

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie an der
Charité Berlin bei Patienten mit Rektumkarzinom
im Stadium II oder III

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Catrin Kloß

aus Darmstadt

Datum der Promotion: 27.02.2015

Abstrakt deutsch	5
Abstract englisch	7
1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie	9
1.2. Ätiologie	9
1.3. Tumorhistologie	9
1.4. Anatomische Grundlagen	10
1.5. Tumorausbreitung	10
1.6. Staging, R-Klassifikation, Grading.....	11
1.7. Abgrenzung des Rektumkarzinoms.....	13
1.8. Therapie.....	13
1.8.1. Chirurgische Therapie.....	13
1.8.2. Neoadjuvante Radiochemotherapie.....	14
2. Fragestellung	15
3. Patienten und Methodik	16
3.1. Patientenkollektiv	16
3.1.1. Einschlusskriterien.....	16
3.1.2. Ausschlusskriterien	16
3.2. Klinisches Staging.....	16
3.3. Therapie.....	17
3.4. Überlebenszeiten (primäre Outcomes).....	17
3.5. Downstaging und pCR	17
3.6. Statistik.....	17
3.6.1. Datenerhebung	18
3.6.1.1. Datenerfassung.....	18
3.6.1.2. Datenvervollständigung.....	18
3.6.2. Primäre und sekundäre Outcomes und Parameter	18
3.7. Auswertung/Software.....	19
3.7.1. Datenerfassung	19
3.7.2. Auswertung.....	19
3.8. Literaturrecherche	20
4. Ergebnisse	20
4.1. Eigene Daten.....	21

4.1.1. Eingeschlossene Patienten	21
4.1.2. Geschlecht, Alter und klinisches Staging	21
4.1.3. Tumorgröße	22
4.1.4. Tumorart.....	23
4.1.5. Grading.....	23
4.1.6. Tumorlokalisation.....	23
4.1.7. Begleiterkrankungen	24
4.1.8. Neoadjuvante Radiochemotherapie.....	24
4.1.8.1. Radiotherapie.....	24
4.1.8.1.1. Einzeldosis.....	24
4.1.8.1.2. Gesamtdosis	24
4.1.8.1.3. Gesamtdosis der Patienten mit Boost.....	25
4.1.8.1.4. Gesamtdosis der Patienten ohne Boost.....	25
4.1.8.1.5. Techniken der Radiotherapie.....	26
4.1.8.2. Chemotherapie.....	26
4.1.8.2.1. Chemotherapeutika und Dosierung	26
4.1.8.2.2. Durchführung und Abbruch.....	27
4.1.8.2.3. Dauer der Chemotherapie.....	27
4.1.8.3. Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Operation.....	28
4.1.9. Chirurgische Therapie.....	28
4.1.9.1 Operationsarten	28
4.1.9.2. Durchführung TME	29
4.1.9.3. Residualtumorklassifikation	29
4.1.9.4. Todesfälle und Komplikationen mit Bezug zum operativen Eingriff.....	30
4.1.10. Adjuvante Chemotherapie	31
4.1.11. Histopathologische Untersuchung des Resektats	32
4.1.11.1. Pathologische T-Klassifikation.....	32
4.1.11.2. Pathologische N-Klasifikation	33
4.1.12. Downstaging und Upstaging	33
4.1.12.1. Downstaging und Upstaging der T-Kategorie.....	33
4.1.12.2. Downstaging und Upstaging der N-Kategorie	34
4.1.12.3. Downstaging und Upstaging der T- und N-Kategorie	35
4.1.12.4. Pathologische Komplettremission.....	36
4.1.13. Nachbeobachtungszeit	37

4.1.14. Überlebensanalysen	37
4.1.14.1. Gesamtüberleben	37
4.1.14.2. Lokale Kontrolle	39
4.1.14.3. Systemische Kontrolle	41
4.1.15. Einflussfaktoren auf die primären Outcomes	43
4.1.15.1. Gesamtüberleben	43
4.1.15.1.1. Univariate Analyse	43
4.1.15.1.1.1. Geschlecht	43
4.1.15.1.1.2. Pathologische T-Klassifikation	44
4.1.15.1.1.3. Boostbestrahlung	45
4.1.15.1.1.4. Pathologische N-Klassifikation	46
4.1.15.1.2. Multivariate Analyse	47
4.1.15.2. Lokale Kontrolle	48
4.1.15.2.1. Univariate Analyse	48
4.1.15.2.1.1. Pathologische T-Klassifikation	48
4.1.15.2.1.2. Pathologische N-Klassifikation	49
4.1.15.2.2. Multivariate Analyse	50
4.1.15.3. Systemische Kontrolle	51
4.1.15.3.1. Univariate Analyse	51
4.1.15.3.1.1. Geschlecht	51
4.1.15.3.1.2. Boostbestrahlung	52
4.1.15.3.1.3. Pathologische T-Klassifikation	53
4.1.15.3.1.4. Pathologische N-Klassifikation	54
4.1.15.3.2. Multivariate Analyse	55
4.2. Ergebnisse der Forschung	56
4.2.1. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 1a	56
4.2.2. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 1b	56
4.2.3. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 2a	58
4.2.4. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 2b	58
4.2.5. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 3	59
5. Diskussion	60
5.1. Probleme und Schwächen der Studie	60
5.2. Diskussion der Ergebnisse	60
5.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	60

5.2.2. Gesamtüberleben	61
5.2.3. Lokale Kontrolle	64
5.2.4. Systemische Kontrolle	65
5.2.5. Downstaging	66
5.2.5.1. Pathologische Komplettremission (pCR)	66
5.2.5.2. Downstaging der T- und N-Kategorie	69
5.2.6. Signifikante Prognosefaktoren.....	70
5.2.6.1. Geschlecht der Patienten.....	71
5.2.6.2. Pathologische N-Klassifikation	71
5.2.6.3. Pathologische T-Klassifikation.....	72
5.2.6.4. Boostbestrahlung	72
6. Zusammenfassung	73
Eidesstattliche Versicherung	82
Lebenslauf.....	83
Danksagung	84
Anhang	85

Abstrakt deutsch

Einleitung und Fragestellung:

Die Durchführung einer neoadjuvanten 5-FU-basierten Radiochemotherapie ist die Standardtherapie bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit der Durchführung dieser Therapie an der Charité Berlin mit Ergebnissen nationaler und internationaler Literatur zu vergleichen. Als Vergleichsgrößen wurden primäre Outcomes, wie das GÜ, das RFÜ und das MFÜ sowie sekundäre Outcomes, wie das Erreichen einer pCR (ypT0N0M0) oder eines Downstaging herangezogen. In Betracht kommende Parameter wurden zudem auf ihre Effizienz als Prognosefaktoren für die primären Outcomes untersucht.

Methodik:

Retrospektiv wurden Daten aller Patienten der Charité Berlin erhoben, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2009 diese Therapie als Ersttherapie aufgrund eines histologisch befundeten Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II oder III erhalten haben und anschließend operiert wurden. Primäre Outcomes wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analyse potenzieller Prognosefaktoren wurde univariat mittels Log-Rank Test und multivariat durch die Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse:

Daten von 141 Patienten wurden analysiert. Die neoadjuvante Radiochemotherapie bestand aus einer Einzeldosis von 1,8 Gy bei einer medianen Gesamtdosis von 50,4 Gy (Bereich: 45-59,4 Gy) und einer konkurrierenden 5-FU Gabe als 24-h Dauerinfusion. Nach Durchführung der Operation erhielten 64,5% eine adjuvante Chemotherapie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 82 Monaten lag das 1-,3-,5- und 10-Jahres-GÜ bei 99,3%, 91,9%, 84,5% und 57,3%, das 1-,3-,5- und 10-Jahres-RFÜ bei 99,2%, 93,4%, 87,2% und 81,3% und das 1-,3-,5- und 10-Jahre-MFÜ bei 93,9%, 84,1%, 73,3% und 45,6%. 9,9% der Patienten erreichten eine pCR. Ein Downstaging der T- oder N-Kategorie konnte bei 55,1% bzw. 41,5% der Patienten festgestellt werden. Als Prognosefaktoren für ein höheres GÜ wurden in der multivariaten Analyse das weib-

liche Geschlecht ($p=0,009$), die Durchführung eines Boosts ($p=0,005$) sowie eine geringere Anzahl an metastasierten Lymphknoten ($p<0,001$) ermittelt; ein höheres MFÜ korrelierte mit kleineren ypN-Kategorien ($p<0,001$) und der Durchführung eines Boosts ($p=0,001$); ein höheres RFÜ konnte signifikant nur mit einer geringeren Anzahl an metastasierten Lymphknoten ($p=0,005$) prognostiziert werden.

Diskussion:

Das vergleichsweise hohe GÜ könnte auf die vollständige Durchführung der CRT zurückzuführen sein, da nur 3,5% die CRT abgebrochen haben. Während sich das MFÜ mit den Ergebnissen anderer Studien deckt, ist das RFÜ vergleichsweise niedrig. Der geringe Anteil an Durchführung einer TME könnte angesichts der Bedeutung für die lokale Kontrolle Erklärung für dieses Ergebnis sein. Die Anzahl an pCRs und Downstaging der N-Kategorie könnte gegebenenfalls durch ein längeres Intervall zwischen CRT und OP verbessert werden.

Abstract englisch

Introduction:

Preoperative neoadjuvant 5-FU based CRT is standard treatment of rectal cancer in UICC-Stages II and III. Subject of this study is to compare the results of this treatment modality at the Charité Berlin with the published national and international literature. Primary outcomes as overall survival, local and distant control as well as secondary outcomes, achievement of pCR (ypT0N0M0) or downstaging of T- or N-stage were considered as benchmarks. Suitable parameters were tested as predictors for primary outcomes.

Methods:

Included were all patients, who underwent a neoadjuvant CRT and surgical treatment of histological proven rectal cancer in UICC-stages II or III at the Charité Berlin between the 01.01.1995 and 31.12.2009. Excluded were patients with evidence of local or distant metastases. Primary outcomes were calculated by the Kaplan-Meier-method. Potential predictive factors were analysed univariately by the Log-Rank-Test and statistically significant parameters were then processed for multivariate Cox-Regression analyses.

Results:

Data of 141 patients were analysed. CRT was achieved in a median radiation dose of 50,4 Gy (Range: 45 – 59,4Gy) given in 1,8 Gy per day. Concurrent chemotherapy consisted in 5-FU, given as 24 h continuous infusion. 64,5% of all patients achieved adjuvant chemotherapy. 1-, 3-, 5- and 10-year OS was at a median follow-up of 82 months 99,3%, 91,9%, 84,5% and 57,3%. Recurrence-free survival at 1,3,5 and 10 years was 99,2%, 93,4%, 87,2% and 81,3% and distant metastasisfree survival at 1, 3, 5 and 10 years was 93,9%, 84,1%, 73,3% and 45,6%. 9,9% of all patients achieved a pCR. A down-staging of T- or N-stage was reached in 55,1% respectively 41,5% of patients. In multivariate analysis were found as significant predictors for a better OS: female sex ($p=0,009$), boost-radiation ($p=0,005$) and a lower absolute number of positive lymph nodes ($p<0,001$). Lower ypN-stage was significant for a better distant

metastasis-free survival ($p < 0,001$) as well as boost-radiation ($p = 0,001$). Significant for a better recurrence-free survival was the absolute number of positive lymph nodes ($p = 0,005$).

Discussion:

The reason for good overall survival of this study could be, that only 3,5% of all patients did not underwent full CRT. Whereas metastasis-free survival correlates with results of other studies, lower recurrence-free survival could be caused by a low number of TME. PCR as well as downstaging of N-stage might have been improved by a longer interval between CRT and OP.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt in Deutschland – sowohl bei Männern, als auch bei Frauen – die zweithäufigste Tumorerkrankung dar¹. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkrankten hieran 2008 etwa 35.000 Männer und 30.000 Frauen². Im gleichen Zeitraum verstarben rund 27.000 Personen aufgrund dieser Erkrankung². Das KRK ist eine Erkrankung des Alters. Die Häufigkeit, daran zu erkranken, nimmt ab dem 45. Lebensjahr stark zu; der Altersgipfel wird für beide Geschlechter um das 65. Lebensjahr erreicht³. Rund 70% der Diagnosen werden im Alter zwischen 50 und 80 Jahren gestellt, wobei Männer ein leicht höheres Risiko haben, an einem Rektumkarzinom zu erkranken, als Frauen³.

1.2. Ätiologie

Ätiologisch unterscheidet man 3 Gruppen beim KRK: das sporadische KRK, das KRK bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie das KRK bei hereditären Krebsyndromen. Das sporadische KRK stellt mit 85% die größte Gruppe dar und wird mit umweltbedingten Faktoren, wie insbesondere der Ernährung und den Lebensgewohnheiten assoziiert⁴. Dies wird durch die Tatsache unterlegt, dass sich die Inzidenz von Immigranten und deren Nachkommen der Inzidenz des Einwanderungslandes angleicht⁵. 10% der KRK entstehen durch hereditäre Krebs syndrome^{3, 4}. Hierzu zählen die familiäre adenomatöse Polyposis coli, das Turcot- und Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis coli und das hereditäre, nicht-polypöse kolorektale Krebs syndrom^{3, 4}. 5% aller KRK stehen in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen⁴. So haben Patienten mit Colitis ulcerosa oder mit Morbus Chron ein erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung^{4, 6}.

1.3. Tumorhistologie

Entsprechend den Vorschlägen der WHO unterscheidet man im Kolon und Rektum sieben Karzinomtypen⁷. Am häufigsten ist das Adenokarzinom mit einem Anteil von etwa 85% vertreten^{6, 7}. Es zeigt eine unterschiedlich ausgeprägte Drüsenbildung ohne

stärkere Verschleimung⁶. Das muzinöse Adenokarzinom tritt mit etwa 10% am zweithäufigsten auf⁷. Dies ist ebenfalls ein Adenokarzinom, jedoch mit ausgedehnter extrazellulärer Schleimbildung, die mehr als 50% der Tumorfläche einnimmt⁶. Sehr selten treten Siegelzell-Karzinome, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome auf⁶.

1.4. Anatomische Grundlagen

Das Rektum ist die Fortsetzung des Colon sigmoideum und endet nach dem Canalis analis mit dem Anus. Die Linea anorectalis - eine im Schleimhautrelief erkennbare Linie - unterteilt das Rektum in die Ampulla recti und den Canalis analis⁸. Die Ampulla recti ist als Speicherorgan der dehnbarste Teil des Rektums⁸. Zum Analkanal gehören das Corpus cavernosum recti - ein Schwellkörper mit arteriellem Zufluss - sowie der muskuläre Sphinkterapparat, der im Wesentlichen aus drei Muskeln besteht: dem M. sphinkter ani internus und -externus, sowie dem M. puborectalis, der Bestandteil des M. levator ani ist. Beide bilden zusammen mit anderen Strukturen das Kontinenzorgan⁸. Der Analkanal endet mit dem Anus⁸. Wie der übrige Dickdarm, besteht der histologische Wandaufbau des Rektums ohne Analkanal im Wesentlichen – von innen nach außen – aus Mukosa, Submukosa, Muskularis propria mit Ring- und Längsmuschicht und einer Adventitia aus lockerem Bindegewebe im mittleren und unteren Abschnitt⁹.

1.5. Tumorausbreitung

Die Tumorausbreitung kann unterschiedlich erfolgen. Sie kann per continuitatem benachbarte Strukturen infiltrieren⁴, wie etwa Uterus und Vagina bei der Frau oder Prostata und Harnblase beim Mann. Sie kann aber auch hämatogen oder lymphogen erfolgen⁴. Bei der hämatogener Ausbreitung spielt aus anatomischen Gründen die Lage des Tumors eine entscheidende Rolle:

Da das obere Drittel des Rektums arteriell über die A. rectalis superior (aus der A. mesenterica) versorgt wird und die venöse Drainage über die V. rectalis sup. in die V. portae hepatis erfolgt, kann ein in diesem Drittel gelegener Tumor in die Leber metastasieren⁴. Das mittlere Drittel wird über die A. rectalis media (aus der A. iliaca interna) und das untere Drittel über die A. rectalis inferior (aus der A. pudenda) versorgt,

während der Abfluss über die gleichnamigen Venen in die V. cava inferior erfolgt. Ein Tumor in diesem Bereich kann regelmäßig Lungenmetastasen verursachen⁴. Die lymphogene Ausbreitung setzt einen tumorösen Einbruch in die Lymphgefäße voraus. Letztere finden sich zahlreich in der Submukosa und drainieren von dort in den subserösen Lymphplexus⁴.

1.6. Staging, R-Klassifikation, Grading

Für die klinische und pathologische Stadieneinteilung (Staging) kolorektaler Karzinome wird in Deutschland und zunehmend auch in den USA die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) verwendet¹⁰. Das Einteilungssystem nach DUKES gilt der TNM-Klassifikation als unterlegen¹⁰. Im Rahmen dieser Arbeit wird die 5. Auflage der TNM-Klassifikation¹¹ verwendet:

T gibt das Tiefenwachstum des Primärtumors an:

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor infiltriert Submukosa

T2 Tumor infiltriert Muskularis propria

T3 Tumor infiltriert durch die Muskularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe

T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und / oder perforiert das viszerale Peritoneum

Anmerkung:

Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist. Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökumkarzinom.

- N beurteilt regionäre Lymphknoten
- Nx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

- M beurteilt Fernmetastasen
- Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Das Präfix „c“ weist auf das klinische Staging hin, während „y“ für ein „Re-Staging“ nach neoadjuvanter Radiochemotherapie steht und „p“ die histopathologische Aufarbeitung kennzeichnet^{6, 10}. Anhand der TNM-Klassifikation¹¹ werden Stadiengruppen gebildet:

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1 oder T2	N0	M0
Stadium II	T3 oder T4	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1 oder N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Ferner ist die Beurteilung von residualem Tumorgewebe von Bedeutung. Dies geschieht zum einen histologisch durch den Pathologen als auch makroskopisch durch den Chirurgen¹⁰. Die Residualtumorklassifikation beurteilt das Resektionsausmaß:

- RX Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopischer Residualtumor
- R2 makroskopischer Residualtumor

Wichtig für die Prognose ist der Differenzierungsgrad des Tumors. Dieser wird histopathologisch nach Kriterien wie Drüsenbildung, Kernpolymorphismen und Mitosen bestimmt und erlaubt eine Aussage über die Malignität des Tumors⁶.

Das Grading erfolgt in einem vierstufigen Schema:

- Gx Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert

1.7. Abgrenzung des Rektumkarzinoms

Kolorektale Karzinome werden zwar häufig hinsichtlich Genese, Prognose und Tumorbiologie gemeinsam betrachtet, trotzdem resultieren aus den anatomischen Gegebenheiten unterschiedliche Therapieziele¹². Während beim Kolonkarzinom das Lokalrezidiv – bei Durchführung einer adäquaten chirurgischen Therapie – fast keine Rolle spielt, stellt es beim Rektumkarzinom vor allem in den Stadien II und III ein ernstes Problem dar¹³. Daneben kommt mit dem Erhalt der Sphinkterfunktion ein wichtiger Gesichtspunkt der Lebensqualität hinzu¹². Etwa 40 bis 60% aller kolorektalen Karzinome sind im Rektum lokalisiert³. Rektumkarzinome werden als Tumore definiert, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind¹⁴. Dies trifft auch dann zu, wenn die Tumormasse zwar im Sigma lokalisiert ist, der Unterrand aber in das Rektum hineinreicht¹⁴. Nach der UICC werden die Tumore entsprechend ihres Abstandes von der Anokutanlinie in Tumore des oberen (12 – 16 cm), mittleren (6 – 12 cm) und unteren Rektumdrittels (< 6 cm) eingeteilt¹⁵.

1.8. Therapie

Für Rektumkarzinome im UICC-Stadium II / III ist oft ein interdisziplinäres Vorgehen indiziert, das sich aus neoadjuvanter Radiochemo- und chirurgischer Therapie zusammensetzt¹⁵.

1.8.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt die zentrale Therapie dar und ist von entscheidender Bedeutung. Die kurative Therapie des rektalen Karzinoms zielt neben der R0-Resektion

des Primärtumors auch auf die partielle mesorektale Entfernung im oberen Drittel sowie die totale Entfernung des Mesorektums in den unteren beiden rektalen Dritteln ab^{14, 15}. Je nach Lokalisation, Tiefeninfiltration (T-Kategorie) und Abstand des Tumors zur Linea dentata und dem Levatorschenkel stehen verschiedene Operationsverfahren zur Verfügung, die allesamt als gleichwertig anzusehen sind^{14, 15}:

- die anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektion
- die intersphinkteräre Rektumresektion
- die nicht kontinenzerhaltende abdominoperineale Rektumresektion

Bei der totalen mesorektalen Exzision (TME) erfolgt eine en-bloc-Entfernung des Tumors mitsamt des potenziell Tumor tragenden Mesorektums entlang einer klar definierten Schicht – der sog. “holy plane“ –, die zwischen viszeraler und parietaler Lamelle der Fascia pelvis liegt³. Außerhalb der “holy plane“ liegen die Organe des kleinen Beckens sowie die Nerven der Sexual- und Kontinenzfunktion, die dabei weitestgehend geschont werden sollen³. Das zu entfernende Mesorektum stellt einen bindegewebigen Fettkörper dar, der von der viszeralen Faszie des Rektums umschlossen ist³. In diesem befinden sich sämtliche Lymphknoten, die das Rektum drainieren. Etwa $\frac{3}{4}$ der lymphogenen Metastasen im mittleren und unteren Drittel des Rektums können hier nachgewiesen werden^{4, 6}. Diese Operationstechnik wurde vor allem durch Heald et al.¹⁶ entwickelt und bedeutet einen entscheidenden Fortschritt:

Wurden durch die konventionelle Chirurgie Lokalrezidivraten von 15 bis 45% erzielt^{17, 18, 19}, so konnten diese in ausgewählten, erfahrenen Zentren durch Umsetzung der TME auf unter 10% gesenkt werden^{20, 21}.

1.8.2. Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die alleinige chirurgische Therapie von Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II und III ist mit hohen Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten und damit einer ungünstigen Überlebensprognose behaftet^{3, 6}. Trotz Optimierung des chirurgischen Eingriffs durch TME war eine wesentliche Verbesserung der Rate an Lokalrezidiven von unter 10% bei dieser Methode vor allem bei Durchführung in hochspezialisierten chirurgischen Zentren mit entsprechend gut ausgebildeten Operateuren zu verzeichnen^{3, 22, 23}.

In den UICC- Stadien II und III ist eine neoadjuvante Therapie indiziert¹⁵. Diese kann einerseits als präoperative Kurzzeitradiotherapie mit einer Gesamtdosis von 25 Gy, appliziert in Einzeldosen von 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und unmittelbar gefolgt von der Operation stattfinden¹⁵. Eine holländische RCT belegt, dass die präoperative Kurzzeitradiotherapie selbst bei durch TME optimierter Chirurgie die Lokalrezidivrate nochmals signifikant ($p < 0,001$) senkt²⁴. Ein Überlebensgewinn konnte sowohl in einer randomisierten kontrollierten Studie²⁵ als auch in einer Metaanalyse²⁶ gezeigt werden. Mit starkem Konsens wird andererseits auch eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit konventioneller Frakturierung empfohlen, die in einer präoperativen Applikation von Einzelfraktionen von 1,8 Gy täglich bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy unter gleichzeitiger Gabe von 5-FU besteht, und der eine Operation innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie folgt¹⁵.

