

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum

DISSERTATION

Behandlungsergebnisse neoadjuvant behandelter  
Rektumkarzinompatienten.  
Standardbestrahlung versus dosiseskalierte Bestrahlung.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Daria Shabas  
aus Ostrogorka

Datum der Promotion: 06.03.2020

## Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis.....	5
2	Abbildungsverzeichnis.....	6
3	Abkürzungsverzeichnis.....	7
4	Abstrakt deutsch.....	10
5	Abstract English .....	11
6	Einleitung.....	12
6.1	Epidemiologie.....	12
6.2	Ätiologie und Pathogenese.....	13
6.2.1	Adenom-Karzinom-Sequenz.....	13
6.2.2	Ausgewählte exogene Risikofaktoren .....	13
6.2.3	Genetische Faktoren.....	14
6.2.4	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen als Risikofaktor.....	14
6.2.5	Differenzierung der Risikofaktoren des Kolon- und des Rektumkarzinoms.....	15
6.3	Anatomische Grundlagen .....	15
6.4	Tumoralokalisation und Metastasierungswege des Rektumkarzinoms .....	16
6.5	Staging des Rektumkarzinoms .....	17
6.5.1	TNM-Klassifikation .....	17
6.5.2	UICC-Stadieneinteilung .....	18
6.6	Grading des Rektumkarzinoms .....	18
6.7	Histologische Typen des Rektumkarzinoms.....	19
6.8	Diagnostik des Rektumkarzinoms .....	19
6.9	Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms .....	20
6.9.1	Neoadjuvante Therapie.....	20
6.9.1.1	Bestrahlungstechnik.....	22
6.9.2	Chirurgische Therapie.....	24
6.9.3	Adjuvante Therapie.....	25
6.10	Fragestellung der Studie .....	25
7	Methoden .....	25
7.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
7.2	Ethische Aspekte.....	26
7.3	Suchstrategie und Patientendatengewinnung .....	26
7.4	Wichtige Aspekte der Datenerhebung und ausgewählte Klassifikationssystem.....	27
7.4.1	Allgemeinzustand.....	27
7.4.2	Prätherapeutische Evaluation .....	27

7.4.3	Radiochemotherapie-assoziierte Akuttoxizität .....	28
7.4.4	Postoperative Komplikationen.....	28
7.4.5	Radiologisches Restaging .....	29
7.4.6	T- und N-Downstaging .....	29
7.4.7	Histopathologischer Regressionsgrad .....	30
7.4.8	Residualtumor-Klassifikation.....	30
7.4.9	Qualität der mesorektalen Exzision.....	30
7.4.10	Nachsorge .....	31
7.4.11	Überlebensdaten .....	31
7.4.12	Medianes Follow-up.....	32
7.5	Statistische Analyse .....	32
7.6	Behandlungskonzept der neoadjuvanten Therapie .....	32
7.6.1	Strahlentherapie.....	32
7.6.1.1	Bestrahlungsplanung.....	32
7.6.1.2	Bestrahlungstechnik.....	34
7.6.1.3	Dosiskonzepte der Studie.....	34
7.6.2	Simultane Chemotherapie .....	34
8	Ergebnisse .....	35
8.1	Studienpopulation.....	35
8.2	Initiale Tumorcharakteristika bei der Diagnosestellung .....	36
8.2.1	Klinisches Staging.....	36
8.2.1.1	UICC-Stadium .....	36
8.2.1.2	TNM-Klassifikation .....	36
8.2.2	Differenzierungsgrad.....	37
8.2.3	Endoskopische Charakterisierung des Rektumkarzinoms .....	37
8.2.3.1	Tumorlokalisierung .....	37
8.2.3.2	Tumorstenose .....	37
8.2.3.3	Tumorexulzeration.....	38
8.3	Neoadjuvante Therapie .....	39
8.3.1	Behandlungsjahr .....	39
8.3.2	Bestrahlungstechnik.....	39
8.3.3	Anzahl der Radiotherapiefraktionen.....	40
8.3.4	Größe des GTVs.....	40
8.3.5	Simultane Chemotherapie .....	40
8.4	Akuttoxizität während der neoadjuvanten Therapie.....	41
8.4.1	Gastrointestinale Toxizität.....	41
8.4.2	Urogenitale Toxizität .....	41

8.4.3	Weitere Akuttoxizität .....	42
8.5	Chirurgische Therapie .....	43
8.5.1	Zeitintervall zwischen dem Ende der Radiochemotherapie und der Operation.....	43
8.5.2	Art des operativen Eingriffs .....	43
8.5.3	Operativer Eingriff bei Patienten mit einem distal lokalisierten Rektumkarzinom .....	43
8.5.4	Postoperativer stationärer Aufenthalt.....	43
8.5.5	Postoperative Komplikationen.....	44
8.6	Adjuvante Chemotherapie .....	45
8.7	Klinisches Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie .....	46
8.7.1	Restaging mit Hilfe von Bildgebung nach der neoadjuvanten Therapie.	46
8.7.2	Klinische Response beim Restaging nach der neoadjuvanten Therapie .....	46
8.8	Postoperativer histopathologischer Befund .....	47
8.8.1	Tumorgröße .....	47
8.8.2	Regionäre lymphogene Metastasierung .....	48
8.8.3	Lymphgefäßinvasion.....	48
8.8.4	Veneninvasion .....	48
8.8.5	Residualtumorstatus .....	48
8.8.6	Qualität der mesorektalen Exzision.....	49
8.8.7	Anzahl der untersuchten Lymphknoten.....	49
8.9	Downstaging und histopathologischer Regressionsgrad im histopathologischen Befund .....	50
8.9.1	Tumorgröße-Downstaging .....	50
8.9.2	Regionäre lymphogene Metastasierung - Downstaging.....	51
8.9.3	Histopathologische Regression des Primärtumors nach Dworak .....	52
8.9.4	Histopathologischer Regressionsgrad nach Dworak in Abhängigkeit von cT-Kategorie .....	52
9	Überlebensanalysen.....	53
9.1	Der mediane Follow-up .....	53
9.2	Lokalrezidivfreies Überleben .....	53
9.3	Fernmetastasenfreies Überleben .....	54
9.4	Krankheitsfreies Überleben .....	55
9.5	Gesamtüberleben .....	57
10	Diskussion .....	57
10.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse der vorliegenden Studie .....	58
10.2	Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie und Vergleich mit ähnlich gelagerten Studien.....	58

10.2.1	Pathologische Komplettremission.....	58
10.2.2	T- und N-Downstaging.....	64
10.2.3	R0-Resektionsrate .....	65
10.2.4	Klinische Response beim Restaging nach neoadjuvanter Therapie...66	
10.2.5	Akute Toxizität und Compliance .....	68
10.2.6	Postoperative Komplikationen .....	72
10.2.7	Krankheitsfreies Überleben, lokale und systemische Kontrolle .....	75
10.2.8	Gesamtüberleben .....	77
10.3	Limitationen der Studie.....	78
11	Fazit.....	79
12	Literaturverzeichnis.....	81
13	Eidesstattliche Versicherung.....	95
14	Lebenslauf .....	96
15	Danksagung.....	98

## 1 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Differenzierung der Risikofaktoren des Kolon- und des Rektumkarzinoms
- Tabelle 2: UICC TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (8. Version)
- Tabelle 3: UICC-Stadium des Rektumkarzinoms
- Tabelle 4: Histologischer Differenzierungsgrad des Rektumkarzinoms
- Tabelle 5: WHO/ECOG Performance Status
- Tabelle 6: Graduierung ausgewählter Akuttoxizität nach CTCAE Version 4.0
- Tabelle 7: Radiologisches Ansprechen nach RECIST-Kriterien
- Tabelle 8: Regressionsgrad nach Dworak
- Tabelle 9: Residualtumor-Klassifikation des Rektumkarzinoms
- Tabelle 10: Qualität der mesorektalen Exzision nach MERCURY-Klassifikation
- Tabelle 11: Patientencharakteristika
- Tabelle 12: Tumorcharakteristika
- Tabelle 13: Behandlungsjahr
- Tabelle 14: Neoadjuvante Therapie
- Tabelle 15: Akute Toxizität, Gradeinteilung nach CTCAE 4.0
- Tabelle 16: Operativer Eingriff
- Tabelle 17: Postoperative Komplikationen
- Tabelle 18: Adjuvante Chemotherapie
- Tabelle 19: Restaging und klinisches Ansprechen nach der neoadjuvanten Therapie
- Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund
- Tabelle 21: T-Downstaging
- Tabelle 22: N-Downstaging
- Tabelle 23: Histopathologischer Regressionsgrad nach Dworak in Abhängigkeit von cT-Kategorie
- Tabelle 24: Pathologische Komplettremission aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 25: T- und N-Downstaging aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 26: R0-Resektionsrate aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 27: Klinische Response beim Restaging der aktuellen SIB-IMRT Studien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit
- Tabelle 28: Akuttoxizität und Compliance aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 29: Postoperative Komplikationen aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 30: Krankheitsfreies Überleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit
- Tabelle 31: Gesamtüberleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit

## **2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten

### 3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3D	dreidimensional
A.	Arteria
Ano	Anokutanlinie
APC	adenomatous polyposis coli
APR	abdominoperineale Rektumextirpation
AR	anteriore Resektion
ASA	American Society of Anesthesiologists
BED	biologisch effektive Dosis
bzw.	beziehungsweise
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
ca.	circa
Cc	Cubic centimeter
cCR	clinical complete response, klinisch komplette Remission
cPD	klinisch progressive Erkrankung
cPR	clinical partial response, klinisch partielle Remission
cSD	klinisch stabile Erkrankung
CEA	carcinoembryonales Antigen
Cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CRM	zirkumferenzieller Resektionsrand
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	clinical target volume
CU	Colitis ulcerosa
CVK	Campus Virchow Klinikum
D	day
DDC	deleted in colorectal carcinoma
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPC4	deleted in pancreatic carcinoma, locus 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	endoskopischer Ultraschall
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FOLFOX	Folsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FU	Fluorouracil, fluorouracil
GTV	gross tumor volume
Gy	Gray, gray
hMLH1	human mutL homolog 1
hMSH2	human mutS homolog 2
HNPCC	hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom

ICRU	International Commission on Radiation Units
IGF	insulin like growth factor
IL	Interleukin
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	kolorektales Karzinom
L	Lymphgefäßinvasion
LARC	locally advanced rectal cancer
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M.	Musculus
M	Metastase
MC	Morbus Crohn
MERCURY	Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study
mg	Milligramm
MLC	Multi-Leaf-Kollimator
Mm.	Musculi
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
N	Nodus
NFκB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
Nn.	Nervi
pCR	pathologic complete response, histopathologische komplette Remission
PGE2	Prostaglandin E2
PI.	Plexus
PME	partielle mesorektale Resektion
PTV	planning target volume
QUANTEC	Qualitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
R	Residualtumor
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Radiotherapy, Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	simultaneous integrated boost, simultan integrierter Boost
SMAD2	small mothers against decapentaplegic 2
SS	step-and-shoot
STAT	signal transducers and activators of transcription
SW	sliding window
T	Tumor
TAR	tiefe anteriore Rektumresektion

TGF	transforming growth factor
Th17	T-Helferzelle 17
TME	totale mesorektale Resektion
V.	Vena
V	Veneninvasion
VEGF	vascular endothelial growth factor
VMAT	volumetric modulated arc therapy, volumenmodulierte Radiotherapie
vs.	versus
Vv.	Veni
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

## 4 Abstrakt deutsch

### Hintergrund und Ziel:

Die neoadjuvante Radiochemotherapie gehört zum Therapiestandard des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.

Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der Behandlungsergebnisse des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit und ohne RT (= Radiotherapie) -Intensivierung mittels eines SIBs (= simultan integrierter Boost).

### Methodik:

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 86 Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Rektums erfasst. Der Behandlungszeitraum erstreckte sich von Januar 2010 bis Januar 2017. Als Bestrahlungstechnik kamen in der vorliegenden Studie die VMAT (= volumenmodulierte Radiotherapie) und die helikale Tomotherapie zum Einsatz. Auf das PTV (= planning target volume) wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy (= Gray) verordnet. Basierend auf der gemeinsamen Entscheidung des behandelnden Arztes und des Patienten kam in einigen Fällen die dosiseskalierte Bestrahlung des makroskopischen Tumors, des so genannten GTVs (= gross tumor volume), mit einer SIB-Gesamtdosis von 56 Gy zum Einsatz. Die simultane Chemotherapie bestand aus 5-FU (= Fluorouracil) oder Capecitabin.

### Ergebnisse

39 Patienten haben eine Standardstrahlenbehandlung in Höhe von 50,4 Gy (50,4 Gy RT) erhalten. 47 Patienten haben dosiseskalierte Strahlentherapie in Höhe von 56 Gy (56 Gy RT) erhalten.

In der 50,4 Gy Gruppe wurde cCR (= klinisch komplette Remission) bzw. (= beziehungsweise) cPR (= klinisch partielle Remission) von 0% bzw. von 48,7% der Patienten in der radiologischen Bildgebung nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie erreicht. In der 56 Gy RT Gruppe haben 8,5% bzw. 65,9% der Patienten cCR bzw. pCR erreicht ( $p=0,04$ ).

Akute Toxizität des 3. Grades ist bei 7,7% der Patienten der 50,4 Gy RT Gruppe aufgetreten. Im Vergleich dazu haben 4,2% der Patienten der 56 Gy RT Gruppe akute Toxizität des 3. Grades entwickelt ( $p=0,5$ ).

Die pCR (= histopathologische komplette Remission) wurde von 18% bzw. 15% der Patienten erreicht ( $p=0,6$ ).

Postoperative Komplikationen haben 33,3% der Patienten der 50,4 Gy RT Kohorte und 21,3% der Patienten der 56 Gy RT Kohorte entwickelt ( $p=0,2$ ).

Nach einem medianen Follow-up von 57,07 Monaten in der 50,4 Gy RT Gruppe und 23,3 Monaten in der 56 Gy RT Gruppe betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 82% bzw. 90% ( $p=0,4$ ), das lokalrezidivfreie Überleben 86% bzw. 92% ( $p=0,4$ ) und das fernmetastasenfreie Überleben 78% bzw. 75% ( $p=0,4$ ).

### Schlussfolgerung:

Diese Studie zeigt, dass die RT-Intensivierung mit einem SIB in Höhe von 56 Gy, im Vergleich zum Standardkonzept, durchführbar ist und gut toleriert wird. Die Rate der postoperativen Komplikationen wird dadurch nicht erhöht. Im Gesamtüberleben und im lokalrezidivfreien Überleben konnten ermutigende Ergebnisse erzielt werden.

## 5 Abstract English

### Background and purpose:

Preoperative radiochemotherapy is a standard of care for patients with LARC (= locally advanced rectal cancer). The aim of this study was to compare treatment outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for LARC with and without RT (= radiotherapy) -intensification using a SIB (= simultaneous integrated boost).

### Methods:

86 patients with histological confirmed, locally advanced adenocarcinoma of the rectum treated between January 2010 and January 2017 were included in this retrospective analysis.

Treatment was delivered by VMAT (= volumetric modulated arc therapy) or helical tomotherapy. Dose to the PTV was 50.4 Gy (= gray). Based on physicians' preference and patient choice some patients received radiation dose escalation by SIB to the macroscopic tumor, so called GTV, to 56 Gy. Concomitant chemotherapy consisted of 5-FU (= fluorouracil) or capecitabine.

### Results:

39 patients received standard RT treatment of 50.4 Gy (50.4 Gy RT) and 47 patients received escalated RT of 56 Gy (56 Gy RT).

None of the patients in the 50.4 Gy RT group and 8.5% of the patients in the 56 Gy RT group achieved cCR (= clinical complete response), 48.7% of the patients in the 50.4 Gy RT group and 65.9% of the patients in the 56 Gy RT group showed pCR (= clinical partial response), assessed by radiologic imaging ( $p=0.04$ ).

Grade 3 acute toxic effects occurred in 7.7% of the patients in the 50.4 Gy RT group, as compared with 4.2% of the patients in the 56 Gy RT group ( $p=0.5$ ).

pCR (= pathologic complete response) was observed in 18% and in 15% of the patients, respectively ( $p=0.6$ ).

Postoperative complications developed 33.3% of the patients in the 50.4 Gy RT cohort and 21.3% of the patients in the 56 Gy RT cohort ( $p=0.2$ ).

After a median follow-up of 57.05 months in the 50.4 RT group and 23.3 months in the 56 Gy RT cohort, the overall three-year survival rates were 82% and 90% ( $p=0.4$ ), the local-recurrence-free three-year survival rates were 86% and 92% ( $p=0.4$ ) and metastasis-free three-year survival rates were 78% and 75%, respectively ( $p=0.4$ ).

### Conclusion:

This study indicates that RT-intensification using a SIB with dose of 56 Gy appears feasible and well tolerated in comparison to standard radiotherapy treatment. It does

not increase the rate of postoperative complications and shows encouraging results in terms of overall survival and local-recurrence-free survival.

## 6 Einleitung

### 6.1 Epidemiologie

Das KRK (= kolorektale Karzinom) gehört zu den häufigsten Krebsarten. Im Jahr 2012 erkrankten daran weltweit rund 1,4 Millionen Menschen [1]. Dabei ist die Inzidenz in Industrieländern deutlich höher als in Ländern mit einem niedrigen sozioökonomischen Status [2]. Bei Männern zählt es nach dem Bronchialkarzinom und dem Prostatakarzinom zu der dritthäufigsten Krebserkrankung weltweit, bei den Frauen zu der zweithäufigsten nach dem Mammakarzinom (Stand: Jahr 2012) [2]. Die Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen, dass in Deutschland im Jahr 2013 knapp 62.400 Darmkrebsneuerkrankungen, mit einer Inzidenz von 56,6:100.000 für die Männer und 36,3:100.000 für die Frauen, registriert wurden, wobei hier die Krebserkrankungen des Kolons, des Rektums und des Analkanals zusammengefasst wurden [3].

Im Laufe der nächsten Jahre wird die absolute Zahl der Neuerkrankungen am Darmkrebs bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig sein, so werden, der Prognose des Robert Koch-Instituts nach, etwa 58.000 Menschen in Deutschland, davon 25.700 Frauen, am Darmkrebs im Jahr 2020 neuerkranken [3].

Im Jahr 2012 rangierte das KRK bei den Männern weltweit auf der vierten und bei den Frauen auf der dritten Stelle im Punkt Krebstodesursachen. Es sind knapp 695.000 Menschen im Jahr 2012 daran verstorben, dabei ist in wirtschaftlich niedriger entwickelten Ländern höhere Sterblichkeit zu verzeichnen [2].

In Deutschland liegt das KRK auf dem dritten Platz der krebsbedingten Todesfälle für das Jahr 2016 [4].

Mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko an einem Adenokarzinoms des Kolorektums zu erkranken zu, der Erkrankungsgipfel liegt dabei im 7.

Lebensjahrzehnt [3]. Die Anzahl der Patienten mit vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziertem KRK ist gering, so variiert die Inzidenz in der Literatur zwischen 0,8 und 15% [5].

Da die vorliegende wissenschaftliche Arbeit sich nur mit dem Rektumkarzinom befasst, wird im Folgenden genauer auf die epidemiologischen Zahlen dieses Krankheitsbildes eingegangen.

Die Rektumkarzinome machen ca. (= circa) 35% der kolorektalen Karzinome aus. Im Allgemeinen erkranken in der Europäischen Union knapp 125.000 Menschen pro Jahr am Karzinom des Rektums. Die Inzidenz beträgt 15-25 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Mortalität wird mit 4-10 Fällen pro 100.00 Einwohner pro Jahr angegeben [6].

Betrachtet man die Situation in Deutschland, so wird die Neuerkrankungsrate für das Jahr 2013 auf 22:100.000 bei den Männern und auf 11:100.00 bei den Frauen geschätzt, somit haben die Männer ein höheres Risiko am Rektumkarzinom zu erkranken [3].

Entsprechend den Daten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2015, ist bei rund 7.700 Menschen, davon 3.100 Frauen, dieses Krankheitsbild als Todesursache zu verzeichnen [4].

## 6.2 Ätiologie und Pathogenese

### 6.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Der klassische Weg der KRK-Entstehung wird durch die Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben. Es handelt sich um ein Modell zur Tumorentstehung des KRK über Stufen genetischer Mutationen aus benignen Vorstufen [7].

Die Adenome der Dickdarmschleimhaut, auch Polypen genannt, sind Präkanzerosen der kolorektalen Karzinome und gehen aus den in den Krypten lokalisierten Stammzellen hervor. Dabei kann es bis zu 15-20 Jahre dauern bis ein maligner Prozess aus dem Polyp hervorgeht. Ein größer als 1 cm (= Zentimeter) Adenom wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 15% innerhalb der nächsten 10 Jahre zum KRK entarten [7].

Die Adenom-Karzinom-Sequenz besagt, dass es zu einer Anhäufung verschiedener genetischer Veränderungen kommt. Dabei werden Onkogene aktiviert und/oder Tumorsuppressor-Gene deaktiviert. So kann sich aus einem normalen Epithel zuerst ein Adenom und anschließend, beim Erreichen einer kritischen Gesamtzahl an genetischen Veränderungen, ein invasives Karzinom entwickeln [8].

Im Folgenden werden die relevantesten Beispiele der genetischen Veränderungen beim KRK dargestellt.

Eine große Rolle spielt dabei die Deaktivierung des APC (= adenomatous-polyposis-coli) -Gens infolge einer Mutation und/oder des Verlusts der Heterozygotie auf Chromosom 5q. Die Mutation kann beispielsweise durch folgende Karzinogene verursacht werden: Alkoholkonsum, Rauchen, heterozyklische Amine, Folsäuremangel und verminderte Methioninzufuhr. Darüber hinaus ist eine Mutation des Protoonkogens KRAS (= Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) auf Chromosom 12q, sowie eine Mutation im TGF (= transforming growth factor) - Rezeptor und Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 18q mit einer Inaktivierung der Tumorsuppressorgene DCC (= deleted in colorectal carcinoma), DPC4 (=deleted in pancreatic carcinoma, locus 4) und SMAD2 (= small mothers against decapentaplegic 2) möglich [7].

Den Übergang von einem späten Adenom in ein manifestes Karzinom können beispielsweise folgende genetische Ereignisse ermöglichen: Heterozygotie auf Chromosom 17p oder/und Mutation des p53-Tumorsuppressorgens [7].

Im Vergleich zu Kolonkarzinomen zeigen Rektumkarzinome eine signifikant niedrigere Frequenz der KRAS-Mutation und ein spezielles Mutationsmuster des p53-Tumorsuppressorgens [9].

### 6.2.2 Ausgewählte exogene Risikofaktoren

Die geographischen und epidemiologischen Studien weisen auf einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und der Entstehung des KRK hin. Die Ernährung stellt einen wichtigen ätiologischen Aspekt des KRK dar. So begünstigt die Aufnahme von rotem Muskelfleisch die Vermehrung der Anaerobier in der Darmmikroflora. Diese können die Gallensäure in Karzinogene umwandeln. Darüber hinaus verursacht eine mit überwiegend tierischen Fetten belastete Diät einen erhöhten Cholesterinspiegel im Blut. Beide Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für KRK assoziiert. Weiterhin führt eine ungesunde Ernährungsweise, sowie mangelnde körperliche Aktivität zu Adipositas und damit verbundener Insulinresistenz. Die erhöhten Insulinspiegel verursachen vermehrte IGF-1 (= insulin-

like growth factor 1) Freisetzung und damit verbundene Proliferation der intestinalen Schleimhaut [10].

### **6.2.3 Genetische Faktoren**

Knapp 25-30% der Patienten mit kolorektalem Karzinom ohne bekannte genetische Alterationen zeigen eine positive Familienanamnese für dieses Krankheitsbild. Im Gegensatz dazu weisen etwa 5% der Erkrankten definierte genetische Mutationen und Defekte auf. Das Lebenszeitrisko am KRK zu erkranken beträgt in dieser Hochrisikogruppe 70-100% [11].

Die häufigsten und die bedeutendsten hereditären Prädispositionssyndrome für das kolorektale Karzinom sind das HNPCC (= hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom), auch Lynch-Syndrom genannt, und die FAP (= familiäre adenomatöse Polyposis). Beide Erkrankungen werden autosomal-dominant vererbt, wobei die FAP auch durch Spontanmutation erworben werden kann. Kennzeichnend für diese Syndrome ist eine üblicherweise deutlich frühere Karzinomentstehung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei an FAP Erkrankten wird bis zum 40. Lebensjahr fast bei jedem Betroffenen KRK diagnostiziert, bei an HNPCC Erkrankten tritt KRK zumeist unterhalb des 50. Lebensjahres auf [10,11].

Das HNPCC ist für 2-4% der KRK verantwortlich und wird vorwiegend durch Mutation der hMLH1 (= human mutL homolog 1) und hMSH2 (= human mutS homolog 2) Gene verursacht, was zu Fehlern bei der DNS (= Desoxyribonukleinsäure) -Replikation und DNS-Instabilität führt. Dieses hereditäre Syndrom geht jedoch hauptsächlich mit einer hohen Frequenz von malignen Tumoren im proximalen Kolon einher.

Die FAP hat einen Anteil von ca. 1 % an der Gesamtanzahl der kolorektalen Karzinome. Dabei kommt es zu einer Deletion des langen Armes von Chromosom 5, einschließlich des APC Gens, sodass Tumorsuppressor-Gene nicht abgelesen werden können. Diese Erkrankung zeichnet sich durch das Auftreten von tausenden Polypen im Kolon und Rektum [10,11].

### **6.2.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen als Risikofaktor**

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie CU (= Colitis ulcerosa) und MC (= Morbus Crohn), treten gehäuft Dickdarmkarzinome auf. Das Risiko ein Karzinom zu entwickeln beträgt nach 20 Erkrankungsjahren 5,6% bei MC und 8% bei CU und nach 30 Erkrankungsjahren bereits 8,3% bzw. 18% [12].

Im Vordergrund der Pathogenese steht dabei der chronisch entzündliche Prozess in der Mukosa des Darmes mit der Aktivierung zahlreicher inflammatorischer Wege wie, NF- $\kappa$ B (= nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), IL (= Interleukin) -6/STAT3 (= signal transducers and activators of transcription 3), COX (= Cyclooxygenase) -2/PGE2 (= Prostaglandin E2) und IL-23/Th17 (= T-Helferzelle 17). Das führt zur Produktion zahlreicher inflammatorischer Mediatoren und Entwicklung eines für die Tumorentstehung günstigen Mikromilieus. Die Proliferation der Epithelzellen wird gesteigert, während die Produktion der Apoptose stimulierenden Proteine reduziert wird. VEGF (= vascular endothelial growth factor) und IL-8 werden vermehrt gebildet, was zu einer erhöhten Angiogeneserate und damit Tumorwachstum bzw. Progression führt [12].

## 6.2.5 Differenzierung der Risikofaktoren des Kolon- und des Rektumkarzinoms

Die aktuelle Forschung differenziert kaum zwischen der Ätiologie des Kolon- und des Rektumkarzinoms. Jedoch gibt es eine begrenzte Anzahl von Studien, die versucht haben, die Risikofaktoren des Kolon- und des Rektumkarzinoms zu trennen [13,14]. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Differenzierung der Risikofaktoren des Kolon- und des Rektumkarzinoms.**

Risikofaktoren	Risiko
Familiäre Vorgeschichte	KK>RK
Hereditäre Syndrome	KK>RK
Alter, Geschlecht	KK, RK
BMI	KK, RK
Geringe körperliche Aktivität	KK>RK
Aufnahme von rotem Muskelfleisch, Alkohol	KK>RK
Rauchen	KK<RK
Bestrahlung im Becken	RK
Diabetes mellitus	KK>RK

BMI=Body Mass Index, KK=Kolonkarzinom, RK=Rektumkarzinom  
[13,14]

## 6.3 Anatomische Grundlagen

Das Rektum ist ein 15-16 cm langes im kleinen Becken, zum größten Teil extraperitoneal gelegener Dickdarmabschnitt, welches das Colon sigmoideum mit dem Analkanal verbindet [15]. Der proximale Teil des Rektums bis zur Flexura sacralis weist eine retroperitoneale Lage auf. Beim Übergang vom Colon sigmoideum zum Rektum verliert der Dickdarm seine typischen morphologischen Merkmale, wie Tänen, Appendices omentalis, Plicae semilunares und Haustren [15,16]. In der sagittalen Ebene hat der Mastdarm einen s-förmigen Verlauf und weist dabei zwei Krümmungen auf: ventral konkave Flexura sacralis und ventral konvexe Flexura perinealis. In der Frontalebene sind drei konstante Plicae transversae recti im Inneren des Darmrohres zu erkennen, wobei die Plica transversa recti media, auch Kohlrausch-Falte genannt, am stärksten ausgebildet ist und ca. 6-7 cm vom Anus entfernt liegt. Diese markiert den Anfang der Ampulla recti, kaudalster Teil des Rektums, welche über Junctio anorectalis in den Analkanal übergeht [15]. Rektumkarzinome, die unterhalb der Kohlrausch-Falte lokalisiert sind, können meistens durch die digital-rektale Untersuchung entdeckt werden [15]. Der histologische Wandaufbau des Rektums entspricht weitgehend dem des Dickdarmes und besteht im Wesentlichen aus Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis mit Stratum longitudinale und circulare, sowie einer Tunica adventitia im extraperitoneal gelegenen Abschnitt [17]. Das Rektum ist von einem Paraproctium bzw. Mesorektum umgeben. Diese anatomische Struktur ist als pararektales Bindegewebe, hauptsächlich Fettgewebe, mit zahlreichen Gefäßstraßen und Lymphknoten definiert, welches unterhalb der Peritonealhöhle liegt und von einer mesorektalen Faszie umhüllt ist [15,16].

Die arterielle Versorgung des Rektums erfolgt durch drei Arterien. Die A. (= Arteria) rectalis superior (Ast der A. mesenterica inferior) ist für den proximalen Teil des Rektums zuständig. Die A. rectalis media (Ast der A. iliaca interna) und A. rectalis inferior (Ast der A. pudenda interna) sind für die Versorgung des mittleren bzw. des distalen Drittels des Mastdarms verantwortlich [18].

Der venöse Abfluss wird durch die gleichnamigen Venen gewährleistet, wobei diese über einen Pl. (= Plexus) venosus rectalis untereinander anastomotisch verbunden sind [19].

Sympathische Innervation des Mastdarmes erfolgt durch das Pl. hypogastricus inferior, sowie Nn. (= Nervi) splanchnici lumbales und sacrales, parasymphatische durch Nn. splanchnici pelvici und Pl. hypogastricus inferior [19].

Der anschließende Analkanal ist etwa 4 cm lang, beginnt unterhalb der Juncto anorectalis, welche mit der Flexura perinealis korrespondiert, wo der Darm in den muskulären Beckenboden eintritt, und endet auf Höhe der tastbaren Linea anocutanea, welche als Furche zwischen den Rändern der Mm. (= Musculi) sphinkter ani internus und externus bzw. Übergangszone vom Anoderm in die pigmentierte Perianalhaut definiert wird [15,16,19].

Der muskuläre Sphinkterapparat, der im Wesentlichen aus Mm. sphinkter ani internus und -externus, sowie dem M. (= Musculus) puborectalis, innerster Anteil des M. levator ani, besteht, ist der wichtige Bestandteil des Kontinenzorgans [15,19].

## **6.4 Tumorlokalisation und Metastasierungswege des Rektumkarzinoms**

Das Rektumkarzinom ist ein Tumor, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop maximal 16 cm ab ano (= Anokutanlinie) entfernt ist. Klinisch wird das Rektum in drei Abschnitte unterteilt: das distale Drittel <6 cm ab ano, das mittlere Drittel von 6-12 cm ab ano und das proximale Drittel, welches >12-16 cm ab ano lokalisiert ist [20].

Das Rektumkarzinom kann sich auf drei unterschiedliche Arten ausbreiten: per continuitatem, lymphogen und hämatogen [21].

Bei der kontinuierlichen Ausdehnung des malignen Prozesses erfolgt die Tumordinfiltration kontinuierlich entlang der anatomisch verbundenen Strukturen, häufig in das perirektale Fettgewebe [7,21].

Bei der lymphogenen Metastasierung sind entsprechend dem Lymphabflussweg des Rektums zunächst unabhängig von der Lokalisation des Rektumkarzinoms meistens organnah gelegene Nodi lymphoidei pararectales betroffen.

Direkt oder indirekt über diese können die Karzinome des Rektums in Nodi lymphoidei rectalis superiores (weiter zu Nodi lymphoidei mesenterici inferiores) oder in die Nodi lymphoidei iliaci interni bis zu den paraaortal gelegenen Lymphknoten metastasieren.

