AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. ALOIS FÜRST
ALLGEMEIN-, VISZERALCHIRURGIE

PERIOPERATIVE THERAPIE DES LOKAL FORTGESCHRITTENEN ADENOKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL – AKTUELLER VERSORGUNGSSTAND UND LANGZEITERGEBNISSE UNTERSCHIEDLICHER THERAPIEANSÄTZE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Reber

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. ALOIS FÜRST
ALLGEMEIN-, VISZERALCHIRURGIE

PERIOPERATIVE THERAPIE DES LOKAL FORTGESCHRITTENEN ADENOKARZINOMS IM OBEREN REKTUMDRITTEL – AKTUELLER VERSORGUNGSSTAND UND LANGZEITERGEBNISSE UNTERSCHIEDLICHER THERAPIEANSÄTZE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Reber

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Alois Fürst
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
Tag der mündlichen Prüfung:	11.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 9

1.1 Darmkrebs in Deutschland - Zahlen und Tendenzen 9

1.2 Enddarmkrebs als eigene Entität 9

1.3 Die TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms 10

1.4 Therapie des Rektumkarzinoms 13

1.4.1 Grundzüge der Therapie des lokal fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms – und die Besonderheiten des oberen Rektumdrittels 13

1.4.2 Leitlinien-Empfehlungen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms 17

1.4.3 S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2019 18

1.4.3.1 Grundsätze der Therapie 18

1.4.3.2 Präoperative Diagnostik 18

1.4.3.3 Chirurgische Therapie und postoperative pathologische Diagnostik 21

1.4.3.4 Perioperative Therapie 23

1.4.3.4.1 Stadium I 23

1.4.3.4.2 Stadien II/III 24

1.4.3.4.2.1 Neoadjuvante Therapie 24

1.4.3.4.2.2 Adjuvante Therapie 25

1.4.4 Zeitliche Entwicklung der Leitlinienempfehlungen zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien II/III 28

1.4.4.1 S3-Leitlinie 1999 28

1.4.4.2 S3-Leitlinie 2004 28

1.4.4.3 S3-Leitline 2008 29

1.4.4.4 S3-Leitlinie 2014 30

1.4.4.5 S3-Leitlinie 2017 30

1.4.5 Überblick über die zeitliche Entwicklung der Empfehlungen zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien II/III im oberen Rektumdrittel 31

1.5 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellungen 33

2 Patienten und Methoden 34

2.1 Datengrundlage 34

2.2 Definierung der Patientenkollektive 35

2.2.1 Ausschlüsse auf Grund fehlender Daten 35

2.2.2 Thematisch bedingte Begrenzung der Patientenkollektive 36

2.3 Aufteilung in Auswertkollektive 37

2.4 Statistische Auswertung 38

2.4.1 Deskriptive Statistik 38

2.4.2 Univariable und multivariable Überlebenszeitanalysen 38

2.4.3 Verwendete Software 39

3 Ergebnisse 40

3.1 Anwendung der Einschlusskriterien und Charakterisierung der Patientenkollektive 40

3.1.1 Datenkollektiv der ADT 43

3.1.2 Datenauswahl 43

3.1.3 Grundkollektiv bösartige Neubildungen des Rektums 43

3.1.4 Patientenkollektiv 1 45

3.1.4.1 Alters- und Geschlechterverteilung in Patientenkollektiv 1 45

3.1.4.2 Fallzahlverteilung in Patientenkollektiv 1 über den Beobachtungszeitraum 47

3.1.4.3 Stadienverteilung in Patientenkollektiv 1 48

3.2 Versorgungsstand bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums 50

3.2.1 Patientenkollektiv 2 als Grundlage 50

3.2.1.1 Fallzahlen nach Diagnosejahreskategorien 50

3.2.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung 51

3.2.1.3 Stadienverteilung über die Zeit 52

3.2.2 Operative Versorgung 53

3.2.3 Perioperative Therapie 54

3.2.3.1 Perioperative Therapieansätze und Operationstyp 55

3.2.3.2 Perioperative Therapieansätze nach Stadium 57

3.2.3.3 Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze 59

3.2.3.3.1 Stadien II/III 59

3.2.3.3.2 Stadium II 61

3.2.3.3.3 Stadium III 62

3.2.3.4 Perioperative Therapie in Abhängigkeit vom Diagnosealter 64

3.2.3.4.1 Stadien II/III 64

3.2.3.4.2 Stadium II 66

3.2.3.4.3 Stadium III 68

3.2.3.5 Perioperative Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht 70

3.2.3.6 Residualtumorstatus in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie 71

3.3 Ergebnisqualität der perioperativen Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel 73
3.3.1 Beschreibung der Auswertkollektive 73
3.3.1.1 Auswertkollektiv 1: Stadien II/III 73
3.3.1.2 Auswertkollektiv 1a: Stadium II 76
3.3.1.3 Auswertkollektiv 1b: Stadium III 79
3.3.2 Analyse der Überlebens- und Rezidivraten der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel nach der Kaplan-Meier-Methode 82
3.3.2.1 Gesamtüberleben 83
3.3.2.1.1 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in den Stadien II/III 84
3.3.2.1.2 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium II 85
3.3.2.1.3 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium III 86
3.3.2.2 Rezidivfreies Überleben 87
3.3.2.2.1 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in den Stadien II/III 88
3.3.2.2.2 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in Stadium II 89
3.3.2.2.3 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in Stadium III 91
3.3.2.3 Fernmetastasenrezidivraten 92
3.3.2.3.1 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in den Stadien II/III 93
3.3.2.3.2 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in Stadium II 94
3.3.2.3.3 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in Stadium III 95
3.3.2.4 Lokalrezidivraten 96
3.3.3 Analyse der Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel mit dem Verfahren der Cox-Regression 98
3.3.3.1 Gesamtüberleben 98
3.3.3.1.1 Einflussvariablen 98
3.3.3.1.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapiegruppe 99
3.3.3.1.2.1 Univariable Cox-Regressionsanalyse 100
3.3.3.1.2.2 Multivariable Cox-Regressionsanalyse 101
3.3.3.1.2.2.1 Stadien II/III 101
3.3.3.1.2.2.2 Stadium II 102
3.3.3.1.2.2.3 Stadium III 103
3.3.3.2 Rezidivfreies Überleben 104
3.3.3.2.1 Einflussvariablen 104

3.3.3.2.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapiegruppe 104
3.3.3.2.2.1 Univariable Cox-Regressionsanalyse.....105
3.3.3.2.2.2 Multivariable Cox-Regressionsanalyse 106
3.3.3.2.2.2.1 Stadien II/III.....106
3.3.3.2.2.2.2 Stadium II.....107
3.3.3.2.2.2.3 Stadium III.....108
3.3.3.3 Fernmetastasenrezidivrate 109
3.3.3.3.1 Einflussvariablen.....109
3.3.3.3.2 Fernmetastasenrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapiegruppe – multivariable Cox-Regressionsanalyse 109
3.3.3.3.2.1 Stadien II/III.....110
3.3.3.3.2.2 Stadium II 111
3.3.3.3.2.3 Stadium III.....112
3.3.3.4 Lokalrezidivrate 113
3.3.3.4.1 Einflussvariablen.....113
3.3.3.4.1.1 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapiegruppe 113
3.3.3.4.1.2 Univariable Cox-Regressionsanalyse.....114
3.3.3.4.1.3 Multivariable Cox-Regressionsanalyse 114
3.3.4 Subgruppenanalyse der Ergebnisqualität der Therapiegruppen „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ für Risikogruppen in Stadium III 115
3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen zur Ergebnisqualität 119
3.3.5.1 Stadien II/III 119
3.3.5.2 Stadium II 121
3.3.5.3 Stadium III 123
3.3.5.4 Tendenzen der multivariablen Cox-Regressionsanalysen 125

4 Diskussion 128

4.1 Kritische Bewertung der Methodik 128

4.2 Zeitliche Entwicklung des Versorgungsstandes in Zusammenschau mit den Leitlinienempfehlungen 131

4.2.1 Stadien II/III.....131
4.2.2 Stadium II.....133
4.2.3 Stadium III.....134

4.3 Ergebnisqualität der perioperativen Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel 135

4.3.1 Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien 135

4.3.1.1 CAO/ARO/AIO-94 Trial – Sauer et al., 2004 – Vergleich „adjuv. RCTX“ und „neoadjuv. RCTX“ + adjuv CTX“ 135
4.3.1.2 TME-Trial – Peeters et al., 2007 137
4.3.1.3 Swedish Rectal Cancer Trial – Folkesson et al., 2005 139
4.3.1.4 QUASAR-TRIAL – QUASAR Collaborative Group, 2007 140
4.3.1.5 MRC-CR07 Studie - Sebag-Montefiore et al., 2009 142
4.3.1.6 Metaanalyse zur Rolle adjuvanter Therapie nach neoadjuvanter Therapie – Breugom et al., 2015b 143
4.3.1.7 Retrospektive Registerstudie – Tiselius et al., 2013 144
4.3.1.8 Retrospektive Analyse – Park. et al., 2016 145
4.3.2 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse 147
4.3.2.1 Fernmetastasenrezidivraten 147
4.3.2.2 Lokalrezidivraten 149
4.3.2.3 Betrachtung der Gruppen „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ und „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“ 150
4.3.2.4 Betrachtung der Gruppe „adjuv. RCTX“ 152
4.3.2.5 Betrachtung der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ und Vergleich der Ergebnisse mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen 154
5 Zusammenfassung 160
Anhang 162
Literaturverzeichnis 186
Abbildungsverzeichnis 194
Tabellenverzeichnis 197
Lebenslauf 201
Danksagung 202

Abkürzungsverzeichnis

ADT: Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V.
CEA: Carcinoembryonales Antigen
CRM: Circumferential resection margin, zirkumferentielle Resektionsgrenze
CT: Computertomographie
CTX: Chemotherapie
DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKG: Deutsche Krebsgesellschaft
GEKID: Gesellschaft Epidemiologischer Krebsregister in Deutschland
HR: Hazard Ratio
KRK: Kolorektales Karzinom
LK: Lymphknoten
MRT: Magnetresonanztomopraphie
OAS: Overall-Survival, Gesamtüberleben
RFS/DFS: Recurrence-free-Survival, Disease-free Survival, rezidivfreies Überleben
RT/RTX: Radiotherapie
RCTX: Kombinierte Radiochemotherapie
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results database
TME: Totale mesorektale Exzision
TNM: TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasis)
5Y-: 5-Jahres-
95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

1 Einleitung

1.1 Darmkrebs in Deutschland - Zahlen und Tendenzen

Darmkrebs ist – basierend auf Daten des Jahres 2014 – mit ca. 33.100 Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern und 27.900 Neuerkrankungen pro Jahr bei Frauen eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Der Darm ist mit 13,3% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern am dritthäufigsten von Krebsneuerkrankungen betroffen, nach Lunge und Prostata, und mit 12,3% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen sogar am zweithäufigsten nach der Brustdrüse. Ungefähr zwei Drittel der Darmkrebsfälle betreffen den Dickdarm, 26% der Fälle bei Frauen und 33% der Fälle bei Männern den End- bzw. Mastdarm. Risikofaktoren für Darmkrebs sind Tabakkonsum und Übergewicht, sowie Bewegungsmangel und ballaststoffarme Ernährung, Alkoholkonsum und der gesteigerte Konsum von rotem Fleisch und Wurstwaren. Nur ca. 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate lag 2014 bei 51% bei Männern und 52% bei Frauen, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 75 Jahren bei den Frauen und 72 Jahren bei den Männern. Sowohl die altersstandardisierten Erkrankungs- als auch die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten Jahren zurückgegangen. Zur Früherkennung wird in Deutschland zwischen dem 50. und 54. Lebensjahr ein jährlicher Stuhltest auf okkultes Blut angeboten, ab dem 55. Lebensjahr besteht ein Anspruch auf eine Koloskopie, mit Anspruch auf Wiederholung nach 10 Jahren, bei unauffälligem Befund. (Robert Koch-Institut 2017).
In dieser Arbeit wird im Folgenden aus Gründen der Übersichtlichkeit das generische Maskulinum („Patient/Patienten“) für die Gesamtheit der Geschlechtsidentitäten verwendet. Sofern das Geschlecht eine Relevanz für die jeweilige Aussage hat, wird explizit darauf eingegangen.

