der mesorektalen Faszia in drei Kategorien gemäß der S3-Leitlinie</li> <li>▪ zirkumferentieller Resektionsrand</li> </ul> |
| <b>postoperative Daten</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anastomoseninsuffizienz</li> <li>▪ 30 Tages Letalität</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>adjuvante Therapie</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Art, Dauer und Dosierung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2.5 Definition verschiedener Parameter

### 2.5.1 Klassifikation der Tumorregression nach Dworak

Das Regressionsgradingsystem nach Dworak wurde für das Rektumkarzinom 1997 von Dworak et al. beschrieben<sup>42</sup>. Das Kriterium der Tumorregression nach Dworak wird durch die Regressionsgrade 0 – 4 spezifiziert, entsprechend dem Ausmaß der histopathologischen Veränderung des Tumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Die nachfolgende Tabelle stellt die Tumorregressionsgrade TRG 0 – 4 vor.

Tabelle 3 Spezifizierung der Tumorregression nach Dworak<sup>42</sup>

| <b>Tumorregressionsgrad</b> | <b>Spezifizierung</b>                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| TRG 0                       | keine Regression                                                                |
| TRG 1                       | überwiegend Tumor mit signifikanter Fibrose und/oder Vaskulopathie              |
| TRG 2                       | überwiegend Fibrose mit verstreuten Tumorzellen (histologisch leicht erkennbar) |
| TRG 3                       | nur verstreute Tumorzellen im fibrotischen Gewebe mit/ohne azellulärem Muzin    |
| TRG 4                       | keine vitalen Tumorzellen nachweisbar, komplette Regression                     |

Die Klassifikation der Tumorregression nach Dworak erfolgte bei dem in dieser Studie verwendeten Datensatz konsequent durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Anhand archivierter Schnittpräparate erfolgte die Bestimmung der pathologischen Tumorregression. Bei bereits vorhandenen Angaben eines Tumorregressionsgrades erfolgte durch eine Mitarbeiterin des Instituts für Pathologie eine erneute Begutachtung und Verifizierung der Befunde. Somit konnte für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten eine konsistente Bestimmung des Tumorregressionsgrades nach Dworak durch eine Untersucherin erreicht werden.

### 2.5.2 Staging und Restaging

Für das klinische Staging wurden in der vorliegenden Studie folgende Untersuchungen erfasst und ausgewertet:

- Starre Rektoskopie
- Endosonographie des Rektums
- Bildgebende Verfahren: CT / MRT Abdomen und Becken

Die Angaben der starren Rektoskopie wurden den Befundberichten entnommen. Mithilfe der starren Rektoskopie wurde der aborale Tumorabstand zur Anokutanlinie gemessen. Dadurch erfolgte die genaue Höhenlokalisierung des Tumors. Entsprechend der nachstehenden Tabelle kann die Einteilung der Tumorlokalisierung entnommen werden.

Tabelle 4 Lokalisation Rektumkarzinom ab Anokutanlinie bis aboraler Tumorrand

| Klassifikation          | UICC         |
|-------------------------|--------------|
| unteres Rektumdrittel   | < 6 cm       |
| mittleres Rektumdrittel | > 6 – 12 cm  |
| oberes Rektumdrittel    | > 12 – 16 cm |

Die Ergebnisse der rektalen Endosonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie wurden den Befundberichten entnommen. Wurde die Tumoreindringtiefe und der Lymphknotenstatus mit Hilfe der Endosonographie bestimmt, so wurde bei der TNM-Klassifikation das Präfix „u“ (für Ultraschall) verwendet (uT, uN)

Aus den durchgeführten Staginguntersuchungen ergab sich die Tumorstadieneinteilung. Die Klassifikation des Rektumkarzinoms erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Aus dem TNM-Stadium wurde das klinische UICC-Stadium abgeleitet. Bei unzureichender Festlegung auf das T-Stadium in den Endosonographiebefunden wurde nach folgendem Entscheidungsbaum vorgegangen: es wurden die Befunde der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie zur Festlegung des T-Stadiums herangezogen und verwendet. Bei weiterhin diskrepanten Ergebnissen wurde sich für die T-Kategorie in Annahme des ungünstigeren Befundes entschieden, sowohl vor als auch nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Somit konnte ein Understaging vermieden werden.

Nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgte ein Restaging ebenfalls mittels rektaler Endosonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Die Befunde wurden aus den Krankenakten entnommen und dokumentiert. Das Präfix „y“ bei der TNM-Klassifikation gibt die Vorbehandlung mittels neoadjuvanter Chemo- und/oder Strahlentherapie an. Tumorausbreitung und Lymphknotenstatus, die nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie mittels rektaler Endosonographie erhoben wurden, wurden als „yuTN“ beschrieben.

---

### **2.5.3 Downstaging und Downsizing**

Die Befunde der rektalen Endosonographie wurden den Befundberichten entnommen. Dabei wurde das (y)uT- bzw. (y)uN-Stadium aus den Befundberichten dokumentiert. Durch den Vergleich der klinischen T- und N-Kategorien anhand endosonographischer Befunde vor und nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie (uT, uN – yuT, yuN) konnte ein etwaiges Downstaging des Tumors ermittelt werden. Unter Downstaging wurde in dieser Arbeit eine präoperative Veränderung in der T- und/oder N-Kategorie  $\geq 1$  nach erfolgter neoadjuvanter RCT verstanden.

Eine endosonographisch beschriebene Größenreduktion oder anhand der Größenausmessung in MRT/CT dokumentierte Größenreduktion des Tumors wurde als Downsizing gewertet. Ein Downsizing konnte auch erfüllt sein, ohne dass eine Änderung in der T-Kategorie nach durchgeführter neoadjuvanter RCT vorliegen musste.

### **2.5.4 Neoadjuvante Radiochemotherapieregime**

#### **Bestrahlung**

Prinzipiell stehen zur neoadjuvanten Radiatio des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit der Kurzzeittherapie mit einer Gesamtdosis von 25 Gy, aufgeteilt auf fünf Einzeldosen, sowie die Möglichkeit der Langzeittherapie. Alle Patienten in diesem Studienkollektiv erhielten eine Langzeitbestrahlung mit einer Applikation von einer Gesamtdosis von 45 – 50,4 Gy. Die Bestrahlung erfolgte in einer Fraktionierung von 1,8 Gy täglich, fünf Mal pro Woche, bis zu der erreichten Gesamtdosis von 45 – 50,4 Gy. Nach CT-gestützter Bestrahlungsplanung erfolgte die Bestrahlung des Rektumkarzinoms und der pelvinen Abflusswege am Linearbeschleuniger mit 18 MV-Photonen. Als Dauer der Radiatio wurde das Intervall zwischen erster und letzter Bestrahlung in Tagen berechnet. Es wurden Therapiepausen und -abbrüche aus den Krankenakten erfasst. Die Langzeitbestrahlung wurde mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen kombiniert.



---

## Chemotherapie

In der neoadjuvanten Chemotherapie wurden im untersuchten Studienkollektiv im vorliegenden Untersuchungszeitraum verschiedene Zytostatika in unterschiedlichen Protokollen verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird auf drei Chemotherapieregime näher eingegangen. Am häufigsten wurde eine 5-fluorouracilhaltige Chemotherapie während der Bestrahlung verwendet. 5-Fluorouracil (5-FU) wurde in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> als kontinuierliche Infusion über 120 Stunden in Woche 1 und 5 der Bestrahlung appliziert. Als Alternative wurde das orale Prodrug Capecitabin in einer Dosierung von 825 mg/m<sup>2</sup> zwei Mal täglich über den gesamten Bestrahlungszeitraum verabreicht. Von den 139 Patienten erhielten n = 82 eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit begleitender 5-FU Therapie i.v. oder oral.

9 Patienten erhielten eine intensivierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin. Zur Langzeitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy erfolgte simultan die Gabe von 5-FU als Dauerinfusion (250 mg/m<sup>2</sup>/d an den Tagen 1 – 14 und 22- 35) sowie die Gabe von Oxaliplatin (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, 8, 22, 29) als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%.

8 Patienten erhielten eine um den monoklonalen Antikörper Bevacizumab erweiterte Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin (BevXelOx-RT Schema). Es erfolgte eine Langzeitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Simultan wurde Capecitabin (1650 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 - 14 sowie 22 - 35) Oxaliplatin (50 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 22, 29) sowie Bevacizumab (5 mg/kg an Tag 1, 15, 29) verabreicht.

16 Patienten erhielten andere Chemotherapieregime, bei 24 Patienten ließen sich aus den Akten keine Informationen über die verabreichten Substanzen im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie finden.

Pausen oder Abbrüche in der Durchführung der Chemotherapie wurden aus den Krankenakten erfasst und dokumentiert.

Das Zeitintervall zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation wurde berechnet, indem das Datum der Operation von dem Abschlussdatum der neoadjuvanten Radiochemotherapie subtrahiert wurde.

### 2.5.5 Gesamtkollektiv und Subgruppen

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird das Gesamtkollektiv sowie die in Tab. 5 definierten Subgruppen festgelegt. Subgruppe 1 (S1) und Subgruppe 2 (S2) erhielten die leitliniengerechte neoadjuvante Radiochemotherapie (Radiatio + 5-FU). Die Aufteilung in Subgruppe S1 und S2 erfolgte zur spezifischen Analyse möglicher Unterschiede in der Tumorregression zwischen vollständiger und unvollständiger leitliniengerechter neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Tabelle 5 Klassifizierung Gesamtkollektiv und Subgruppen

| Beschreibung Gesamtkollektiv und Subgruppen                                                                          | Kennzeichnung    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Gesamtkollektiv (alle eingeschlossenen Patienten)                                                                    | Gesamtkollektiv  |
| Subgruppe mit leitliniengerechter neoadjuvanter Radiochemotherapie, vollständig und/oder unvollständig abgeschlossen | Subgruppe 1 (S1) |
| Subgruppe mit leitliniengerechter neoadjuvanter Radiochemotherapie, vollständig abgeschlossen                        | Subgruppe 2 (S2) |

### 2.5.6 Operation

Aus den Patientenakten (Operationsbericht, Entlassbericht) wurden Informationen zur Operation entnommen. Es wurden die Operationsmethode, das Nicht-Vorliegen oder Vorliegen einer Anastomoseninsuffizienz, sowie die 30-Tages-Mortalität erhoben.

### 2.5.7 Histopathologische Befundung

Die postoperativen histopathologischen Daten wurden aus den Befunden des Pathologischen Institutes des UKSH, Campus Lübeck, entnommen. Es wurden aus der Begutachtung die Tumorhistologie und das postoperative Tumorstadium mit

---

Erfassung der ypT-, ypN- Kategorie, der Differenzierungsgrad G, die R-Klassifikation für das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors, die L-Kategorie für eine etwaige Invasion in Lymphgefäße und die V-Kategorie für eine etwaige Invasion in venöse Gefäße, erhoben. Angaben zum zirkumferentiellen Resektionsrand bzw. zur Intaktheit des Mesorektums wurde mit Hilfe der MERCURY-Klassifikation erfasst, sofern diese Angaben in den Befundberichten aufgeführt wurden. Eine histopathologische Komplettregression (pCR) lag bei TRG 4, ypT0ypN0 vor.

### **2.5.8 Nachbeobachtung**

Als Überlebensdaten wurden folgende Ereignisse erhoben:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival, DFS)
- Lokalrezidiv-freie Zeit (LRF)

Als Nachbeobachtungszeit wurde die Zeit zwischen Operationsdatum und dem Datum des letzten Follow-up bzw. dem Todesdatum des Patienten definiert und errechnet.

## **2.6 Statistik und Auswertung**

### **Verwendete Software**

In dieser Studie erfolgte die Dateneingabe in Microsoft Excel ® (Microsoft, Redmond, Washington, USA, Microsoft 365). Die Auswertung der erfassten Daten erfolgte mit dem IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA, Version 22).

### **Statistische Auswertung**

Zu Beginn der Arbeit fanden mehrere statistische Beratungen im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck statt. Auf dieser Grundlage erfolgten die statistischen Berechnungen und Analysen. Für numerische Daten wurden Mittelwerte mit Standardabweichung und Mediane mit Range

---

berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt. Für vergleichende Analysen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zum paarweisen Vergleich wurde der log rank Test nach Mantel Cox durchgeführt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde für die Korrelationsanalysen des Tumorregressionsgrades mit klinischen Parametern verwendet und auf Signifikanz überprüft. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven wurden das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die lokalrezidivfreie Zeit in Abhängigkeit vom Tumorregressionsgrad dargestellt. Als statistisch signifikant wurde ein  $p < 0,05$  festgelegt.

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika des Studienkollektivs

In der hier durchgeführten Studie wurden im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2015 139 Patienten auf Grund eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II oder III kurativ an der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, operiert.

#### 3.1.1 Demographische Daten

##### Alter der Patienten in den Therapiegruppen

Das mediane Alter der ins Studienkollektiv eingeschlossenen Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war 34 Jahre alt, der älteste Patient 86 Jahre alt. Tabelle 6 stellt die Altersverteilung aufgeschlüsselt über die einzelnen neoadjuvanten RCT-Regime dar.

Tabelle 6 Alter (in Jahren) und Anzahl (n) zum Zeitpunkt der Operation, Gesamtkollektiv

| neoadjuvante RCT                                    | Median | N   | Minimum | Maximum |
|-----------------------------------------------------|--------|-----|---------|---------|
| 5-FU (i.v./oral) + Radiatio, vollständig            | 65,00  | 61  | 34      | 84      |
| 5-FU (i.v./oral) + Radiatio, unvollständig          | 65,00  | 21  | 38      | 82      |
| 5-FU + Oxaliplatin + Radiatio, vollständig          | 67,00  | 7   | 55      | 73      |
| 5-FU + Oxaliplatin + Radiatio, unvollständig        | 69,50  | 2   | 66      | 73      |
| BevXelOx + Radiatio, vollständig                    | 57,00  | 7   | 52      | 68      |
| BevXelOx + Radiatio, unvollständig                  | -      | 1   | 65      | 65      |
| andere Regime + Radiatio, vollständig/unvollständig | 63,50  | 16  | 48      | 75      |
| fehlende Information                                | 59,50  | 24  | 43      | 86      |
| Gesamtkollektiv                                     | 64,00  | 139 | 34      | 86      |

Die Mediane in der Altersverteilung liegen über die verschiedenen neoadjuvanten Radiochemotherapiegruppen zwischen 57 und 69,50 Jahren.

In Abbildung 4 ist die Altersverteilung im Gesamtkollektiv, aufgeteilt nach den unterschiedlichen RCT-Regimen, grafisch dargestellt.

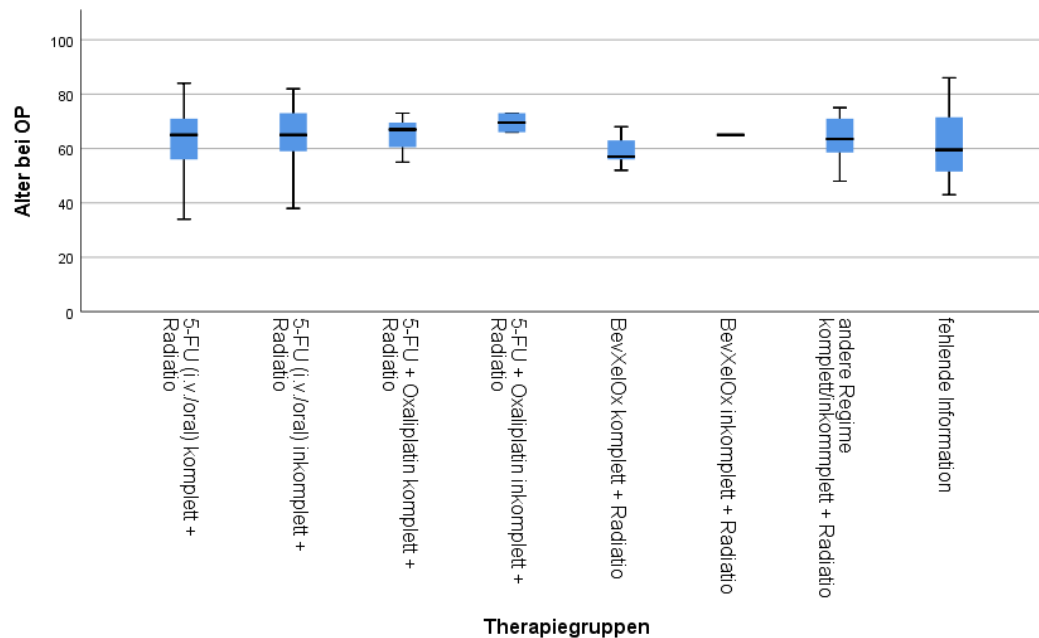


Abbildung 4 Boxplot zur Darstellung des medianen Alters in Jahren bei OP in den verschiedenen Therapiegruppen, Gesamtkollektiv

## Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 139 Patienten im untersuchten Studienkollektiv waren 94 (68 %) männliche und 45 (32 %) weibliche Patienten.

Tabelle 7 stellt die Geschlechterverteilung in den einzelnen RCT-Gruppen im Gesamtkollektiv dar.

Tabelle 7 Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen, Gesamtkollektiv (Anzahl (n))

| neoadjuvante RCT                                    | Geschlecht |          | Gesamt |
|-----------------------------------------------------|------------|----------|--------|
|                                                     | männlich   | weiblich |        |
| 5-FU (i.v./oral) + Radiatio, vollständig            | 46         | 15       | 61     |
| 5-FU (i.v./oral) + Radiatio, unvollständig          | 8          | 13       | 21     |
| 5-FU + Oxaliplatin + Radiatio, vollständig          | 6          | 1        | 7      |
| 5-FU + Oxaliplatin + Radiatio, unvollständig        | 1          | 1        | 2      |
| BevXelOx + Radiatio, vollständig                    | 5          | 2        | 7      |
| BevXelOx + Radiatio, unvollständig                  | 1          | 0        | 1      |
| andere Regime + Radiatio, vollständig/unvollständig | 12         | 4        | 16     |
| fehlende Information                                | 15         | 9        | 24     |
| Gesamtkollektiv                                     | 94         | 45       | 139    |

Im Gesamtkollektiv als auch im leitliniengerecht behandelten Kollektiv S 2 gab es eine Häufung männlicher Patienten.

### 3.1.2 Personenbezogene Daten

#### BMI

Der Body-Mass-Index wurde aus der Körpergröße in cm und dem Körpergewicht in kg nach der Formel  $\text{Quotient aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in Meter zum Quadrat}$  berechnet. Für n = 137 Patienten konnten hierzu Angaben erhoben werden, für zwei Patienten waren die Angaben unvollständig. Der mediane Wert im Gesamtkollektiv lag bei 25,6 kg/m<sup>2</sup> (Range 16,1 – 55,5 kg/m<sup>2</sup>) und daher im präadipösen Bereich.

Abbildung 5 stellt den Body-Mass-Index aller Patienten im Gesamtkollektiv differenziert nach den unterschiedlichen neoadjuvanten Radiochemotherapieprotokollen dar.