Die tiefsitzende malignen Tumore können die oben beschriebene Metastasierungswege nutzen und können zusätzlich über die Nodi lymphoidei inguinales superficiales zu den Nodi lymphoidei iliaci Anschluss finden [8,15,18,19]. Die hämatogene Metastasierung findet vorrangig eher hepatisch statt. Eine weitere häufige Lokalisation der Metastasen ist die Lunge, da dieses Organ entsprechend der Metastasierungs- und Kaskadentheorie neben der Leber das erste Filterorgan darstellt, in dem die erste Selektion der Tumorzellen stattfindet und von dem aus die weitere Metastasierung erfolgt [7].

Das Blut der V. (= Vena) rectalis superior fließt über die V. mesenterica inferior in die V. portae hepatis ab und findet damit Anschluss zur Leber, während die V. rectalis media und inferiores über die Vv. (= Veni) iliaca in die V. cava inferior münden und letztendlich das Blut zur Lunge leiten. Daraus folgt, dass proximal gelegene Karzinome des Rektums primär eher in die Leber metastasieren und die distal lokalisierte eher in die Lunge [8,19].

Knapp 20% der Patienten mit Rektumkarzinom sind bei der initialen Diagnosestellung fernmetastasiert [22].

## 6.5 Staging des Rektumkarzinoms

### 6.5.1 TNM-Klassifikation

Das Tumor-Staging ist entscheidend für die Therapieplanung und Prognose. Den aktuellen Goldstandard für das Rektumkarzinom stellt die 8. Version der TNM-Klassifikation der UICC (= Union for International Cancer Control) dar [6].

Das TNM-System beschreibt die anatomische Ausbreitung der onkologischen Erkrankung. Es basiert auf der Tumorgöße, T (= Tumor), dem Ausmaß der befallenen regionären Lymphknoten, N (= Nodus) und der Fernmetastasierung, M (= Metastase) [6].

Vor der TNM-Formel können unterschiedliche Zusatzsymbole, wie zum Beispiel c, p, yp, stehen. Die cTMN ist die klinische Klassifikation, die auf einer klinischen Untersuchung und Bildgebung basiert und wird immer prätherapeutisch verwendet. Die pTMN kennzeichnet die histopathologische Einteilung nach einer erfolgten Operation. Die histopathologische Stadieneinteilung nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und einem chirurgischen Eingriff wird durch das Einfügen der Zusatzbuchstaben yp vor der TNM-Formel, und zwar ypTMN, angegeben [23]. Für eine sichere histopathologische Stadieneinteilung müssen mindestens 12 Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht werden. Sollte die Anzahl der geforderten Lymphknoten nicht erreicht werden, wird trotzdem als ypN0 klassifiziert, wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind [6].

**Tabelle 2: UICC TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms (8. Version).**

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Invasion der Lamina propria, keine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe/Strukturen und/oder perforiert das Peritoneum viscerale
T4a	Tumor perforiert das Peritoneum viscerale
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1	Metastase(n) in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in 1 regionalen Lymphknoten
N1b	Metastasen in 2-3 regionalen Lymphknoten
N1c	Tumorsatellit(en) in der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Gewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionalen Lymphknoten
N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionalen Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten) ohne peritoneale Metastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Peritoneale Metastasen mit oder ohne Metastase(n) in anderen Organen

M=Metastase, N=Nodus, T=Tumor, UICC=Union for International Cancer Control [6]

## 6.5.2 UICC-Stadieneinteilung

Nach der TNM-Klassifikation lassen sich fünf, für die Prognose relevante, UICC-Stadiengruppierungen bilden [6].

**Tabelle 3: UICC-Stadium des Rektumkarzinoms.**

0	Tis, N0, M0
I	T1/2, N0, M0
II	T3/4, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
III	Jedes T, N1/2, M0
IIIA	T1/2, N1, M0 oder T1, N2a, M0
IIIB	T1/2, N2b, M0 oder T2/3, N2a, M0 oder T3/4a, N1, M0
IIIC	T3/4a, N2a, M0 oder T4a, N2a, M0 oder T4b, N1/2, M0
IV	Jedes T, jedes N, M1
IVA	Jedes T, jedes N, M1a
IVB	Jedes T, jedes N, M1b

M=Metastase, N=Nodus, T=Tumor, UICC=Union for International Cancer Control [6]

## 6.6 Grading des Rektumkarzinoms

Der Differenzierungsgrad wird histologisch bestimmt und ist zu den wichtigen prognostischen Faktoren des Rektumkarzinoms einzuordnen. Die Erkrankungsprognose ist desto günstiger, je besser der Differenzierungsgrad ist. Im Allgemeinen ist beim Rektumkarzinom mäßiger Differenzierungsgrad am häufigsten zu verzeichnen [24,25].

**Tabelle 4: Histologischer Differenzierungsgrad des Rektumkarzinoms.**

Differenzierungsgrad	Erklärung
X	Nicht beurteilbar
1	Gut differenziert
2	Mäßig differenziert
3	Schlecht differenziert
4	Undifferenziert

[24]

## 6.7 Histologische Typen des Rektumkarzinoms

Die drei wichtigsten Subtypen des kolorektalen Karzinoms sind das intestinale Adenokarzinom, das medulläre Adenokarzinom und das Siegelringzellkarzinom [26]. Dabei ist das intestinale Adenokarzinom der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp des Rektumkarzinoms [27]. Das Auftreten des muzinösen Adenokarzinoms und des Siegelringzellkarzinoms ist in distalen Abschnitten des Kolons und des Rektums deutlich seltener als im proximalen Colon [26].

## 6.8 Diagnostik des Rektumkarzinoms

Die Anamnese stellt einen wichtigen Teil des diagnostischen Prozesses dar. Die Hämatochezie ist dabei das häufigste vorkommende Symptom des Rektumkarzinoms. Weiterhin wird oft über Schleimabgänge, Änderung der Stuhlgewohnheiten, sowie konstant üble Windgerüche berichtet. Zu einer mikrozytären Anämie als Folge der rektalen Blutabgänge kommt es eher selten. In späten Stadien klagen die Patienten über Tenesmen, inkomplette Stuhlentleerungen, Bleistiftstühle und Schmerzen, insbesondere im Rektum und Becken. Ferner wird über B-Symptomatik, wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber, berichtet. In seltenen Fällen können sich die Rektumkarzinome im Rahmen einer Notfallsituation als Ileus, akute intestinale Blutung, Peritonitis oder Perforation präsentieren.

Metastasierte Patienten können Symptome entsprechend der betroffenen Organen zeigen [8,13,28].

Die digital-rektale Untersuchung ist die wichtigste körperliche Untersuchung. Dadurch können Rektumkarzinome des distalen Drittels getastet und annähernd der Abstand des Tumors von der Anokutanlinie geschätzt werden. Weiterhin liefert diese Untersuchung Informationen, z.B. bezüglich der Tumorfixation und des Sphinktertonus [29].

Neben dem umfassenden Blutbild mit Bestimmung der Leber- und Nierenfunktionsparameter soll der Tumormarker CEA (= carcinoembryonales Antigen) bestimmt werden [6].

Als apparative Diagnostik soll die starre oder flexible Endoskopie mit anschließender Biopsie erfolgen. Ist die Endoskopie des kompletten Dickdarmes bis zum Caecum

nicht möglich, soll diese spätestens 6 Monate nach der Operation wiederholt werden [6,30].

Für das lokale Staging des Rektumkarzinoms stellt das MRT (= Magnetresonanztomographie) den Goldstandard dar. Insbesondere der T-Status und das CRM (= zirkumferenzieller Resektionsrand) -Involvement lassen sich mit diesem bildgebenden Verfahren gut bestimmen. Die Beurteilung von frühen T1 und T2 Karzinomen kann alternativ auch mit dem EUS (= endoskopischer Ultraschall) erfolgen, wobei dieses Untersuchungsverfahren höchste Genauigkeit in den niedrigen T-Kategorien aufweist. Das CT (= Computertomographie) ist dem MRT und dem EUS hinsichtlich der Bestimmung des T-Status unterlegen, kann aber als Verfahren zweiter Wahl bei fortgeschrittenen Tumoren zum Einsatz kommen [30,31]. Der N-Status soll bevorzugt mittels MRT oder alternativ mittels EUS identifiziert werden. Als Verfahren zweiter Wahl kann das CT gewählt werden. Generell ist die Aussage bezüglich des Lymphknotenbefalls mit allen drei Untersuchungsverfahren limitiert [30,31].

Die computertomographische Untersuchung mit Kontrastmittel der Thorax- und Abdomenregion ist eine geeignete Methode zur Detektion der Fernmetastasen. Falls ein CT-Gerät nicht zur Verfügung steht, kann Röntgenthorax und Sonographie des Abdomens angefertigt werden. Bei CT-morphologisch geäußertem Verdacht auf Lebermetastasen ist eine ergänzende MRT-Bildgebung empfehlenswert. Das FDG-PET (= Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) eignet sich nicht als eine Routineuntersuchung und kommt nur bei spezifischen Fragestellungen in Frage. Die Bildgebung der Kopfregion, sowie des knöchernen Skeletts sollte nur bei vorhandener Symptomatik erfolgen [30–32].

## **6.9 Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms**

Nach Diagnosestellung und Staging ergeben sich verschiedene, an die Stadien adaptierte, Therapiestrategien.

Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III ist das multimodale Vorgehen die Therapie der Wahl, wobei zunächst neoadjuvante Behandlung, chirurgischer Eingriff und anschließend adjuvante Chemotherapie erfolgen [33,34].

Beim metastasierten Rektumkarzinom im UICC-Stadium IV, wenn sowohl der Primärtumor als auch die Fernmetastasen resektabel sind, kann ebenfalls ein multimodales Konzept mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, folgender chirurgischer Resektion des lokalen Tumors und der Fernmetastasen, sowie einer adjuvanten Chemotherapie, im kurativen Sinne versucht werden, wobei die optimale Sequenz hierbei umstritten ist [13,23].

### **6.9.1 Neoadjuvante Therapie**

Auf die Etablierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie in das multimodale Konzept beim Rektumkarzinom hat die randomisierte CAO/ARO/AIO-94-Studie von Sauer und Kollegen [34,35] großen Einfluss gehabt. Diese hat nachgewiesen, dass die präoperative Langzeit-Radiochemotherapie mit einer verabreichten Strahlengesamtdosis von 50,4 Gy und simultanen 5-FU Applikation, im Vergleich zur adjuvanten Radiochemotherapie, bei gleichwertigem Gesamtüberleben, höhere Sphinktererhaltungsrate, niedrigere Akuttoxizität, sowie signifikant verbesserte lokale Kontrolle mit einer 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 6% bzw. mit einer 10-Jahres-

Lokalrezidivrate von 7% (jeweils versus der adjuvanten Rate angegeben), bietet und gehört damit eindeutig zur Therapie der Wahl beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom [34,35].

Diese Ergebnisse werden durch eine Metaanalyse von drei randomisierten Studien, welche die wissenschaftliche Arbeit von Sauer und Kollegen [35] mitbeinhaltet, unterstützt [36].

Entsprechend der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom ist die Durchführung der präoperativen Therapie beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III immer indiziert. Im Falle von cT1/2 Karzinomen und fraglichem Lymphknotenbefall ist die primäre Operation mit gegebenenfalls nachfolgender adjuvanter Radiochemotherapie bei einem bestätigten pN+ Status als Alternative zur neoadjuvanten Radiochemotherapie in Betracht zu ziehen [37].

Es lassen sich zwei etablierte Therapieoptionen in der neoadjuvanten Behandlung des Rektumkarzinoms unterscheiden: die Kurzzeitbestrahlung und die Langzeit-Radiochemotherapie. Dabei soll bei der Wahl zwischen den beiden Therapieverfahren die Langzeit-Radiochemotherapie favorisiert werden, wenn eine Verkleinerung des Tumors angestrebt wird, insbesondere bei T4-Tumoren, wenn der Sicherheitsabstand zur mesorektalen Faszia im MRT  $\leq 1$  mm (= Millimeter) ist und bei angestrebtem Sphinktererhalt bei Tumoren im unteren Drittel des Rektums. Bei cT3 Tumoren oder cN+ Status, wenn Downsizing nicht im Vordergrund steht, können sowohl die Kurzzeitbestrahlung als auch die Langzeit-Radiochemotherapie präoperativ erfolgen [37].

Bei der Kurzzeitbestrahlung wird an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Einzeldosis von 5 Gy pro Fraktion, bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy, bestrahlt und in der Regel spätestens 7 Tage nach dem Beenden der neoadjuvanten Therapie operiert [38].

Da die vorliegende Arbeit sich mit der neoadjuvanten Langzeit-Radiochemotherapie beschäftigt, wird im Folgenden ausführlich darauf eingegangen.

Entsprechend den aktuellen ESMO (= European Society For Medical Oncology) Leitlinien (Stand 2017) wird bei der Langzeit-Radiochemotherapie eine Einzeldosis von 1,8-2 Gy pro Fraktion appliziert, wobei die Behandlung insgesamt in 25-28 Sitzungen aufgeteilt wird. Somit soll eine Gesamtdosis von 45-50 Gy erreicht werden. Ein Boost mit weiteren 5,4 Gy in 3 Fraktionen kommt in Frage, wenn der CRM gefährdet ist [6].

In der Praxis variiert der zeitliche Abstand zwischen der neoadjuvanten Chemotherapie und der Operation bei diesem Konzept zwischen 4 und 12 Wochen [6], dabei ist das Mindestintervall von 4 Wochen und im Falle des angestrebten Sphinktererhalts von 6 Wochen einzuhalten, um optimale Downstaging-Raten zu erzielen [39], wobei die Ergebnisse der prospektiven GRECAR-Studie [40] keine Vorteile der Verlängerung des Intervalls von 7 auf 11 Wochen in Bezug auf das Auftreten der höheren pCR-Rate zeigen [40].

Simultan zur Bestrahlung wird Chemotherapie appliziert [41]. Diese dient vorwiegend zur lokalen Strahlenverstärkung bzw. der Radiosensibilisierung. Dabei wird die lokale Wirkung der Strahlentherapie durch die zusätzliche Applikation der Zytostatika verstärkt. In diesem Fall ist ein systemischer Effekt der Chemotherapie ebenfalls erwünscht, ist aber nicht das vorrangige Ziel [7].

Als Standardtherapie sind dabei das 5-FU als Dauerinfusion oder orales Capecitabin etabliert [41].

Bei 5-FU handelt es sich um ein Pyrimidinanalogon. Seine Wirkung beruht auf die irreversible Hemmung der Thymidilat-Synthase und damit Herstellung von

Thymidinnukleotiden für die DNS-Synthese. Darüber hinaus werden seine Metabolite, 5-Fluorouridin-Triphosphat und 5-Fluorodesoxyuridin-Triphosphat als falsche Nukleotide in die RNS (= Ribonukleinsäure) bzw. DNS eingebaut [42]. Capecitabin ist ein Prodrug, welches nach Resorption im Magen-Darm-Trakt in drei enzymatischen Schritten in 5-FU umgewandelt wird [43].

Mehrere randomisierte Studien zur Chemotherapieintensivierung mit zusätzlicher Applikation von Oxaliplatin zur Standardmedikation wurden durchgeführt, allerdings zeigten diese kontroverse Ergebnisse in Punkten onkologisches Outcome und der Akuttoxizität, so dass der zusätzliche Einsatz von Oxaliplatin in der neoadjuvanten Therapie derzeit nicht als Standard empfohlen wird [41].

Im Vergleich zur Kurzzeitbestrahlung zeigt die Langzeitradiochemotherapie höhere histopathologische Downstaging-Rate, welche zu einer pCR-Rate von 13-36% führt [44]. Eine Metaanalyse von zwölf Studien, sowie eine multizentrische Studie mit knapp 570 Patienten stellten heraus, dass pCR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom mit verbesserter lokaler und systemischer Kontrolle, sowie besseren Ergebnissen in Punkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben einhergeht [45,46]. Die Lokalrezidivrate bzw. das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Rektumkarzinompatienten mit pCR wird auf 0%-1% bzw. auf >95% geschätzt. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass in dieser Patientengruppe die Wahrscheinlichkeit der Detektion lymphogener Metastasierung weniger als 5% beträgt [47].

Einen weiteren Anreiz für die Erhöhung der pCR-Rate stellt die Möglichkeit der Anwendung der so genannten Watch-and-Wait-Strategie dar. Dabei wird bei Patienten mit einem kompletten klinischen Ansprechen im Restaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie auf die Operation verzichtet und stattdessen ein intensiviertes Follow-up durchgeführt. Diese Option für Patienten mit Rektumkarzinom wurde erstmalig durch Habr-Gama und Kollegen [48] eingeführt. Die Studie zeigte, dass nach 5 Jahren Beobachtungszeit 88% der Patienten am Leben waren [48]. Diese beeindruckenden Resultate wurden durch eine weitere Studie von Habr-Gama und Kollegen [49] zu diesem Thema bekräftigt. Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass nur 31% der Patienten mit initialem pCR-Status Lokalrezidiv entwickelt haben. Es konnte eine gute lokoregionäre Kontrolle von 94% und Organerhaltungsrate von knapp 80% erreicht werden [49].

Diese Ergebnisse und Empfehlung werden durch weitere ähnlich gelagerte Studien unterstützt. Damit wird ein Paradigmenwechsel in der Rektumkarzinomtherapie vorgeschlagen, wobei ausgewählten Patienten die Operation und damit einhergehende Komplikationen erspart werden könnten [50–53].

Jedoch werden diese Studien durch kleine Patientenstichproben limitiert. Des Weiteren existiert zu diesem Thema bis jetzt keine randomisierte Studie [48–53]. Die aufgeführten Erkenntnisse zur pCR erfordern die Entwicklung und Erprobung neuer Bestrahlungskonzepte. So wurden bereits einige Studien mit Dosisescalation durch SIB im Rahmen der IMRT (=intensitätsmodulierte Radiotherapie) -Bestrahlung durchgeführt, wobei günstige Kurz- und Langzeitergebnisse erzielt werden konnten [54–58].

### **6.9.1.1 Bestrahlungstechnik**

In den letzten Jahren kam es zur Entwicklung neuer Möglichkeiten hinsichtlich der planerisch-technischen Durchführung der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom.

Die initiale zweidimensionale Bestrahlungsplanung basierte auf den orthogonalen Röntgenbildern. Hier dienten die knöchernen Strukturen als Orientierung beim Festlegen der Feldgrenzen. Diese wurde durch die 3D (= dreidimensional) -konformale RT abgelöst. Bei dieser Technik erfolgt die Bestrahlungsplanung anhand der CT-Bildgebung, so dass eine direkte dreidimensionale Identifizierung des relevanten Zielvolumens möglich ist. Durch die 3D-konformale RT wurden erste Verbesserungen in der Reduktion der Bestrahlungsdosis der Risikoorgane, sowie in der Genauigkeit der Bestrahlung der Zielregion erreicht [59–61].

Dennoch weist die 3D-konformale RT Schwächen auf. Denn insbesondere bei konkav geformten Zielvolumina, die im Bereich der pelvinen Lymphabflusswege typisch sind, bleibt die Schonung der anatomischen Strukturen immer noch problematisch [59,61].

Einen Fortschritt in der Strahlentherapie stellt die Einführung der IMRT dar [62]. Bei der konventionellen IMRT wird das Bestrahlungsgerät in fest definierten Winkeleinstellungen um den Patienten positioniert, wobei zusätzlich jeder Einzelstrahl in viele kleinere Bestrahlungsfelder zerlegt wird. Durch den Einsatz des MLCs (= Multi-Leaf-Kollimator) werden unterschiedliche Intensitäten innerhalb einer einzigen Einstrahlrichtung erzeugt. Die vom Kollimator geformte Einzelfelder mit konstanter Intensität, werden ganz oder partiell überlagert, so dass ihre Intensitäten sich addieren und Schicht für Schicht ein intensitätsmoduliertes Bestrahlungsfeld zu Stande kommt. Man unterscheidet zwischen SW (= sliding window) -IMRT und SS (=step-and-shoot) -IMRT. Bei der SS-IMRT werden die Lamellen des MLCs abwechselnd in eine bestimmte Position versetzt und darauffolgend die Strahlung appliziert, bis alle notwendigen Positionen durchlaufen sind. Bei der SW-IMRT wird durch die kontinuierliche Bewegung der Lamellen des MLCs moduliert [62,63].

Durch diese Technik ist es möglich irregulär geformte Zielvolumina mit einer dem Zielvolumen angepassten Dosis abzudecken und die benachbarten anatomischen Strukturen zu schonen, so dass der Grad der Akut- und Spätnebenwirkungen reduziert wird. Außerdem ermöglicht die intensitätsmodulierte Bestrahlung eine Dosisescalation im Tumorbereich mittels eines SIBs [62].

Diese Technik wurde bereits in der Behandlung der Malignitäten der Kopf-Hals-Region und des Prostatakarzinoms erfolgreich eingesetzt und zeigt unter anderem dosimetrische Vorteile gegenüber der 3D-konformalen RT beim Rektumkarzinom [59,64].

Darüber hinaus gibt es Studienergebnisse, die über geringere gastrointestinale Toxizität bei der Bestrahlung des Rektumkarzinoms unter dem Einsatz der IMRT, im Vergleich zur 3D- konformalen RT, berichten [59,65].

Eine weiterentwickelte Form der IMRT, häufig aber auch der Einfachheit halber als IMRT bezeichnet, stellt die Rotationsbestrahlung dar. Dabei soll die Strahlentherapie durch eine kontinuierliche Rotation der Bestrahlungsquelle um den Patienten, in einem Umlauf von vollen 360 Grad, appliziert werden [62]. Die zwei wichtigsten Vertreter dieser Therapieart ist die VMAT bzw. die RapidArc und die Tomotherapie. Das Tomotherapie-Gerät vereint grundsätzlich gleichzeitig einen Computertomografen und einen Linearbeschleuniger. Das Ring-Gantry und die binäre MLCs sind charakteristisch für die intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik. Dabei rotiert der fächerförmige Therapiestrahle kontinuierlich spiralförmig um das Zielvolumen bzw. um den Patienten, während der Behandlungstisch in Längsachse des Patienten gleichzeitig vorgeschoben wird [62,66].

Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert die VMAT- bzw. RapidArc-Technik. Charakteristisch für diese Art der Rotationsbestrahlung ist die Möglichkeit der simultanen Variation der folgenden drei Parameter: Rotationsgeschwindigkeit des Gantrys, Form des Bestrahlungsfeldes durch dynamische Bewegung der Lamellen des MLCs und die Dosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes während einer Fraktion. Die VMAT-Technik kann im Vergleich zur Tomotherapie auch an den meisten konventionellen Linearbeschleunigern mittels konventioneller nicht binärer MLC appliziert werden [62,67,68].

Die Tomotherapie und VMAT werden bereits erfolgreich in der Behandlung des Rektumkarzinoms eingesetzt. Die Studien liefern gute Ergebnisse, insbesondere was die Schonung der Risikoorgane und Akuttoxizität angeht [69–71].

## 6.9.2 Chirurgische Therapie

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms besteht aus Resektion des Primärtumors im Gesunden und partieller oder totaler Entfernung des Mesorektums, mit allen darin enthaltenden Lymphknoten, durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis [37]. Die TME (= totale mesorektale Resektion) stellt den Goldstandard der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms dar [72]. Durch die Einführung dieser Technik wurde eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate im kleinen Becken nach alleiniger chirurgischer Therapie auf knapp 12% erreicht und das Langzeitüberleben verbessert [72,73]. Da die TME ein nervenschonendes Vorgehen erlaubt, sind dadurch weniger operationsbedingte urologische und sexuelle Dysfunktionen zu verzeichnen [74].

Bei proximal gelegenen malignen Tumoren wird üblicherweise eine sphinktererhaltende AR (= anteriore Resektion) mit einer PME (= partielle mesorektale Resektion) durchgeführt. Dabei wird der Tumor mit dem dazugehörigen Mesorektumabschnitt mit 5 cm Sicherheitsabstand von unterem Tumorpole nach aboral reseziert [28,37].

Bei Rektumkarzinomen, die im mittleren oder distalen Drittel lokalisiert sind, ist die kontinenzerhaltende TAR (= tiefe anteriore Rektumresektion), kombiniert mit einer TME (= totale mesorektale Exzision) indiziert. Dabei ist in der Regel die Anlage eines temporären protektiven Stomas notwendig [28,37].

Bei guter oder mäßiger Differenzierung des Rektumkarzinoms ist bei diesem Vorgehen ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm nach aboral ausreichend. Beim Vorliegen eines schlecht differenzierten Karzinoms ist ein größerer Sicherheitsabstand zu wählen [37].

Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann ein aboraler Abstand von 0,5 cm akzeptiert werden, jedoch soll die Tumorfreiheit des aboralen Resektionsrandes durch intraoperativen Schnellschnitt gesichert werden [37].

Bei weit distal gelegenen Karzinomen stellt die intersphinktäre Resektion eine mögliche Option dar, wobei unter Wahrung der oben genannten Sicherheitsabstände die Puborektalschlinge nicht infiltrierte sein darf [37,75].

Bei tiefliegenden Tumoren mit Infiltration des Sphinkterkomplex oder wenn kein ausreichender Sicherheitsabstand erreicht werden kann, ist eine APR (= abdominoperineale Rektumextirpation) indiziert. Dabei wird das gesamte Rektum entfernt und ein endständiges permanenter Anus praeter angelegt. Der aborale Schenkel wird blind endend verschlossen [28,37].

### 6.9.3 Adjuvante Therapie

Entsprechend der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom ist eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom postoperativen histopathologischen Ergebnis immer indiziert, wenn eine präoperative neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde. Als Chemotherapeutikum wird 5-FU oder 5-FU/Folinsäure eingesetzt. Die Therapie soll 4-6 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff erfolgen [37].

Jedoch stellen die aktuelle Literatur und die Ergebnisse einiger Studien den routinemäßigen Einsatz der adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom in Frage, da dadurch kaum ein Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Fernmetastasierung erreicht wird [76,77].

### 6.10 Fragestellung der Studie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom [6,37]

In den vergangenen Jahren haben sich hinsichtlich der technischen Umsetzung der Strahlentherapie mit der Entwicklung moderner Techniken neue Bestrahlungskonzepte ergeben. Insbesondere der Einsatz des SIBs im makroskopischen Tumorbereich und die daraus resultierende Dosisescalation scheint eine erfolgversprechende Therapieoption zu sein [54–58,62].

Um die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms zu optimieren, werden in der vorliegenden Studie Behandlungsergebnisse der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten retrospektiv erfasst und gegenübergestellt. Dabei wird insbesondere folgenden Fragen nachgegangen:

- Wie verhalten sich die Akuttoxizitätsraten bei mittels eines SIBs dosiseskaliert bestrahlten Patienten im Vergleich zu Standardbestrahlten?
- Ist nach Dosisescalation bei der Bestrahlung mit deutlich mehr postoperativen Komplikationen im Vergleich zur Standardtherapie zu rechnen?
- Lässt sich das klinische und histopathologische Ansprechen beim Rektumkarzinom durch die erhöhte Strahlendosis bei der neoadjuvanten Radiotherapie verbessern?
- Werden durch Dosisescalation bessere Ergebnisse in Punkten Lokalrezidiv, Fernmetastasierung und Gesamtüberleben erreicht?

Anschließend sollen die Ergebnisse mit der aktuellen Literatur verglichen werden.

## 7 Methoden

### 7.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Adenokarzinom des Rektums, die sich zwischen 02/2010 und 01/2017 einer kurativen neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin,

CVK (= Campus Virchow Klinikum) unterzogen haben und anschließend an demselben Universitätsklinikum operiert wurden, eingeschlossen. Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war initiales Vorliegen des UICC-Stadiums II-IV, wobei im Falle des UICC-Stadiums IV ein kuratives Konzept verfolgt werden musste. Als Bestrahlungstechnik wurde entweder VMAT oder Tomotherapie eingesetzt. Darüber hinaus durfte keine vorhergehende Strahlenbehandlung im Beckenbereich stattgefunden haben.

## **7.2 Ethische Aspekte**

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, dass ihre Daten im Rahmen verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten und Studien anonymisiert verwendet und ausgewertet werden dürfen.

Ferner wurde die Durchführung der vorliegenden retrospektiven Datenerfassung und -auswertung bei der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin beantragt. Diese hat die Durchführung der Studie genehmigt.

## **7.3 Suchstrategie und Patientendatengewinnung**

Es wurde eine Liste mit Namen und Geburtsdaten von Patienten mit Diagnose Rektumkarzinom, die zwischen 01/2010 und 01/2017 in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin CVK behandelt wurden, von der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung gestellt. Zunächst wurden die digitalisierten Akten von den Patienten anhand von der Eingabe von Namen und Geburtsdatum im SAP-System und im internen Sekretariatsordner der Klinik gesucht, durchgesehen und entsprechend den Einschlusskriterien berücksichtigt oder verworfen. In den digitalisierten Akten im SAP-System ließen sich die meisten Informationen bezüglich des Stagings und des Restagings, der Radiochemotherapie, des operativen Eingriffs, der postoperativen Komplikationen, des histopathologischen Befundes und des Follow-ups finden.

Im nächsten Schritt wurden die konventionellen Patientenakten anhand der Geburtsdaten und Namen im Archiv der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie CVK gesucht, wenn eine Akte in diesem Archiv nicht auffindbar war, sollte eine Archivianforderung mit dem Namen, dem Geburtsdatum, dem letzten stationären Aufenthalt des Patienten und der Fall-Nummer an das medizinische Zentralarchiv Campus Charité Mitte erfolgen.

Aus den konventionellen Akten konnten die fehlenden Informationen ergänzt werden und vor allem Daten bezüglich der Radiochemotherapie, der Akuttoxizität, sowie der strahlentherapeutischen Nachsorge genau erfasst werden.

Bei fehlenden oder nicht aktuellen Follow-up-Informationen, sowie unvollständigen Angaben zur adjuvanten Chemotherapie, wurde, wenn bekannt, der ambulant behandelnde Onkologe und/oder der Hausarzt telefonisch kontaktiert und/oder die Informationen aus dem Medizinischen Versorgungszentrum der Klinik für Hämatologie und Onkologie CVK geholt.

Es wurde eine Tabelle mit Microsoft Excel 2016 mit Feldern für die zu untersuchende Parameter angefertigt und so weit wie möglich ausgefüllt. Nach Beendigung der ersten Datenaufnahme wurde die Tabelle auf die Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft und anschließend in das SPSS-Programm Version 24.0 übertragen.

## 7.4 Wichtige Aspekte der Datenerhebung und ausgewählte Klassifikationssysteme

### 7.4.1 Allgemeinzustand

Das physische Zustand und das Allgemeinwohlfinden der Patienten wurde anhand der WHO (= World Health Organization)/ECOG (= Eastern Cooperative Oncology Group) -Klassifizierung [78] beurteilt.

**Tabelle 5: WHO/ECOG Performance Status.**

<b>Grad</b>	<b>Erklärung</b>
0	Normale Aktivität, keine Einschränkungen
1	Einschränkungen bei körperlicher Belastung, mobil, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Mobil, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, mehr als 50% der Wachzeit aktiv
3	Begrenzte Selbstversorgung, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Total pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Patient ist tot

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, WHO=World Health Organization [78]

### 7.4.2 Prätherapeutische Evaluation

Zur prätherapeutischen Evaluation gehörte ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, Staging und Grading. In Labortests wurden großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, sowie gastrointestinale Tumormarker bestimmt. Außerdem wurde bei jedem Patienten Urin- und Stuhluntersuchung durchgeführt. Beim prätherapeutischen Staging wurden komplette Koloskopie, Röntgen-Thorax, Sonographie des Abdomens und CT-Thorax/Abdomen durchgeführt. Ein EUS und/oder MRT des Beckens wurden vor allem zur Bestimmung der klinischen T/N-Klassifikation genutzt. Beim Durchführen der Koloskopie wurde eine Biopsie des Tumors gemacht, wobei der histologische Typ des Karzinoms und das Grading angegeben werden konnten.

Die meisten Patienten der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund des Behandlungszeitraums noch nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC [79] gestaged.

Wenn die Lymphknoten befallen/suspekt waren, aber keine genaue Einteilung in N1 oder N2 möglich war, wurde im klinischen Staging N+-Status vergeben. Im Falle eines fraglichen M1-Status (beispielsweise bei kleinen, kontrollbedürftigen, aber nicht malignomtypischen Lungenbefunden) wurden die Patientin als fernmetastasenfrei gewertet.

Das Grading des malignen Prozesses erfolgte nach der beschriebenen Klassifikation [24] in der Einleitung unter dem Punkt 6.6.