1.2 Enddarmkrebs als eigene Entität

Die Abgrenzung des Rektumkarzinoms zum Kolonkarzinom erfolgt über den Abstand des aboralen Randes des Tumors von der Anokutanlinie, gemessen mit einem starren Rektoskop in vivo. Die Abgrenzung von Karzinomen des Kolons und Karzinomen des Rektums wird nicht durchgehend einheitlich vorgenommen. Das UICC Manual of Clinical Oncology von 2015 (O'Sullivan und Brierley 2015) und die Leitlinie der European Society of Medical Oncology von 2017 (Glynne-Jones et al. 2017) definieren Rektumkarzinome durch einen Abstand des aboralen Tumorrandes ≤ 15cm von der Anokutanlinie und unterteilen das Rektum in ein unteres Drittel (≤5cm), ein mittleres Drittel (>5≤10cm) und ein oberes Drittel (>10≤15cm). Es existiert daneben aber auch die Definition des Rektumkarzinoms als Tumor mit einem Abstand des aboralen Tumorrandes von der Anokutanlinie ≤ 16cm und der Einteilung des Rektums in unteres Drittel (≤6cm), mittleres Drittel (>6≤12cm) und oberen Drittel (>12≤16cm). (Sobin und

Wittekind 2002) Dieser Einteilung wird in der deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom (KRK) von 2019 (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) gefolgt, und sie wird auch dieser Arbeit zu Grunde gelegt.

1.3 Die TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms

Die TNM-Klassifikation ist das weltweit gebräuchlichste System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren. Sie wird von der Union for International Cancer Control (UICC) herausgegeben und klassifiziert die Tumoren nach T – der Ausbreitung des Primärtumors, N – dem regionären Lymphknotenstatus, und M – dem Fernmetastasenstatus. In der 8. Auflage der TNM-Klassifikation (Wittekind 2017) werden für das kolorektale Karzinom folgende Klassifikationen gewählt:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Lamina muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa oder nicht peritoneale perikolische oder perirektale Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Blatt des Peritoneums
T4a	Tumor perforiert das viszerale Blatt des Peritoneums
T4b	Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen
NX	regionärer Lymphknotenstatus kann nicht beurteilt werden
N0	keine Metastasierung in regionären Lymphknoten
N1	Metastasierung in 1-3 regionären Lymphknoten
N1a	Metastasierung in 1 regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasierung in 2-3 regionären Lymphknoten
N1c	Tumorabkömmlinge, das heißt Satelliten, im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht peritonealen perikolischen oder perirektalen Fettgewebe ohne Metastasierung in regionäre Lymphknoten
N2	Metastasierung in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasierung in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasierung in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung
M1a	Metastasierung beschränkt auf ein Organ (Leber, Lunge, Ovarien, Nicht-Regionale Lymphknoten) ohne peritoneale Metastasierung
M1b	Metastasierung in mehr als einem Organ
M1c	Metastasierung im Peritoneum mit oder ohne weitere Organbeteiligung

Als regionäre Lymphknoten werden beim Rektumkarzinom dabei die Lymphknoten an den Aa. rectalis superior, media und inferior, iliaca interna, sowie die mesorektalen (paraproktalen) Lymphknoten, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten sowie sakrale Lymphknoten am Promontorium gezählt.

Die TNM-Klassifikation wird ergänzt durch verschiedene Prä- und Suffixe, welche zusätzliche Informationen enthalten. Insbesondere die Präfixe p, c und y sind hierbei zu erwähnen. Der cTNM-Status ist der prätherapeutische, auf klinischen Befunden (körperliche Untersuchung, Bildgebung, Endoskopie, Biopsie, chirurgische Exploration, sonstige Untersuchungen) beruhende TNM-Status. Er bildet die Grundlage für die Wahl des therapeutischen Verfahrens. Der pTNM Status ist der postoperative, histopathologisch gesicherter TNM-Status und beruht auf den klinischen Befunden ergänzt oder korrigiert durch die bei der Operation und den sich anschließenden histopathologischen Untersuchungen gewonnenen Informationen. Er liefert zusätzliche Informationen hinsichtlich des Outcomes und der Prognose und wird verwendet, um die adjuvante Therapie zu planen. Der yTNM-Status klassifiziert den Status eines Tumors nach neoadjuvanter Vorbehandlung.

Tabelle 2: Prä- und Suffixe zur zusätzlichen Deskription des TNM-Status in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017)

c	klinisches Stadium
p	histopathologisch gesichertes Stadium
y	Zustand nach Therapie
r	Rezidiv
a	Autopsie
m	multiple Tumoren der gleichen Region

Die TNM-Klassifikation erfasst und beschreibt die anatomische Ausbreitung der Tumorerkrankung. Aus ihr werden die UICC-Stadien abgeleitet, in denen Tumorausprägungen mit ähnlicher Prognose und Homogenität hinsichtlich des Überlebens als Stadien zusammengefasst sind, um eine bessere Handhabbarkeit in der Beschreibung und bei Überlebensanalysen zu ermöglichen.

Tabelle 3: UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1b
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1c

Zur zusätzlichen Deskription der Tumorerkrankung wird die Residualtumorklassifikation R verwendet, die den Tumorstatus nach der operativen Therapie beschreibt, und sowohl das weitere therapeutische Vorgehen beeinflusst als auch erhebliche prognostische Bedeutung hat.

Tabelle 4: R-Klassifikation in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017)

Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	kein Residualtumor nachweisbar
R1	nur histologisch nachweisbarer Residualtumor
R2	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

Die in der histopathologischen Diagnostik gewonnene Information hinsichtlich des Differenzierungsgrades des Tumorgewebes wird in der G-Klassifikation wiedergegeben.

Tabelle 5: Histopathologisches Grading G in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017)

Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

1.4 Therapie des Rektumkarzinoms

1.4.1 Grundzüge der Therapie des lokal fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms – und die Besonderheiten des oberen Rektumdrittels

Die chirurgische Entfernung des Tumors ist seit jeher elementarer Bestandteil der kurativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Die Langzeitprognose der Patienten nach einer kurativen Resektion wird erheblich vom Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven bestimmt. Bereits seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wird versucht, das Outcome der Patienten durch zusätzlich zur Operation erfolgende perioperative Therapien zu verbessern. Die beiden seit langem bestehenden Möglichkeiten zur perioperativen Therapie sind dabei die Bestrahlungstherapie und die systemische Chemotherapie. (NCI AC. 1990) Ein etwaig bestehender Überlebensvorteil, bzw. eine Verbesserung der Rezidivraten, muss dabei abgewogen werden gegenüber den Nebenwirkungen der perioperativen Therapien. (vgl. (Peeters et al. 2005; Ma et al. 2017)) In den ersten Jahrzehnten der adjuvanten Therapieversuche waren die Ergebnisse der Studien zum Nutzen der perioperativen Therapien sehr uneinheitlich, jedoch konnte in den 80er und 90er Jahren in Studien gezeigt werden, dass sich sowohl Lokal- und Fernmetastasenrezidivraten als auch das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben beim kolorektalen Karzinom durch perioperative Therapien verbessern lässt. (NCI AC. 1990) (Gastrointestinal Tumor Study Group. 1985; Krook et al. 1991; Tveit et al. 1997) Dabei zeigte sich, dass sich durch eine perioperative Bestrahlungstherapie vor allem die lokale Kontrolle, nicht jedoch das Gesamtüberleben der Patienten verbessern, durch eine systemische Therapie hingegen sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbessern lässt. (NCI AC. 1990) Während Fernmetastasierung sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom ein erhebliches Problem darstellt, ist das Auftreten von Lokalrezidiven auf Grund der anatomischen Situation im kleinen Becken beim Rektumkarzinom erheblich problematischer als beim Kolonkarzinom. (Glimelius 2010; NCI AC. 1990) Beim Kolonkarzinom etablierte sich die adjuvante Chemotherapie zunächst mit 5-Fluoruracil als perioperativer Standard, bei einer guten wissenschaftlichen Basis dafür, dass sich die Rezidivraten durch diese adjuvante Chemotherapie relativ um 30-35% senken lassen. Durch die inzwischen etablierte Kombination mit Oxaliplatin konnte eine weitere relative Verbesserung um ca. 20% gezeigt werden, sodass insgesamt relative Verbesserungen von bis zu 40-50% im Vergleich zur reinen Operation erreicht werden können, was sich auch in einem verbesserten rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben widerspiegelt. (vgl. (Glimelius 2010; Dubé et al. 1997; Gill et al. 2004; IMPACT 1995; Sargent et al. 2001; Francini et al. 1994; André et al. 2009)) Die Effekte wurden dabei in klinischen Studien vor allem für Stadium III gezeigt, da hier das absolute Risiko für Rezidive höher ist, und damit auch der in Studien nachweisbare absolute Nutzen. (Glimelius 2010)

Aber auch für kolorektale Tumoren im Stadium II konnte ein, wenn auch absolut gesehen geringerer, Überlebensvorteil gezeigt werden, (QUASAR Collaborative G. 2007) sodass der aktuelle Therapiestandard ist, beim Kolonkarzinom in Stadium III und in Stadium II beim Vorliegen von Risikofaktoren (T4-Status, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen, und eine adjuvante Chemotherapie in Stadium II ohne Risikofaktoren zumindest in Erwägung zu ziehen. (Glimelius 2010) (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019))

Beim Rektumkarzinom der Stadien II und III etablierte sich durch das Bedürfnis sowohl nach verbesserter lokaler Kontrolle als auch nach Kontrolle der Fernmetastasierung, die Kombination aus Radiatio- und Chemotherapie als Standard, zunächst postoperativ durchgeführt. (NCI AC. 1990) Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der deutschen CAO/ARO/AIO-94 Studie (Sauer et al. 2004), die im Vergleich von postoperativer Radiochemotherapie mit präoperativer Radiochemotherapie bessere Ergebnisse hinsichtlich Compliance, Toxizität, lokaler Tumorkontrolle und Möglichkeit zum Sphinktererhalt bei der Operation für das präoperative Vorgehen nachweisen konnte, fand ein Wechsel hin zum zunehmend präoperativen Einsatz der Radio-/Radiochemotherapien statt. (vgl. (Schmiegel et al. 2004)) Parallel zum Fortschritt bei den perioperativen Therapien entwickelte sich das chirurgische Vorgehen weiter. Einen Meilenstein in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms stellt das in den 80er Jahren entwickelte Verfahren der totalen mesorektalen Exzision (TME) dar; ein Verfahren, bei dem das perirektale Fettgewebe, das häufig von Mikrometastasen durchsetzt ist, entlang anatomischer Strukturen scharf abgesetzt und zusammen mit dem tumorbefallenen Rektumabschnitt komplett entfernt wird. Durch dieses Vorgehen konnten sowohl die Lokal- als auch die Fernmetastasenrezidivrate im Vergleich zur bislang üblichen stumpfen Präparation erheblich verbessert werden. (Heald et al. 1982; Enker 1997) Die Nutzen zu Risikoabwägung perioperativer Therapieansätze hat heute daher auch unter Berücksichtigung des verbesserten Outcomes durch die inzwischen erfolgte Etablierung der TME als Standard (vgl. (Schmiegel et al. 2000)) zu erfolgen. (Glimelius 2010)

Studien (Peeters et al. 2007; Sebag-Montefiore et al. 2009) zeigten für die präoperative Kurzzeit-Bestrahlungstherapie auch bei Einhaltung des TME-Standards eine im Vergleich zur alleinigen Operation signifikant verbesserte lokale Kontrolle, bei jedoch nicht signifikant unterschiedlichem Gesamtüberleben. In Studien zeigte sich jedoch auch die kombinierte Radiochemotherapie der Kurzzeitbestrahlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Auftretens von Fernmetastasen nicht überlegen; (Bujko et al. 2006; Ngan et al. 2012; Bosset et al. 2006; Ceelen et al. 2009) hinsichtlich der lokalen Kontrolle lieferten die Studien uneinheitliche Ergebnisse, allerdings mit der Tendenz einer besseren lokalen Kontrolle durch die Kombination von Radio- und Chemotherapie. (vgl. (Bosset et al. 2006; Bujko et al. 2006; Ceelen et al. 2009;

Fiorica et al. 2010)) Bezüglich eines isolierten Nutzens der adjuvanten Chemotherapie ist die wissenschaftliche Basis beim Rektumkarzinom geringer als beim Kolonkarzinom. Dies liegt darin begründet, dass die Bestrahlungstherapie beim Rektumkarzinom in der westlichen Welt schon seit langem als Standard etabliert ist, und in Studien daher der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie oftmals nicht isoliert, sondern nur im Zusammenspiel mit Bestrahlungstherapien untersucht worden ist. In den von Bujko et al. im Rahmen eines systematischen Reviews (Bujko et al. 2010) betrachteten vier Studien zeigte sich jeweils kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie, wenn auch die nichtsignifikante, leichte Tendenz eines Überlebensvorteils in der Gruppe zusätzlich adjuvant chemotherapierter Patienten zu erkennen war. In einer 2015 veröffentlichen Metaanalyse zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil für eine nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie zusätzlich erfolgte adjuvante Chemotherapie, außer in Subgruppenanalysen für das obere Rektumdrittel. (Breugom et al. 2015a) Eine andere Metaanalyse, basierend auf überwiegend retrospektiven Daten, kam hingegen zum Ergebnis, dass eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCTX) mit einem Überlebensvorteil verbunden sein könnte. (Petrelli et al. 2015)

Metaanalysen von Studien aus Japan, wo die perioperative Bestrahlung beim Rektumkarzinom nicht der Standard, und dafür das chirurgische Vorgehen tendenziell radikaler ist, zeigen auch beim Rektumkarzinom einen Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie gegenüber reiner Operation. (Sakamoto et al. 2007; Sakamoto et al. 1999) (vgl. (Bujko et al. 2010)) Auch in der QUASAR Studie (QUASAR Collaborative G. 2007), in der für kolorektale Tumoren hauptsächlich in Stadium II ein - wenn auch geringer - signifikanter Gesamtüberlebensvorteil gezeigt werden konnte, unterschieden sich die Effekte nicht zwischen Rektum und Kolon. Es wird daher auch vor dem Hintergrund der grundsätzlich gleichen Intention von Chemotherapien bei unterschiedlichen Tumortypen - nämlich der Eradikation über den Körper verteilter subklinischer Tumorabsiedelungen - angeführt, dass die positiven Ergebnisse der Studien bezüglich der adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom auf das Rektum übertragen werden können, (Glimelius 2010) oder zumindest Tumoren des oberen Rektumdrittels sich ähnlich wie Tumoren des Kolons verhalten könnten. (Bujko et al. 2010) Auch in der deutschen Studie (Sauer et al. 2004), die zur Etablierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie als Standard geführt hat, wurde zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie spricht jedoch keine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie aus, auf Grund unzureichender Datenlage. (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S. 179f.)