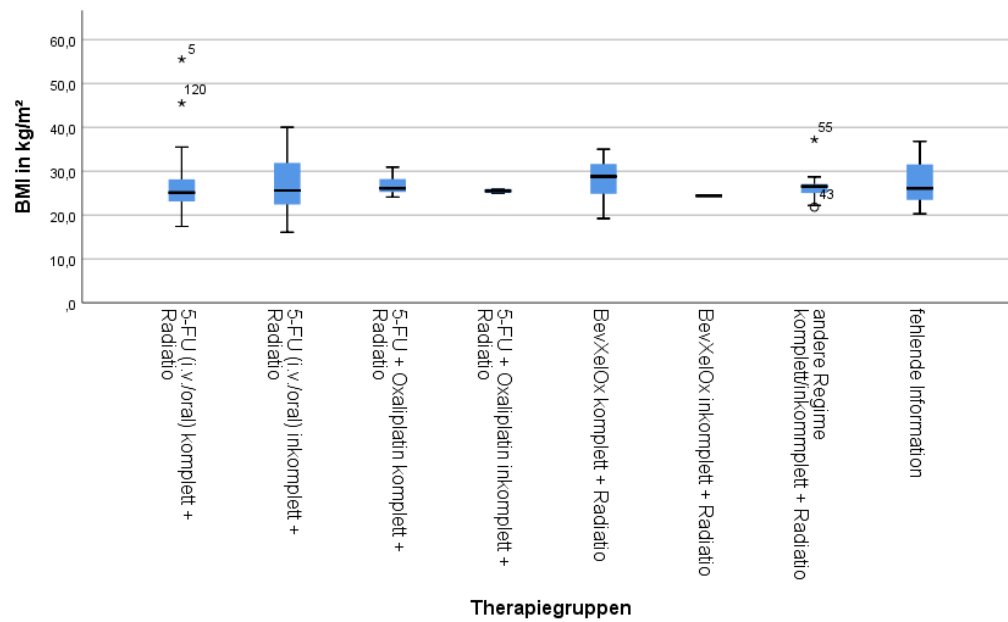


Abbildung 5 Boxplot zur Darstellung des Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup> in den verschiedenen RCT-Gruppen, Gesamtkollektiv

### Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme

Die Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme konnte bei n = 138 Patienten erhoben werden. Insgesamt nahmen 94 Patienten Medikamente zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein, was einem Anteil von 68 % entspricht. In der folgenden Tabelle ist die Anzahl der Medikamente bei Aufnahme detailliert aufgelistet.



Tabelle 8 Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

| Anzahl der Medikamente<br>bei Aufnahme | Anzahl Patienten | Anteil in % |
|----------------------------------------|------------------|-------------|
| 1 Medikament                           | 15               | 10,9        |
| 2 Medikamente                          | 25               | 18,1        |
| 3 Medikamente                          | 12               | 8,7         |
| 4 Medikamente                          | 10               | 7,2         |
| 5 Medikamente                          | 12               | 8,7         |
| 6 Medikamente                          | 6                | 4,4         |
| 7 Medikamente                          | 3                | 2,2         |
| 8 Medikamente                          | 6                | 4,4         |
| 9 Medikamente                          | 2                | 1,4         |
| 10 Medikamente                         | 1                | 0,7         |
| 11 Medikamente                         | 2                | 1,4         |
| keine Medikamenteneinnahme             | 44               | 31,9        |

Die meisten Patienten nahmen zwischen 1 und 5 Medikamente ein. Patienten, die über 6 Medikamente zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einnahmen, machten jeweils einen Anteil von < 5 % aus.

### 3.1.3 Neoadjuvante Radiochemotherapieregime

In der folgenden Abbildung wurde das Gesamtkollektiv sowie die verschiedenen Therapiegruppen mit vollständiger und unvollständiger neoadjuvanter Radiochemotherapie dargestellt. Sowohl das Gesamtkollektiv als auch die Subgruppen S1 und S2 wurden extra gekennzeichnet (Definition Gesamtkollektiv und Subgruppen siehe auch Punkt 2.5.5).

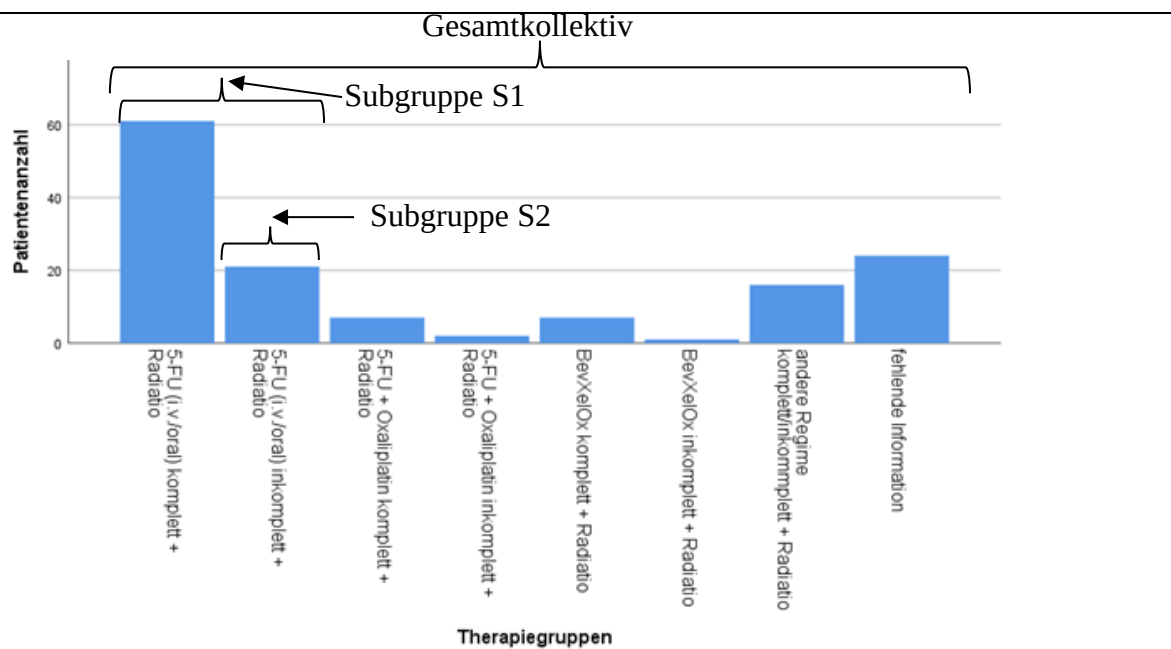


Abbildung 6 Verteilung der Anzahl der Patienten über die verschiedenen neoadjuvanten RCT-Regime

Auf die ausführliche Beschreibung der im Studienkollektiv verwendeten Radiochemotherapieregime wurde bereits unter Punkt 2.5.4 eingegangen.

Im Gesamtkollektiv wurde bei 82 Patienten (59 %) - und damit am häufigsten - eine neoadjuvante Radiochemotherapie gemäß der Leitlinie durchgeführt. 61 Patienten (44 %) schlossen die neoadjuvante Radiochemotherapie vollständig ab. 21 Patienten (15 %) führten die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Langzeitbestrahlung und 5-FU-Gabe (intravenös oder oral) unvollständig (aufgrund von Pausierung oder Abbruch) durch.

9 Patienten (6 %) wurden nach einem neoadjuvanten Radiochemotherapieregime behandelt, welches die Gabe von 5-FU um Oxaliplatin ergänzt. Bei 7 Patienten (5 %) in unserem Studienkollektiv konnte dieses Behandlungsregime vollständig durchgeführt werden, 2 Patienten (1 %) pausierten oder brachen die Behandlung ab.

Bei 8 Patienten (6 %) wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie nach dem BevXelOx-RT Schema durchgeführt. 7 Patienten (5 %) führten die neoadjuvante BevXelOx-RT vollständig durch, 1 Patient (0,7 %) unvollständig.

---

16 Patienten (11 %) wurden nach anderen neoadjuvanten Radiochemotherapieregimen behandelt, Bei dieser Gruppe wurde nicht zwischen vollständiger und unvollständiger Durchführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie unterschieden.

Für 24 Patienten (17 %) konnten aus den Patientenakten keine Informationen über das durchgeführte neoadjuvante Radiochemotherapieregime gewonnen werden.

#### **3.1.4 Regressionsgrad nach Dworak**

Im Folgenden wird für das Gesamtkollektiv als auch für die beiden Subgruppen S1 und S2 die Verteilung des Regressionsgrades nach Dworak beschrieben (Einteilung Subgruppen siehe Punkt 2.5.5).

##### **Gesamtkollektiv**

Bei 55 Patienten (40 %) aus dem Gesamtkollektiv lag ein Tumorregressionsgrad 2 vor. 41 Patienten (30 %) wiesen einen Tumorregressionsgrad von 1 auf. Ein Tumorregressionsgrad von 3 lag bei 21 (15 %) Patienten vor. Bei 20 Patienten (14 %) ließ sich in der pathohistologischen Aufarbeitung kein Tumor mehr nachweisen, was einer vollständigen Tumorregression und somit einem TRG nach Dworak von 4 entspricht. Bei 2 Patienten (1 %) zeigte sich keine Tumorregression, was einem TRG von 0 entspricht.

In der folgenden Abbildung ist die Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak im Gesamtkollektiv grafisch dargestellt.

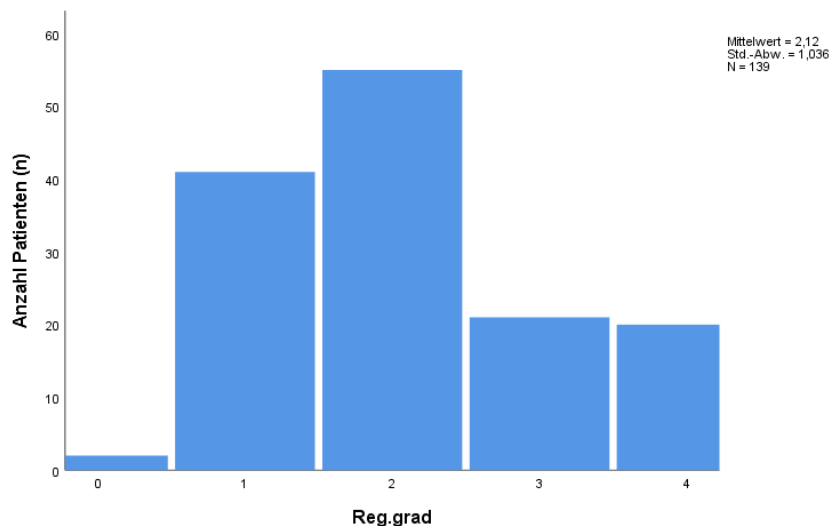


Abbildung 7 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, Gesamtkollektiv

### Subgruppe 1

Von diesen 82 Patienten konnte bei 33 Patienten (40 %) ein TRG 2 klassifiziert werden. Bei 22 Patienten (27 %) ließ sich ein TRG 1 nachweisen. Histopathologisch lag bei 14 Patienten (17 %) ein TRG 3 vor. Bei 11 Patienten (14%) der Subgruppe 1 ließ sich eine vollständige Tumorregression und damit ein TRG 4 nachweisen. 2 Patienten (2 %) wiesen keine histopathologisch nachweisbare Tumorregression auf und sind somit mit TRG 0 zu klassifizieren.

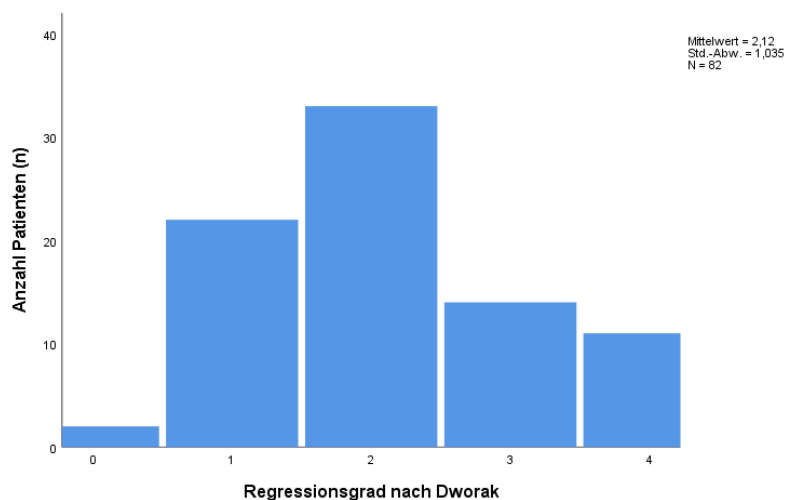


Abbildung 8 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, S1

Das Histogramm in Abbildung 8 stellt die Verteilung der Patienten in der Subgruppe 1 differenziert nach den Tumorregressionsgraden 0 – 4 dar.

---

## Subgruppe 2

Auch in diesem Kollektiv ist mit 26 Patienten (43 %) ein TRG 2 am häufigsten. Bei 15 Patienten (25 %) ließ sich ein TRG 1 klassifizieren. Bei 13 Patienten (21 %) konnte ein TRG 3 klassifiziert werden. Bei 5 Patienten (8 %) ließ sich eine vollständige Tumorregression (TRG 4) nachweisen. Bei 2 Patienten (3 %) zeigte der Tumor in der histopathologischen Aufarbeitung keine Tumorregression, TRG 0.

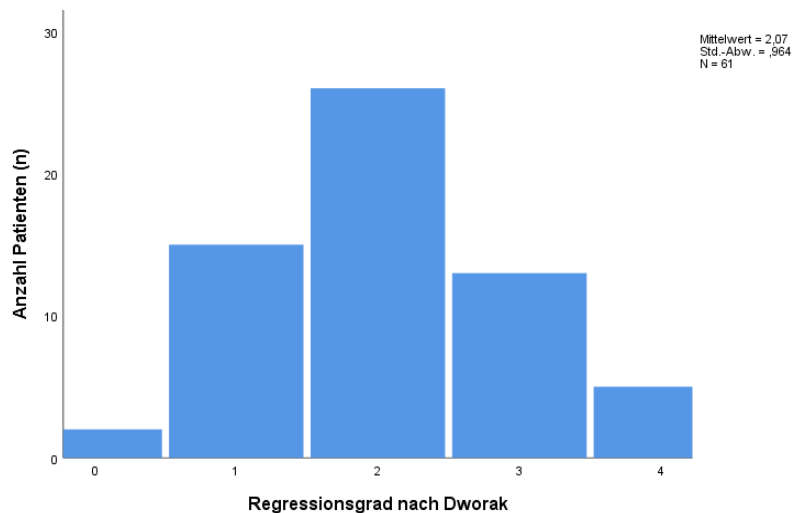


Abbildung 9 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, S2

Das Histogramm in Abbildung 9 stellt die Verteilung der Patienten in der Subgruppe 2 differenziert nach den Tumorregressionsgraden 0 – 4 dar.

Im Gesamtkollektiv, als auch in den beiden Subgruppen S1 und S2 lag ein TRG von 2 am häufigsten vor. Am seltensten lag ein TRG von 0, d.h. keine histopathologisch nachweisbare Tumorregression, vor.

---

## 3.2 Korrelation von klinischen Daten und Tumorregressionsgrad

In diesem Abschnitt wurden klinische Einflussfaktoren untersucht, die mit dem Tumorregressionsgrad und einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren.

### 3.2.1 Klinische Komplettregression und pathohistologische Komplettregression

In der hier durchgeführten Arbeit ließ sich bei keinem Patienten im Restaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine klinische Komplettregression erheben. Wie bereits ausführlich beschrieben, konnte jedoch bei 20 Patienten (14 %) aus dem Gesamtkollektiv eine pathohistologische Komplettregression erhoben werden. In dem untersuchten Studienkollektiv gab es daher keine Korrelation zwischen einer klinischen und einer pathohistologischen Komplettregression.

### 3.2.2 Korrelation Alter zum Zeitpunkt der OP und Tumorregressionsgrad

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation lag in dem Gesamtkollektiv bei 64 Jahren (Range 34 – 86 Jahre)

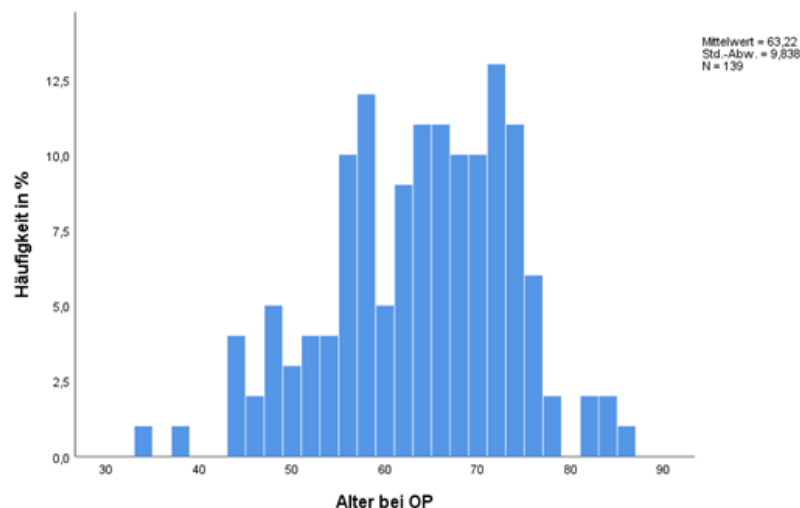


Abbildung 10 Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Operation, Gesamtkollektiv

In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 11) ist die Korrelation zwischen Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Operation und den einzelnen Tumorregressionsgraden im Gesamtkollektiv dargestellt.

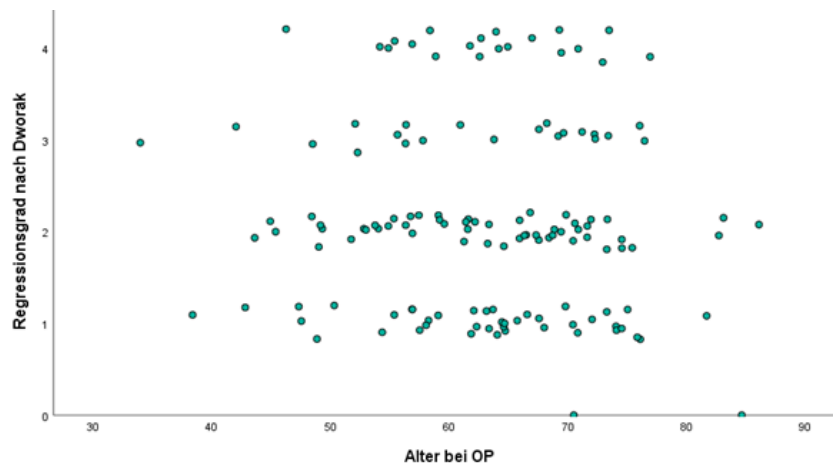


Abbildung 11 Einfaches Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Alter im Jahren zum Zeitpunkt der Operation und dem Tumorregressionsgrad, Gesamtkollektiv

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf den Tumorregressionsgrad, weder im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient = -0,015;  $p = 0,555$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2 (Korrelationskoeffizient = -0,050;  $p = 0,658$  für S1 und Korrelationskoeffizient = 0,016,  $p = 0,904$  für S2)

Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation über 80 Jahre alt waren, wiesen keinen besseren Tumorregressionsgrad als TRG 2 auf.

### 3.2.3 Korrelation Geschlechterverteilung und Regressionsgrad

In Tabelle 9 ist die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv dargestellt.

Tabelle 9 Geschlechterverteilung in den einzelnen Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Angaben in Anzahl (n) und Anteil (%))

| Geschlecht | Tumorregressionsgrad |          |          |          |          | Gesamt     |
|------------|----------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
|            | 0                    | 1        | 2        | 3        | 4        |            |
| männlich   | 2 (2%)               | 27 (29%) | 41 (44%) | 14 (15%) | 10 (11%) | 94 (68%)   |
| weiblich   | 0                    | 14 (31%) | 14 (31%) | 7 (16%)  | 10 (22%) | 45 (32%)   |
| Gesamt     | 2 (1%)               | 41 (29%) | 55 (40%) | 21 (15%) | 20 (14%) | 139 (100%) |

---

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den Tumorregressionsgrad, weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,281$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2 ( $p = 0,055$  für S1 und  $p = 0,322$  für S2).