Richtungweisend hat die von Sauer et al. durchgeführte, randomisierte Rektumkarzinom-Studie – publiziert in 2004 – die Überlegenheit der konventionellen neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radiochemotherapie belegt²⁷. Während perioperative Nebenwirkungen, Fernmetastasen, und Gesamtüberleben bei beiden Therapien vergleichbar waren, zeigten sich bei Anwendung der neoadjuvanten Radiochemotherapie geringere Akut- (27% vs. 40%; $p = 0,001$) und Spättoxizitäten (14% vs. 24%; $p = 0,001$), eine Senkung der Lokalrezidivrate (6% vs. 13%; $p = 0,006$) und eine signifikante ($p < 0,001$) Verlagerung hin zu niedrigeren TMN-Klassifikationen²⁷. Bei 8% der neoadjuvant behandelten Patienten konnte sogar eine pathologische Komplettremission (pCR) verzeichnet werden²⁷. Aufgrund des Vorteils eines potenziellen Downstaging ist die neoadjuvante Radiochemotherapie insbesondere dann indiziert, wenn Folgendes erreicht werden soll¹⁵:

- R0-Resektion, v.a. bei T4-Tumoren
- Senkung der Gefahr von Lokalrezidiven bei Tumoren mit kritischem Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand
- Möglichkeit eines Sphinktererhalts bei Tumoren im unteren rektalen Drittel

2. Fragestellung

Diese retrospektive Studie untersucht das klinische Outcome aller Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen resektablen Rektumkarzinom (UICC Stadien II und III¹¹), die zwi-

schen 1995-2009 mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und einer nachfolgenden Operation an der Charité Berlin behandelt wurden. Das klinische Outcome wurde anhand folgender Parameter definiert: Gesamtüberleben (GÜ), rezidivfreies Überleben (RFÜ), metastasenfrees Überleben (MFÜ), pathologische Komplettremission (pCR) und Downstaging. Weiterhin soll ein zeitgemäßer Stand der Forschung wiedergegeben werden und mit den gewonnenen Ergebnissen verglichen werden.

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Einschlusskriterien

Für diese retrospektive Studie wurden alle Patienten ausgewählt, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2009 aufgrund eines histologisch diagnostizierten Rektumkarzinoms in den UICC-Stadien II oder III¹¹ an der Charité Berlin mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden. Die Patienten mussten die neoadjuvante Radiochemotherapie an der Charité durchlaufen haben und anschließend operiert worden sein.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht wegen eines primären Rektumkarzinoms behandelt wurden oder die Therapie vorzeitig ohne Operation abgebrochen haben.

3.2. Klinisches Staging

Das klinische Staging erfolgte durch CT und MRT, aber auch durch endorektale Sonographie. Die Stadieneinteilung erfolgte auf der Grundlage der TNM-Klassifikation¹¹ gemäß der WHO.

3.3. Therapie

Die Radiotherapie wurde bei allen Patienten mit einem Linearbeschleuniger mit 20 MV durchgeführt. Grundsätzlich sollte eine Gesamtdosis von 50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy erreicht werden. Teilweise fand ab 45 Gy eine Dosisaufsättigung im Sinne eines Boosts statt – ebenfalls in Einzeldosen von 1,8 Gy täglich. Die Radiotherapie erfolgte an 5 Tagen in der Woche. Die Patienten wurden in Bauchlage behandelt. Eine Unterlage, sogenanntes „Belly-Board“, wurde eingesetzt, um die Darmschlingen möglichst aus den Radiotherapie-Feldern herauszuhalten. Die konkurrierende Chemotherapie bestand in der Gabe von 5-FU als Dauerinfusion, die kontinuierlich während der Radiotherapie erfolgte. Zwischen Ende der Radiochemotherapie und Operation war ein Zeitraum von 4 - 6 Wochen vorgesehen. Seit Anerkennung der totalen mesorektalen Exzision (TME) wurde diese Operationsart zwar empfohlen, Art und Weise der Operation jedoch in die Sachkompetenz des jeweiligen Chirurgen gestellt. Grundsätzlich war nach Durchführung der Operation die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen FU und LV vorgesehen.

3.4. Überlebenszeiten (primäre Outcomes)

Die Überlebenszeiten (GÜ, RFÜ, MFÜ) wurden jeweils vom Tag der Operation bis zum Eintritt des jeweiligen Ereignisses gerechnet.

3.5. Downstaging und pCR

Ein etwaiges Downstaging der T- und N-Kategorie wurde durch Vergleich der klinischen TNM-Klassifikation (cT, cN) mit der pathologischen Klassifikation (ypT, ypN) ermittelt. Als pathologische Komplettremission (pCR) wurde der pathologische Befund ypT0N0M0 gewertet. Bei der klinischen Einstufung cN+ wurde ein Downstaging nur angenommen, wenn postoperativ die Einstufung ypN0 erfolgte.

3.6. Statistik

3.6.1. Datenerhebung

3.6.1.1. Datenerfassung

Die erforderlichen Daten über in Betracht kommende Patienten wurden primär den schriftlichen und elektronischen Aufzeichnungen der Klinik für Strahlentherapie des CVK und CCM, der Chirurgie und dem pathologischen Institut der Charité entnommen. Hier wurden Patientenakten, Operationsberichte, histopathologische Befunde sowie in den Akten befindliche Arztbriefe der mit- und weiterbehandelnden Ärzte gesichtet und ausgewertet. Bereits erfasste Parameterwerte wurden - soweit möglich - anhand der weitergesichteten Akten stets überprüft und verifiziert, um einen möglichst validen Datensatz zu erhalten.

3.6.1.2. Datenvervollständigung

Für alle in Betracht kommenden Fälle wurden Angaben zu Nachuntersuchungen bei den weiterbehandelnden Ärzten der betreffenden Patienten angefragt. Soweit eine zeitnahe Information nicht zu erhalten war, wurde versucht, diese über die Patienten selbst oder deren Angehörige zu erhalten.

3.6.2. Primäre und sekundäre Outcomes und Parameter

Als primäre Outcomes wurden das GÜ, das RFÜ und das MFÜ gewertet. Als sekundäre Outcomes wurden pathologische Komplettremission (pCR), Downstaging sowie Einflussfaktoren auf die primären Outcomes definiert. Als zu erhebende Parameter ergaben sich von Seiten der Patienten das Geschlecht, das Alter, die klinische TNM-Klassifikation und Erkenntnisse zur lokalen und systemischen Kontrolle sowie zum Überlebensstatus. Soweit möglich, war auch die Familienanamnese in Bezug auf etwaige Prädisposition mit einzubeziehen. Therapiebedingt waren Gesamtdosis und Einzeldosis der Radiotherapie sowie Bestrahlungstechnik (Felder, Durchführung eines Boosts) zu erheben sowie Art, Dauer und Dosierung der konkurrierenden Chemotherapie. Bezüglich der Operation waren der Zeitraum zwischen Ende der Radiochemotherapie, die Art der Operation, die Durchführung einer TME und etwaige Komplikationen von Interesse und daher zu erheben. Weiterhin war das Ergebnis der histo-

pathologischen Befundung des Operationsguts von Interesse. Hier war neben der Erhebung des ypTNM-Status auch die Anzahl der entfernten sowie die Anzahl der metastasierten Lymphknoten, sowie das Grading, die Tumorart und die Residualtumorklassifikation von Bedeutung. In Hinblick auf die adjuvante Chemotherapie wurden auch hier die Durchführung, Art, Dauer und Dosierung erhoben, um eventuelle Einflüsse feststellen zu können.

3.7. Auswertung/Software

3.7.1. Datenerfassung

Die Erfassung der Daten erfolgte jeweils am Ort der Einsichtnahme durch unmittelbare manuelle Übertragung der gewonnenen Informationen in ein entsprechend eingerichtetes Tabellenblatt unter Microsoft[®] Excel .

3.7.2. Auswertung

Die Auswertung einfacher prozentualer, tatsächlicher Anteile erfolgte durch Verwendung der Funktionen von Microsoft[®] Excel. Die statistische Berechnung, der in der Excel-Datei erfassten Daten, wurde ansonsten unter Anwendung der Programmpakete SPSS[®] 19 und STATA[®] 10 von Herrn Dr. Ekkehart Dietz, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité Berlin, durchgeführt. Die Beschreibung der kategorialen und kategorisierten Daten erfolgte durch absolute und relative Häufigkeiten. Für metrische Variablen wurden Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen berechnet. Als primäre Outcomevariablen wurden das GÜ, das RFÜ und das MFÜ betrachtet. Als potentielle Einflussvariablen wurden die bereits genannten Variablen zur Beschreibung des Patienten und der Behandlung angesehen. Der Einfluss nominaler bzw. kategorisierter Variablen auf die primären Outcomevariablen wurde mittels Log-Rang-Test geprüft. Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs wurden kategoriespezifische Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Prüfung quantitativer Einflussfaktoren auf die primären Outcome-Variablen erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse und des dort verwendeten Wald-Tests. Um eine schnelle Übersicht über den potentiellen univariaten und multivariaten Einfluss der Vielzahl der betrachteten Variablen auf die Überlebenszeitvariablen zu erhalten, wurde eine schrittweise Cox-Regression mit

Vorwärtsauswahl durchgeführt. Alle durchgeführten Signifikanztests erfolgenden auf dem 5%-Niveau. Angegebene Konfidenzintervalle wurden auf dem 95%-Niveau berechnet. Nicht ganzzahlige Werte wurden grundsätzlich mit einer Nachkommastelle angegeben, wodurch Rundungsfehler bis zu 1/10 entstehen können.

3.8. Literaturrecherche

Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken von „Pubmed“ und der „Cochrane Library“. Für die Literaturrecherche im Ergebnisteil wurden folgende boolesche Operatoren verwendet: („rectal cancer“ OR „locally advanced rectal cancer“ OR „adenocarcinoma of the rectum“) AND (neoadjuvant OR preoperative) AND (chemoradiation OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR radiotherapy OR chemotherapy) AND (5FU OR FU OR Fluorouracil OR 5-Fluorouracil). Eingeschlossen wurde Literatur ab dem Jahre 1990 in englischer und deutscher Sprache.

Ausgeschlossen wurde Literatur bezüglich nicht resektabler Karzinome und Rezidive. Ferner wurde Literatur ausgeschlossen, deren Definition von pCR und Downstaging sich nicht mit der hier verwendeten Definition deckt. Die relevante Literatur wurde in Anlehnung an die Empfehlung des Centre for Evidence-based Medicine, Oxford, UK²⁸ wie folgt eingeordnet:

Evidenzlevel 1a:	systemische Reviews und Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien
Evidenzlevel 1b:	randomisierte kontrollierte Studien
Evidenzlevel 2a:	systematische Reviews und Metaanalysen von prospektiven Kohortenstudien
Evidenzlevel 2b:	prospektive Kohortenstudien
Evidenzlevel 3:	retrospektive Fall-Kontrollstudien

Literatur des Evidenzlevels 4 (retrospektive Fallstudien) wurde nur im Zusammenhang mit den Prognosefaktoren herangezogen. Stichtag für die Literaturrecherche mit booleschen Operatoren war der 29.02.2013.

4. Ergebnisse

4.1. Eigene Daten

4.1.1. Eingeschlossene Patienten

Zwischen 1995 und 2009 wurden 165 Patienten in der Strahlenklinik der Charité Berlin aufgrund eines histologisch nachgewiesenen Rektumkarzinoms in den UICC-Stadien II oder III¹¹ mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt. 24/165 Patienten (14,5%) wurden ausgeschlossen, da diese entweder die Therapie wegen eines Rezidivs erhalten haben oder die weitere Therapie nach der CRT abbrachen, sodass die erforderlichen Daten nicht oder nur sehr unvollständig eingeholt werden konnten. Danach verblieben als Grundlage für diese Analyse 141 Patienten, die in dem Untersuchungszeitraum an der Charité Berlin operiert wurden und vorher eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten.

4.1.2. Geschlecht, Alter und klinisches Staging

Das in die Untersuchung einbezogene Patientenkollektiv bestand aus 63,1% (89/141) Patienten männlichen und 36,9% (52/141) weiblichen Geschlechts. Es errechnete sich ein Verhältnis von 1,71 / 1. Das Alter der Patienten betrug zwischen 36 und 79 Jahren; im Median ergaben sich 61 Jahre und im Mittel 60,6 Jahre. Des weiteren zeigt Tab. 1 das klinische UICC-Stadium der beobachteten Population. 82/141 Patienten (58,2%) wiesen zu Therapiebeginn ein Karzinom im klinischen UICC-Stadium II auf. Die übrigen 59/141 Patienten (41,8%) hatten ein Karzinom im UICC-Stadium III mit klinisch diagnostizierter Beteiligung von metastasierten Lymphknoten. Tab. 1 zeigt die Aufteilung des Patientenkollektivs nach klinischer Bestimmung der T- und N-Kategorie zu Beginn der neoadjuvanten Therapie. Diese verteilt sich wie folgt: 1/141 Patient (0,7%) hatten ein cT1-Karzinom, 2/141 Patienten (1,4%) hatten ein cT2-Karzinom, 22/141 Patienten (15,6%) hatten ein cT4-Karzinom. 115/141 Patienten (81,6%) - und damit die Mehrzahl der Population - hatten ein cT3-Karzinom. Bezogen auf die cN-Kategorie hatten 33/141 Patienten (23,4%) keine metastasierten Lymphknoten (cN0). 41/141 Patienten (29,1%) hatten 1-3 befallene Lymphknoten (cN1) und 19/141 Patienten (13,5%) wiesen mehr als 3 befallene Lymphknoten (cN2) auf. Bei 26/141 Patienten (18,4%) konnten die regionären Lymphknoten nicht beurteilt werden (cNx) und bei 21/141 Patienten (14,9%) konnte die genaue Anzahl der tumorös befallenen Lymphknoten nicht beurteilt werden

(cN+). Bei 1/141 Patienten (0,7%) konnte weder die cT-, noch die cN-Kategorie ermittelt werden.

Patienten- und Tumorcharakteristika	n	%
Gesamtzahl	141	100,0
Geschlecht:		
männlich	89	63,1
weiblich	52	36,9
Alter		
Minimum (Jahre)	36	
Maximum (Jahre)	79	
Median (Jahre)	61	
UICC-Stadium		
UICC II	82	58,2
UICC III	59	41,8
T-Klassifikation (klinisch)		
T1	1	0,7
T2	2	1,4
T3	115	81,6
T4	22	15,6
k.A.	1	0,7
N-Klassifikation (klinisch)		
N0	33	23,4
N1	41	29,1
N2	19	13,5
N+	21	14,9
Nx	26	18,4
k.A.	1	0,7

Tab. 1: Geschlecht, Alter und klinisches Stadium der Patienten

4.1.3. Tumorgroße

Zu einem Großteil des Patientenkollektivs konnten Angaben zur Größe des jeweiligen Tumors ermittelt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Größenangaben jedoch (teilweise Länge/Breite/Höhe, teilweise Durchmesser oder nur Länge/Breite) war die statistisch erforderliche Vergleichbarkeit nicht gegeben und damit eine Auswertung nicht möglich.

4.1.4. Tumorart

Tumorart	n	%
Adenokarzinom	116	82,3
muzinöses Adenokarzinom	24	17,0
undifferenziert	1	0,7
Summe	141	100,0

Tab. 2: Tumorart

Die Tumorart ergab sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv wie folgt:

Als häufigste Tumorart wurde bei 116/141 Patienten (82,3%) ein Adenokarzinom festgestellt. In 24/141 Fällen (17%) handelte es sich um ein muzinöses Adenokarzinom. Bei 1/141 Patient (0,7%) lag ein undifferenziertes Karzinom vor (Tab. 2).

4.1.5. Grading

Grading	n	%
Grad1-Tumor	4	2,8
Grad2-Tumor	101	71,6
Grad3-Tumor	23	16,3
k.A.	13	9,2
Summe	141	99,9

Tab. 3: Tumor-Differenzierungsgrad

Bei 4/141 Patienten (2,8%) konnte ein gut differenziertes Karzinom festgestellt werden (Grad 1). Mit 101/141 Patienten (76,1%) hatte der überwiegende Teil der Patienten ein mäßig differenziertes Karzinom (Grad 2). Bei 23/141 Patienten (16,8%) war das Karzinom schlecht differenziert (G3). In 12/141 Fällen (9,2%) wurde ein Differenzierungsgrad nicht angegeben (Tab. 3).

4.1.6. Tumorlokalisation

Die Karzinome ließen sich bei 9/141 Patienten (6,4%) im oberen, bei 75/141 Patienten (53,2%) im mittleren und bei 57 /141 Patienten (40,4%) im unteren Drittel des Rektums lokalisieren (Tab. 4).

Lokalisation	n	%
oberes Drittel	9	6,4
mittleres Drittel	75	53,2
unteres Drittel	57	40,4
Summe	141	100,0

Tab. 4: Lokalisation des Tumors

4.1.7. Begleiterkrankungen

Abgesehen von einem Fall mit Morbus Chron waren bei den übrigen Patienten weder Anhaltspunkte für hereditäre Krebserkrankungen noch sonstige tumorbegünstigende Vorerkrankungen aktenkundig.

4.1.8. Neoadjuvante Radiochemotherapie

4.1.8.1. Radiotherapie

4.1.8.1.1. Einzeldosis

Alle 141 Patienten haben die Radiotherapie begonnen. Diese bestand zu 100% aus Einzeldosen von 1,8 Gy täglich (5 Tage/Woche).

4.1.8.1.2. Gesamtdosis

Gesamtdosis	n	%
vollständig durchgeführt:		
59,4 Gy	5	3,5
54,0 Gy	52	36,9
50,5 Gy	1	0,7
50,4 Gy	73	51,8
45,0 Gy	5	3,5
vorzeitig abgebrochen:		
48,6 Gy	1	0,7
39,6 Gy	1	0,7
37,8 Gy	2	1,4
18,0 Gy	1	0,7
Summe	141	99,9

Tab. 5: Gesamtdosis der Radiotherapie

Tabelle 5 zeigt die Gesamtdosis von allen 141 Patienten. 5/141 Patienten (3,5%) haben die Therapie vorzeitig abgebrochen. Diese haben jeweils eine Gesamtdosis von 18 Gy (1/141, 0,7%), 37,8 Gy (2/141, 1,4%), 39,6 Gy (1/141, 0,7%) und 48,6 Gy (1/141, 0,7%) erhalten. Die übrigen 136/141 Patienten (96,5%) haben die Radiotherapie vollständig durchgeführt und erhielten Gesamtdosen von 45 Gy (5/141, 3,5%), 50,4 Gy (73/141, 51,8%), 50,5 Gy (1/141, 0,7%), 54 Gy (52/141, 36,9%) und 59,4 Gy (5/141, 3,5%).

4.1.8.1.3. Gesamtdosis der Patienten mit Boost

Gesamtdosis	n	% a)
vollständig durchgeführt:		
59,4 Gy	5	5,1
54,0 Gy	47	48,0
50,5 Gy	1	1,0
50,4 Gy	44	44,9
vorzeitig abgebrochen:		
48,6 Gy	1	1,0
Summe	98	100,0

a) bezogen auf 98 Patienten, die für Radiotherapie mit Boost vorgesehen waren.

Tab. 6: Gesamtdosis der Radiotherapie mit Boost

Von allen Patienten erhielten 98/141 (69,5%) Patienten einen Boost. Hiervon erhielten 5/98 Patienten (5,1%) eine Gesamtdosis von 59,4 Gy, 47/98 Patienten (48%) 54 Gy, 1/98 Patienten (1%) 50,5 Gy, 44/98 Patienten (44,9%) 50,4 Gy. Ferner brach 1/98 Patienten (1%) die Radiotherapie bei einer Gesamtdosis von 48,6 Gy ab (Tab. 6).

4.1.8.1.4. Gesamtdosis der Patienten ohne Boost

Von den übrigen 43/141 Patienten (30,5%), die keinen Boost erhielten, wurden mit 54 Gy 5/43 Patienten (11,6%), mit 50,4 Gy 29/43 Patienten (67,4%) und mit 45 Gy 5/43 Patienten (11,6%) bestrahlt (Tab. 7).

Gesamtdosis	n	% a)
vollständig durchgeführt:		
54,0 Gy	5	11,6
50,4 Gy	29	67,4
45,0 Gy	5	11,6
vorzeitig abgebrochen:		
39,6 Gy	1	2,3
37,8 Gy	2	4,7
18,0 Gy	1	2,3
Summe	43	99,9

a) bezogen auf 43 Patienten, die für Radiotherapie ohne Boost vorgesehen waren.

Tab. 7: Gesamtdosis der Radiotherapie ohne Boost

4.1.8.1.5. Techniken der Radiotherapie

Zur Anwendung kamen verschiedene Bestrahlungstechniken. Diese sind aus folgender Tabelle (8) ersichtlich:

Technik	n	%
3-D-CRT 1-Feld	1	0,7
3-D-CRT 3-Felder	135	95,7
3-D-CRT 4-Felder	3	2,1
IMRT	2	1,4
Summe	141	99,9

Tab. 8: angewandte Techniken der Radiotherapie

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (139/141, 98,6%) kam die 3-dimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT) zur Anwendung. Dabei wurden 1/141 Patienten (0,7%) über 1 Feld, 135/141 Patienten (95,7%) über 3 Felder und 3/141 Patienten (2,1%) über 4 Felder bestrahlt. 2/141 Patienten (1,4%) erhielten eine intensitätsmodulierte Radiotherapie.

4.1.8.2. Chemotherapie

4.1.8.2.1. Chemotherapeutika und Dosierung

Bei allen 141 Patienten wurde die Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert. 140/141 Patienten (99,3%) erhielten 5-Fluorouracil. 1/141 Patient (0,7%) lehnte die

Gabe von 5-FU ab und wurde stattdessen mit Capecitabin versorgt. Die Dosierung erfolgte mit 825 mg/m² KOF als Bolus. Die übrigen Patienten erhielten 5-FU in Form einer 24-stündigen intravenösen Dauerinfusion mit unterschiedlicher Dosierung. Der überwiegende Anteil der Patienten (134/140, 95,7%) erhielt 225mg/m² KOF. 5/140 Patienten (3,6%) erhielten 250mg/m²/KOF und 1/140 Patient (0,7%) erhielt 200 mg/m²/KOF (Tab. 9).

5-FU [mg/m ² KOF/24h]	n	% a)
200 mg	1	0,7
225 mg	134	95,7
250 mg	5	3,6
Summe	140	100,0

a) bezogen auf 140 Patienten, die eine Dauerinfusion erhielten.

Tab. 9: Dosierung von 5-FU

4.1.8.2.2. Durchführung und Abbruch

136/141 Patienten (96,5%) haben die begleitende Chemotherapie vollständig durchgeführt. 5/141 Patienten (3,5%) haben vorzeitig abgebrochen. Bei 4/141 Patienten (2,8%) wurde die Therapie aufgrund von ausgeprägten Akuttoxizitäten abgebrochen. Bei 1/141 Patienten (0,7%) erfolgte der Therapieabbruch wegen der Notwendigkeit der zeitnahen Operation eines Subileus. Bei diesen 5 Patienten handelt es sich um dieselben, die auch die Radiotherapie abgebrochen haben.

4.1.8.2.3. Dauer der Chemotherapie

Die Dauer der Chemotherapie betrug im Mittel 5,3 Wochen und unter Berücksichtigung der Standardabweichung (0,9 Wochen) um 4,4 bis 6,2 Wochen. Dies entspricht in etwa der Zeit, die eine konkurrierende Radiotherapie benötigt, um bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy eine Gesamtdosis von 50,4 Gy zu erreichen.

4.1.8.3. Zeitintervall zwischen Ende der Radiochemotherapie und Operation

Die Zeit zwischen Ende der Radiochemotherapie und dem Tag der Operation betrug im Mittel 5,67 Wochen. Tabelle 10 zeigt das Zeitintervall zwischen Radiochemotherapie und der Operation in vollständigen Wochen bezogen auf die Anzahl der Patienten.

Wochen a)	n	%
0	3	2,1
2	6	4,3
3	12	8,5
4	35	24,8
5	33	23,4
6	19	13,5
7	16	11,3
8	9	6,4
9	2	1,4
10	2	1,4
12	2	1,4
13	1	0,7
25	1	0,7
Summe	141	99,9

a) vollständige Wochen

Tab. 10: Zeitintervall zwischen CRT und OP

4.1.9. Chirurgische Therapie

Alle hier betrachteten 141 Patienten (100%) wurden im Anschluss an die neoadjuvante Therapie in der Charité Berlin operiert.