### 7.4.3 Radiochemotherapie-assoziierte Akuttoxizität

Während der Radiochemotherapie wurde wöchentlich das Auftreten von Akutnebenwirkungen durch einen Assistenzarzt oder Facharzt für Strahlentherapie erhoben. Die Akuttoxizität wurde nach CTCAE (= Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 [80] graduiert.

In dieser Arbeit wurden gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Diarrhoe, Dyspepsie, orale Mukositis und Proktitis, urologische Akuttoxizität, wie Miktionsfrequenzerhöhung und Dysurie und weitere unerwünschte Reaktionen wie Dermatitis und Fatigue evaluiert. Dabei wurde immer die schwerwiegendste Ausprägung einer Akuttoxizität im Verlauf der gesamten neoadjuvanten Therapie in der Excel-Datentabelle dokumentiert.

In folgender Tabelle 6 wird die genaue Graduierung der für die vorliegende Arbeit besonders bedeutenden Nebenwirkungen, Diarrhoe und Miktionsfrequenzerhöhung, aufgeführt.

**Tabelle 6: Graduierung ausgewählter Akuttoxizität nach CTCAE Version 4.0.**

Grad	Diarrhoe	Miktionsfrequenz- erhöhung
1	Anstieg der Stuhlgangfrequenz auf <4 Mal pro Tag im Vergleich zur Baseline, geringer Anstieg der Stomafördermenge im Vergleich zur Baseline	Präsent
2	Anstieg der Stuhlgangfrequenz auf 4-6 Mal pro Tag im Vergleich zur Baseline, moderater Anstieg der Stomafördermenge im Vergleich zur Baseline	Einschränkung der ADL, medizinische Behandlung notwendig
3	Anstieg der Stuhlgangfrequenz auf $\leq 7$ Mal pro Tag im Vergleich zur Baseline, Inkontinenz, stationäre Aufnahme notwendig, hoher Anstieg der Stomafördermenge im Vergleich zur Baseline, Einschränkung der ADL	-
4	Lebensbedrohlich, Intervention indiziert	-
5	Tod	-

ADL=Aktivitäten des täglichen Lebens, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events [80]

### 7.4.4 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Tag des chirurgischen Eingriffs erfasst. Es wurde untersucht, ob Anastomoseninsuffizienz, postoperative Sepsis, Wundheilungsstörung, präsakraler Abszess, Kolonischämie oder Fistel aufgetreten sind. Dabei wurde die absolute und relative Häufigkeit der Komplikationen erfasst. Es erfolgte keine Graduierung. Des Weiteren wurde postoperative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Tag des chirurgischen Eingriffs erfasst.

### 7.4.5 Radiologisches Restaging

Das Restaging wurde in der vorliegenden Arbeit mit bildgebenden Verfahren wie CT, MRT oder in vereinzelt Fällen EUS nach Beendigung der neoadjuvanten Radiochemotherapie durchgeführt. Generell wird ein Zeitintervall von 6-8 Wochen nach dem Abschluss der neoadjuvanten Therapie für die Anfertigung der Bildgebung empfohlen, wobei unter bestimmten Bedingungen der Zeitabstand verlängert oder verkürzt werden darf [81]. Trotz alledem sollte die Bildgebung beim Rektumkarzinom nicht früher als 4 Wochen nach dem Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen [30].

Die radiologische Evaluation des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie erfolgte anhand der international anerkannten RECIST (= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) -Klassifikation Version 1.1 [81].

In folgender Tabelle 7 werden die einzelnen Kriterien für Target Läsionen kurz erläutert. Eine Target Läsion besteht aus maximal zwei Läsionen pro Organ und fünf Läsionen insgesamt. Neben einer Mindestgröße sind gute und reproduzierbare Messbarkeit, sowie eine adäquate Repräsentation der Gesamtumorlast Anforderungen an Target-Läsionen.

Lymphknoten mit  $\geq 15$  mm im Kurzachsendurchmesser können als Target Läsion identifiziert werden. Bei extranodalen Läsionen soll der Längsachsendurchmesser gemessen werden, bei nodalen Läsionen der Kurzachsendurchmesser [81].

**Tabelle 7: Radiologisches Ansprechen nach RECIST-Kriterien.**

Klassifikation	Erklärung
cCR	Komplette Rückbildung aller TL, alle Lymphknoten sind im KD $< 10$ mm
cPR	Die Summe der Durchmesser der TL (LD für extranodale, KD für nodale Läsionen) ist gegenüber der Baseline um $\geq 30\%$ gesunken
cPD	Zunahme der Summe der Durchmesser der TL (LD für extranodale, KD für nodale Läsionen) um $\geq 20\%$ gegenüber der Baseline. Zusätzlich dazu, absolute Zunahme der Summe der Durchmesser der TL (LD für extranodale, KD für nodale Läsionen) um mindestens 5 mm gegenüber der Baseline. Neu detektierbare Läsionen gegenüber der Baseline
cSD	Weder cPR noch cPD, dabei Nadir als Referenzwert

cCR=klinisch komplette Remission, cPD= klinisch progressive Erkrankung, cPR=klinisch partielle Remission, cSD=klinisch stabile Erkrankung, KD=Kurzachsendurchmesser, LD=Längsachsendurchmesser, RECIST= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TL=Target Läsion [81]

### 7.4.6 T- und N-Downstaging

Um T- und N-Downstaging zu beurteilen, wurden die prätherapeutische klinische TMN-Klassifikation (cT, cN) und die postoperative histopathologische Klassifikation (ypT, ypN) zum Vergleich herangezogen.

Im Falle von cN+ (Lymphknoten befallen/suspekt, aber keine genaue Einteilung in N1 oder N2 möglich) im klinischen Staging, wurde in der vorliegenden Arbeit vom Downstaging nur dann ausgegangen, wenn im postoperativen histopathologischen Befund ypN0 erzielt wurde.

### 7.4.7 Histopathologischer Regressionsgrad

Die Bestimmung des histopathologischen Regressionsgrades erfolgte nach den Kriterien der Klassifikation nach Dworak 1997 [82]. Die Einteilung in unterschiedliche Grade ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8: Regressionsgrad nach Dworak.**

Klassifikation	Erklärung
0	Keine Regression
1	Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
2	Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar
3	Fibrose mit wenigen, nur unter stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
4	Absenz von Tumorzellen

[82]

Daraus folgt, dass eine pCR beim Vorliegen des Regressionsgrades 4 erreicht wird und weist folgende TNM-Formel ypT0N0 auf.

### 7.4.8 Residualtumor-Klassifikation

Die R (= Residualtumor) -Klassifikation erfasst das Vorhandensein oder Fehlen von Tumorgewebe nach dem chirurgischen Eingriff [83].

**Tabelle 9: Residualtumor-Klassifikation des Rektumkarzinoms.**

Klassifikation	Definition
RX	Keine Beurteilung des Residualtumors möglich
R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

R=Residualtumor

[83]

### 7.4.9 Qualität der mesorektalen Exzision

Die Qualitätsbeurteilung der mesorektalen Exzision erfolgte nach MERCURY (= Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study) -Klassifikation [84].

**Tabelle 10: Qualität der mesorektalen Exzision nach MERCURY-Klassifikation.**

<b>Qualitätsgrad</b>	<b>Definition</b>
<b>1-gut</b>	Intaktes Mesorektum, glatte Oberfläche, keine Defekte größer als 5 mm, glatter CRM
<b>2-moderat</b>	Moderate Menge an Mesorektum mit einigen Unregelmäßigkeiten, moderates distales Coning kann vorhanden sein, Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur), moderate Unregelmäßigkeit des CRM
<b>3-schlecht</b>	Wenig Mesorektum mit großen Defekten bis zur Muscularis propria und/oder starke Unregelmäßigkeit des CRM

CRM= zirkumferenzieller Resektionsrand, MERCURY= Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study [84]

### **7.4.10 Nachsorge**

Die Mehrheit der Patienten wurde im Medizinischen Versorgungszentrum der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin CVK, in der chirurgischen Ambulanz der Charité-Universitätsmedizin Berlin CVK, bei niedergelassenen Onkologen oder Hausärzten primär nachgesorgt.

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorge der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin CVK wurden den Patienten klinische Kontrollen zunächst 3 Monate nach dem Abschluss der neoadjuvanten Therapie und danach im jährlichen Abstand angeboten.

Entsprechen den aktuellen ESMO Richtlinien (Stand 2017) [6] sind folgende minimale Nachsorgeanforderungen bei Patienten mit Zustand nach Rektumkarzinom mit einem mittleren Risikoprofil einzuhalten:

- Anamnese, körperliche Untersuchung alle 6 Monate für die ersten 2 Jahre
- CEA alle 6 Monate für die ersten 3 Jahre
- Komplette Koloskopie innerhalb von 12 Monaten, wenn bei primärer Diagnostik nicht erfolgt, danach alle 5 Jahre
- Mindestens 2 Mal MRT oder CT-Thorax/Abdomen/Becken innerhalb der ersten 3 Jahre
- Erkennung und Behandlung der Spättoxizität in Folge der Radiochemotherapie [6]

### **7.4.11 Überlebensdaten**

Für alle in der Studie aufgeführten Überlebensanalysen wurde als Startdatum der erste Tag der neoadjuvanten Radiochemotherapie und als Endpunkt das Eintreten des Ereignisses oder der Zeitpunkt der letzten Information festgelegt. Als Ereignis wurde beim lokalrezidivfreien Überleben das Datum des Lokalrezidivs (lokaler Tumorrezidiv und/oder lokaler Lymphknotenrezidiv), beim fernmetastasenfreien Überleben das Datum des Auftretens der Fernmetastase und beim Gesamtüberleben der Todeszeitpunkt definiert. Im Falle des Nichteintretens des definierten Ereignisses wurde das Datum der letzten Bildgebung (CT, MRT, EUS für Lokalrezidiv bzw. CT, MRT, Sonographie für Fernmetastasierung) zur Festlegung des untersuchten

Zeitraumes herangezogen. Beim Gesamtüberleben wurde der letzte dokumentierte Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war, als Endpunkt festgelegt. Patienten, die initial sicher metastasiert (M1) waren, wurden von der Analyse des krankheitsfreien- und fernmetastasenfreien Überlebens ausgeschlossen.

#### **7.4.12 Medianes Follow-up**

Um das mediane Follow-up anzugeben, wurde der Median der Nachbeobachtungszeiten des Gesamtüberlebens der noch lebenden Patienten bestimmt. Die Nachbeobachtungszeiten der verstorbenen Patienten wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Die Nachbeobachtungszeit startet ab dem ersten Tag der neoadjuvanten Radiochemotherapie und endet mit dem letzten dokumentierten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war.

### **7.5 Statistische Analyse**

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS Version 24.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

Es wurden nominale und prozentuale Anteile, Mittelwerte und Mediane der erfassten Parameter angegeben.

Um Unterschiede zwischen den beiden Kohorten aufzuzeigen wurden der Chi-Quadrat- für kategoriale Größen und der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Größen durchgeführt.

Die Kurven für das lokalrezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben, sowie das Gesamtüberleben wurden nach Kaplan-Meier-Verfahren angefertigt. Mit Hilfe des Log-rank-Tests wurden die Überlebenszeiten der beiden Therapiegruppen miteinander verglichen.

Das Signifikanzniveau für den Chi-Quadrat-, den Mann-Whitney-U- und den Log-rank-Test wurde auf  $p=0,05$  festgelegt.

### **7.6 Behandlungskonzept der neoadjuvanten Therapie**

#### **7.6.1 Strahlentherapie**

##### **7.6.1.1 Bestrahlungsplanung**

Der abteilungsinterne Behandlungs- und Konturierungskonzept der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin CVK, basierend insbesondere auf dem Protokoll für die CAO-ARO-AIO-94-Studie [35,85] und auf den Konturierungsempfehlungen des RTOG (= Radiation Therapy Oncology Group) -Atlas [86], diente als Grundlage für die Bestrahlungsplanung und Zielvolumendefinition der vorliegenden Arbeit.

Zur Planung der neoadjuvanten Therapie haben zunächst alle Patienten der vorliegenden Studie nach intravenöser Applikation von Kontrastmittel (falls keine Kontraindikationen, wie z.B. Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen oder Kontrastmittelallergie bestanden) eine Planungscomputertomographie der Beckenregion in einer Schichtdicke von 2 mm erhalten. Hautmarkierungen zur Orientierung, Patientenlagerung und Einstellungen am Gerät wurden genau

dokumentiert. Die Lagerung sollte bei jeder folgender Bestrahlungssitzung exakt reproduzierbar sein [87]

Anschließend wurden die klinischen Zielvolumina und Risikoorgane unter Zuhilfenahme des RTOG-Atlas [86] zur Konturierung der Lymphabflusswege beim Rektumkarzinom bestimmt und konturiert [86].

Entsprechend den Vorgaben der ICRU (= International Commission on Radiation Units and Measurement) 50 [88] sollten 95 % der Isodose das Zielvolumen umschließen, wobei die Maximaldosis die Referenzdosis um nicht mehr als 7% überschreiten durfte [88].

Im Folgenden werden die Zielvolumina und die Prinzipien der Konturierung bei den Patienten der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Als GTV wurden das gesamte makroskopische Primärtumor und die befallenen Lymphknoten, welche durch die Bildgebung detektiert werden konnten, konturiert. Das CTV (= clinical target volume) umfasste das GTV und das Mesorektum einschließlich der mesorektalen, präsakralen und iliakal internen Lymphknoten [86,87]

Bei T4 Karzinomen sollten zusätzlich die iliakal externen Lymphknoten (bei Infiltration der Blase, der Prostata, des Uterus und eventuell des Analkanals) laut RTOG-Atlas [86] eingeschlossen werden [86]. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurden die iliakal externen Lymphknoten, unabhängig vom T-Status, in das CTV eingeschlossen.

Bei Infiltration des unteren Vaginadrittels und/oder des Analkanals sollte die Einbeziehung der inguinalen Lymphknoten in das CTV in Betracht gezogen werden [86].

Die kaudale Grenze des CTV wurde im Minimum 2 cm distal des GTV festgelegt, dabei wurde das Mesorektum mindestens bis zur Beckenbodenmuskulatur konturiert. Bei klinischem Tumorbefall der Fossa ischiorectalis war eine Konturierung über den M. levator ani hinaus notwendig.

Kranial wurden folgende Vorgaben bezüglich des CTV eingehalten: Das Rektum wurde beim Konturieren ganz eingeschlossen, das heißt bis zum rektosigmoidalen Übergang bzw. 2 cm proximal des superioren Randes des makroskopischen Tumors oder der befallenen perirektalen Lymphknoten. Die Lymphabflusswege wurden kranial bis zum Zusammenfluss der iliakalen Gefäße in das CTV eingeschlossen. Der laterale und posteriore Rand des CTV reichte bis zur seitlichen Beckenmuskulatur bzw. an den Stellen ohne Muskulatur, bis zu den knöchernen Strukturen.

Anterior sollte die CTV-Grenze bis zu 1 cm in die posteriore Blasenwand reichen. Die internen obturatorialen Gefäße wurden ebenfalls einbezogen [86,87].

Als PTV ist ein Volumen definiert, welches GTV, CTV, sowie einen Sicherheitsabstand erfasst [89]. Der Sicherheitsabstand sollte gemäß dem RTOG-Atlas [86] 0,7-1 cm in alle Richtungen betragen. Durch Zugabe eines Sicherheitssaumes werden räumliche Lageverschiebungen des klinischen Zielvolumens, z.B durch Patientenbewegungen oder Ungenauigkeiten bei Reproduzierung der Lagerung, berücksichtigt [89].

Im Gegensatz zu VMAT wurde bei der Tomotherapie vor jeder Bestrahlungssitzung niedrig dosierte MV (= Megavolt) -CT Bildgebung zur Lageverifikation durchgeführt, wodurch niedrigere CTV-PTV Grenzverschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen zu erwarten sind [90–92].

Weiterhin war die Kennzeichnung der Risikoorgane wichtig. Als solche werden gesunde Strukturen bezeichnet, die sich in der Nähe des Tumors befinden und somit

einer bestimmten Strahlenexposition bei der Therapie unterliegen, was zur Schädigung und Beeinträchtigung deren Funktion führen kann [93]. So wurden entsprechend den Empfehlungen des RTOG-Atlas die anatomischen Strukturen, wie Blase, Hüftköpfe, Dünn- und Dickdarm etwa 1 cm über dem PTV hinaus konturiert [86]. Dabei wurden für die Volumen-Dosis-Beschränkungen der Risikoorgane die QUANTEC (= Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) -Vorgaben [94,95] angewendet. So sollten im <125 cc (= cubic centimeters) Volumen des Dünndarmes  $\geq 15$  Gy appliziert werden und <50 % des Volumens der Blase sollten >65 Gy erhalten [94,95].

### **7.6.1.2 Bestrahlungstechnik**

Als Bestrahlungstechnik kamen in der vorliegenden Studie die VMAT und die helikale Tomotherapie zum Einsatz, welche bereits in der Einleitung unter dem Punkt 6.9.1.1 erläutert wurden. Die VMAT wurde am Linearbeschleuniger Clinac DHX (Varian Medical Systems) und helikale Tomotherapie an dem TomoTherapy Gerät (Accuray) durchgeführt.

Die Bestrahlung wurde mit hochenergetischen Photonen, in der Regel Photonen mit einer Energie von 6 MV, appliziert [87].

### **7.6.1.3 Dosiskonzepte der Studie**

Die Auswahl des Therapiekonzeptes für die Patienten basierte auf den Empfehlungen des interdisziplinären Tumorboards. Die in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit zwei unterschiedlichen Dosisregimes therapiert.

Die Standardstrahlenbehandlung erfolgte analog den Vorgaben der CAO-ARO-AIO-94-Studie [35,85], wobei eine Einzeldosis von 1,8 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy auf das PTV verschrieben wurde. Die Radiotherapie wurde in 28 Sitzungen fraktioniert. Die Bestrahlung begann am ersten Tag der Chemotherapie und wurde an 5 Tagen pro Woche, über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen durchgeführt. Dieses Patientenkollektiv wird im folgenden Text und Tabellen als 50,4 Gy RT bezeichnet.

Basierend auf der gemeinsamen Entscheidung des behandelnden Arztes und des Patienten kam in einigen Fällen zusätzlich dosiseskalierte Bestrahlung des makroskopischen Tumors, des so genannten GTVs, mit einem SIB zum Einsatz. Bei diesem Behandlungskonzept wurde eine SIB-Einzeldosis von 2 Gy pro Fraktion auf das GTV und eine Einzeldosis von 1,8 Gy pro Fraktion auf das umgebende PTV verordnet. Damit betrug die Gesamtdosis für das SIB/GTV 56 Gy und für das umgebende PTV 50,4 Gy. Analog dem Standardkonzept wurde die Radiotherapie in 28 Fraktionen aufgeteilt und erfolgte an 5 Tagen pro Woche, über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen. Diese Patientengruppe wird im folgenden Text und Tabellen als 56 Gy RT bezeichnet.

## **7.6.2 Simultane Chemotherapie**

Alle Patienten der vorliegenden Studie haben simultan zur Bestrahlung Chemotherapie bekommen. Analog dem konventionellen Arm der CAO-ARO-AIO-2004-Studie [87,96] wurde 5-FU in einer Dosierung von 1000 mg (= Milligramm)/m<sup>2</sup>

(= Quadratmeter)/d (= day) am Tag 1-5 (Woche 1) und Tag 29-33 (Woche 5) als Dauerinfusion appliziert. Des Weiteren bestand die Möglichkeit orales Capecitabin, gemäß der multizentrischen Phase 3 Studie von Hofheinz und Kollegen [97], in einer Dosierung von  $2 \times 1650 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , anstatt von 5-FU einzusetzen. Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass das Einsetzen von Capecitabin in der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie des Rektumkarzinoms eine gleichwertige Alternative zu 5-FU darstellt [97].

In der vorliegenden Arbeit kam Capecitabin besonders in Frage, wenn die Portanlage nicht möglich war oder der Patient eine orale Therapie wünschte. Darüber hinaus erwies sich der Einsatz von einem oralen Chemotherapeutikum bei hauptsächlich ambulant behandelten Patienten durch unkomplizierte orale Applikationsform als besonders geeignet.

Nur in Ausnahmefällen wurde zu 5-FU oder Capecitabin analog dem Prüfarm der CAO-ARO-AIO-2004-Studie [87,96] zusätzlich Oxaliplatin verabreicht.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Studienpopulation

Die gesamte Studienpopulation betrug 86 Patienten, wobei 39 Patienten die standard-bestrahlte Gruppe (50,4 Gy RT) und 47 Patienten die dosiseskaliert-bestrahlte Gruppe (56 Gy RT) bildeten.

Der Mittelwert bzw. der Median des Alters bei der Diagnosestellung betrug in der 50,4 Gy RT Gruppe 64,1 bzw. 67 Jahre und in der 56 Gy RT Kohorte 61,2 bzw. 61 Jahre. Dabei erstreckte sich das Altersspektrum von 28 bis 82 Jahre in der 50,4 Gy RT Kohorte und von 38 bis 81 Jahre in der 56 Gy RT Kohorte, mit einer Spannweite von 54 bzw. 43 Jahre.

Die Geschlechterverteilung der Studie war folgende: von den 39 Patienten der 50,4 Gy RT Gruppe waren 27 (69,2%) männlich und 12 (30,8%) weiblich, von den 47 Patienten der 56 Gy RT Kohorte waren 36 (76,6%) männlich und 11 (23,4%) weiblich. Somit war der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungskohorten männlichen Geschlechts.

Alle Patienten der Studie befanden sich zum Beginn der neoadjuvanten

Radiochemotherapie entweder im sehr guten oder guten Allgemeinzustand.

Die statistische Berechnung zeigte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und das WHO-Performance Status zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,117$ ,  $p=0,442$ ,  $p=0,227$ . (Tabelle 11: Patientencharakteristika)

**Tabelle 11: Patientencharakteristika.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)) bzw. Mittelwert, Median, Spannweite.

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Alter - Jahre</b>			
Mittelwert	64,1	61,2	
Median	67	61	
Spannweite	28-82	38-81	0,117
<b>Geschlecht - n (%)</b>			
Männlich	27 (69,2)	36 (76,6)	
Weiblich	12 (30,8)	11 (23,4)	0,442

<b>WHO-Performance</b>			
<b>Status - n (%)</b>			
0	20 (51,3)	18 (38,3)	
1	19 (48,7)	29 (61,7)	0,227

Gy= Gray, RT=Radiotherapie, WHO=World Health Organization

## **8.2 Initiale Tumorcharakteristika bei der Diagnosestellung**

### **8.2.1 Klinisches Staging**

#### **8.2.1.1 UICC-Stadium**

Den beiden Patientenkollektiven ist gemeinsam, dass die meisten Patienten initial ein Adenokarzinom mit Lymphknotenbeteiligung im klinischen UICC-Stadium III aufwiesen, und zwar 36 (92,3%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe und 42 (89,4%) Patienten im 56 Gy RT Kollektiv. Die Übrigen hatten entweder ein Adenokarzinom ohne Lymphknotenbeteiligung im klinischen UICC-Stadium II, und zwar 2 (5,1%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe und 3 (6,4%) Patienten in der 56 Gy RT Kohorte, oder ein Adenokarzinom mit Fernmetastasen im klinischen UICC-Stadium IV, insgesamt 1 (2,6%) Patient in der 50,4 Gy RT Kohorte und 2 (4,3%) Patienten in der 56 Gy RT Gruppe.

Das Chi-Quadrat Test lieferte einen p-Wert von 0,881 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

#### **8.2.1.2 TNM-Klassifikation**

Die Aufteilung der Studienpopulation nach klinischer Bestimmung der T- und N-Kategorie zum Beginn der neoadjuvanten Therapie zeigte sich wie folgt: in der 50,4 Gy RT Gruppe hatten 5 (12,8%) Patienten ein cT2-Adenokarzinom, 29 (74,4%) wiesen ein cT3-Karzinom auf und bei 5 (12,8%) Patienten lag ein cT4-Karzinom vor, in der 56 Gy RT Kohorte hatten 3 (6,4%) Patienten ein cT2-Karzinom, 39 (83,0%) zeigten ein cT3-Karzinom und bei 5 (10,6%) Patienten wurde ein cT4 Karzinom diagnostiziert. Somit ist beiden Patientenkollektiven gemeinsam, dass das cT3-Karzinom vorherrschend war.

Bezogen auf die cN-Kategorie hatten 2 (5,1%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe keine befallenen regionären Lymphknoten (cN0), bei 22 (56,4%) waren 1-3 betroffene regionäre Lymphknoten (cN1) zu verzeichnen, 8 (20,5%) wiesen mehr als 3 befallene Lymphknoten (cN2) auf und bei 7 (17,9%) Patienten war keine eindeutige Einteilung in den cN1- oder cN2-Status möglich (cN+), im Vergleich dazu hatten 3 (6,4%) Patienten im 56 Gy RT Kollektiv einen cN0-Status, 19 (40,4%) wiesen einen cN1-Status auf, 15 (31,9%) hatten einen cN2-Status und bei 10 (21,3%) lag ein cN+-Status vor. Daraus folgt, dass die cN1-Kategorie in beiden Patientenkohorten am häufigsten vertreten war.

Die meisten Patienten der Studie waren initial metastasenfrei. In der 50,4 Gy RT Gruppe wies 1 (2,6%) Patient einen cM1-Status auf und 1 (2,6%) Patient hatte einen fraglichen cM1-Status, in der 56 Gy RT Gruppe waren 2 (4,3%) Patienten fernmetastasiert (cM1) und 3 (6,4%) der Patienten waren fraglich fernmetastasiert.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des cT-, cN-, cM-Status zwischen den Patienten der beiden Therapiegruppen:  $p=0,539$ ,  $p=0,502$ ,  $p=0,633$ . (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

## 8.2.2 Differenzierungsgrad

Beim Betrachten der Grading-Angaben ist festzustellen, dass in der 50,4 Gy RT Gruppe der überwiegende Teil der Patienten, 32 (82,1%), mäßig differenzierte Adenokarzinome (G2) aufwies, je 2 (5,1%) Patienten hatten ein gut differenziertes Karzinom (G1) und ein schlecht differenziertes Karzinom (G3). Bei 3 (7,7%) Patienten waren im histopathologischen Befund keine Angabe diesbezüglich zu finden.

In der 56 Gy RT Gruppe lag ähnliche Verteilung des Differenzierungsgrades vor. Die meisten Patienten, 36 (76,6%), wiesen G2 auf, 2 (4,3%) hatten G1 und bei 1 (2,1%) Patient war ein G3 Karzinom festzustellen. Bei 8 (17,0%) Patienten wurde kein Differenzierungsgrad angegeben.

Somit ist beiden Gruppen gemeinsam, dass G2 der vorherrschende Differenzierungsgrad war.

Die statistische Berechnung ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Differenzierungsgrades zwischen den beiden Gruppen:  $p=0,549$ . (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

## 8.2.3 Endoskopische Charakterisierung des Rektumkarzinoms

### 8.2.3.1 Tumorlokalisation

Im 50,4 Gy RT Kollektiv ließen sich die meisten Rektumkarzinome, 23 (59,0%), im distalen Drittel lokalisieren, gefolgt von Karzinomen im mittleren Drittel, 15 (38,5%), und im proximalen Drittel, 1 (2,6%).

In der 56 Gy RT Kohorte waren die meisten Karzinome, 34 (72,3%), wie in der 50,4 Gy RT Gruppe, im distalen Drittel, diagnostiziert, die Übrigen, 13 (27,7%), waren im mittleren Drittel lokalisiert. In dieser Gruppe gab es keine Patienten mit Karzinom im proximalen Drittel.

Folglich ist es den beiden Patientenkollektiven gemeinsam, dass die meisten Adenokarzinome sich im distalen Drittel befanden.

Die beiden Patientengruppen zeigten bezüglich der Tumorlokalisation keinen statistisch signifikanten Unterschied:  $p=0,280$ . (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

### 8.2.3.2 Tumorstenose

In der 50,4 Gy RT Kohorte war bei 20 (51,3%) Patienten keine Tumorstenose nachweisbar, bei 11 (28,2%) war der Tumor teilweise und bei 8 (20,5%) Patienten komplett stenosierend.

Im 56 Gy RT Kollektiv ließ sich bei annähernd gleicher Patientenzahl, wie in der 50,4 Gy RT Gruppe, und zwar bei 24 (51,1%), keine Verengung durch den Tumor im Rektum nachweisen. Bei 21 (44,7%) Patienten war die Tumorstenose inkomplett und bei 2 (4,3%) Patienten war eine komplette Stenosierung des Rektums durch den Tumor zu verzeichnen.

Die statistische Berechnung lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Tumorstenose zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,041$ . (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

### 8.2.3.3 Tumorexulzeration

In der 50,4 Gy RT Kohorte wiesen 19 (48,7%) Patienten keine exulzerierten Karzinome auf, 20 (51,3%) hatten Tumorexulzeration. Im Gegensatz dazu waren in der 56 Gy RT Gruppe deutlich mehr Tumorexulzerationen, 36 (76,6%), zu verzeichnen. Bei 11 (23,4%) Patienten war keine ulzeröse Veränderung des Tumorgewebes zu beobachten.

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorexulzeration zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,014$ . (Tabelle 12: Tumorcharakteristika)

**Tabelle 12: Tumorcharakteristika.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>UICC-Stadium - n (%)</b>			
1	0 (0)	0 (0)	
2	2 (5,1)	3 (6,4)	
3	36 (92,3)	42 (89,4)	
4	1 (2,6)	2 (4,3)	0,881
<b>Klinisches T-Stadium - n (%)</b>			
cT1	0 (0)	0 (0)	
cT2	5 (12,8)	3 (6,4)	
cT3	29 (74,4)	39 (83,0)	
cT4	5 (12,8)	5 (10,6)	0,539
<b>Klinisches N-Stadium - n (%)</b>			
cN0	2 (5,1)	3 (6,4)	
cN1	22 (56,4)	19 (40,4)	
cN2	8 (20,5)	15 (31,9)	
cN+	7 (17,9)	10 (21,3)	0,502
<b>Klinisches M-Stadium - n (%)</b>			
cM0	37 (94,9)	42 (89,4)	
cM1	1 (2,6)	2 (4,3)	
Fraglich cM1	1 (2,6)	3 (6,4)	0,633
<b>Grading - n (%)</b>			
G1	2 (5,1)	2 (4,3)	
G2	32 (82,1)	36 (76,6)	
G3	2 (5,1)	1 (2,1)	
Unbekannt	3 (7,7)	8 (17,0)	0,549
<b>Tumorlokalisation - n (%)</b>			
Proximales Drittel (12-16 cm)	1 (2,6)	0 (0)	
Mittleres Drittel (6-12 cm)	15 (38,5)	13 (27,7)	
Distales Drittel (<6 cm)	23 (59,0)	34 (72,3)	0,280
<b>Tumorstenose - n (%)</b>			
Nein	20 (51,3)	24 (51,1)	
Teilweise stenosierend	11 (28,2)	21 (44,7)	
Komplett stenosierend	8 (20,5)	2 (4,3)	<b>0,041</b>
<b>Tumorexulzeration - n (%)</b>			
Nein	19 (48,7)	11 (23,4)	

Ja	20 (51,3)	36 (76,6)	<b>0,014</b>
----	-----------	-----------	--------------

c=klinisch, G=Grade, Gy=Gray, M=Metastase, N=Nodus, RT=Radiotherapie, T=Tumor, UICC=Union for International Cancer Control

### 8.3 Neoadjuvante Therapie

#### 8.3.1 Behandlungsjahr

Die Patienten der vorliegenden Arbeit haben die neoadjuvante Therapie innerhalb des Zeitraumes Januar 2010 bis Januar 2017 erhalten. Der mediane Zeitpunkt im 50,4 Gy RT Kollektiv lag im Jahr 2012 und in der 56 Gy RT Kohorte im Jahr 2015. Im untersuchten Behandlungszeitraum fiel ein zunehmender Einsatz der dosisesskalierten Behandlung auf. Die genaue Auflistung der Patientenanzahl und Prozentwerte der einzelnen Behandlungsjahre zeigt die Tabelle 13. Die statistische Berechnung lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Behandlungsjahres:  $p=0,003$ . (Tabelle 13: Behandlungsjahr)

**Tabelle 13: Behandlungsjahr.** Das Behandlungsjahr bezieht sich auf den Beginn der Radiochemotherapie. Der Behandlungszeitraum umfasst Januar 2010 bis Januar 2017. Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)) (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Gesamtanzahl der behandelten Patienten (50,4 Gy RT+56 Gy RT) in jeweiligem Jahr).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Behandlungsjahr – n (%)</b>			
2010	10 (25,6) (83,3)	2 (4,3) (16,7)	
2011	5 (12,8) (62,5)	3 (6,4) (37,5)	
2012	10 (25,6) (66,7)	5 (10,6) (33,3)	
2013	4 (10,3) (44,4)	5 (10,6) (55,5)	
2014	4 (10,3) (40)	6 (12,8) (60)	
2015	5 (12,8) (27,8)	13 (27,7) (72,2)	
2016	1 (2,6) (7,7)	12 (25,5) (92,3)	
2017	0 (0) (0)	1 (2,1) (100)	<b>0,003</b>

Gy=Gray, RT=Radiotherapie

#### 8.3.2 Bestrahlungstechnik

In der 50,4 Gy RT Gruppe wurde fast ausschließlich die VMAT-Technik eingesetzt, und zwar bei 38 (97,4%) Patienten. Nur 1 (2,6%) Patient wurde mit der helikalen Tomotherapie behandelt.