### 3.2.4 Korrelation BMI und Regressionsgrad

In der nachfolgenden Abbildung wird die Verteilung des BMI im Gesamtkollektiv auf die verschiedenen Regressionsgrade dargestellt.

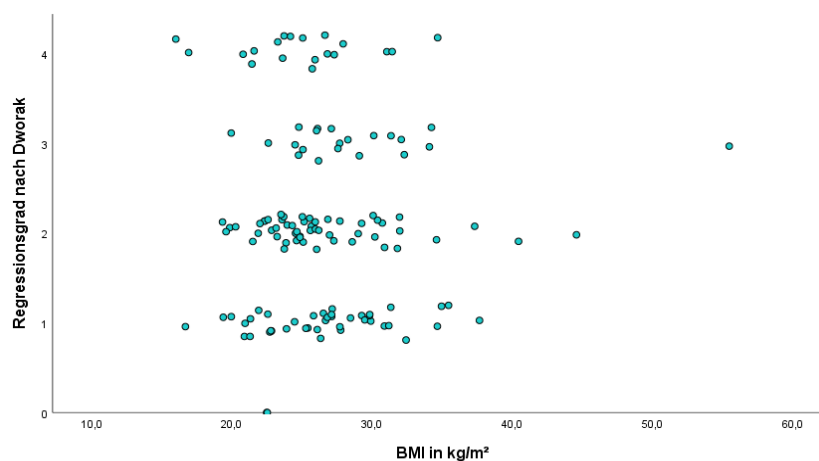


Abbildung 12 Streudiagramm zur Darstellung BMI und Tumorregressionsgrade, Gesamtkollektiv

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Body-Mass-Index auf den Tumorregressionsgrad, weder im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient = 0,013;  $p = 0,878$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2 (Korrelationskoeffizient = 0,038;  $p = 0,736$  für S1 und Korrelationskoeffizient = 0,156;  $p = 0,234$  für S2).

### 3.2.5 Korrelation Anzahl der Medikamente bei Aufnahme und Regressionsgrad

In Abbildung 13 ist der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente bei Aufnahme und den verschiedenen Tumorregressionsgraden im Gesamtkollektiv dargestellt.



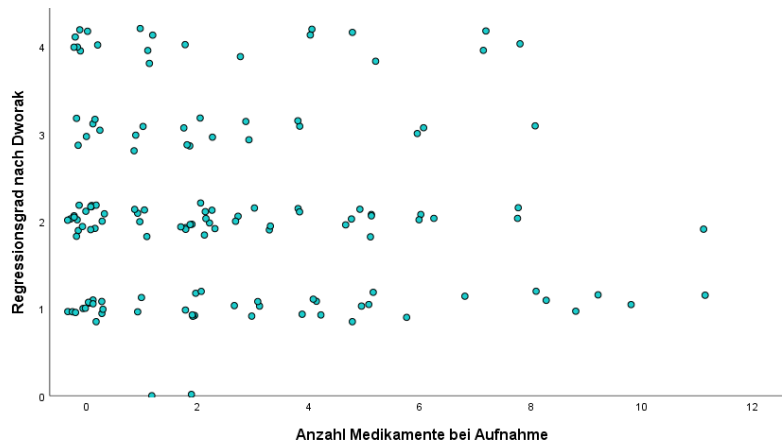


Abbildung 13 Streudiagramm zur Darstellung Medikamente bei Aufnahme und Tumorregressionsgrad, Gesamtkollektiv

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Anzahl der Medikamente auf den Tumorregressionsgrad, weder im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient = -0,077;  $p = 0,372$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2 (Korrelationskoeffizient = -0,046;  $p = 0,683$  für S1 und Korrelationskoeffizient = -0,049;  $p = 0,710$  für S2).

### 3.3 Korrelation zwischen tumorbezogenen Daten und dem Regressionsgrad

Im Folgenden wurde im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen S1 und S2 untersucht, ob eine Korrelation zwischen tumorbezogenen Daten und dem Tumorregressionsgrad nach Dworak besteht.

#### 3.3.1 Korrelation der Lokalisation ab Anokutanlinie und Regressionsgrad

Die Tumorlokalisation wurde mit dem starren Rektoskop gemessen. Für 133 von 139 Patienten ließen sich genaue Angaben über die Lokalisation des Tumorunterrandes gemessen ab Anokutanlinie in cm aus den Befunden entnehmen.

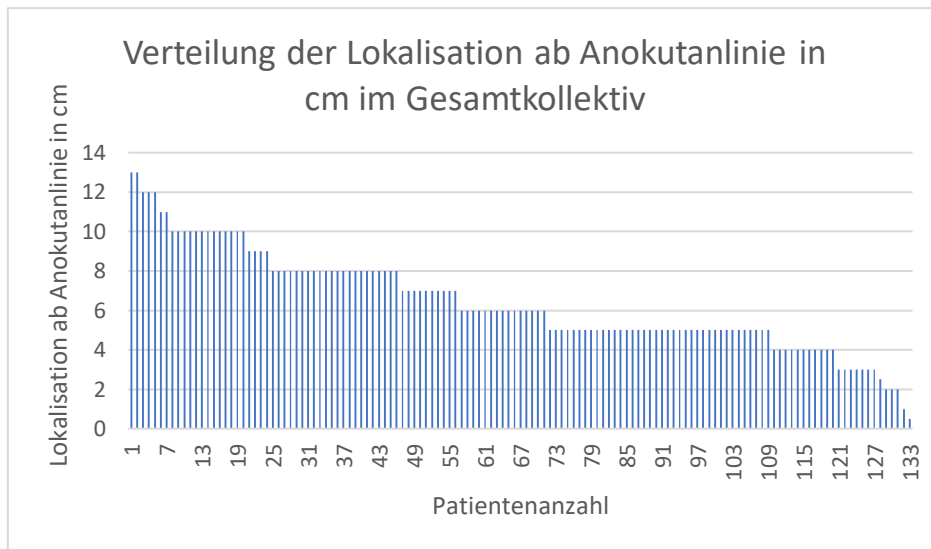


Abbildung 14 Tumorlokalisierung (distaler Rand) ab Anokutanlinie, Gesamtkollektiv

Die Lage des Tumorunterrandes, gemessen in cm ab Anokutanlinie, lag im Median bei 6 cm, mit einem Maximum bei 13 cm und einem Minimum bei 0,5 cm.

Die nachfolgende Abbildung stellt die Verteilung der Tumorlokalisierung gemessen ab Anokutanlinie in den einzelnen Tumorregressionsgraden im Gesamtkollektiv dar.

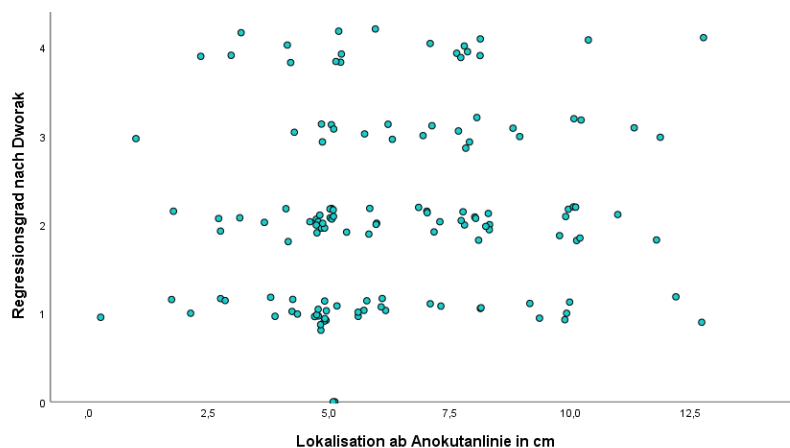


Abbildung 15 distale Tumorrando lokalisierung gemessen ab Anokutanlinie in den verschiedenen Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Tumorlokalisierung auf den Tumorregressionsgrad, weder im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient = 0,142;

---

p = 0.104), noch in den Subgruppen S1 und S2 (Korrelationskoeffizient = 0,151; p = 1.81 für S1 und Korrelationskoeffizient = 0,114; p = 0.384 für S2).

### 3.3.2 Korrelation von Tumorhistologie und Regressionsgrad

Bezüglich der Tumorhistologie ergaben sich für das Gesamtkollektiv folgende Ergebnisse:

Tabelle 10 Histologie Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

| Histologie             | Anzahl der Patienten | Anteil in % |
|------------------------|----------------------|-------------|
| Adenokarzinom          | 136                  | 98 %        |
| Siegelringzellkarzinom | 3                    | 2%          |

136 von 139 Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf, lediglich bei 3 Patienten (2 %) wurde ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert. Eine Korrelation lässt sich aufgrund der niedrigen Anzahl an Siegelringzellkarzinomen nicht berechnen.

### 3.3.3 Korrelation UICC-Stadium und Regressionsgrad

Durch das klinische Staging konnte die Stadiengruppierung nach UICC für alle Patienten festgelegt werden. Das klinische UICC-Stadium II und III ist das maßgebliche Kriterium zur Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie. Deswegen werden im Folgenden speziell die UICC Stadien II und III im Hinblick auf den Tumorregressionsgrad jeweils separat untersucht.

#### Gesamtkollektiv

Die Verteilung der klinischen UICC-Stadien II und III im Gesamtkollektiv ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 UICC-Stadium Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

| UICC-Stadium | Anzahl Patienten | Anteil in % |
|--------------|------------------|-------------|
| II           | 21               | 15 %        |
| III          | 118              | 85 %        |

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 12) sind die klinischen UICC-Stadien II und III in Zusammenhang mit den pathohistologisch klassifizierten Tumorregressionsgraden für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Tabelle 12 Verteilung der Tumorregressionsgrade in den UICC-Stadien, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

|        |     | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |           |            |
|--------|-----|-----------------------------|----------|----------|-----------|------------|
|        |     | 0                           | 1        | 2        | 3         | 4          |
| UICC   | II  | 0                           | 6 (29%)  | 6 (29%)  | 4 (19%)   | 5 (24%)    |
|        | III | 2 (2%)                      | 35 (30%) | 49 (42%) | 17 (14 %) | 15 (13%)   |
| Gesamt |     | 2 (1%)                      | 41 (29%) | 55 (40%) | 21 (15%)  | 20 (14%)   |
|        |     |                             |          |          |           | 139 (100%) |

Bei 6 Patienten (29 %) im klinischen UICC-Stadium II konnte ein TRG 1 klassifiziert werden. Weitere 6 Patienten (29 %) wiesen einen TRG 2 auf. 5 Patienten (24 %) aus dem klinischen UICC-Stadium II wiesen einen TRG 4 auf und zeigten somit eine vollständige histopathologische Tumorregression. Ein TRG 3 konnte bei 4 Patienten (19 %) festgestellt werden. Kein Patient im klinischen UICC Stadium II wies in der histopathologischen Untersuchung einen TRG 0 auf.

Bei 49 Patienten (42 %) im klinischen UICC Stadium III lag ein TRG 2 vor und bei 35 Patienten (30 %) ein Tumorregressionsgrad 1. 17 Patienten (14 %) wiesen einen TRG 3 auf und 15 Patienten (13 %) im UICC-Stadium III sprachen mit einer vollständigen Tumorregression, TRG 4, auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie an. Lediglich 2 Patienten (2%) im klinischen UICC Stadium III zeigten kein histopathologisches Ansprechen, TRG 0.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden UICC-Stadien und den verschiedenen Tumorregressionsgraden,  $p = 0,575$ .

### Subgruppe S1 und Subgruppe S2

In den Subgruppenanalysen zeigte sich wie im Gesamtkollektiv ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den UICC-Stadien und dem Tumorregressionsgrad ( $p = 0,782$  für S1 und  $p = 0,873$  für S2).

### 3.3.4 Korrelation von Downsizing und dem Regressionsgrad

Nach Abschluss der neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgte ein klinisches Restaging mittels Endosonographie, CT oder MRT. Durch den Vergleich der beschriebenen Tumorgröße vor und nach Ende der neoadjuvanten RCT konnte eine Verkleinerung der Tumorgröße, unabhängig vom T-Stadium erfasst werden. Unter Downsizing ist daher eine Tumorgrößenreduktion zu verstehen.

#### Gesamtkollektiv

Für 94 Patienten konnten aus den Untersuchungsbefunden Angaben zur Größenreduktion des Tumors im klinischen Restaging erhoben werden. Wie in Tabelle 13 aufgeführt, konnte bei 70 Patienten (75 %) ein Downsizing erfasst werden, bei 24 Patienten (25 %) wurde in den Befunden keine Größenreduktion des Tumors beschrieben.

Tabelle 13 Downsizing in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

|            |      | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |          |          | Gesamt    |
|------------|------|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
|            |      | 0                           | 1        | 2        | 3        | 4        |           |
| Downsizing | nein | 0 (0%)                      | 10 (42%) | 7 (29%)  | 4 (17%)  | 3 (13%)  | 24 (26%)  |
|            | ja   | 2 (3%)                      | 19 (27%) | 25 (36%) | 10 (14%) | 14 (20%) | 70 (75%)  |
| Gesamt     |      | 2 (2%)                      | 29 (31%) | 32 (34%) | 14 (15%) | 17 (18%) | 94 (100%) |

Insgesamt 14 Patienten (20 %), bei denen eine Größenreduktion des Tumors beschrieben wurde, sprachen mit einer histopathologischen Komplettregression (TRG 4) auf die neoadjuvante RCT an. Bei 3 Patienten (13 %) war trotz gleichbleibender Tumorgröße ein TRG 4 klassifiziert worden. 2 Patienten (3 %) wiesen im klinischen Restaging eine beschriebene Größenreduktion des Tumors auf, zeigten aber in der histopathologischen Aufarbeitung des Präparates keine Tumorregression, TRG 0.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem T-Stadium unabhängigen Downsizing im Sinne einer beschriebenen Größenreduktion des Tumors und einzelnen Tumorregressionsgraden, weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,599$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2, ( $p = 0,520$  für S1 und  $p = 0,326$  für S2).

### 3.3.5 Änderung im T-Stadium und Korrelation mit Regressionsgrad

Wie in Punkt 2.5.2 beschrieben, wurde bei unzureichender Festlegung hinsichtlich der Stadieneinteilung in den Endosonographiebefunden der ungünstigere Befund gewählt, um ein Understaging zu vermeiden.

Durch den Vergleich der T-Kategorie im klinischen Restaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (cT, ycT) konnte bei 105 Patienten aus dem Gesamtkollektiv eine Veränderung erhoben werden. Tabelle 14 stellt die Veränderung im T-Stadium im klinischen Restaging in Zusammenhang mit der Verteilung der Tumorregressionsgrade dar.

Tabelle 14 Veränderung im T-Stadium in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

|         |    | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |          |          | Gesamt     |
|---------|----|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
|         |    | 0                           | 1        | 2        | 3        | 4        |            |
| Delta T | -1 | 1 (4%)                      | 7 (25%)  | 10 (36%) | 2 (7%)   | 8 (29%)  | 28 (27%)   |
|         | 0  | 1 (1%)                      | 25 (34%) | 25 (34%) | 14 (19%) | 9 (12%)  | 74 (70%)   |
|         | +1 | 0 (0%)                      | 0 (0%)   | 3 (100%) | 0 (0%)   | 0 (0%)   | 3 (3%)     |
| Gesamt  |    | 2 (2%)                      | 32 (30%) | 38 (36%) | 16 (15%) | 17 (16%) | 105 (100%) |

Bei 28 Patienten (27 %) fand eine Abnahme in der T-Kategorie im klinischen Restaging statt. Hiervon zeigten 8 Patienten (29 %) eine histopathologische Komplettregression, TRG 4. Ein Patient (4 %) wies trotz einer Abnahme im T-Stadium einen TRG 0 auf.

Für 74 Patienten (70 %) wurde keine Änderung in der T-Kategorie im klinischen Restaging beschrieben. Je 25 dieser Patienten (34 %) wiesen einen TRG 1 und TRG 2 auf. 14 Patienten (19 %) wiesen einen TRG 3 auf.

Bei drei Patienten (3 %) wurde im klinischen Restaging eine höhere T-Kategorie klassifiziert. Diese Patienten hatten in der histopathologischen Aufarbeitung einen TRG 3.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung im T-Stadium und den Tumorregressionsgraden, weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,164$ ), noch in den Subgruppen S1 und S2 ( $p = 0,190$  für S1 und  $p = 0,153$  für S2).

### 3.3.6 Änderung im N-Stadium und Korrelation mit Regressionsgrad

#### Gesamtkollektiv

Durch den Vergleich der N-Kategorie im klinischen Restaging konnte eine Veränderung in der Lymphknoteninfiltration festgestellt werden. Für 106 Patienten aus dem Gesamtkollektiv konnten Daten für die Erfassung einer Veränderung in der N-Kategorie erhoben werden. In einem Fall enthielt ein Restagingbefund lediglich Informationen zum Lymphknotenstatus, zum T-Stadium wurden keine Angaben gemacht. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse in Zusammenhang mit dem Tumorregressionsgrad dargestellt.

Tabelle 15 Änderung im N-Stadium in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

|         |    | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |          |          | Gesamt     |
|---------|----|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
|         |    | 0                           | 1        | 2        | 3        | 4        |            |
| Delta N | -1 | 2 (3%)                      | 16 (24%) | 24 (35%) | 11 (16%) | 15 (22%) | 68 (64%)   |
|         | 0  | 0 (0%)                      | 16 (42%) | 14 (37%) | 6 (16%)  | 2 (5%)   | 38 (36%)   |
| Gesamt  |    | 2 (2%)                      | 32 (30%) | 38 (36%) | 17 (16%) | 17 (16%) | 106 (100%) |

Für 68 Patienten (64 %) aus dem Gesamtkollektiv konnte eine Veränderung zugunsten eines niedrigeren N-Status im klinischen Restaging erhoben werden. 24 Patienten (35 %) in der Gruppe der Responder hinsichtlich der N-Kategorie wiesen einen TRG 2 auf. 16 Patienten (24 %) zeigten einen TRG 1 und 15 Patienten (22 %) wiesen in der pathohistologischen Aufarbeitung eine vollständige Tumorregression, TRG 4, auf, 11 Patienten (16 %) wiesen einen TRG 3 auf. 2 Patienten (3 %), bei denen eine Verbesserung der N-Kategorie festgestellt wurde, zeigten mikroskopisch kein Ansprechen und wiesen einen TRG 0 auf.

Keine Veränderung im N-Stadium im klinischen Restaging ließ sich für 38 Patienten (36 %) eruieren. Die meisten Patienten in dem Kollektiv der klinischen Nonresponder hinsichtlich einer Veränderung der N-Kategorie wiesen einen TRG 1 auf (16 Patienten, 42 %). Bei 14 Patienten (37 %) wurde ein TRG 2 klassifiziert. 2 Patienten (5 %) wiesen eine vollständige pathohistologische Komplettregression, TRG 4, auf. Kein Patient aus dieser Gruppe wies einen TRG 0 auf.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Veränderung der N-Kategorie und den Tumorregressionsgraden zeigte sich mit  $p = 0,084$  nicht. Es wird jedoch deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant, dass eine Reduktion im N-Stadium im klinischen Restaging mit einer häufigeren histopathologischen Komplettregression, TRG 4, einhergeht.