4.1.9.1 Operationsarten

Als Operationsarten kamen vor allem die anteriore bzw. die tiefe anteriore Resektion, die intersphinktäre Resektion und die abdomino-perineale Rektumextirpation zum Einsatz. Der überwiegende Teil, 100/141 Patienten (70,9%), erhielt eine anteriore oder tiefe anteriore Resektion. 26/141 Patienten (18,4%) wurden durch abdomino-perineale Resektion behandelt. 4/141 Patienten (2,8%) erhielten eine intersphinktäre Resektion. Unter „Andere“ wurden 11/141 Patienten (7,8%) zusammengefasst, von denen bei 10

Patienten die Operationsart nicht dokumentiert war und 1 Patient eine Tumorexzision erhalten hatte (Tab.11). Von allen Patienten wurden danach aktenkundig 104/141 Patienten (73,8%) mit einer sphinktererhaltenden Operationsart behandelt.

Operationsart	n	%
(tiefe) anteriore Resektion	100	70,9
abdomino-perineale Resektion	26	18,4
intersphinktäre Resektion	4	2,8
Andere	11	7,8
Summe	141	100,0

Tab. 11: angewandte Operationsarten

4.1.9.2. Durchführung TME

Bei 41/141 Patienten (29,1%) wurde die Durchführung einer totalen mesorektalen Exzision bzw. partiellen mesorektale Exzision im Operationsbericht dokumentiert. Zu 100/141 Patienten (70,9%) fanden sich hierzu keine Angaben, so dass für die Analyse nicht von einer Durchführung dieser Operationsmethode ausgegangen werden konnte (Tab. 12).

TME-Durchführung	n	%
TME/PME aktenkundig durchgeführt	41	29,1
keine TME/PME aktenkundig	100	70,9
Summe	141	100,0

Tab. 12: Durchführung von TME

4.1.9.3. Residualtumorklassifikation

137/141 Patienten (97,2%) wurden R0 operiert. Bei 3/141 Patienten (2,1%) verblieben mikroskopische Tumorresiduen (R1) am Operationsort. Bei 1/141 (0,7%) musste ein makroskopischer Tumorrest zurückgelassen werden (Tab. 13).

Klassifikation	n	%
R0	137	97,2
R1	3	2,1
R2	1	0,7
Summe	141	100,0

Tab. 13: Residualtumorklassifikation

4.1.9.4. Todesfälle und Komplikationen mit Bezug zum operativen Eingriff

Status	n	%
Patienten, ohne OP-Komplikationen	112	79,4
Patienten mit OP-Komplikationen	29	20,6
Summe	141	100,0

Tab. 14: Auftreten von OP-Komplikationen

Insgesamt kam es bei 29/141 Patienten (20,6%) zu Komplikationen, die im Zusammenhang zum operativen Eingriff stehen. Für 112/141 Patienten (79,4%) wurden keine Komplikationen bekannt (Tab. 14). Ferner wurde der Zeitraum und die Art der Komplikation analysiert. Während des operativen Eingriffs kam es zu keinen Komplikationen. In dem Zeitraum bis zu 30 Tagen nach der Operation traten bei 12/141 Patienten (8,4%) Komplikationen auf. Dabei handelte es sich um Anastomoseinsuffizienzen (2/141, 1,4%), Blutungen (1/141, 0,7%), Infektionen (5/141, 3,5%), Wundheilungsstörungen (1/141, 0,7%). Unter „Andere“ zusammengefasste Komplikationen ergaben sich bei weiteren 3/141 Patienten (2,1%) (Tab. 15). In dem Zeitraum über 30 Tage hinaus traten bei 21/141 Patienten (14,9%) Komplikationen auf, die Bezug zur Operation hatten. Anastomoseinsuffizienzen lagen bei 10/141 Patienten (7,1%) vor, Infektionen traten bei 4/141 Patienten (2,8%) auf und Wundheilungsstörungen bei 6/141 Patienten (4,3%). Blutungen - als Komplikation der Operation - wurden nicht festgestellt (Tab. 16). Nur bei 3/141 Patienten (2,1%) wurden operationsbedingte Komplikationen, sowohl in dem Zeitraum bis zu 30 Tagen, als auch nach 30 Tagen festgestellt. Todesfälle, die im Zusammenhang zum operativen Eingriff standen, wurden nicht bekannt.

OP- Komplikation (Art)	n	%
Keine	129	91,5
Anastomoseninsuffizienz	2	1,4
Blutung	1	0,7
Infektion	5	3,5
Wundheilungsstörung	1	0,7
Andere	3	2,1
Summe	141	99,9

Tab. 15: OP-Komplikationen bis 30 Tage nach der Operation

OP- Komplikation (Art)	n	%
Keine	120	85,1
Anastomoseninsuffizienz	10	7,1
Blutung	0	0,0
Infektion	4	2,8
Wundheilungsstörung	6	4,3
Andere	1	0,7
Summe	141	100,0

Tab. 16: OP-Komplikationen später als 30 Tage nach der Operation

4.1.10. Adjuvante Chemotherapie

Bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs wurde auch erhoben, inwieweit eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Bei 91/141 Patienten (64,5%) wurde eine adjuvante Chemotherapie vollständig durchgeführt. Bei 4/141 Patienten (2,8%) wurde diese vorzeitig abgebrochen. Von den übrigen 46/141 Patienten (32,6%) war bei 14 Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie teils wegen eines reduzierten Allgemeinzustandes (7/141 Patienten, 4,9%), teils wegen postoperativer Komplikationen (weitere 7/141 Patienten, 4,9%) abzusehen. 1/141 Patient (0,7%) hat die begonnene adjuvante Chemotherapie aufgrund eines beginnenden Hand-Fuß-Syndroms vor Beendigung des 1. Zyklus abgebrochen. 1/141 Patient (0,7%) erhielt die Chemotherapie nach einer R2-Resektion in palliativer Absicht. Bei den restlichen 30/141 Patienten (21%) wurde die Therapie ohne Angabe eines Grundes nicht durchgeführt (Tab. 17).

Status	n	%
Therapie durchgeführt	91	64,5
Therapie abgebrochen	4	2,8
keine Therapie durchgeführt	46	32,6
Summe	141	99,9

Tab. 17: Durchführung der adjuvanten Chemotherapie

Tabelle 18 zeigt die Anzahl der Zyklen im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie.

Zyklen (Anzahl)	n	%
0	46	32,6
1	3	2,1
3	1	0,7
4	90	63,8
5	1	0,7
Summe	141	99,9

Tab. 18: Anzahl Zyklen der adjuvanten Chemotherapie

90/141 Patienten (63,8%) haben 4 Zyklen 5-FU (450mg/m²/KOF/24h) sowie Leukovorin (20mg/m²/ KOF/24h) als 24-stündige Dauerinfusion erhalten. 1/141Patient (0,7%) lehnte intravenös appliziertes 5-FU ab und erhielt stattdessen 5 Zyklen Capecitabin. Bei 4/141 Patienten (2,8%) wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen; bei 3/141 Patienten (2,1%) nach der Gabe von 1 Zyklus, bei 1/141 Patienten (0,7%) nach der Gabe von 3 Zyklen. Gründe hierfür waren die Feststellung einer Stomatitis ersten Grades, eines entgleiten Diabetes mellitus Typ 2 sowie der Verdacht auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs.

4.1.11. Histopathologische Untersuchung des Resektats

Alle Präparate wurden pathologisch an der Charité Berlin befundet.

4.1.11.1. Pathologische T-Klassifikation

ypT	n	%
ypT0	17	12,1
ypT1	9	6,4
ypT2	42	29,8
ypT3	64	45,4
ypT4	7	5,0
ypTx	1	0,7
yp k.A.	1	0,7
Summe	141	100,1

Tab. 19: pathologische T-Kategorien

Bei 1/141 Patient (0,7%) war keine ypT-Kategorie angegeben, bei 1/141Patient (0,7%) konnte der Primärtumor nicht beurteilt werden. 9/141 Patienten (6,4%) wiesen einen

ypT1-Tumor auf und 42/141 Patienten (29,8%) einen ypT2-Tumor. Bei 7/141 Patienten (5%) wurde ein ypT4-Tumor festgestellt. Bei 17/141 Patienten (12,1%) lag kein Primärtumor mehr vor (Tab.19).

4.1.11.2. Pathologische N-Klassifikation

ypN	n	%
ypN0	83	58,9
ypN1	29	20,6
ypN2	18	12,8
ypNx	10	7,1
ypN k.A.	1	0,7
Summe	141	100,1

Tab. 20: pathologische N-Kategorien

Bei 83/141 Patienten (58,9%) konnten bei der histopathologischen Untersuchung keine Metastasen in den regionären Lymphknoten festgestellt werden (ypN0). 29/141 Patienten (20,6%) wiesen Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten auf (ypN1). Bei 18/141 Patienten (12,8%) waren mehr als 3 regionäre Lymphknoten karzinomatös befallen (ypN2). 10/141 Fälle (7,1%) waren diesbezüglich nicht beurteilbar (ypNx). Hinsichtlich 1/141 Patient (0,7%) war die ypN-Kategorie nicht aktenkundig (Tab.20).

4.1.12. Downstaging und Upstaging

Von wesentlichem Interesse war die Wirksamkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie durch Vergleich der klinischen TNM-Kategorie mit der pathologischen TNM-Klassifikation nach dem operativen Eingriff.

4.1.12.1. Downstaging und Upstaging der T-Kategorie

Der Vergleich der klinischen T-Kategorie (cT) mit der pathologischen (ypT) war bei 138/141 Patienten (97,87%) möglich. Bei einem Patienten (0,7%) war keine cT-Kategorie aktenkundig, bei einem weiteren (0,7%) keine ypT-Kategorie. 1 Patient (0,7%) wurde ypTx eingestuft. Die Veränderungen zwischen klinischer und pathologischer Einstufung stellen sich für die übrigen 138 Patienten wie folgt dar (Tab. 21):

cT- Kategorie	ypT – Kategorie							
	Downstaging				gleich	Upstaging		
	-4	-3	-2	-1		+1	+2	+3
T1				T0 0	T1 0	T2 0	T3 0	T4 1
T2			T0 0	T1 0	T2 2	T3 0	T4 0	
T3		T0 14	T1 9	T2 34	T3 53	T4 4		
T4	T0 3	T1 0	T2 6	T3 10	T4 2			
n	3	14	15	44	57	4	0	1
% a)	2,2	10,1	10,9	31,9	41,3	2,9	0,0	0,7

a) bezogen auf 138 Patienten

Tab. 21: Up- und Downstaging durch Vergleich von cT und ypT

Bei 5/138 Patienten (3,6%) fand ein Upstaging statt, bei 4/138 Patienten (2,9%) um 1 und bei 1/141 Patient (0,7%) um 3 Kategorien. 57/138 Patienten (41,3%) erfuhren keine Veränderung im Vergleich zum klinischen Staging. Bei 76/138 Patienten (55,1%) war ein Downstaging festzustellen. Bei 3/138 Patienten (2,2%) fand ein Downstaging von cT4 auf ypT0 statt. Bei 14/138 und 15/138 Patienten (10,1% bzw. 10,9%) war ein Downstaging um 3 bzw. 2 Kategorien im Vergleich zum klinischen Staging festzustellen. Bei 44/138 Patienten (31,9%) fand immerhin eine Reduzierung um 1 T-Kategorie statt.

4.1.12.2. Downstaging und Upstaging der N-Kategorie

Der Vergleich der klinischen N-Kategorie (cT) mit der pathologischen (ypN) war bei 106/141 Patienten (75,2%) möglich. 35/141 (24,8%) Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei 1/141 Patient (0,7%) war keine cN-Kategorie aktenkundig, bei einem weiteren (0,7%) keine ypN-Kategorie. 33/141 Patienten (23,4%) wurden entweder cNx (23/141, 16,3%) oder ypNx (7/141, 5%) oder sowohl cNx als auch ypNx (3/141, 2,1%) eingestuft. Der Vergleich von klinischen und pathologischen N-Kategorien stellt sich für die 106 Patienten wie folgt dar (Tab. 22).

cN - Kategorie	n	ypN - Kategorie				
		Downstaging		gleich	Upstaging	
		-2	-1		+1	+2
N0	31			N0 26	N1 4	N2 1
N1	36		N0 17	N1 13	N2 6	
N+	20		N0 13	N1/N2 7		
N2	19	N0 11	N1 3	N2 5		
Summe	106	11	33	51	10	1
% a)	100,0	10,4	31,1	48,1	9,4	0,9

a) bezogen auf 106 Patienten

Tab. 22: Up- und Downstaging durch Vergleich von cN und ypN

51/106 Patienten (48,1%) erfuhren keine Veränderung. Bei 11/106 Patienten (10,3%) wurde ein Upstaging festgestellt; die Erhöhung um 1 Kategorie bei 10/106 Patienten (9,4%), die Erhöhung um 2 Kategorien bei 1 Patienten (0,9%). Bei 44/106 Patienten (41,5%) konnte ein Downstaging festgestellt werden; 11/106 Patienten (10,4%) haben eine Verminderung von cN2 auf ypN0 erfahren. Bei 33/106 Patienten (31,1%) konnte die Verminderung um 1 Kategorie festgestellt werden. Nur 80/141 Patienten (56,7%) wiesen einen klinischen Lymphknotenstatus auf, welcher sich durch die Therapie hätte verbessern können (cN1, cN2, cN+). Bezogen auf diese 80 Patienten ermittelt sich das Downstaging mit 55%, während sich hinsichtlich aller 141 Patienten eine Quote von 31,2% errechnet.

4.1.12.3. Downstaging und Upstaging der T- und N-Kategorie

Die kombinierte Betrachtung – Vergleich der cTN-Kategorie mit der ypTN-Kategorie - ergab folgende Ergebnisse (Tab. 23):

Ein Vergleich war bei 27/141 Patienten (19,1%) nicht möglich, da bei diesen die cN-Kategorie als nicht beurteilbar angegeben wurde (cNx). Bei weiteren 9/141 Patienten (6,4%) war zwar der klinische Status (cTN) bekannt, der pathologische Status war jedoch nicht beurteilbar (ypTx, ypNx). Von den übrigen 105 Patienten war bei 0/141 ein Upstaging sowohl der T- als auch der N-Klassifikation zu beobachten. 2/141 Patienten

(1,4%) erfuhren ein Upstaging in der T-Kategorie bei gleichbleibender N-Klassifikation. 1/141 Patient (0,7%) erfuhr zugleich ein Upstaging bei ypT sowie ein Downstaging bei ypN. Bei 8/141 Patienten (5,7%) war bei gleichbleibender T-Kategorie ein Upstaging in der N-Kategorie zu verzeichnen. Bei 24/141 Patienten (17%) ergab der Vergleich zwischen klinischer und pathologischer Einordnung keine Veränderung. 13/141 Patienten (9,2%) erfuhren ein Downstaging in der N-Kategorie bei gleichbleibender T-Kategorie. Bei 3/141 Patienten (2,1%) konnte bei Verminderung der T-Kategorie zugleich ein Upstaging bei der N-Kategorie beobachtet werden. 24/141 Patienten (17%) wiesen eine verminderte T-Kategorie bei unveränderter Situation der N-Kategorie auf. Bei 30/141 (21,3%) Patienten war ein Downstaging sowohl hinsichtlich der T- als auch der N-Kategorie zu beobachten.

cTN vs. ypTN		n	%
T ↑	N ↑	0	0,0
T ↑	N ↔	2	1,4
T ↑	N ↓	1	0,7
T ↔	N	8	5,7
T ↔	N ↔	24	17,0
T ↔	N ↓	13	9,2
T ↓	N	3	2,1
T ↓	N ↔	24	17,0
T ↓	N ↓	30	21,3
cNx		27	19,1
ypTx, ypNx		9	6,4
Summe		141	99,9

Tab. 23: Vergleich cTN versus ypTN

4.1.12.4. Pathologische Komplettremission

Zu 1 Patienten von 141 (0,7%) lagen keine Angaben zur histopathologischen TNM-Klassifikation vor. Im Übrigen fand sich in 14/141 Präparaten (9,9%) kein Nachweis von Tumorgewebe. Mit einer ypT0 ypN0 ypM0-Klassifikation entspricht dies der im Methodenteil definierten pathologischen Komplettremission (Tab. 24).

pathologische Komplettremission	n	%
Patienten mit pCR	14	9,9
Patienten ohne pCR	126	89,4
k. A.	1	0,7
Summe	141	100

Tab. 24: Häufigkeit pathologischer Komplettremissionen

4.1.13. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit der hier betrachteten 141 Patienten betrug im Mittel 85,5 Monate und im Median 82 Monate.

4.1.14. Überlebensanalysen

4.1.14.1. Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Follow-ups waren von 141 Patienten (100%) 92 Patienten (65,3%) am Leben. 42/141 Patienten (29,8%) waren an Tumorfolgen gestorben. 4/141 Patienten (2,8%) waren durch andere nicht-tumorbedingte Ursachen gestorben. Bei 3/141 verstorbenen Patienten (2,1%) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (Tab. 25).

Mortalität (Ursache)	n	%
lebend	92	65,3
tumorbedingt	42	29,8
nicht-tumorbedingt	4	2,8
unbekannte Todesursache	3	2,1
Summe	141	100,0

Tab. 25: tumorbedingte Mortalität

Das nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte GÜ für die 141 Patienten beträgt im Mittel 119,2 Monate und im Median 140 Monate. Das ermittelte 95%-Konfidenzintervall berechnet sich für den Mittelwert mit 109,6 bis 128,7 Monaten und für den Median mit 121 bis 159 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das kumulative GÜ der 141 Patienten stellt sich wie in Abb. 1 dar:

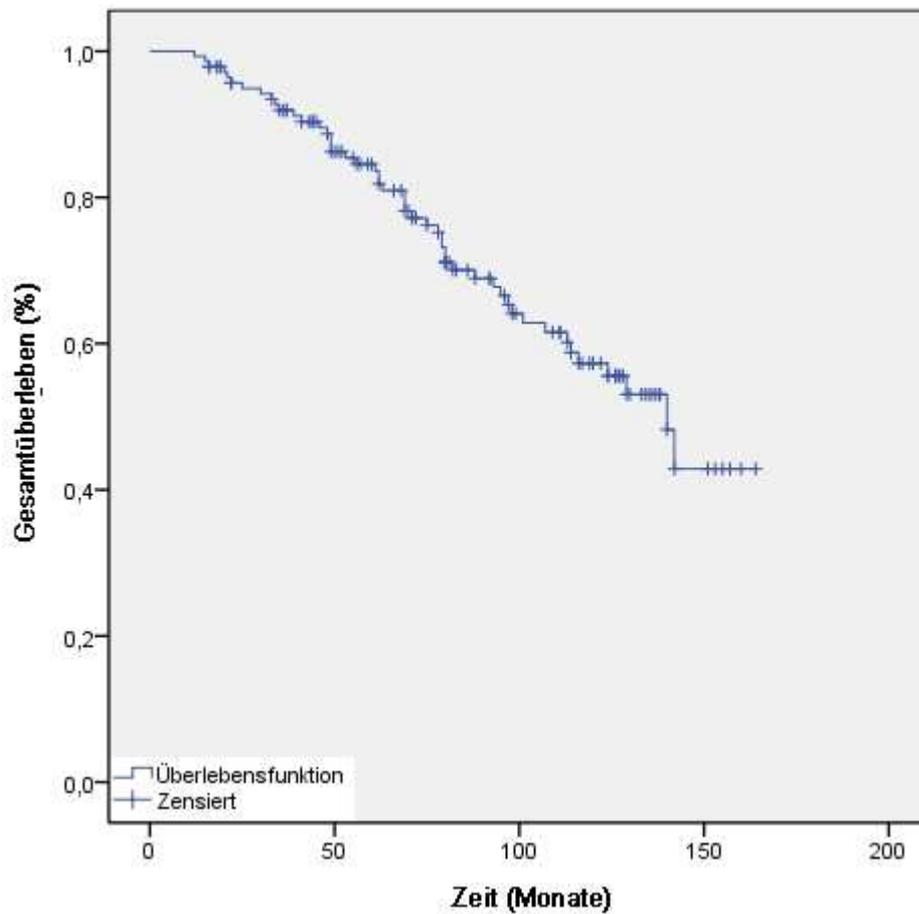


Abb. 1: kumulatives Gesamtüberleben

Das GÜ nach 1, 3, 5 und 10 Jahren ermittelt sich nach der Kaplan-Meier-Methode wie folgt (Tab. 26):

Gesamtüberleben	Schätzer (%)	95%-KI	
		(min)	(max)
1 Jahr	99,3	97,7	100,0
3 Jahre	91,9	87,4	96,4
5 Jahre	84,5	78,5	90,5
10 Jahre	57,3	49,1	65,5

Tab. 26: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Methode

Das GÜ beträgt nach 1 Jahr 99,3% (95%-KI: 97,7 – 100%), nach 3 Jahren 91,9% (95%-KI: $\pm 4,5\%$), nach 5 Jahren 84,5% (95%-KI: $\pm 6\%$) und nach 10 Jahren 57,3% (95%-KI: $\pm 8,2\%$).

4.1.14.2. Lokale Kontrolle

Bei 123/141 Patienten (87,2%) konnte eine Nachsorge ermittelt werden. Für 18/141 Patienten (12,8%) lagen keine Informationen vor (lost to Follow up). Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar (Tab. 27):

Übersicht lokale Kontrolle	n	%
lokale Kontrolle	108	76,6
Rezidiv festgestellt	15	10,6
keine Information	18	12,8
Summe	141	100,0

Tab. 27: Auftreten von Rezidiven

Bei 108/141 Patienten (76,6%) wurde kein Rezidiv festgestellt. Bei 15/141 Patienten (10,6%) trat ein Rezidiv auf. Bei den übrigen 18/141 Patienten (12,8%) konnte aus verschiedenen Gründen kein diesbezüglicher Status ermittelt werden (lost to follow up). Hierfür gab es verschiedene Gründe: Arztinformationen standen nicht zur Verfügung, der Patient entzog sich einer regelmäßigen Nachsorge oder Angehörige verstorbener Patienten konnten zur Nachsorge keine gesicherte Auskunft geben. Bei den 15 Patienten mit Rezidiven wurden diese in 8/15 Fällen (53,3%) im kleinen Becken lokalisiert, 2/15 (13,3%) in der Beckenwand und in 4/15 Fällen (26,7%) in loco. Für 1 Patient (6,7%) war die Lokalisation des Rezidivs nicht näher beschrieben (Tab. 28).

Lokalisation	n	%
kleines Becken	8	53,3
Beckenwand	2	13,3
in loco	4	26,7
keine Angabe	1	6,7
Summe	15	100,0

Tab. 28: Lokalisation von Rezidiven

Das nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte RFÜ für die 123 Patienten beträgt im Mittel 128,5 Monate. Das ermittelte 95%-Konfidenzintervall beträgt 120,35 bis 136,65 Monate.