Im Vergleich dazu ist die Verteilung zwischen den beiden Bestrahlungstechniken in der 56 Gy RT Gruppe in etwa gleich. Dabei kam bei 26 (55,3%) Patienten die VMAT-Technik und bei 21 (44,7%) Patienten die helikale Tomotherapie zum Einsatz. Die statistische Berechnung lieferte einen signifikanten Unterschied im Punkt Bestrahlungstechnik zwischen den beiden Patientenkollektiven:  $p<0,001$ . (Tabelle 14: Neoadjuvante Therapie)

### 8.3.3 Anzahl der Radiotherapiefractionen

In beiden Patientenkollektiven wurde die Bestrahlung in je 28 Fractionen verabreicht, vollständig durchgeführt und planmäßig beendet.

### 8.3.4 Größe des GTVs

Bei der Bestrahlungsplanung bestimmtes GTV zeigte einen Mittelwert bzw. Median von 79,8 bzw. 56,7 in der 50,4 Gy RT Kohorte und einen Mittelwert bzw. Median von 60,1 bzw. 50,1 in der 56 Gy RT Gruppe. Die statistische Berechnung lieferte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiekohorten:  $p=0,625$ . (Tabelle 14: Neoadjuvante Therapie)

### 8.3.5 Simultane Chemotherapie

Alle Patienten der vorliegenden Studie haben simultan zur Bestrahlung Chemotherapie bekommen.

Im Folgenden wird die genaue Verteilung der eingesetzten Chemotherapeutika in den Behandlungsgruppen dargestellt.

In der 50,4 Gy RT Kohorte erhielt der überwiegende Teil der Patienten, 32 (82,1%), 5-FU, 6 (15,4%) Patienten bekamen orales Capecitabin und 1 (2,6%) Patient wurde mit einer Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin therapiert.

Im Vergleich dazu wurde mehr als die Hälfte der Patienten, 29 (61,7%), in der 56 Gy RT Gruppe mit Capecitabin behandelt, 15 (31,9%) Patienten bekamen 5-FU, 1 (2,1%) Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin und bei 2 (4,3%) Patienten ist die Art des verabreichten Chemotherapeutikums unbekannt.

Die statistische Berechnung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten im Punkt Chemotherapeutika:  $p<0,001$ .

In beiden Kohorten wurde bei etwa gleichem Anteil der Patienten die Chemotherapie nicht dem Plan entsprechend durchgeführt.

Insgesamt 4 (10,3%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe konnten die Chemotherapie nicht planmäßig beenden, wobei bei 2 (5,1%) Patienten die Applikation der Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen zwischendurch pausiert werden musste und bei 2 (5,1%) Patienten aufgrund von Akuttoxizität vorzeitig beendet wurde.

In der 56 Gy RT Gruppe haben 3 (6,4%) Patienten die Chemotherapie wegen aufgetretenen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

Die statistische Berechnung lieferte in diesem Punkt einen p-Wert von 0,513 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. (Tabelle 14: Neoadjuvante Therapie)

**Tabelle 14: Neoadjuvanten Therapie.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Bestrahlungstechnik – n (%)</b>			
VMAT	38 (97,4)	26 (55,3)	
Helikale Tomotherapie	1 (2,6)	21 (44,7)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Volumen GTV/SIB</b>			
Mittelwert	79,8	60,1	
Median	56,7	50,1	0,625
<b>Chemotherapeutikum – n (%)</b>			
5-FU	32 (82,1)	15 (31,9)	
Capecitabin	6 (15,4)	29 (61,7)	
5-FU+Oxaliplatin	1 (2,6)	0 (0,0)	
Capecitabin+Oxaliplatin	0 (0,0)	1 (2,1)	
Unbekannt	0 (0,0)	2 (4,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Planmäßige Beendigung der CTx – n (%)</b>			
Nein	4 (10,3)	3 (6,4)	
Ja	35 (89,7)	44 (93,6)	0,513

CTx=Chemotherapie, GTV= Gross Tumor Volume, PTV= Planning Target Volume, RT= Radiotherapie, SIB=simultan integrierter Boost, VMAT= volumenmodulierte Radiotherapie, 5-FU= 5-Fluorouracil

## 8.4 Akuttoxizität während der neoadjuvanten Therapie

### 8.4.1 Gastrointestinale Toxizität

Bei der gastrointestinalen Toxizität bestanden signifikante Unterschiede zwischen der 50,4 Gy RT Kohorte und der 56 Gy RT Gruppe im Punkt Diarrhoe. Diese trat eindeutig häufiger in der 56 Gy RT Gruppe auf ( $p=0,006$ ). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Grad 1 und Grad 2 Nebenwirkung.

In der 50,4 Gy RT Kohorte war bei 8 (20,5 %) Patienten Grad 1 und nur bei 3 (7,7%) Patienten Grad 2 Diarrhoe zu verzeichnen. Im Vergleich dazu haben 12 (25,5%) Patienten der 56 Gy RT Kohorte Grad 1 und 17 (36,2%) Patienten Grad 2 Diarrhoe entwickelt.

Grad 3 Diarrhoen traten bei 3 (7,7%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe und bei 1 (2,1%) Patienten in der 56 Gy RT Gruppe auf.

Die weitere gastrointestinale Akutsymptomatik, wie Dyspepsie, orale Mukositis und Proktitis, zeigte in beiden Therapiegruppen keine Grad 3 Nebenwirkungen. Die genaue Auflistung der Patientenanzahl und der Prozentwerte bei den einzelnen Nebenwirkungen sind in Tabelle 15 dargestellt. (Tabelle 15: Akute Toxizität)

### 8.4.2 Urogenitale Toxizität

Bei der urologischen Toxizität ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen im Punkt Miktionsfrequenz beobachten. Diese war in der 56 Gy RT Gruppe deutlich häufiger erhöht ( $p=0,029$ ). Es handelte sich überwiegend um Grad 1 Nebenwirkung.

In der 50,4 Gy RT Kohorte ist keine Grad 1 Miktionsfrequenzerhöhung aufgetreten. Bei 4 (10,3%) Patienten dieser Gruppe wurde Grad 2 Miktionsfrequenzerhöhung dokumentiert. Im Gegensatz dazu war bei 14 (29,8%) Patienten der 56 Gy RT Gruppe Grad 1 Miktionsfrequenzerhöhung zu verzeichnen. Nur 2 (4,3%) Patienten dieser Kohorte haben Grad 2 Miktionsfrequenzerhöhung entwickelt.

Die Miktionsfrequenzerhöhung und weitere mögliche urogenitale Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie Zystitis und Dysurie, wiesen in beiden Patientenkollektiven keine Grad 3 Ereignisse auf. Die genaue Auflistung der Patientenanzahl und der

Prozentwerte bei den einzelnen Nebenwirkungen sind in der Tabelle 15 dargestellt. (Tabelle 15: Akute Toxizität)

### 8.4.3 Weitere Akuttoxizität

Die Toxizität Fatigue und Dermatitis zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Es trat jedoch ein Grad 3 Fatigue Ereignis in der 56 Gy RT Gruppe auf. Es gab keine Grad 3 Dermatitis Toxizität. Die genaue Auflistung der Patientenzahl und der Prozentwerte bei den einzelnen Nebenwirkungen sind in der Tabelle 15 dargestellt. (Tabelle 15: Akute Toxizität)

**Tabelle 15: Akute Toxizität, Gradeinteilung nach CTCAE 4.0.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Gastrointestinal</b>			
<b>Diarrhoe - n (%)</b>			
0	25 (64,1)	17(36,2)	
1	8 (20,5)	12 (25,5)	
2	3 (7,7)	17 (36,2)	
3	3 (7,7)	1 (2,1)	<b>0,006</b>
<b>Dyspepsie - n (%)</b>			
0	37 (94,9)	40 (85,1)	
1	1 (2,6)	5 (10,6)	
2	1 (2,6)	2 (4,3)	0,302
<b>Orale Mukositis - n (%)</b>			
0	36 (92,3)	43 (91,5)	
1	2 (5,1)	3 (6,4)	
2	1 (2,6)	1 (2,1)	0,962
<b>Proktitis</b>			
0	18 (46,2)	19 (40,4)	
1	18 (46,2)	20 (42,6)	
2	3 (7,7)	8 (17,0)	0,433
<b>Urogenital</b>			
<b>Miktionsfrequenz – n (%)</b>			
0	35 (89,7)	31 (66,0)	
1	4 (10,3)	14 (29,8)	
2	0 (0)	2 (4,3)	<b>0,029</b>
<b>Zystitis - n (%)</b>			
0	37 (94,9)	43 (91,5)	
1	2 (5,1)	4 (8,5)	0,540
<b>Dysurie - n (%)</b>			
0	31 (79,5)	35 (74,5)	
1	8 (20,5)	12 (25,5)	0,583
<b>Fatigue - n (%)</b>			
0	26 (66,7)	34 (72,3)	
1	10 (25,6)	11 (23,4)	
2	3 (7,7)	1 (2,1)	
3	0 (0,0)	1 (2,1)	0,495
<b>Dermatitis - n (%)</b>			
0	30 (76,9)	34 (72,3)	
1	4 (10,3)	8 (17,0)	

2	5 (12,8)	5 (10,6)	0,655
---	----------	----------	-------

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, Gy=Gray, RT=Radiotherapie

## 8.5 Chirurgische Therapie

### 8.5.1 Zeitintervall zwischen dem Ende der Radiochemotherapie und der Operation

Beim Betrachten des Zeitintervalls zwischen dem letzten Tag der neoadjuvanten Therapie und dem Tag des Stattfindens des operativen Eingriffs ist ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven festzustellen ( $p < 0,001$ ). In der 50,4 Gy RT Kohorte betrug der zeitliche Abstand durchschnittlich 48 Tage, im Gegensatz dazu haben die Patienten des 56 Gy RT Kollektivs im Mittel 59 Tage auf die Operation gewartet. Der Median lag in der 50,4 Gy RT Gruppe bei 47 Tagen und in der 56 Gy RT Kohorte bei 56 Tagen. (Tabelle 16: Operativer Eingriff)

### 8.5.2 Art des operativen Eingriffs

Beiden Patientenkollektiven ist gemeinsam, dass bei der Mehrheit der Patienten eine sphinktererhaltende TAR in Kombination mit einer TME als Operationsart durchgeführt wurde, in der 50,4 Gy RT Gruppe bei 28 (71,8%) Patienten und in der 56 Gy RT Gruppe bei 34 (72,3%) Patienten. In den übrigen Fällen wurde eine nicht kontinenserhaltende APR angewandt, in der 50,4 Gy RT Gruppe bei 11 (28,2%) Patienten und in der 56 Gy RT Kohorte bei 13 (27,7%) Patienten. Dabei wies die statistische Berechnung keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Operationsart zwischen den beiden Therapiegruppen auf:  $p = 0,955$ . (Tabelle 16: Operativer Eingriff)

### 8.5.3 Operativer Eingriff bei Patienten mit einem distal lokalisiertem Rektumkarzinom

Beim Betrachten der Art des operativen Eingriffs bei Patienten mit einem distal lokalisiertem Rektumkarzinom fällt auf, dass bei 13 (56,5%) Patienten des 50,4 Gy RT Kollektivs eine TAR/TME und bei 10 (43,5%) Patienten eine APR durchgeführt wurde. In der 56 Gy RT Gruppe wurde bei 22 (64,7%) Patienten eine TAR/TME und bei 12 (35,3%) eine APR Patienten angewandt. Die statistische Berechnung ergab einen statistisch signifikanten Unterschied:  $p\text{-Wert} < 0,001$ . (Tabelle 16: Operativer Eingriff)

### 8.5.4 Postoperativer stationärer Aufenthalt

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt nach dem operativen Eingriff unterschied sich statistisch signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen ( $p = 0,006$ ). Die Patienten der 50,4 Gy RT Kohorte hatten längere stationäre Aufenthalte, im Mittel 18 Tage, Patienten der 56 Gy RT Gruppe 12 Tage. Der Median lag in der 50,4 Gy RT Kohorte bei 14 Tagen und in der 56 Gy RT Gruppe bei 10 Tagen. Der Aufenthalt auf der Intensivstation zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,439$ ) und betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 2 Tage.

Die 50,4 Gy RT Gruppe zeigte einen statistischen Trend ( $p=0,096$ ) zu häufigeren stationären Wiederaufnahmen innerhalb von einem Monat nach der Entlassung. Diese war insgesamt bei 7 (17,9%) Patienten dieser Therapiegruppe notwendig. Im Vergleich dazu gab es nur 3 (6,4%) Patienten in der 56 Gy RT Kohorte, die erneut stationär aufgenommen werden mussten. (Tabelle 16: Operativer Eingriff)

**Tabelle 16: Operativer Eingriff.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)). Ausnahme: Operativer Eingriff bei Patienten mit einem distalen RK: Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (Patienten mit einem distal lokalisierten RK in der 50,4 Gy RT oder Patienten mit einem distal lokalisierten RK in der 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Zeitintervall RT und OP - d</b>			
Mittelwert	48	59	
Median	47	56	<b>&lt;0,001</b>
<b>Operativer Eingriff – n (%)</b>			
TAR/TME	28 (71,8)	34 (72,3)	
APR	11 (28,2)	13 (27,7)	0,955
<b>Operativer Eingriff bei Patienten mit distalem RK – n (%)</b>			
TAR/TME	13 (56,5)	22 (64,7)	
APR	10 (43,5)	12 (35,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>St. Aufenthalt - d</b>			
Mittelwert	18	12	
Median	14	10	<b>0,006</b>
<b>davon ITS-Aufenthalt - d</b>			
Mittelwert	2	2	0,439
<b>St. Wiederaufnahme innerhalb von 1 Monat nach E - d</b>			
Nein	32 (82,1)	44 (93,6)	
Ja	7 (17,9)	3 (6,4)	0,096

APR=abdominoperineale Rektumextirpation, d=Tag, E=Entlassung Gy=Gray, ITS=Intensivstation, OP=Operation, RK=Rektumkarzinom, RT=Radiotherapie, st.=stationär, TAR=tiefe anteriore Rektumresektion, TME=totale mesorektale Exzision

### 8.5.5 Postoperative Komplikationen

Für die Gesamtheit der postoperativ aufgetretenen Komplikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen ( $p=0,209$ ), in der 50,4 Gy RT Kohorte haben 13 (33,3%) Patienten postoperative Komplikationen entwickelt und in der 56 Gy RT Gruppe 10 (21,3%) Patienten.

Am häufigsten aufgetretene Komplikation war sowohl im 50,4 Gy RT Kollektiv als auch in der 56 Gy RT Gruppe, die Anastomoseninsuffizienz, die bei 7 (17,9%) Patienten in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 4 (8,5%) Patienten in der 56 Gy RT Kohorte aufgetreten ist. Eine weitere Komplikation ist Wundheilungsstörung, die bei 4 (10,3%) Patienten der 50,4 Gy RT Gruppe und bei 3 (6,4%) der 56 Gy RT Gruppe zu verzeichnen war. Präsakraler Abszess war bei 4 (10,3%) Patienten in der 50,4 Gy

RT Kohorte und nur bei 1 (2,1%) Patienten in der 56 Gy RT Gruppe zu verzeichnen. Die Komplikationen Fistel und postoperative Sepsis kamen nur im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv vor, und zwar bei 3 (7,7%) Patienten bzw. bei 1 (2,6%) Patienten. Im Gegensatz dazu trat Kolonischämie nur bei 56 Gy RT Patienten auf, und zwar bei 2 (4,3%). In beiden Therapiegruppen sind keine Fälle perioperativer Mortalität aufgetreten.

Die statistische Berechnung ergab für die einzelnen postoperativen Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz, Wundheilungsstörung, präsakraler Abszess, Fistel, postoperative Sepsis und Kolonischämie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven:  $p=0,192$ ,  $p=0,513$ ,  $p=0,109$ ,  $p=0,053$ ,  $p=0,269$ ,  $p=0,192$ . (Tabelle 17: Postoperative Komplikationen)

**Tabelle 17: Postoperative Komplikationen.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Auftreten von postop. Komplikationen - n (%)</b>			
Nein	26 (66,7)	37 (78,7)	
Ja	13 (33,3)	10 (21,3)	0,209
<b>Anastomoseninsuffizienz - n (%)</b>			
Nein	32 (82,1)	43 (91,5)	
Ja	7 (17,9)	4 (8,5)	0,192
<b>Wundheilungsstörung - n (%)</b>			
Nein	35 (89,7)	44 (93,6)	
Ja	4 (10,3)	3 (6,4)	0,513
<b>Präsakraler Abszess - n (%)</b>			
Nein	35 (89,7%)	46 (97,9)	
Ja	4 (10,3)	1 (2,1)	0,109
<b>Fistel - n (%)</b>			
Nein	36 (92,3)	47 (100,0)	
Ja	3 (7,7)	0 (0,0)	0,053
<b>Postoperative Sepsis - n (%)</b>			
Nein	38 (97,4)	47 (100,0)	
Ja	1 (2,6)	0 (0,0)	0,269
<b>Kolonischämie - n (%)</b>			
Nein	39 (100,0)	45 (95,7)	
Ja	0 (0,0)	2 (4,3)	0,192

Gy=Gray, RT=Radiotherapie

## 8.6 Adjuvante Chemotherapie

Nach der Operation hat der überwiegende Teil der Patienten in der 50,4 Gy RT Kohorte, 23 (59,0%), adjuvante Chemotherapie erhalten, 5 (12,8%) Patienten hatten keine weitere Therapie nach der Operation, bei 1 (2,6%) Patienten wurde die adjuvante Chemotherapie zum Zeitpunkt der Datenerfassung aufgrund des kurzen Zeitraumes nach dem chirurgischen Eingriff noch nicht durchgeführt, bei 10 (25,6%) Patienten war die weitere Behandlung unbekannt.

In der 56 Gy RT Gruppe wurde bei mehr als die Hälfte der Patienten, 32 (68,1%), adjuvante Chemotherapie appliziert, 8 (17,0%) bekamen keine weiteren Therapien

nach der Operation, wie in der 50,4 Gy RT Gruppe wurde bei 1 (2,1%) Patienten die adjuvante Chemotherapie zum Zeitpunkt der Datenerfassung aufgrund des kurzen Zeitraumes nach dem chirurgischen Eingriff noch nicht begonnen, und bei 6 (12,8%) Patienten war die Datenerfassung diesbezüglich nicht möglich.

Wenn die Art des adjuvanten Chemotherapeutikums erfassbar war, handelte es sich in beiden Gruppen hauptsächlich um 5-FU oder Capecitabin.

Die statistische Berechnung zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie zwischen den beiden

Therapiegruppen:  $p=0,486$ . (Tabelle 18: Adjuvante Chemotherapie)

**Tabelle 18: Adjuvante Chemotherapie.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Adjuvante CTx - n (%)</b>			
Nein	5 (12,8)	8 (17,0)	
Ja	23 (59,0)	32 (68,1)	
Zu früh für Chemo	1 (2,6)	1 (2,1)	
Unbekannt	10 (25,6)	6 (12,8)	0,486

CTx=Chemotherapie, Gy=Gray, RT=Radiotherapie

## 8.7 Klinisches Ansprechen auf die neoadjuvante Radiochemotherapie

### 8.7.1 Restaging mit Hilfe von Bildgebung nach der neoadjuvanten Therapie

Beim Betrachten der 50,4 Gy RT Kohorte fällt auf, dass mehr als die Hälfte der Patienten, 28 (71,8%), das Restaging nach der Radiochemotherapie erhalten haben, jedoch gab es in dieser Gruppe 11 (28,2%) Patienten, die keine Bildgebung bekommen haben.

Wiederrum wurde in der 56 Gy RT Gruppe fast bei allen Patienten, 43 (91,5%), systematische Reevaluation der Organsysteme nach abgeschlossener neoadjuvanten Therapie durchgeführt, anders als in der 50,4 Gy RT Kohorte, haben in diesem Patientenkollektiv wesentlich weniger Patienten, 4 (8,5%), kein Restaging erhalten.

Die statistische Berechnung ergab einen signifikanten Unterschied im Punkt Restaging zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,017$ .

Das zeitliche Intervall zwischen dem letzten Tag der Radiochemotherapie und dem Tag der Restaging-Bildgebung betrug im Durchschnitt 37,5 Tage in der 50,4 Gy RT Gruppe und 38,7 Tage in der 56 Gy RT Kohorte.

Die statistische Berechnung lieferte einen p-Wert von 0,524 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied in diesem Punkt. (Tabelle 19: Restaging und klinisches Ansprechen nach der neoadjuvanten Therapie)

### 8.7.2 Klinische Response beim Restaging nach der neoadjuvanten Therapie

In der 50,4 Gy RT Gruppe trat cCR nicht auf. cPR war bei 19 (48,7%) Patienten zu verzeichnen und gehört damit zu der häufigsten aufgetretenen Kategorie in dieser Kohorte. cSD zeigte sich in 7 (17,9 %) Fällen. Nur 1 (2,6%) Patient wies cPD auf. Im Unterschied dazu erreichten in der 56 Gy RT Kohorte 4 (8,5%) Patienten cCR. Über die Hälfte der Patienten, 31 (65,9%), wies cPR auf. Es ist zu erkennen, dass es sich hier, ähnlich wie in dem 50,4 Gy RT Patientenkollektiv, um die dominierende Kategorie handelt. Des Weiteren ist zu verzeichnen, dass die cPR- Kategorie in der 56 Gy RT Kohorte deutlich häufiger vorkam als in der 50,4 Gy RT Gruppe. cSD trat bei annähernd gleicher Anzahl der Patienten, wie in der 50,4 Gy RT Gruppe, und zwar bei 8 (17%), auf. Im Gegensatz zum 50,4 Gy RT Kollektiv kam cPD in der 56 Gy RT Kohorte nicht vor.

Die beiden Therapiegruppen lieferten im Punkt klinische Response einen signifikanten Unterschied:  $p=0,041$ . (Tabelle 19: Restaging und klinisches Ansprechen nach der neoadjuvanten Therapie)

**Tabelle 19: Restaging und klinisches Ansprechen nach der neoadjuvanten Therapie.**  
Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56 Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>Restaging - n (%)</b>			
Nein	11 (28,2)	4 (8,5)	
Ja	28 (71,8)	43 (91,5)	<b>0,017</b>
<b>Zeitintervall Ende RT und Restaging - d</b>			
Mittelwert	37,5	38,7	0,524
<b>Response - n (%)</b>			
cCR	0 (0)	4 (8,5)	
cPR	19 (48,7)	31 (65,9)	
cSD	7 (17,9)	8 (17)	
cPD	1 (2,6)	0 (0)	
NA	1 (2,6)	0 (0)	
ND	11 (28,2)	4 (8,5)	<b>0,041</b>

cCR=klinisch komplette Remission, cPD=klinisch progressive Erkrankung, cPR= klinisch partielle Remission, cSD= klinisch stabile Erkrankung, NA=nicht auswertbar, ND=nicht durchgeführt, RECIST= Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RT=Radiotherapie

## 8.8 Postoperativer histopathologischer Befund

### 8.8.1 Tumorgroße

Die Verteilung der postoperativen T-Kategorie unterschied sich in den einzelnen Kohorten nicht wesentlich. Dabei repräsentierte die Kategorie ypT2 die Mehrheit der resezierten Tumore, 16 (41%) in der 50,4 Gy RT Gruppe und 21 (44,7%) in der 56 Gy RT Gruppe. Tumore mit Klassifikation ypT3 bildeten die zweitgrößte Gruppe mit 11 (28,2%) in der 50,4 Gy RT Kohorte und 16 (34,0%) in der 56 Gy RT Gruppe, gefolgt von ypT0 mit 7 (17,9%) in der 50,4 Gy RT bzw. 7 (14,9%) in der 56 Gy RT und ypT4 mit 4 (10,3%) in der 50,4 Gy RT Gruppe bzw. 1 (2,1%) in der 56 Gy RT Kohorte.

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,555$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### **8.8.2 Regionäre lymphogene Metastasierung**

Beim Betrachten der postoperativen regionären lymphogenen Metastasierung fällt auf, dass die Klassifikation ypN0 in beiden Behandlungsgruppen eindeutig dominierte, insgesamt mit 34 (87,2%) im 50,4 Gy RT Kollektiv und mit 35 (74,5%) im 56 Gy RT Kollektiv.

Am zweithäufigsten war der ypN1-Status zu verzeichnen. Allerdings kam die Klassifikation ypN1 in der 56 Gy RT Gruppe mit 8 (17,0%) etwas häufiger vor als in der 50,4 Gy RT Gruppe mit 3 (7,7%). ypN2 wurde in beiden Therapiegruppen selten klassifiziert, 2 (5,1%) in der 50,4 Gy RT Kohorte bzw. 4 (8,5%) in der 56 Gy RT Kohorte.

Das Chi-Quadrat Test lieferte einen p-Wert von 0,328 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### **8.8.3 Lymphgefäßinvasion**

Die Angaben bezüglich der L (= Lymphgefäßinvasion) unterscheiden sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. Die Klassifikation L0 machte jeweils den größten Anteil der untersuchten Präparate aus, 36 (92,3%) in der 50,4 Gy RT Kohorte und 42 (89,4%) in der 56 Gy RT Kohorte. Die L1-Klassifikation war in beiden Gruppen selten zu verzeichnen, 1 (2,6%) in der 50,4 Gy RT Kohorte bzw. 4 (8,5%) in der 56 Gy RT Kohorte. In wenigen Fällen, 2 (5,1%) in der 50,4 Gy RT Gruppe und 1 (2,1%) in der 56 Gy RT Kohorte, fehlten die Angaben zur Lymphgefäßinvasion in den histopathologischen Befunden.

Die statistische Berechnung mittels Chi-Quadrat Tests lieferte keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Lymphgefäßinvasion zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,393$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### **8.8.4 Veneninvasion**

Es kamen hauptsächlich Präparate ohne V (= Veneninvasion) (ypV0) vor, 37 (94,9%) im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv und 42 (89,4%) in der 56 Gy RT Kohorte. Die ypV1-Klassifikation wies ausschließlich nur 56 Gy RT Gruppe mit 4 (8,5%) auf. Bei 2 (5,1%) Präparaten in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 1 (2,1%) Präparaten in der 56 Gy RT Gruppe war die ypL-Klassifizierung nicht möglich.

Die statistische Berechnung mittels Chi-Quadrat Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen:  $p=0,139$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### **8.8.5 Residualtumorstatus**

In Mehrheit der Fälle in beiden Behandlungsgruppen war kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar (R0). In der 50,4 Gy RT Gruppe waren 37 (94,9%) und in der 56 Gy RT Kohorte 46 (97,9%) R0-Resektionen zu verzeichnen. Darüber hinaus trat R1-Status nur in der 50,4 Gy RT Gruppe, bei 2 (5,1%) Präparaten, auf.

Bei 1 (2,1%) Präparat in der 56 Gy RT Gruppe war es nicht möglich Daten diesbezüglich zu gewinnen.

Die beiden Therapiegruppen zeigten in diesem Punkt keinen statistisch signifikanten Unterschied:  $p=0,196$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### 8.8.6 Qualität der mesorektalen Exzision

Beim Betrachten der Qualität der mesorektalen Exzision fällt auf, dass die meisten Präparate sowohl in der 50,4 Gy RT Kohorte, 32 (82,1%), als auch in der 56 Gy RT Gruppe, 38 (80,9%), als MERCURY-1-Resektion eingestuft wurden. Ein geringer Anteil der Präparate in beiden Datenkollektiven wurde mit MERCURY-2, 2 (5,1%) im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv bzw. 5 (10,6%) im 56 Gy RT Patientenkollektiv und mit MERCURY-3, 3 (7,7%) in der 50,4 Gy RT Gruppe bzw. 4 (8,5%) in der 56 Gy RT Gruppe bewertet. Bei 2 (5,1%) Präparaten in der 50,4 Gy RT Kohorte fehlten Angaben diesbezüglich im histopathologischen Befund.

Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,358$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### 8.8.7 Anzahl der untersuchten Lymphknoten

In beiden Patientenkollektiven wurde bei der Mehrheit der Präparate mehr als 12 Lymphknoten histopathologisch untersucht, und zwar bei 33 (84,6%) in der 50,4 Gy RT Gruppe und bei 42 (89,4%) in der 56 Gy RT Gruppe.

Bei 6 (15,4%) Präparaten in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 5 (10,6%) in der 56 Gy RT Kohorte wurde die geforderte Anzahl von 12 Lymphknoten pro Darmresektat nicht erreicht.

Der p-Wert betrug 0,139 und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

**Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund.** Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte jeweils in Bezug auf die Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe (50,4 Gy RT oder 56 Gy RT)).

	50,4 Gy RT (n=39)	56Gy RT (n=47)	p-Wert
<b>UICC-Stadium - n (%)</b>			
0	7 (17,9)	8 (17)	
1	14 (35,9)	19 (40,4)	
2	12 (30,8)	8 (17)	
3	5 (12,8)	10 (21,3)	
4	1 (2,6)	2 (4,3)	0,574
<b>ypT-Stadium - n (%)</b>			
ypT0	7 (17,9)	7 (14,9)	
yT1	1 (2,6)	2 (4,3)	
yT2	16 (41,0)	21 (44,7)	
yT3	11 (28,2)	16 (34,0)	
yT4	4 (10,3)	1 (2,1)	0,555
<b>ypN-Stadium - n (%)</b>			
yN0	34 (87,2)	35 (74,5)	
yN1	3 (7,7)	8 (17,0)	
yN2	2 (5,1)	4 (8,5)	0,328

<b>L - n (%)</b>			
0	36 (92,3)	42 (89,4)	
1	1 (2,6)	4 (8,5)	
Unbekannt	2 (5,1)	1 (2,1)	0,393
<b>V - n (%)</b>			
0	37 (94,9)	42 (89,4)	
1	0 (0)	4 (8,5)	
Unbekannt	2 (5,1)	1 (2,1)	0,139
<b>Resektionsstatus - n (%)</b>			
0	37 (94,9)	46 (97,9)	
1	2 (5,1)	0 (0)	
Unbekannt	0 (0)	1 (2,1)	0,196
<b>MERCURY-Grad - n (%)</b>			
1	32 (82,1)	38 (80,9)	
2	2 (5,1)	5 (10,6)	
3	3 (7,7)	4 (8,5)	
unbekannt	2 (5,1)	0 (0)	0,358
<b>Anzahl untersuchter LK – n (%)</b>			
<12	6 (15,4)	5 (10,6)	
≥12	33 (84,6)	42 (89,4)	0,139
<b>RG nach Dworak - n (%)</b>			
1	11 (28,2)	9 (19,1)	
2	15 (38,5)	24 (51,1)	
3	5 (12,8)	7 (14,9)	
4	7 (17,9)	7 (14,9)	
Unbekannt	1 (2,6)	0 (0)	0,576

Gy=Gray, L=Lymphgefäßinvasion, LK=Lymphknoten, MERCURY= Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study, N=Nodus, RG=Regressionsgrad, RT=Radiotherapie, T=Tumor, UICC=Union for International Cancer Control, V=Veneninvasion, yp=nach einer neoadjuvanten Therapie und einem chirurgischen Eingriff

## 8.9 Downstaging und histopathologischer Regressionsgrad im histopathologischen Befund

### 8.9.1 Tumorgöße-Downstaging

Das T-Downstaging wurde in beiden Therapiegruppen in mehr als die Hälfte der Fälle erzielt, bei 23 (59%) Patienten in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 28 (59%) in der 56 Gy RT Gruppe. Die statistische Berechnung lieferte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,487$ . (Tabelle 21: T-Downstaging.)