Die bestehende Herausforderung in der Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms ist daher, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer intensiven perioperativen The-

rapie mit der Kombination aus Bestrahlungs- und Chemotherapie profitieren, und von denjenigen Patienten zu trennen, die adäquat mit isolierter perioperativer Bestrahlungs- oder Chemotherapie, Operation ohne perioperative Therapie, oder – nach gegenwärtig in Studien geprüften Ansätzen – Radiochemotherapie ohne Operation (vgl. (Hofheinz 2017)), oder neoadjuvanter Chemotherapie (vgl. (Ma et al. 2017; Sclafani und Cunningham 2014; Uehara und Nagino 2016)) adäquat versorgt werden können.

Das obere Drittel des Rektums nimmt dabei nochmals eine Sonderrolle ein. Erklärt werden kann das damit, dass mit zunehmender Nähe des aboralen Tumorrandes zur Anokutanlinie die Lokalrezidivrate signifikant ansteigt, und sich die Lokalrezidivraten in Studien im oberen Rektumdrittel niedriger zeigen als im mittleren/unteren Rektumdrittel. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019; Pilipshen et al. 1984) Auch befinden sich die Tumoren im oberen Rektumdrittel häufig bereits im intraperitonealen Teil des Rektums, im Unterschied zu Tumoren des mittleren und unteren Drittels. (Popek et al. 2012; Rosenberg et al. 2010)

In den Studien, die einst die postoperative Radiochemotherapie als Standard etablierten, waren als Rektumkarzinome nur Karzinome bis zu einer Höhe des aboralen Tumorrandes von ≤12 cm von der Anokutanlinie als Rektumkarzinome eingeschlossen. (Smalley et al. 2006; Krook et al. 1991) Da der größte Vorteil der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie nach aktuellem Wissenstand eine verbesserte lokale Kontrolle ist, (Ma et al. 2017) wurde in den vergangenen Jahren darüber diskutiert, ob Karzinome im oberen Drittel des Rektums eher wie Kolon- oder wie Rektumkarzinome des mittleren/unteren Drittels zu behandeln seien. (Bujko et al. 2010; Popek et al. 2012; Pilipshen et al. 1984; Rosenberg et al. 2010; Park et al. 2016). Die Studien, welche maßgeblich die perioperativen Therapieansätze beim Rektumkarzinom geprägt haben, haben dabei das Rektum in der Regel als Ganzes betrachtet, (vgl. (Sauer et al. 2004; Folkesson et al. 2005; Peeters et al. 2007; Sebag-Montefiore et al. 2009)) oder das obere Rektumdrittel zum Teil auch gar nicht eingeschlossen, (vgl. (Krook et al. 1991; Smalley et al. 2006)), und es existieren außerhalb von Subgruppenanalysen wenig Daten über den Versorgungsstand und die Ergebnisqualität hinsichtlich der perioperativen Therapien beim Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel. (vgl. (Popek et al. 2012))

Seit 2017 empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im oberen Rektumdrittel ein grundsätzliches Vorgehen wie beim Kolonkarzinom. (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019))

1.4.2 Leitlinien-Empfehlungen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms

Im Jahr 1999 wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Deutschland die erste S3-Leitlinie zur Prävention, Früherkennung und Behandlung des kolorektalen Karzinoms (Schmiegel et al. 2000) herausgegeben. Leitlinien enthalten auf aktuellen Studien und Forschungsergebnissen basierende und im Konsens von Experten getroffene Empfehlungen für Prävention, Diagnostik, Prognose und Therapie von Erkrankungen, und verfolgen das Ziel, eine flächendeckend einheitliche, hochwertige Versorgung von Patienten auf Grundlage von Evidenz und nach aktuellem Stand der Wissenschaft zu ermöglichen. S3-Leitlinien sind dabei die höchste Klasse von Leitlinien. (https://www.awmf.org/leitlinien, abgerufen am 29.07.2019) Seit 1999 wurde die deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom kontinuierlich an den medizinischen Fortschritt und die aktuelle Studien- und Erkenntnislage angepasst. So fanden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der deutschen Krebshilfe (DKH) Aktualisierungen der Leitlinie in den Jahren 2004, 2008, 2013, 2014, 2017 und 2019 statt. (Schmiegel et al. 2004) (Schmiegel et al. 2008) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2013) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2014) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2017) (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

1.4.3 S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2019

Im Folgenden werden die Empfehlungen der S3-Leitlinie Version 2.1 von 2019 (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) überblicksartig bezüglich des interdisziplinären Vorgehens, der präoperativen Diagnostik und der operativen Therapie, sowie ausführlich bezüglich der perioperativen Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms dargestellt, und Teile der die Empfehlungen belegenden Literatur angegeben.

1.4.3.1 Grundsätze der Therapie

Die moderne Versorgung des Rektumkarzinoms findet interdisziplinär statt und beinhaltet als wesentliche Bestandteile die präoperative Diagnostik, die chirurgische Therapie in Form einer Operation, die perioperative Therapie und die Nachsorge.

Die Therapie sollte auf Grundlage einer histologischen Untersuchung geplant werden. Als Rektumkarzinome werden dabei alle atypischen epithelialen Formationen angesehen, die die Submukosa infiltrieren (pT1 und mehr), nicht jedoch rein intraepitheliale Veränderungen (pTis), bei denen eine lokale Abtragung im Gesunden therapeutisch ausreichend ist. Bereits prätherapeutisch sollte auf Grund der Komplexität des therapeutischen Vorgehens die Vorstellung und Diskussion von Rektumkarzinompatienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz stattfinden. In dieser sollten auf Facharztebene ein Gastroenterologe, ein Hämato-/Onkologe, ein Viszeralchirurg, ein Strahlentherapeut, ein Radiologe und ein Pathologe anwesend sein. ((Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) S.105f.)

1.4.3.2 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Ausbreitungsdiagnostik umfasst gemäß der Leitlinie von 2019 ((Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S.108ff.) sowohl das lokale Staging, als auch die Suche nach synchron bestehenden Zweittumoren, die Abklärung einer Fernmetastasierung und die Bestimmung von Tumormarkern.

Die digital-rektale Untersuchung und eine starre Rektoskopie sollten Bestandteil jeder präoperativen Diagnostik beim Rektumkarzinom sein. Die digital-rektale Untersuchung ermöglicht eine orientierende Beurteilung der Ausdehnung von tiefsitzenden Tumoren des Rektums, sowie der Sphinkterfunktion. Mit Hilfe der starren Rektoskopie kann die Entfernung des distalen Tumorrandes von der linea dentata exakt gemessen werden. Sie ermöglicht die Zuordnung des Tumors zu einem der Rektumdrittel und ist für die Planung des therapeutischen Vorgehens von wesentlicher Bedeutung. Dem lokalen Staging kommt beim Rektumkarzinom erhebliche Bedeutung für das weitere therapeutische Vorgehen und für die Prognose zu. Bei mutmaßlichem Vorliegen eines T1-Karzinoms soll eine Endosonographie, in allen anderen Fällen vorzugsweise eine MRT durchgeführt werden. Die MRT ermöglicht neben der Darstellung der Ausdehnung des Tumors in das Mesorektum auch die Darstellung der mesorektalen Faszie.

Es hat hierbei gegenwärtig die höchste Sensitivität. (Purkayastha et al. 2007) Das Spiral-CT stellt eine Alternative dar. (Ahmetoğlu et al. 2011) Die Ausdehnung des Tumors in das Mesorektum, sowie insbesondere der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie sind wesentliche prognostische Faktoren. (Merkel et al. 2001) Die mesorektale Faszie stellt bei der totalen mesorektalen Exzision (TME) die zirkumferentielle Resektionsgrenze (CRM) dar, und eine Infiltration des Tumors in die mesorektale Faszie bzw. ein Abstand <1mm (CRM+) ist mit einem erheblich erhöhten Lokalrezidivrisiko verbunden. (Nagtegaal und Quirke 2008)
Ebenfalls prognostisch relevant ist der Befall der Lymphknoten. Die Wertigkeit aller bildgebender Verfahren bei der Beurteilung desselben ist nach Einschätzung in der Leitlinie allerdings gegenwärtig noch begrenzt, und die präoperative Beurteilung der Lymphknoten ist mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit verbunden. (vgl. (Bipat et al. 2004)) Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass sowohl reaktive Lymphknotenvergrößerungen vorkommen, als auch sehr kleine Lymphknoten bereits Metastasen enthalten können. Eine in der Leitlinie angeführte Metaanalyse (Sakamoto et al. 2007) zeigte bei der Beurteilung eines Lymphknotenbefalls beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante Radiochemotherapie Sensitivität-/Spezifitätswerte von 77%/76% für die MRT, 57%/80% für den endorektalen Ultraschall und 79%/76% für die Becken-CT.
Bei allen kolorektalen Tumoren ist auch eine komplette Koloskopie mit Biopsie durchzuführen. In bis zu 5% der Fälle von kolorektalen Tumoren sind zusätzliche synchrone Tumoren zu erwarten, die einer intraoperativen Beurteilung entgehen könnten. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) (QUASAR Collaborative G. 2007) Ist eine komplette Koloskopie präoperativ nicht möglich, soll 3-6 Monate postoperativ eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Im Falle einer inkompletten präoperativen Koloskopie auf Grund eines stenosierenden Tumors kann, und im Falle einer inkompletten Koloskopie auf Grund anderer Ursachen soll eine präoperative CT- oder MR-Kolonographie durchgeführt werden.
Nach in der Leitlinie aufgeführten Daten des klinischen Krebsregisters der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg beträgt die Häufigkeit von Fernmetastasen bei Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms 18%, wobei sie in 12% auf ein Organ beschränkt (M1a), und in 6% in mehr als einem Organ oder im Peritoneum (M1b) zu finden sind. Lebermetastasen bestehen in 15% der Fälle, Lungenmetastasen in 4%, eine Peritonealkarzinose in 3% und Metastasen in nichtregionären Lymphknoten in 2%. Eine Fernmetastasierung der Haut, Knochen, des Gehirns, Ovars oder anderer Lokalisationen findet sich jeweils in weniger als 1%. Für die Abklärung von Fernmetastasen beim kolorektalen Karzinom sind die Ultraschalluntersuchung des Abdomens und die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen die Basisdiagnostik. Bei unklarem Befund und bei Verdacht auf Fernmetastasierung oder auf Infiltration von Nachbarorganen ist ein Mehrzeilen-CT Diagnostikum der Wahl. Eine CT-Untersuchung soll von Abdomen und Becken und im Falle des Verdachts auf Lungenmetastasen auch vom

Thorax durchgeführt werden. Die Leitlinie gibt an, dass die Tendenz besteht, statt bzw. direkt in Ergänzung zum Sono-Abdomen ein Mehrschicht-CT des Abdomens durchzuführen, da dieses auch eine Aussage hinsichtlich der lokalen Tumorausdehnung ermöglicht. Die PET/PET-CT hat in der Primärdiagnostik des KRK keinen Stellenwert. Ebenfalls präoperativ bestimmt werden sollte der Tumormarker CEA. Dieser ist gemäß der Leitlinie in 30% der Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms erhöht, wobei diese Aussage auf Daten des klinischen Krebsregisters der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg basiert. Der CEA-Wert kann in der Tumornachsorge zuverlässige Hinweise auf ein Rezidiv liefern und ist im Falle von Lebermetastasen auch ein unabhängiger Prognosefaktor.