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve wurde (Abb. 2) auf der Grundlage der 123 gültigen Patientendaten ermittelt:

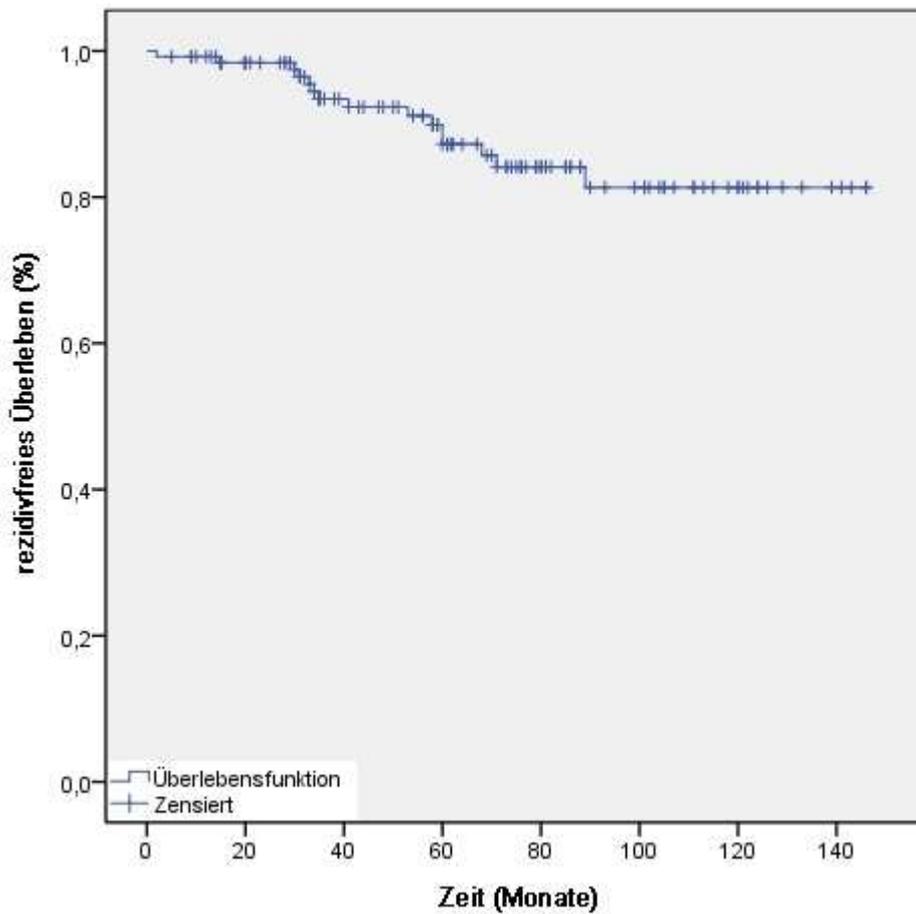


Abb. 2: kumulatives rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben nach 1,3,5 und 10 Jahren wurde aufgrund der Kaplan-Meier-Methode für alle betrachteten 123 Patienten wie folgt ermittelt (Tab. 29):

lokale Kontrolle	Schätzer (%)	95%-KI	
		(min)	(max)
1 Jahr	99,2	97,7	100,0
3 Jahre	93,4	89,1	97,7
5 Jahre	87,2	81,4	93,0
10 Jahre	81,3	74,5	88,1

Tab. 29: rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier-Methode

Danach liegt die lokale Kontrolle nach 1,3,5 und 10 Jahren bei 99,2% (95%-KI: 97,7 – 100%), 93,4% (95%-KI: $\pm 4,3\%$), 87,2% (95%-KI: $\pm 5,8\%$) und 81,3% (95%-KI: $\pm 6,8\%$).

4.1.14.3. Systemische Kontrolle

Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse der beobachteten Patienten bezüglich der systemischen Kontrolle:

systemische Kontrolle	n	%
keine Fernmetastasen	86	61,0
Fernmetastasen festgestellt	46	32,6
keine Information	9	6,4
Summe	141	100,0

Tab. 30: Auftreten von Fernmetastasen

Bei 46/141 Patienten (32,6%) traten Metastasen auf. 86/141 Patienten (61%) blieben ohne entsprechenden Befund. 9/141 Patienten (6,4%) waren – aus den bereits erläuterten Gründen – lost to follow up. Für die 46 Patienten mit festgestellten Fernmetastasen konnten bei 6/46 Patienten (13%) keine Angaben zur Lokalisation erhoben werden. Bei den übrigen 40 Patienten handelte es sich in 20/46 Fällen (43,5%) um Leber-, in 18/46 Fällen (39,1%) um Lungen- und bei 2/46 Patienten (4,3%) um Knochenmetastasen (Tab. 31).

Lokalisation	n	%
Leber	20	43,5
Lunge	18	39,1
Knochen	2	4,3
keine Angabe	6	13,0
Summe	46	99,9

Tab. 31: Lokalisation der Fernmetastasen

Das nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte MFÜ beträgt für die 132 Patienten im Mittel 105,8 Monate (95%-KI: $\pm 11,6$ Monate) und im Median 115 Monaten (95%-KI: $\pm 24,8$ Monate). Die folgende Kaplan-Meier-Schätzung wurde auf der Grundlage von 132 gültigen Patientendaten ermittelt (Abb. 3):

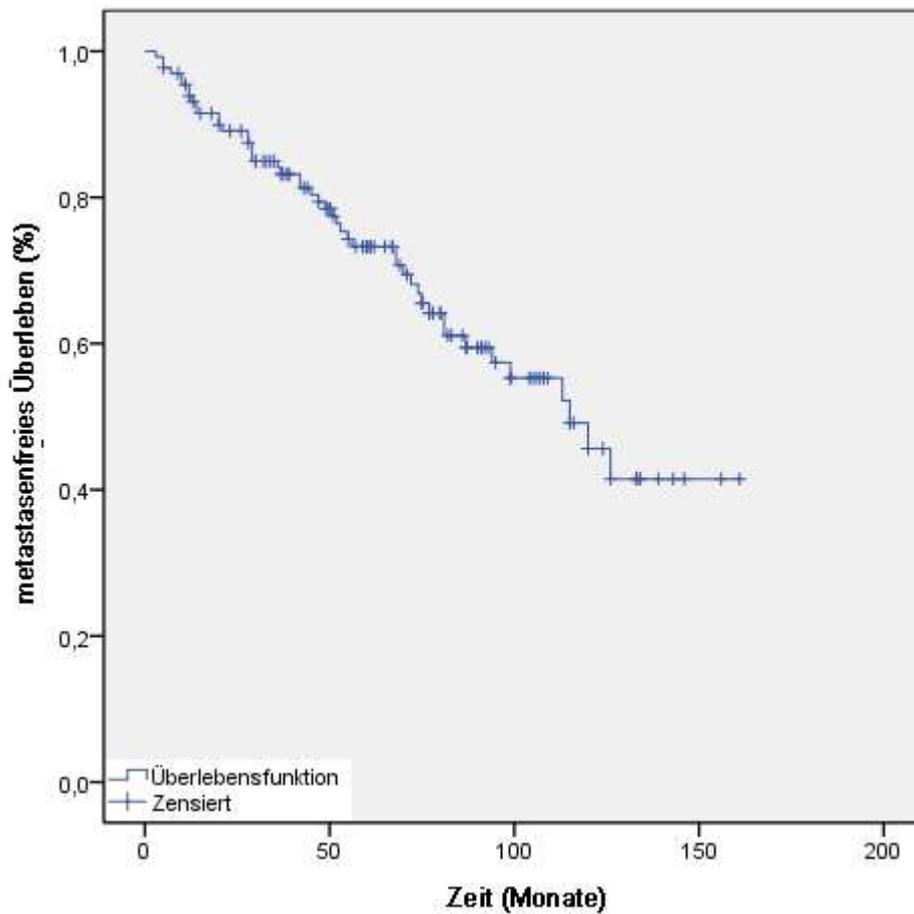


Abb. 3: kumulatives metastasenfreies Überleben

Für das MFÜ nach 1,3,5 und 10 Jahren ergeben sich 93,9% (95%- KI: $\pm 4,1\%$), 84,1% (95%-KI: $\pm 6,2\%$), 73,3% (95%-KI: 65,8% - 80,9%) und 45,6% (95%-KI: $\pm 8,5\%$) (Tab. 32).

systemische Kontrolle	Schätzer (%)	95%-KI	
		(min)	(max)
1 Jahr	93,9	89,8	98,0
3 Jahre	84,1	77,9	90,3
5 Jahre	73,3	65,8	80,9
10 Jahre	45,6	37,1	54,1

Tab. 32: metastasenfreies Überleben nach Kaplan-Meier-Methode

4.1.15. Einflussfaktoren auf die primären Outcomes

4.1.15.1. Gesamtüberleben

4.1.15.1.1. Univariate Analyse

Bei univariater Analyse der Parameter durch den Log-Rank-Test zeigten folgende Parameter signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Tab. 33):

Parameter	p-Wert
Geschlecht (m/w)	0,009
ypT0-2, ypT3-4	0,02
Boostbestrahlung (ja/nein)	0,008
ypN (ypN0,ypN1,ypN2)	< 0,001

Tab. 33: signifikante Einflussfaktoren GÜ univariate Analyse

4.1.15.1.1.1. Geschlecht

Die signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Geschlecht des Patienten veranschaulicht Abbildung 4. Patienten männlichen Geschlechts haben ein signifikant ($p=0,009$) schlechteres GÜ im Vergleich zu Patienten weiblichen Geschlechts. Das Gesamtüberleben bezogen auf 60 und 120 Monate errechnet sich für Patienten männlichen Geschlechts auf 79,4% bzw. 49,1%, für Patienten weiblichen Geschlechts auf 93,2% bzw. 71% (Tab. 34).

Geschlecht	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
m	79,4	68,9 – 86,7	49,1	36,2 - 60,9
w	93,2	80,2 – 97,7	71,0	51,9 - 83,6

Tab. 34: GÜ in Abhängigkeit vom Geschlecht

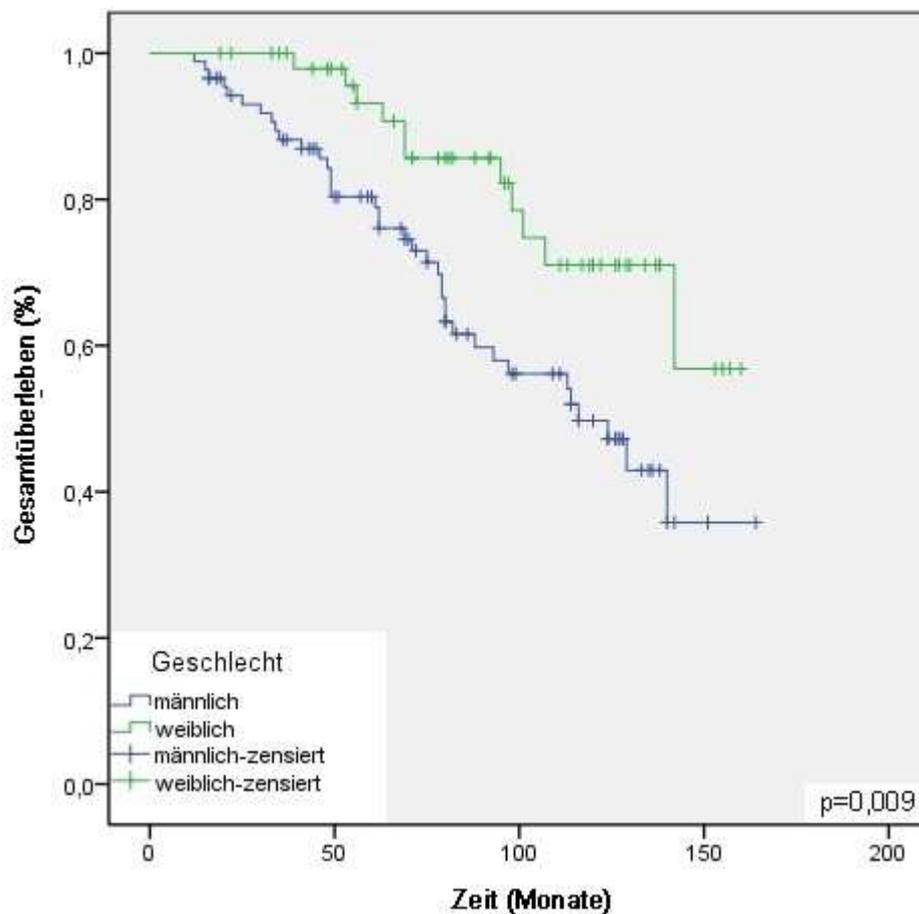


Abb. 4: Einfluss des Geschlechts auf das GÜ

4.1.15.1.1.2. Pathologische T-Klassifikation

Patienten mit ypT0-2 haben gemäß Abbildung 5 im Vergleich zu Patienten mit ypT3-4 ein signifikant ($p=0,002$) höheres GÜ. Das GÜ, bezogen auf 60 und 120 Monate, errechnet sich für Patienten mit ypT0-2 auf 92,5% bzw. 70,6%, für Patienten mit ypT3-4 auf 76,5% bzw. 44,9% (Tab. 35).

ypT	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypT (T0-T2)	92,5	81,9 - 96,6	70,6	55,3 - 81,5
ypT (T3-T4)	76,5	63,9 - 85,1	44,9	30,3 - 58,5

Tab. 35: GÜ in Abhängigkeit von ypT

Die signifikante Korrelation zeigt sich jedoch nur bei entsprechender Zusammenfassung der ypT-Kategorien. Bei Betrachtung der einzelnen ypT-Kategorien ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,072$).

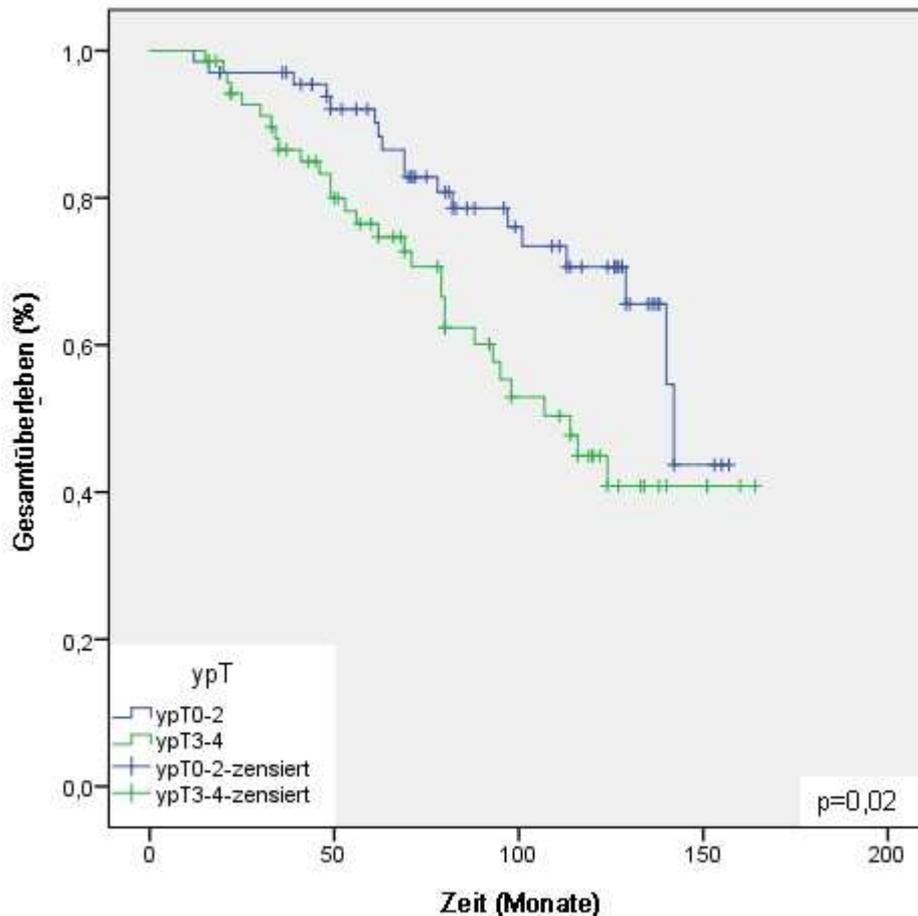


Abb. 5: Einfluss von ypT auf das GÜ

4.1.15.1.1.3. Boostbestrahlung

Als signifikanter Einfluss konnte ebenfalls die Boostbestrahlung im Rahmen der Radiotherapie ermittelt werden. Die Kaplan-Meier-Schätzung weist mit einer Signifikanz von $p=0,008$ eine deutlich bessere Überlebensprognose für Patienten auf, die eine Boostbestrahlung erhalten haben (Abb. 6). Das GÜ bezogen auf 60 und 120 Monate errechnet sich für Patienten mit Boost auf 89,5% bzw. 62,7%, für Patienten ohne Boost auf 70,9% bzw. 40,2% (Tab. 36).

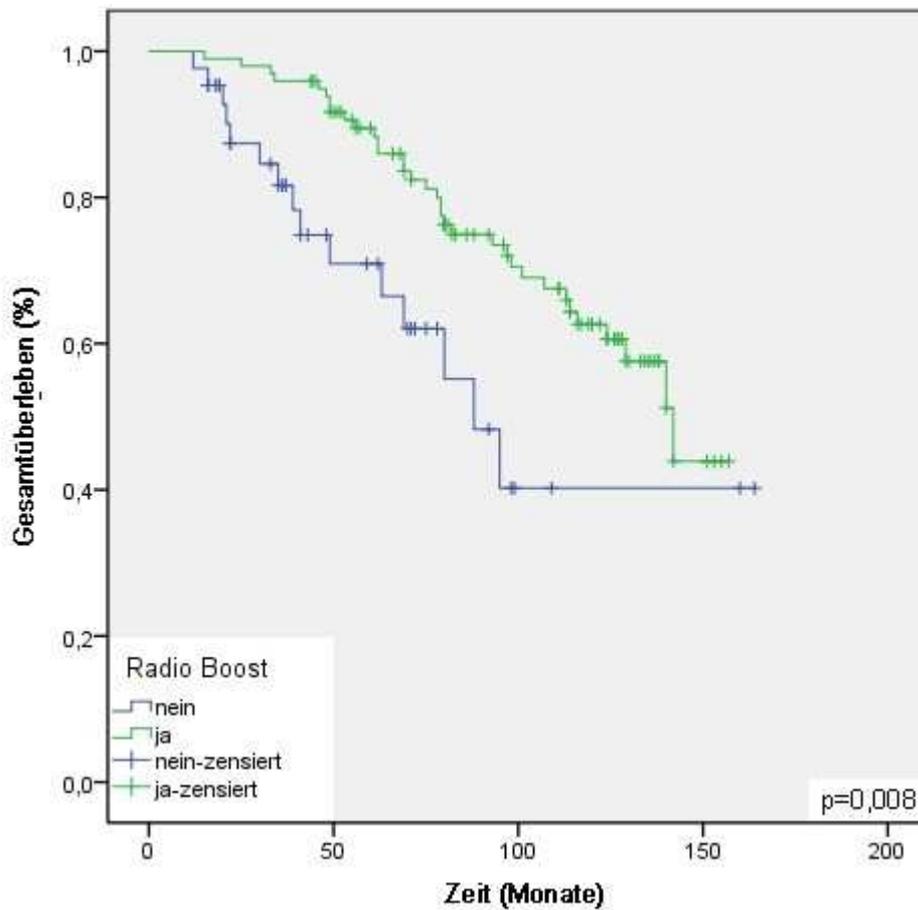


Abb. 6: Einfluss des Boosts auf das GÜ

Boostbestrahlung	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ohne Boost	70,9	52,0 - 83,5	40,2	18,0 - 61,7
mit Boost	89,5	81,3 - 94,2	62,7	50,7 - 72,5

Tab. 36: GÜ in Abhängigkeit von Boost-Anwendung

4.1.15.1.1.4. Pathologische N-Klassifikation

Einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte die univariate Analyse in Bezug auf den ypN-Kategorie (Abb. 7). Der Log-Rank-Test ergab für ypN als Parameter eine Signifikanz von $p < 0,001$ für das Gesamtüberleben. Das GÜ bezogen auf 60 und 120 Monate errechnet sich für Patienten mit ypN0 auf 93,50% bzw. 61,20%, für Patienten mit ypN1 auf 78,60% bzw. 50,60% und für Patienten mit ypN2 auf 42,90% bzw. 28,60% (Tab. 37).

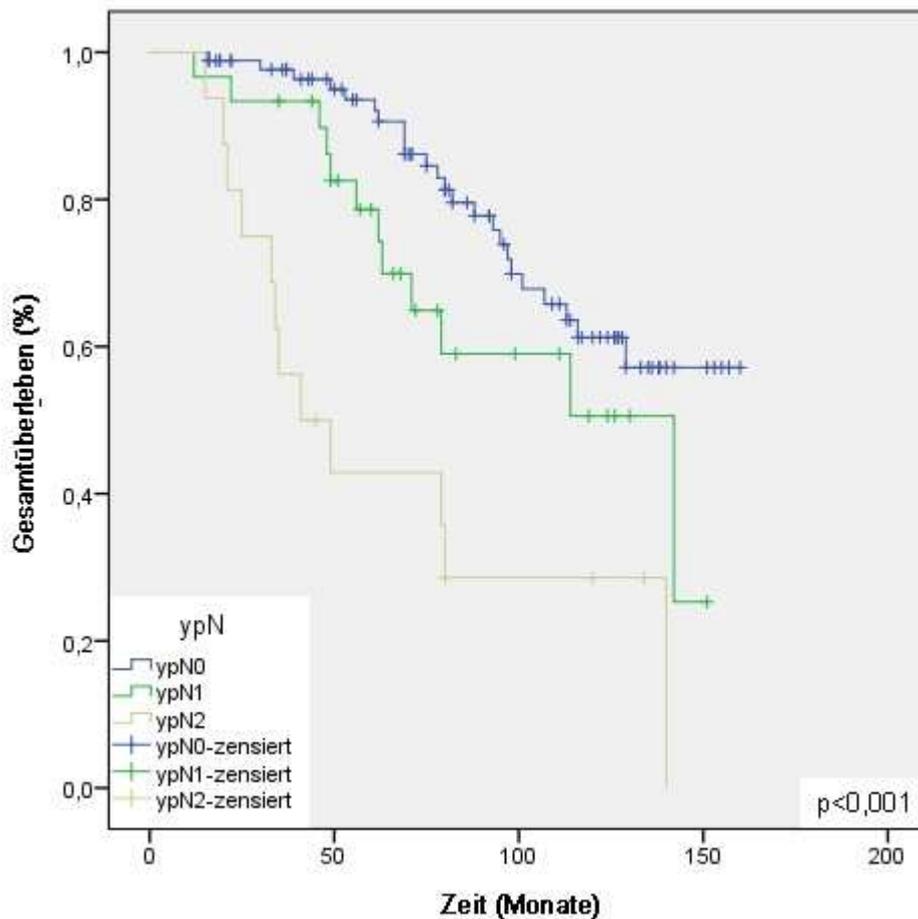


Abb. 7: Einfluss von ypN auf das GÜ

ypN	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypN0	93,5	85,1 - 97,3	61,2	47,0 - 72,7
ypN1	78,6	58,4 - 89,8	50,6	26,2 - 70,7
ypN2	42,9	18,8 - 65,1	28,6	9,2 - 51,8

Tab. 37: GÜ in Abhängigkeit von ypN

4.1.15.1.2. Multivariate Analyse

Bei der multivariaten Analyse ergaben sich nachfolgende Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (Tab. 38). In der multivariaten Analyse blieben das Geschlecht des Patienten ($p=0,025$) und die Anwendung einer Boostbestrahlung ($p=0,005$) signifikant. Anstelle der reinen ypN-Kategorie (ypN0, ypN1, ypN2) wurde die ebenfalls analysierte Anzahl der metastasierten Lymphknoten hochsignifikant ($p < 0,001$). Für das weibliche Geschlecht besteht gegenüber dem männlichen Geschlecht ein mehr als um die Hälfte

vermindertes Sterberisiko (HR 0,454). Das bedeutet für männliche Patienten ein um das 2,2-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber weiblichen Patienten. Patienten, die keinen Boost im Rahmen der Radiotherapie erhalten haben, haben ein 2,6-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber denen, die mit einem Boost behandelt wurden. Für die Patienten mit metastasierten Lymphknoten hat sich ergeben, dass je befallenen Lymphknoten das Sterberisiko um das 1,3-fache erhöht ist.

Parameter	p-Wert	Hazard-Ratio
Geschlecht (w/m)	0,025	0,454
Boostbestrahlung (ja/nein)	0,005	0,389
befallene Lymphknoten (Anzahl)	<0,001	1,319

Tab. 38: signifikante Einflussfaktoren GÜ multivariate Analyse

4.1.15.2. Lokale Kontrolle

4.1.15.2.1. Univariate Analyse

Bei univariater Analyse der Parameter durch den Log-Rank-Test zeigten folgende Parameter signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle (Tab. 39):

Parameter	p-Wert
ypT0-2, ypT3-4	0,037
ypN (ypN1,ypN2,ypN3)	0,002

Tab. 39: signifikante Einflussfaktoren RFÜ univariate Analyse

4.1.15.2.1.1. Pathologische T-Klassifikation

In der univariaten Analyse ergab der Log-Rank-Test einen signifikanten Einfluss der ypT-Kategorien bei Zusammenfassung von ypT0-2 und ypT3-4 ($p=0,037$). Abb. 8 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Klassen dar. Für diese Klassen errechnet sich die lokale Kontrolle bezogen auf 60 und 120 Monate mit 91,2% jeweils für ypT0-2 und 82,2% bzw. 69,2% für ypT3-4 (Tab. 40).