### Subgruppe 1

In der Subgruppe 1 konnte für 65 Patienten im klinischen Restaging ein Befundabgleich uN zu yuN erhoben werden. Aus dem Vergleich uN zu yuN konnte eine Veränderung des N-Stadiums eruiert werden. Bei keinem Patienten aus diesem Kollektiv trat eine Erhöhung der N-Kategorie im klinischen Restaging auf. Tabelle 16 stellt die Verteilung in der Änderung der N-Kategorie in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden dar.

Tabelle 16 Veränderung der N-Kategorie in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1 (Anzahl (n) und Anteil (%))

|         |    | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |          |         | Gesamt    |
|---------|----|-----------------------------|----------|----------|----------|---------|-----------|
|         |    | 0                           | 1        | 2        | 3        | 4       |           |
| Delta N | -1 | 2 (15%)                     | 7 (18%)  | 15 (38%) | 8 (20%)  | 8 (20%) | 40 (62%)  |
|         | 0  | 0 (0%)                      | 11 (44%) | 10 (40%) | 4 (16%)  | 0 (0%)  | 25 (38%)  |
| Gesamt  |    | 2 (3%)                      | 18 (28%) | 25 (38%) | 12 (18%) | 8 (12%) | 65 (100%) |

Bei 40 Patienten (62 %) ließ sich eine Abnahme im N-Status im Vergleich uN zu yuN erheben. Davon konnte bei den meisten Patienten (15 Patienten, 38 %) ein TRG 2 klassifiziert werden. 8 Patienten (20 %) aus der Gruppe der klinischen Responder hinsichtlich einer Abnahme der N-Kategorie wiesen eine vollständige histopathologische Tumorregression, TRG 4, auf. Weitere 8 Patienten (20 %) wiesen einen TRG 3 auf. 7 Patienten (18 %) sprachen mit einem TRG 1 schlecht auf die neoadjuvante RCT an, bei 2 Patienten (15 %) konnten keine histopathologischen Veränderungen im Sinne einer Tumorregression festgestellt werden, TRG 0.

Keine Veränderung in der N-Kategorie im klinischen Restaging ergab sich für 25 Patienten (38 %). Die meisten Patienten in dieser Gruppe (11 Patienten, 44 %) wiesen einen schlechten TRG von 1 auf. Bei 10 Patienten (40 %) wurde ein TRG 2 und bei 4 Patienten (16 %) ein TRG 3 klassifiziert. Bei keinem Patienten, der keine



Änderung in der N-Kategorie im klinischen Restaging aufwies, zeigte sich ein TRG 4 oder ein TRG 0

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv zeigte sich in der Subgruppe 1 ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung im N-Stadium und den Tumorregressionsgraden,  $p = 0,036$ . Eine Änderung des N-Stadiums im klinischen Restaging zugunsten eines niedrigeren N-Stadiums ging im Subgruppenkollektiv 1 mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer vollständigen Tumorregression, TRG 4, einher.

In der Subgruppe 2 ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang oder Trend zwischen einer Veränderung der N-Kategorie und den Tumorregressionsgraden darstellen,  $p = 0,154$ .

### 3.3.7 Änderung im UICC-Stadium und Korrelation mit dem Regressionsgrad

#### Gesamtkollektiv

Für 105 Patienten konnte aus dem Gesamtkollektiv nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie aus den Befunden des klinischen Restaging das UICC-Stadium bestimmt werden. Tabelle 17 zeigt die Änderung im UICC-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie in Zusammenhang mit den verschiedenen Tumorregressionsgraden im Gesamtkollektiv.

Tabelle 17 Änderung im UICC-Stadium in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%))

|            |    | Regressionsgrad nach Dworak |          |          |          |          | Gesamt     |
|------------|----|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|
|            |    | 0                           | 1        | 2        | 3        | 4        |            |
| delta UICC | -1 | 2 (3%)                      | 16 (23%) | 24 (35%) | 11 (16%) | 16 (23%) | 69 (66%)   |
|            | 0  | 0 (0%)                      | 16 (44%) | 14 (39%) | 5 (14%)  | 1 (3%)   | 36 (34%)   |
| Gesamt     |    | 2 (2%)                      | 32 (30%) | 38 (36%) | 16 (15%) | 17 (16%) | 105 (100%) |

Für 69 Patienten (66 %) zeigte sich nach Abschluss der neoadjuvanten RCT aus den Befunden des klinischen Restagings eine Abnahme des UICC-Stadiums. Von den Patienten, deren UICC-Stadium sich verringerte, wiesen 16 Patienten (23 %) eine histopathologische Komplettregression, TRG 4, auf. Bei 2 Patienten (3 %) zeigte sich histopathologisch keine Tumorregression.

---

Bei 36 Patienten (34 %) zeigte sich aus den Befunden des klinischen Restagings keine Änderung im UICC-Stadium nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie. Ein Patient (3 %) aus dieser Gruppe wies in der pathohistologischen Beurteilung eine vollständige Tumorregression, TRG 4, auf. Ein TRG 0 ließ sich bei keinem Patienten feststellen.

Für das Gesamtkollektiv besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Änderung im UICC-Stadium und den Tumorregressionsgraden. Eine Veränderung zugunsten eines geringeren UICC-Stadiums geht mit einem signifikant häufigeren TRG 4 - und damit einer histopathologischen Komplettregression - einher,  $p = 0,029$ .

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Änderung im UICC-Stadium und den Tumorregressionsgraden in der Subgruppe 1 besteht mit  $p = 0,069$  nicht, jedoch lässt sich ein statistischer Trend verzeichnen. Eine Verbesserung im UICC-Stadium in Zusammenhang mit einer pathohistologischen Komplettregression, TRG 4, lässt sich statistisch signifikant nicht belegen, was möglicherweise auch an den geringeren Fallzahlen liegt.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Änderung im UICC-Stadium und den Tumorregressionsgraden besteht auch im Kollektiv der Patienten mit vollständig abgeschlossener und leitliniengerechter neoadjuvanter RCT, Subgruppe 2, nicht,  $p = 0,229$ .

---

### 3.4 Korrelation Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und dem Operationszeitpunkt

#### Gesamtkollektiv

Das Zeitintervall zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und dem Operationszeitpunkt konnte im Gesamtkollektiv für 126 Patienten berechnet werden. Die mediane Zeitdauer zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation betrug 43 Tage. Die geringste Anzahl an Tagen, die zwischen dem Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation lagen, betrug 15 Tage, die längste Zeit betrug im Gesamtkollektiv 203 Tage aufgrund eines komplikativen Verlaufes im Rahmen der neoadjuvanten Radiochemotherapie.

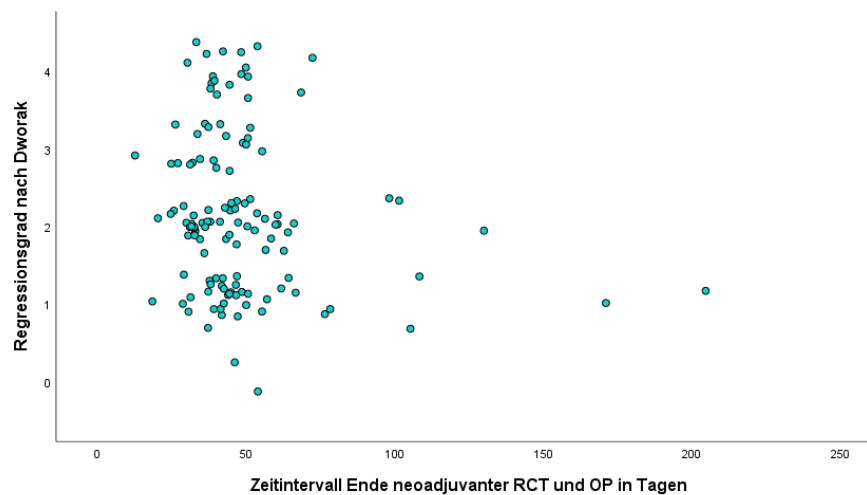


Abbildung 16 Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Regressionsgraden, Gesamtkollektiv

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Tumorregressionsgrade in Zusammenhang mit dem Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP und den Tumorregressionsgraden lässt sich im Gesamtkollektiv mit  $p = 0,081$  nicht zeigen.

---

## Subgruppe 1

Für die Subgruppe 1 konnten Daten für 80 Patienten erhoben werden. Die Verteilung der Tumorregressionsgrade in Zusammenhang mit dem Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation wird in Abbildung 17 dargestellt.

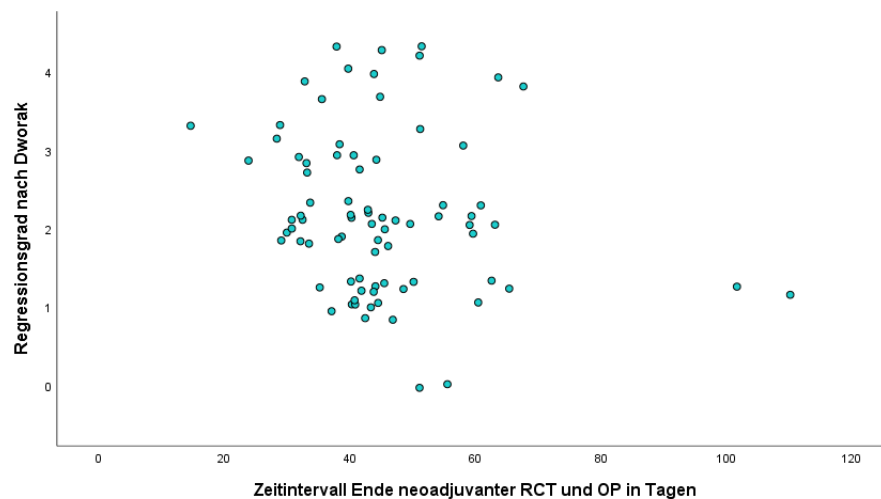


Abbildung 17 Zeitintervall Ende der neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1

Bei der statistischen Berechnung ergab sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP und dem Tumorregressionsgrad mit  $p = 0,044$ , diese kann jedoch möglicherweise aufgrund der beiden Patienten, deren Zeitintervall mehr als 80 Tage betrug, nicht als statistisch signifikant gewertet werden.

## Subgruppe 2

Für 59 Patienten der Subgruppe 2 konnte das Zeitintervall zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und dem Operationszeitpunkt bestimmt werden. In Abbildung 18 wird der Zusammenhang zwischen dem berechneten Zeitintervall und den Tumorregressionsgraden graphisch dargestellt.

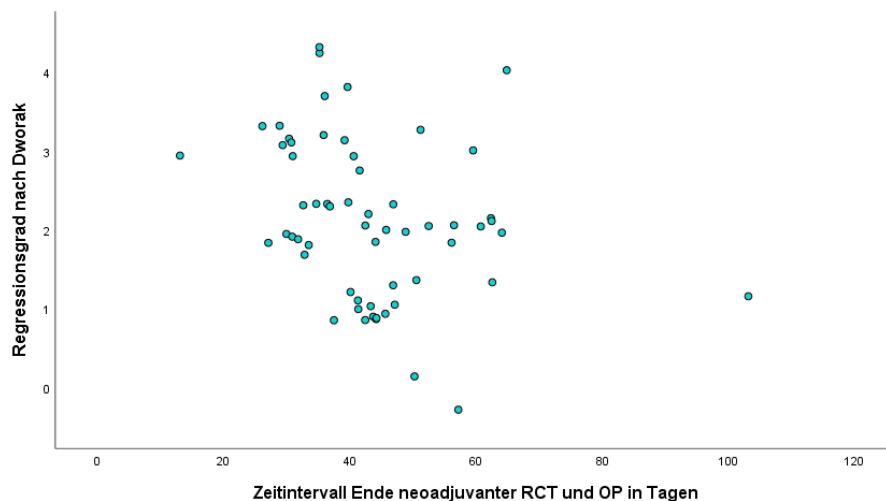


Abbildung 18 Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S2

In diesem Kollektiv zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und der OP und den Tumorregressionsgraden,  $p = 0,006$ . Je länger das Intervall zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation in diesem Kollektiv ist, desto geringer ist das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einem Patienten das Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation über 80 Tage betrug und daher die statistische Signifikanz nur eingeschränkt gewertet werden kann.

---

## **3.5 Überlebensdaten**

Die Dokumentation zur Verlaufsbeobachtung erfolgt durch das prospektiv geführte, klinikinterne Tumorregister für kolorektale Karzinome der Klinik für Chirurgie. Das Follow-up endete am 19.02.2020.

### **3.5.1 Gesamtüberleben**

#### **Gesamtkollektiv**

Zum Ende der Nachbeobachtung waren aus dem Gesamtkollektiv von 139 Patienten 47 Patienten (34 %) verstorben.

Von den beiden Patienten mit TRG 0 ist zum Ende der Nachbeobachtungszeit ein Patient gestorben. Von den Patienten, die einen TRG 1 aufwiesen, sind 19 Patienten (46 %) zum Ende der Nachbeobachtungszeit verstorben. Die mittlere Überlebensdauer betrug 96 Monate. 16 Patienten (29 %) mit einem TRG 2 sind zum Ende der Nachbeobachtung verstorben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 117 Monate. Von allen 21 Patienten, die einen TRG 3 aufwiesen, sind 9 Patienten (43 %) verstorben, die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 95 Monate. 20 Patienten wiesen eine vollständige histopathologische Komplettregression des Tumors auf, TRG 4. Davon sind 2 Patienten (10 %) verstorben. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 127 Monate.

Im Gesamtüberleben konnten im Gesamtkollektiv zwischen den einzelnen Tumorregressionsgraden Unterschiede beobachtet werden. Diese sind in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

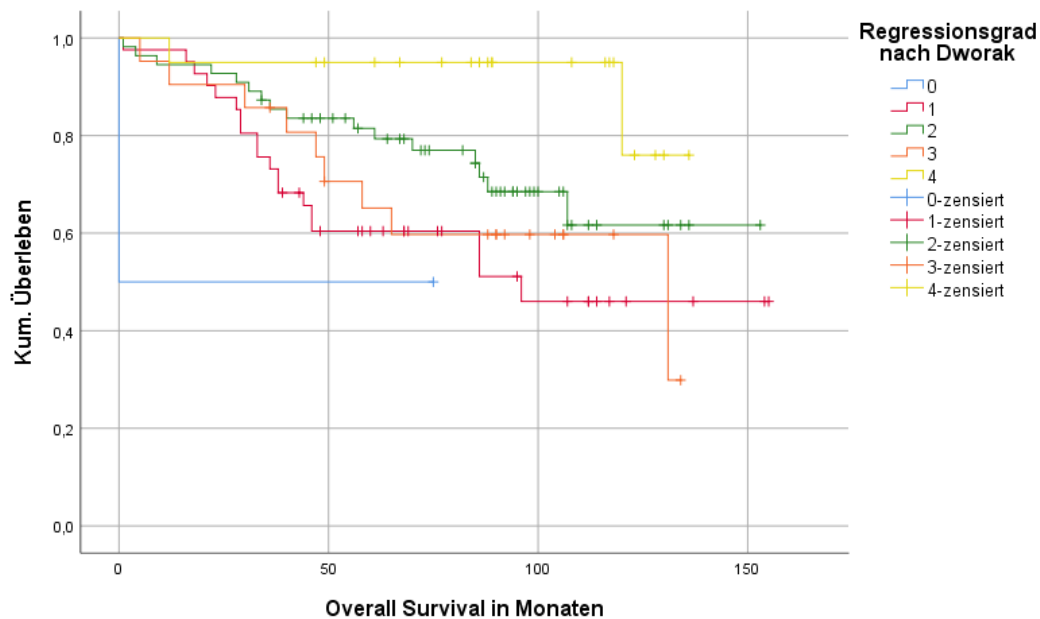


Abbildung 19 Gesamtüberleben in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv

Das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv in Zusammenhang mit den verschiedenen Tumorregressionsgraden zeigte, dass Patienten mit einem Tumorregressionsgrad 4 ein signifikant besseres Überleben haben als Patienten mit einem

- Tumorregressionsgrad 0,  $p = 0,016$
- Tumorregressionsgrad 1,  $p = 0,005$
- Tumorregressionsgrad 3,  $p = 0,020$

Patienten mit einem TRG 4 zeigten kein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einem TRG 2,  $p = 0,063$ .

### Subgruppe 1

Aus der Subgruppe 1 ( $n = 82$  Patienten) waren zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes 30 Patienten (37 %) verstorben.

Von allen Patienten mit einem TRG 1 (22 Patienten) sind 11 Patienten (50 %) zum Ende der Nachbeobachtungszeit verstorben. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 90 Monaten. 9 Patienten (27 %) von 33 Patienten mit einem TRG 2 sind im Zeitraum

der Nachbeobachtung verstorben, die mittlere Überlebensdauer betrug 104 Monate. Von allen Patienten mit einem TRG 3, insgesamt 14 Patienten, sind 8 Patienten (57 %) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstorben, die mittlere Gesamtüberlebensdauer betrug 82 Monate. 11 Patienten wiesen in dieser Subgruppe eine vollständige histopathologische Tumorregression, TRG 4, auf. Aus dieser Gruppe ist innerhalb des Follow-up ein Patient (9 %) verstorben. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 117 Monate.

Abbildung 20 stellt das Gesamtüberleben in der Subgruppe 1 in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden in Form der Kaplan-Meier-Kurve dar.

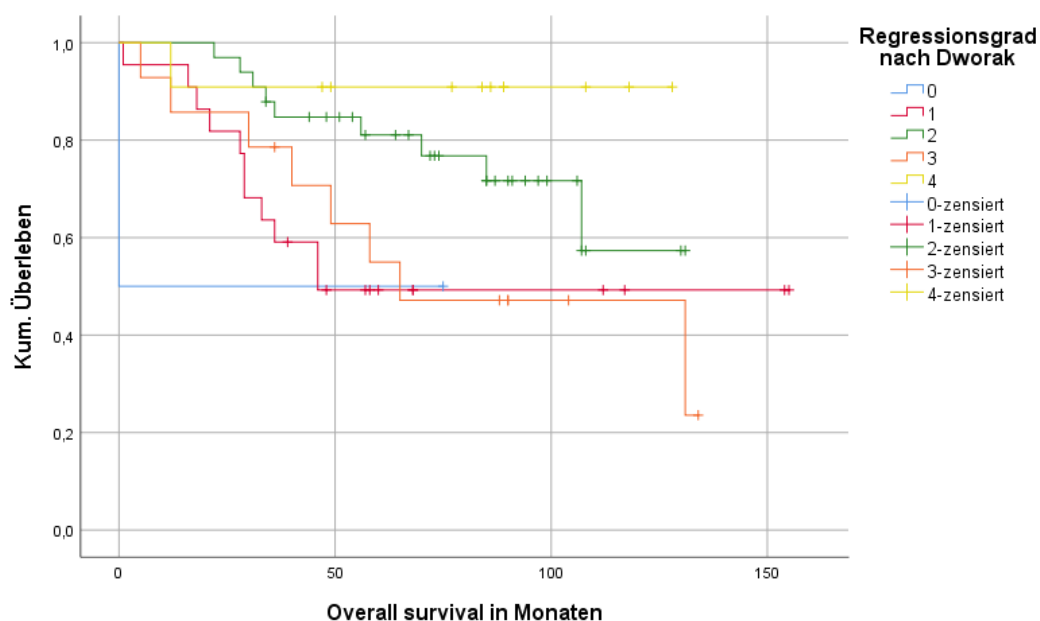


Abbildung 20 Gesamtüberleben in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1

Für alle Patienten, die eine leitliniengerechte neoadjuvante Radiochemotherapie entweder vollständig oder unvollständig durch Pausierung oder Abbruch erhalten haben, konnten für das Gesamtüberleben differenziert nach den Tumorregressionsgraden 0 – 4 folgende Ergebnisse beobachtet werden:



---

Patienten mit einem TRG 4 hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die einen

Tumorregressionsgrad 1,  $p = 0,035$

Tumorregressionsgrad 3,  $p = 0,043$

aufwiesen.