1.4.3.3 Chirurgische Therapie und postoperative pathologische Diagnostik

Die Operation ist elementarer Bestandteil der kurativen Therapie von Rektumkarzinomen und der operative Standard bei der Therapie des Rektumkarzinoms ist nach der Leitlinie von 2019 (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S.119ff.) die radikalchirurgische Entfernung des Primärtumors im Gesunden mit ausreichendem Sicherheitsabstand, mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets durch Exzision des Mesorektums. Als grundsätzlich gleichwertige Operationsverfahren werden dabei die (tiefe) anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale Rektumexstirpation, und die intersphinktäre Rektumresektion angesehen, wobei die Entscheidung für das eine oder andere Verfahren sowohl von Tumorlokalisation und Tumorausdehnung als auch von der Erfahrung des Operateurs abhängig zu machen ist. Kontinenz erhaltenden Verfahren ist mit Rücksicht auf die Auswirkungen eines Kontinenzverlustes auf die Lebensqualität des Patienten nach Möglichkeit der Vorzug zu geben. Bei Tumorausdehnung auf umgebende Organe ist nach Möglichkeit eine En-Bloc-Resektion zur Vermeidung einer örtlichen Tumorzelldissemination vorzunehmen. Laparoskopische Resektionen können bei entsprechender Expertise des Operateurs und geeigneter Selektion der Fälle bezüglich der onkologischen Ergebnisse als gleichwertige Alternative zur offenen Operationstechnik durchgeführt werden. Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels ist eine totale Mesorektumexzision (TME) bis zum Beckenboden durchzuführen, wobei der Plexus hypogastricus superior, die Nn. hypogastrici und die Plexus hypogastrici inferiores zu schonen sind. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels wird in der deutschen Leitlinie eine partielle Exzision des Mesorektums (PME) mit Durchtrennung des Rektums 5cm distal (in vivo gemessen) des makroskopischen Tumorrandes empfohlen, wobei das Mesorektum horizontal durchtrennt werden soll, ohne proximale Ausdünnung. Eine rein lokalchirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) ist beim Rektumkarzinom nur in streng zu selektionierenden low-risk-Situationen (pT1-Karzinome <3 cm Durchmesser, bei guter oder mäßiger Differenzierung, ohne Lymphgefäßinvasion) eine Option, wobei der Nachteil eines erhöhten Lokalrezidiv-Risikos gegenüber dem Vorteil geringerer postoperativer Morbidität und Letalität und eines besseren funktionellen Ergebnisses abzuwägen ist. Ist nach neoadjuvanter Vorbehandlung klinisch, endoskopisch und durch bildgebende Verfahren keinerlei Tumorrest mehr nachweisbar, kann auch auf eine Operation verzichtet werden, wobei dieses Vorgehen bislang noch unzureichend validiert ist. Es setzt die Bereitschaft des Patienten zu sehr engmaschigen, mindestens 5-jährigen Nachsorgekontrollen voraus.

Bei der Operation sollen mindestens 12 Lymphknoten entfernt und anschließend untersucht werden. Die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten korreliert bei kolorektalen Tumoren sowohl bei nodalpositiven Tumoren des UICC Stadiums III als auch bei nodalnegativen Tumoren des UICC Stadiums II mit der Prognose. Dies wurde in Kohortenstudien mehrfach

gezeigt,(Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) so zum Beispiel für das Kolonkarzinom an 3411 Patienten im Stadium II und III im Intergroup-Trial (Le Voyer et al. 2003), an 3491 Patienten in der INTACC-Studie (Prandi et al. 2002), in einer Analyse basierend auf der amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER) (Chen und Bilchik 2006) und auch für Kolon- und Rektumkarzinom gemeinsam (Ogino et al. 2010). Die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten kann als Surrogatmarker für die Qualität der Chirurgie und Pathologie herangezogen werden. Eine neoadjuvante Vorbehandlung verringert dabei die Anzahl der Lymphknoten, die gefunden werden. (Ha et al. 2010) Das Verhältnis von befallenen zu untersuchten Lymphknoten soll ebenfalls angegeben werden. Neben dem Lymphknotenstatus (pN-Status) und der Anzahl der entnommenen Lymphknoten ist durch den Pathologen zusätzlich der Tumortyp, die Tumorinvasionstiefe (pT-Status), das Grading, der Resektionsstatus nach R-Klassifikation und der Abstand des Tumors von den Resektionsrändern, einschließlich des Abstands vom zirkumferentiellen Resektionsrand anzugeben.

1.4.3.4 Perioperative Therapie

Die perioperative Therapie lässt sich in die präoperativ erfolgende neoadjuvante Therapie und die postoperativ erfolgende adjuvante Therapie unterteilen. Sowohl die neoadjuvanten als auch die adjuvanten perioperativen Therapiekomponenten werden im Grundsatz mit dem Ziel eingesetzt, im Vergleich zur alleinigen Operation die Lokal- und Fernmetastasenrezidivrate zu senken, und das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern. Bei der neoadjuvanten Therapie spielt zusätzlich eine Rolle, dass durch eine eventuell erfolgende Tumorverkleinerung im Rahmen eines „Downstagings“ durch die neoadjuvante Therapie die Chance auf eine R0-Resektion und eine sphinktererhaltende Operation erhöht werden kann. (Porzner und Seufferlein 2010) Im Folgenden werden die Grundzüge der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie von 2019 bezüglich der perioperativen Therapie beim nicht metastasierten Rektumkarzinom ((Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S.165ff.) dargestellt.

1.4.3.4.1 Stadium I

Bei Rektumkarzinomen im UICC Stadium I (cT1-2, N0, M0) soll keine neoadjuvante Therapie durchgeführt werden, und im Normalfall der R0-Resektion auch keine adjuvante Therapie. Begründet wird diese Empfehlung damit, dass Rektumkarzinome im Stadium I nach radikaler Operation mit adäquat durchgeführter PME bei Tumoren im oberen Rektumdrittel, bzw. TME bei Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel nur niedrige Lokal- und Fernmetastasenrezidivraten besitzen, gemäß der Leitlinie 3% bzw. <10% 10-jahres Lokal- bzw. Fernmetastasenrezidivrate. In der randomisiert kontrollierten niederländischen TME-Trial Studie (van Gijn et al. 2011) zeigten Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium I bei alleiniger TME eine 3% 10-jahres Lokalrezidivrate. In der britischen MRC-CR07 Studie (Sebag-Montefiore et al. 2009) zur neoadjuvanten Kurzzeitvorbestrahlung beim Rektumkarzinom zeigten Patienten im Stadium I in der nicht vorbestrahlten Kontrollgruppe ebenfalls eine niedrige 3-jahres Lokalrezidivrate von 2,8%. In dieser Studie wurde allerdings ein Teil der Patienten abhängig vom Standard des jeweiligen Zentrums auch adjuvant chemotherapeutisch behandelt. In der älteren Swedish Rectal Cancer Trial Studie (Folkesson et al. 2005) zum Vergleich der neoadjuvanten Kurzzeitvorbestrahlung mit primärer Operation ergaben sich für das Stadium I nach 13 Jahren Beobachtungszeit Lokalrezidivraten von 14% in der rein operativ behandelten Gruppe und von 4,5% in der neoadjuvant radiotherapierten Gruppe. Allerdings fand die Rekrutierung für diese Studie bereits zwischen 1987 und 1990 statt, zu einem Zeitpunkt, zu dem das Konzept der TME/PME noch nicht hinreichend umgesetzt war. Auch entsprach die histopathologische Diagnostik noch nicht dem heutigen Standard, sodass die Autoren selbst von einem gewissen Understaging und zu häufiger Klassifikation der Tumoren als Stadium I ausgehen.

1.4.3.4.2 Stadien II/III

In den Stadien II und III (cT3-4 und/oder cN1-2) unterscheiden sich die Empfehlungen der Leitlinie bezüglich der perioperativen Therapie zwischen Tumoren des mittleren/unteren Rektumdrittels und Tumoren des oberen Rektumdrittels.

1.4.3.4.2.1 Neoadjuvante Therapie

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels wird grundsätzlich eine neoadjuvante Therapie entweder in Form einer Radiochemotherapie oder in Form einer Kurzzeit-Radiotherapie empfohlen.

Tabelle 6: Empfehlung 8.17 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1b	Quellen: (van Gijn et al. 2011), (Sauer et al. 2004), (Sauer et al. 2012), (Wong et al. 2007), (Fiorica et al. 2010), (Ceelen et al. 2009) (Cammà et al. 2000), (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001)	
Konsens		

In Ausnahmefällen kann von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie abgesehen werden, und es kann eine primäre Resektion durchgeführt werden.

Tabelle 7: Empfehlung 8.18 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen: - cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichem Lymphknotenbefall - cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extramurale Gefäßinvasion (EMVI) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.	
Starker Konsens		

Im oberen Rektumdrittel hingegen soll grundsätzlich primär operiert werden und eine adjuvante Behandlung analog den Indikationskriterien und Schemata beim Kolonkarzinom durchgeführt werden.

Tabelle 8: Empfehlung 8.20 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokal-rezidiv sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen behandelt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: (Folkesson et al. 2005), (Peeters et al. 2007)	
Starker Konsens		

Im Falle einer Risikokonstellation kann die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie erwogen werden.

Tabelle 9: Empfehlung 8.21 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei einer Risikokonstellation im oberen Rektumdrittel (z.B. T4, mrCRM+, bildgebend eindeutiger und ausgedehnter Lymphknotenbefall) kann eine präoperative Radio-/ Radiochemotherapie erfolgen.	
Konsens		

1.4.3.4.2.2 Adjuvante Therapie

Bei Durchführung einer primären Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung empfiehlt die Leitlinie im Falle des Vorliegens von Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie, andernfalls die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie entsprechend den Indikationskriterien und Schemata beim Kolonkarzinom.

Tabelle 10: Empfehlung 8.31 (bei primärer Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung) der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.31.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei histopathologisch bestätigten Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv (u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichender TME-Qualität, pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Rektumdrittel) sollte eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Konsens		

Tabelle 11: Empfehlung 8.32 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.32.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Wird nach primärer R0-Resektion im Stadium II/III keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, sollte eine adjuvante Chemotherapie analog zu den Indikationskriterien und Schemata beim Kolonkarzinom erfolgen.	
Starker Konsens		

Im Folgenden werden die Empfehlungen der Leitlinie zur adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom dargestellt, die beim Rektumkarzinom bei primärer Operation und dem Nichtvorliegen von Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv analog angewendet werden sollen.

Tabelle 12: Empfehlung 8.5 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: (QUASAR Collaborative G. 2007), (Benson et al. 2004), (IMPACT B2 1999), (Mamounas et al. 1999), (Figueredo et al. 1997)	
Starker Konsens		

Tabelle 13: Empfehlung 8.6 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 3b	Quellen: (Le Voyer et al. 2003), (O'Connell et al. 1997) (Caplin et al. 1998)	
Starker Konsens		

Tabelle 14: Empfehlung 8.4 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit einem R0 resezierten Kolonkarzinom im Stadium III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Quelle: (Dubé et al. 1997) (Gill et al. 2004) (Sargent et al. 2001) (IMPACT 1995)	
Starker Konsens		

Tabelle 15: Empfehlung 8.1 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
EK	Alleine aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht unterlassen werden. Bei Patienten über 75 Jahre gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.	
Starker Konsens		

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die in der S3-Leitlinie 2019 aufgeführten Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom.

Tabelle 16: Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen in der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

Allgemeinzustand schlechter als 2 (ECOG)
Unkontrollierte Infektion
Leberzirrhose Child B und C
Schwere koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
Präterminale und terminale Niereninsuffizienz
Eingeschränkte Knochenmarkfunktion
Andere, die Lebenserwartung relevant beeinflussende Komorbiditäten
Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

Eine Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wird in der Leitlinie nicht getroffen worden.

Tabelle 17: Empfehlung 8.32 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019)

8.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht geben werden.	
Level of Evidence 5	Quellen: (Bosset et al. 2006), (Bosset et al. 2014), (Sainato et al. 2014), (Glynne-Jones et al. 2014), (Breugom et al. 2015b)	
Konsens		

1.4.4 Zeitliche Entwicklung der Leitlinienempfehlungen zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien II/III

1.4.4.1 S3-Leitlinie 1999

Die erste deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 1999 (Schmiegel et al. 2000) empfahl hinsichtlich der chirurgischen Versorgung bereits, wie die S3-Leitlinie von 2019 auch, eine Resektion des tumortragenden Rektumabschnitts im Gesunden, verbunden mit einer En-bloc-Entfernung des regionären Lymphabflussgebiets, bei Tumoren des oberen Rektumdrittels in Form der partiellen und bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels in Form der totalen mesorektalen Exzision. Hinsichtlich der perioperativen Therapie wurde empfohlen, Patienten in den UICC Stadien II und III möglichst in kontrollierte Studien einzubringen, um Aufschluss über die optimale adjuvante Therapie zu gewinnen. Außerhalb von Studien wurde bei R0-Resektion die postoperative Radiochemotherapie als durchzuführende perioperative Therapie empfohlen, wobei auf die US-amerikanische NCI-Empfehlung von 1990/91 (NCI AC. 1990) verwiesen wurde. Auch bei R1/2-Resektionen wurde die postoperative Radiochemotherapie als Möglichkeit, doch noch ein kurativ es Ziel zu erreichen, angeführt. Lediglich im Falle von T4-Tumoren bei bestehender Aussicht auf das Nicht-Erreichen einer R0-Resektion, wurde empfohlen, eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie durchzuführen. Die Empfehlung für die postoperative Radiochemotherapie wurde damals von der Expertengruppe nicht einstimmig getroffen, sondern es existierte, laut Angabe in der Leitlinie, auch eine Minderheitsmeinung, die davon ausging, dass die Indikation für eine adjuvante Therapie beim Rektumkarzinom bei Einhaltung der modernen Operationsprinzipien und den Grundsätzen der TME insbesondere im Stadium II auf Grund unzureichender Datenlage noch als ungeklärt anzusehen sei, und vor dem Ausspruch einer Empfehlung zunächst in klinischen Studien geprüft werden müsse.