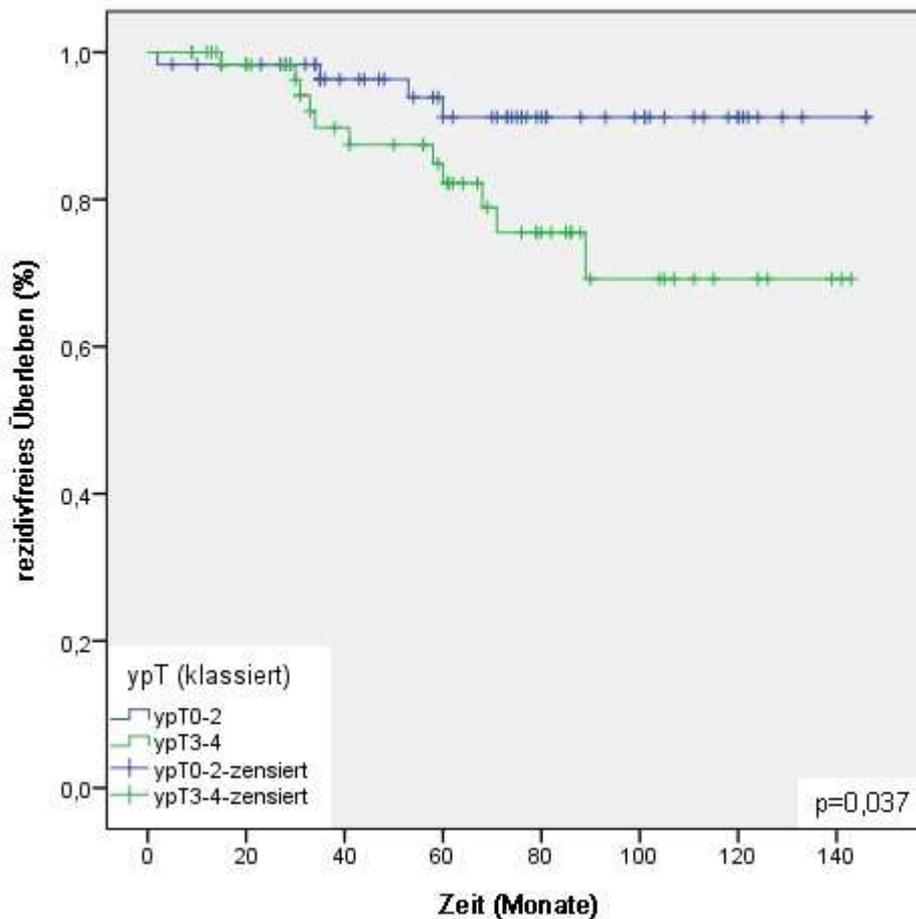


Abb. 8: Einfluss von ypT auf das RFÜ

ypT	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypT0-T2	91,2	77,8 - 96,7	91,2	77,8 - 96,7
ypT3-T4	82,2	67,3 - 90,8	69,5	48,5 - 82,9

Tab. 40: RFÜ in Abhängigkeit von ypT

4.1.15.2.1.2. Pathologische N-Klassifikation

Abbildung 9 stellt die Prognosen für das rezidivfreie Überleben von Patienten ohne (ypN0), mit 1-3 (ypN1) und mit mehr als 3 (ypN2) regionären Lymphknotenmetastasen aufgrund der Kaplan-Meier-Schätzung dar. Der Log-Rank-Test ergab für ypN als Parameter eine Signifikanz von $p=0,002$. Das rezidivfreie Überleben nach 60 und 120 Monaten errechnete sich für Patienten mit ypN0 auf 91,9% bzw. 87,5%, für Patienten mit ypN1 auf 83,6% bzw. 75,2%. Für Patienten mit ypN2 konnte für 60 Monate das RFÜ

mit 66,7% ermittelt werden, für 120 Monate ergab die statistische Auswertung keine Aussage (Tab. 41).

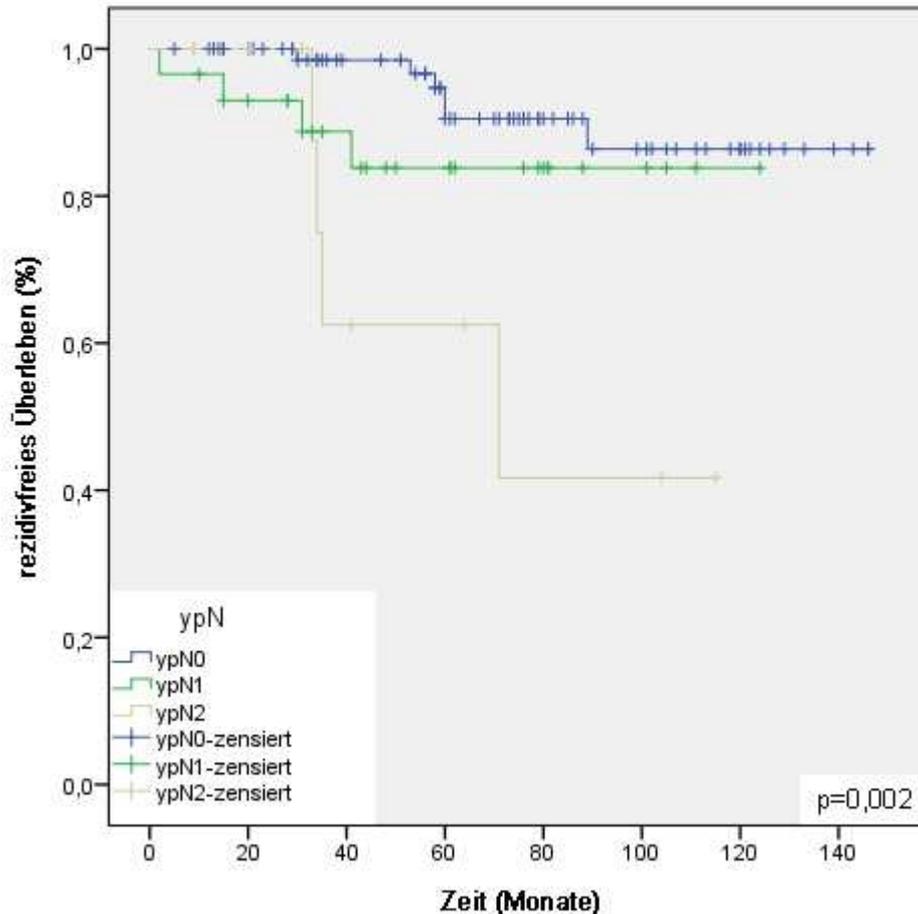


Abb. 9: Einfluss von ypN auf das RFÜ

ypN	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypN0	91,9	79,6 - 96,6	87,5	70,7 - 95,0
ypN1	83,6	61,6 - 93,6	75,2	47,6 - 89,7
ypN2	66,7	28,2 - 87,8	85,0	n. ber.

Tab. 41: RFÜ in Abhängigkeit von ypN

4.1.15.2.2. Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse ergab einzig für die Anzahl der metastasierten Lymphknoten einen signifikanten Einfluss ($p=0,005$) auf das RFÜ. Statistisch wurde eine Hazard-

Ratio ermittelt, bei welcher das Risiko, ein Rezidiv zu erhalten, je befallenen Lymphknoten um das 1,26-fache ansteigt.

4.1.15.3. Systemische Kontrolle

4.1.15.3.1. Univariate Analyse

Bei univariater Analyse der Parameter durch den Log-Rank-Test zeigten folgende Parameter signifikanten Einfluss auf die systemische Kontrolle (Tab. 42):

Parameter	p-Wert
Geschlecht (m/w)	0,036
Boostbestrahlung (ja/nein)	0,019
ypT0-2, ypT3-4	0,008
ypN (ypN2,ypN1,ypN2)	<0,001

Tab. 42: signifikante Einflussfaktoren MFÜ univariate Analyse

4.1.15.3.1.1. Geschlecht

Die signifikante ($p=0,036$) Abhängigkeit der systemischen Kontrolle vom Geschlecht des Patienten veranschaulicht Abb. 10. Die systemische Kontrolle nach 60 und 120 Monate wurde für weibliche Patienten mit 82,7% bzw. 54,2% ermittelt, für männliche Patienten errechneten sich 67,6% bzw. 40,4% (Tab. 43).

Geschlecht	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
m	67,6	55,5 - 77,1	40,4	24,8 - 55,4
w	82,7	66,9 - 91,4	54,2	27,6 - 74,7

Tab. 43: MFÜ in Abhängigkeit vom Geschlecht

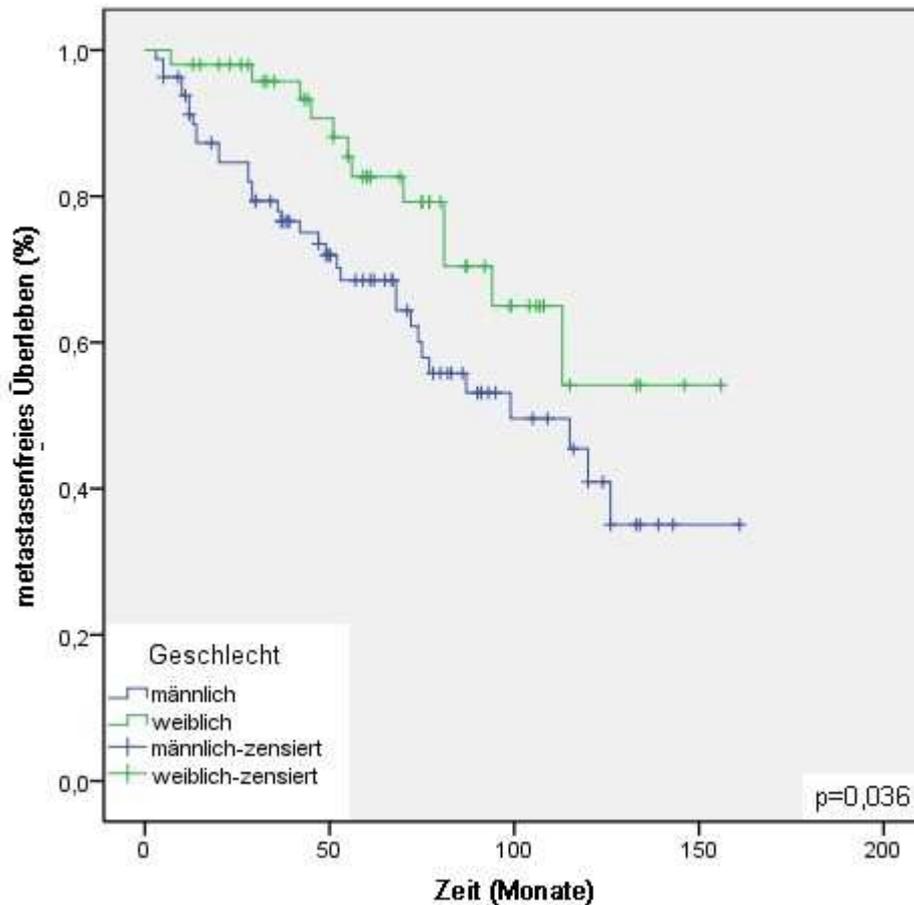


Abb. 10: Einfluss des Geschlechts auf das MFÜ

4.1.15.3.1.2. Boostbestrahlung

Die Anwendung eines Boosts im Rahmen der Radiotherapie zeigte sich bei der univariaten Analyse als signifikant ($p=0,019$) (Abb. 11). Die systemische Kontrolle - bezogen auf 60 und 120 Monate - in Abhängigkeit von der Durchführung eines Boosts ergab sich für Patienten, die einen Boost erhalten hatten mit 78,6% bzw. 48,9%, für die übrigen Patienten mit 59,2% bzw. 42,1% (Tab. 44).

Boostbestrahlung	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ohne Boost	59,2	38,9 - 74,7	42,1	18,3 - 64,4
mit Boost	78,6	68,1 - 86,0	48,9	33,1 - 62,9

Tab. 44: MFÜ in Abhängigkeit von Boost-Anwendung

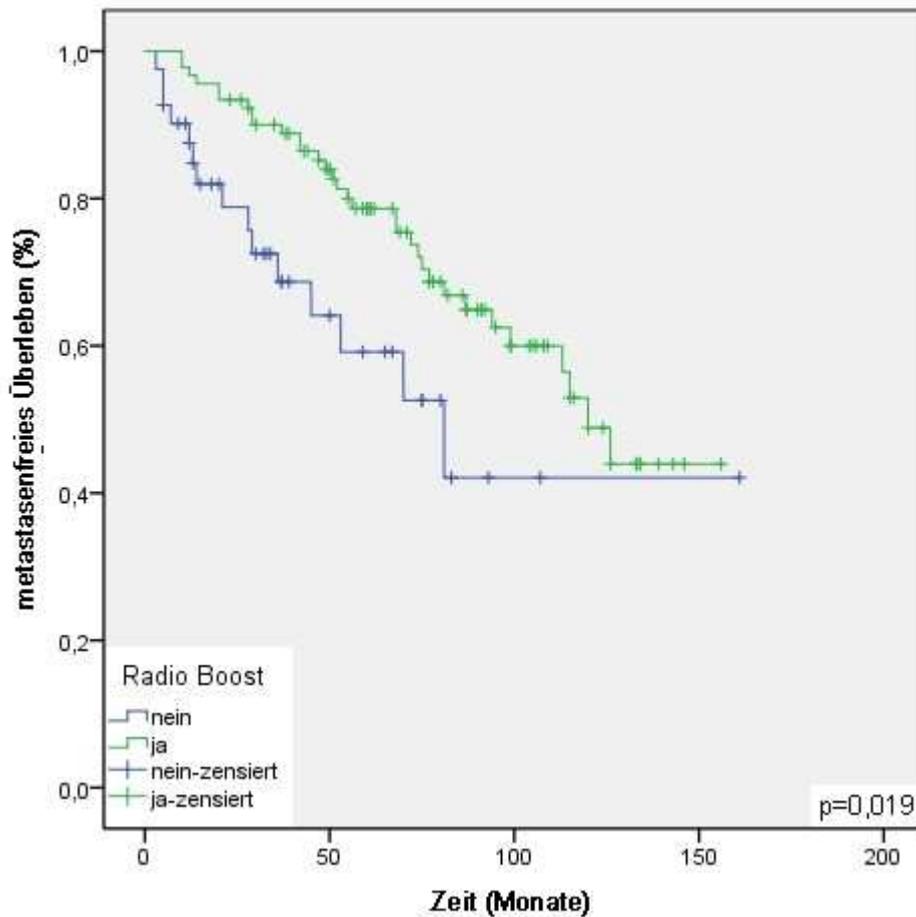


Abb. 11: Einfluss des Boosts auf das MFÜ

4.1.15.3.1.3. Pathologische T-Klassifikation

Ähnlich wie für die lokale Kontrolle zeigte sich ypT bei der univariaten Analyse dann als signifikant ($p=0,008$), wenn 2 Klassen (ypT0-2 und ypT3-4) gebildet werden (Abb. 12). Die systemische Kontrolle bezogen auf 60 und 120 Monate errechnet sich für Patienten mit ypT0-2 auf 85,4% bzw. 54,9%, für Patienten mit ypT3-4 auf 60,1% bzw. 35,3% (Tab. 45).

ypT	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypT0 - T2	85,4	72,7 - 92,5	54,9	33,2 - 72,2
ypT3 - T4	60,1	46,0 - 71,6	35,3	18,3 - 52,8

Tab. 45: MFÜ in Abhängigkeit von ypT

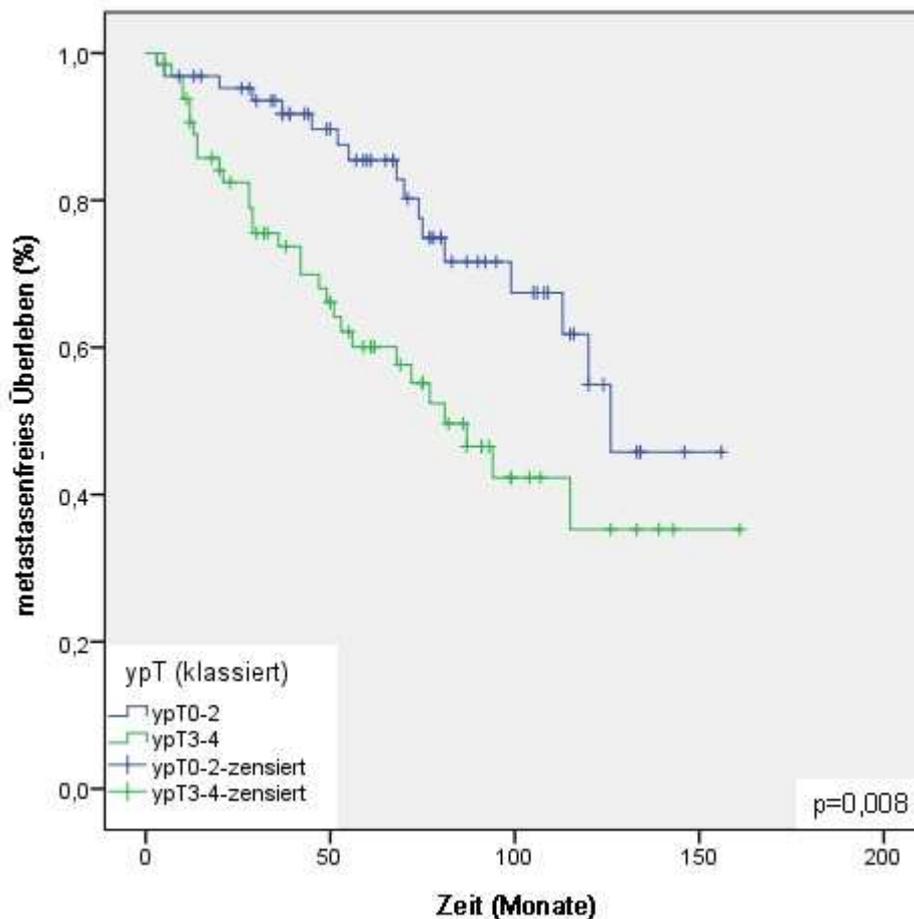


Abb. 12: Einfluss von ypT auf das MFÜ

4.1.15.3.1.4. Pathologische N-Klassifikation

Ähnlich wie beim GÜ, zeigt die ypN-Kategorie einen starken Einfluss auf das MFÜ (Abb. 13). Der Log-Rank-Test ergab für ypN als Prognosefaktor eine Signifikanz von $p < 0,001$. Das MFÜ bezogen auf 60 und 120 Monate errechnet sich für Patienten mit ypN0 auf 85,1% bzw. 56,6%, für Patienten mit ypN1 auf 58,5% bzw. 29,2% und für Patienten mit ypN2 auf 38,1% bzw. 25,4% (Tab. 46).

ypN	60 Monate		120 Monate	
	Schätzer (%)	95%-KI (%)	Schätzer (%)	95%-KI (%)
ypN0	85,1	73,8 - 91,8	56,6	36,2 - 72,7
ypN1	58,5	36,2 - 75,4	29,2	6,9 - 56,9
ypN2	38,1	14,6 - 61,6	25,4	5,3 - 52,7

Tab. 46: MFÜ in Abhängigkeit von ypN

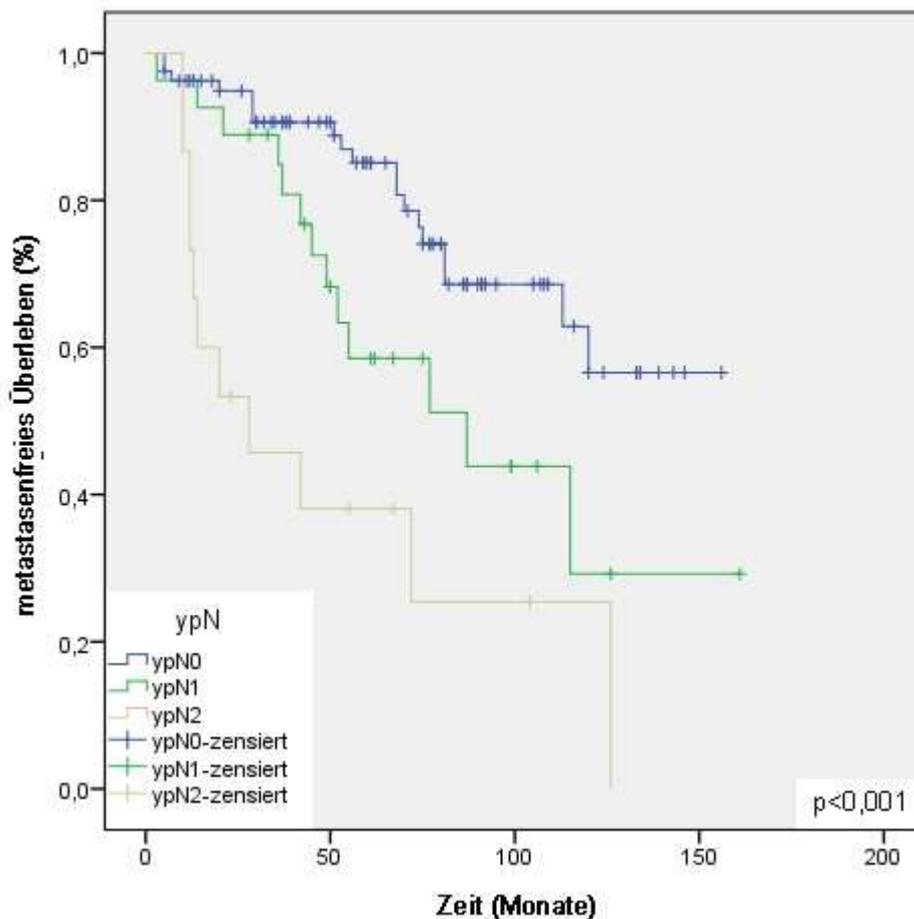


Abb. 13: Einfluss von ypN auf das MFÜ

4.1.15.3.2. Multivariate Analyse

Bei der multivariaten Analyse hatte die Durchführung eines Boosts ($p=0,001$), sowie die ypN-Kategorie ($p < 0,001$) signifikanten Einfluss auf die systemische Kontrolle (Tab. 47).

Parameter	p-Wert	Hazard-Ratio
Boostbestrahlung (ja/nein)	0,001	0,324
ypN (ypN0, ypN1, ypN2)	<math>< 0,001</math>	2,785

Tab. 47: signifikante Einflussfaktoren MFÜ multivariate Analyse

Patienten, die einen Boost im Rahmen der Radiotherapie erhalten hatten, haben weniger als 1/3 des Risikos, Metastasen zu bekommen gegenüber denen, die ohne Boost behandelt wurden. Demzufolge wurde das Risiko, Fernmetastasen zu erhalten,

für Patienten ohne Anwendung eines Boosts als dreifach höher ermittelt. Für die ypN-Kategorie wurde eine Hazard-Ratio von 2,79 errechnet. Danach steigt das Risiko von Fernmetastasen mit jeder ypN-Kategorie um diesen Faktor.

4.2. Ergebnisse der Forschung

4.2.1. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 1a

Tabelle 48 zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche mit Evidenzlevel 1a.