**Tabelle 21: T-Downstaging.** Die Daten sind als Absolutzahlen bzw. Prozentwerte angegeben.

	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Total, n	Total %
<b>cT2</b>							
50,4 Gy RT	1	1	3	0	0	5	12,8
56 Gy RT	0	0	3	0	0	3	6,4

<b>cT3</b>							
50,4 Gy RT	6	0	13	9	1	29	74,4
56Gy RT	6	2	16	15	0	39	83,0
<b>cT4</b>							
50,4 Gy RT	0	0	0	2	3	5	12,8
56 Gy RT	1	0	2	1	1	5	10,6
<b>Total n</b>							
50,4 Gy RT	7	1	16	11	4	39	100,0
56 Gy RT	7	2	21	16	1	47	100,0
<b>Total %</b>							
50,4 Gy RT	17,9	2,6	41,0	28,2	10,3	100,0	
56 Gy RT	14,9	4,3	44,7	34,0	2,1	100,0	

p=0,487

c=klinisch, Gy=Gray, RT=Radiotherapie, T=Tumor, yp=nach der neoadjuvanten Therapie und dem chirurgischen Eingriff

### 8.9.2 Regionäre lymphogene Metastasierung - Downstaging

Das N-Downstaging war im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv bei 34 (87,2%) Patienten und im 56 Gy RT Patientenkollektiv bei 35 (74,5%) Patienten zu verzeichnen. Der p-Wert betrug 0,321 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. (Tabelle 22: N-Downstaging)

**Tabelle 22: N-Downstaging.** Die Daten sind als Absolutzahlen bzw. Prozentwerte angegeben.

	ypN0	ypN1	ypN2	Total n	Total %
<b>cN0</b>					
50,4 Gy RT	2	0	0	2	5,1
56 Gy RT	3	0	0	3	6,4
<b>cN1</b>					
50,4 Gy RT	22	0	0	22	56,4
56Gy RT	14	4	1	19	40,4
<b>cN2</b>					
50,4 Gy RT	4	2	2	8	20,5
56 Gy RT	10	3	2	15	31,9
<b>cN+</b>					
50,4 Gy RT	6	1	0	7	17,9
56 Gy RT	8	1	1	10	21,3
<b>Total n</b>					
50,4 Gy RT	34	3	2	39	100,0
56 Gy RT	35	8	4	47	100,0
<b>Total %</b>					
50,4 Gy RT	87,2	7,7	5,1	100,0	
56 Gy RT	74,5	17,0	8,5	100,0	

p=0,321

c=klinisch, Gy=Gray, N=Nodus, RT=Radiotherapie, T=Tumor, yp=nach der neoadjuvanten Therapie und dem chirurgischen Eingriff

### **8.9.3 Histopathologische Regression des Primärtumors nach Dworak**

Die komplette Tumorregression (Grad 4) wurde bei 7 (17,9%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe und ähnlich dazu bei 7 (14,9%) Patienten in der 56 Gy RT Gruppe erzielt. Subtotale Tumorregression (Grad 3) wiesen 5 (12,8%) Präparate in der 50,4 Gy RT Kohorte und 7 (14,9%) in der 56 Gy RT Kohorte auf.

Daraus folgt, dass im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv 12 (30,7%) Patienten und im 56 Gy RT Patientenkollektiv 14 (29,8%) Patienten ein gutes histopathologisches Ansprechen hatten.

In der 50,4 Gy RT Gruppe ließ sich ein partieller Tumorrückgang (Grad 2) mit 15 (38,5%) deutlich häufiger nachweisen als die anderen Kategorien.

Auch in der 56 Gy RT Gruppe zeigte knapp die Hälfte der Patienten, 24 (51,1%), den Regressionsgrad 2.

Eine minimale Rückentwicklung des Tumors (Grad 1) fand sich bei 11 (28,2%) Patienten in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 9 (19,1%) Patienten in der 56 Gy RT Kohorte.

Kein Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie trat in den untersuchten Patientenkollektiven nicht auf.

Bei 1 (2,6%) Präparat in der 50,4 Gy RT Gruppe gab es diesbezüglich keine Angaben im histopathologischen Befund.

Die statistische Berechnung mittels Chi-Quadrat Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen:  $p=0,576$ . (Tabelle 20: Postoperativer histopathologischer Befund)

### **8.9.4 Histopathologischer Regressionsgrad nach Dworak in Abhängigkeit von cT-Kategorie**

Beim Betrachten des histopathologischen Regressionsgrades in Abhängigkeit von initialer cT-Kategorie fällt auf, dass sowohl in der 50,4 Gy RT Gruppe als auch in der 56 Gy RT Gruppe die Patienten mit initialem cT3-Status am meisten profitiert haben. Insgesamt bei 28 (73,7%) Patienten mit cT3 in der 50,4 Gy RT Kohorte konnte histopathologische Regression nachgewiesen werden, davon haben 6 (15,8%) Patienten sogar Dworak 4 erreicht. In der 56 Gy RT Gruppe kam es bei 39 (83,0%) Patienten mit cT3 zur histopathologischen Regression, wobei 6 (12,8%) Patienten Dworak 4 gezeigt haben.

Die Verteilung der Regressionsgrade in Abhängigkeit von cT2 bzw. cT4 unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Therapiegruppen. Im 50,4 Gy RT Kollektiv haben insgesamt je 5 (13,2%) Patienten in der cT2- und cT4-Kategorie histopathologische Regression erreicht und im 56 Gy RT Kollektiv haben 3 (6,4%) Patienten in der cT2-Kategorie und 5 (10,6%) Patienten in der cT4-Kategorie histopathologische Regression gezeigt.

Die statistische Berechnung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen:  $p=0,711$ .

(Tabelle 23: Histopathologischer Regressionsgrad nach Dworak in Abhängigkeit von cT-Kategorie)

**Tabelle 23: Histopathologischer Regressionsgrad nach Dworak in Abhängigkeit von cT-Kategorie.** Die Daten sind als Absolutzahlen bzw. Prozentwerte angegeben

	Dworak 1	Dworak 2	Dworak 3	Dworak 4	Total n	Total %
<b>cT2</b>						
50,4 Gy RT	0	2	2	1	5	13,2
56 Gy RT	0	2	1	0	3	6,4
<b>cT3</b>						
50,4 Gy RT	9	10	3	6	28	73,7
56 Gy RT	9	18	6	6	39	83,0
<b>cT4</b>						
50,4 Gy RT	2	3	0	0	5	13,2
56 Gy RT	0	4	0	1	5	10,6
<b>Total n</b>						
50,4 Gy RT	11	15	5	7	38	100,0
56 Gy RT	9	24	7	7	47	100,0
<b>Total %</b>						
50,4 Gy RT	29,0	39,5	13,2	18,2	100,0	
56 Gy RT	19,1	51,1	14,9	14,9	100,0	

p=0,711

c=klinisch, Gy=Gray, RT=Radiotherapie, T=Tumor

## 9 Überlebensanalysen

### 9.1 Der mediane Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die beiden Therapiegruppen war 33,4 Monate, mit einem Minimum von 2,9 Monaten und mit einem Maximum von 87,3 Monaten.

Der mediane Follow-up betrug in der 50,4 Gy RT Kohorte 57,05 Monate, mit einem Minimum von 2,9 Monate und mit einem Maximum von 87,3 Monate. In der 56 Gy RT Gruppe war die mediane Nachbeobachtungszeit 23,3 Monate, mit einem Minimum von 4,6 Monate und einem Maximum von 66,1 Monate.

Die statistische Berechnung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen: p<0,001.

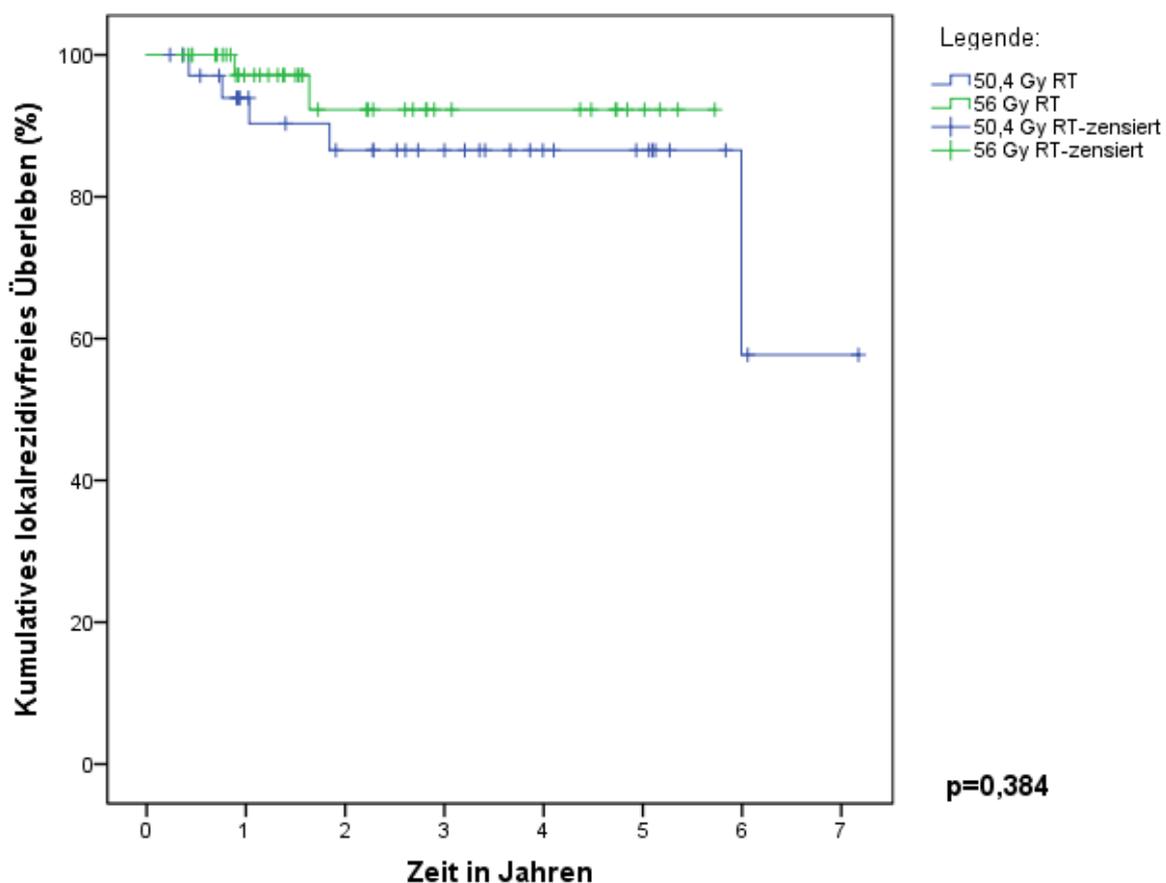
### 9.2 Lokalrezidivfreies Überleben

Insgesamt wurden 81 Patienten, 37 Patienten aus der 50,4 Gy RT Gruppe und 44 Patienten aus der 56 Gy RT Gruppe, in die Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens einbezogen. 2 Patienten (2xlost to follow up) der 50,4 Gy RT Kohorte und 3 Patienten (1xkein Follow up aufgrund von einem zu kurzen Zeitabstand nach dem chirurgischen Eingriff, 2xlost to follow-up) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Abbildung 1 stellt das lokalrezidivfreie Überleben der beiden Patientenkollektive, 50,4 Gy RT und 56 Gy RT, im Vergleich dar. Es fällt auf, dass in der 50,4 Gy RT Gruppe das lokalrezidivfreie Überleben nach 3 Jahren Beobachtungszeit jeweils knapp bei 86% lag. Hingegen ist das Resultat in der 56 Gy RT Kohorte diesbezüglich

etwas höher ausgefallen und betrug 92%. Allerdings lieferte das Log-rank Test einen p-Wert von 0,384 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Insgesamt ist in der 50,4 Gy RT Kohorte in 5 (13,9%) Fällen, und zwar nach 5,2, 9,3, 12,6, 22,4 und 72,9 Monaten ab Beginn der neoadjuvanten Therapie zum Auftreten des Lokalrezidivs (ausschließlich lokales Tumorrezidiv, kein Lymphknotenrezidiv) gekommen. Im Unterschied dazu haben in der 56 Gy RT Gruppe nur 2 (4,7%) Patienten, nach 10,8 und 19,9 Monaten, Lokalrezidiv (1 x lokales Tumorrezidiv, 1 x lokaler Tumorrezidiv + im Verlauf auch lokales Lymphknotenrezidiv) entwickelt. (Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.)

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des lokalrezidivfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.**

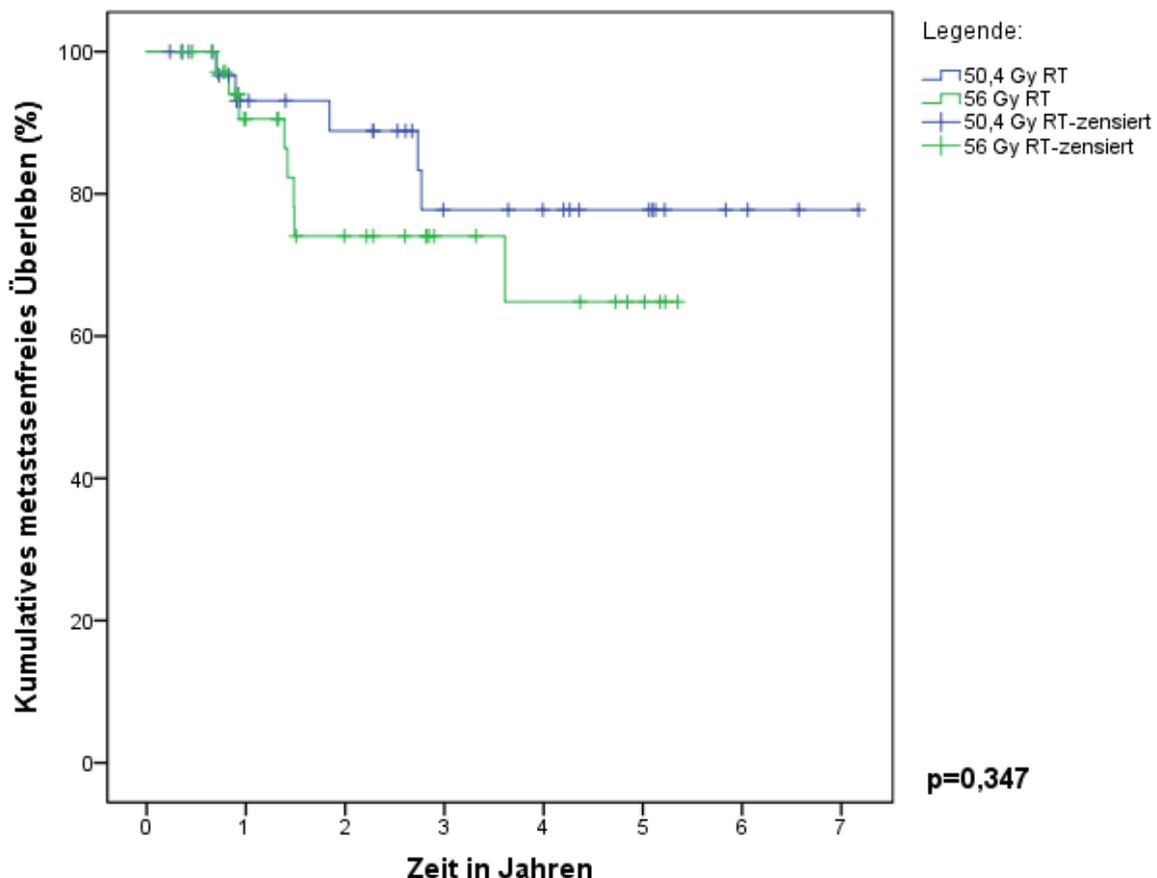


### 9.3 Fernmetastasenfreies Überleben

Insgesamt wurden 73 Patienten, 35 Patienten aus der 50,4 Gy RT Kohorte und 38 Patienten aus der 56 Gy RT Kohorte, in die Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens einbezogen. 4 Patienten (1xinitiale Fernmetastasierung, 3xlost to follow up) der 50,4 Gy RT Kohorte und 9 Patienten (2xinitiale Metastasierung, 2xkein Follow up aufgrund von einem zu kurzen Zeitabstand nach dem chirurgischen Eingriff, 5xlost to follow-up) der 56 Gy RT Gruppe wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Abbildung 2 präsentiert das fernmetastasenfreie Überleben der beiden Therapiegruppen, 50,4 Gy RT und 56 Gy RT, im Vergleich. Daraus ist zu entnehmen, dass das fernmetastasenfreie Überleben in der 50,4 Gy RT Kohorte nach 3 Jahren Beobachtungszeit bei 78% lag. Im Gegensatz dazu betrug das fernmetastasenfreie Überleben nach 3 Jahren im 56 Gy RT Patientenkollektiv knapp 76%. Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied in diesem Punkt, da der Log-rank Test einen p-Wert von 0,347 ergab. Dabei entwickelten 5 (14,3%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe, nach 8,5, 10,9, 22,4, 33,2 und 33,7 Monaten ab Beginn der neoadjuvanten Therapie, eine Metastasierung (4xpulmonal, 1x cerebral). In der 56 Gy RT Kohorte entwickelten 8 (21,1%) Patienten nach 8,6, 10,1, 11,3, 16,9, 17,3, 18,0, 18,1, 43,9 Monaten eine Metastasierung (7 x pulmonal, 1 x hepatisch). (Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.)

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.**



## 9.4 Krankheitsfreies Überleben

Insgesamt wurden 73 Patienten, 35 Patienten aus der 50,4 Gy RT Gruppe und 38 Patienten aus der 56 Gy RT Kohorte, in die Analyse des krankheitsfreien Überlebens einbezogen. 4 Patienten (1x initiale Fernmetastasierung, 3x lost to follow up) der 50,4

Gy RT Kohorte und 9 Patienten (2×initiale Metastasierung, 2×kein Follow up aufgrund von einem zu kurzen Zeitabstand nach dem chirurgischen Eingriff, 5×lost to follow-up) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

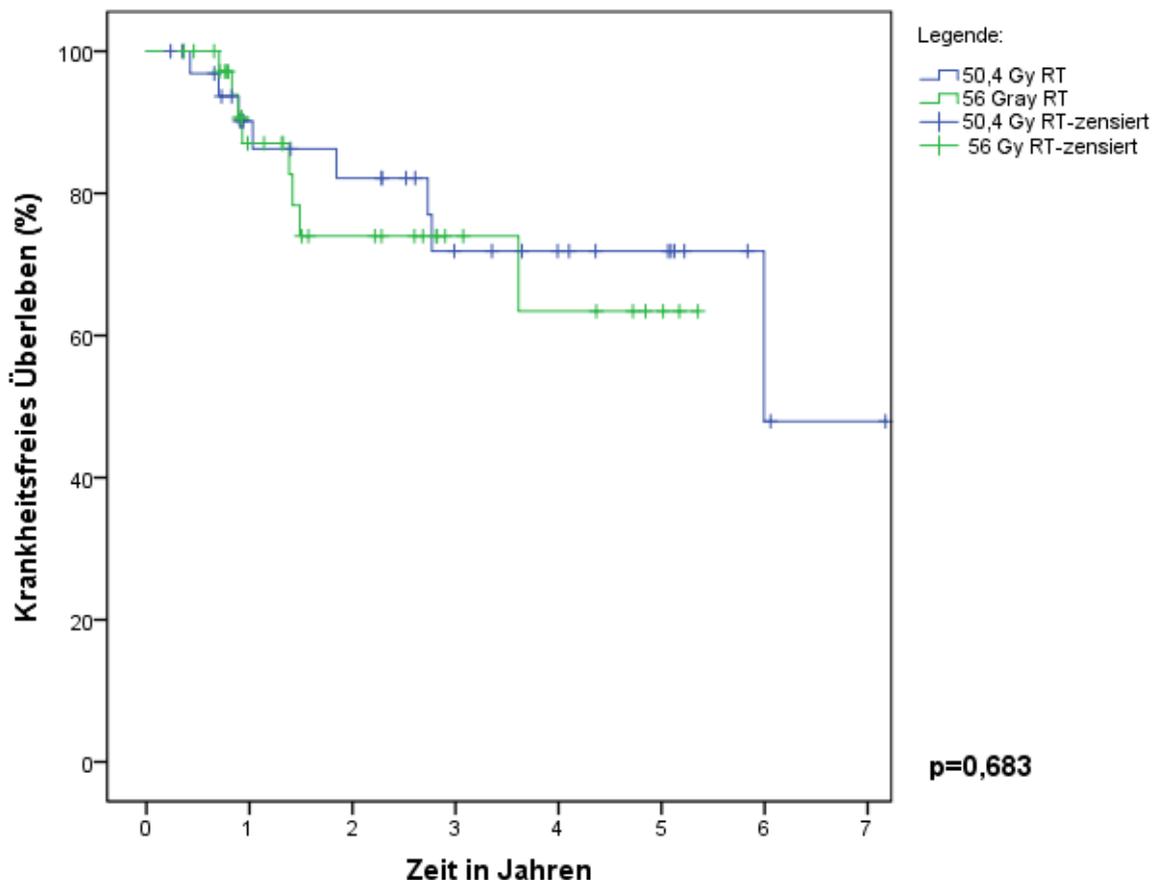
Die Abbildung 3 stellt das krankheitsfreie Überleben der beiden Patientenkollektive, 50,4 Gy RT und 56 Gy RT, im Vergleich dar.

Es fällt auf, dass in der 50,4 Gy RT Gruppe das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren Beobachtungszeit bei 72% lag und in der 56 Gy RT Kohorte 74% betrug. Der Log-rank Test lieferte einen p-Wert von 0,683 und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Dabei entwickelten 3 (8,6%) Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe, nach 5,2, 12,6, 72,9 Monaten ab Beginn der neoadjuvanten Therapie Lokalrezidiv, 4 (11,4%) Patienten präsentierten nach 8,5, 10,9, 33,2 und 33,7 Monaten eine Metastasierung und bei 1 (2,9%) Patienten waren nach 22,4 Monaten gleichzeitig lokales und systemisches Rezidiv aufgetreten.

In der 56 Gy RT Kohorte entwickelten 8 (21%) Patienten nach 8,6, 10,1, 11,3, 16,9, 17,3 18,1 und 43,9 Monaten ab Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie eine Fernmetastasierung. Nur 1 (2,6%) Patient hat nach 10,8 Monaten ein Lokalrezidiv entwickelt. (Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.)

**Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der standard- und dosiseskaliert-bestrahlten Patienten.**



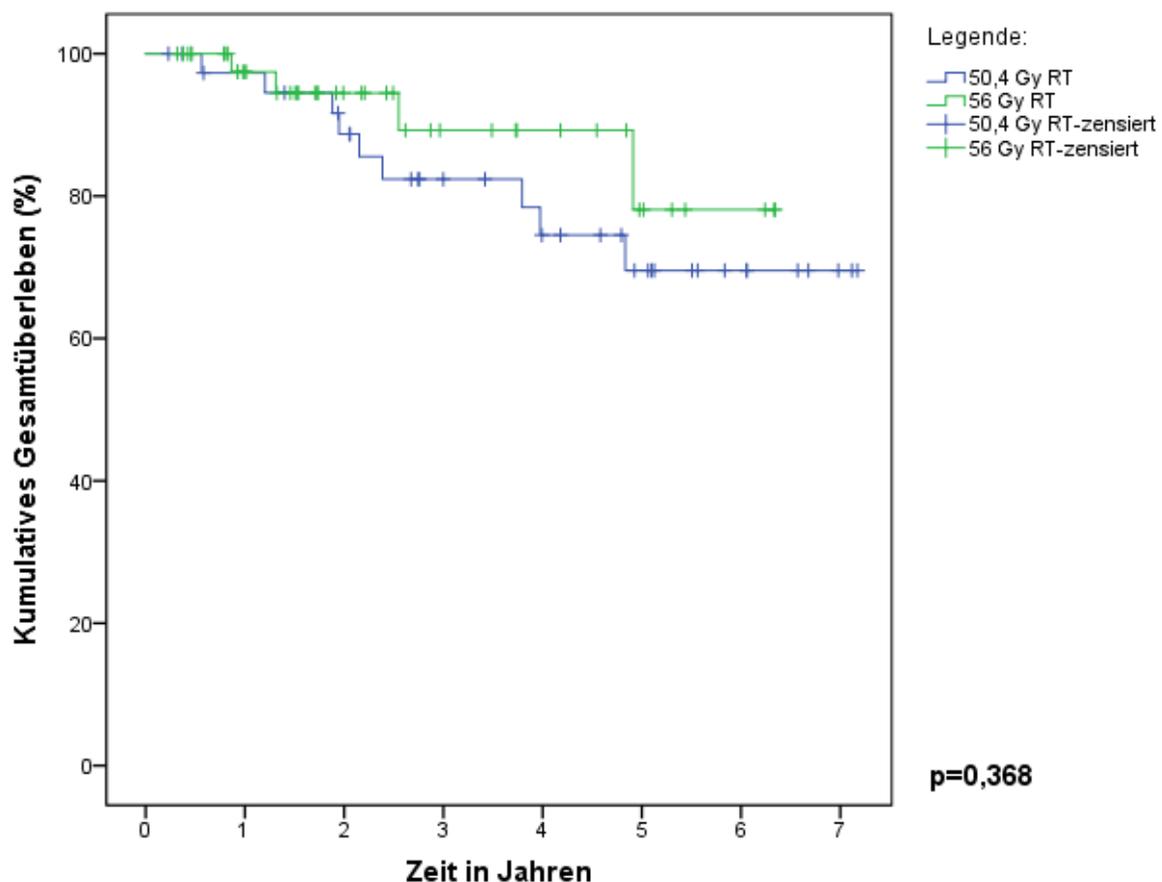
## 9.5 Gesamtüberleben

Es wurden alle 86 Patienten der Studienpopulation in die Analyse des Gesamtüberlebens einbezogen.

Die Abbildung 4 gibt Auskunft über das Gesamtüberleben der beiden untersuchten Patientenkollektiven. Aus der Grafik geht hervor, dass die 56 Gy RT Kohorte einen besseren statistischen Trend als die 50,4 Gy RT Gruppe in diesem Punkt liefert. In der 50,4 Gy RT Gruppe lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 82% und in der 56 Gy RT Gruppe bei 90% ( $p=0,368$ ).

In der 50,4 Gy RT Gruppe waren 9 (23,1%) Todesfälle, nach 6,9, 14,6, 22,9, 23,7, 26,2, 29,0, 46,1, 48,4 und 58,8 Monaten ab Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie, zu verzeichnen. In der 56 Gy RT Kohorte waren 4 (8,5%) Todesereignisse nach 10,5, 16,0, 31,0 und 59,8 Monaten, aufgetreten. (Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der standard- und dosisescalierterbestrahlten Patienten.)

**Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der standard- und dosisescalierterbestrahlten Patienten.**



## 10 Diskussion

## **10.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse der vorliegenden Studie**

Die gesamte Studienpopulation der vorliegenden Arbeit betrug 86 Patienten, wobei 39 Patienten 50,4 Gy RT Gruppe und 47 Patienten 56 Gy RT Gruppe bildeten. Die untersuchten Patientenkohorten wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung (überwiegend männliche Patienten), im Alter (Mittelwert 64,1 vs. 61,2 Jahre) und in der WHO-Performance (sehr gut oder gut) auf. Des Weiteren waren keine signifikanten Unterschiede, die initiale Tumorcharakteristik betreffend, zu verzeichnen. In beiden Gruppen waren die meisten Tumore als UICC III klassifiziert, hatten eine mäßiggradige Differenzierung (G2) und waren im distalen Drittel des Rektums lokalisiert. Im Vergleich zur 50,4 Gy RT Kohorte war in der 56 Gy RT Gruppe eine signifikante Erhöhung der niedriggradigen Akutsymptomatik zu verzeichnen. Dabei handelte es sich um Diarrhoe und Pollakisurie. Die schwerwiegende Akuttoxizität des  $\geq 3$ . Grades war nicht erhöht. Für die Gesamtheit der postoperativ aufgetretenen Komplikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Die häufigste aufgetretene Komplikation, sowohl in der 50,4 Gy RT Kohorte als auch in der 56 Gy RT Gruppe, war die Anastomosensuffizienz. Die 56 Gy RT Kohorte zeigte einen statistisch signifikanten Trend zu einem besseren Ansprechen im radiologischen Restaging. Im T-, N-Downstaging, sowie im histopathologischen Ansprechen ließen sich durch den Einsatz der dosiseskalierten Bestrahlung keine besseren Resultate, im Vergleich zur 50,4 Gy RT Kohorte, erzielen. Letztendlich zeigte die 56 Gy RT Gruppe, im Vergleich zur 50,4 Gy RT Kohorte, einen statistischen Trend zum längeren lokalrezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben. Im metastasierungsfreien Überleben ließen sich durch den Einsatz der dosiseskalierten Bestrahlung keine besseren Resultate, im Vergleich zum 50,4 Gy RT Patientenkollektiv, erzielen.

## **10.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie und Vergleich mit ähnlich gelagerten Studien**

### **10.2.1 Pathologische Komplettremission**

Seitdem bekannt ist, dass pCR nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom mit einer verbesserten lokalen und systemischen Kontrolle, sowie besseren Ergebnissen in Punkten krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben einhergeht, sind Bestrebungen zur Erhöhung der pCR-Rate der Gegenstand aktueller Forschung geworden [45,46].

Die präoperative Radiochemotherapie ist seit einigen Jahren ein fester Bestandteil des Behandlungskonzepts des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms [6]. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Raten an pCR (18% in der 50,4 Gy RT Gruppe und 15% in der 56 Gy RT Kohorte) entsprechen der pCR-Rate von 8% nach neoadjuvanter Therapie in der Phase-III-Studie von Sauer und Kollegen [35]. In dieser Studie wurden die Patienten, ähnlich wie in der 50,4 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit, mit einer Bestrahlungsgesamtdosis von 50,4 Gy Kohorte und simultaner Chemotherapie mit 5-FU behandelt [35].

Andere ähnlich gelagerten Studien berichten über ermutigende postoperative pCR-Raten von 13%-28% [98]. Auch hier ist festzustellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang damit sind.

Einige Arbeitsgruppen haben versucht die neoadjuvante Therapie zu intensivieren und haben sich vorrangig auf die Chemotherapie konzentriert, wobei zusätzlich zu 5-FU/Capecitabin Oxaliplatin appliziert wurde [41]. Die deutsche CAO/ARO/AIO-04 randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie [96], in der 50,4 Gy RT+5-FU-Konzept mit dem 50,4 Gy RT+5-FU+Oxaliplatin-Konzept verglichen wurde, hat dabei als eine der wenigsten Studien durch den Einsatz von Kombinationschemotherapie eine signifikante Verbesserung in der pCR-Rate (13% vs. 17% ( $p = 0.04$ )), sowie im krankheitsfreien Überleben (71,2% vs. 75,9% ( $p = 0.03$ )) erzielt, wobei es zu keinem signifikanten Anstieg der höhergradigen Akuttoxizität gekommen ist [41,96]. Im Kontrast dazu haben andere Phase-III-Studien: ACCORD 12, STAR-01, PETACC-6 und NSAPB R-04, die ebenfalls zusätzlich Oxaliplatin in der neoadjuvanten Therapie eingesetzt haben, in Bezug auf die onkologischen Endpunkte nicht überzeugen können. Darüber hinaus ist in letzteren 4 Studien durch zusätzlichen Einsatz des Oxaliplatins eine signifikante Erhöhung der Akuttoxizität des  $\geq 3$ . Grades aufgetreten [41].

Auch weitere Ansätze, wie zum Beispiel die Durchführung einer Induktionstherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) oder mit Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX), vor der eigentlichen Radiochemotherapie, wurden im Rahmen der Studien erprobt. Eine Vielzahl an Phase-II-Studien, und auch zuletzt randomisierter Phase-II-Studien, wiesen nach, dass die Durchführbarkeit dieses Konzepts möglich ist. Allerdings konnte dadurch keine Verbesserung der lokalen Wirksamkeit (pCR, Downstaging, R0-Resektionsrate, lokale Kontrolle) erreicht werden. Es gibt Hinweise darauf, dass dieses Vorgehen eventuell positive Auswirkungen auf die systemische Kontrolle haben könnte. Es sind jedoch Phase-III-Studien notwendig, um dieses endgültig zu klären [99].

Weiterhin wurde versucht Biologika in die neoadjuvante Radiochemotherapie zu etablieren. Hierzu gibt es aber ebenfalls keine aussagekräftigen randomisierten Daten. So haben zum Beispiel einige Phase-II-Studien den zusätzlichen Einsatz von EGFR-Inhibitoren in der präoperativen Radiochemotherapie untersucht. Mit diesem Konzept ließen sich aber nur schlechte pCR-Raten von  $<10\%$  nachweisen [100]. Im Gegensatz dazu fielen die pCR-Raten bei Kombination mit VEGF-Inhibitoren besser aus (16-32%), gleichzeitig kam es aber auch zu Erhöhung, insbesondere, der perioperativen Komplikationen, so dass die Targeted-Therapie derzeit nicht als Standard empfohlen wird [6,100].