1.4.4.2 S3-Leitlinie 2004

In der S3-Leitlinie von 2004 (Schmiegel et al. 2004) wechselte die Empfehlung zur perioperativen Therapie dahingehend, dass bei Rektumkarzinomen in den UICC-Stadien II und III grundsätzlich eine neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie empfohlen wurde. Lediglich bei cT1/2-Karzinomen mit fraglichem Lymphknotenbefall wurde auch die primäre Operation als sinnvolle Alternative erachtet (ggf. mit anschließender postoperativer Radiochemotherapie bei pN+). Als Optionen für die neoadjuvante Therapie führte die Leitlinie zum einen die Kurzzeitbestrahlung in Form der Applikation von 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, direkt gefolgt von der Operation, an, und zum anderen die konventionell fraktionierte Bestrahlungstherapie bis 50,4 Gy, kombiniert mit einer 5-FU-basierten Chemotherapie in 6 Kursen (davon zwei parallel zur Radiotherapie und vier postoperativ adjuvant), gefolgt von der Operation nach 4-6

Wochen. Bei T4 Tumoren und Tumoren im unteren Rektumdrittel mit intendiertem Sphinktererhalt sollte zur Maximierung der Tumorschrumpfung und Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie durchgeführt werden. Bei uT3 und uN+ Tumoren wurde entweder eine konventionell fraktionierte Radiochemotherapie oder die Kurzzeitbestrahlung empfohlen. Die Leitlinie verwies dabei unter anderem auf die deutsche CAO/ARO/AIO-94 Studie (Sauer et al. 2004), die die neoadjuvante RCTX mit der bislang als Standard eingesetzten postoperativen RCTX verglichen hatte, und in der eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle durch die neoadjuvante RCTX bei gleichzeitig verringerter Toxizität gezeigt werden konnte. Das Gesamtüberleben hingegen unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Auch durch eine präoperative Kurzzeitbestrahlung war in Studien eine Verbesserung der Lokalrezidivraten sowohl bei konventioneller Operation (Cedermark et al. 1997), als auch bei Einhaltung der Prinzipien der TME (Kapiteijn et al. 2001) gezeigt worden.

Bei Patienten, bei denen keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt worden war, wurde eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Eine Indikation zu einer alleinigen Chemo- oder Radiotherapie wurde beim Rektumkarzinom nicht gesehen, außer bei Kontraindikationen gegen die Kombination von Radio- und Chemotherapie. Karzinome im oberen Rektumdrittel sollten im Prinzip so behandelt werden, wie Karzinome im mittleren und unteren Rektumdrittel.

1.4.4.3 S3-Leitline 2008

In der S3-Leitlinie von 2008 (Schmiegel et al. 2008) bestand die Empfehlung von 2004 zu einer in den Stadien II und III grundsätzlich durchzuführenden neoadjuvanten Radio-/ Radiochemotherapie fort. Nach der Durchführung einer präoperativen Radio(chemo)therapie wurde unabhängig vom Tumorstadium eine postoperative Chemotherapie als indiziert angesehen. Begründet wurde dies unter anderem damit, dass in der CAO/ARO/AIO-94 (Sauer et al. 2004) und auch der FFCD 9203 Studie (Gérard et al. 2006) die adjuvante Chemotherapie obligater Bestandteil des Therapieansatzes war, und dass in der EORTC-22921 Studie (Collette et al. 2007), die vierarmig zwischen postoperativer Chemotherapie und Verzicht auf adjuvante Therapie nach präoperativer Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie verglich, für die adjuvante Chemotherapie ein, wenn auch nicht signifikanter, Überlebensvorteil von absolut 6% hinsichtlich des progressionsfreien und 4% hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte.

Bei Patienten, die keine neoadjuvante Radio(chemo)therapie erhalten hatten, sollte eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Eine Indikation für eine alleinige (adjuvante) Chemo- oder Radiotherapie beim Rektumkarzinom wurde weiterhin nur bei Kontraindikationen gegen eine Kombinationstherapie gesehen.

Allerdings wurde in der Leitlinie von 2008 für das obere Rektumdrittel zum ersten Mal eine von den Empfehlungen für das mittlere und untere Rektumdrittel abweichende Empfehlung abgegeben. Die Empfehlung für das obere Rektumdrittel lautete, dass entweder eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden könne (Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens). Als Argument dafür, Karzinome im oberen Rektumdrittel wie Kolonkarzinome zu behandeln, wurde unter anderem angeführt, dass in den amerikanischen Adjuvanzstudien, die die Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom etabliert hatten, nur Tumore bis 12cm Abstand des distalen Tumorrandes von der Anokutanlinie als Rektumkarzinome eingeschlossen waren (vgl. (Krook et al. 1991)) und in der holländischen TME-Studie (Peeters et al. 2007) keine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate durch eine Bestrahlung bei Tumoren im oberen Rektumdrittel nachgewiesen werden konnte. Als Argumente dafür, das obere Rektumdrittel dennoch wie ein Rektumkarzinom zu behandeln, wurde unter anderem angeführt, dass in Deutschland im Unterschied zu den Niederlanden das obere Rektumdrittel mittels einer PME statt einer TME versorgt wird, und daher unter Umständen der Benefit einer Bestrahlung größer sein könnte, und, dass in einer Subgruppenanalyse der CAO/ARO/AIO-94 Studie (Sauer et al. 2004) kein signifikanter Unterschied in den Lokalrezidivraten zwischen oberem und mittlerem Rektumdrittel bestanden hatte. Bezüglich der perioperativen Therapie des Kolonkarzinoms sah die Leitlinie von 2008 im Stadium III eine adjuvante Chemotherapie als indiziert an. Für das Stadium II war die Empfehlung dergestalt formuliert, dass eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann und in bestimmten Risikosituationen durchgeführt werden soll.

1.4.4.4 S3-Leitlinie 2014

In der 2014 als Version 1.1 (2013 als Version 1.0 erschienen) erschienenen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2014) bestanden die Empfehlungen der Leitlinie von 2008 zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms unverändert fort.

1.4.4.5 S3-Leitlinie 2017

In der 2017 erschienenen Version 2.0 der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2017) wurden die Empfehlungen hinsichtlich der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms etabliert, die sich auch in der 2019 erschienenen Version 2.1 der Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) finden, und oben bereits ausführlich beschrieben wurden. Bezüglich des oberen Drittels ist zu erwähnen, dass die offene Empfehlung der Leitlinie von 2008, es könne sowohl adjuvant wie beim Kolonkarzinom, als auch neoadjuvant wie beim Rektumkarzinom im mittleren und unteren Drittel therapiert werden, der Empfehlung gewichen ist, im oberen Drittel grundsätzlich primär zu operieren, und adjuvant

wie beim Kolonkarzinom zu therapieren, und nur beim Vorliegen von Risikokonstellationen eine neoadjuvante Therapie wie beim Rektumkarzinom durchzuführen.

1.4.5 Überblick über die zeitliche Entwicklung der Empfehlungen zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms der Stadien II/III im oberen Rektumdrittel

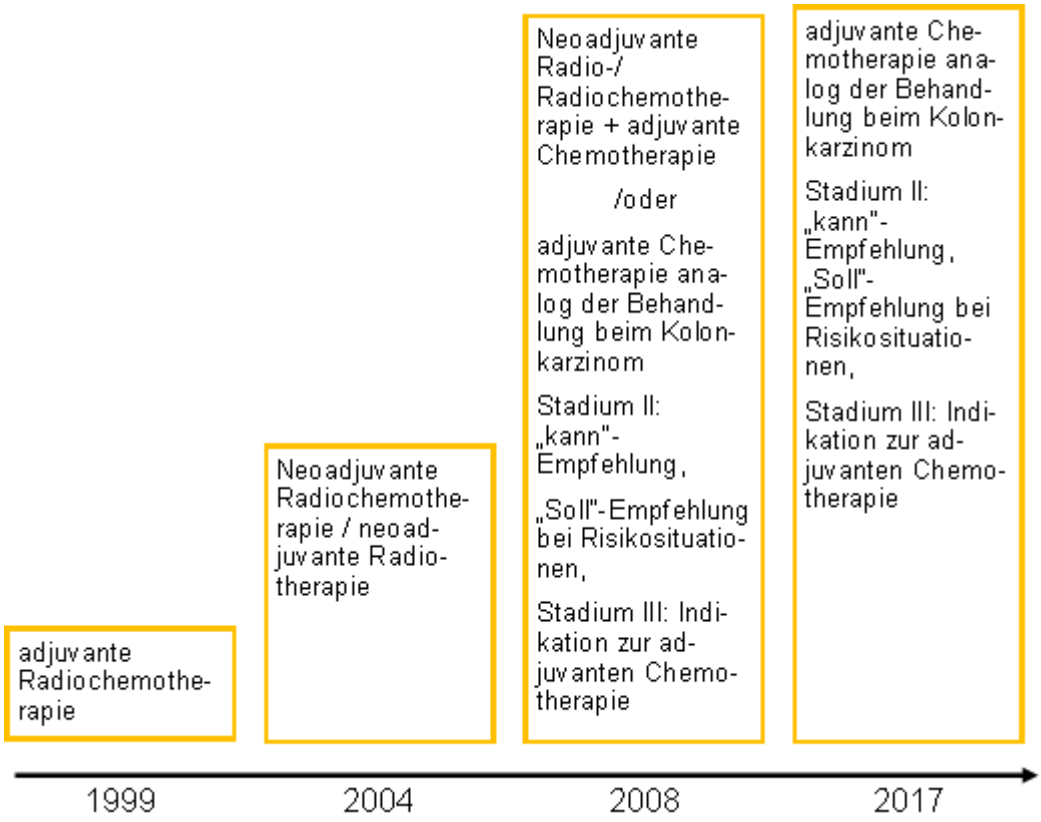

Abbildung 1: Zeitliche Entwicklung der grundsätzlichen Empfehlungen zur perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums, für Empfehlungsgrad und Level of Evidence siehe Text

In der S3-Leitlinie von 1999 wurde das obere Rektumdrittel nicht gesondert vom mittleren und unteren Rektumdrittel betrachtet. Als grundsätzlich durchzuführende perioperative Therapie in den Stadien II und III wurde eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Im Jahr 2004 wechselte die Empfehlung für das gesamte Rektum hin zur grundsätzlichen Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie oder einer neoadjuvanten Kurzzeit-Radiotherapie. Die Empfehlung, das obere Drittel, wie das mittlere/untere Drittel zu behandeln, wurde mit Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 3a und starkem Konsens getroffen. Bezüglich einer adjuvanten Therapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wurde in der Leitlinie keine gesonderte Empfehlung ausgesprochen. Lediglich hieß es, dass, sofern keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde, eine adjuvante Radiochemotherapie durchzuführen

sei. Im Jahr 2008 wurde die Empfehlung für das Rektumkarzinom der Stadien II und III insgesamt dergestalt formuliert, dass grundsätzlich eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie durchzuführen ist, und eine anschließende adjuvante Chemotherapie unabhängig vom Tumorstadium indiziert sei. Für das obere Rektumdrittel wurde allerdings eine separate Empfehlung gegeben, dahingehend, dass sowohl wie beim Rektumkarzinom, als auch wie beim Kolonkarzinom therapiert werden könne (Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 3a, starker Konsens). Für das Kolonkarzinom wiederum war in der Leitlinie für das Stadium II die Möglichkeit einer Chemotherapie und in Risikokonstellationen eine „Soll-Empfehlung“ und für Stadium III das Bestehen einer Indikation zur adjuvanten Chemotherapie formuliert. Die leitliniengerechte perioperative Therapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im oberen Rektumdrittel umfasste daher sowohl die Durchführung einer neoadjuvanten Radio/-Radiochemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie als auch die ausschließliche Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in den Stadien II und III, sowie auch den Verzicht auf eine adjuvante Therapie in Stadium II. In der Leitlinie von 2017 wurde schließlich die Empfehlung für die perioperative Therapie des Rektumkarzinoms im oberen Rektumdrittel der Stadien II und III dergestalt verändert, dass grundsätzlich wie beim Kolonkarzinom adjuvant therapiert werden und nur in Risikokonstellationen eine neoadjuvante Behandlung wie beim Rektumkarzinom im mittleren/unteren Drittel durchgeführt werden solle (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1b, starker Konsens). Bei der neoadjuvanten Behandlung des Rektumkarzinoms insgesamt wurde zusätzlich geändert, dass keine Empfehlung mehr für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio/-Radiochemotherapie ausgesprochen wurde, da die Datenlage eine solche Empfehlung nicht zulasse.