Autor / Jahr	n (Studien)	Fragestellung	RT-Dosis (GY) GD	CT	GÜ	Lokal- rezidive	Meta- stasen
Bonnetain et al. 2012 ²⁹	2	preop. CRT vs. preop. RT			HR: 1,04 p=0,66	HR: 0,55 p<0,001	HR: 0,94 p=0,5
McCarthy et al. 2012 ³⁰	6	preop. CRT vs. preop. RT			OR: 1,01	OR: 0,56	
Petersen et al. 2012 ³¹	21	adjuvante CT vs. non CT			HR: 0,83		
Fiorica et al. 2010 ³²	13	preop. CRT vs. preop. RT	25 - 63		RR: 0,94	RR: 1,05	RR: 0,97
Latkauskas et al. 2010 ³³	5	preop. CRT vs. preop. RT			OR: 1,0744 p=0,4647	OR: 0,6988 p=0,24	
Ceelen et al. 2009 ³⁴	4	preop. CRT vs. preop. RT	34,5 - 50,4	FU+LV	HR: 1,02	OR: 0,53	
Wong et al. 2007 ³⁵	14	preop. RT vs. OP			HR: 0,93 p=0,15 1)	HR: 0,71	
Cammà et al. 2000 ²⁶	14	preop. RT vs. OP	5 -45	nein	OR 0,8 p=0,03 1)	OR: 0,49 p<0,001	OR: 0,93 p=0,54

1) bezieht sich auf die Gesamtmortalität

Tab. 48: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1a

4.2.2. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 1b

Tabelle 49 zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche nach Studien mit Evidenzlevel 1b bezüglich des GÜ, RFÜ und MFÜ, sowie das eigene.

Autor / Jahr	n	RT-Dosis (Gy)		CT	GÜ (%)			RFÜ (%)			MFÜ (%)			
		GD	ED		3 J	5 J	10 J	3 J	5 J	10 J	3 J	5 J	10 J	
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	195	50,4	1,8	FU	83,0	67,0	58,0	a)						
Ngan et al. 2012 ³⁷	161	50,4	1,8	FU+FOLAC		70,0			95,6	94,3			70,0	
Sauer et al. 2012 ³⁸ b)	404	50,4	1,8	FU			59,6		95,0	92,9			70,2	
Roh et al. 2009 ³⁹	123	50,4	1,8	FU + LV		74,5			89,3				76,1	
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	76	45-50,4	1,8	FU + LV	87,0				92,5			79,6		
Bosset et al. 2006 ⁴¹ c)	253	45	1,8	FU + LV		65,8	d)		92,4				65,6	
Bujko et al. 2006 ⁴²	157	50,4	1,8	FU + LV		66,2	f)		84,4	f)				
Gérard et al. 2006 ⁴³	375	45	1,8	FU + LV		67,4			91,9					
Sauer et al. 2004 ²⁷	405	50,4	1,8	FU		76,0			94,0				64,0	
Charité 2014	141	45-59,4	1,8	FU	91,9	84,5	47,3		93,4	87,2	81,3	84,1	73,5	45,6

a) bezieht sich auf 7 Jahre

b) diese Studie ist dieselbe wie 2004, nur mit einer längeren Nachbeobachtungszeit

c) bezieht sich auf den Studienarm neoadjuvante CRT und adjuvante CT; insgesamt wurden 1011 Patienten ausgewertet

d) bezieht sich sowohl auf den Arm mit neoadjuvanter CRT und adjuvanter CT, als auch auf den Arm mit nur neoadjuvanter CRT

e) bezieht sich auf alle 1011 Patienten

f) 4 Jahre

Tab. 49: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1b bezüglich GÜ, RFÜ und MFÜ

Tabelle 50 zeigt die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Studien mit Evidenzlevel 1b bezüglich des Erreichens einer pCR sowie das eigene.

Autor / Jahr	n	RT-Dosis (Gy)		CT	pCR (%)
		GD	ED		
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	195	50,4	1,8	FU	5,0
Rödel et al. 2012 ⁴⁴	623	50,4	1,8	FU	13,0
Aschele et al. 2011 ⁴⁵	379	50,4	1,8	FU	16,0
Roh et al. 2009 ³⁹	123	50,4	1,8	FU + LV	15,0
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	76	45-50,4	1,8	FU + LV	13,2
Gérard et al. 2006 ⁴³	375	45	1,8	FU + LV	11,4
Sauer et al. 2004 ²⁷	405	50,4	1,8	FU	8,0
Kim et al. 2001 ⁴⁶	14	50,4	1,8	FU + LV	21,4
Charité 2014	141	45-59,4	1,8	FU	9,9

Tab. 50: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1b bezüglich pCR

Bei der Literaturrecherche fand sich bezüglich des Downstaging der T-, bzw. N-Kategorie nur eine Studie. Diese ermittelte ein Downstaging der T-Kategorie von 43,3% und ein Downstaging der N-Kategorie von 25%⁴⁰.

4.2.3. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 2a

Tabelle 51 zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche mit Evidenzlevel 2a.

Autor / Jahr	n (Studien)	Fragestellung	RT-Dosis (GY) GD	CT	GÜ	Lokal- rezidive	Meta- stasen
Martin et al. 2012 ⁴⁷	16	pCR vs. non-pCR	45 - 50,4	FU a)	OR: 3,28 p=0,001	OR: 0,25 p<0,001	OR: 0,23 p<0,001
Zorcolo et al. 2012 ⁴⁸	12	pCR vs. non-pCR			OR: 3,6 p=0,002	OR: 0,45 p=0,03	OR: 0,15 p=0,0001
Sajid et al. 2010 ⁴⁹	2	Kurzzeit-RT vs. Langzeit- RT			OR: 0,99 p<0,61	RR: 1,41	

a) 14 Studien FU-basiert, 2 Studien Irinotecan- bzw. Oxaliplatin-basiert.

Tab. 51: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2a

4.2.4. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 2b

Tabelle 52 zeigt die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Studien mit Evidenzlevels 2b bezüglich des GÜ, RFÜ und MFÜ, sowie die eigenen.

Autor / Jahr	n	RT-Dosis (Gy)		CT	GÜ (%)					RFÜ (%)				MFÜ (%)	
		GD	ED		1J	2J	3J	4J	5J	2J	3J	4J	5J	5J	
Lee et al. 2012 ⁵⁰	69	50,4	1,8	FU+LV					75,3					90,4	72,3
Movsas et al. 2006 ⁵¹	22	61,8	1,8	FU				64,0					84,0		
Wiltshire et al. 2006 ⁵²	46	40	2	FU		72,3				72,0					
	52	46	2	FU		94,0				90,0					
	36	50	2	FU		91,6				89,0					
Ngan et al. 2005 ⁵³	82	50,4	1,8	FU	98,0	90,0	87,0	82,0				97,5	96,1		
Küchenmeister et al. 2000 ⁵⁴	22	50,4	1,8	FU		89,0									
Chen et al. 1994 ⁵⁵	31	55,8	1,8	FU			68,0								
Charité 2014	141	45-59,4	1,8	FU	99,3	91,9		84,5			93,4		87,2	73,5	

Tab. 52: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2b bezüglich GÜ, RFÜ und MFÜ

Tabelle 53 zeigt die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Studien mit Evidenzlevel 2b bezüglich der pCR und des Downstaging der T-, bzw. N-Kategorie, sowie die eigenen.

Autor / Jahr	n	RT-Dosis (Gy)		CT	pCR (%)	Downstaging (%)	
		GD	ED			T-Kategorie	N-Kategorie
Lee et al. 2012 ⁵⁰	69	50,4	1,8	FU+LV	11,6	40,5	68,1
Maréchal et al. 2012 ⁵⁶	29	45	1,8	FU	28,0	48,0	55,0
Garcia-Aguilar et al. 2011 ⁵⁷	66	50,4-54	1,8	FU	18,0		
Debuquoy et al. 2009 ⁵⁸	17	45	1,8	FU		59,0	59,0
Lee et al. 2008 ⁵⁹	57	54	1,8	FU+LV	3,5	15,8	47,4
Kim et al. 2006 ⁶⁰	38	50,4	1,8	FU+LV	10,5	41,7	85,2
Mohiuddin et al. 2006 ⁶¹	50	60	1,2	FU	26,0		
Wiltshire et al. 2006 ⁵²	46	40	2	FU	15,0		
	52	46	2	FU	23,0		
	36	50	2	FU	33,0		
Mehta et al. 2001 ⁶²	30	50,4-54	1,8	FU	33,0		
Tjandra et al. 2001 ⁶³	42	45	1,8	FU+LV	16,0		
Küchenmeister et al. 2000 ⁵⁴	22	50,4	1,8	FU		63,0	
Charité 2014	141	50,4-54	1,8	FU	9,9	55,1	41,5

Tab. 53: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2b bezüglich pCR und Downstaging

4.2.5. Ergebnisse der Literatur mit Evidenzlevel 3

Tabelle 54 zeigt die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Studien mit Evidenzlevel 3 bezüglich GÜ, RFÜ, MFÜ und pCR sowie die eigenen.

Autor / Jahr	n	RT-Dosis (Gy)		CT	GÜ (%) 5J	RFÜ (%) 5J	MFÜ (%) 5J	pCR (%)
		GD	ED					
Chen et al. 2012 ⁶⁴	27	45-50,4	1,8	FU+LV				22,2
Guckenberger et al. 2012 ⁶⁵	117	50,4	1,8	FU	64,0	92,0		9,0
Kang et al. 2012 ⁶⁶	47	50,4-54	1,8	FU+LV	84,0			8,5
Yeo et al. 2012 ⁶⁷ a)	364	50,4	1,8	FU+LV	87,2	95,3	81,6	
Ramani et al. 2010 ⁶⁸	97	50,4-54		FU				12,0
Ceelen et al. 2007 ⁶⁹	91	45	1,8	FU	66,0			18,0
Kim et al. 2007 ⁷⁰	145	50,4	1,8	FU+LV				11,3
Kim et al. 2006 ⁷¹	127	50,4	1,8	FU+LV				11,4
Yerushalmi et al. 2006 ⁷²	46	45-50,4	1,8	FU				17,0
Charité 2014	141	50,4-54	1,8	FU	84,5	87,2	73,5	9,9

a) 184 Patienten FU+LV, 116 Patienten CAP, 64 Patienten CAP+IR

Tab. 54: Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 3 bezüglich GÜ, RFÜ, MFÜ und pCR

5. Diskussion

5.1. Probleme und Schwächen der Studie

Mit der vorliegenden Arbeit wurden Daten von Patienten, die sich aufgrund eines Rektumkarzinoms – im UICC-Stadium II oder III¹¹ – einer neoadjuvanten Radiochemotherapie unterzogen haben, retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die Probleme und daraus resultierende Schwächen dieser Analyse sind durch das retrospektive Studiendesign bedingt. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, wurde angestrebt, durch Überprüfung und Sichtung mehrerer, voneinander unabhängiger Datenquellen einen möglichst validen Datensatz zu erhalten. Dies war in Ausnahmefällen nicht möglich, weswegen einige Datensätze nur unvollständig erhoben werden konnten. Die Daten der Nachbeobachtung wurden vorwiegend durch Befragung weiterbehandelnder Ärzte gewonnen. Hilfsweise wurden die Patienten selbst oder im Todesfall auch Angehörige, Bekannte oder Nachbarn befragt. Die angestrebte Überprüfung dieser Informationen konnte nicht in allen Fällen erreicht werden. Aufgrund der oft langen Nachbeobachtungszeit standen teilweise weiterbehandelnde Ärzte nicht mehr zur Verfügung oder Patienten waren nicht mehr aufzufinden. Eventuelle Ungenauigkeiten bei der telefonischen oder persönlichen Befragung von Patienten und Angehörigen dürften bei der Ermittlung des Überlebensstatus eine wohl eher untergeordnete Rolle spielen; bei Angaben zum Sterbezeitpunkt, der Todesursache oder Zeitangaben zur lokalen und/oder systemischen Kontrolle könnten jedoch ungenaue oder sogar fehlerhafte Angaben gemacht worden sein.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das analysierte Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit bestand zu 63,1% aus Patienten männlichen Geschlechts und zu 36,9% aus Patienten weiblichen Geschlechts. Diese Geschlechtsverteilung stimmt zum einen annähernd mit einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland e.V. überein, wonach mehr Männer als Frauen an einem kolorektalen Karzinom erkranken² und entspricht zum anderen

den Angaben der hier herangezogenen Studien (Tab. 55), wonach der Anteil an Patienten männlichen Geschlechts deutlich höher ist als der Patienten weiblichen Geschlechts. Im Median waren unsere Patienten 61 Jahre alt, was dem Mittelwert der hier herangezogenen Studien entspricht (Tab. 55).

Autor / Jahr	EbM	Median Alter (J)	männlich (%)	weiblich (%)
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	1b	64	67,0	33,0
Ngan et al. 2012 ³⁷	1b	64	75,0	25,0
Sauer et al. 2004/2012 ^{27, 38}	1b	62	71,0	29,0
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	65	69,0	31,0
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	65	74,0	26,0
Bosset et al. 2006 ⁴¹	1b	63	74,0	26,0
Bujko et al. 2006 ⁴²	1b	59	66,0	34,0
Gérard et al. 2006 ⁴³	1b	64		
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	55	81,2	18,8
Lee et al. 2008 ⁵⁹	2b	55	82,5	17,5
Movsas et al. 2006 ⁵¹	2b	64		
Ngan et al. 2005 ⁵³	2b	59	67,0	33,0
Küchenmeister et al. 2000 ⁵⁴	2b	58	73,0	27,0
Chen et al. 1994 ⁵⁵	2b	62	71,0	29,0
Guckenberger et al. 2012 ⁶⁵	3	66	68,0	32,0
Kang et al. 2012 ⁶⁶	3	59	53,2	46,8
Yeo et al. 2012 ⁶⁷	3	56	67,6	32,4
Ceelen et al. 2007 ⁶⁹	3	62	77,0	23,0
Charité 2014	4	61	63,1	36,9

Tab. 55: Alters- und Geschlechtsverteilung Literatur und eigene Patienten

5.2.2. Gesamtüberleben

In der analysierten Patientenpopulation wurde ein GÜ - bezogen auf 1,3,5, und 10 Jahren - von 99,3%, 91,9%, 84,5% und 57,3% ermittelt. Tabelle 56 zeigt die Ergebnisse von Studien mit vergleichbarer Therapie und die eigenen. Wie die Tabelle 56 zeigt, liegen unsere Ergebnisse im oberen Bereich, vor allem im Vergleich mit Studien des Evidenzlevels 1b. Gründe für dieses Ergebnis könnten zunächst in der Vollständigkeit der Durchführung der Therapie liegen. In unserem Kollektiv haben 95,5% aller Patienten die vorgesehene CRT vollständig erhalten und alle Patienten wurden anschließend operiert. Diese Voraussetzungen waren jedoch nicht bei allen Studien gegeben. So erhielten in der Studie von Sauer et al. 2004²⁷ nur 92% die angestrebte Radiotherapie und nur 89% der Patienten die vorgesehene Chemotherapie. Bei Ngan et

al. 2012³⁷ hat eine erhebliche Anzahl von Patienten die Radiochemotherapie nicht vollständig erhalten. In der Studie von de la Torre et al. 2008⁴⁰ haben 88,2% die vorgesehene Radiotherapie und nur 80,3% die Chemotherapie vollständig erhalten. In der FFCD 9203 haben sogar nur 78,1% der Patienten die vorgesehene Chemotherapie vollständig erhalten und 95,7% wurden danach operiert⁴³. Eine weitere Ursache könnte die Gesamtdosis der Radiotherapie darstellen. Diese wurde bei den meisten Studien vergleichsweise niedrig gewählt. In 2 großen randomisierten kontrollierten Studien^{41, 43} und einer Fall-Kontroll-Studie⁶⁹ wurde mit einer Gesamtdosis von 45 Gy bestrahlt. In zahlreichen anderen Studien^{36, 37, 39, 42, 27, 50, 54} wurde eine Gesamtdosis von bis zu 50,4 Gy erreicht. Nur wenige Studien^{51, 55, 59, 66} erreichten eine Gesamtdosis von mehr als 50,4 Gy. In unserer Untersuchung wurde im Rahmen der Radiotherapie bei 41,4% aller Patienten eine vergleichsweise hohe Gesamtdosis von über 50,4 Gy erreicht. Die Ergebnisse von 2 nicht randomisierten Studien^{59, 66} mit vergleichbarer Gesamtdosis decken sich hinsichtlich der Prognose für das GÜ mit unseren Ergebnissen. Weitere Studien^{51, 55} mit ebenfalls höheren Gesamtdosen und vergleichsweise weniger günstigen Überlebensprognosen sind nur bedingt vergleichbar, da diese ein Kollektiv mit überwiegend fortgeschrittenen Karzinomen behandelten. Dass eine Erhöhung der Gesamtdosis bei der Radiotherapie nicht gleichbedeutend mit einer besseren Prognose für das Gesamtüberleben ist, zeigt hingegen eine Phase-II-Studie⁵². Einen weiteren Unterschied könnte auch die Bestrahlungstechnik darstellen. In unserer Untersuchung wurden 69,5% aller Patienten mit einem Boost bestrahlt. Dieser wurde ab 45 Gy gegeben. Als höchste Gesamtdosis wurden 59,4 Gy erreicht. In der MVA korrelierte diese Technik signifikant ($p=0,005$) mit dem GÜ. Bei einem Vergleich der Ergebnisse mit den in der Tabelle aufgeführten Studien könnte sich die Annahme aufdrängen, dass die Durchführung eines Boosts einen günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnte. Auch 2 der 3 Studien mit Evidenzlevel 1b, in denen ein Boost bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt wurde, ermittelten ein 5-J-Gesamtüberleben von 70% oder darüber^{37, 39} (74,5% Roh et al. 2009³⁹, 70% Ngan et al. 2012³⁷). Diese Tendenz zeichnet sich auch der Literatur mit Evidenzlevel 2b und 3 ab. Studien, bei denen im Rahmen der preoperativen Radiotherapie ein Boost durchgeführt wurde, wiesen überwiegend vergleichsweise gute Prognosen für das Gesamtüberleben auf^{50, 59, 66, 67}. Studien mit eher schlechten Überlebensprognosen trotz Anwendung eines Boosts bezogen sich regelmäßig auf Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren^{51, 55}, was eine Vergleichbarkeit in Frage stellt. Bei Durchführung einer Radiotherapie mit Boost ab

45 Gy bedeutet dies gleichzeitig das Erreichen einer hohen Gesamtdosis von 50,4 Gy oder darüber. Ob die Anwendung der Boostbestrahlung oder die erhöhte Dosis Grund für eine günstigere Überlebensprognose sein können, muss angesichts unterschiedlicher Ergebnisse sowohl bei Boostbestrahlung aber auch bei verschiedenen Gesamtdosen unabhängig von einer Boostbestrahlung fraglich bleiben. Der deutliche Überlebensvorteil bei dem 5-Jahres-Gesamtüberleben relativiert sich deutlich für den 10-Jahres-Zeitraum. Das hier ermittelte Ergebnis unterscheidet sich mit 57,3% nicht wesentlich von dem einzigen Literaturwert von 59,6%³⁸.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		CT	GÜ (%)						
			GD	ED		1J	2J	3J	4J	5J	7J	10J
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	1b	195	50,4	1,8	FU			83,0		67,0	58,0	
Ngan et al. 2012 ³⁷	1b	161	50,4	1,8	FU+FOLAC					70,0		
Sauer et al. 2004/2012 ^{27, 38}	1b	405 / 404	50,4	1,8	FU					76,0		59,6
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	123	50,4	1,8	FU + LV						74,5	
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	76	45-50,4	1,8	FU + LV			87,0				
Bosset et al. 2006 ⁴¹	1b	506	45	1,8	FU + LV						65,8	
Bujko et al. 2006 ⁴²	1b	157	50,4	1,8	FU + LV					66,2		
Gérard et al. 2006 ⁴³	1b	375	45	1,8	FU + LV						67,4	
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	FU+LV						75,3	
Lee et al. 2008 ⁵⁹	2b	57	54	1,8	FU+LV			91,8				
Movsas et al. 2006 ⁵¹	2b	22	61,8	1,8	FU					64,0		
Wiltshire et al. 2006 ⁵²	2b	46	40	2	FU			72,3				
	2b	52	46	2	FU			94,0				
	2b	36	50	2	FU			91,6				
Ngan et al. 2005 ⁵³	2b	82	50,4	1,8	FU	98,0	90,0	87,0	82,0			
Küchenmeister et al. 2000 ⁵⁴	2b	22	50,4	1,8	FU			89,0				
Chen et al. 1994 ⁵⁵	2b	31	55,8	1,8	FU			68,0				
Guckenberger et al. 2012 ⁶⁵	3	117	50,4	1,8	FU						64,0	
Kang et al. 2012 ⁶⁶	3	47	50,4-54	1,8	FU+LV						84,0	
Yeo et al. 2012 ^{67 a)}	3	364	50,4	1,8	FU+LV						87,2	
Ceelen et al. 2007 ⁶⁹	3	91	45	1,8	FU						66,0	
Charité 2014	4	141	45-59,4	1,8	FU	99,3		91,9		84,5		57,3

a) 184 Patienten FU+LV, 116 Patienten CAP, 64 Patienten CAP+IR

Tab. 56: Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich GÜ

5.2.3. Lokale Kontrolle

In der analysierten Patientenpopulation wurde ein RFÜ bezogen auf 1,3,5, und 10 Jahren mit 99,2%, 93,4%, 87,2% und 81,3% ermittelt. Tabelle 57 zeigt die Ergebnisse von Studien mit vergleichbarer Therapie und die eigenen. Wie die Tab. 57 zeigt, liegen die Ergebnisse des von uns betrachteten Patientenkollektivs bezüglich des RFÜ im unteren Bereich. Studien mit einem besseren RFÜ sahen entsprechend dem Studienprotokoll grundsätzlich die Durchführung einer totalen mesorektalen Exzision (TME) vor^{27, 38, 39, 41, 43}. Chirurgische Serien, die den Einfluss der Durchführung einer TME auf die lokale Kontrolle untersuchten, ermittelten bei konsequenter Durchführung die Erreichbarkeit von Werten über 90%^{20,21}. Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte eine randomisierte kontrollierte Studie, die für ausschließlich TME-operierte Patienten eine Rezidivrate von nur 11% nach 10 Jahren ermittelte⁷³. Eine Analyse von 2 randomisierten Studien konnte den erheblichen Einfluss der TME auf die lokale Kontrolle bestätigen⁷⁴. Patienten, die mit TME operiert wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten ohne diese Operationsmethode signifikant ($p=0,002$) weniger Lokalrezidive auf. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer Subgruppenanalyse von Gérard et al.⁴³, die für eine Subgruppe mit höherer Anzahl an TME-operierten Patienten auch eine bessere lokale Kontrolle ermitteln konnten. Anders als in den meisten anderen Studien, in denen die Durchführung einer TME zwar empfohlen war, die Durchführung aber letztlich dem Operateur freigestellt blieb, wurde in der großen deutschen Rektumkarzinomstudie^{27, 38} bei allen Patienten eine TME durchgeführt. Die lokale Kontrolle bei 95% des Kollektivs - bezogen auf 5 Jahre - bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 134 Monaten unterstreicht den Vorzug dieser Operationsmethode³⁸. Trotz entsprechender Empfehlung wurde nur bei 29,1% des hier betrachteten Patientenkollektivs eine TME durchgeführt. Die vergleichsweise seltene Durchführung der Operationsmethode bei den hier betrachteten Patienten könnte das vorliegende Ergebnis erklären.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		CT	RFÜ (%)				
			GD	ED		2J	3J	4J	5J	10J
Ngan et al. 2012 ³⁷	1b	161	50,4	1,8	FU+FOLAC		95,6		94,3	
Sauer et al. 2012 ³⁸	1b	404	50,4	1,8	FU				95,0	92,9
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	123	50,4	1,8	FU + LV					89,3
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	76	45-50,4	1,8	FU + LV		92,5			
Bosset et al. 2006 ⁴¹ a)	1b	253	45	1,8	FU + LV					92,4
Bujko et al. 2006 ⁴²	1b	157	50,4	1,8	FU + LV			84,4		
Gérard et al. 2006 ⁴³	1b	375	45	1,8	FU + LV					91,9
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	FU+LV					90,4
Movsas et al. 2006 ⁵¹	2b	22	61,8	1,8	FU			84,0		
Wiltshire et al. 2006 ⁵²	2b	46	40	2	FU		72,0			
		52	46	2	FU		90,0			
		36	50	2	FU		89,0			
Ngan et al. 2005 ⁵³	2b	82	50,4	1,8	FU		97,5	96,1		
Guckenberger et al. 2012 ⁶⁵	3	117	50,4	1,8	FU					92,0
Yeo et al. 2012 ⁶⁷	3	364	50,4	1,8	FU+LV					95,3 b)
Charité 2014	4	141	45-59,4	1,8	FU		93,4		87,2	81,3