In der Subgruppe 1 hatten Patienten, die in der histopathologischen Aufarbeitung einen TRG 2 aufwiesen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die einen TRG 1 aufwiesen,  $p = 0,039$ .

### **Subgruppe 2**

Die Subgruppe 2 umfasste 61 Patienten. Von dieser Gesamtzahl waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit 25 Patienten (41 %) verstorben. Aufgrund der geringeren Patientenanzahl in dieser Subgruppe und der damit eingeschränkten Aussagekraft werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst dargestellt.

Die meisten Patientin aus diesem Kollektiv wiesen wie in Subgruppe 1 einen TRG 2 auf (26 Patienten, 27 %). In Subgruppe 2 konnte für das Gesamtüberleben in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens erhoben werden.

## **3.5.2 Krankheitsfreies Überleben**

### **Gesamtkollektiv**

Tabelle 18 stellt das krankheitsfreie Überleben (DFS) bezogen auf die konkrete Anzahl der Patienten in Zusammenhang mit den verschiedenen Tumorregressionsgraden im Gesamtkollektiv dar.

Tabelle 18 DFS Anzahl Patienten in Zusammenhang mit dem TRG, Gesamtkollektiv  
(Anzahl (n) und Anteil (%))

| TRG    | Gesamtzahl | Anzahl mit Rezidiv | Anzahl ohne Rezidiv |
|--------|------------|--------------------|---------------------|
| 0      | 2          | 0 (0%)             | 2 (100%)            |
| 1      | 41         | 11 (27%)           | 30 (73%)            |
| 2      | 55         | 13 (24%)           | 42 (76%)            |
| 3      | 21         | 6 (29%)            | 15 (71%)            |
| 4      | 20         | 1 (5%)             | 19 (95%)            |
| Gesamt | 139        | 31 (22%)           | 108 (78%)           |

Im Gesamtkollektiv konnte bei 31 Patienten (22 %) ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraumes erhoben werden.

Von allen Patienten mit einem TRG 0 kam es bei keinem der Patienten zu einem Rezidiv. Aus der Gruppe der 41 Patienten mit einem TRG 1 hatten zum Ende der Nachbeobachtung 11 Patienten (27 %) ein Rezidiv zu verzeichnen, die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 60 Monate. Von den 55 Patienten mit einem TRG 2 erlitten 13 Patienten (24 %) ein Rezidiv. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 84 Monate. 6 Patienten (29 %) aller 21 Patienten mit einem TRG 3 entwickelten während der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv, die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 65 Monate. Von allen 20 Patienten, die eine vollständige histopathologische Komplettregression des Tumors aufweisen, kam es bei einem Patienten (5 %) nach 16 Monaten zu einem Rezidiv.

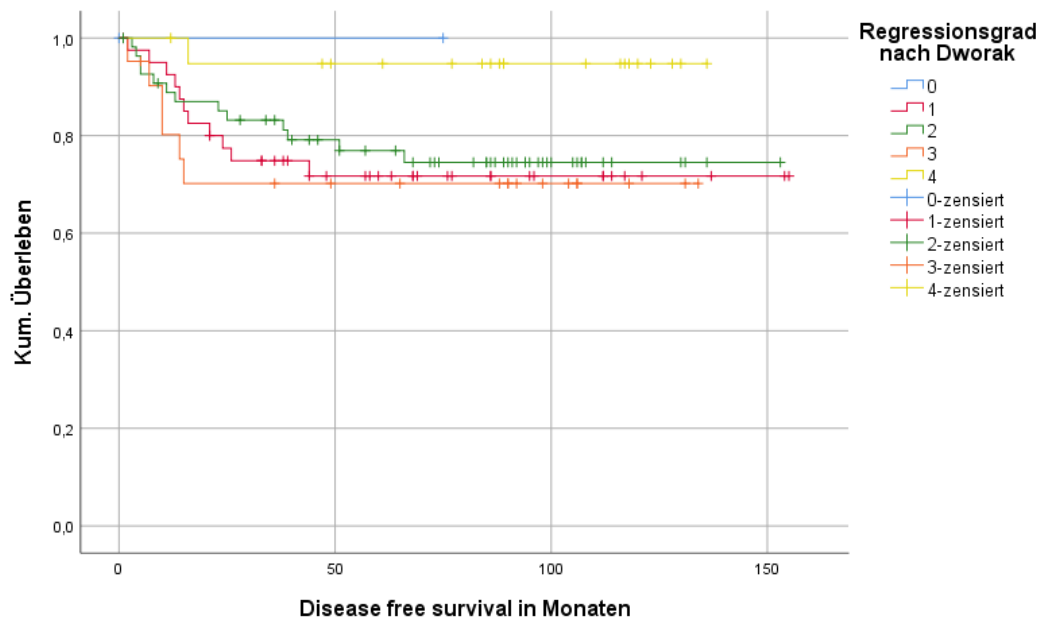


Abbildung 21 DFS in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv

In der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 21) wurde das krankheitsfreie Überleben im Gesamtkollektiv differenziert nach den TRG 0 – 4 dargestellt.

Im Gesamtkollektiv ließ sich ein statistisch signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben von Patienten mit einem TRG 4 im Vergleich zu Patienten mit einem

- Tumorregressionsgrad 1,  $p = 0,047$
- Tumorregressionsgrad 3,  $p = 0,038$

erheben.

Statistisch nicht signifikant, aber ein statistischer Trend zeichnete sich für ein verbessertes rezidivfreies Überleben für Patienten mit einem Tumorregressionsgrad 4 im Vergleich zu Patienten mit einem TRG 2,  $p = 0,070$ , ab.

### Subgruppe 1

In Subgruppe 1 mit insgesamt 82 Patienten, ließ sich innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes bei 21 Patienten (26 %) ein Rezidiv eruieren. Tabelle 19 stellt mit Anzahl der Ereignisse im Sinne eines Rezidivs in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden für die Subgruppe 1 dar.

Tabelle 19 DSF Anzahl Patienten in Zusammenhang mit dem Tumorregressionsgrad, S1  
(Anzahl (n) und Anteil (%))

| TRG    | Gesamtzahl | Anzahl mit Rezidiv | Anzahl ohne Rezidiv |
|--------|------------|--------------------|---------------------|
| 0      | 2          | 0 (0%)             | 2 (100%)            |
| 1      | 22         | 7 (32%)            | 15 (68%)            |
| 2      | 33         | 9 (27%)            | 24 (73%)            |
| 3      | 14         | 5 (36%)            | 9 (64%)             |
| 4      | 11         | 0 (0%)             | 11 (100%)           |
| Gesamt | 82         | 21 (26%)           | 61 (74%)            |

Kein Patient mit einem TRG 0 wies innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ein Rezidiv auf. Von den 22 Patienten mit einem TRG 1 konnte bei 7 Patienten (32 %) ein Rezidiv diagnostiziert werden, die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 53 Monate. Von den 33 Patienten, die einen TRG 2 aufwiesen, wurde bei 9 Patienten (27 %) ein Rezidiv diagnostiziert. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit war 65 Monate. 14 Patienten der Subgruppe 2 wiesen einen TRG 3 auf. 5 Patienten (36 %) aus dieser Gruppe erlitten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ein Rezidiv. Die durchschnittliche rezidivfreie Zeit betrug 57 Monate. Von allen 11 Patienten, die eine vollständige pathohistologische Tumorregression aufwiesen, konnte bei keinem der Patienten ein Rezidiv innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes festgestellt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt im Folgenden das krankheitsfreie Überleben differenziert auf die verschiedenen Tumorregressionsgrade in der Subgruppe 1 dar.

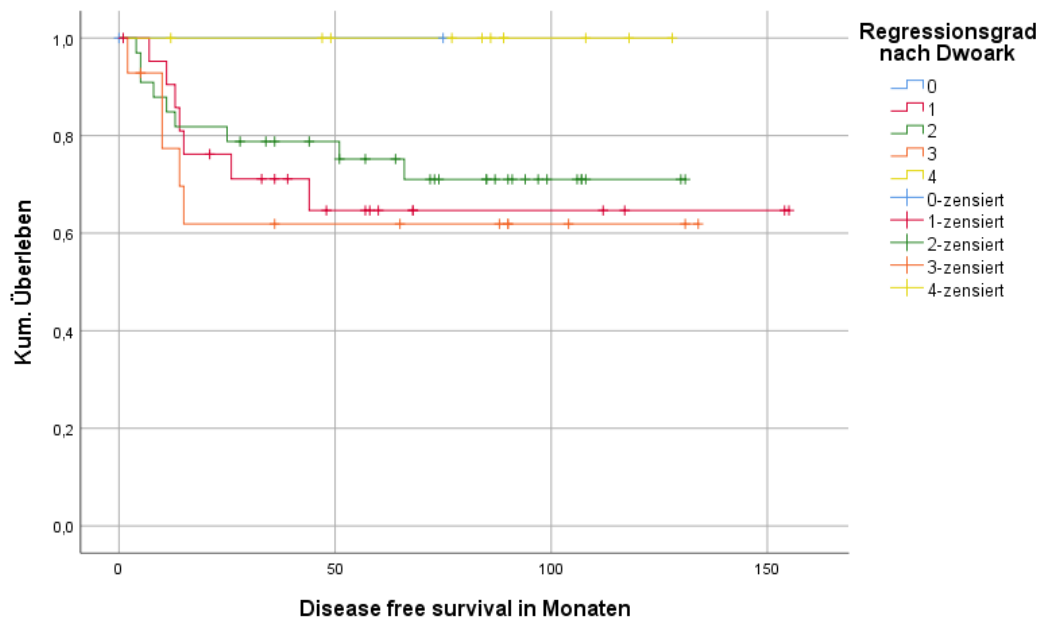


Abbildung 22 DFS in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1

Für die Subgruppe 1 ließen sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens- spezifiziert auf die Tumorregressionsgrade 0 – 4 - folgende Ergebnisse erheben:

In der Subgruppe 1 wiesen Patienten mit einem Tumorregressionsgrad 4 ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als Patienten mit einem

- Tumorregressionsgrad 1,  $p = 0,038$
- Tumorregressionsgrad 3,  $p = 0,028$

auf.

Ein statistischer Trend hinsichtlich eines verbesserten krankheitsfreien Überlebens zeichnete sich für Patienten mit einem TRG 4 im Vergleich zu Patienten mit einem TRG 3 ab,  $p = 0,069$ .

## Subgruppe 2

Aufgrund der geringeren Fallzahl in diesem Kollektiv erfolgt eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse:

61 Patienten schlossen eine vollständige und leitliniengerechte neoadjuvante Radiochemotherapie mit Langzeitbestrahlung und einer 5-FU-basierten

---

Chemotherapie ab. Von diesen 61 Patienten wurde innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes bei 20 Patienten (34 %) ein Rezidiv ermittelt.

In der Subgruppe 2 ließ sich kein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben, differenziert nach den Tumorregressionsgraden 0 – 4, nachweisen. Zwischen den einzelnen Tumorregressionsgraden ließ sich keine Verbesserung in Zusammenhang mit dem krankheitsfreien Überleben herstellen.

### **3.5.3 Lokalrezidivfreie Zeit**

#### **Gesamtkollektiv**

Betrachtet man die lokalrezidivfreie Zeit für das Gesamtkollektiv, so ist festzustellen, dass von insgesamt 139 Patienten nur 5 Patienten (4 %) ein Lokalrezidiv innerhalb des Follow-up entwickelten. 3 Patienten mit einer vollständig abgeschlossenen neoadjuvanten und leitliniengerechten neoadjuvanten RCT entwickelten innerhalb des Follow-up ein Lokalrezidiv. 2 Patienten wiesen einen TRG 1 und ein Patient einen TRG 2 auf. Die anderen beiden Patienten mit einem Lokalrezidiv erhielten keine leitliniengerechte neoadjuvante RCT und wiesen einen TRG 1 auf. Aufgrund der geringen Fallzahl war keine aussagekräftige statistische Analyse möglich.

---

## 4 Diskussion

Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 32.300 Männer und 25.990 Frauen an einem kolorektalen Karzinom<sup>51</sup>. Etwa ein Drittel der kolorektalen Karzinome sind im Rektum lokalisiert<sup>51</sup>. Das mittlere Erkrankungsalter für kolorektale Karzinome liegt in Deutschland bei 72 Jahren für Männer und bei 76 Jahren für Frauen<sup>51</sup>. Seit 2003 ist ein altersstandardisierter Rückgang der Erkrankungsrate zu verzeichnen<sup>51</sup>.

In der kurativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III konnte in den letzten Jahrzehnten durch die Implementierung multimodaler Behandlungskonzepte bestehend aus Strahlentherapie, Chemotherapie und chirurgischer Therapie eine verbesserte Kontrolle lokoregionärer Rezidive erreicht werden<sup>52</sup>. Durch den Paradigmenwechsel vom adjuvanten zum neoadjuvanten Behandlungskonzept konnte eine weitere Verbesserung der Lokalrezidivrate erreicht werden. Die kurative chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms umfasst die Resektion des Primarius als auch – je nach Lokalisation des Tumors – die partielle oder totale Resektion des Mesorektums und damit auch des regionären Lymphabflussgebietes<sup>9</sup>. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome im UICC-Stadium II und III empfohlen und umfasst eine Radiatio mit einer Gesamtdosis aus 50,4 Gy in 28 Einzelfractionen in Kombination mit einer 5-Fluorouracilhaltigen Chemotherapie<sup>9</sup>. Nach einem Intervall von 6 – 8 Wochen nach abgeschlossener neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgt dann die chirurgische Resektion<sup>53</sup>. Maas et al. konnten 2010 zeigen, dass bei 15 – 27 % der Patienten nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie eine pathohistologische Komplettregression des Tumors erreicht werden konnte<sup>43</sup>. Wie Rödel et al. 2005 bereits zeigen konnten, ist eine vollständige Tumorregression mit einer geringeren Lokalrezidivrate als auch einem verbesserten 5-Jahres tumorfreien Überleben von über 86 % verbunden<sup>22</sup>. Die pathohistologisch nachweisbare Komplettregression des Tumors ist somit ein wichtiger prognostischer Marker. Das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist jedoch sehr heterogen und variiert zwischen einer vollständigen Tumorregression (TRG 4) und einer kompletten Therapieresistenz (TRG 0). Die Forschungsgruppe um Angelita Habr-Gama propagierte im Jahr 2004 ein nicht-operatives Vorgehen für Patienten, die

---

nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine klinische Komplettregression im Restaging zeigten<sup>27</sup>. In dieser Studie wiesen Patienten mit einer klinischen Komplettregression und einer engmaschigen Beobachtung ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 100 % und ein krankheitsfreies 5-Jahres Überleben von 92 % bei einem medianen Follow-up von 57 Monaten auf<sup>27</sup>. Diese Ergebnisse bildeten die Basis für die „watch-and-wait“ Strategie. Auch in der aktuellen Leitlinie wird für den Fall einer klinischen Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die Möglichkeit einer „watch-and-wait“ Strategie aufgeführt<sup>9</sup>.

Die Identifikation möglicher Einflussfaktoren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren, ist von großem klinischem Interesse und stellt die Rationale dieser Arbeit dar. In dieser vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine klinische Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit einer pathohistologische Komplettregression korreliert. In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei keinem Patienten eine klinische Komplettregression im Restaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erhoben. Es wurde weiterhin untersucht, ob es weitere klinische, pathologische und therapieassoziierte Einflussfaktoren gibt, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren. Ferner wurde in dieser Arbeit untersucht, ob eine pathohistologische Komplettregression mit verbesserten Überlebensdaten einhergeht.

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Literatur verglichen.

## **4.1 Studienkollektiv**

Von den in das Studienkollektiv eingeschlossenen Patienten (n = 139) waren 94 männlich (68 %) und 45 weiblich (32 %). In der Literatur wird ebenfalls ein überwiegender Anteil männlicher Patienten beschrieben<sup>51,54</sup>. Ab dem 50. Lebensjahr ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen und mehr als die Hälfte der Patienten erkranken nach dem 70. Lebensjahr<sup>4,5</sup>. In dem untersuchten Studienkollektiv lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 64 Jahren und somit – verglichen mit den Daten aus dem deutschen Krebsregister - etwas unter dem mittleren Erkrankungsalter von 76 Jahren für Frauen und 72 Jahren für



---

Männer<sup>4</sup>. In anderen Studien lag ein vergleichbares medianes Patientenalter vor<sup>21,36,55</sup>.

In dem untersuchten Gesamtkollektiv von 139 Patienten wiesen 14 % eine vollständige histopathologische Tumorregression, TRG 4, auf. 15 % aller Patienten aus dem untersuchten Gesamtkollektiv sprachen gut auf die neoadjuvante RCT an und zeigten eine Tumorregression im Sinne eines TRG 3. Den größten Anteil mit 40 % machten in unserem Gesamtkollektiv Patienten mit einem TRG 2 aus. 30 % aller Patienten aus dem Gesamtkollektiv sprachen schlecht auf eine neoadjuvante RCT an und wiesen einen TRG 1 auf. Keine Tumorregression, TRG 0, zeigte sich bei 1 % unseres Gesamtkollektivs.

Ähnliche Ergebnisse wie in dem hier untersuchten Studienkollektiv ließen sich auch in der CAO/ARO/AIO-04 Studie von Rödel et. darstellen<sup>23</sup>. Hier wurden 606 Patienten mit einer 5-FU haltigen neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt und in der histopathologischen Aufarbeitung konnte bei 14 % in TRG 4 festgestellt werden.<sup>23</sup> Am häufigsten lag in dieser Studie ebenfalls ein TRG 2 vor<sup>23</sup>. In der STAR-01 Studie von Aschele et al. wurden 358 Patienten mit einer 5-FU haltigen neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt und in der histopathologischen Aufarbeitung wiesen 17 % der Patienten einen Tumorregressionsgrad 4 auf<sup>56</sup>. Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der pathohistologischen Komplettregression zeigten sich auch in Studie von Pucciarelli et al.<sup>57</sup>. Von 104 Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie konnte bei 19 % eine vollständige pathohistologische Komplettregression nachgewiesen werden<sup>57</sup>.

## **4.2 Einflussfaktoren klinischer Parameter auf den Tumorregressionsgrad**

### **4.2.1 Klinische Komplettregression und pathohistologische Komplettregression**

In dem hier untersuchten Studienkollektiv wurde bei keinem Patienten im Restaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine klinische Komplettregression beschrieben. Gleichzeitig zeigten 20 Patienten (14 %) eine pathohistologische Komplettregression. In der hier vorliegenden Studie lässt sich daher keine

---

Korrelation zwischen klinischer und pathohistologischer Komplettregression erheben. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur<sup>58–60</sup>. In einer Studie von Valentini et al. wurde von 40 Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin erhielten, bei 9 Patienten (23 %) eine pathohistologische Komplettregression festgestellt, jedoch – wie in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit - bei keinem eine klinische Komplettregression<sup>60</sup>. Eine pathohistologische Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie tritt bei etwa 15 – 30 % aller Patienten auf<sup>61</sup>. Glynne-Jones et al. beschrieben, dass die Feststellung einer klinischen Komplettregression zu etwa 30 % mit einer pathohistologischen Komplettregression korreliert<sup>61</sup>. Die unzureichende Übereinstimmung zwischen klinischer und pathohistologischer Komplettregression zeigt deutlich die große Schwierigkeit bei der Entscheidung zur und Anwendung des „watch-and-wait“ Prinzips.