1.5 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellungen

Die Empfehlungen zur perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms der Stadien II und III insgesamt und mehr noch die Empfehlungen zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im oberen Rektumdrittel haben sich in den letzten Jahren mehrfach verändert. Für das obere Rektumdrittel gibt es erst seit 2017 in der deutschen S3-Leitlinie eine eindeutige Empfehlung dahingehend, wie keim Kolonkarzinom zu therapieren, während in den Jahren 2008-2017 offengelassen worden war, ob wie beim Kolonkarzinom oder wie beim Rektumkarzinom therapiert werden sollte.

Die vorliegende Arbeit soll auf Grundlage des onkologischen Basisdatensatzes der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) zum kolorektalen Karzinom und auf der Basis eines großen Patientenkollektivs einen Überblick über die perioperative Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom im oberen Drittel des Rektums im klinischen Alltag in Deutschland geben. Dargestellt werden sollen die Entwicklung des Versorgungsstandes im Zeitraum der Jahre 2000-2016 und die jeweilige Ergebnisqualität der unterschiedlichen Therapieansätze im klinischen Alltag. Während in vielen Studien das Rektum als Ganzes betrachtet wird und Aussagen für das obere Rektumdrittel nur in Subgruppenanalysen getroffen werden, wird in dieser Arbeit speziell das obere Rektumdrittel betrachtet.

Im ersten Teil der Arbeit wird ein Überblick über die aus den Daten klinischer Krebsregister ersichtlichen unterschiedlichen angewandten Behandlungsstrategien und Einflussfaktoren auf die Wahl der perioperativen Therapie, sowie über die zeitliche Entwicklung der Durchführungshäufigkeit der verschiedenen perioperativen Therapieansätze gegeben. Daran anschließend wird im zweiten Teil die Ergebnisqualität in den einzelnen Therapiegruppen dargestellt.

In der anschließenden Diskussion wird zum einen die Entwicklung des Versorgungstandes mit den jeweils gültigen Leitlinienempfehlungen verglichen, und zum anderen die Ergebnisqualität der unterschiedlichen perioperativen Therapieansätze untereinander, sowie mit Ergebnissen in der Literaturrecherche gefundener Studien verglichen und diskutiert. Als Endpunkte der Ergebnisqualität dienen hierfür das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben, die Fernmetastasenrezidivraten und die Lokalrezidivraten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datengrundlage

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie basiert auf einem Datenkollektiv auf Grundlage des einheitlichen onkologischen Basisdatensatz der ADT und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), das zum deutschen Krebskongress 2018 erstellt worden ist, und das dem Tumorzentrum Regensburg zur Auswertung zur Verfügung gestellt worden ist. Die ADT wurde 1978 als Dachverband deutscher Tumorzentren gegründet, und ist ein eingetragener gemeinnütziger Verein, der sich für die Verbesserung der Versorgung onkologischer Patienten engagiert. Bundesweit umfasst die ADT 50 Tumorzentren. Das regionale Tumorzentrum Regensburg wurde 1991 als eingetragener Verein gegründet, sein Einzugsgebiet umfasst die gesamte Oberpfalz und seit 2002 zusätzlich den Regierungsbezirk Niederbayern (insgesamt 2,2 Millionen Einwohner). Zentrales Thema der Arbeit der ADT und der Tumorzentren ist die Förderung einer sektorenübergreifenden, flächendeckenden, bevölkerungsbezogenen und qualitativ hochwertigen Versorgung onkologischer Patienten, durch die Schaffung neuen Wissens, die Propagierung bestehenden Wissens, und die Prüfung der Umsetzung aktuellen Wissens. Dafür werden von den klinischen Krebsregistern und Tumorzentren in ihrem jeweiligen Einzugsgebiet Daten zum Auftreten, zur durchgeführten Diagnostik und Therapie, sowie zum Verlauf onkologischer Erkrankungen erhoben, auf Grundlage bundesweit einheitlicher, standardisierter Dokumentationsbögen und sektorenübergreifend von Pathologen, Klinikern und niedergelassenen Ärzten an die klinischen Krebsregister eingereichter Arztbriefe. Um eine stetige Verbesserung der Versorgungsstrukturen zu erreichen, werden seit 2006 epidemiologische und klinische Daten klinischer Krebsregister zentral gesammelt und deren Auswertung koordiniert. (www.tumorzentren.de, abgerufen am 01.08.2019)

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Kohorte enthält insgesamt 334.057 Patientenfälle mit bösartigen Neubildungen des Kolons (C18), des rektosigmoidalen Übergangs (C19) und des Rektums (C20) mit Erstdiagnose im Zeitraum von 01.01.2000 bis 31.12.2016.

Die Daten wurden von 34 über Deutschland verteilten Tumorzentren/klinischen Krebsregistern zusammengeführt, und von der ADT zu einem anonymisierten Datensatz aufbereitet.

2.2 Definierung der Patientenkollektive

Die untersuchten Patientenkollektive wurden definiert, indem aus dem als Datengrundlage dienenden Datenkollektiv der ADT schrittweise alle Fälle ausgeschlossen wurden, die nicht sinnvoll für die in dieser Arbeit behandelten Fragestellungen herangezogen werden konnten.

2.2.1 Ausschlüsse auf Grund fehlender Daten

Ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen für die Fragestellungen der Arbeit wesentliche Angaben fehlten. Eine Ergänzung fehlender Angaben durch einen Abgleich mit Arztbriefen oder eine Kontaktaufnahme mit den die Daten liefernden Registern war nicht möglich und wurde nicht durchgeführt. Einige Register erfassten systematisch keine Angaben zum Rektumdrittel. Diese Register wurden in einem ersten Schritt komplett ausgeschlossen (=Datenauswahl). Auf nachgeschalteten Ebenen, die dem Flowchart (S. 33f.) im Ergebnisteil zu entnehmen sind, wurden alle Fälle ausgeschlossen, bei denen keine Angaben zur Tumorlokalisation, zum Tumorstadium, zur Durchführung einer Operation und zum Resektionsstatus vorhanden waren.

2.2.2 Thematisch bedingte Begrenzung der Patientenkollektive

Aus der Datenauswahl wurden zunächst die Fälle von bösartigen Neubildungen des Rektums isoliert. (=Grundkollektiv bösartige Neubildungen des Rektums).
Dieses Kollektiv wurde hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen der Tumorlokalisation und der Histologie beschrieben.
Schrittweise wurden dann als Patientenkollektiv 1 diejenigen Fälle herausgearbeitet, auf die folgende Kriterien zutreffen:

- Tumorlokalisation: oberes Rektumdrittel
- Tumorhistologie: Adenokarzinom
- kein gleichzeitig oder zuvor bestehender kolorektaler Zweittumor

Patientenkollektiv 1 wurde hinsichtlich Alters- und Geschlechterverteilung, Fallzahlverteilung über die einzelnen Diagnosejahre und Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorstadien beschrieben.
In einem weiteren Schritt wurde Patientenkollektiv 1 auf Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des oberen Rektumdrittels in den UICC-Stadien II und III begrenzt (=Patientenkollektiv 2).
Patientenkollektiv 2 wurde verwendet, um einen Überblick über die Häufigkeit der unterschiedlichen operativen und perioperativen Therapieansätze beim fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel zu geben, um mögliche Einflussfaktoren auf die Wahl der Therapie zu identifizieren, und um die zeitliche Entwicklung der Häufigkeit unterschiedlicher perioperativer Therapieansätze darzustellen.
Für die Stadieneinteilung wurde bei den neoadjuvant behandelten Patienten das klinische Stadium cTNM verwendet, da es das Tumorstadium bei Diagnosestellung am besten wiedergibt und bei der Erhebung des pTNM Stadiums nach neoadjuvanter Therapie womöglich bereits durch die Therapie ein Downstaging stattgefunden hat, sodass das pTNM Stadium bei den neoadjuvant behandelten Patienten häufig nicht nur aus diagnostischer Ungenauigkeit nicht mit dem cTNM Stadium übereinstimmt. Bei den nicht neoadjuvant behandelten Patienten hingegen wurde das pTNM Stadium verwendet. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da bei den nicht neoadjuvant behandelten Patienten in der Mehrzahl der Fälle keine Angabe zum klinischen Stadium im Datensatz vorhanden war, und der Unterschied zwischen dem cTNM und pTNM Stadium nur aus diagnostischer Ungenauigkeit resultiert, und nicht wie bei der neoadjuvanten Therapie auch aus therapeutischem Eingreifen.

2.3 Aufteilung in Auswertkollektive

Für die sich an die Beschreibung des Versorgungsstandes und seiner Entwicklung anschließenden Überlebensanalysen wurde Auswertkollektiv 1 gebildet, indem für den Einschluss zusätzlich zu den Kriterien von Patientenkollektiv 2 verlangt wurde:

- Durchführung einer Operation nach OPS: „5-484: Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ oder yT0 Status bei Verzicht auf eine Operation
- Perioperative Therapie entsprechend einer der folgenden Gruppen:
    - Neoadjuvante RCTX mit anschließender adjuvanter CTX
    - Neoadjuvante RCTX ohne adjuvante Therapie
    - Adjuvante RCTX
    - Adjuvante CTX
    - Keine perioperative Therapie / keine Angabe
- R0-Resektion
- Kein Versterben innerhalb von 30 Tagen post-operationem

Die Ausschlüsse wurden getroffen, um ein möglichst homogenes Kollektiv für die Vergleiche der Ergebnisqualität zu erhalten. Patienten mit einem perioperativen Versterben innerhalb von 30 Tagen post-operationem wurden ausgeschlossen, da es in der vorliegenden Arbeit um das Langzeit-Outcome der perioperativen Therapieansätze gehen soll, und bei den früh verstorbenen Patienten keine adjuvante Therapie mehr durchgeführt werden hätte können, sodass ein Einschluss dieser Patienten die Ergebnisse zu Lasten der nicht adjuvant behandelten Gruppen verzerren würde.
Auswertkollektiv 1 wurde hinsichtlich aller verfügbarer, für die Überlebensanalysen relevanter Patientencharakteristika ausführlich beschrieben. Die Tumorstadien II und III wurden in den Auswertkollektiven 1a für Stadium II und 1b für Stadium III auch noch getrennt analysiert. In Stadium III wurden zusätzlich Subgruppenanalysen stratifiziert nach dem Vorliegen von Risikokonstellationen durchgeführt. Bei der Zuordnung zu den perioperativen Therapiegruppen wurde so verfahren, dass keine Angabe zur Durchführung einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie als nicht durchgeführte adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie gewertet wurde. Dieses Vorgehen ist durch die Organisationsstruktur der Dokumentation in den Krebsregistern bedingt. Die explizite Aussage „Therapie nicht durchgeführt“ wird nur dann dokumentiert, wenn sie sich in den Arztbriefen auch exakt so wiederfindet, was in der Regel nicht der Fall ist. Eine nicht durchgeführte perioperative Therapie wird in der Regel im Arztbrief schlicht nicht erwähnt. Die Dokumentare in den Tumorzentren dokumentieren dann korrekterweise „keine Angabe“. Für die Bildung der Therapiegruppen und die durchgeführten

Überlebensvergleiche wurde daher die Variablenausprägung „keine Angabe“ mit „Therapie nicht durchgeführt“ gleichgesetzt.

2.4 Statistische Auswertung

Bei allen statistischen Auswertungen wurden p-Werte <0,05 als signifikant und p-Werte <0,001 als hochsignifikant bewertet.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Deskription kategorialer Variablen erfolgte mittels Häufigkeitsverteilungen und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Zeilen- oder Spaltenprozent, die Darstellung in Tabellen, sowie in Balken-/ Linien- und Kreisdiagrammen. Um statistisch signifikante Abhängigkeiten zwischen Variablen zu ermitteln und Ungleichverteilungen von Merkmalsausprägungen in verschiedenen Gruppen aufzudecken, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als weitere Methode zur Erkennung statistisch signifikanter Abhängigkeiten und Ungleichverteilungen wurde bei Kontingenztabellen mit kategorialen Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen zusätzlich zum Chi-Quadrat-Test die SPSS Funktion „Spaltenanteile vergleichen“ verwendet. Dahinter verbirgt sich ein Z-Test, der paarweise Vergleiche der Spaltenanteile auf Signifikanz ermöglicht. Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche wurden dabei über die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche korrigiert.
Bei metrischen und stetigen Variablen, z.B. dem Diagnosealter, wurden Histogramme erstellt und die Daten wurden numerisch über Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben. Weiterhin wurden Mittelwertvergleiche mittels t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede der Mittelwerte aufzudecken.