a) bezieht sich nur auf den Studienarm mit neoadjuvanter CRT und adjuvanter CT

b) 184 Patienten FU+LV, 116 Patienten CAP, 64 Patienten CAP+IR

Tab. 57: Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich RFÜ

5.2.4. Systemische Kontrolle

In dem analysierten Patientenkollektiv wurde ein MFÜ bezogen auf 1,3,5, und 10 Jahre von 93,9%, 84,1%, 73,5% und 45,6% ermittelt. Tabelle 58 zeigt die Ergebnisse von Studien mit vergleichbarer Therapie und die eigenen. Wie aus der Tabelle ersichtlich, decken sich die ermittelten Ergebnisse - bezogen auf die 5-Jahres-Prognose für die systemische Kontrolle - im Großen und Ganzen mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien. Die Fall-Kontroll-Studie von Yeo et al.⁶⁷ konnte mit 81,6% eine überdurchschnittliche Prognose für das auf 5-Jahres-MFÜ erzielen. Dieses Ergebnis bezieht sich auf einen Studienarm mit einer Population von 364 Patienten, die preoperative Radiochemotherapie mit unterschiedlichen Chemotherapeutika erhalten haben. Neben Capecitabin und einer Kombination aus Capecitabin und Irinotecan erhielt die überwiegende Anzahl der Patienten jedoch 5-FU. Das Ergebnis für 10 Jahre liegt bei unserer Studie bezüglich des MFÜ bei nur 45,6%, während die CAO/ARO/AIO-94-Studie von Sauer et al. einen Wert von 70,2% angibt³⁸. Mangels Angabe von 10-Jahres-Zeiträumen in anderen Studien ist eine Einordnung dieses Ergebnisses ebensowenig

möglich, wie die Erklärung des Umstandes, dass bei uns ein gutes Drittel (34,78%) aller Metastasen erst nach 5 Jahren aufgetreten ist. Die zuletzt publizierten Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie³⁸ aus dem Jahre 2012 bezogen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 134 Monaten, während unsere Patienten im Median nur 82 Monate beobachtet wurden. Möglicherweise könnte eine entsprechend lange Nachbeobachtungszeit das Ergebnis verändern.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		CT	MFÜ (%)		
			GD	ED		3J	5J	10J
Ngan et al. 2012 ³⁷	1b	161	50,4	1,8	FU+FOlAc		70,0	
Sauer et al. 2012 ³⁸ a)	1b	404	50,4	1,8	FU			70,2
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	123	50,4	1,8	FU + LV		76,1	
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	76	45-50,4	1,8	FU + LV	79,6		
Bosset et al. 2006 ⁴¹ b)	1b	253	45	1,8	FU + LV		65,6	
Sauer et al. 2004 ²⁷	1b	405	50,4	1,8	FU		64,0	
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	FU+LV		72,3	
Yeo et al. 2012 ⁶⁷ c)	3	364	50,4	1,8	FU+LV		81,6	
Charité 2014	4	141	45-59,4	1,8	FU	84,1	73,5	45,6

a) diese Studie ist dieselbe wie 2004 nur mit einer längeren Nachbeobachtungszeit

b) diese Angabe wurde für alle 4 Studien-Arme ermittelt

c) 184 Patienten FU+LV, 116 Patienten CAP, 64 Patienten CAP+IR

Tab. 58: Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich MFÜ

5.2.5. Downstaging

5.2.5.1. Pathologische Komplettremission (pCR)

In 9,9% aller Fälle trat bei unserem Patientenkollektiv eine pathologische Komplettremission (pCR) – definiert als ypT0ypN0ypM0 – ein. Tabelle 59 zeigt dieses Ergebnis sowie die von vergleichbaren Studien. Die Anzahl an pCR rückt bei vielen Studien als Ausdruck der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zunehmend in den Vordergrund und wird teilweise als wesentliches Outcome diskutiert^{44, 45, 46}. Eine einheitliche Definition für eine pCR scheint es noch nicht zu geben. In nicht wenigen Studien wird die pCR ausschließlich als ypT0 definiert^{37, 41, 42}. Sowohl unsere Ergebnisse als auch die anderer Autoren zeigen, dass darüber hinaus sowohl die ypN-Kategorie^{37, 44, 75, 76, 77, 78, 79, 80} und auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten^{81, 82, 83}

einen erheblichen – teilweise hochsignifikanten – Einfluss auf das GÜ, RFÜ und MFÜ haben. Die pCR - Raten, die von Studien mit dem Evidenzlevel 1b angegeben wurden, belaufen sich auf 5%³⁶ bis 21,4%⁴⁶. Im Evidenzlevel 2b und 3 wird von pCR-Raten von 3,5%⁵⁹ bis 33%⁶² oder 8,5%⁶⁶ bis zu 22,2%⁶⁴ berichtet. Obwohl unser Ergebnis damit im Rahmen dieser Ergebnisse liegt, weist die überwiegende Anzahl der Studien in allen Evidenzleveln eine höhere pCR-Rate auf. Für diesen Unterschied könnte die Zeit zwischen Ende der CRT und Zeitpunkt der Operation maßgeblich sein. Die Relevanz dieses Parameters wurde in einigen retrospektiven Fallserien und einer prospektiven Studie ermittelt. So führte ein Intervall von 7 Wochen oder länger signifikant ($p=0,003$) öfter zu einer pCR als ein kürzerer Zeitraum⁸⁴. Für einen Zeitraum von mehr als 44 Tagen konnte statistisch eine positive Tendenz zum Erreichen einer pCR ermittelt werden⁸⁵. Eine andere Studie stellte ein Intervall von 8 Wochen oder mehr als unabhängigen Prognosefaktor fest⁸⁶. Gestützt werden diese Ergebnisse durch eine prospektive Studie, die ein Intervall von 6-8 Wochen - im Vergleich zu einem Intervall von 2 Wochen - als signifikant ($p=0,005$) für ein Downstaging ermitteln konnte⁸⁷. Tatsächlich lassen sich der in Literatur gute bis sehr gute Ergebnisse bei einem Intervall von 6-8 Wochen von 16%⁴⁵, 18%⁵⁷ und 28%⁵⁶ und sogar 33%⁶² bei einem Intervall von 6-10 Wochen entnehmen. Mohiuddin et al. zeigen, dass mit 26% gute Ergebnisse bezüglich einer pCR auch mit einem geringeren Intervall von 4-10 Wochen erreicht werden können⁶¹, was jedoch auch auf die abweichende Radiotherapie – 60 Gy Gesamtdosis bei 2 Fraktionen zu 1,2 Gy täglich - zurückzuführen sein könnte. Aber auch Wiltshire et al.⁵² erreichen bei einem Intervall von nur 4-6 Wochen eine pCR-Rate von 33%, weicht jedoch im Rahmen der Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich nach oben ab. Da alle Patienten unseres Patientenkollektivs eine übliche Einzeldosis von 1,8 Gy täglich und 63,1% unseres Patientenkollektivs ein Intervall von weniger als 6 Wochen bis zur Operation erfahren haben, könnte danach entweder die Erhöhung des Intervalls zwischen Ende der CRT und Operation oder aber auch die Erhöhung der täglichen Dosis möglicherweise Einfluss auf eine höhere Rate von pCR haben. Zweifelhaft muss aber bleiben, ob eine pCR tatsächlich als wesentliches oder einziges Maß für eine erfolgreiche Therapie herangezogen werden kann. In unserer Analyse hatte das Vorliegen einer pCR keine Auswirkung auf die hier betrachteten Outcomes. Eine retrospektive Analyse mit 566 pCR-Patienten konnte allerdings ein 5-Jahres-GÜ von 90% erzielen⁸⁸. Zur Zeit liegen noch keine Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die belegen können,

ob eine pCR tatsächlich mit einer besseren Prognose für den Patienten einhergeht. Die NSABP R-03 Studie³⁹ konnte kein signifikant besseres Überleben für Patienten mit pCR feststellen.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		CT	pCR (%)
			GD	ED		
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	1b	195	50,4	1,8	FU	5,0
Rödel et al. 2012 ⁴⁴	1b	623	50,4	1,8	FU	13,0
Aschele et al. 2011 ⁴⁵	1b	379	50,4	1,8	FU	16,0
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	123	50,4	1,8	FU + LV	15,0
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	76	45-50,4	1,8	FU + LV	13,2
Gérard et al. 2006 ⁴³	1b	375	45	1,8	FU + LV	11,4
Kim et al. 2001 ⁴⁶	1b	14	50,4	1,8	FU+LV	21,4
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	FU+LV	11,6
Maréchal et al. 2012 ⁵⁶	2b	29	45	1,8	FU	28,0
Garcia-Aguilar et al. 2011 ⁵⁷	2b	66	50,4-54	1,8	FU	18,0
Lee et al. 2008 ⁵⁹	2b	57	54	1,8	FU+LV	3,5
Kim et al. 2006 ⁶⁰	2b	38	50,4	1,8	FU+LV	10,5
Mohiuddin et al. 2006 ⁶¹	2b	50	60	1,2 a)	FU	26,0
	2b	46	40	2	FU	15,0
Wiltshire et al. 2006 ⁵²	2b	52	46	2	FU	23,0
	2b	36	50	2	FU	33,0
Mehta et al. 2001 ⁶²	2b	30	50,4-54	1,8	FU	33,0
Tjandra et al. 2001 ⁶³	2b	42	45	1,8	FU+LV	16,0
Chen et al. 2012 ⁶⁴	3	27	45-50,4	1,8	FU+LV	22,2
Guckenberger et al. 2012 ⁶⁵	3	117	50,4	1,8	FU	9,0
Kang et al. 2012 ⁶⁶	3	47	50,4-54	1,8	FU+LV	8,5
Ramani et al. 2010 ⁶⁸	3	97	50,4-54		FU	12,0
Ceelen et al. 2007 ⁶⁹	3	96	45	1,8	FU	18,0
Kim et al. 2007 ⁷⁰	3	145	50,4	1,8	FU+LV	12,9
Kim et al. 2006 ⁷¹	3	127	50,4	1,8	FU+LV	11,4
Yerushalmi et al. 2006 ⁷²	3	46	45-50,4	1,8	FU	17,0
Charité 2014	4	141	45-59,4	1,8	FU	9,9

a) 1,2 Gy 2 mal pro Tag

Tab. 59: Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich pCR

Desweiteren konnten 2 Metaanalysen aus prospektiven Studien unabhängig voneinander zeigen, dass das Erreichen einer pCR (im Vergleich zu keiner pCR) weder mit späteren Rezidiven, Metastasen oder einem verbesserten Gesamtüberleben

korrelieren^{47, 48}. Allerdings betrachten diese Analysen relativ kurze Nachbeobachtungszeiten (Median 37 Monate: Zorcolo et al.⁴⁸/ Mittel 55 Monate: Martin et al.⁴⁷) und unterschiedliche Chemotherapie-Regimes. Der Versuch, auf der Grundlage von 2 randomisierten kontrollierten Studien das Erreichen einer pCR im Sinne von ypT0N0 statistisch als Surrogat für das GÜ zu ermitteln, scheiterte jedenfalls bislang²⁹.

5.2.5.2. Downstaging der T- und N-Kategorie

Das Downstaging der T- bzw. N-Kategorie - ermittelt durch Vergleich der klinischen mit der pathologischen Kategorie - liegt bei 55,1% bzw 41,5%. Tabelle 60 zeigt die Ergebnisse von vergleichbaren Studien und die eigenen. Randomisierte kontrollierte Studien treffen nur wenige vergleichbare Aussagen zum Downstaging. Für ein Downstaging des Primärtumors im Sinne unserer Studie geben de la Torre et al.⁴⁰ 43,3% an. Bei den von Studien der Evidenzlevel 2b und 3 ermittelten Werte für ein mit unserer Studie vergleichbares Downstaging der T-Kategorie von 15,8%⁵⁹ bis zu 63%⁵⁴ liegt die in dieser Studie ermittelte Rate von 55,1% im oberen Bereich. Bezüglich des nodulären Downstagings ist der Literatur mit dem Evidenzlevel 1b nur ein Wert von 25%⁴⁰ zu entnehmen. Literatur der Evidenzlevel 2b und 3 gibt ein Downstaging der N-Kategorie von 47,4%⁵⁹ bis 85,2%⁶⁰ an. Während die Studie von de la Torre et al.⁴⁰ zur Ermittlung der Rate auf alle Patienten der Studie Bezug nimmt, betrachten die übrigen Studien diesbezüglich nur Patienten, bei denen die hier interessierende N-Kategorie klinisch und pathologisch bestimmbar waren. Nur Kim et al.⁶⁰ beschränken ihre Auswertung auf Patienten, die nicht cN0 aufwiesen und somit ein Downstaging erfahren konnten. Obwohl die auf alle Patienten ermittelte Rate von 31,2% über den ebenso ermittelten 25% von de la Torre et al.⁴⁰ liegt, liegt das in Relation zu allen bestimmbareren Fällen mit 41,5% ermittelte Ergebnis unter dem vergleichbarer Studien von 55%⁵⁶ bis 68,1%⁵⁰. Bei gleicher Betrachtung hatten in unserer Studie jedoch nur 80 von 141 Patienten (56,7%) überhaupt eine Chance, durch die Therapie eine Verbesserung zu erfahren. Die sich, bei Berücksichtigung nur derjenigen Patienten, die eine Verbesserung erfahren konnten, ergebende Rate von 55%, liegt jedenfalls unter den durch Kim et al.⁶⁰ ermittelten 85,2%, wobei mangels Vorliegens anderer Ergebnisse – insbesondere mit Rücksicht auf die geringe Anzahl von 23 Patienten – eine Einordnung schwer fällt. Gleichwohl erscheint es sinnvoll, den Erfolg einer Therapie anhand derjenigen Patienten zu messen, die überhaupt eine Verbesserung erfahren können, da die

Einbeziehung anderer Patienten das Ergebnis nur verschieben kann. In der Literatur zeichnet sich weiterhin die Tendenz ab, nicht nur das Downstaging der T- und N-Kategorie isoliert zu betrachten, sondern in Abhängigkeit. Dies rechtfertigt sich vor dem Hintergrund beobachteter Upstagings und der kardinalen Bedeutung nodulärer Beteiligung. Entsprechende Auswertungen lassen sich nur bei Chemotherapieregimes finden, die nicht denen unserer Studie entsprechen⁸⁹, gelangen jedoch zu durchaus vergleichbaren Ergebnissen.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		CT	Downstaging (%)	
			GD	ED		T-Kategorie	N-Kategorie
De la Torre et al. 2008 ⁴⁰	1b	76	45-50,4	1,8	FU + LV	43,3	25,0
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	FU+LV	40,5	68,1
Maréchal et al. 2012 ⁵⁶	2b	29	45	1,8	FU	48,0	55,0
Lee et al. 2008 ⁵⁹	2b	57	54	1,8	FU+LV	15,8	47,4
Debucquoy et al. 2009 ⁵⁸	2b	17	45	1,8	FU	59,0	59,0
Kim et al. 2006 ⁶⁰	2b	38	50,4	1,8	FU+LV	41,7	85,2
Küchenmeister et al. 2000 ⁵⁴	2b	22	50,4	1,8	FU	63,0	
Charité 2014	4	141	50,4-59,4	1,8	FU	55,1	41,5

Tab. 60: Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich Downstaging der T- und N-Kategorie

5.2.6. Signifikante Prognosefaktoren

Nachfolgende Tabellen fassen die bei der univariaten (Tab. 61) und multivariaten (Tab. 62) Analyse als signifikant ermittelten Parameter für die interessierenden Outcomes zusammen.

univariate Einflussfaktoren	GÜ	RFÜ	MFÜ
Geschlecht	p=0,009		p=0,036
ypT0-2, ypT3-4	p=0,02	p=0,037	p=0,008
ypN (ypN0,ypN1,ypN2)	p<0,001	p=0,002	p<0,001
Boostbestrahlung (ja/nein)	p=0,008		p=0,019

Tab. 61: signifikante Faktoren auf primäre Outcomes univariate Analyse

multivariate Einflußfaktoren	GÜ	RFÜ	MFÜ
Geschlecht	p=0,025		
ypN (ypN0,ypN1,ypN2)			p<0,001
Boostbestrahlung (ja/nein)	p=0,005		p=0,001
befallene Lymphknoten (Anzahl)	p<0,001	p=0,005	

Tab. 62: signifikante Faktoren auf primäre Outcomes multivariate Analyse

5.2.6.1. Geschlecht der Patienten

In unserer Analyse hatten weibliche Patienten in der univariaten Analyse ein signifikant besseres GÜ ($p=0,009$), als auch ein besseres MFÜ ($p=0,036$). In der multivariaten Analyse traf dies nur noch für das GÜ ($p=0,025$) zu. Studien der Evidenzlevel 1b⁴⁴, 2b^{50, 59}, 3⁶⁵ und teilweise 4^{75, 76, 77, 79, 90, 91, 92} konnten jedoch diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Eine Datenanalyse aus 4 randomisierten kontrollierten Studien und 1 prospektive Studie konnte jedoch für weibliche Patienten ein besseres GÜ ($p=0,001$) feststellen⁷⁸.

5.2.6.2. Pathologische N-Klassifikation

In der univariaten Analyse korrelierte die ypN-Kategorie signifikant mit dem GÜ ($p<0,001$), dem RFÜ ($p=0,002$) und dem MFÜ ($p<0,001$). In der multivariaten Analyse betätigte sich dieser Einfluss. Während bezogen auf das MFÜ die ypN-Kategorie einen hochsignifikanten Einfluss ($p<0,001$) zeigte, zeigte die absolute Anzahl der befallenen Lymphknoten und indirekt damit auch die ypN-Kategorie einen Einfluss auf das GÜ und RFÜ. Der – teilweise hochsignifikante – Einfluss von ypN auf das GÜ^{78, 80}, das RFÜ^{37, 44, 51, 78, 80} und das MFÜ^{44, 78} wird durch Literatur der Evidenzlevel 1 und 2 bestätigt. In einer retrospektiven Analyse von 1028 Patienten war zwar ypN in der univariaten Analyse signifikant für das GÜ, in der MVA stellte sich aber die absolute Anzahl der tumorös befallenen Lymphknoten als unabhängiger Parameter dar⁸¹. Dies deckt sich mit unserem Ergebnis, in dem die Anzahl der tumorös-befallenen Lymphknoten ebenfalls hochsignifikanten Einfluss auf das GÜ hatte ($p<0,001$). Eine weitere retrospektive Untersuchung von 895 Patienten mit Rektumkarzinom⁸² ermittelte ebenfalls, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten einen hochsignifikanten und unabhängigen Einfluss ($p<0,001$) auf das Gesamtüberleben zeigte. Eine Pool-Analyse mit Daten von 35.829

Patienten mit Rektumkarzinom hat die N-Klassen noch differenzierter unterteilt⁸³. So hatten Patienten mit 1 befallenen Lymphknoten (N1a) eine 3-10% bessere Prognose als solche mit 2 und 3 (N1b) und Patienten mit 4 bis 6 involvierten Lymphknoten (N2a) hatten sogar eine 5-20% bessere Prognose, als solche mit 7 oder mehr befallenen LN (N2b), bezogen auf das 5- Jahres-Überleben bei jeweils gleicher T-Kategorie⁸³. Diese differenziertere Klassierung der N-Kategorien hat sich zwischenzeitlich mit der 7. Auflage der TNM-Klassifikation⁹³ durchgesetzt.

5.2.6.3. Pathologische T-Klassifikation

Auch die ypT-Klassifikation wird als starker Prognosefaktor diskutiert^{44, 75, 76, 77, 80, 81, 94}. In unserer Analyse hatte das ypT-Stadium jedoch keinen unabhängigen Einfluss sowohl auf das GÜ als das RFÜ und MFÜ. Bezogen auf das RFÜ konnte dies durch 2 randomisierte kontrollierte Studien^{37, 44} zwar bestätigt werden, jedoch gibt die überwiegende Anzahl an Literatur einen starken Einfluss auf alle hier betrachteten primären Outcomes an. So konnte sowohl für das GÜ als auch für das RFÜ und MFÜ ein hochsignifikanter Einfluss festgestellt⁷⁸ werden. Eine weitere Studie⁸⁰ konnte ebenfalls einen starken Zusammenhang für das GÜ und RFÜ feststellen, jedoch nicht als Surrogat bestätigen.

5.2.6.4. Boostbestrahlung

Als therapieabhängiger Parameter in dieser Untersuchung ergab die Durchführung eines Boosts bei der uni-, als auch bei der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf das GÜ und das MFÜ. In der Literatur lassen sich diesbezüglich keine oder nur vage Aussagen darüber finden, da die Boostbestrahlung weniger als binärer Parameter, sondern eher anhand der verabreichten Gesamtdosis analysiert wird. Der Vergleich der Ergebnisse, die Studien mit und ohne Boostbestrahlung erzielen (Tab. 63), ergibt bezüglich des GÜs ein uneinheitliches Bild. Hinsichtlich des MFÜ lässt sich die Tendenz eines besseren MFÜs bei Durchführung einer Boostbestrahlung erkennen. Danach spricht einiges für die in unserer Studie ermittelte Signifikanz der Boostbestrahlung - jedenfalls für das MFÜ.