Andere Arbeitsgruppen haben sich auf die Strahlentherapie fokussiert. Dabei sollte die Bestrahlung mittels eines SIBs intensiviert werden [56,57].

Es gibt eindeutige wissenschaftliche Hinweise, dass zwischen der Bestrahlungsdosis und der histopathologischen Regressionsrate ein signifikanter Zusammenhang besteht, um genauer zu sein, korrelieren höhere Bestrahlungsdosen mit höheren pCR-Raten [101].

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten, die höhere Bestrahlungsdosis appliziert bekommen haben, häufiger postoperativ einen N0-Status aufweisen und öfters von initial cT3-T4 und/oder N+ zu ypT0-T2N0 downgestaged werden können [102].

Im Laufe der Jahre wurde eine Reihe von Studien zur Dosisescalation mittels SIB mit kleineren Studienpopulationen durchgeführt. Die aktuellen Studien zur

Dosiseskalation mittels SIB-IMRT [103–110], auf die im Folgenden näher eingegangen wird, haben jedoch keine standard-bestrahlte Vergleichskohorte erfasst [103–110].

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich bis jetzt um die einzige wissenschaftliche Arbeit, die zwei IMRT Kohorten mit und ohne SIB miteinander vergleicht. Es wurden jeweils eine standard- und eine dosiseskaliert-bestrahlte Kohorte retrospektiv erfasst und gegenübergestellt. Bei standard-behandelten Patienten wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy auf das PTV verordnet, bei den dosiseskalierten Patienten wurden eine Gesamtdosis von 50,4 Gy auf das PTV und eine Gesamtdosis von 56 Gy auf das GTV mittels SIBs appliziert. Simultan wurde 5-FU oder Capecitabin verabreicht. Die vorliegende wissenschaftliche Studie legt nahe, dass durch die Dosiseskalation eine gute pCR-Rate von knapp 15% erzielt werden konnte, wobei jedoch, im Vergleich zum Standardkonzept, keine Verbesserung in diesem Punkt erreicht werden konnte. Die 50,4 Gy RT Gruppe wies eine tendenziell höhere pCR-Rate von knapp 18% auf.

Eine Studie von Hernando-Requelo und Kollegen [110] hat die pCR-Rate beeinflussenden Faktoren untersucht, wobei herausgekommen ist, dass Patienten mit initialem cN0-Status signifikant höhere Chancen auf das Erreichen einer pCR, als Patienten mit cN1 oder cN2, haben [110].

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wiesen die beiden untersuchten Kohorten zwar keinen signifikanten Unterschied im cN-Status auf, jedoch kam in der 56 Gy RT Kohorte die cN2 Kategorie mit 31,9% etwas häufiger vor als in der 50,4 Gy RT Gruppe (20,5%), was eventuell einen Einfluss auf die schlechtere pCR-Rate der dosiseskalierten Kohorte haben konnte.

Beim Betrachten des histopathologischen Regressionsgrades in Abhängigkeit von initialer cT-Kategorie, fällt auf, dass sowohl in der 50,4 Gy RT Kohorte als auch in der 56 Gy RT Gruppe die Patienten mit initialem cT3-Status (73,7% in der 50,4 Gy RT Gruppe, 83% in der 56 Gy RT Gruppe) am meisten von der neoadjuvanten Therapie profitiert haben.

Fast alle Patienten der vorliegenden Studie mit pCR wiesen diese T-Kategorie auf, was sich beispielsweise mit dem Resultat einer anderen SIB-IMRT Studie von Lupattelli und Kollegen [104] deckt. Insgesamt 84,7% der Patienten dieser Studie, die eine pCR erreicht haben, wiesen initial cT3-Kategorie auf [104].

Generell könnte unter anderem die Zeit zwischen dem Ende der Radiochemotherapie und dem Zeitpunkt der Operation als ein möglicher beeinflussender Faktor der pCR-Rate in Frage kommen. Die Relevanz dieses Parameters wurde in einigen retrospektiven Fallserien [111–113] und einer prospektiven Studie [40] ermittelt. Obwohl in der GRECCAR-6-Phase-III-Studie [40] keine signifikant höhere pCR-Rate, bei der Verlängerung dieses Intervalls von 7 auf 11 Wochen, erzielt werden konnte [40], gibt es dennoch zahlreiche Indizien in einigen retrospektiven Arbeiten, dass zwischen diesen zwei Punkten ein schwacher Zusammenhang bestehen könnte [111–113]. So führte ein Intervall von länger als 7 Wochen in der Studie von Tulchinsky und Kollegen [112]

signifikant häufiger zu einer pCR (16,7% vs. 34,5%,  $p=0,03$ ) [112]. Eine andere Studie von Kalady und Kollegen [113] wies ebenfalls eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate bei einem Intervall von 8 Wochen oder länger nach [113].

Damit lässt sich jedoch die bessere pCR Rate der 50,4 Gy RT Kohorte gegenüber der 56 Gy RT Gruppe nicht erklären. Der zeitliche Abstand zwischen dem Beenden der neoadjuvanten Therapie und dem chirurgischen Eingriff in beiden Therapiegruppen der vorliegenden Arbeit war zwar signifikant unterschiedlich

(Median 47 Tage (6,7 Wochen) in der 50,4 Gy RT Kohorte, 56 Tage (8 Wochen) in der 56 Gy RT Gruppe), jedoch sollte gemäß den oben aufgeführten Ergebnissen der retrospektiven Studien [112,113] zu diesem Thema die 56 Gy RT Gruppe mit einem Median von 8 Wochen bessere pCR-Rate als die 50,4 Gy RT Gruppe aufweisen, was jedoch nicht der Fall war.

Allerdings sollte man sich nicht nur auf die pCR-Rate fokussieren, sondern auch auf andere günstigen histopathologischen Parameter, die nicht routinemäßig in Phase-II-Studien beurteilt werden, Rücksicht nehmen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit einem mikroskopisch verbliebenen Tumorrest ebenfalls noch mit einem guten Outcome gerechnet werden kann [114]. Deshalb lohnt es sich auch das partielle histopathologische Ansprechen, bzw. in der vorliegenden Arbeit das histopathologische Regressionsgrad Dworak 3, genauer anzuschauen [114].

Dworak 3 wird als Fibrose mit wenigen, nur unter stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern definiert [82]. Diesen Grad wiesen insgesamt 13% der Präparate in der 50,4 Gy RT Kohorte und 15% in der 56 Gy RT Gruppe auf. Daraus folgt, dass die Verteilung zwischen den beiden Therapiegruppen im Punkt gutes histopathologisches Ansprechen (pCR + Dworak 3) nahezu gleich war und lag in den beiden Therapiegruppen bei jeweils knapp 30%.

Beim Betrachten der pCR der aktuellen SIB-IMRT Studien, welche bei 18%-35% lag [103,104,106–110,115], ist festzustellen, dass die Ergebnisse der 56 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit (15%) im Einklang damit sind.

Die Studien von Li und Kollegen [103] und Hernando-Requejo und Kollegen [110] mit einer pCR-Rate von jeweils 31% und die wissenschaftliche Arbeit von Tey und Kollegen [109] mit einer pCR-Rate von 35% lieferten dabei die besten Ergebnisse in diesem Punkt [103,109,110].

Die PTV-Gesamtbestrahlungsdosis dieser drei Studien [103,109,110] lag zwischen 41,8 Gy und 45 Gy und war damit niedriger als die der vorliegenden Arbeit (50,4 Gy) [103,109,110]. Beim Betrachten der SIB-Gesamtdosis dieser drei Studien [103,109,110], fällt auf, dass nur die Studie von Hernando-Requejo und Kollegen [110] eine etwas höhere SIB-Dosis von 57,5 Gy, im Kontrast zur vorliegenden Arbeit (56 Gy), aufwies [110]. Die anderen beiden Studien von Li und Kollegen [103] und Tey und Kollegen [109] hatten, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, eine niedrigere SIB-Gesamtdosis in Höhe von 50,6-55 Gy [103,109]. Vom Chemotherapieregime unterscheiden sich die drei Studien und die vorliegende Arbeit nicht [103,109,110]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Höhe der Gesamtbestrahlungsdosis vermutlich nicht das entscheidende Kriterium für das Erzielen der höheren pCR-Raten dieser Studien [103,109,110] war.

Was jedoch als eine mögliche Ursache für das bessere histopathologische Ansprechen in Betracht gezogen werden könnte, ist die Höhe der SIB-Einzeldosis pro Fraktion, diese lag nämlich in diesen drei Studien [103,109,110] bei 2,2 Gy-2,3 Gy pro Fraktion und damit höher als die SIB-Einzeldosis der vorliegenden Arbeit (2 Gy) [103,104,109].

In diesem Zusammenhang ist es hilfreich das Konzept der biologisch effektiven Dosis (BED) anzuschauen. Es ist ein fester Bestandteil des linearquadratischen Modells, welches auf zahlreichen experimentellen und klinischen Daten basiert und aktuell das gängigste Modell für die Beurteilung der radiobiologischen Antwort in der radiotherapeutischen Praxis ist [116].

Mit Hilfe der BED kann unter anderem die strahlenbiologische Wirkung durch die einzelnen Fraktionierungsschemata abgeschätzt und beurteilt werden. Die BED lässt sich durch folgende Formel definieren:

$$BED = D \times (1 + d/(\alpha/\beta))$$

D steht für die Gesamtdosis, d für die Einzeldosis pro Fraktion und  $\alpha/\beta$  repräsentiert das  $\alpha/\beta$ -Ratio. Aus der oben dargestellten Formel lässt sich ableiten, dass auch wenn die Gesamtbestrahlungsdosis konstant gehalten wird, die BED trotzdem ansteigt, wenn die Einzeldosis pro Fraktion erhöht wird [117].

Das  $\alpha/\beta$ -Ratio ist ein Maß für die Fraktionierungssensitivität des Gewebes. Dabei spricht das Gewebe mit einem höheren  $\alpha/\beta$ -Ratio weniger gut auf die Erhöhung der Einzeldosis pro Fraktion an bzw. resultiert in einer niedrigeren BED und umgekehrt. [116,117]. Für die meisten Tumore beträgt das  $\alpha/\beta$ -Ratio 10 Gy. Es gibt nur einige wenige Ausnahmen, wie z.B. das Prostatakarzinom mit  $\alpha/\beta = 1,5$  bis 2 Gy, der Brustkrebs mit  $\alpha/\beta = 4$  Gy, das maligne Melanom mit  $\alpha/\beta = 0,6$  Gy und das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mit  $\alpha/\beta = 20$  Gy [118].

Unter Anwendung der oben genannten Formel und der Annahme, dass das  $\alpha/\beta$ -Ratio 10 Gy beträgt, lässt sich für die 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit ein SIB-BED-Wert von 67,2 Gy berechnen. Im Vergleich dazu lieferte, von den aktuellen drei oben erwähnten SIB-IMRT-Studien [103,109,110] mit den besten pCR-Raten, nur die Studie von Li und Kollegen [103] eine etwas niedrigere SIB-BED von 62,23 Gy. Die Arbeit von Tey und Kollegen [109] zeigte nahezu gleiche SIB-BED zu der vorliegenden Studie in Höhe von 67,1 Gy. Die Studie von Hernando-Requejo und Kollegen [110] wies eine etwas höhere SIB-BED von 70,72 Gy auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass obwohl die SIB-Gesamtdosen der drei aktuellen SIB-IMRT Studien [103,109,110] mit den besten pCR-Raten, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, niedriger waren, ließen sich aufgrund von kürzeren Fraktionierungsschemata und höheren SIB-Einzeldosen dennoch hohe SIB-BEDs erzielen, was erklären könnte, warum trotz niedrigeren Bestrahlungsgesamtdosen dieser Studien [103,109,110] dennoch bessere pCR-Raten, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, erreicht werden konnten [103,109,110].

Des Weiteren ist festzustellen, dass in den drei SIB-IMRT Studien mit den besten pCR-Raten [103,109,110] die Gesamtbehandlungszeit, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, kürzer war, denn die Bestrahlung wurde in diesen Arbeiten in 22-25 Fraktionen verabreicht [103,109,110]. Im Gegensatz dazu bestand das Bestrahlungsschema der vorliegenden Arbeit aus 28 Fraktionen.

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Zellen des Tumors sich wieder vermehren, nachdem ein bestimmter prozentualer Anteil der Tumorzellen abgetötet worden ist (Repopulierung). Dieser Umstand wirkt sich negativ auf die Tumorthherapie aus. Es gibt Hinweise darauf, dass eine längere Gesamtbehandlungszeit einen Verlust an Dosiswirkung durch Tumorzellrepopulierung bewirkt [119], was als eine mögliche Ursache für die schlechtere pCR-Rate der vorliegenden Arbeit, im Vergleich zu den anderen aktuellen SIB-IMRT Studien [103,109,110], in Betracht gezogen werden könnte.

Auch die Studien von Zhu und Kollegen [108], Picard und Kollegen [107], But-Hadzic und Kollegen [115], Wang und Kollegen [106] und Lupattelli und Kollegen [104] unterscheiden sich von der vorliegenden Arbeit in der Anzahl der Fraktionen und in der Höhe der SIB-Einzeldosis. Die Bestrahlung in diesen Studien war auf 22-25 Sitzungen verteilt (in der vorliegenden Arbeit auf 28 Sitzungen). Somit war die Gesamtbestrahlungszeit dieser Studien kürzer als die der vorliegenden Arbeit. Die Höhe der SIB-Einzeldosis lag um 0,1-0,3 Gy höher als in der vorliegenden Arbeit. Außerdem erstreckte sich die SIB-BED von 59,0 Gy bis 70,4 Gy und lag damit, in den meisten Fällen, höher als die SIB-BED (67,2 Gy) der vorliegenden Arbeit

[104,106–108,115]. Dementsprechend ließ sich auch in diesen Arbeiten eine hohe pCR-Rate von 18%-25%, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (15%), beobachten [104,106–108,115].

In wie weit es sich verallgemeinern lässt, dass höhere Einzeldosen pro Fraktion zu höheren pCR-Raten führen, ist jedoch noch klärungsbedürftig. In diesem Zusammenhang sollte auch die Verteilung des T-, N- und M-Status der 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit, sowie der ähnlich gelagerten SIB-IMRT Studien [103,104,106–110,115] genauer analysiert werden, um auszuschließen, dass in den bestimmten Arbeiten prognostisch günstigere Patienten untersucht wurden.

Sowohl in der vorliegenden Arbeit, als auch in allen anderen in diesem Abschnitt erwähnten SIB-IMRT Studien [103,104,106–110,115], war der cT3 -Status vorherrschend [103,104,106–110,115], nur in der Studie von Picardi und Kollegen [107] lagen überwiegend cT4 Tumore vor [107].

Wesentlich heterogener sah es in der cN-Verteilung aus. Es fällt auf, dass die Patienten der 56 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit häufiger positive Lymphknoten (93,6%), im Vergleich zu anderen erwähnten SIB-IMRT Studien (65%-96%) [103,104,106–110,115], aufwiesen [103,104,106–110,115]. Und wie bereits erwähnt, haben die cN positiven Patienten geringere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR [110].

So waren beispielsweise in der Studie von Wang und Kollegen [106], ebenfalls wie in der vorliegenden Arbeit, mehr Patienten mit einem cN+ Status (96%) eingeschlossen und daraus resultierte ebenfalls eine eher im unteren Bereich liegende pCR-Rate von 18% [106]. Außerdem wurden in die vorliegende Arbeit, im Gegensatz zu den anderen bereits in diesem Abschnitt besprochenen SIB-IMRT Studien [103,104,106–109,115], auch Patienten mit einem cM1- und einem fraglichen cM1-Status (10,7%) eingeschlossen. Analog zum cN+ Status wäre möglich, dass Patienten mit einem cM+ Status ebenfalls geringere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR haben.

Aktuell gibt es keine aussagekräftigen Daten dazu, denn in den meisten SIB-IMRT Studien, die Fernmetastasierung ein Ausschlusskriterium ist [103,104,106–109,115]. Nur in der Studie von Hernando-Requejo und Kollegen [110] war ein Patient mit potenziell resektablen Lebermetastasen eingeschlossen [110].

Dennoch gibt es andere retrospektive Phase II Studien, die unterschiedliche kurative Therapiekonzepte (inklusive neoadjuvante Radiochemotherapie) für Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium IV untersucht haben [120,121]. Dabei ließen sich deutlich schlechtere pCR-Raten von 0%-9,1%, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit beobachten, wodurch sich die aufgestellte Vermutung bestätigen lässt [120,121].

Generell ist der Vergleich der pCR-Raten der 50,4 Gy RT mit der 56 Gy RT Gruppe, und insbesondere mit der aktuellen Literatur eher schwierig. Denn in der vorliegenden Arbeit wurden die histopathologischen Präparate nicht von einem, sondern von mehreren verschiedenen Pathologen begutachtet, was die Ergebnisse nicht äquivalent erscheinen lassen könnte [122]. (Tabelle 24: Pathologische Komplettremission aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit)

**Tabelle 24: Pathologische Komplettremission aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy	Bestrahlung ED-PTV/ED-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	pCR in %
----------------	-----------------	---------------------------------	---------------------------------	------------	-----	----------

50,4 Gy RT	39	50,4/50,4	1,8/1,8	28/28	5-FU/CP	18
56 Gy RT	47	50,4 /56	1,8/2	28/28	5-FU/CP	15
Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	1,9/2,3	22/22	CP	31
Zhu et al. 2014 [108]	78	50 /55	2/2,2	25/25	CP+OX	24
Hernando et al. 2014 [110]	74	45 /57,5	1,8/2,3	25/25	CP	31
Wang et al. 2015 [106]	260	41,8/50,6	2,1/2,3	22/22	CP	18
But-Hadzic et al. 2016 [115]	50	41,8/46,2-48,4	1,9/2,1-2,2	22/22	CP	25
Picardi et al. 2016 [107]	18	45/57,5	1,8/2,3	25/25	CP+OX	25
Lupattelli et al. 2017 [104]	76/72	45/54	1,8/2,16	25/25	CP	22
Tey et al. 2017 [109]	20	45/55	1,8/2,2	25/25	CP	35

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, ED=Einzeldosis, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT= intensitätsmodulierte Strahlentherapie, OX=Oxaliplatin, Pat.=Patient, pCR=pathologische Komplettremission, PTV= Planning Target Volume, RT=Radiotherapie, SIB=simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

## 10.2.2 T- und N-Downstaging

Beim Betrachten des T- und N- Downstagings der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass durch die Dosisescalation keine wesentliche Verbesserung in diesen Punkten, im Vergleich zur Standardbestrahlung, erreicht werden konnte.

Zwischen der pT-Downstagingrate (pT0-2 vs.pT3-4) nach dem chirurgischen Eingriff und dem Benefit im krankheitsfreien Überleben gibt es eine eindeutige Korrelation, deshalb ist die pT-Downstagingrate als ein wichtiger Prognosefaktor einzustufen [110].

Die histopathologische Ansprechrate der Lymphknoten hat ebenfalls einen großen Einfluss auf den posttherapeutischen Verlauf, da diese mit der Rezidivrate und mit dem erkrankungsfreien Überleben korreliert [123].

Sowohl die 50,4 Gy RT Kohorte als auch die 56 Gy RT Gruppe wiesen eine gute T-Downstagingrate von jeweils 59% auf, welche sich mit den Ergebnissen der aktuellen SIB-IMRT Studien [103,104,110,115] deckt. Diese zeigten eine T-Downstagingrate zwischen 57% und 76% [103,104,110,115].

Die Arbeit von Hernando-Requelo und Kollegen [110] zeigte, im Kontrast zur 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit und anderen aktuellen SIB-IMRT Studien [103,104,106,110,115], eine wesentlich höhere T-Downstagingrate von 76%, wobei in dieser Studie die höchste Boost-Gesamtdosis (57,5 Gy) und eine der höchsten SIB-Einzeldosen (2,3 Gy) appliziert wurden. Überraschenderweise ist in dieser Studie jedoch die N-Downstagingrate eher niedrig ausgefallen und lag nur bei 47,2% [110].

In der aktuellen SIB-IMRT Literatur wurde die nodale Downstagingrate mit 47%-79% angegeben [103,104,110,115]. Das Ergebnis des 56 Gy RT Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit ist im Einklang damit. Analog zur pCR-Rate lag auch die N-Downstagingrate der 50,4 Gy RT Kohorte mit 87% tendenziell höher als die nodale Downstagingrate der 56 Gy RT Gruppe (74%).

Die nodale Downstagingrate ist in beiden Gruppen besser ausgefallen als die T-Downstagingrate, was sich mit einigen zuvor durchgeführten SIB-IMRT Studien deckt [103,115]. (Tabelle 25: T- und N-Downstaging aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.)

**Tabelle 25: T- und N-Downstaging aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Patienten	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	T-D in %	N-D in %
50,4 Gy RT	39	50,4/50,4	28/28	FU/CP	59	87
56 Gy RT	47	50,4/56	28/28	FU/CP	59	74
Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	22/22	CP	57	79
Hernando et al. 2014 [110]	74	45 /57,5	25/25	CP	76	47
But-Hadzic et al. 2016 [115]	50	41,8/46,2-48,4	22/22	CP	68	83
Lupattelli et al. 2017 [104]	76/72	45/54	25/25	CP	71*	67

\*inklusive Patienten mit lokaler Exzision

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, D=Downstaging, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT= intensitätsmodulierte Radiotherapie, N=Nodus, OX=Oxaliplatin, PTV= Planning Target Volume, SIB=simultan integrierter Boost, T=Tumor, 5-FU=5-Fluorouracil

### 10.2.3 R0-Resektionsrate

Die R0-Resektionsrate ist ein Marker für das Therapieansprechen nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie [112,113]. Der R0-Status wird als ein günstiger Prognosefaktor eingestuft und geht mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven und systemischer Metastasierung einher. Die R0-Resektion führt zum längeren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben [104,113]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine hohe pCR-Rate mit einer hohen R0-Rate einhergeht [104].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in beiden Therapiegruppen eine hohe R0-Rate. Die Verteilung zwischen den beiden Kohorten in diesem Punkt war nahezu gleich und lag bei 95% in der 50,4 Gy RT Kohorte und bei 98% in der 56 Gy RT Gruppe. In der aktuellen SIB-IMRT Literatur erstreckte sich die R0-Rate zwischen 92% und 100%, so dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit damit übereinstimmen, obwohl die pCR-Rate der 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit (15%) im Kontrast zu einigen dieser SIB-IMRT Studien etwas niedriger lag [103,104,106–110,115]. (Tabelle 26: R0-Resektionsrate aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.)

**Tabelle 26: R0-Resektionsrate aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy	Bestrahlung ED-PTV/ED-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	R0 in %
50,4 Gy RT	39	50,4/50,4	1,8/1,8	28/28	5-FU/CP	95

56 Gy RT	47	50,4 /56	1,8/2	28/28	5-FU/CP	98
Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	1,9/2,3	22/22	CP	100
Zhu et al. 2014 [108]	78	50 /55	2/2,2	25/25	CP+OX	100
Hernando et al. 2014 [110]	74	45 /57,5	1,8/2,3	25/25	CP	97
Wang et al. 2015 [106]	260	41,8/50,6	2,1/2,3	22/22	CP	92
But-Hadzic et al. 2016 [115]	50	41,8/46,2-48,4	1,9/2,1-2,2	22/22	CP	98
Picardi et al. 2016 [107]	18	45/57,5	1,8/2,3	25/25	CP+OX	100
Lupattelli et al. 2017 [104]	76/72	45/54	1,8/2,16	25/25	CP	96
Tey et al. 2017 [109]	20	45/55	1,8/2,2	25/25	CP	95

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, D=Downstaging, ED=Einzeldosis GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, OX=Oxaliplatin, Pat.=Patient, PTV=Planning Target Volume, R=Residualtumor, SIB=simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

#### 10.2.4 Klinische Response beim Restaging nach neoadjuvanter Therapie

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit zeigte, dass durch den Einsatz der dosisesskalierten Bestrahlung, ein signifikant besserer Trend im klinischen Restaging mittels radiologischer Bildgebung, im Vergleich zur Standardbestrahlung, erzielt werden konnte ( $p=0,041$ ).

Insgesamt 8,5 % der Patienten des 56 Gy RT Patientenkollektivs erreichten cCR und über die Hälfte der Patienten (65,9%), wies cPR auf. Im Gegensatz dazu trat in der 50,4 Gy RT Gruppe keine cCR auf und nur bei 48,7% der Patienten war cPR zu verzeichnen.

Betrachtet man die Zahlen zusammenfassend für das gute radiologische Ansprechen (cCR+cPR) der beiden Kohorten, so ist festzustellen, dass die 56 Gy RT Gruppe einen Benefit von knapp 26% gegenüber der 50,4 Gy RT Kohorte lieferte.

In der vorliegenden Arbeit hat keiner von den Patienten mit einer cCR im Restaging, eine pCR erreicht. Dennoch hat keiner von diesen Patienten ein lokales Rezidiv entwickelt. Zwei Patienten haben pulmonale Metastasierung im Verlauf gezeigt.

Die Bedeutung der cCR im Restaging mittels radiologischer Bildgebung liegt in der Möglichkeit der Anwendung der so genannten Watch-and-Wait-Strategie. Dabei wird bei Patienten mit einer cCR oder beinahe cCR nach einer neoadjuvanter Radiochemotherapie auf die Operation verzichtet. Stattdessen wird ein intensiviertes Follow-up durchgeführt, womit den Patienten die chirurgiebedingte Morbidität, und eventuelle gravierende Einschnitte in die Lebensqualität bei fehlender Möglichkeit des Sphinktererhaltes erspart werden könnten [49,51–53].

Mit dem Ziel die cCR Rate zu erhöhen und bessere Resultate im onkologischen Outcome bei der Watch-and-Wait-Strategie zu erzielen, haben einige Arbeitsgruppen versucht, bei dieser Fragestellung dosisesskalierte Bestrahlung einzusetzen [50,124].

Die aktuellste retrospektive Studie von Habr-Gama und Kollegen [124] hat Standardbestrahlung (PTV-Becken-Gesamtdosis 45 Gy, SIB-Gesamtdosis 50,4 Gy, 2 Zyklen 5-FU) und dosiseskalierte Bestrahlung (PTV-Becken-Gesamtdosis 50,4 Gy, SIB-Gesamtdosis 54 Gy, 6 Zyklen 5-FU) gegenübergestellt und die Auswirkungen auf die cCR-Rate bei Patienten mit einem distal lokalisiertem Rektumkarzinom untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nach, dass die Dosiseskulation zu einer signifikant höheren cCR-Rate führt. In der standard-bestrahlten Gruppe betrug die cCR-Rate 56,6% und in der dosiseskalierten Gruppe 85,7% ( $p < 0,001$ ). Es fällt auf, dass die cCR-Raten dieser Arbeit, im Vergleich zu den Resultaten der vorliegenden Arbeit (0% in der 50,4 Gy RT Gruppe und 8% in der 56 Gy RT Gruppe) deutlich höher lag, obwohl die Gesamtdosis der vorliegenden Arbeit höher waren. Dies könnte teilweise damit erklärt werden, dass in der Arbeit von Habr-Gama und Kollegen [124] nur deutlich prognostisch günstigere Patienten mit cT2N0 Tumoren eingeschlossen waren [124]. Im Gegensatz dazu war der überwiegende Teil der Tumore der 50,4 Gy RT Kohorte und der 56 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit als cT3-4N+/1/2 klassifiziert.

Es existiert eine prospektive Studie zu diesem Thema von Appelt und Kollegen [50], welche diese Ergebnisse unterstützt. Insgesamt 78% der Patienten dieser Arbeit haben eine cCR erreicht. Die höhere cCR-Rate, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (0% in der 50,4 Gy RT Gruppe und 8% in der 56 Gy RT Gruppe) kann auf der einen Seite ebenfalls teilweise dadurch erklärt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten initial einen kleineren Tumor (cT2-3N0-1) hatten und damit prognostisch günstiger waren [50].

Als eine weitere mögliche Ursache für die bessere cCR-Rate der Studie von Appelt und Kollegen [50], im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, könnte die höhere Gesamtdosis des Tumors (perkutane Bestrahlung mittels IMRT+SIB + Brachytherapie Boost) von 65 Gy, in Betracht gezogen werden [50].

Jedoch obwohl die Gesamtdosis der Studie von Appelt und Kollegen [50] auch höher als die der Studie von Habr-Gama und Kollegen [124] lag, war die cCR-Rate dennoch niedriger (78%) als die cCR Rate der dosiseskalierten Gruppe der Habr-Gama Studie (85,7%) [124]. Als Ursache dafür könnte ebenfalls die Tumorgöße und die Anzahl der befallenen Lymphknoten bei den Patienten in Betracht gezogen werden (Habr-Gama Studie nur T2N0, Appelt Studie T2-3,N0-1) [50,124]. Außerdem musste in der Studie von Appelt und Kollegen [50] bei 16% der Patienten die Chemotherapie meistens auf Grund von Akuttoxizität unterbrochen werden, was ebenfalls eine negative Auswirkung auf die cCR haben könnte [50]. Die meisten aktuellen wissenschaftlichen SIB-IMRT Studien [103–106,108–110,115] gingen auf die klinische Response nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht ein. Nur eine Arbeit von Picardi und Kollegen [107] lieferte Vergleichswerte nach RECIST-Kriterien [81] in diesem Punkt. Insgesamt 22% der Patienten dieser Studie haben cCR und knapp 72% der Patienten wiesen cPR auf. Damit waren die Restaging Resultate in dieser Studie deutlich besser als in der vorliegenden Arbeit. Wichtig zu erwähnen ist, dass in dieser Studie [107] keine prognostisch günstigere Patienten, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, untersucht wurden (56 Gy RT Gruppe T3-4 93,6%, N+ 21,3%, N1 40,4%, N2 31,9%, Picardi [107] T3-4 61,1%, N1 38,9%, N2 60%).

Als mögliche Ursachen für das bessere Ansprechen der Studie von Picardi und Kollegen [107] im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, könnten höhere SIB-Gesamt- und Einzeldosis, insgesamt kürzere Behandlungszeit in Höhe von 25 Fraktionen, sowie Intensivierung der Chemotherapie mit Oxaliplatin, in Betracht gezogen werden

[107]. (Tabelle 27: Klinische Response beim Restaging der aktuellen SIB-IMRT Studien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit)

**Tabelle 27: Klinische Response beim Restaging der aktuellen SIB-IMRT Studien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

<b>Autor und Jahr</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy</b>	<b>Fraktionen</b>	<b>CTx</b>	<b>cCR in %</b>	<b>cPR in %</b>
50,4 Gy RT	39	50,4/50,4	28/28	5-FU/CP	0	38
56 Gy RT	47	50,4 /56	28/28	5-FU/CP	8	51
Picardi et al. 2016 [107]	18	45/57,5	25/25	CP+OX	22	72

cCR= klinisch komplette Remission, CP=Capecitabin, cPR= klinisch partielle Remission, CTx=Chemotherapie, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, OX=Oxaliplatin, PTV= Planning Target Volume, SIB=simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

## 10.2.5 Akute Toxizität und Compliance

In den letzten Jahren ist die Bestrahlung zu einer immer wirksameren und verträglicheren Therapieoption geworden, was sich mit der Einführung verschiedener technischer Neuerungen, wie z.B. IMRT, erklären lässt. Durch den Einsatz der modernen IMRT-Bestrahlungstechnik ergibt sich eine bessere Dosisverteilung als mit der konventionellen 3D konformalen Strahlentherapie. Besonders zu betonen ist, dass diese Technik die Bestrahlungsdosiserhöhung mittels eines SIBs im Tumorbereich ermöglicht, wobei die strahlensensitive Risikoorgane geschont werden können und für diese die Bestrahlungsdosis nicht ansteigt, wodurch unerwünschte höhergradigen Komplikationen der Bestrahlung minimal gehalten werden können [56,125,126].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die neoadjuvante dosiseskalierte Radiochemotherapie mit Tomotherapie oder VMAT mit einer PTV-Gesamtdosis von 50,4 Gy und einer SIB-Gesamtdosis von 56 Gy durchführbar und gut verträglich ist.

Im Vergleich zur 50,4 Gy RT Gruppe mit einer PTV-Gesamtdosis von 50,4 Gy kam es in der 56 Gy RT Kohorte zu einer signifikanten Erhöhung der niedriggradigen Akutsymptomatik bezüglich Miktionsfrequenz und Diarrhoe.