#### **4.2.2 BMI**

In verschiedenen Studien wurde bereits der Zusammenhang zwischen BMI als Maß für Fettleibigkeit und Rektumkarzinom untersucht, jedoch mit inkohärenten Ergebnissen<sup>62</sup>. Ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ist nicht mit einer Verschlechterung des Outcomes assoziiert und hat keinen Einfluss auf das DFS oder Gesamtüberleben<sup>62,63</sup>. Clark et al. konnten jedoch einen statistischen Trend hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Ausmaß an viszeralem Fettgewebe und einer Tumorregression zeigen<sup>62</sup>. Garland et al. konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und einer pathohistologischen Tumorregression darstellen<sup>64</sup>. In unserem Studienkollektiv zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und dem Tumorregressionsgrad.

#### **4.2.3 Anzahl der Medikamente**

In unserer Studie wurde geprüft, ob die Anzahl der Medikamente, auch als Surrogat für vorbestehende Erkrankungen und Multimorbidität, Einfluss auf den Tumorregressionsgrad hat. Die meisten Patienten in unserem Studienkollektiv nahmen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zwei Medikamente ein und es ließ sich keine Korrelation zwischen dem Tumorregressionsgrad und der Anzahl der

---

eingekommenen Medikamente zeigen. Im Hinblick auf einzelne Medikamente finden sich in der Literatur folgende Ergebnisse: Bei Morris et al. war eine Verdreifachung des Tumorregressionsgrades 4 mit der Einnahme von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) assoziiert<sup>65</sup>. Andere Medikamente zeigten keinen Einfluss auf eine pCR<sup>65</sup>. In einer Studie aus dem niederländischen Krebsregister konnte der Effekt von ACE-Hemmer und ARBs auf einen Tumorregressionsgrad 4 nicht nachgewiesen werden<sup>66</sup>. Armstrong et al. konnten in ihrer Multicenterstudie einen signifikanten Effekt zwischen der Einnahme von Statinen und einem Tumorregressionsgrad 4 nachweisen ( $p = 0,04$ )<sup>67</sup>.

#### **4.2.4 Abstand des distalen Tumorrandes zur Anokutanlinie**

In einer großen Multicenterstudie von Armstrong et al. zeigte sich für 891 Patienten mit einem Rektumkarzinom ein durchschnittlicher Abstand von 6 cm zur Anokutanlinie<sup>67</sup>. Interessanterweise zeigte sich dort ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer histopathologischen Komplettregression und einem geringeren Abstand zur Anokutanlinie ( $p = 0,04$ )<sup>67</sup>. In unserem Studienkollektiv lag die Tumorklassifikation ebenfalls im Durchschnitt bei 6 cm ab Anokutanlinie (min. 0,5 cm, max. 13 cm ab Anokutanlinie), hier konnte kein Zusammenhang zwischen dem Abstand zur Anokutanlinie und einer vollständigen Tumorregression gesehen werden, was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt<sup>64,68</sup>.

#### **4.2.5 Tumorphistologie**

In dem hier untersuchten Studienkollektiv wiesen aus dem Gesamtkollektiv von 139 Patienten 136 Patienten (98 %) ein Adenokarzinom und 3 Patienten (2 %) ein Siegelringzellkarzinom auf, weshalb keine statistischen Aussagen in diesem Kollektiv zur Korrelation von Tumorphistologie und Tumorregressionsgrad getroffen werden konnten. Chao et al. untersuchten in einer 2020 publizierten Studie den Einfluss von Siegelringzellkomponenten auf das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie und konnten das Vorliegen von Siegelringzellkomponenten als möglichen Prädiktor für eine pCR zeigen<sup>69</sup>.

---

#### 4.2.6 UICC-Stadium, T- und N-Klassifikation, Downsizing

In dem in dieser Studie untersuchten Gesamtkollektiv zeigte sich bei 21 Patienten (15 %) ein klinisches UICC-Stadium II und bei 118 Patienten (85 %) lag ein UICC-Stadium III vor. Ähnliche Verteilungen des klinischen UICC-Stadiums mit einem etwas höheren Anteil an UICC-III Stadien zeigen sich auch in der vergleichbaren Literatur<sup>20,37,70,71</sup>. Nach Durchführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie ließ sich im klinischen Restaging für 105 Patienten erneut das UICC-Stadium bestimmen. Bei 36 Patienten (34 %) zeigte sich keine Änderung im UICC-Stadium durch die neoadjuvante Behandlung, 69 Patienten (66 %) zeigten eine Veränderung des UICC-Stadiums hin zu einem günstigeren Stadium. Bei 16 Patienten (23 %) mit einem verbesserten UICC-Stadium zeigte sich eine vollständige pathohistologische Tumorregression. Damit korreliert in dem hier untersuchten Gesamtkollektiv eine klinische Verbesserung im UICC-Stadium mit einer pathohistologischen Komplettregression ( $p = 0,029$ ). Für die Subgruppenanalysen ließ sich dieser Effekt aufgrund der geringeren Fallzahlen nicht statistisch signifikant nachweisen. Eine Vergesellschaftung von Downstaging der T- und N-Kategorie im Sinne einer Änderung im UICC-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit einer Komplettregression postulierten auch Habr-Gama et al.<sup>72</sup>

Betrachtet man in dieser Studie das Subgruppenkollektiv 1, so ließ sich hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung im N-Stadium nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und dem Tumorregressionsgrad nachweisen ( $p = 0,036$ ). Im Gesamtkollektiv als auch in Subgruppe 2 zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

Garland et al. untersuchten in ihrer Studie 297 Patienten mit einem lokal-fortgeschrittenen Rektumkarzinom und konnten zeigen, dass sowohl die klinische Verbesserung des N-Stadiums als auch ein Downsizing des Tumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie als unabhängige Prädiktoren für eine vollständige pathohistologische Tumorregression (pCR) identifiziert werden konnten ( $p = 0.036$ )<sup>64</sup>.

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Identifikation von Einflussfaktoren, die mit einer pathohistologischen Komplettregression korrelieren. Das et al. konnten in ihrer

---

562 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom umfassenden Studie ebenfalls keinen Einfluss der klinischen T- oder N-Klassifikation auf das Eintreten einer pathohistologischen Komplettregression eruieren<sup>73</sup>. Kalady et al. konnten in ihrer Studie keine patienten- oder tumorassoziierten Parameter als Prädiktor für eine vollständige pathohistologische Tumorregression identifizieren<sup>74</sup>.

In einer Studie von Park et al. mit 249 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom und neoadjuvanter Radiochemotherapie konnte eine Größenreduktion im Sinne eines Downsizing des Tumors als Prädiktor für eine pathohistologische Komplettregression gesehen werden ( $p = 0,009$ )<sup>68</sup>. Für die ycT und die ycN-Kategorie ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation mit einer pathohistologischen Komplettregression nachweisen, jedoch zeigte sich in dieser Studie ein Trend hin zu einer Korrelation zwischen dem ycT-Stadium, dem ycN-Stadium und einer pathohistologischen Komplettregression ( $p = 0,061$  bzw.  $0,085$ )<sup>68</sup>.

Die Vorhersage einer histopathologischen Komplettregression im Restaging ist weiterhin schwierig und eine große Herausforderung. Möglicherweise spielt hier die eingeschränkte Genauigkeit der Bildgebung eine große Rolle. Der endorektale Ultraschall ist durch die Effekte der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf das Tumorgewebe ungenau und kann eine histopathologische Komplettregression in nur 63 % der Fälle richtig vorhersagen<sup>13,75</sup>. Die Genauigkeit für das T-Stadium lag in der Studie von Vanagunas et al. im Restaging bei 48 %, mit 14 % Understaging und 38 % Overstaging, die Genauigkeit für das N-Stadium lag in dieser Studie bei 73 %<sup>75</sup>.

In der hier durchgeführten Studie wurden für das Restaging am häufigsten die Befunde des endorektalen Ultraschalls verwendet, was bei oben beschriebener Ungenauigkeit nach erfolgter neoadjuvanter RCT eine limitierte Ergebnisauswertung zur Folge hat. Für das Gesamtkollektiv konnte in unserer Studie bei 20 Patienten (14 %) eine pCR in der histopathologischen Aufarbeitung gefunden werden. Für keinen dieser Patienten konnte im klinischen Restaging eine cCR gesehen werden. Hier liegt eine große Diskrepanz zwischen klinischem und pathohistologischem Staging vor. Delito et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass nach erfolgter neoadjuvanter RCT das klinische T-Stadium nur zu 30 – 65 % das

---

pathohistologische T-Stadium prognostizieren kann<sup>76</sup>. Ebenfalls zeigte sich auch das klinische N-Stadium im Restaging als schlechter Vorhersagewert für das pathohistologische N-Stadium<sup>76</sup>. Patienten, bei denen eine klinische Komplettregression im Restaging erhoben werden kann, können nach dem von Habr-Gama postulierten „watch-and-wait“ Prinzip eine Operation unter engmaschiger Nachbeobachtung umgehen. Wichtige Instrumente zur Beurteilung der klinischen Tumorregression im klinischen Restaging sind nach ihren Angaben die DRU als auch die endoskopische Reevaluation<sup>72</sup>. Durch Hinzunahme der MRT kann besser zwischen Fibrosearealen und Tumorresiduen unterschieden werden und so eine genauere Vorhersage für ein Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie erzielt werden<sup>72</sup>. Andere Studien sehen die Genauigkeit der Beurteilung der Tumorausbreitung nach neoadjuvanter Radiochemotherapie auch durch CT oder MRT als eingeschränkt<sup>68</sup>. Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2015 von de Jong et al. konnte zeigen, dass bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom MRT, CT und endorektaler Ultraschall nicht zur Vorhersage einer pCR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie verwendet werden kann<sup>77</sup>. In dieser 46 Studien umfassenden Metaanalyse lag die Genauigkeit zur Beurteilung einer pCR bei 75% für MRT, 83 % für CT und 82% für endorektalen Ultraschall<sup>77</sup>. Neben der Endoskopie und Bildgebung mittels CT oder MRT wurden in wenigen Studien zur Feststellung einer klinischen Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie auch Biopsien verwendet<sup>78,79</sup>. Um eine kontinuierliche Beurteilung der Tumorregression bzw. die Beurteilung einer klinischen Komplettregression zu erreichen, verwendeten Appelt et al. - neben dem Einsatz und CT/MRT – Endoskopie und Tumorbiopsien während Woche 2, 4 und 6 der neoadjuvanten Radiochemotherapie sowie 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung<sup>78</sup>. Von den 51 eingeschlossenen Patienten lagen in Woche 4 bei 23 Patienten (45 %) in der Biopsie keine Tumorzellen mehr vor, in Woche 6 konnten in der Biopsie bei 33 Patienten (65 %) keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden<sup>78</sup>. In der Studie von Appelt et al. lag 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 40 (78 %) von insgesamt 51 Patienten eine klinische Komplettregression vor<sup>78</sup>. Die hohe Rate der klinischen Komplettregression wird in dieser Studie auf das ausgewählte Patientenkollektiv sowie die meist niedrigen Tumorstadien zurückgeführt<sup>78</sup>. Auch in der Studie von Nakagawa et al. wurden zur Festlegung einer klinischen Komplettregression

---

Tumorbiopsien zusätzlich zur Endoskopie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie verwendet<sup>79</sup>. Bei 10 von 52 Patienten (19 %) konnte dadurch eine klinische Komplettregression erhoben werden. Jedoch kam es bei 8 dieser 10 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 3,7 – 8,8 Monate zu einem erneuten lokalen Tumorwachstum. Dies zeigt die eingeschränkte Aussagefähigkeit von Biopsien, da in der Biopsie nicht erfasste Areale noch Tumorzellen enthalten können, und somit die „Rezidive“ einer teilweisen Tumorpersistenz im übrigen Gewebe zuzurechnen sind.

Die zuverlässigste Möglichkeit eine pathohistologische Komplettregression zu diagnostizieren bleibt somit weiterhin die chirurgische Resektion mit anschließender kompletter histopathologischer Aufarbeitung des Präparates.

#### **4.2.7 Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation**

Nach der aktuell gültigen Leitlinie sollte die Operation 6 – 8 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgen<sup>9</sup>. In unserem Gesamtkollektiv rangierte das Intervall zwischen dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation zwischen 15 und 203 Tagen. Bei dem einen Patienten mit einem Zeitintervall von 203 Tagen ließ sich als Ursache hierfür ein komplikativer Verlauf der Radiochemotherapie eruieren. Dieser Patient wies einen TRG 1 auf. Das durchschnittliche Intervall bis zur Operation betrug im Gesamtkollektiv der hier vorgestellten Studie 6 Wochen und entspricht damit den Empfehlungen der Leitlinie als auch dem Zeitintervall anderer Studien zum Zeitpunkt der Behandlung<sup>9,20,21</sup>. Die Lyon R90-01-Studie verglich ein präoperatives Intervall von 2 Wochen vs. einem präoperativen Intervall von 6 Wochen<sup>80</sup>. Hier konnten Francois et al. zeigen, dass ein 6-wöchiges Intervall mit einer verbesserten klinischen Tumorregression (53 % vs. 72 %,  $p = 0,007$ ) und einem verbesserten pathohistologischen Downstaging (10 % vs. 26 %,  $p = 0,005$ ) einhergeht<sup>80</sup>. Kalady et al. konnten in ihrer Studie mit 242 Patienten zeigen, dass ein therapiefreies Intervall zwischen neoadjuvanter RCT und OP von  $\geq 8$  Wochen die einzige klinische Variable ist, die mit einer erhöhten Rate an pathohistologischer Komplettregression des Tumors assoziiert ist ( $p = 0,02$ )<sup>74</sup>. Von den Patienten, die ein therapiefreies Intervall von  $\geq 8$  Wochen aufwiesen, konnte bei 24 % eine pCR gefunden werden<sup>74</sup>. Ein noch längeres Intervall zwischen

---

dem Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation untersuchten Sloothaak et al. in ihrer Studie mit 1593 Patienten mit Rektumkarzinom. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass ein verlängertes therapiefreies Intervall von 10 – 11 Wochen bis zur OP mit dem höchsten Anteil an histopathologischer Komplettregression von 18 % einhergeht<sup>81</sup>. Petrelli et al. untersuchten in einer großen Metaanalyse ebenfalls ein verlängertes Zeitintervall zwischen der neoadjuvanten RCT und der Resektion<sup>82</sup>. 13 retrospektive Studien mit insgesamt 3584 Patienten konnten in dieser Metaanalyse ausgewertet werden und es konnte gezeigt werden, dass ein längeres Intervall als 6 – 8 Wochen die Wahrscheinlichkeit einer pCR signifikant erhöht ( $p < 0,0001$ )<sup>82</sup>. Konträr dazu gibt es auch Studien, die keinen Effekt auf die pCR durch ein verlängertes therapiefreies Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation finden konnten<sup>53,83,84</sup>. Lim et. al konnten zwischen einem Intervall von 4 – 6 Wochen verglichen mit einem Intervall von 6 – 8 Wochen zwischen dem Ende der neoadjuvanten RCT und der Operation keine signifikante Korrelation zu einer pCR nachweisen<sup>84</sup>. In einer Studie von Dolinsky et al. betrug das Zeitintervall zwischen Abschluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Operation im Median 48 Tage (range 13 – 116)<sup>83</sup>. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein verlängertes Zeitintervall zwischen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer pCR assoziiert ist ( $p = 0,8$ )<sup>83</sup>. Interessant ist die multizentrisch randomisiert kontrollierte Studie von Lefevre et al<sup>53</sup>. Hier wurden 265 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im mittleren und unteren Drittel eingeschlossen und randomisiert einem Intervall von 7 oder 11 Wochen zwischen neoadjuvanter RCT und Resektion zugeteilt<sup>53</sup>. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die pCR-Rate (11 Wochen-Gruppe: 17,4 % vs. 7 Wochen-Gruppe 15 %,  $p = 0,598$ )<sup>53</sup>. Von großer Bedeutung in dieser Studie ist jedoch, dass in der Gruppe mit einem verlängerten Intervall von 11 Wochen zwischen der neoadjuvanten RCT und der Resektion eine signifikant höhere Morbidität, mehr medizinische Komplikationen und vor allem eine signifikant schlechtere Qualität der Mesorektumexzision zu erheben war<sup>53</sup>. Grund hierfür stellt eine vermehrte Fibrose im kleinen Becken dar<sup>53</sup>. Eine vollständige Mesorektumexzision konnte bei einem 11-wöchigen therapiefreien Intervall in nur 78,7 % der Fälle erfolgen, im Gegensatz zu 90 % bei einem 7-wöchigen Intervall zwischen neoadjuvanter RCT und Operation ( $p = 0,016$ )<sup>53</sup>. Da die Qualität der TME



---

jedoch einen entscheidenden prognostischen Faktor für die Lokalrezidivrate darstellt, ist eine längere Wartezeit nach Abschluss der neoadjuvanten RCT bis zur Operation in Frage zu stellen.

#### **4.3 Einflussfaktoren therapieassoziiierter Parameter auf den Regressionsgrad**

Die pathohistologische komplette Tumorregression ist einer der wichtigsten prognostischen Parameter beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III. Eine pCR korreliert signifikant mit einer geringeren Lokalrezidivrate, einem verbesserten tumorfreien Überleben und einem verbesserten Gesamtüberleben<sup>22,67,74</sup>. Das Ansprechen des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms auf die neoadjuvante Radiochemotherapie ist jedoch sehr heterogen. Tumore können auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer histopathologischen Komplet regression als auch mit einer vollständigen Therapieresistenz reagieren. Um die Rate an pCR zu erhöhen und damit die langfristigen Prognosedaten zu verbessern, wurde in den letzten Jahren die 5-FU-basierte RCT durch Hinzunahme weiterer Substanzen intensiviert. In der CAO/ARO/AIO-04-Studie konnte durch die Hinzunahme von Oxaliplatin zur neoadjuvanten 5-FU-basierten RCT eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate von 17 % vs. 13 % ( $p = 0,038$ ) als auch eine Verbesserung des 3-Jahres-DFS von 76 % vs. 71 % ( $p = 0,03$ ) festgestellt werden<sup>23,24</sup>. In der ACCORD-Studie von Gérard et al. konnte durch die Inklusion von Oxaliplatin keine signifikant erhöhte Rate an pCR nachgewiesen werden<sup>85</sup>. Ebenfalls konnte die Phase-III Studie von Aschele et al., STAR-01, keine Effekte auf die pCR-Rate durch die Hinzunahme von Oxaliplatin zur 5-FU-basierten RCT nachweisen<sup>56</sup>. Unter der neoadjuvanten RCT in Ergänzung mit Oxaliplatin traten jedoch signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Strahlendermatitis und Asthenie auf<sup>56</sup>. Yang et al. konnten in ihrer Metaanalyse eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine pCR ( $p = 0,03$ ), als auch ein grenzwertig signifikant verbessertes metastasenfreies Überleben unter Hinzunahme von Oxaliplatin zur neoadjuvanten 5-FU-basierten RCT ( $p = 0,05$ ) zeigen<sup>86</sup>. Es zeigte sich jedoch kein Einfluss auf die Lokalrezidivrate oder das DFS durch die Kombination von 5-FU/Oxaliplatin zur alleinigen 5-FU Monotherapie<sup>86</sup>. Auch hier waren die akut toxischen Nebenwirkungen wie schwere Diarrhoe oder

---

Strahlendermatitis wesentlich höher unter Hinzunahme von Oxaliplatin als unter neoadjuvanten Chemotherapie alleinig mit 5-FU<sup>86</sup>.