2.4.2 Univariable und multivariable Überlebenszeitanalysen

Die Ergebnisqualität in den einzelnen perioperativen Therapiegruppen wurde mit Hilfe von univariablen und multivariablen Überlebenszeitanalysen untersucht. Als Endpunkte dienten hierbei das Gesamtüberleben (OAS), das rezidivfreie Überleben (RFS) - wobei als gültiges Ereignis sowohl das Auftreten eines Fernmetastasenrezidivs, eines Lokalrezidivs, oder der Eintritt des Todes gewertet wurde -, die Fernmetastasenrezidivraten und die lokoregionären Rezidivraten. Bei den Überlebenszeitanalysen wurde für alle Fälle eines Registers ein einheitliches Ende des Beobachtungszeitraums festgelegt, indem als Cut-Off-Datum der 31.12. des letzten Jahres gewählt wurde, für das von dem jeweiligen Register noch vollständig Daten geliefert wurden. Als univariable Methode zur Deskription der Überlebens- und Rezidivraten wurde das Kaplan-Meier Verfahren angewandt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen wurde dabei mittels Log-Rank-Test nach Cox-Mantel geprüft. Mit Hilfe des

Kaplan-Meier-Verfahrens wurde zusätzlich die 5-Jahres-Gesamtrezidivrate (Lokal- und Fernmetastasenrezidive) geschätzt.
Darüber hinaus wurde die Ergebnisqualität der unterschiedlichen perioperativen Therapieansätze hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Fernmetastasenrezidivrate und Lokalrezidivrate auch mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen untersucht. Als Vergleichsmaße des relativen Risikos in den Cox-Regressionsanalysen wurden die Hazard Ratio (HR), der p-Wert, sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.
Es wurden zunächst univariable Cox-Regressionsanalysen in den Auswertkollektiven 1 (Stadien II/III), 1a (Stadium II) und 1b (Stadium III) hinsichtlich des Einflusses der Therapiegruppe, sowie der anderen in der Beschreibung der Auswertkollektive angegebenen Variablen, bei denen eine Ungleichverteilung zwischen den Therapiegruppen bestand, auf das Gesamtüberleben, rezidivfreie Überleben und auf die Lokal- und Fernmetastasenrezidivraten durchgeführt. Anschließend wurden multivariable Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich des Einflusses der Therapiegruppe auf die Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Lokal- und Fernmetastasenrezidivraten durchgeführt, unter Einbezug jeweils der ungleichverteilten Variablen in das Modell, bei denen in der univariablen Analyse zumindest in einem der Auswertkollektive ein signifikanter Einfluss auf die Endpunkte bestand. Für die Stadien II und III gemeinsam wurde nach dem Stadium adjustiert und nicht zusätzlich nach dem T-Status, da diese Variablen zusammenhängen, in Stadium II und III hingegen für den T-Status. Für den N-Status wurde in Stadium III nicht adjustiert, obwohl sich in der univariablen Analyse ein signifikanter Einfluss gezeigt hat, da davon ausgegangen wurde, dass in der klinischen N-Status Angabe, die für die neoadjuvanten Gruppen verwendet wurde, womöglich eine Untererfassung von N2-Fällen vorliegt. Für Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben wurde zusätzlich das Geschlecht als Variable einbezogen, auch wenn sich in der univariablen Analyse kein signifikanter Einfluss gezeigt hatte, da sich eine Ungleichverteilung der Durchführungshäufigkeit der Therapieansätze zwischen den Geschlechtern gezeigt hatte, und der Einfluss des Geschlechts in der multivariablen Analyse in allen Kollektiven (hoch)signifikant war.

2.4.3 Verwendete Software

Die statistischen Auswertungen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Die Darstellungen der Auswertungen in Graphiken und Tabellen wurden mit SPSS im Zusammenspiel mit Microsoft Word für Office 365 MSO und Microsoft Publisher für Office 365 MSO erstellt. Die Monografie wurde mit Microsoft Word für Office 365 MSO geschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Anwendung der Einschlusskriterien und Charakterisierung der Patientenkollektive

Die folgende Tabelle 18 und die Auswahlkaskade in Abbildung 2 liefern eine Übersicht über die getroffenen Ausschlüsse und die Bildung der Patientenkollektive. Im Anschluss an diese Übersicht werden die einzelnen Patientenkollektive beschrieben.

Tabelle 18: Übersicht über die in der Arbeit verwendeten Patientenkollektive

Datenkollektiv der ADT (ICD-10: C18 / C19 / C20)	Datenkollektiv der ADT für kolorektale Tumoren (ICD-10: C18, C19, C20)
Datenauswahl	Datenkollektiv der ADT nach Ausschluss der Daten von Registern, bei denen das Rektumdrittel systematisch nicht erfasst wurde
Grundkollektiv (ICD-10: C20)	Bösartige Neubildungen des Rektums in der Datenauswahl. Dieses Kollektiv wurde hinsichtlich der Verteilungen der Tumorlokalisation und der Histologie beschrieben, um die Vergleichbarkeit der Datengrundlage zu ermöglichen
Patientenkollektiv 1	Patienten mit Adenokarzinom im oberen Drittel des Rektums ohne kolorektale Zweittumoren zeitgleich oder zuvor. Dieses Kollektiv wurde hinsichtlich Alters- und Geschlechterverteilung, Fallzahlverteilung über die einzelnen Diagnosejahre und Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorstadien beschrieben, um eine Vergleichbarkeit der Datengrundlage zu ermöglichen
Patientenkollektiv 2	Patienten aus Patientenkollektiv 1 in den UICC Stadien II und III. An diesem Kollektiv wurden die Häufigkeiten der verschiedenen Operationstypen und der verschiedenen perioperativen Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel dargestellt, sowie Einflussfaktoren auf die Wahl des perioperativen Therapieverfahrens und die zeitliche Entwicklung der Häufigkeit der perioperativer Therapieansätze
Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)	Patienten aus Patientenkollektiv 2, die nicht innerhalb von 30 Tagen post-operationem verstorben sind, mit durchgeführter Operation nach OPS-Schlüssel „5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ oder yT0 Status bei Verzicht auf eine Operation, und perioperativer Therapie entsprechend einer der fünf häufigsten Therapiegruppen, bei dokumentiertem R0-Residualtumorstatus. Auswertkollektiv 1 wurde als Grundlage für die Langzeitüberlebensvergleiche zwischen den unterschiedlichen perioperativen Therapieansätzen verwendet
Auswertkollektiv 1a (Stadium II)	Ausschließlich Patienten mit Stadium II aus Auswertkollektiv 1
Auswertkollektiv 1b (Stadium III)	Ausschließlich Patienten mit Stadium III aus Auswertkollektiv 1

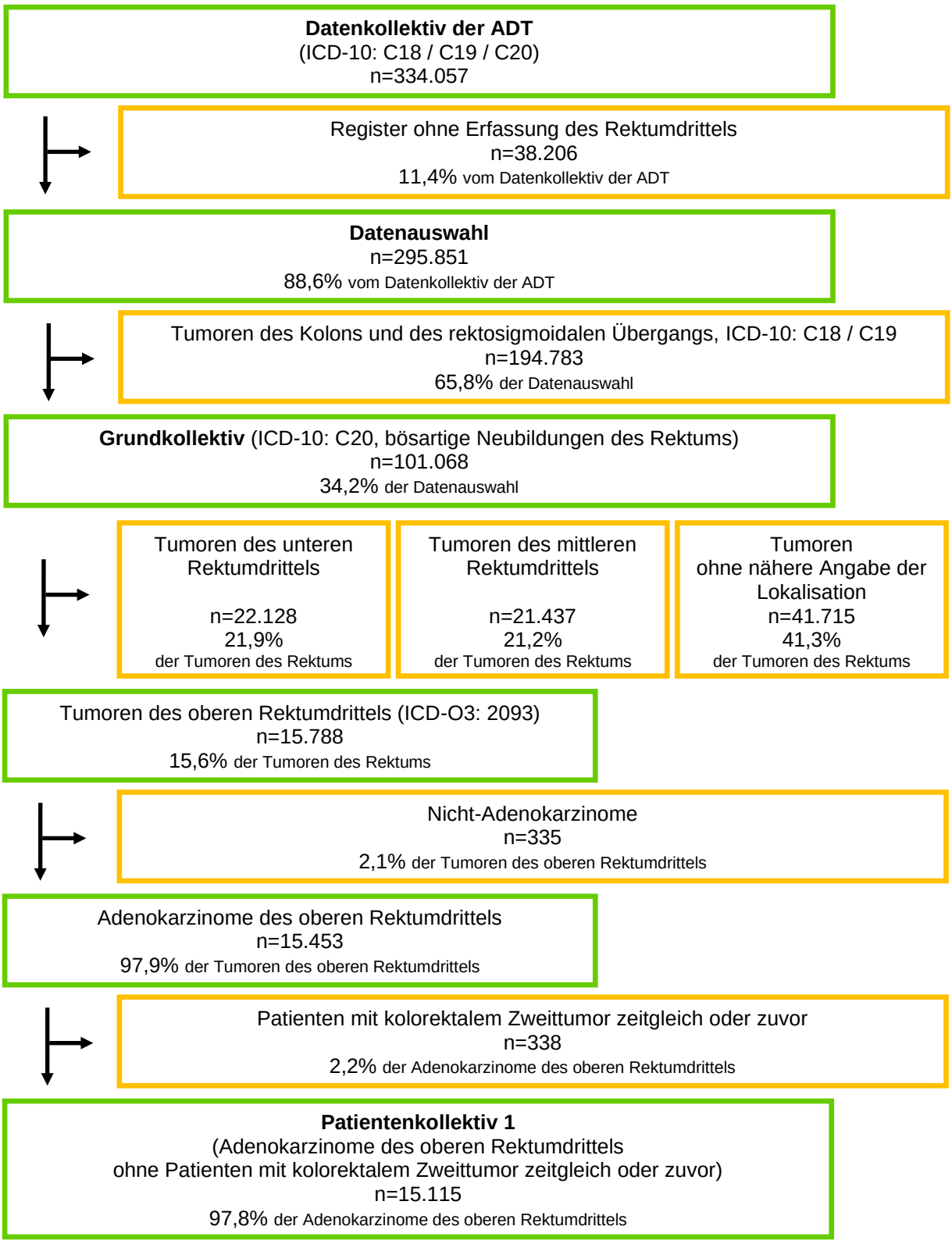

Abbildung 2: Auswahlkaskade der Ein- und Ausschlüsse

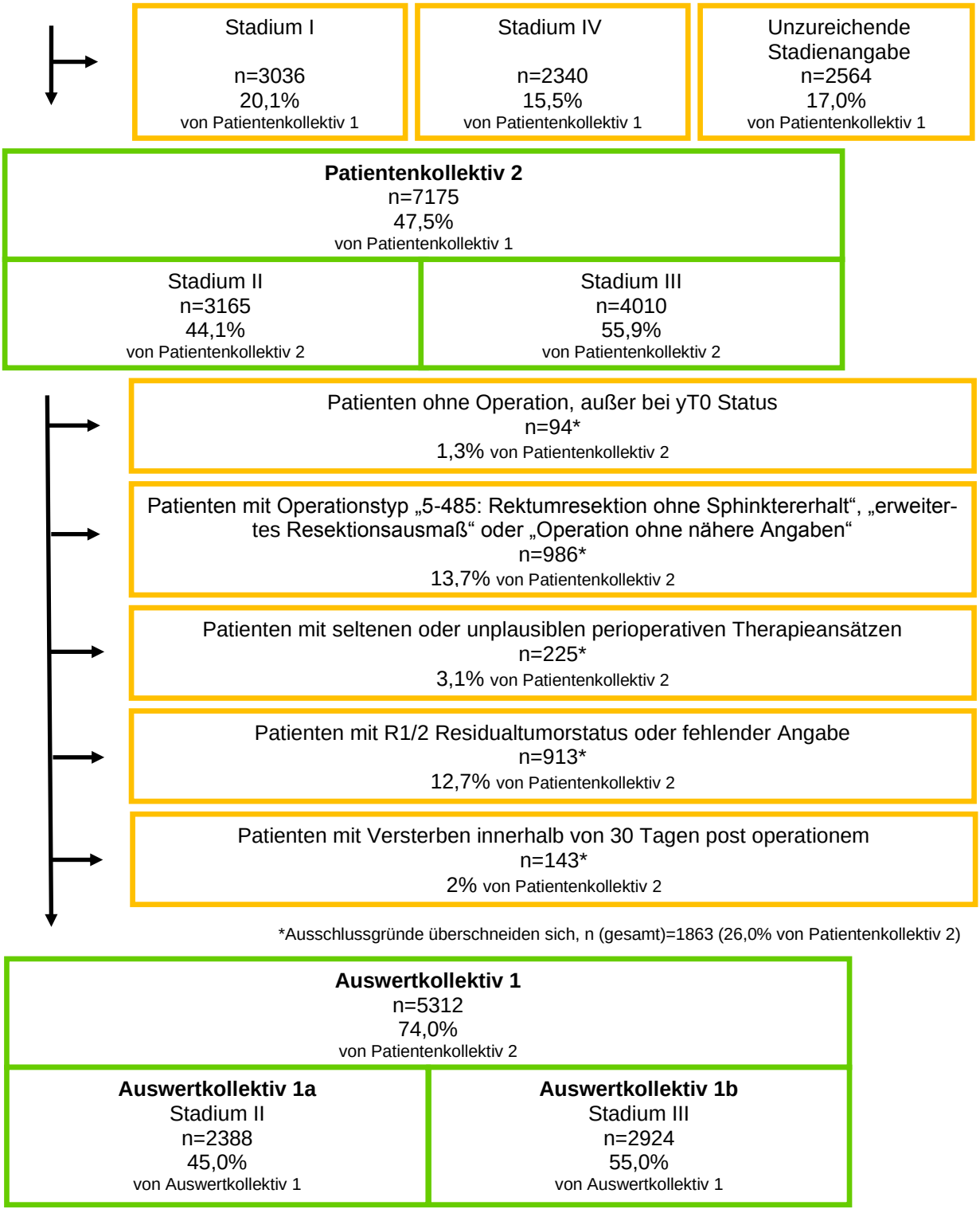

Abbildung 2: Auswahlkaskade der Ein- und Ausschlüsse (Fortsetzung)

3.1.1 Datenkollektiv der ADT

Das von der ADT auf Grundlage des onkologischen Basisdatensatzes erstellte Datenkollektiv mit 334.057 Fällen von bösartigen Neubildungen des Kolons, des Rekto sigmoidalen Übergangs und des Rektums (ICD-10: C18 / C19 / C20) im Diagnosezeitraum 01.01.2000 – 31.12.2016 dient als Grundlage dieser Arbeit.