Diarrhoe war dabei auch die häufigste aufgetretene Nebenwirkung der 56 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit. Das vermehrte Auftreten von niedriggradiger Diarrhoe in der 56 Gy RT Kohorte hängt nicht unbedingt mit der erhöhten Bestrahlungsgesamtdosis zusammen, sondern kann mit dem häufigeren Einsatz von Capecitabin als simultanes Chemotherapeutikum in dieser Gruppe erklärt werden.

Insgesamt 61% der Patienten der 56 Gy RT haben Capecitabin erhalten, im Vergleich dazu, wurden nur 15,4% der Patienten der 50,4 Gy RT Kohorte mit diesem Zytostatikum therapiert. Die Phase III Studie von Hofheinz und Kollegen [97] hat den Einsatz von 5-FU und Capecitabin in der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie bei Rektumkarzinom verglichen und zeigte, dass es unter Einnahme von Capecitabin während der Radiotherapie zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Diarrhoe (alle Grade zusammengefasst) kommt (45% vs. 32%, p=0,009) [97].

Niedriggradige Proktitis war ebenfalls eine häufig aufgetretene Nebenwirkung der beiden Therapiegruppen der vorliegenden Studie. Im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv handelte es sich sogar um die häufigste Akuttoxizität. In der 56 Gy RT Gruppe bestand ein Trend zum häufigeren Auftreten von Proktitis, im Vergleich zur 50,4 Gy RT Kohorte (60% vs. 54%,  $p=0,4$ ). Dies könnte eventuell auch mit der Capecitabin-Einnahme zusammenhängen [97]. Die Studie von Hofheinz und Kollegen [97] hat auch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Proktitis (alle Grade zusammengefasst) zwischen der Capecitabin- und der 5-FU-Gruppe gezeigt (16% vs. 5%,  $p<0,001$ ) [97].

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass insgesamt sowohl in der 50,4 Gy RT Kohorte als auch in der 56 Gy RT Gruppe gute Verträglichkeit der Radiochemotherapie mit einer niedrigen Rate höhergradiger Toxizität zu verzeichnen war. Die etwas niedrigere Rate an Akuttoxizität des  $\geq 3$ . Grades im 56 Gy RT Patientenkollektiv (4%), im Vergleich zur 50,4 Gy RT Gruppe (8%) ( $p=0,5$ ), lag vermutlich unter anderem am häufigeren Einsatz der Tomotherapie in dieser Gruppe. Bei der Tomotherapie wird vor jeder Bestrahlungssitzung niedrig dosierte MV-CT Bildgebung durchgeführt, wodurch niedrigere CTV-PTV Grenzverschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen zu erwarten sind. Dadurch können akute Nebenwirkungen in der präoperativen Radiochemotherapie reduziert werden [90–92,105].

In der 50,4 Gy RT Kohorte haben 8% der Patienten Diarrhoe des 3. Grades entwickelt. In der 56 Gy RT Gruppe war bei 2,1% der Patienten Diarrhoe des 3. Grades und bei 2,1% der Patienten Fatigue des 3. Grades zu verzeichnen. Die aufgetretene Fatigue des 3. Grades in der 56 Gy RT Gruppe könnte mit der Capecitabin Einnahme bei diesen Patienten zusammenhängen. Denn die Ergebnisse der Phase III Studie von Hofheinz und Kollegen [97] zeigten, dass Fatigue (alle Grade zusammengefasst) bei Capecitabin Verabreichung, im Vergleich zur 5-FU-Verabreichung, signifikant häufiger auftritt (28% vs. 15%,  $p=0,002$ ) [97].

Alle Patienten mit Diarrhoe des 3. Grades der vorliegenden Studie haben überraschenderweise nicht Capecitabin, sondern 5-FU als simultanes Chemotherapeutikum bekommen. Das häufigere Auftreten von höhergradigen Nebenwirkungen in der 50,4 Gy RT Gruppe könnte eventuell auch mit einem tendenziell höheren Alter der Patienten (Mittelwert 64,1 Jahre, Median 67 Jahre) dieser Gruppe erklärt werden. Um genauer zu sein waren die drei Patienten der 50,4 Gy RT Gruppe mit Grad 3 Nebenwirkung 67, 69 und 73 Jahre alt. Im 56 Gy RT Kollektiv waren die Patienten hingegen im Durchschnitt jünger (Mittelwert 61,2 Jahre, Median 61 Jahre) ( $p=0,117$ ).

Eine Studie von François und Kollegen [127] mit einer größeren Studienpopulation von 384 Patienten hat gezeigt, dass es bei älteren Rektumkarzinompatienten zu einer signifikant höheren Prozentanzahl von akuten Nebenwirkungen des 3./4. Grades kommt (25.6% vs. 15.8%,  $p = 0.01$ ). Betrachtet man die Diarrhoe des 3.- 4. Grades separat, so ist aus der Studie zu entnehmen, dass bei älteren Patienten ein Trend zu höheren Diarrhoeaten, im Vergleich zu jüngeren Patienten, besteht (10,1% vs. 7%,  $p=0,26$ ) [127].

Bemerkenswert ist, dass die höhergradige Nebenwirkungsrate der vorliegenden Arbeit sowohl in der 50,4 Gy RT Gruppe als auch in der 56 Gy RT Kohorte, im Kontrast zur aktuellen Literatur, niedriger ausgefallen war. Die Zahlen zur akuten Toxizität ( $\geq 3$ . Grad) bei dosiseskaliert behandelten Rektumkarzinompatienten erstreckten sich in den aktuellen wissenschaftlichen Studien zwischen 0% und 44%. Dabei war die Diarrhoe die am häufigsten aufgetretene akute schwerwiegende

Symptomatik in der aktuellen Literatur, weiterhin waren Proktitis und Dermatitis ebenfalls oft vertreten [103–108,110].

Aktuell gibt es nur eine Studie von De Ridder und Kollegen [105], die bessere Ergebnisse in diesem Punkt, im Vergleich zur 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit, liefert. Die Patienten dieser Studie wurden in 23 Fraktionen mit einer PTV-Gesamtdosis von 46 Gy (PTV-Einzeldosis 2 Gy) und einer SIB-Gesamtdosis von 55,2 Gy (SIB-Einzeldosis 2,4 Gy) bestrahlt. Interessanterweise hat keiner davon akute Symptomatik  $\geq 3$ . Grades entwickelt. Die besseren Ergebnisse dieser Arbeit sind mit dem Verzicht auf die simultane Chemotherapie zu erklären [105]. Denn die Phase III Studie von Bosset und Kollegen [128] konnte nachweisen, dass Rektumkarzinompatienten, die nur präoperative Radiotherapie, im Vergleich zu Patienten, die kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben, signifikant niedrigere Grad 2 (29,7% vs. 38,4%,  $p < 0,001$ ) und Grad 3 (7,4% vs. 13,9%,  $p < 0,001$ ) Akuttoxizität entwickeln [128].

Eine weitere Phase III Studie von Gérard und Kollegen [129] unterstützt diese Ergebnisse. Es waren signifikant weniger akute Nebenwirkungen des  $\geq 3$ . Grades in der Radiotherapiegruppe als in der Radiochemotherapiegruppe zu verzeichnen (2,7% vs. 14,6%,  $p < 0,05$ ) [129].

Des Weiteren wurden alle Patienten der Studie von De Ridder und Kollegen [105] mit Tomotherapie behandelt. Wie bereits erwähnt, wird bei der Tomotherapie vor jeder Bestrahlungssitzung MV-CT durchgeführt. Dadurch werden CTV-PTV Grenzverschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen minimal gehalten, was die Akuttoxizitätsrate signifikant senken kann [92,105].

Die Resultate der Studie von De Ridder und Kollegen [105] sind jedoch auch zu hinterfragen, da die Studienpopulation nur aus 13 Patienten bestand und damit wenig aussagekräftig ist [105].

Auffällig hohe Akuttoxizitätsraten ( $\geq 3$ . Grades) zwischen 36% und 44% präsentierten die Studien von Zhu und Kollegen [108], sowie Picardi und Kollegen [107]. Diesen zwei Arbeiten ist gemeinsam, dass während der neoadjuvanten Therapie eine Kombinationschemotherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin eingesetzt wurde [107,108]. An dieser Stelle ist wichtig zu erwähnen, dass der zusätzliche Einsatz von Oxaliplatin zu signifikant höheren Nebenwirkungen während der präoperativen Radiochemotherapie führen kann und möglicherweise mit den hohen Akuttoxizitätsraten der zwei aufgelisteten Arbeiten zusammenhängt [41]. Die kontrollierten randomisierten Studien berichten eine Akuttoxizitätsrate ( $\geq 3$ . Grades) von 15% bis 25%, wenn zu 5-FU/Capecitabin zusätzlich Oxaliplatin appliziert wird [96].

Betrachtet man SIB-IMRT Studien, die nur fluoropyrimidin-basierte simultane Chemotherapie, wie in der vorliegenden Arbeit, eingesetzt haben, so ließ sich eine eher niedrigere Akuttoxizitätsrate ( $\geq 3$ . Grades) von 5%-14% beobachten [103,104,106,109].

Obwohl die dosis eskalierten Patienten der vorliegenden Arbeit auf das PTV 50,4 Gy und auf das GTV 56 Gy, und damit höhere Gesamtdosen als Patienten der aktuellen Fluoropyrimidin-SIB-IMRT Studien, bekommen haben, lag die akute Nebenwirkungsrate dennoch etwas niedriger (4%) [103,104,106,109].

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl im PTV als auch im SIB eine streng normofraktionierte Radiotherapie durchgeführt (definiert als 1,8 bis 2,0 Gy Einzeldosis pro Fraktion [130]), während die publizierten SIB-IMRT Studien [103,104,106,109] im Bereich des SIB-Volumens teilweise eine moderate Hypofraktionierung durchgeführt haben (mit Einzeldosen bis 2,3 Gy)

[103,104,106,109]. Bei der Hypofraktionierung wird die Anzahl der Gesamtfractionen reduziert, wobei die Einzeldosis pro Fraktion im Vergleich zur normofraktionierten Radiotherapie höher gewählt wird, in der Regel höher als 2 Gy [130]. Wie bereits erwähnt, steigt die BED durch die höher gewählte Einzeldosis pro Fraktion an [117], was als eine mögliche Ursache für die höhere Akuttoxizitätsrate dieser SIB-IMRT-Studien [103,104,109,106] in Betracht gezogen werden könnte.

Ein ähnlicher Zusammenhang wurde in der Studie von Arbea und Kollegen [131] festgestellt, wobei die initiale Proktitisrate von 18% auf 4% gesenkt werden konnte, in dem die Fraktionenanzahl, bei gleichbleibender Gesamtdosis von 47,5 Gy, von 19 auf 20 erhöht wurde und damit die Einzeldosis einer Bestrahlungssitzung von 2,5 Gy auf 2,37 Gy reduziert wurde [131].

Die Radiotherapie-Compliance der Patienten, sowohl in der 50,4 Gy RT Gruppe als auch in der 56 Gy RT Kohorte, betrug jeweils 100% und liegt damit im Einklang mit der aktuellen Literatur, welche eine Compliance von 97%-100% angibt [103–110]. Die Chemotherapie-Compliance der Patienten betrug in der 50,4 Gy RT Gruppe 90% und in der 56 Gy RT Kohorte 94% und ist in etwa übereinstimmend mit der Compliance der aktuellen ähnlich gelagerten Studien (62%-100%) [103–110,131], wobei die etwas schlechter ausgefallene Compliance-Werte von 62% und 80% sich analog zur Akuttoxizität, mit dem Einsatz der Kombinationschemotherapie erklären lassen [108,131]. (Tabelle 28: Akuttoxizität und Compliance aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.)

**Tabelle 28: Akuttoxizität und Compliance aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Bestrahlung GD PTV-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	Tox $\geq 3$ in %	Compliance RT-CT in %
50,4 Gy RT	86/39	50,4	28/28	5-FU/CP	8	100-90
56 Gy RT	86/47	50,4/56	28/28	5-FU/CP	4	100-94
De Ridder et al. 2008 [105]	24/13	46 /55,2	23/23	Keine	0	100-keine CTx
Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	22/22	CP	14	100-100
Zhu et al. 2014 [108]	78	50/55	25/25	CP+OX	36	100-62
Hernando et al. 2014 [110]	74	45/57,5	25/25	CP	18	99-99
Wang et al. 2015 [106]	260	41,8/50,6	22/22	CP	6	99-99
Picardi et al. 2016 [107]	18	45/57,5	25/25	CP+OX	44	100-100
Lupattelli et al. 2017 [104]	76/72	45 /54	25/25	CP	10	97-84
Tey et al.2017 [109]	20	45/55	25/25	CP	5	95-100

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, OX=Oxaliplatin, Pat.=Patient, PTV= Planning Target Volume, SIB=simultan integrierter Boost, Tox=Toxizität, 5-FU=5-Fluorouracil

## 10.2.6 Postoperative Komplikationen

Die neoadjuvante Radiotherapie kann zu erhöhten postoperativen Komplikationen führen, weil die ionisierende Strahlung die DNS und Proteine schädigt, was zum apoptotischen Zelltod führen könnte. Dies wiederum verursacht eine verlängerte bzw. gestörte Wundheilung. Außerdem werden bei der Radiotherapie proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Diese führen oft zu Matrixakkumulation und Fibrose. Des Weiteren kommt es aufgrund von Bestrahlung zu einem Mangel am Stickstoffmonoxid und Matrix-Metalloproteasen, was zu einem gestörten Wiederaufbau des Weichteilgewebes führen könnte [132].

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit zeigte, dass nach Dosisescalation während der neoadjuvanten Radiatio ein weiterhin sicheres chirurgisches Vorgehen möglich ist. Im Vergleich zur 50,4 Gy RT Gruppe, in der 33% der Patienten postoperative Komplikationen entwickelt haben, wies die 56 Gy RT Kohorte einen besseren Trend in diesem Punkt auf. Nur 21% der Patienten der 56 Gy RT Gruppe zeigten postoperative Komplikationen ( $p=0,209$ ). Warum es zu diesem Unterschied zwischen den beiden Kollektiven gekommen ist, ist nicht eindeutig klar.

Es gibt Hinweise darauf, dass ein zu kurzes oder ein zu langes Intervall zwischen dem Beenden der Radiochemotherapie und dem chirurgischen Eingriff zu einer Erhöhung postoperativer Komplikationen führen könnte [6,40].

Die beiden Kohorten der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich zwar signifikant in der Länge dieser Intervalle, der Median in der 50,4 Gy RT Kohorte betrug 48 Tage (6,8 Wochen) und in der 56 Gy RT Gruppe 59 Tage (8,4 Wochen), jedoch befinden sich die beiden Therapiegruppen trotzdem in einem den Empfehlungen entsprechenden Bereich, so dass die Länge des Intervalls vermutlich eher nicht als Erklärung für den Unterschied in Frage kommt [6].

Das tendenziell etwas höhere Alter der 50,4 Gy RT Kohorte kann ebenfalls nicht als Erklärung dafür herangezogen werden, weil einige retrospektive Studien gezeigt haben, dass es bei älteren Rektumkarzinompatienten zu keiner signifikanten Erhöhung der postoperativen Komplikationen, im Vergleich zu jüngeren Patienten, kommt [127,133].

Wiesen jedoch ältere Rektumkarzinompatienten kardiovaskuläre und/oder neurologische Komorbiditäten auf, dann war eine signifikante Erhöhung der Komplikationen nach der Operation zu verzeichnen [133]. Insbesondere die metabolische Störung Diabetes mellitus stellt einen relevanten Einflussfaktor für das Outcome nach Rektumkarzinom-Chirurgie dar, weil dadurch postoperative Morbidität und Letalität ansteigt [134]. Da in dieser wissenschaftlichen Arbeit keine Komorbiditäten der Patienten erfasst wurden, ist eine Aussage diesbezüglich nicht möglich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liegen im Einklang mit den Resultaten der Phase-III-Studien zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom (Park und Kollegen [135] mit einem Behandlungsschema von 50 Gy/25 Fraktionen+Capecitabin, Roh und Kollegen [136] mit einem Behandlungsschema von 45 Gy/25 Fraktionen+5,4 Gy Boost+5-FU/Leukovorin, Sauer und Kollegen [35] mit einem Behandlungsschema von 50,4 Gy/28 Fraktionen+5-FU), die eine Komplikationsrate von 18-36% aufwiesen [35,135,136].

Beim Betrachten der Komplikationsrate einiger aktueller SIB-IMRT-Studien [104,106,108,110,115], die bei 17-30% lag, ist festzustellen, dass das Ergebnis der 56 Gy RT Kohorte der vorliegenden Arbeit (21%) sich damit deckt [104,106,108,110,115].

Es gibt zwei weitere SIB-IMRT-Studien von De Ridder und Kollegen [105] und Li und Kollegen [103], die um einiges niedrigere Prozentangaben von 7-8% in diesem Punkt lieferten [103,105]. Die niedrigere Rate an postoperativen Komplikationen der Studie von De Ridder und Kollegen [105] könnte eventuell darauf zurückgeführt werden, dass in dieser Studie keine konkomitante Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung eingesetzt wurde [105]. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der Phase-III-Studie von Gérard und Kollegen [129] erscheint diese Begründung als fraglich. Denn in dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rate an postoperativen Komplikationen und postoperativer Mortalität bei Patienten mit alleiniger Radiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie nachgewiesen werden [129].

Die Studie von Li und Kollegen [103] lieferte die niedrigste Komplikationsrate von 7%. Als mögliche Begründung dafür wird in der Studie die Anlage eines protektiven Ileostomas diskutiert [103]. Auch an dieser Stelle ist die Begründung zu hinterfragen, weil beispielsweise bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit, die eine sphinktererhaltende TAR/TME erhalten haben, ebenfalls ein temporäres protektives Stoma angelegt wurde, aber die postoperative Komplikationsrate lag dennoch höher als die in der Studie von Li und Kollegen [103]. Außerdem ist die Anlage eines temporären protektiven Stomas bei der Operation des Rektumkarzinoms mit einer TME generell ein Standardvorgehen [37] und erfolgte höchstwahrscheinlich auch in allen anderen hier erwähnten SIB-IMRT-Studien [104–106,108,110,115].

Ein wichtiger Punkt ist, dass in der vorliegenden Arbeit und vermutlich auch in den anderen erwähnten SIB-IMRT Studien [103–106,108,110,115], die chirurgische Eingriffe nicht durch einen, sondern durch mehrere verschiedene Chirurgen durchgeführt wurden. Es lässt sich vermuten, dass der Erfahrungsgrad der Chirurgen sich unterscheiden könnte, wodurch es zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen könnte. Es gibt nämlich wissenschaftliche Hinweise, dass der Erfahrungsgrad des Chirurgen sich auf die postoperative Komplikationsrate auswirken könnte [137].

Im Laufe der letzten Jahre wurden neue Techniken in der Rektumkarzinomchirurgie entwickelt, so dass die TME nun auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden kann, z.B. offen, laparoskopisch, roboterassistiert oder transanal [138]. In der vorliegenden Arbeit wurden alle diese Arten der TME eingesetzt. Durch unterschiedliche Art der Durchführung der TME könnten die Ergebnisse im Punkt postoperative Komplikationen eventuell nicht äquivalent erscheinen. Denn unterschiedliche randomisierte Studien sprechen dafür, dass beispielsweise perioperative chirurgische Morbidität nach laparoskopischen Vorgehen niedriger ist, als nach konventioneller offener Operation [139].

Die Anastomoseninsuffizienz ist die schwerste postoperative Komplikation nach einem kolorektalen chirurgischen Eingriff und ist der Hauptgrund für postoperative Morbidität und Mortalität. Die Frequenz des Auftretens dieser Komplikation erstreckte sich in der Literatur zwischen 2,6% und 19% [140].

Die häufigste aufgetretene postoperative Komplikation der vorliegenden Arbeit war in beiden Patientenkohorten die Anastomoseninsuffizienz. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Dosisescalation bei neoadjuvanter Radiochemotherapie nicht zu einem häufigeren Auftreten von Anastomoseninsuffizienz, im Vergleich zur Standardbestrahlung, führt.

Es gibt wissenschaftliche Hinweise, dass insbesondere Patienten mit einem distalen Rektumkarzinom für diese Komplikation prädisponiert sind [140].

Diese Beobachtung lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit machen. Die hohe Rate dieser Komplikation, 17,9% im 50,4 Gy RT Patientenkollektiv und 8,5% im 56

Gy RT Patientenkollektiv, korrelierte mit der Lokalisation der Karzinome. In beiden Patientenkohorten war in über die Hälfte der Fälle distale Rektumkarzinomlokalisierung zu verzeichnen.

Betrachtet man jedoch die Anastomoseninsuffizienzrate der aktuellen ähnlich gelagerten SIB-IMRT Studien, so fällt auf, dass diese wesentlich niedriger mit 0%-3,3% ausgefallen ist [104,106,108,110,115], obwohl zum Beispiel in den Studien von Zhu und Kollegen [108], sowie Lupattelli und Kollegen [104] über die Hälfte der Patienten auch distal lokalisierte Rektumkarzinome hatten [104,108].

Generell gibt es neben der Lokalisation des Tumors, weitere Faktoren, die das Risiko dieser Komplikation erhöhen könnten, dazu gehören, z.B. die Erfahrung des Chirurgen, sowie intraoperative Blutung und damit einhergehende Bluttransfusion. Die Bluttransfusion wird unter anderem als ein Grund für schlechtere Wundheilung diskutiert. [140]. Des Weiteren sind die Komorbiditäten der Patienten in diesem Zusammenhang von Bedeutung. Patienten mit ASA (=American Society of Anesthesiologists) -Risikoklassifikation III oder IV haben ein höheres Risiko für Anastomoseninsuffizienz, da ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen besteht [140]. Insbesondere der Diabetes mellitus führt zur signifikant höheren Anastomoseninsuffizienzraten [141].

Auf diese Punkte wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit, sowie in den Vergleichsstudien [104,106,108,110,115] nicht eingegangen.

Interessant ist, dass nur in der dosiseskalierten Gruppe bei 4,3% Patienten Kolonischämie als postoperative Komplikation aufgetreten ist und bisher in keiner der aufgelisteten SIB-IMRT Studien [103–106,108,110] berichtet wurde. Es ist aber bereits bekannt, dass die Bestrahlung chronisch progressive Vaskulitis der Gefäße verursachen kann. Diese kann zu Thrombosen der kleinen Arterien und Arteriolen, und damit auch zu Ischämie der Darmwand, führen [142]. Jedoch gibt es auch viele andere Faktoren, die das Auftreten dieser Komplikation verursachen könnten [143]. Die Studie von Park und Kollegen [143] beschäftigte sich mit dem Auftreten von Kolonischämie nach kolorektalen Operationen. Dabei wurden die Höhe der Ligatur der A. mesenterica inferior, intraoperative Blutung, verlängerte Operationszeit, laparoskopisches Vorgehen, Alter über 65 Jahre, kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten als mögliche Risikofaktoren diskutiert [143]. (Tabelle 29: Postoperative Komplikationen aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.)

**Tabelle 29: Postoperative Komplikationen aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB	Fraktionen	CTx	pK in %
50,4 Gy RT	86/39	50,4/50,4	28/28	5-FU/CP	33
56 Gy RT	86/47	50,4 /56	28/28	5-FU/CP	21
De Ridder et al. 2008 [105]	24/13	46 /55,2	23/23	keine	8
Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	22/22	CP	7
Zhu et al. 2014 [108]	78	50 /55	25/25	CP+OX	17
Hernando et al. 2014 [110]	74	45/57,5	25/25	CP	26
Wang et al. 2015 [106]	260	41,8/50,6	22/22	CP	23
But-Hadzic et al. 2016 [115]	50	41,8/46,2-48,4	22/22	CP	30
Lupattelli et al. 2017 [104]	76/72	45/54	25/25	CP	18

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, OX=Oxaliplatin, Pat.=Patient, pK=postoperative Komplikationen, PTV= Planning Target Volume, SIB= simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

## **10.2.7 Krankheitsfreies Überleben, lokale und systemische Kontrolle**

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit zeigte, dass die Dosisescalation, im Kontrast zur Standardbestrahlung, kaum Vorteile in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben liefert. Nach 3 Jahren lag das krankheitsfreie Überleben in der 50,4 Gy RT Gruppe bei 72% und in der 56 Gy RT Kohorte bei 74%.

Die aktuellen SIB-IMRT Studien [106–108,110] konzentrierten sich hauptsächlich auf das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren. Dieses erstreckte sich von 64% bis 86%. Damit liegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang mit der aktuellen Literatur [106–108,110].

Das 56 Gy RT Patientenkollektiv wies tendenziell, aber statistisch nicht relevant, weniger Lokalrezidive als die 50,4 Gy RT Gruppe auf. Nur 5% der Patienten der 56 Gy RT Kohorte haben innerhalb von 3 Jahren ab Beginn der neoadjuvanten Therapie ein Lokalrezidiv entwickelt. Im Kontrast dazu wurde in der 50,4 Gy RT Gruppe bei 11% der Patienten ein Lokalrezidiv festgestellt. Das lokalrezidivfreie Überleben nach 3 Jahren lag dementsprechend in der 56 Gy RT Kohorte auch tendenziell, aber statistisch nicht relevant, mit 92% höher als in der 50,4 Gy RT Gruppe (86%).

Interessanterweise waren die Ergebnisse im Punkt lokale Kontrolle im 56 Gy RT Patientenkollektiv besser als in der 50,4 Gy RT Gruppe, obwohl die 56 Gy RT Kohorte tendenziell mehr Karzinome (72,3%) im distalen Drittel des Rektums, als die 50,4 Gy RT Kohorte (59%) aufwies und die pCR-Rate der 56 Gy RT Gruppe (15%) niedriger lag, als die der 50,4 Gy RT Gruppe (18%).

Es ist bekannt, dass distal lokalisierte Rektumkarzinome signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lokalrezidivs haben [144] und die Höhe der pCR- Rate mit der lokalen Kontrolle korreliert [45,46].

Des Weiteren ist auch wichtig zu erwähnen, dass beide Therapiegruppen zwar hauptsächlich lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome aufwiesen, dennoch war in der 56 Gy RT Gruppe tendenziell mehr höher klassifizierte Tumore zu verzeichnen (T3-4 93,6%, N2 31,9%) als in der 50,4 Gy RT Gruppe (T3-4 87,2%, N2 20,5%), was auch eher als prognostisch ungünstig für die 56 Gy RT Kohorte zu werten ist.

In der aktuellen SIB-IMRT Literatur gaben zum Beispiel die Studie von Hernando-Requejo und Kollegen [110] eine Lokalrezidivrate von 0% bei einer Beobachtungszeit von 3 Jahren, die Studie von Li und Kollegen [103] eine 2-Jahre-Lokalrezidivrate von 5,7% und die Studie von Zhu und Kollegen [108] eine 3-Jahre-Lokalrezidivrate von 14,6%, an. Daraus lässt sich schließen, dass die Resultate der vorliegenden Arbeit im Einklang damit liegen. Dabei war die Studie von Hernando-Requejo und Kollegen [110] die einzige von diesen drei wissenschaftlichen Arbeiten [103,108,110], die tatsächlich einen geringen Anteil von distalen Rektumkarzinomen aufwies, und zwar 18,9% [110]. In der Studie von Li und Kollegen [103] waren 85,7% der Karzinomen im distalen Drittel lokalisiert, und in der wissenschaftlichen Arbeit von Zhu und Kollegen [108] 71,8%. Von der Klassifizierung her, handelte es sich in allen drei Arbeiten um hauptsächlich lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome (Hernando-Requejo und Kollegen [110] T3-4 82,5%, N2 9,5%, Li und Kollegen [103] T3-4 95,2% N2 53,9%, Zhu und Kollegen [108] T3-T4 100%, N2 52,6%).

Auch beim Betrachten des lokalrezidivfreien Überlebens nach 3 Jahren ist festzustellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den aktuellen SIB-IMRT-Studien [106,107] übereinstimmen. Es lassen sich Werte von 68%-94% in den aktuellen SIB-IMRT Studien beobachten [106,107].

Einige vorhergehende Studien haben bereits über die Möglichkeit der Senkung der systemischen Metastasierung durch die neoadjuvante Radiochemotherapie berichtet [145]. Vermutlich lässt sich durch das Erreichen eines frühen Responses im Tumorgewebe durch die neoadjuvante Radiochemotherapie das Risiko für die systemische Tumorstreuung senken [110].

Es ist bekannt, dass die Haupttodesursache bei Rektumkarzinompatienten die Entwicklung einer systemischen Metastasierung ist. Ca. 20-40% der Patienten entwickeln diese im Verlauf, auch wenn das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs durch die Einführung der präoperativen Radiochemotherapie, sowie der TME, massiv gesenkt werden konnte [146].

Warum im krankheitsfreien Überleben durch die Dosisescalation kein Erfolg, im Kontrast zur Standardbestrahlung erzielt wurde, könnte vermutlich mit einer tendenziell höheren, aber statistisch nicht relevanten, systemischen Rezidivrate der 56 Gy RT Gruppe in Zusammenhang gebracht werden.

Insgesamt 18% der Patienten in der 56 Gy RT Kohorte haben systemische Metastasierung innerhalb der ersten 3 Jahre ab Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie entwickelt. In der 50,4 Gy RT Kohorte waren es 14% der Patienten.

Das fernmetastasenfreie Überleben nach 3 Jahren Beobachtungszeit betrug im 56 Gy RT Kollektiv 75% und im 50,4 Gy RT Kollektiv 78%.

Insgesamt ist die systemische Rezidivrate der beiden Therapiegruppen der vorliegenden Arbeit, im Verhältnis zu hier vorliegenden fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (50,4 Gy RT Gruppe T3-4 87,2%, N2 20,5% und 56 Gy RT Gruppe T3-4 93,6%, N2 31,9%), als niedrig einzuschätzen.

Beim Betrachten der systemischen Rezidivrate der aktuellen SIB-IMRT Studien, welche mit 13,8%-28,3% angegeben wurde [108,110], fällt auf, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit damit im Einklang liegen. (Tabelle 30: Krankheitsfreies Überleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.)

**Tabelle 30: Krankheitsfreies Überleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Patienten	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	K3 in %	K5 in %
50,4 Gy RT	39	50,4	28/28	5-FU/CP	72	-
56 Gy RT	47	50,4/56	28/28	FU/CP	74	-
Zhu et al. 2014 [108]	78	50/55	25/25	CP+OX	64	-
Hernando et al. 2014 [110]	74	45/57,5	25/25	CP	86	-
Wang et al. 2015 [106]	260	41,8/50,6	22/22	CP	81	-
Picardi et al. 2016 [107]	18	45 /57,5	25/25	CP+OX	67	67

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, K3=3-Jahres krankheitsfreies Überleben, K5=5-Jahres krankheitsfreies Überleben, OX=Oxaliplatin, PTV= Planning Target Volume, SIB=simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

## 10.2.8 Gesamtüberleben

Das 3-Jahresgesamtüberleben der 56 Gy RT Kohorte lag mit 90% bei einem medianen Follow-up von 23,3 Monaten, tendenziell, aber statistisch nicht relevant, höher als das der 50,4 Gy RT Gruppe. Die 50,4 Gy RT Kohorte zeigte bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 57,05 Monaten, ein 3-Jahresgesamtüberleben von 82%. Der mediane Follow-up der 56 Gy RT war wesentlich kürzer, weil über die Hälfte der Patienten dieser Gruppe (55,3%) im Zeitraum vom 01/2015 bis 01/2017 behandelt wurden, in der 50,4 Gy RT Gruppe wurden nur 25,7% der Patienten in diesem Zeitraum therapiert.

Die meisten aktuellen SIB-IMRT Studien [103,107,108,110] lieferten Ergebnisse des 3-Jahresgesamtüberlebens. Diese erstreckten sich von 64% bis 95%, so dass die Resultate der vorliegenden Arbeit sich damit decken [103,107,108,110].

Die Studien von Hernando-Requejo und Kollegen [110] und Li und Kollegen [103] wiesen die besten 3-Jahresgesamtüberlebensdaten mit 93-95% auf. Dabei wies der überwiegende Teil der Patienten, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, einen lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom auf (56 Gy RT Gruppe T3-4 93,6%, N+ 21,3%, N1 40,4%, N2 31,9%, Hernando-Requejo und Kollegen [110] T3-4 82,5%, N1 55,4%, N2 9,5%, Li und Kollegen [103] T3-4 95,2% N1 28,6%, N2 53,9%), so dass hier keine prognostisch günstige Patientenkohorten untersucht wurden.