Durch weiteres Hinzufügen von Bevacizumab - einem monoklonalen Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) - zum intensivierten neoadjuvanten Radiochemotherapieregime mit 5-FU + Oxaliplatin, zeigte sich in der Phase-II-Studie von Dellas et al., dass die Rate an pCR dadurch nicht beliebig gesteigert werden konnte<sup>25</sup>. Valenik et al. kamen in ihrer Studie mit 61 Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu ähnlichen Ergebnissen<sup>87</sup>. Die pCR-Rate im Sinne eines TRG 4 lag unter Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Capecitabin-basierten RCT bei 13,3 %. Eine Steigerung der pCR-Rate konnte im Vergleich zur alleinigen 5-FU basierten Monotherapie nicht erzielt werden, jedoch traten im eingeschlossenen Studienkollektiv bei 62 % der Patienten perioperative Komplikationen wie Wundheilungsstörungen (30 %) oder Anastomoseninsuffizienzen (11,7 %) auf<sup>87</sup>. Auch in weiteren Studien ließ sich keine weitere Steigerung der pCR-Rate durch eine Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie durch Bevacizumab erzielen<sup>88,89</sup>. Dipetrello et al. und Velenik et al. verzeichneten in ihren Studien wesentlich höhere postoperative Komplikationen unter Hinzunahme von Bevacizumab<sup>87,88</sup>.

Interessanterweise kamen andere Studien zu wesentlich höheren pCR-Raten unter der Hinzunahme von Bevacizumab zur neoadjuvanten RCT<sup>90,91</sup>. In der AVACROSS-Studie von Nogué et al. wurden 47 Rektumkarzinompatienten mit einem klinischen T3-4, N0-2 Stadium eingeschlossen. Unter Hinzunahme von Bevacizumab zu Oxaliplatin und Capecitabin konnte eine pCR bei 36 % aller Patienten erhoben werden<sup>91</sup>. Bei Crane et al. konnte unter Hinzunahme von Bevacizumab zur neoadjuvanten RCT mit Capecitabin eine pCR bei 32 % der Patienten erreicht werden, jedoch wurden in dieser Studie bei 24 % operative Reinterventionen aufgrund chirurgischer Komplikationen - wie Wundinfektionen, intraabdominelle Infektionen oder Anastomoseninsuffizienzen - notwendig<sup>90</sup>.

In unserem Studienkollektiv zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der pCR zwischen den einzelnen neoadjuvanten Chemotherapieregimen. Im Gesamtkollektiv wiesen 14 % der Patienten einen TRG 4 auf, im Subgruppenkollektiv S1 mit einer 5-FU basierten neoadjuvanten RCT konnte bei 13

---

% ein TRG 4 festgestellt werden. In der Subgruppe mit vollständig abgeschlossener leitliniengerechter neoadjuvanter RCT (S2) ließ sich ein TRG 4 bei 8 % erheben. Die prozentuale Häufigkeitsverteilung zwischen den einzelnen Tumorregressionsgraden blieb zwischen dem Gesamtkollektiv und den einzelnen Subgruppen konstant. Bei Bosset et al. erhielten 82 % aller Patienten eine vollständige neoadjuvante Chemotherapie und 94 % schlossen die neoadjuvante Bestrahlung vollständig ab<sup>36</sup>. 84 % aller Patienten schlossen bei Ngan et al. die neoadjuvante 5-FU basierte Chemotherapie vollständig ab<sup>92</sup>. In den zitierten Studien wurde nicht untersucht, ob durch den vollständigen Abschluss der neoadjuvanten Behandlung verbesserte Ansprechraten die Folge waren. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein vollständiges histopathologisches Ansprechen durch eine vollständig abgeschlossene neoadjuvante Radiochemotherapie konnte in unserem untersuchten Kollektiv nicht gezeigt werden.

## **4.4 Überlebensdaten**

### **Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Lokalrezidivfreie Zeit**

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens lässt sich für das hier untersuchte Gesamtkollektiv ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Patienten mit einem TRG 4 feststellen. Im Gesamtkollektiv konnte bei 14 % der Patienten eine pCR im Sinne eines TRG 4 festgestellt werden. Unsere Daten sind damit mit der Literatur vergleichbar<sup>22,56,67,68</sup>.

Das Gesamtüberleben stellt sich in dieser Studie bezogen auf das 3 – Jahres-Gesamtüberleben für die einzelnen Tumorregressionsgrade wie folgt dar.

Tabelle 20 3-Jahres-Gesamtüberleben in den verschiedenen Tumorregressionsgraden

| <b>Tumorregressionsgrad</b> | <b>Gesamtkollektiv</b> | <b>Subgruppe 1</b> | <b>Subgruppe 2</b> |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
|                             | <b>3-JÜL</b>           | <b>3-JÜL</b>       | <b>3-JÜL</b>       |
| TRG 0                       | 50 %                   | 50 %               | 50 %               |
| TRG 1                       | 75 %                   | 64 %               | 60 %               |
| TRG 2                       | 87 %                   | 88 %               | 88 %               |
| TRG 3                       | 85 %                   | 79 %               | 77 %               |
| TRG 4                       | 95 %                   | 91 %               | 80 %               |

In unserem Gesamtkollektiv war das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 95 % in der pCR-Gruppe. Unsere Ergebnisse sind mit denen der Literatur vergleichbar<sup>43,67,74,93,94</sup>. Bei Smith et al. lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der pCR-Gruppe bei 94 %<sup>93</sup>. Eine große Multicenterstudie von Armstrong et al. mit 885 Patienten, von denen 18 % eine pCR aufwiesen, konnte für diese Patienten ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 97 % im Vergleich zu 82 % ohne pCR aufzeigen<sup>67</sup>

Das 3-Jahres-Krankheitsfreie Überleben betrug für das Gesamtkollektiv mit einem TRG 4 95 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Studien<sup>43,67,93–96</sup>. In unserem Gesamtkollektiv entwickelte lediglich ein Patient (5 %) aus der pCR-Gruppe nach 16 Monaten einen Tumorprogress. Bei Smith et al. lässt sich eine ähnlich niedrige Tumorprogressrate von 4 % bei Patienten mit einer pCR zeigen<sup>93</sup>. Armstrong et al. konnten für Patienten mit einer pCR ebenfalls ein signifikant verbessertes DFS erheben (86 % mit pCR vs. 63 % ohne pCR)<sup>67</sup>. Kein Patient aus der pCR-Gruppe der Subgruppenanalysen entwickelte innerhalb des Follow-up einen Tumorprogress.

Aus der Gruppe mit einem TRG 2 erlitten die meisten Patienten (24 %) einen Tumorprogress. Das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben für Patienten mit einem TRG 2 betrug 77 %. Auch in dem Subgruppenkollektiv mit einer leitliniengerechten neoadjuvanten Radiochemotherapie entwickelten am häufigsten Patienten mit einem TRG 2 einen Tumorprogress (27 %). Das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben war in dieser Gruppe bei 75 %. Die CAO/ARO/AIO-04-Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Das 3-Jahres DFS war 92 % für Patienten mit einem TRG 4, 78 % für

---

Patienten mit einem TRG 2 + 3 und 65 % für Patienten mit einem TRG 0 + 1<sup>95</sup>. Das 10-Jahre DFS der CAO/ARO/AIO-94 Studie war für Patienten mit einem TRG 4 bei 89,5 %, für Patienten mit einem TRG 2 und 3 bei 29,3 % und 73,6 % und bei Patienten mit einem TRG 0 und 1 bei 39,6 % und 63 %<sup>96</sup>. Fokas et al. konnten hier zeigen, dass eine vollständige Tumorregression mit einem verbesserten DFS assoziiert ist<sup>96</sup>. In einem systematischen Review von Martin et al. lag das 5-Jahres DFS für Patienten mit einer pCR bei 87 %<sup>94</sup>. Eine pCR war signifikant mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben, einem verbesserten Overall-Survival und einer geringeren Lokalrezidivrate assoziiert<sup>94</sup>.

Betrachtet man nun die Lokalrezidivrate in unserem Gesamtkollektiv, so tritt bei 5 Patienten (4 %) innerhalb des Follow-up ein Lokalrezidiv auf. Am häufigsten entwickelten Patienten mit einem TRG 1 ein Lokalrezidiv. Dies trat innerhalb von 15 – 26 Monaten auf. Die 3-Jahres-Lokalrezidivfreie Zeit betrug war für das Gesamtkollektiv bei 89 %. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen entwickelte sich bei Patienten mit einem TRG 3 oder 4 kein Lokalrezidiv innerhalb des Follow-up. Kalady et. al konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine pCR mit einer signifikant reduzierten Lokalrezidivrate im Vergleich zu Patienten ohne pCR assoziiert ist ( $p = 0,023$ )<sup>74</sup>. In der Studie von Smith et al. entwickelte wie in unserem Studienkollektiv ebenfalls kein Patient mit einer pCR ein Lokalrezidiv innerhalb eines medianen Follow-up von 43 Monaten<sup>93</sup>.

In einer Studie von van der Valk et al. 2018 konnte nach Entscheidung zur „watch-and-wait“ Strategie ein erneutes lokales Tumorwachstum („Regrowth“) bei 25,3 % der Patienten nach 2 Jahren festgestellt werden<sup>97</sup>. Davon wurde bei 63,8 % das erneute Tumorwachstum im Verlauf des ersten Jahres und insgesamt bei 88,3 % im Verlauf nach zwei Jahren festgestellt<sup>97</sup>. In einer aktuellen Studie von van der Sande ließ sich nach durchschnittlich neun Monaten ein erneutes lokales Tumorwachstum nach „watch-and-wait“ Strategie bei 89 (23 %) von 385 Patienten mit Rektumkarzinom nachweisen<sup>98</sup>. Patienten mit einem Tumor-Regrowth werden wie Primärtumore ohne „watch-and-wait“ Strategie radikal reseziert. In der Studie von van der Sande wurden 94 % der Patienten mit einem Tumor-Regrowth operiert, davon 69 % mit TME<sup>98</sup>.

---

## **4.5 Limitationen und Stärken**

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf. Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Studie mit retrospektivem Design. Die Problematik retrospektiver Studien ist die oft unvollständige Dokumentation der Daten. Einige Daten waren in den Befunden ungenau beschrieben oder unzureichend dokumentiert. Daher mussten diese Angaben als fehlende Werte klassifiziert werden und konnten nicht in die Datenanalyse aufgenommen werden. Der in der MRT zu bestimmende zirkumferentielle Resektionsrand ist nicht durchgehend bestimmt worden und wurde im Rahmen dieser Arbeit auch nicht nachbestimmt. Eine weitere Limitation stellt die geringe Patientenzahl dieser Studie dar. Dies muss vor allem bei der geringen Fallzahl in den Subgruppenkollektiven und den statistischen Effekten berücksichtigt werden.

Eine Stärke und Besonderheit dieser Studie ist die einheitliche Nachbefundung aller pathohistologischen Präparate zur Bestimmung der Tumorregressionsgrade nach Dworak. Da die Untersuchung von einer Person durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse konsistent und untersucherunabhängig. Dies zeichnet diese Arbeit in besonderem Maße aus. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die detaillierte Aufschlüsselung der neoadjuvanten Radiochemotherapieregime.

## **4.6 Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind auf der einen Seite sehr frustrierend, da personenbezogene, klinische und therapieassoziierte Marker nur unzureichend geeignet sind, sowohl eine klinische als auch eine pathohistologische Tumorregression vorherzusagen. Andererseits wird dadurch deutlich, dass nach weiteren Markern gesucht werden muss, damit sich eine personalisierte Medizin verwirklichen lässt und eine individuelle Risikostratifizierung und Therapieentscheidung erfolgen kann. So könnten Patienten mit einer bekannten Tumorresistenz eine nebenwirkungsreiche neoadjuvante Radiochemotherapie umgehen und einer zügigen Resektion zugeführt werden. Andererseits könnten Patienten mit einem bestimmten Tumorprofil, welches ein vollständiges Ansprechen vorhersagt, neoadjuvant behandelt werden, ohne sich einer anschließenden chirurgischen Resektion und den damit verbundenen operativen Risiken zu

---

unterziehen. Eine unlängst veröffentlichte Studie von Braun et al. konnte zeigen, dass genetische Unterschiede im Sinne einer intratumoralen Heterogenität ein Prädiktor für die Tumorresponse sind<sup>99</sup>. Die pathohistologische Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ist aktuell einer der wichtigsten prognostischen Marker. Zukünftig sollten also verstärkt individuelle genetische Tumorprofile genutzt werden, um eine Tumorregression besser vorherzusagen und somit individuelle und patientenadaptierte Behandlungswege zu verwirklichen. Das „watch-and-wait“ Prinzip als mögliche Vorgehensweise bei Feststellung einer klinisch vollständigen Regression wird aufgrund der Limitationen der diagnostischen Sicherheit im Restaging weiterhin viel diskutiert. Es bleibt die große Schwierigkeit der Feststellung einer klinischen Komplettregression, um sich für das „watch-and-wait“ Konzept mit intendiertem Organerhalt zu entscheiden. Jedoch ist es nicht per se die Herausforderung eine cCR zu diagnostizieren, sondern vielmehr besteht eine große Diskrepanz zwischen einer cCR und einer pCR. Auch wenn im klinischen Restaging eine cCR mittels endoluminalem Ultraschall oder MRT festgestellt wird, bleibt weiterhin eine große Unsicherheit aufgrund der geringen Übereinstimmung zwischen cCR und pCR. Aus einer cCR kann keine pCR abgeleitet werden und vice versa. Diese unzureichende Übereinstimmung zwischen cCR und pCR stellt die größte Schwierigkeit in der Implementierung und Anwendung des „watch-and-wait“ Prinzips dar. Diese Entscheidung kann nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit unter sorgfältiger Abwägung der Chancen und Risiken getroffen werden. Weitere Studien zur besseren Gewährleistung in der Übereinstimmung einer cCR mit einer pCR sind dringend notwendig, um eine verlässlichere Entscheidungsgrundlage für oder gegen das „watch-and-wait“ Konzept zu schaffen.

---

## 5 Zusammenfassung

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III gemäß der gültigen S-3-Leitlinie empfohlen. Die Kenntnis prädiktiver Faktoren, die ein Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie vorhersagen, ist von wesentlicher Bedeutung, da das Ansprechen im Sinne einer vollständigen histopathologischen Tumorregression mit verbesserten Langzeitergebnissen assoziiert ist. Bisher kann eine pCR verlässlich nur am resezierten Präparat festgelegt werden und es ist die große Herausforderung, die Übereinstimmung zwischen cCR und pCR zu verbessern, um eine Entscheidung für oder gegen das „watch-and-wait“ Konzept und somit einen operativen Eingriff treffen zu können.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde geprüft, welche klinischen und therapieassoziierten Faktoren mit einer Komplettregression nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III korrelieren. Die Patientendaten wurden im Zeitraum vom 01.01.2006 – 31.12.2015 in einer prospektiven Datenbank erfasst und retrospektiv ausgewertet. Der Tumorregressionsgrad wurde für alle Patienten konsistent durch eine Untersucherin erfasst. 139 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Von den 139 Patienten erhielten 82 (59 %) Patienten eine leitliniengerechte, 5-FU basierte neoadjuvante Radiochemotherapie. Die Verteilung des Tumorregressionsgrades zeigte die häufigste Verteilung mit 40 % bei einem TRG 2. Zwei Patienten (1,4 %) aus dem Gesamtkollektiv zeigten keine Tumorregression im Sinne eines TRG 0. 20 Patienten (14 %) aus dem Gesamtkollektiv sprachen im Sinne eines TRG 4 vollständig auf die neoadjuvante Radiochemotherapie an. Die Verteilung der Tumorregressionsgrade zeigte eine ähnliche Verteilung im leitliniengerecht behandelten Subgruppenkollektiv. Bei keinem Patienten konnte nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Restaging eine klinische Komplettregression erhoben werden. Somit korreliert in dieser Arbeit die klinische Komplettregression nicht mit der pathohistologischen Komplettregression und vice versa. Die klinischen Parameter: Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht, BMI, Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme, Tumorlokalisation ab Anokutanlinie, initiales UICC-Stadium, prätherapeutisches T-Stadium sowie



---

Downsizing oder Downstaging im klinischen Restaging zeigten keine Korrelation mit dem Tumorregressionsgrad. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Änderung im klinischen UICC-Stadium im klinischen Restaging nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit dem Tumorregressionsgrad. Eine Abnahme zugunsten eines niedrigeren UICC-Stadiums führte zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit eines TRG 4. Im Subgruppenkollektiv 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Änderung im N-Stadium und dem Tumorregressionsgrad. Eine Änderung des N-Stadiums im klinischen Restaging zugunsten eines niedrigeren N-Stadiums führte in der Subgruppe 1 zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit eines TRG 4.

Im Gesamtkollektiv wiesen Patienten mit einem TRG 4 ein signifikant verbessertes Overall-Survival im Vergleich zu Patienten mit einem TRG 0, 1 und 3 auf. Auch in der Subgruppenanalyse für Patienten mit einer leitliniengerechten neoadjuvanten Radiochemotherapie ließ sich ein signifikant verbessertes Overall-Survival für Patienten mit einem TRG 4 erheben. Bei der Betrachtung des DFS zeigte eine pathohistologische Komplettregression statistisch signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu Patienten, die keine pCR aufwiesen. Dies ließ sich für das Gesamtkollektiv als auch für das Kollektiv mit leitliniengerechter neoadjuvanter RCT darstellen.

Die Lokalrezidivrate betrug im Gesamtkollektiv 3,6 % und betraf Patienten mit einem TRG 1 und 2. Patienten mit einem TRG 4 wiesen im Zeitraum des Follow-up kein Lokalrezidiv auf. Im Subgruppenkollektiv mit leitliniengerechter neoadjuvanter Radiochemotherapie betrug die Lokalrezidivrate ebenfalls 3,6 % mit einer wie im Gesamtkollektiv überwiegenden Verteilung auf den TRG 1.

Die hier vorliegende Studie konnte zeigen, dass das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie sehr heterogen ist und sich bis auf eine Änderung des UICC-Stadiums im Gesamtkollektiv als auch eine Änderung des N-Stadiums in der Subgruppe 1 zugunsten eines niedrigeren Stadiums im Restaging keine klinischen oder therapieassoziierten Parameter erheben lassen, die mit einer vollständigen pathohistologischen Tumorregression korrelieren.

## 6 Referenzen

- 1 Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ann Goding Sauer, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145-164. doi:10.3322/caac.21601.
- 2 Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. *Referenz Gastroenterologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
- 3 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- 4 Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2015/2016.
- 5 Sailer, Marco. Thieme: Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie – Koloproktologie.
- 6 Lirici MM, Hüscher CGS. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2016;25(5):226-233. doi:10.1080/13645706.2016.1198381.
- 7 Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med.* 1997;29(2):127-133. doi:10.3109/07853899709113698.
- 8 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 1998;133(8). doi:10.1001/archsurg.133.8.894.
- 9 Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLl\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLl_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf). Accessed August 13, 2020.
- 10 Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):583-596. doi:10.1093/jnci/93.8.583.