Autor / Jahr	EbM	n	RT-Dosis (Gy)		Boost	GÜ (%)		MFÜ
			GD	ED		5J	(%)	
							5J	
Hofheinz et al. 2012 ³⁶	1b	195	50,4	1,8	NEIN	67,0		
Ngan et al. 2012 ³⁷	1b	161	50,4	1,8	JA	70,0	70,0	
Roh et al. 2009 ³⁹	1b	123	50,4	1,8	JA	74,5	76,1	
Bosset et al. 2006 ⁴¹	1b	506	45	1,8	NEIN	65,8	65,6 a)	
Gérard et al. 2006 ⁴³	1b	375	45	1,8	NEIN	67,4		
Sauer et al. 2004 ²⁷	1b	405	50,4	1,8	NEIN	76,0	64,0	
Lee et al. 2012 ⁵⁰	2b	69	50,4	1,8	JA	75,3	72,3	
Yeo et al. 2012 ^{67 b)}	3	364	50,4	1,8	JA	87,2	81,6	

a) diese Angabe wurde für alle 4 Studien-Arme ermittelt

b) 184 Patienten FU+LV, 116 Patienten CAP, 64 Patienten CAP+IR

Tab. 63: Literaturübersicht GÜ und MFÜ mit und ohne Boost

6. Zusammenfassung

Das KRK ist die zweithäufigste Tumorerkrankung bei beiden Geschlechtern¹. Seit 2004 gilt die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standardtherapie zur Behandlung von Rektumkarzinomen im UICC Stadium II und III¹⁵. Durch Vergleich mit der Weltliteratur sollte die Wirksamkeit der Durchführung dieser Therapie an der Charité Berlin festgestellt werden. Hierzu wurden retrospektiv Daten aller Patienten erhoben, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2009 aufgrund eines histologisch befundeten Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II oder III¹¹ eine neoadjuvante CRT als Ersttherapie erhielten und anschließend operiert wurden. Verglichen wurden sowohl primäre Outcomes (GÜ, RFÜ und MFÜ) als auch sekundäre Outcomes wie das Erreichen einer pCR oder eines Downstagings. Verglichen wurden ferner als signifikant ermittelte Prognosefaktoren für die hier betrachteten primären Outcomes. Die Analyse der Daten von 141 einzuschließenden Patienten der Charité Berlin ergab im Vergleich unterschiedlich gute Ergebnisse der Therapie. Insbesondere bei Betrachtung des GÜs lagen die Ergebnisse der Charité Berlin mit 91,9% bei 3 und 84,5% bei 5 Jahren deutlich im oberen Bereich, aber auch mit 57,3% bei 10 Jahren nur leicht unter dem einzigen Vergleichswert von 59,6%³⁸. Bei Studien^{27, 37, 40, 43} mit wesentlich schlechteren Ergebnissen war die größere Anzahl von Patienten, die die CRT nicht vollständig durchliefen, auffällig. Im Gegensatz zum GÜ stellte sich die lokale Kontrolle als eher schlecht dar. Mit 93,5% bei 3, 87,2% bei 5 und 81,3% bei 10 Jahren lag sie im unteren Bereich. Es fiel auf, dass bei Studien^{27, 38, 39, 41, 43} mit besseren Ergebnissen alle oder

ein Großteil der Patienten mit TME operiert wurden, während diese Methode bei nur 29,1% des hier analysierten Patientenkollektivs angewandt wurde. Die systemische Kontrolle entsprach bezüglich des 5-Jahres-Zeitraumes mit 73,3% den Werten aus der Literatur. Hinsichtlich der sekundären Outcomes liegt die mit 9,9% ermittelte pCR-Rate zwar über dem geringsten Ergebnis aus der Literatur (3,5%⁵⁹), ist jedoch im Vergleich zu sonst erreichten Raten von bis zu 33,0%^{52, 62} vergleichsweise gering. Studien mit entsprechend guten Ergebnissen^{45, 57, 56, 62} geben ein längeres Intervall zwischen Ende der CRT und Operation an. Uneinheitlich stellen sich die Ergebnisse bezüglich des Downstagings dar. Während sich das mit 55,1% ermittelte Downstaging der T-Kategorie als vergleichsweise gut darstellt, liegt das Downstaging der N-Kategorie mit 41,5% unter vielen, in der Literatur^{50, 56, 59, 58, 60} angegebenen Werten. Als Prognosefaktoren für die primären Outcomes (GÜ, RFÜ und MFÜ) wurden das Geschlecht des Patienten, die Durchführung einer Boostbestrahlung, ypN sowie die Anzahl metastasierter Lymphknoten ermittelt. Die Durchführung einer Boostbestrahlung hatte signifikanten Einfluss auf das GÜ ($p=0,005$) und das MFÜ ($p=0,001$). Entsprechende Untersuchungen fanden sich in der Literatur nicht. Demgegenüber wurde der Einfluss des Geschlechts schon oft untersucht^{44, 50, 59, 65, 75, 76, 77, 79, 90, 91, 92}. Gleichwohl ermittelte nur eine Studie einen signifikanten Einfluss des Geschlechts des Patienten auf das GÜ⁷⁸. Die Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen stellte sich als Prognosefaktor für alle Outcomes heraus. Für das MFÜ war ypN signifikant ($p<0,001$), für das GÜ und das RFÜ die Anzahl an metastasierten Lymphknoten (GÜ: $p<0,001$; RFÜ: $p=0,005$). Diese Korrelation wird durch die Literatur weitgehend bestätigt^{78, 80, 37, 44, 51, 81, 82}. Aus der Gesamtschau der Literatur im Vergleich zu den hier ermittelten Ergebnissen scheint die vollständige Durchführung einer CRT wichtige Voraussetzung für eine günstige Überlebensprognose zu sein. Fraglich bleibt, ob auch eine Dosisaufsättigung im Sinne einer Boostbestrahlung indiziert ist. Der hier ermittelte positive Einfluss auf das GÜ und MFÜ ist in der Literatur nicht hinreichend untersucht. In Bezug auf die lokale Kontrolle erscheint es indiziert, wo immer möglich, TME als Operationsmethode zu favorisieren. Eine Verlängerung des Intervalls zwischen Ende der RCT und Operation scheint sich günstig auf das Erreichen einer pCR oder eines Downstagings der N-Kategorie auszuwirken. Jedenfalls wegen der Bedeutung des pathologischen N-Stagings für die primären Outcomes erscheint eine Verlängerung des derzeit praktizierten Intervalls empfehlenswert.

Literaturverzeichnis

- 1 Bokemeyer C. Das kolorektale Karzinom – Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte. 1. Auflage. Wessobrun: Socio-medico Verlag, 2007, 7
- 2 Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8. Ausgabe, Berlin, 2012, 36-39. In: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf (Stand: 01.10.2013)
- 3 Sauer R, Rödel C. Kolon und Rektum In: Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie Band 2 Klinik. München: Zuckschwerdt Verlag, 2004, 612-640
- 4 Weitz J, Schalhorn A, Kadmon M, Eble MJ, Herfarth C. Kolon- und Rektumkarzinom In: Hiddemann W, Huber, Bartram. Die Onkologie Teil 2. Berlin: Springer Verlag, 2004, 876-932
- 5 McMichael AJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia: extending the descriptive epidemiological data. Cancer Res. 1988; 48 (3): 751-6
- 6 Köhne C, Harstrick A. Aktuelle Therapie des kolorektalen Karzinoms. 1. Auflage, Bremen: UNI-MED, 2001, 26-46
- 7 Jass J, Sobin L. Histological typing of intestinal tumors, 2nd edn. WHO: International histological classification of tumours. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1989
- 8 Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll, Wesker. Prometheus Lernatlas der Anatomie -Hals und innere Organe. 1. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag, 2005, 192-201
- 9 Lüllmann-Rauch. Histologie Verstehen-Lernen-Nachschriften. Stuttgart: Thieme, 2003, 312-314
- 10 Schölmerich J, Schmigel W. Leitfaden kolorektales Karzinom – Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. 2. Auflage, Bremen: UNI-MED, 2005, 74-85
- 11 Wittekind C, Wagner G. UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1997
- 12 Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA. Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision. Basel: Karger, 1998, 290-300
- 13 Minsky BD. Unique considerations in the patient with rectal cancer. Semin Oncol, 2011; 38 (4): 542-51
- 14 Geißler M, Graeven U. Das kolorektale Karzinom. Stuttgart: Thieme, 2005, 48-73.
- 15 Pox C, Aretz S, Bischoff S. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom - Version 1.0. Z Gastroenterol 2013; 51: 753–854
- 16 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal surgery – the clue to pelvic recurrence? Br J Surg, 1982; 69 (10): 613-6
- 17 Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein Kranenbarg E, Steup WH, van Krieken JH, van Houwelingen JC, Leer JW, van de Velde CJ. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. Eur J Surg Oncol, 1998; 24 (6): 528-35
- 18 Harnsberger JR, Vernava VM 3rd, Longo WE. Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. Dis Colon Rectum, 1994; 37 (1): 73-87
- 19 Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. Br J Surg, 1984; 71 (1): 12-6

- 20 MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, 1993; 341 (8843): 457-460
- 21 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg*, 1998; 133 (8): 894-9
- 22 Phálmann L, Renzulli P. Neoadjuvante Radiotherapie des Rektumkarzinoms. In: Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA. Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision. Basel: Karger, 1998, 268-84
- 23 Hofheinz RD. Aus der Sicht des internistischen Onkologen: perioperative Therapie von Patienten mit Rektumkarzinomen. In: Bokemeyer C. Das kolorektale Karzinom – Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte. 1.Auflage, Wessobrun: Socio-medico Verlag, 2007, 205-32
- 24 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001; 345(9): 638-46
- 25 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*, 1997; 336(21): 1539
- 26 Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A metaanalysis. *JAMA*, 2000; 284(8): 1008-15
- 27 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004 ; 351(17): 1731-40
- 28 Centre for evidence-based medicine. <http://www.cebm.net/> (Stand: 01.10.2013)
- 29 Bonnetain F, Bosset JF, Gérard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, Bouché O, Maingon P, Chapet O, Radosevic-Jelic L, Methy N, Collette L. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer*, 2012; 48(12): 1781-90
- 30 McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 12: CD008368
- 31 Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 3: CD004078
- 32 Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, Cammà C. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*, 2010; 36 (7): 539-49
- 33 Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, Pavalkis D. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2010 ; 12 (11): 1075-83
- 34 Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2009; 124 (12): 2966-72
- 35 Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (2): CD002102

- 36 Hofheinz RD, 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*, 2012;13 (6): 579-88
- 37 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalberg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*, 2012; 30 (31): 3827-33
- 38 Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, 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*, 2012; 30 (16): 1926-33
- 39 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*, 2009; 27 (31): 5124-30
- 40 De la Torre A, García-Berrocal MI, Arias F, Mariño A, Valcárcel F, Magallón R, Regueiro CA, Romero J, Zapata I, de la Fuente C, Fernández-Lizarbe E, Vergara G, Belinchón B, Veiras M, Molerón R, Millán I. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70 (1): 102-10
- 41 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355 (11): 1114-23
- 42 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006; 93 (10): 1215-23
- 43 Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, 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*, 2006 ; 24 (28): 4620-5
- 44 Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, 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*, 2012; 13 (7): 679-87
- 45 Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chialoun G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (20): 2773-80
- 46 Kim NK, Min JS, Park JK, Yun SH, Sung JS, Jung HC, Roh JK. Intravenous 5-fluorouracil versus oral doxifluridine as preoperative concurrent chemoradiation for locally advanced rectal cancer: prospective randomized trials. *Jpn J Clin Oncol*, 2001; 31 (1): 25-9

- 47 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*, 2012; 99 (7): 918-28
- 48 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*, 2012; 19 (9): 2822-32
- 49 Sajid MS, Siddiqui MR, Kianifard B, Baig MK. Short-course versus long-course neoadjuvant radiotherapy for lower rectal cancer: a systematic review. *Ir J Med Sci*, 2010; 179 (2): 165-71
- 50 Lee JH, Kim DY, Nam TK, Yoon SC, Lee DS, Park JW, Oh JH, Chang HJ, Yoon MS, Jeong JU, Jang HS. Long-term follow-up of preoperative pelvic radiation therapy and concomitant boost irradiation in locally advanced rectal cancer patients: a multi-institutional phase II study (KROG 04-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 84 (4): 955-61
- 51 Movsas B, Diratzouian H, Hanlon A, Cooper H, Freedman G, Konski A, Sigurdson E, Hoffman J, Meropol NJ, Weiner LM, Coia L, Lanciano R, Stein J, Kister D, Eisenberg B. Phase II trial of preoperative chemoradiation with a hyperfractionated radiation boost in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol*, 2006 ; 29 (5): 435-41
- 52 Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, Oza AM, Cummings B, Pond GR, Catton P, Kim J, Ringash J, Wong CS, Wong R, Siu LL, Moore M, Brierley J. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64 (3): 709-16
- 53 Ngan SY, Fisher R, Burmeister BH, Mackay J, Goldstein D, Kneebone A, Schache D, Joseph D, McKendrick J, Leong T, McClure B, Rischin D. Promising results of a cooperative group phase II trial of preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer (TROG 9801). *Dis Colon Rectum*, 2005; 48 (7):1389-96
- 54 Küchenmeister U, Kirchner R, Mellert J, Klautke G, Mücke R, Hopt UT, Fietkau R. First results of neoadjuvant simultaneous radiochemotherapy in advanced rectal carcinoma. *Strahlenther Onkol*, 2000; 176 (12): 560-6
- 55 Chen ET, Mohiuddin M., Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30 (1): 169-75
- 56 Maréchal R, Vos B, Polus M, Delaunoy T, Peeters M, Demetter P, Hendlitz A, Demols A, Franchimont D, Verset G, Van Houtte P, Van de Stadt J, Van Laethem JL. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol*, 2012; 23 (6): 1525-30
- 57 Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*, 2011; 254 (1): 97-102
- 58 Debucquoy A, Roels S, Goethals L, Libbrecht L, Van Cutsem E, Geboes K, Penninckx F, D'Hoore A, McBride WH, Haustermans K. Double blind randomized phase II study with radiation+5-fluorouracil+/-celecoxib for resectable rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2009 ; 93 (2): 273-8
- 59 Lee SH, Lee KC, Choi JH, Oh JH, Baek JH, Park SH, Shin DB. Chemoradiotherapy followed by surgery in rectal cancer: improved local control using a moderately high pelvic radiation dose. *Jpn J Clin Oncol*, 2008 ; 38 (2): 112-21

- 60 Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Nam TK, Ryu SY, Lee DS, Choi SI, Kang JH, Yoon SC. Preoperative chemoradiotherapy with concomitant small field boost irradiation for locally advanced rectal cancer: a multi-institutional phase II study (KROG 04-01). *Dis Colon Rectum*, 2006; 49 (11): 1684-91
- 61 Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, Shane R, Hayostek C, Willett C. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol*, 2006; 24 (4): 650-5
- 62 Mehta VK, Poen J, Ford J, Edelstein PS, Vierra M, Bastidas AJ, Young H, Fisher G. Radiotherapy, concomitant protracted-venous-infusion 5-fluorouracil, and surgery for ultrasound-staged T3 or T4 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44 (1): 52-8
- 63 Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, Gunn IF, Green MD, McLaughlin SJ, Millar JL, Pedersen JS. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44 (8): 1113-22
- 64 Chen CF, Huang MY, Huang CJ, Wu CH, Yeh YS, Tsai HL, Ma CJ, Lu CY, Chang SJ, Chen MJ, Wang JY. A observational study of the efficacy and safety of capecitabine versus bolus infusional 5-fluorouracil in pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2012; 27 (6): 727-36
- 65 Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Sweeney RA, Thalheimer A, Germer CT, Flentje M. Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2012; 188 (7): 551-7
- 66 Kang J, Jang SM, Baek JH, Lee WS, Cho TH. Short-term results and long-term oncologic outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant postoperative chemoradiotherapy for stage III rectal cancer: a case-matched study. *Ann Surg Oncol*, 2012; 19 (8): 2494-9
- 67 Yeo SG, Kim DY, Park JW, Choi HS, Oh JH, Kim SY, Chang HJ, Kim TH, Sohn DK. Stage-to-stage comparison of preoperative and postoperative chemoradiotherapy for T3 mid or distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012; 82 (2): 856-62
- 68 Ramani VS, Sun Myint A., Montazeri A, Wong H. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a comparison between intravenous 5-fluorouracil and oral capecitabine. *Colorectal Dis*, 2010; 12 Suppl 2: 37-46
- 69 Ceelen W., Boterberg T., Pattyn P, van Eijkeren M, Gillardin JM, Demetter P, Smeets P, Van Damme N, Monsaert E, Peeters M. Neoadjuvant chemoradiation versus hyperfractionated accelerated radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (2): 424-31
- 70 Kim DY, Jung KH, Kim TH, Kim DW, Chang HJ, Jeong JY, Kim YH, Son SH, Yun T, Hong CW, Sohn DK, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Comparison of 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 67 (2): 378-84
- 71 Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Yoon WH, Song KS. Comparison of the efficacy of oral capecitabine versus bolus 5-FU in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal. *Korean Med Sci*, 2006; 21 (1): 52-7
- 72 Yerushalmi R, Idelevich E, Dror Y, Stemmer SM, Figer A, Sulkes A, Brenner B, Loven D, Dreznik Z, Nudelman I, Shani A, Fenig E. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: Retrospective comparison between capecitabine and continuous infusion of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol*, 2006; 93 (7): 529-33

- 73 Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenborg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pålman L, Glimelius B, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12 (6): 575-82
- 74 Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg*, 2002; 89 (9): 1142-9
- 75 Chapet O, Romestaing P, Mornex F, Souquet JC, Favrel V, Ardiet JM, d'Hombres A, Gerard JP. Preoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: Which are strong prognostic factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005 ; 61 (5): 1371-7
- 76 Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, Eng C, Wolff RA, Janjan NA, Delclos ME, Krishnan S, Levy LB, Ellis LM, Crane CH. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*, 2006; 29 (3): 219-24
- 77 Lee JH, Jang HS, Kim JG, Cho HM, Shim BY, Oh ST, Yoon SC, Kim YS, Choi BO, Kim SH. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol*, 2012; 19 (4): 1213-21
- 78 Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, Bonnetain F, Bosset JF, Bujko K, Cionini L, Gerard JP, Rödel C, Sainato A, Sauer R, Minsky BD, Collette L, Lambin P. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (23): 3163-72
- 79 Lim SB, Yu CS, Hong YS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation followed by curative surgical resection. *J Surg Oncol*, 2012; 106 (6): 659-66
- 80 Methy N, Bedenne L, Conroy T, Bouché O, Chapet O, Ducreux M, Gérard JP, Bonnetain F. Surrogate end points for overall survival and local control in neoadjuvant rectal cancer trials: statistical evaluation based on the FFCD 9203 trial. *Ann Oncol*, 2010; 21 (3): 518-24
- 81 Park YJ, Youk EG, Choi HS, Han SU, Park KJ, Lee KU, Choe KJ, Park JG. Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors. *Int J Colorectal Dis*, 1999; 14 (2): 101-6
- 82 Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly A, Hill A. Quantitative lymph node evaluation as an independent marker of long-term prognosis in stage III rectal cancer. *ANZ J Surg*, 2011; 81 (12): 883-8
- 83 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol*, 2010; 28 (2): 256-63
- 84 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*, 2008; 15 (10): 2661-7
- 85 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*, 2004; 47 (3): 279-86

- 86 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*, 2009; 250 (4): 582-9
- 87 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*, 1999; 17 (8): 2396
- 88 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 Biol Phys*, 2008; 72 (1): 99-107
- 89 Dunst J, Debus J, Rudat V, Wulf J, Budach W, Hoelscher T, Reese T, Mose S, Roedel C, Zuehlke H, Hinke A. Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: mature results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol*, 2008; 184 (9): 450-6
- 90 Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, Hanna N, Hagihara PF, McGrath P, Marks GM. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48 (4): 1075-80
- 91 Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg*, 2012; 255 (1): 70-8
- 92 Kong M, Hong SE, Choi WS, Kim SY, Choi J. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: treatment outcomes and analysis of prognostic factors. *Cancer Res Treat*, 2012; 44 (2): 104-12
- 93 Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2010
- 94 Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, Fang WT, Chung YL. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol*, 2007 ; 14 (10): 2766-72

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Catrin Kloß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie an der Charité Berlin bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II oder III“ 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) 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 (s.o) 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

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Volker Budach für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Harun Badakhshi bedanken, der mein stetiger Ansprechpartner war und mir zu jeglichem Thema beratend zur Seite stand.

Herrn Dr. Ekkehart Dietz, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin, danke ich für die statistische Auswertung.

Nicht zuletzt sei meinen Eltern und meinem Freund Christoph Schreyer für ihr beharrliches Interesse, die Aufmunterung und die konstruktive Kritik gedankt.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

3-D-CRT	3D-Konformationsradiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
n	Anzahl
CAP	Capecitabin
cm	Zentimeter
CCM	Charité Campus Mitte
CRT	Chemoradiotherapie
CT	Chemotherapie
CVK	Campus Virchow Klinikum
e.V.	eingetragener Verein
ED	Einzeldosis
EbM	Evidence-based Medicine Level
et al.	et alii
FU	Fluorouracil
FOLAC	Folsäure
GD	Gesamtdosis
GÜ	Gesamtüberleben
Gy	Gray
HR	Hazard-Ratio
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IR	Irinotecan
J	Jahre
k.A.	keine Angabe
KRK	Kolorektales Karzinom
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LV	Leukovorin
LK	Lymphknoten

m	männlich
mg	Milligramm
MV	Megavolt
MVA	multivariate Analyse
n. ber.	nicht berechenbar
OR	Odds-Ratio
OP	Operation
p	p-Wert
pCR	pathologische Komplettremission
preop.	preoperativ
m ²	Quadratmeter
RT	Radiotherapie
RR	relatives Risiko
RFÜ	Rezidivfreies Überleben
h	Stunde
sup.	superior
Tab.	Tabelle
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer (Unio internationalis contra cancrum)
V.	Vena
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Geschlecht, Alter und klinisches Stadium der Patienten
Tab. 2	Tumorart
Tab. 3	Tumor-Differenzierungsgrad
Tab. 4	Lokalisation des Tumors
Tab. 5	Gesamtdosis der Radiotherapie
Tab. 6	Gesamtdosis der Radiotherapie mit Boost
Tab. 7	Gesamtdosis der Radiotherapie ohne Boost
Tab. 8	angewandte Techniken der Radiotherapie
Tab. 9	Dosierung von 5-FU
Tab. 10	Zeitintervall zwischen CRT und OP
Tab. 11	angewandte Operationsarten
Tab. 12	Durchführung von TME
Tab. 13	Residualtumorklassifikation
Tab. 14	Auftreten von OP-Komplikationen
Tab. 15	OP-Komplikationen bis 30 Tage nach der OP
Tab. 16	OP-Komplikationen später als 30 Tage nach der OP
Tab. 17	Durchführung der adjuvanten Chemotherapie
Tab. 18	Anzahl Zyklen der adjuvanten Chemotherapie
Tab. 19	pathologische T-Kategorien
Tab. 20	pathologische N-Kategorien
Tab. 21	Up- und Downstaging durch Vergleich von cT und ypT
Tab. 22	Up- und Downstaging durch Vergleich von cN und ypN
Tab. 23	Vergleich cTN versus ypTN
Tab. 24	Häufigkeit pathologischer Komplettremissionen
Tab. 25	tumorbedingte Mortalität
Tab. 26	Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Methode
Tab. 27	Auftreten von Rezidiven
Tab. 28	Lokalisation von Rezidiven
Tab. 29	rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier-Methode
Tab. 30	Auftreten von Fernmetastasen
Tab. 31	Lokalisation der Fernmetastasen
Tab. 32	metastasenfreies Überleben nach Kaplan-Meier-Methode

- Tab. 33 signifikante Einflussfaktoren GÜ univariate Analyse
- Tab. 34 GÜ in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Tab. 35 GÜ in Abhängigkeit von ypT
- Tab. 36 GÜ in Abhängigkeit von Boost-Anwendung
- Tab. 37 GÜ in Abhängigkeit von ypN
- Tab. 38 signifikante Einflussfaktoren GÜ multivariate Analyse
- Tab. 39 signifikante Einflussfaktoren RFÜ univariate Analyse
- Tab. 40 RFÜ in Abhängigkeit von ypT
- Tab. 41 RFÜ in Abhängigkeit von ypN
- Tab. 42 signifikante Einflussfaktoren MFÜ univariate Analyse
- Tab. 43 MFÜ in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Tab. 44 MFÜ in Abhängigkeit von Boost-Anwendung
- Tab. 45 MFÜ in Abhängigkeit von ypT
- Tab. 46 MFÜ in Abhängigkeit von ypN
- Tab. 47 signifikante Einflussfaktoren MFÜ multivariate Analyse
- Tab. 48 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1a
- Tab. 49 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1b bezüglich GÜ, RFÜ und MFÜ
- Tab. 50 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 1b bezüglich pCR
- Tab. 51 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2a
- Tab. 52 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2b bezüglich GÜ, RFÜ und MFÜ
- Tab. 53 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 2b bezüglich pCR und
Downstaging
- Tab. 54 Ergebnis Literaturrecherche Evidenzlevel 3 bezüglich GÜ, RFÜ, MFÜ und
pCR
- Tab. 55 Alters- und Geschlechtsverteilung Literatur und eigene Patienten
- Tab. 56 Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich GÜ
- Tab. 57 Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich RFÜ
- Tab. 58 Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich MFÜ
- Tab. 59 Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich pCR
- Tab. 60 Literaturvergleich eigene Ergebnisse bezüglich Downstaging der T- und N-
Kategorie
- Tab. 61 signifikante Faktoren auf primäre Outcomes univariate Analyse
- Tab. 62 signifikante Faktoren auf primäre Outcomes multivariate Analyse
- Tab. 63 Literaturübersicht GÜ und MFÜ mit und ohne Boost

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 kumulatives Gesamtüberleben
- Abb. 2 kumulatives rezidivfreies Überleben
- Abb. 3 kumulatives metastasenfreies Überleben
- Abb. 4 Einfluss des Geschlechts auf das GÜ
- Abb. 5 Einfluss von ypT auf das GÜ
- Abb. 6 Einfluss des Boosts auf das GÜ
- Abb. 7 Einfluss von ypN auf das GÜ
- Abb. 8 Einfluss von ypT auf das RFÜ
- Abb. 9 Einfluss von ypN auf das RFÜ
- Abb. 10 Einfluss des Geschlechts auf das MFÜ
- Abb. 11 Einfluss des Boosts auf das MFÜ
- Abb. 12 Einfluss von ypT auf das MFÜ
- Abb. 13 Einfluss von ypN auf das MFÜ