Bei diesen zwei Arbeiten handelt es sich um die zwei Studien mit den besten pCR-Rate Ergebnissen (31%) [103,110]. Wie bereits erwähnt, korreliert die histopathologische Antwort mit dem Gesamtüberleben [45].

Jedoch sollte die pCR-Rate nicht als einziger Einflussfaktor betrachtet werden, weil die pCR-Rate der vorliegenden Arbeit (15% in der 56 Gy RT Gruppe und 18% in der 50,4 Gy RT Gruppe), im Vergleich dazu, eher niedrig ausgefallen ist, jedoch lag das 3-Jahresgesamtüberleben dieser Patientenkollektive ebenfalls im oberen Bereich (82%-90%). Wichtig zu erwähnen ist, dass in beiden Kohorten der vorliegenden Arbeit, die N-Downstagingrate relativ hoch war (74-87%), was ebenfalls als ein Einflussfaktor diskutiert wird [123].

Die Angabe der 5-Jahresüberlebensrate der beiden Therapiegruppen der vorliegenden Arbeit war aufgrund von zu kurzem medianen Follow-up nicht sinnvoll. Auch in der aktuellen Literatur gibt es nur wenige Studien, die langfristige Ergebnisse lieferten. Dazu gehört zum Beispiel die wissenschaftliche Arbeit von Picardi und Kollegen [107], die eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 64% zeigte [107]. (Tabelle 31: Gesamtüberleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit)

**Tabelle 31: Gesamtüberleben aktueller SIB-IMRT Studien im Vergleich zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.** Die Prozentangaben sind gerundet.

Autor und Jahr	Anzahl der Pat.	Bestrahlung GD-PTV/GD-SIB in Gy	Fraktionen	CTx	G3 in %	G5 in %
50,4 Gy RT	39	50,4	28/28	5-FU/CP	82	-
56 Gy RT	47	50,4/56	28/28	FU/CP	90	-

Li et al. 2011 [103]	63	41,8/50,6	22/22	CP	93	-
Zhu et al. 2014 [108]	78	50 /55	25/25	CP+OX	77	-
Hernando et al. 2014 [110]	74	45 /57,5	25/25	CP	95	-
Picardi et al. 2016 [107]	18	45 /57,5	25/25	CP+OX	64	64

CP=Capecitabin, CTx=Chemotherapie, GD=Gesamtdosis, Gy=Gray, G3=3-Jahres-Gesamtüberleben, G5=5-Jahres-Gesamtüberleben, IMRT=intensitätsmodulierte Radiotherapie, OX=Oxaliplatin, Pat.=Patient PTV= Planning Target Volume, SIB=simultan integrierter Boost, 5-FU=5-Fluorouracil

### 10.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Im Allgemeinen sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, sowie der anderen erwähnten SIB-IMRT Studien [103–106,108,110,115] mit Vorsicht zu betrachten, denn durch den retrospektiven Charakter der Studien und damit einhergehenden Bias, die Ergebnisse verzerrt sein könnten. Insbesondere der Selektions- und Recall-Bias können nicht ausgeschlossen werden [147].

Darüber hinaus ist die Stichprobe mit 86 Patienten für eine repräsentative Studie nicht groß genug. Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen (39 Patienten in der 50,4 Gy RT Gruppe und 47 in der 56 Gy RT Gruppe) war unterschiedlich. Diese Faktoren erschwerten insbesondere die Subgruppenanalyse und die Durchführung der komplexeren statistischen Verfahren. Die „Power“ zur Aufdeckung von Gruppenunterschieden war somit eingeschränkt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass keine einheitliche Radiotherapietechnik, sondern sowohl VMAT als auch Tomotherapie eingesetzt wurden. Dadurch ist eine mögliche Verzerrung der Gruppenunterschiede in der vorliegenden Arbeit nicht auszuschließen.

Zusätzliche Limitation der 56 Gy RT Gruppe der vorliegenden Arbeit ist, dass der SIB nur auf das GTV ohne einen Sicherheitssaum appliziert wurde, hierdurch ist durch Lagerungsungenauigkeiten und anatomische Variabilität, insbesondere bei der VMAT-Technik, da im Gegensatz zu Tomotherapie kein MV-CT vor jeder Bestrahlungssitzung durchgeführt wurde [62,90–92], keine vollständige Tumorabdeckung, zumindest nicht bei jeder Radiotherapie Fraktion, zu erwarten. Als ein weiterer Kritikpunkt kann die Problematik bei der Einteilung der radiologischen Befunde in die einzelnen RECIST-Kategorien [81] beim Restaging betrachtet werden, da die Formulierungen in den radiologischen Befunden bezüglich des Tumorverhaltens eher oberflächlich gehalten wurden.

Eine weitere Schwachstelle resultierte aus der Qualität der Standarddokumentation in den digitalisierten und konventionellen Patientenakten. Aufgrund von fehlender oder ungenauer Dokumentation war es öfters nicht möglich die zu untersuchenden Parameter vollständig zu erfassen. Insbesondere bei der Erfassung der Akuttoxizität und der postoperativen Komplikationen ergaben sich in dieser Hinsicht Schwierigkeiten.

Besonders viel Daten fehlten im Punkt adjuvante Chemotherapie, da diese meistens extern durchgeführt wurde und auch durch Telefonate mit ambulanten Praxen sich keine relevanten Informationen gewinnen ließen.

Außerdem kann das Nichterfassen der Spätnebenwirkungen der neoadjuvanten Radiochemotherapie bemängelt werden. Der Datengewinn in diesem Punkt erwies sich als kompliziert, da auf der einen Seite die Patienten oft die strahlentherapeutische Nachsorge in der Hochschulambulanz nicht wahrgenommen haben oder die Spätnebenwirkungen beim strahlentherapeutischen Follow-up häufig kaum dokumentiert waren und auf der anderen Seite die Differenzierung zwischen operationsbedingten und strahlentherapeutischen Toxizität sich als schwierig erwies. Schließlich kann auch in bestimmten Fällen zu kurze Follow-up Zeit bzw. das Fehlen von Follow-up Informationen bei einigen Patienten bemängelt werden. Das mediane Follow-up der beiden Therapiegruppen der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich deutlich, wodurch beispielsweise der Vergleich bezüglich der 5-Jahresüberlebensanalyse nicht möglich war.

## 11 Fazit

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist ein wichtiger Bestandteil des aktuellen Therapiestandards beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom [6,37]. In den vergangenen Jahren haben sich hinsichtlich der technischen Umsetzung der Strahlentherapie mit der Entwicklung moderner Techniken neue Bestrahlungskonzepte ergeben. Insbesondere der Einsatz eines SIBs im makroskopischen Tumorbereich und die daraus resultierende Dosisescalation scheint eine erfolgversprechende Therapieoption zu sein [54–58,62]. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich bis jetzt um die einzige wissenschaftliche Arbeit, die zwei innerhalb einer Institution behandelten IMRT Kohorten mit und ohne SIB miteinander vergleicht. Es wurden jeweils eine standard- und eine dosiseskaliert-bestrahlte Kohorte retrospektiv erfasst und gegenübergestellt. Bei standard-behandelten Patienten wurde eine Gesamtdosis von 50,4 Gy auf das PTV verordnet, bei den dosiseskalierten Patienten wurden eine Gesamtdosis von 50,4 Gy auf das PTV und eine Gesamtdosis von 56 Gy auf das GTV mittels eines SIBs appliziert. Simultan wurde 5-FU oder Capecitabin verabreicht. Die Bestrahlung wurde in 28 Fraktionen appliziert. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass es durch die Dosisescalation lediglich zur Erhöhung der niedriggradigen Akuttoxizität, im Vergleich zur Standardbestrahlung, kommt. Die höhergradige Akuttoxizität wurde nicht erhöht. Des Weiteren ließ sich durch die dosiseskalierte Bestrahlung keine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, im Vergleich zur Standardbehandlung, beobachten. Die dosiseskalierte Kohorte zeigte einen signifikant besseren radiologischen Trend im klinischen Restaging. Im T-, N-Downstaging, sowie im histopathologischen Ansprechen ließen sich durch den Einsatz der dosiseskalierten Bestrahlung keine besseren Resultate, im Vergleich zur Standardbestrahlung, erzielen. Durch die Dosisescalation ließ sich eine bessere Tendenz in Punkten lokalrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben, im Vergleich zur Standardbehandlung, erkennen. Mit der vorliegenden retrospektiven Patientenstudie konnte nachvollziehbar und in einer Übereinstimmung mit ähnlich gelagerten SIB-IMRT Studien [103–110,115] gezeigt werden, dass das untersuchte SIB-IMRT Bestrahlungsschema eine mögliche und gute Therapieoption für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom darstellt.

Die Ergebnisse sind jedoch auf Grund der angegebenen Limitationen als explorativ zu werten. Weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation und mit einem prospektiven randomisierten Design sind notwendig.

## 12 Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 1. März 2015;65(2):87–108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 1. März 2015;136(5):E359-386.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [Internet]. [zitiert 16. August 2017, 15:00 Uhr]. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)
4. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen für das Jahr 2016. [Internet]. [zitiert 2. Juli 2019, 11:20 Uhr]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>
5. Campos FG. Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World J Gastroenterol.* 28. Juli 2017;23(28):5041–4.
6. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1. Juli 2017;28(suppl\_4):iv22–40.
7. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. 4. Aufl. Heidelberg: Springer Medizinverlag; 2006:628,3791-93,3816.
8. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2015:490-6.
9. Servomaa K, Kiuru A, Kosma V-M, Hirvikoski P, Rytömaa T. p53 and K-ras gene mutations in carcinoma of the rectum among Finnish women. *Mol Pathol.* Februar 2000;53(1):24–30.
10. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. HARRISON. Innere Medizin. 18. Aufl. Bd. 1. Berlin: ABW Wissensverlag GmbH; 2012:824-5.
11. Kanth P, Grimm J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol.* Oktober 2017;112(10):1509–25.
12. Luo C, Zhang H. The Role of Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Mediators Inflamm.* 9. August 2017;5126048.
13. Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran.* 31. Januar 2015;29:171.

14. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 20. Januar 2004;108(3):433–42.
15. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Innere Organe. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015:236-45.
16. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis*. 1. September 2006;8:5–9.
17. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012:407-9.
18. Reuter KH, Baumann R, Dehne A, Jörg E, Reutter R, Siegert H, Weber A. Chirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2004:155-7.
19. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff Werner, Wurzinger LJ, Zilch HG. Duale Reihe. Anatomie. 2. Aufl. Thieme Verlag KG; 2017:640-9.
20. Schmigel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Heinemann V, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühnbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann J-F, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll H-J, Seufferlein T, Zeitz M, Selbmann H-K, Federal Committee of Physicians and Health Insurers. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol*. Januar 2010;48(1):65–136.
21. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Rectal Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. [Internet]. [zitiert 10. November 2017, 22:00 Uhr]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65940/>
22. Hosseinali Khani M, Pählman L, Smedh K. Treatment strategies for patients with stage IV rectal cancer: A report from the Swedish Rectal Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 1. Juli 2012;48(11):1616–23.
23. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset J-F, Cunningham D, De Gramont A, Diaz-Rubio E, Ducreux M, Goldberg R, Glynne-Jones R, Haller D, Kang Y-K, Kerr D, Labianca R, Minsky BD, Moore M, Nordlinger B, Rougier P, Scheithauer W, Schmoll H-J, Sobrero A, Tabernero J, Tempero M, Van de Velde C, Zalcborg J. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juni 2008;19 Suppl 6:vi1-8.
24. Compton CC. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. *Mod Pathol*. 1. April 2003;16(4): 376–388.

25. Mogoantă SS, Vasile I, Totolici B, Neamțu C, Streba L, Busuioc CJ, Mateescu GO. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2014;55(1):103–10.
26. Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, van Vugt MATM, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJA, Hospers GAP. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev*. 1. September 2015;41(8):671–9.
27. Letaief F, Nasri M, Ayadi M, Meddeb K, Mokrani A, Yahyaoui Y, Chraiet N, Raies H, Mezlini A. Potential predictive factors for pathologic complete response after the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma: a single center experience. *Cancer Biol Med*. August 2017;14(3):327–34.
28. Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis. Breisach am Rhein.: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2014:199-201.*
29. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol WJG*. 7. Juli 2015;21(25):7659–71.
30. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, Velde VD, J C, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 1. Oktober 2012;23(10):2479–516.
31. Ptok H, Gastinger I, Lippert H. Lokale Diagnostik beim Rektumkarzinom Local diagnostics for rectal cancer. *Chir*. 1. Mai 2012;83(5):448–51.
32. Rabeneck L, Horton S, Zauber AG, Earle C. Colorectal Cancer. Chapter 6. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, Herausgeber. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 1. November 2015. [Internet] [zitiert 16. August 2017, 21:10 Uhr]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343633/>
33. Wiegering A, Isbert C, Dietz UA, Kunzmann V, Ackermann S, Kerscher A, Maeder U, Flentje M, Schlegel N, Reibetanz J, Germer C-T, Klein I. Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades. *BMC Cancer*. 6. November 2014;14:816.
34. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva M-T, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. 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*. 1. Juni 2012;30(16):1926–33.

35. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens J-H, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 21. Oktober 2004;351(17):1731–40.
36. Song JH, Jeong JU, Lee JH, Kim SH, Cho HM, Um JW, Jang HS, Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer Committee. Preoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for stage II-III resectable rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiat Oncol J*. September 2017;35(3):198–207.
37. AWMF online. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013. [Internet]. [zitiert 2. November 2017, 21:15 Uhr]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_KRK\\_2014-08-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf)
38. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. März 2017;18(3):336–46.
39. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. August 1999;17(8):2396.
40. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, Meunier B, Mehrdad J, Cotte E, Desrame J, Karoui M, Benoist S, Kirzin S, Berger A, Panis Y, Piessen G, Saudemont A, Prudhomme M, Peschaud F, Dubois A, Loriau J, Tuech J-J, Meurette G, Lupinacci R, Goasgen N, Parc Y, Simon T, Tiret E. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 2016;34(31):3773–80.
41. Rödel C, Hofheinz R, Fokas E. Rectal cancer: Neoadjuvant chemoradiotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. August 2016;30(4):629–39.
42. Bönisch H. Unselektiv zytotoxische Chemotherapeutika (Zytostatika). In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, Herausgeber. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag; 2016. [Internet]. [zitiert 16. September 2018, 19:00 Uhr]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/1255265#/ebook\\_1255265\\_SL54028342](https://eref.thieme.de/ebooks/1255265#/ebook_1255265_SL54028342)

43. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1. Juli 1998;34(8):1274–81.
44. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CAM, Rödel C, Gambacorta MA, Boelens PG, Aristei C, van de Velde CJH. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Januar 2014;110(1):195–8.
45. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, Pisano M, Nigri GR, Fancellu A, Melis M. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. September 2012;19(9):2822–32.
46. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, Coco C, Romano M, Mantello G, Palazzi S, Mattia FO, Friso ML, Genovesi D, Vidali C, Gambacorta MA, Buffoli A, Lupattelli M, Favretto MS, La Torre G. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Analysis of 566 ypCR Patients. *Int J Radiat Oncol*. 1. September 2008;72(1):99–107.
47. Vignali A, De Nardi P. Multidisciplinary treatment of rectal cancer in 2014: Where are we going? *World J Gastroenterol WJG*. 28. August 2014;20(32):11249–61.
48. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. *Ann Surg*. Oktober 2004;240(4):711–8.
49. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15. März 2014;88(4):822–8.
50. Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JCR, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. August 2015;16(8):919–27.
51. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. Februar 2016;17(2):174–83.
52. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, van Dam RM, Jansen RLH, Sosef M, Leijtens JWA, Hulsewé KWE, Buijsen J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders

- after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Dezember 2011;29(35):4633–40.
53. Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DMJ, Leijtens JWA, Stassen LPS, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, Jansen R, Buijsen J, Hoofwijk TGM, Beets-Tan RGH, Beets GL. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. Dezember 2016;108(12): pii: djw171
  54. Engels B, Platteaux N, Van den Begin R, Gevaert T, Sermeus A, Storme G, Verellen D, De Ridder M. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer: Report on late toxicity and outcome. *Radiother Oncol*. 1. Januar 2014;110(1):155–9.
  55. Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols R, Yalavarthi S, Hayostek C, Willett C. 5-year updated results of RTOG-0012 randomized phase II study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Juli 2013;86(3):523–8.
  56. Ballonoff A, Kavanagh B, Mccarter M, Kane M, Pearlman N, Nash R, Shah RJ, Raben D, Schefter TE. Preoperative Capecitabine and Accelerated Intensity-modulated Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Phase II Trial. *Am J Clin Oncol*. 1. Juni 2008;31(3):264–70.
  57. Engels B, Tournel K, Everaert H, Hoorens A, Sermeus A, Christian N, Storme G, Verellen D, De Ridder M. Phase II study of preoperative helical tomotherapy with a simultaneous integrated boost for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Mai 2012;83(1):142–8.
  58. Huang M-Y, Chen C-F, Huang C-M, Tsai H-L, Yeh Y-S, Ma C-J, Wu C-H, Lu C-Y, Chai C-Y, Huang C-J, Wang J-Y. Helical Tomotherapy Combined with Capecitabine in the Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *BioMed Res Int*. 6. Mai 2014: 352083.
  59. Bae BK, Kang MK, Kim J-C, Kim MY, Choi G-S, Kim JG, Kang BW, Kim HJ, Park SY. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol J*. September 2017;35(3):208–16.
  60. Wei R, Zhang Y, He J, Shen L, Hong J, Wu H. Three-dimensional conformal radiotherapy for rectal cancer and the changes in cancer multi-biomarkers. *Chin J Clin Oncol*. 1. Dezember 2007;4(6):411–5.
  61. Appelt AL, Sebag-Montefiore D. Technological advances in radiotherapy of rectal cancer: opportunities and challenges. *Curr Opin Oncol*. Juli 2016;28(4):353–8.
  62. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol*. November 2011;84(1007):967–96.

63. Jeraj M, Robar V. Multileaf collimator in radiotherapy. *Radiol Oncol* 2004; 38(3): 235-40.
64. Bockbrader M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1. Mai 2009;9(5):637–47.
65. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. April 2012;82(5):1981–7.
66. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, Xia P, Lomax T, Low DA, Palta J. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol.* 1. April 2004;58(5):1616–34.
67. Shepard DM, Cao D. Clinical Implementation of Intensity-Modulated Arc Therapy. 2011;43:80–98.
68. Shang J, Kong W, Wang Y, Ding Z, Yan G, Zhe H. VMAT planning study in rectal cancer patients. *Radiat Oncol Lond Engl.* 16. Oktober 2014;9:219.
69. Yu M, Lee JH, Jang HS, Jeon DM, Cheon JS, Lee HC, Lee JH. A comparison of dosimetric parameters between tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer. *Radiat Oncol Lond Engl.* 16. Juli 2013;8:181.
70. Jhaveri PM, Teh BS, Paulino AC, Smiedala MJ, Fahy B, Grant W, McGary J, Butler EB. Helical tomotherapy significantly reduces dose to normal tissues when compared to 3D-CRT for locally advanced rectal cancer. *Technol Cancer Res Treat.* Oktober 2009;8(5):379–85.
71. Dröge LH, Weber HE, Gühlich M, Leu M, Conradi L-C, Gaedcke J, Hennies S, Herrmann MK, Rave-Fränk M, Wolff HA. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy. *BMC Cancer.* 20. Oktober 2015;15:750.72.  
Zedan A, Salah T. Total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Electron Physician.* 20. Dezember 2015;7(8):1666–72.
73. Troja A, Petersen S, Antolovic D, Raab H-R. Grenzen der Chirurgie beim Rektumkarzinom Limitations of surgery for rectal cancer. *Chir.* 1. März 2014;85(3):192–7.
74. Phang PT. Total mesorectal excision: technical aspects. *Can J Surg.* April 2004;47(2):130–7.
75. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, Bosset J-F, Cadot G, Bouché O, Bedenne L. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 1. April 2017;49(4):359–67.

76. Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CBM, Liefers G-J, Putter H, van de Velde CJH. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 1. Februar 2015;16(2):200–7.
77. Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Lancet Oncol.* Juni 2017;18(6):e354–63.
78. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG performance status. [Internet]. [zitiert 13. Oktober 2017, 21:00 Uhr]. Verfügbar unter: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
79. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1. Oktober 2013;24(suppl\_6):vi81–8.
80. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [Internet]. [zitiert 13. Oktober 2017, 21:30 Uhr]. Verfügbar unter: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
81. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 1. Januar 2009;45(2):228–47.
82. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1. März 1997;12(1):19–23.
83. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTMN-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizinverlag; 2015:3-4.
84. Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T. The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis.* 1. Juli 2003;18(4):335–41.
85. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens J-H, Becker H, Hess C, Raab R. Adjuvant versus Neoadjuvant Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer A Progress Report of a Phase-III Randomized Trial (Protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol.* 1. März 2001;177(4):173–81.
86. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJJ, Willett CG, Kachnic LA. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Juli 2009;74(3):824–30.

87. German Rectal Cancer Study Group: CAO/ARO/AIO-04 Study. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer. Study protocol. [Internet]. [zitiert 25. Oktober 2017, 19:27 Uhr]. Verfügbar unter: [http://www.caoaroaio04.uzh.ch/dam/jcr:00000000-166a-84bb-ffff-ffffa3704ddb/Pruefplan\\_CA0-AR0-AIO-04.pdf](http://www.caoaroaio04.uzh.ch/dam/jcr:00000000-166a-84bb-ffff-ffffa3704ddb/Pruefplan_CA0-AR0-AIO-04.pdf)
88. ICRU 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU report 50, 1993.
89. Fisher BJ, Daugherty LC, Reiff JE. Planning Target Volume (PTV). In: Brady LW, Yaeger TE, Herausgeber. Encyclopedia of Radiation Oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. [Internet] [zitiert 26. März 2019, 18:30 Uhr]. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-85516-3\\_300](https://doi.org/10.1007/978-3-540-85516-3_300)
90. Tomé WA, Jaradat HA, Nelson IA, Ritter MA, Mehta MP. Helical tomotherapy: image guidance and adaptive dose guidance. *Front Radiat Ther Oncol.* 2007;40:162–78.
91. Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol.* April 2004;77(916):285–95.
92. Engels B, De Ridder M, Tournel K, Sermeus A, De Coninck P, Verellen D, Storme GA. Preoperative Helical Tomotherapy and Megavoltage Computed Tomography for Rectal Cancer: Impact on the Irradiated Volume of Small Bowel. *Int J Radiat Oncol.* 1. August 2009;74(5):1476–80.
93. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiothérapie.* 1. Oktober 2011;15(6):555–9.
94. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Haken RKT, Miften M. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1. März 2010;76(3):101–7.
95. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects of the Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1. März 2010;76(3):116–22.
96. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab H-R, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1. Juli 2012;13(7):679–87.
97. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally

advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Juni 2012;13(6):579–88.

98. Minsky BD. Progress in the treatment of locally advanced clinically resectable rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* Dezember 2011;10(4):227–37.
99. Rödel C, Arnold D, Becker H, Fietkau R, Ghadimi M, Graeven U, Hess C, Hofheinz R, Hohenberger W, Post S, Raab R, Sauer R, Wenz F, Liersch T. Induction Chemotherapy before Chemoradiotherapy and Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer. *Strahlenther Onkol.* 1. Dezember 2010;186(12):658–64.
100. Benevento I, Felice FD, Musio D, Tombolini V. The Addition of Target Therapy to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Review. *Chemotherapy.* 2017;62(5):314–22.
101. Appelt AL, Pløen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after pre-operative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Januar 2013;85(1):74–80.
102. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Fakhri MG, Wong JYC, Chen Y-J. Effect of increasing radiation dose on pathologic complete response in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Acta Oncol Stockh Swed.* Dezember 2016;55(12):1392–9.
103. Li J, Ji J, Cai Y, Li X, Li Y, Wu H, Xu B, Dou F, Li Z, Bu Z, Wu A, Tham IWK. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: A phase II trial. *Radiother Oncol.* 1. Januar 2012;102(1):4–9.
104. Lupattelli M, Matrone F, Gambacorta MA, Osti M, Macchia G, Palazzari E, Nicosia L, Navarria F, Chiloiro G, Valentini V, Aristei C, De Paoli A. Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: short-term results of a multicentric study. *Radiat Oncol Lond Engl.* 22. August 2017;12(1):139.
105. De Ridder M, Tournel K, Van Nieuwenhove Y, Engels B, Hoorens A, Everaert H, Op de Beeck B, Vinh-Hung V, De Grève J, Delvaux G, Verellen D, Storme GA. Phase II Study of Preoperative Helical Tomotherapy for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1. März 2008;70(3):728–34.
106. Wang L, Li Z-Y, Li Z-W, Li Y-H, Sun Y-S, Ji J-F, Gu J, Cai Y. Efficacy and safety of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy with concurrent capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* Februar 2015;58(2):186–92.
107. Picardi V, Macchia G, Guido A, Giaccherini L, Deodato F, Farioli A, Cilla S, Compagnone G, Ardizzoni A, Cuicchi D, Gambacorta MA, Cellini F, Frezza G, Poggioli G, Valentini V, Fuccio L, Morganti AG. Preoperative Chemoradiation With VMAT-SIB in Rectal Cancer: A Phase II Study. *Clin Colorectal Cancer.* 1. März 2017;16(1):16–22.

108. Zhu J, Liu F, Gu W, Lian P, Sheng W, Xu J, Cai G, Shi D, Cai S, Zhang Z. Concomitant boost IMRT-based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 7. März 2014;9:70.
109. Tey J, Leong CN, Cheong WK, Sze TG, Yong WP, Tham IWK, Lee KM. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy and dose escalated intensity modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced rectal cancer. *J Cancer*. 2017;8(16):3114–21.
110. Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, Sánchez E, Garcia-Aranda M, Rodriguez J, Potdevin G, Rubio C. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. Juni 2014;190(6):515–20.
111. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, Temple L, Saltz L, Shia J, Guillem JG. rate of Pathologic Complete Response With Increased Interval Between Preoperative Combined Modality Therapy and Rectal Cancer Resection. *Dis Colon Rectum*. 1. März 2004;47(3):279–86.
112. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. Oktober 2008;15(10):2661–7.
113. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. Oktober 2009;250(4):582–9.
114. Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, Suriawinata A, Paty PB, Minsky BD, Weiser MR, Temple LK, Wong WD, Klimstra DS. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol*. Februar 2004;28(2):215–23.
115. But-Hadzic J, Anderlueh F, Brecelj E, Edhemovic I, Secerov-Ermenc A, Hudej R, Jeromen A, Kozelj M, Krebs B, Oblak I, Omejc M, Vogrin A, Velenik V. Acute Toxicity and Tumor Response in Locally Advanced Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiation Therapy With Shortening of the Overall Treatment Time Using Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost: A Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol*. 1. Dezember 2016;96(5):1003–10.
116. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NAP, Stalpers LJA, Kok HP. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):96.
117. Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DA. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2001;13(2):71–81.

118. Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol*. Juli 2010;83(991):554–68.
119. Yang J, Yue J-B, Liu J, YU J-M. Repopulation of tumor cells during fractionated radiotherapy and detection methods (Review). *Oncol Lett*. Juni 2014;7(6):1755–60.
120. Buchs NC, Ris F, Majno PE, Andres A, Cacheux W, Gervaz P, Roth AD, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Morel P, Mentha G, Toso C. Rectal Outcomes After a Liver-First Treatment of Patients with Stage IV Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 1. März 2015;22(3):931–7.
121. Pasetto LM, Friso ML, Pucciarelli S, Basso U, Toppan P, Rugge M, Sinigaglia G, Nitti D, Sotti G, Monfardini S. Primary rectal carcinoma in patients with stage IV resectable disease at diagnosis. *Anticancer Res*. April 2007;27(2):1079–85.
122. Shah MD, Parwani AV, Zynger DL. Impact of the Pathologist on Prostate Biopsy Diagnosis and Immunohistochemical Stain Usage Within a Single Institution. *Am J Clin Pathol*. 20. November 2017;148(6):494–501.
123. Shivnani AT, Small W, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL, Talamonti MS. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg*. März 2007;193(3):389–93.
124. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Sabbaga J, Aguilar PB, Fernandez LM, Araújo SEA, Perez RO. Organ Preservation in cT2N0 Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: The Impact of Radiation Therapy Dose-escalation and Consolidation Chemotherapy. *Ann Surg*. Januar 2019;269(1):102–7.
125. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol Lond Engl*. 26. Februar 2010;5:17.
126. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15. März 2008;70(4):1124–9.
127. François E, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, Vendrely V, Seitz J-F, Conroy T, Juzyna B, Gerard J-P. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: Tolerance and efficacy. *Radiother Oncol*. 1. Januar 2014;110(1):144–9.
128. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier J-C. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23.

129. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, Untereiner M, Leduc B, Francois É, Maurel J, Seitz J-F, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 1. Oktober 2006;24(28):4620–5.
130. Ahmed KA, Correa CR, Dilling TJ, Rao NG, Shridhar R, Trotti AM, Wilder RB, Caudell JJ. Altered Fractionation Schedules in Radiation Treatment: A Review. *Semin Oncol*. 1. Dezember 2014;41(6):730–50.
131. Arbea L, Martínez-Monge R, Díaz-González JA, Moreno M, Rodríguez J, Hernández JL, Sola JJ, Ramos LI, Subtil JC, Nuñez J, Chopitea A, Cambeiro M, Gaztañaga M, García-Foncillas J, Aristu J. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. Juni 2012;83(2):587–93.
132. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, Sun J, Zhao J, Luo J, Sun Y, Wang Z. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer*. 2017;141(5):1052–65.
133. Singh J, Stift A, Brus S, Kosma K, Mittlböck M, Riss S. Rectal cancer surgery in older people does not increase postoperative complications - a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 23. November 2014;12:355.
134. Gebauer B, Meyer F, Ptok H, Steinert R, Otto R, Lippert H, Gastinger I. [How does Diabetes Mellitus Influence Early Postoperative Results and Survival in Rectal Cancer?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. März 2018;143(5):e25–33.
135. Park J, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 15. August 2011;117(16):3703–12.
136. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. November 2009;27(31):5124–30.
137. Naveiro-Fuentes M, Rodríguez-Oliver A, Fernández-Parra J, González-Paredes A, Aguilar-Romero T, Mozas-Moreno J. Effect of surgeon's experience on complications from laparoscopic hysterectomy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Februar 2018;47(2):63–7.
138. Dayal S, Battersby N, Cecil T. Evolution of Surgical Treatment for Rectal Cancer: a Review. *J Gastrointest Surg*. 1. Juli 2017;21(7):1166–73.
139. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 20. Juli 2005;(3):CD003145.

140. Jannasch O, Klinge T, Otto R, Chiapponi C, Udelnow A, Lippert H, Bruns CJ, Mroczkowski P. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget*. 3. November 2015;6(34):36884–93.
141. Lin X, Li J, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res*. 15. Juni 2015;196(2):294–301.
142. Donner CS. Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. *Dig Dis Basel Switz*. August 1998;16(4):253–61.
143. Park MG, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Colonic ischemia following surgery for sigmoid colon and rectal cancer: a study of 10 cases and a review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 1. Mai 2012;27(5):671–5.
144. Augestad KM, Keller DS, Bakaki PM, Rose J, Koroukian SM, Øresland T, Delaney CP. The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database. *Cancer Epidemiol*. 2018;53:56–64.
145. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *The Lancet*. 14. Dezember 1996;348(9042):1605–10.
146. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T, Buyse M. Alternative clinical end points in rectal cancer--are we getting closer? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 2006;17(8):1239–48.
147. Hess DR. Retrospective Studies and Chart Reviews. *Respir Care*. 1. Oktober 2004;49(10):1171–4.

### **13 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Daria Shabas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlungsergebnisse neoadjuvant behandelter Rektumkarzinompatienten. Standardbestrahlung versus dosiseskalierte Bestrahlung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

#### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Aus dieser Dissertation ist bisher keine Publikation hervorgegangen.

Datum

Unterschrift

## **14 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **15 Danksagung**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Dr. med. Sebastian Zschaeck für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die nette und stets verlässliche Zusammenarbeit im Rahmen dieser Doktorarbeit bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich stets motivierend begleitet und unterstützt haben und somit einen großen Beitrag zur Vollendung meiner Promotion geleistet haben!

Insbesondere möchte ich mich bei meinen lieben Freunden Amani, Kamila, Katti und Sabrin für die aufbauenden Worte und eure stete Hilfsbereitschaft während Erarbeitung meiner Dissertation ganz herzlich bedanken.

Schließlich möchte ich allen anderen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben und die hier ungenannt bleiben, für die erwiesene Hilfe danken.