- 11 Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg.* 1995;19(2):184-190. doi:10.1007/BF00308624.
- 12 Fritzmann J, Weitz J. Rektumkarzinom - Teil 1: Präoperative Diagnostik. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date.* 2013;7(01):59-69. doi:10.1055/s-0032-1324938.
- 13 Marone P, Bellis M de, D'Angelo V, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the loco-regional staging of patients with rectal cancer. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(7):688-701. doi:10.4253/wjge.v7.i7.688.
- 14 Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):34-43. doi:10.1200/JCO.2012.45.3258.
- 15 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):303-312. doi:10.1200/JCO.2007.12.7027.
- 16 Heo SH, Kim JW, Shin SS, Jeong YY, Kang H-K. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4244-4255. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4244.
- 17 Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):368-373. doi:10.1200/JCO.2007.13.5434.
- 18 Kauer WKH, Prantl L, Dittler HJ, Siewert JR. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1075-1078. doi:10.1007/s00464-003-9088-7.
- 19 Rimkus C, Seidl H, Heiland W, Bader FG. Interdisziplinäre Therapie des Rektumkarzinoms. *Gastroenterologe.* 2016;11(1):55-69. doi:10.1007/s11377-015-0031-y.

- 20 Sauer Rolf, Becker Heinz, Hohenberger Werner, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.
- 21 Sauer R, Liersch T, Merkel S, 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):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836.
- 22 Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-8696. doi:10.1200/JCO.2005.02.1329.
- 23 Rödel C, Liersch T, Becker H, 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):679-687. doi:10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- 24 Rödel C, Graeven U, Fietkau R, 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. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(8):979-989. doi:10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
- 25 Dellas K, Höhler T, Reese T, et al. Phase II trial of preoperative radiochemotherapy with concurrent bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2013;8:90. doi:10.1186/1748-717X-8-90.
- 26 Dellas K, Buller J, Görtz GJ, et al. Analysis of bevacizumab-based preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer on surgery-associated spectrum of complications. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1352-1360. doi:10.1245/s10434-013-3412-9.
- 27 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term Results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-718. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

- 28 Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients<sup>1</sup> 1No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(2):131-135. doi:10.1016/s1072-7515(01)01159-0.
- 29 Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983;52(7):1317-1329. doi:10.1002/1097-0142(19831001)52:7<1317:aid-cncr2820520731>3.0.co;2-6.
- 30 Pählman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1984;150(4):331-335.
- 31 Localio SA, Eng K, Coppa GF. Abdominosacral resection for midrectal cancer. A fifteen-year experience. *Ann Surg*. 1983;198(3):320-324.
- 32 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-616. doi:10.1002/bjs.1800691019.
- 33 HP K. Totale mesorektale Exzision (TME): \$\$ Durchbruch in der Therapie des Rektumkarzinoms.
- 34 Wang X-J, Zheng Z-R, Chi P, Lin H-M, Lu X-R, Huang Y. Effect of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery on Oncological Outcome for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6756859. doi:10.1155/2016/6756859.
- 35 Maurer CA, Renzulli P, Kull C, et al. The Impact of the Introduction of Total Mesorectal Excision on Local Recurrence Rate and Survival in Rectal Cancer: Long-Term Results. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1899-1906. doi:10.1245/s10434-011-1571-0.
- 36 Bosset Jean-François, Collette Laurence, Calais Gilles, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer.

- 37 Ruppert R, Junginger T, Ptok H, et al. Oncological outcome after MRI-based selection for neoadjuvant chemoradiotherapy in the OCUM Rectal Cancer Trial. *Br J Surg*. 2018;105(11):1519-1529. doi:10.1002/bjs.10879.
- 38 Kreis ME, Ruppert R, Kube R, et al. MRI-Based Use of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Carcinoma: Surgical Quality and Histopathological Outcome of the OCUM Trial. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):417-427. doi:10.1245/s10434-019-07696-y.
- 39 Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-4640. doi:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- 40 O'Neill BDP, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *The Lancet Oncology*. 2007;8(7):625-633. doi:10.1016/S1470-2045(07)70202-4.
- 41 Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-828. doi:10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
- 42 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
- 43 Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2010;11(9):835-844. doi:10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- 44 Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg*. 2018;268(6):955-967. doi:10.1097/SLA.0000000000002761.

- 45 Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3475-3479. doi:10.1200/JCO.2005.06.114.
- 46 Lai C-L, Lai M-J, Wu C-C, Jao S-W, Hsiao C-W. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait". *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2):413-419. doi:10.1007/s00384-015-2460-y.
- 47 Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and Histopathologic Response to Preoperative Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51(1):21-25. doi:10.1007/s10350-007-9095-1.
- 48 Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. 2012;22(4):821-831. doi:10.1007/s00330-011-2321-1.
- 49 Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT Can Distinguish Between a Pathological Complete Response and an Incomplete Response After Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2013;258(2):289-295. doi:10.1097/SLA.0b013e318277b625.
- 50 Zhao R-S, Wang H, Zhou Z-Y, Zhou Q, Mulholland MW. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2014;57(3):388-395. doi:10.1097/DCR.0000000000000022.
- 51 Krebs - Darmkrebs.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html). Updated August 24, 2020. Accessed August 24, 2020.
- 52 Allaix ME, Fichera A. Modern rectal cancer multidisciplinary treatment: the role of radiation and surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2921-2928. doi:10.1245/s10434-013-2966-x.
- 53 Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in

- Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-3780. doi:10.1200/JCO.2016.67.6049.
- 54 9-Rectum-fact-sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/9-Rectum-fact-sheet.pdf>. Accessed August 24, 2020.
- 55 Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620-4625. doi:10.1200/JCO.2006.06.7629.
- 56 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, 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):2773-2780. doi:10.1200/JCO.2010.34.4911.
- 57 Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004;47(11):1798-1807. doi:10.1007/s10350-004-0681-1.
- 58 Chen E-T, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;30(1):169-175. doi:10.1016/0360-3016(94)90532-0.
- 59 Carraro S, Roca EL, Cartelli C, et al. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3–T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTGI study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;54(2):397-402. doi:10.1016/s0360-3016(02)02933-4.
- 60 Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;51(2):371-383. doi:10.1016/s0360-3016(01)01618-2.
- 61 Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JIL, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy



justified? *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51(1):10-9; discussion 19-20.  
doi:10.1007/s10350-007-9080-8.

- 62 Clark W, Siegel EM, Chen YA, et al. Quantitative measures of visceral adiposity and body mass index in predicting rectal cancer outcomes after neoadjuvant chemoradiation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(6):1070-1081. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.007.
- 63 Ballian N, Yamane B, Levenson G, et al. Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1606-1613. doi:10.1245/s10434-010-0908-4.
- 64 Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):301-307. doi:10.1007/s00384-013-1821-7.
- 65 Morris ZS, Saha S, Magnuson WJ, et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Cancer*. 2016;122(16):2487-2495. doi:10.1002/cncr.30079.
- 66 Rombouts AJ, Huguen N, Verhoeven RH, et al. Is preoperative chemoradiation in rectal cancer patients modulated by ACE inhibitors? Results from the Dutch Cancer Registry. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2019;138:86-92. doi:10.1016/j.radonc.2019.06.010.
- 67 Armstrong D, Raissouni S, Price Hiller J, et al. Predictors of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: A Multicenter Study. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(4):291-295. doi:10.1016/j.clcc.2015.06.001.
- 68 Park CH, Kim HC, Cho YB, et al. Predicting tumor response after preoperative chemoradiation using clinical parameters in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5310-5316. doi:10.3748/wjg.v17.i48.5310.

- 69 Chao X, Wang Z, Lu S, et al. Signet ring cell component in pretreatment biopsy predicts pathological response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *International journal of clinical oncology*. 2020;25(9):1653-1662. doi:10.1007/s10147-020-01697-8.
- 70 van der Sluis FJ, van Westreenen HL, van Etten B, van Leeuwen BL, Bock GH de. Pretreatment identification of patients likely to have pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(2):149-157. doi:10.1007/s00384-017-2939-9.
- 71 Garant A, Florianova L, Gologan A, et al. Do clinical criteria reflect pathologic complete response in rectal cancer following neoadjuvant therapy? *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(6):727-733. doi:10.1007/s00384-018-3033-7.
- 72 Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Castro I, Raffaele D. Management of the Complete Clinical Response. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30(5):387-394. doi:10.1055/s-0037-1606116.
- 73 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1750-1755. doi:10.1002/cncr.22625.
- 74 Kalady MF, Campos-Lobato LF de, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009;250(4):582-589. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
- 75 Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(1):109-112. doi:10.1046/j.1572-0241.2003.04019.x.
- 76 Delitto D, George TJ, Loftus TJ, et al. Prognostic Value of Clinical vs Pathologic Stage in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):460-466. doi:10.1093/jnci/djx228.
- 77 Jong EA de, Berge JCEM ten, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in

- predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery*. 2016;159(3):688-699. doi:10.1016/j.surg.2015.10.019.
- 78 Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):919-927. doi:10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
  - 79 Nakagawa WT, Rossi BM, O Ferreira F de, et al. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? *Ann Surg Oncol*. 2002;9(6):568-573. doi:10.1007/BF02573893.
  - 80 Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, 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):2396. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
  - 81 Sloothaak DAM, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2013;100(7):933-939. doi:10.1002/bjs.9112.
  - 82 Petrelli F, SgROI G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg*. 2016;263(3):458-464. doi:10.1097/SLA.0000000000000368.
  - 83 Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R, et al. Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and oxaliplatin on outcomes in rectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(3):207-212. doi:10.1002/jso.20815.
  - 84 Lim S-B, Choi HS, Jeong S-Y, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg*. 2008;248(2):243-251. doi:10.1097/SLA.0b013e31817fc2a0.
  - 85 Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, 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):1638-1644. doi:10.1200/JCO.2009.25.8376.

- 86 Yang Y-J, Cao L, Li Z-W, 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):45513-45524. doi:10.18632/oncotarget.9995.
- 87 Velenik V, Ocvirk J, Music M, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study. *Radiat Oncol*. 2011;6:105. doi:10.1186/1748-717X-6-105.
- 88 Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):124-129. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.005.
- 89 Kennecke H, Berry S, Wong R, et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(1):37-45. doi:10.1016/j.ejca.2011.05.016.
- 90 Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3):824-830. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.037.
- 91 Nogu   M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *The Oncologist*. 2011;16(5):614-620. doi:10.1634/theoncologist.2010-0285.
- 92 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, 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):3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597.
- 93 Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA oncology*. 2019;5(4):e185896. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5896.

- 94 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918-928. doi:10.1002/bjs.8702.
- 95 Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, et al. Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy as a Prognostic Factor and Individual-Level Surrogate for Disease-Free Survival in Rectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(12). doi:10.1093/jnci/djx095.
- 96 Fokas E, Liersch T, Fietkau R, 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):1554-1562. doi:10.1200/JCO.2013.54.3769.
- 97 van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, 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):2537-2545. doi:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- 98 van der Sande ME, Figueiredo N, Beets GL. Management and Outcome of Local Regrowths in a Watch-and-wait Prospective Cohort for Complete Responses in Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000003738.
- 99 Braun R, Anthuber L, Hirsch D, et al. Single-Cell-Derived Primary Rectal Carcinoma Cell Lines Reflect Intratumor Heterogeneity Associated with Treatment Response. *Clin Cancer Res*. 2020;26(13):3468-3480. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1984.

## 7 Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

|             |                                                                      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| TRG         | Tumorregressionsgrad                                                 |
| RCT         | Radiochemotherapie                                                   |
| BMI         | Body-Mass-Index                                                      |
| OS          | Overall Survival                                                     |
| LR          | Lokalrezidiv                                                         |
| DFS         | Disease Free Survival                                                |
| cCR         | (clinical complete response) klinische Komplettregression            |
| pCR         | (pathological complete response) pathologische Komplettregression    |
| MRT         | Magnetresonanztomographie                                            |
| CT          | Computertomographie                                                  |
| PET         | Positronen-Emissions-Tomographie                                     |
| 5-FU        | 5-Fluorouracil                                                       |
| CRM         | (circumferential resection margin) zirkumferentieller Resektionsrand |
| mrCRM       | magnetic resonance circumferential resection margin                  |
| Gy          | Gray                                                                 |
| i.v.        | intravenös                                                           |
| BevXelOx-RT | Bevacizumab, Xeloda, Oxaliplatin-Radiatio                            |
| OP          | Operation                                                            |
| FOLFOX      | Folinsäure (Leukovorin), 5-Fluorouracil, Oxaliplatin                 |
| XELOX       | Xeloda (Capecitabin), Oxaliplatin                                    |
| TME         | totale mesorektale Exzision                                          |
| PME         | partielle mesorektale Exzision                                       |
| UICC        | Union for International Cancer Control                               |
| WHO         | World Health Organization                                            |

## 7.2 Tabellen

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1 TNM-Klassifikation 6. Auflage und UICC-Stadieneinteilung 2002.....                                                                | 3  |
| Tabelle 2: Darstellung der erhobenen Daten .....                                                                                            | 14 |
| Tabelle 3 Spezifizierung der Tumorregression nach Dworak .....                                                                              | 16 |
| Tabelle 4 Lokalisation Rektumkarzinom ab Anokutanlinie bis aboraler Tumorrand<br>.....                                                      | 17 |
| Tabelle 5 Klassifizierung Gesamtkollektiv und Subgruppen .....                                                                              | 20 |
| Tabelle 6 Alter (in Jahren) und Anzahl (n) zum Zeitpunkt der Operation,<br>Gesamtkollektiv .....                                            | 23 |
| Tabelle 7 Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen, Gesamtkollektiv<br>(Anzahl (n)) .....                                              | 25 |
| Tabelle 8 Anzahl der Medikamente bei stationärer Aufnahme, Gesamtkollektiv<br>(Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                             | 27 |
| Tabelle 9 Geschlechterverteilung in den einzelnen Tumorregressionsgraden,<br>Gesamtkollektiv (Angaben in Anzahl (n) und Anteil (%)) .....   | 33 |
| Tabelle 10 Histologie Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                                                                     | 37 |
| Tabelle 11 UICC-Stadium Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                                                                   | 37 |
| Tabelle 12 Verteilung der Tumorregressionsgrade in den UICC-Stadien,<br>Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                   | 38 |
| Tabelle 13 Downsizing in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden,<br>Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                  | 39 |
| Tabelle 14 Veränderung im T-Stadium in Zusammenhang mit den<br>Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil<br>(%)) ..... | 40 |
| Tabelle 15 Änderung im N-Stadium in Zusammenhang mit den<br>Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil<br>(%)) .....    | 41 |
| Tabelle 16 Veränderung der N-Kategorie in Zusammenhang mit den<br>Tumorregressionsgraden, S1 (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....              | 42 |
| Tabelle 17 Änderung im UICC-Stadium in Zusammenhang mit den<br>Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil<br>(%)) ..... | 43 |
| Tabelle 18 DFS Anzahl Patienten in Zusammenhang mit dem TRG,<br>Gesamtkollektiv (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                           | 52 |
| Tabelle 19 DSF Anzahl Patienten in Zusammenhang mit dem<br>Tumorregressionsgrad, S1 (Anzahl (n) und Anteil (%)) .....                       | 54 |
| Tabelle 20 3-Jahres-Gesamtüberleben in den verschiedenen<br>Tumorregressionsgraden .....                                                    | 70 |

## 7.3 Abbildungen

|                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Unterteilung Rektumkarzinome, UICC 2003 <sup>5</sup> .....                                                                                                           | 2  |
| Abbildung 2: Schematische Darstellung der T-Stadien des Rektumkarzinoms .....                                                                                                     | 3  |
| Abbildung 3: Resektionsausmaß, <b>a</b> : PME (partielle mesorektale Exzision), <b>b</b> : TME (totale mesorektale Exzision) .....                                                | 8  |
| Abbildung 4 Boxplot zur Darstellung des medianen Alters in Jahren bei OP in den verschiedenen Therapiegruppen, Gesamtkollektiv .....                                              | 24 |
| Abbildung 5 Boxplot zur Darstellung des Body-Mass-Index in kg/m <sup>2</sup> in den verschiedenen RCT-Gruppen, Gesamtkollektiv .....                                              | 26 |
| Abbildung 6 Verteilung der Anzahl der Patienten über die verschiedenen neoadjuvanten RCT-Regime.....                                                                              | 28 |
| Abbildung 7 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, Gesamtkollektiv .....                                                                                              | 30 |
| Abbildung 8 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, S1 .....                                                                                                           | 30 |
| Abbildung 9 Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Dworak, S2 .....                                                                                                           | 31 |
| Abbildung 10 Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Operation, Gesamtkollektiv .....                                                                                                   | 32 |
| Abbildung 11 Einfaches Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Alter im Jahren zum Zeitpunkt der Operation und dem Tumorregressionsgrad, Gesamtkollektiv ..... | 33 |
| Abbildung 12 Streudiagramm zur Darstellung BMI und Tumorregressionsgrade, Gesamtkollektiv .....                                                                                   | 34 |
| Abbildung 13 Streudiagramm zur Darstellung Medikamente bei Aufnahme und Tumorregressionsgrad, Gesamtkollektiv .....                                                               | 35 |
| Abbildung 14 Tumorlokalisation (distaler Rand) ab Anokutanlinie, Gesamtkollektiv .....                                                                                            | 36 |
| Abbildung 15 distale Tumorrando-lokalisation gemessen ab Anokutanlinie in den verschiedenen Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv.....                                          | 36 |
| Abbildung 16 Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Regressionsgraden, Gesamtkollektiv .....                                                         | 45 |
| Abbildung 17 Zeitintervall Ende der neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1 .....                                                             | 46 |
| Abbildung 18 Zeitintervall Ende neoadjuvanter RCT und OP in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S2 .....                                                                 | 47 |
| Abbildung 19 Gesamtüberleben in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv .....                                                                     | 49 |
| Abbildung 20 Gesamtüberleben in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, S1 .....                                                                                  | 50 |
| Abbildung 21 DFS in Monaten in Zusammenhang mit den Tumorregressionsgraden, Gesamtkollektiv .....                                                                                 | 53 |



|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 22 DFS in Monaten in Zusammenhang mit den<br>Tumorregressionsgraden, S1..... | 55 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|

## 8 Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Claudia Benecke, meiner Doktormutter, für das Überlassen der Thematik und die Motivation zu dieser Promotion. Ich möchte Frau PD Dr. Benecke für ihre immerwährende und wohlwollende Unterstützung sowie die hervorragende und gewissenhafte Betreuung danken. Ihr entgegengebrachtes Vertrauen und die richtungsweisende Unterstützung sowohl in beruflichen als auch persönlichen Belangen erfüllen mich mit großem Dank und außerordentlicher Wertschätzung.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei Dr. med. Rüdiger Braun für die exzellente Betreuung, außerordentliche Hilfsbereitschaft und unermüdliche Unterstützung, Ermutigung und Motivation bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht gelungen. Aus dieser Zusammenarbeit ist eine wundervolle und bereichernde Freundschaft entstanden, für die ich sehr dankbar bin.

Ich möchte Frau Killaitis für ihre große Hilfsbereitschaft sowie den Mitarbeitern des chirurgischen Archives für die Bereitstellung und Hilfe beim Auffinden der Patientenakten danken.

Mein Dank gilt ebenfalls meinen guten Freunden, besonders Karin und Inga, für ihr geduldiges Zuhören, die moralische Unterstützung und die uneingeschränkten Aufmunterungen während dieser Dissertation und vor allem auch darüber hinaus.

Besonders möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder für die Begleitung auf meinem Lebensweg danken. Für ihre bedingungslose Liebe und unaufhörliche Unterstützung bin ich zutiefst dankbar. Meinem Bruder danke ich von Herzen für die unermüdliche Hilfestellung vor allem bei Formatierungsangelegenheiten.

Meinem Mann danke ich für all die Unterstützung, vor allem in der herausfordernden Endphase dieser Dissertation.

An letzter, doch eigentlich wichtigster und erster Stelle, möchte ich meinen beiden wundervollen Kindern Justus und Konstantin danken, die mein Leben jeden Tag so viel reicher und schöner machen.

## **9 Lebenslauf**

In der Online-Version nicht verfügbar