3.1.2 Datenauswahl

Aus diesem Datenkollektiv wurden die Fälle von drei Krebsregistern ausgeschlossen, bei denen systematisch das Rektumdrittel nicht erhoben worden war, da diese Fälle für die Auswertungen nicht sinnvoll verwendet werden konnten. Die getroffene Auswahl aus dem Datenkollektiv umfasst 285.851 Fälle von kolorektalen Tumoren, wovon 101.068 Fälle (34,2%) Tumoren des Rektums sind und 194.783 (65,8%) Tumoren des Kolons oder des rektosigmoidalen Übergangs.

3.1.3 Grundkollektiv bösartige Neubildungen des Rektums

Die 101.068 Fälle von Tumoren des Rektums verteilen sich auf 22.128 Fälle (21,9%) im unteren, 21.437 Fälle (21,2%) im mittleren, und 15.788 Fälle (15,6%) im oberen Drittel, wobei bei 41.715 Fällen (41,3%) eine Angabe zum Rektumdrittel fehlt.

Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation der Tumoren des Rektums im Grundkollektiv (n=101.068)

		Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
Lokalisation Rektumdrittel	unteres Rektumdrittel	22128	21,9%
	mittleres Rektumdrittel	21437	21,2%
	oberes Rektumdrittel	15788	15,6%
	keine Angabe	41715	41,3%
	Gesamt	101068	100,0%

Betrachtet man nur die Fälle mit vorhandener Angabe zum Rektumdrittel, ergibt sich eine Verteilung von 37,3% unteres Drittel, 36,1% mittleres Drittel und 26,6% oberes Drittel.

Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation der Tumoren des Grundkollektivs unter den Fällen mit Angabe des Rektumdrittels (n=59.353)

		Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
Lokalisation Rektumdrittel	unteres Rektumdrittel	22128	37,3%
	mittleres Rektumdrittel	21437	36,1%
	oberes Rektumdrittel	15788	26,6%
	Gesamt	59353	100,0%

Von den 15.788 Fällen an Tumoren des Rektums im oberen Rektumdrittel sind 335 Fälle (2,1%) Fälle von Nicht-Adenokarzinomen oder endokrinen Tumoren, welche auf Grund ihrer Seltenheit und therapeutischen Besonderheiten in dieser Arbeit ausgeschlossen wurden, und 15.453 Fälle (97,9%) Fälle von Adenokarzinomen.

Tabelle 21: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Histologie im Grundkollektiv unter den Tumoren des Rektums im oberen Rektumdrittel

		Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
Histologie	Adenokarzinome	15453	97,9%
	Neuroendokrine Karzinome	103	0,7%
	Andere Karzinome	221	1,4%
	Andere BN	11	0,1%
	Gesamt	15788	100,0%

Von diesen 15.453 Fällen entfallen 338 Fälle (2,2%) auf Patienten, die zeitgleich mit oder vor dem im Datensatz enthaltenen Rektumkarzinom noch einen weiteren kolorektalen Tumor gehabt haben. Diese Fälle wurden ebenfalls ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass sowohl die Prognose als auch das therapeutische Vorgehen durch die weitere Tumorerkrankung erheblich verändert ist.

3.1.4 Patientenkollektiv 1

Es verbleiben ohne Patienten mit kolorektalem Zweittumor 15.115 Fälle von Adenokarzinomen im oberen Rektumdrittel (97,8% aller Fälle von Adenokarzinomen im oberen Rektumdrittel) als Patientenkollektiv 1.

3.1.4.1 Alters- und Geschlechterverteilung in Patientenkollektiv 1

Von den 15.115 Patienten sind 9409 (62,2%) männlich und 5706 (37,8%) weiblich. Ein über 50% liegender Anteil an männlichen Patienten beim Rektumkarzinomen findet sich auch in der Literatur. (vgl. (Tiselius et al. 2013; Folkesson et al. 2005; Breugom et al. 2015a; Robert Koch-Institut 2017) Der Altersmittelwert aller Patienten bei Diagnose liegt bei 67,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,9 Jahren. Der Median des Alters liegt bei 68,8 Jahren. Das minimale Alter ist 18,6 Jahre und das maximale Alter 98,8 Jahre. Bei den Männern liegt der Mittelwert des Alters bei 67,1 Jahren, bei einer Standardabweichung von 10,3 Jahren, und der Median bei 67,8 Jahren. Das minimale Alter ist 18,6 Jahre und das maximale Alter 97,1 Jahre. Bei den Frauen liegt der Mittelwert des Alters bei Diagnose bei 69,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 11,7 Jahren. Der Median des Alters liegt bei 70,5 Jahren, das minimale Alter ist 22,7 Jahre und das maximale Alter 98,8 Jahre. Der Altersunerschied zwischen Männern und Frauen ist im t-Test hochsiginifkant (mittlere Differenz: 2,1 Jahre, 95%-KI=1,7-2,5 Jahre, p<0,001). Bei 93,9% aller Patienten, 94,0% der Männer und 93,6% der Frauen wurde die Diagnose nach dem 50. Lebensjahr gestellt. Die Altersmittelwerte liegen damit niedriger, als die vom Robert Koch-Institut für das Jahr 2014 angegebenen Altersmittelwert von 72 Jahren bei den Männern und 75 Jahren bei den Frauen. (Robert Koch-Institut 2017)

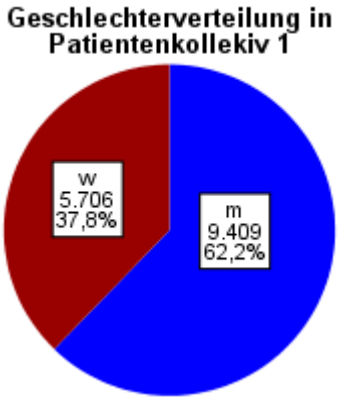

Abbildung 11: Geschlechterverteilung in Patientenkollektiv 1 (n=15.115)

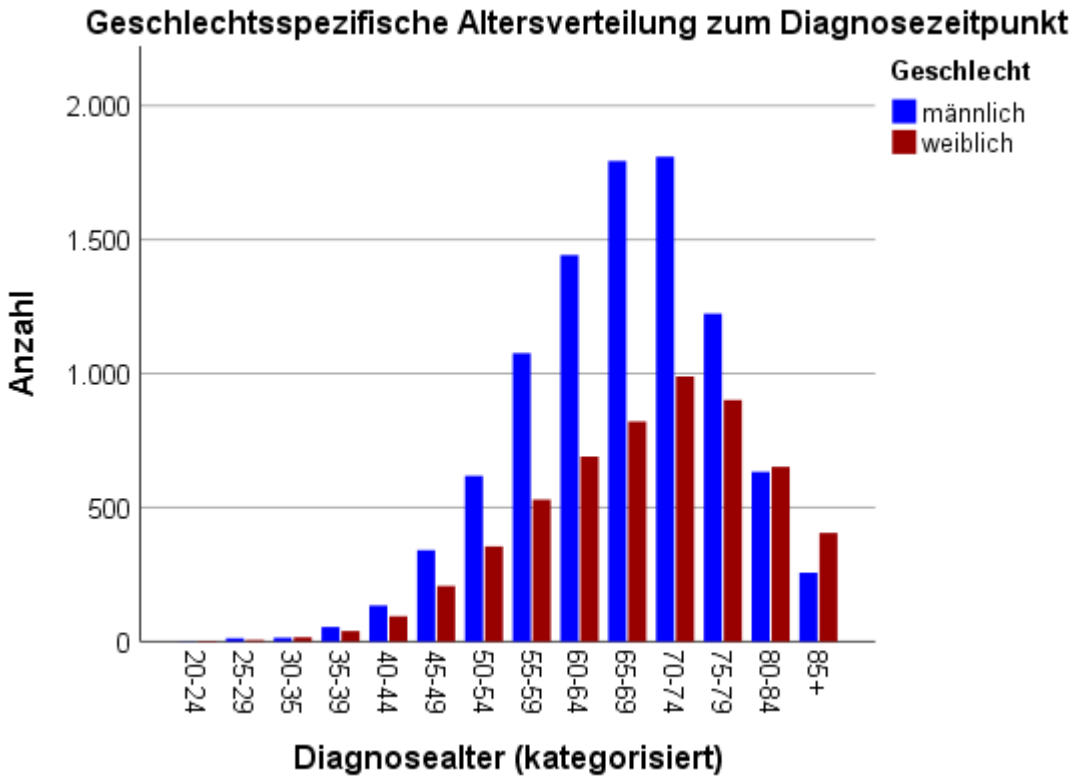

Abbildung 12: Geschlechtsspezifische Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt in Patientenkollektiv 1 (n=15.115)

3.1.4.2 Fallzahlverteilung in Patientenkollektiv 1 über den Beobachtungszeitraum

Die im Datensatz enthaltenen Fallzahlen je Diagnosejahr nehmen über den Beobachtungszeitrum hinweg bis 2010 zu und danach etwas ab, mit einer deutlichen Abnahme an Fällen in den Diagnosejahren 2015 und 2016. Die Zunahme der Fallzahlen bis 2010 ist dadurch erklärbar, dass über die Jahre die Zahl der Register, die Daten erfassen und zur Verfügung stellen, kontinuierlich zugenommen hat. Die Abnahme der Fallzahlen ab 2011 und der Knick bei 2014 ist dadurch zu erklären, dass nicht alle beteiligten Register zum Erstellungszeitpunkt des Datensatzes 2018 ihre jeweiligen Datensätze bereits bis ins Diagnosejahr 2016 aktualisiert hatten. So gibt es einige Register, die lediglich Daten bis ins Jahr 2011 und einige, die lediglich Daten bis ins Jahr 2014 geliefert haben. Für diese Register wurde das Cut-Off Datum bei den Überlebensanalysen entsprechend auf den 31.12.2011 bzw. 31.12.2014 gesetzt.

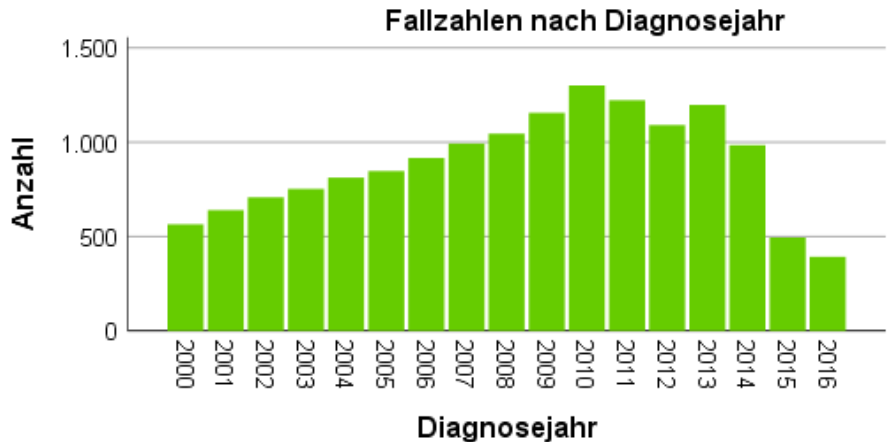

Abbildung 21: Absolute Fallzahlen in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) nach Diag-

Tabelle 22: Absolute und relative Verteilung der Fallzahlen in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) nach Diagnosejahr

Diagnosejahr	Anzahl	%	Diagnosejahr	Anzahl	%
2000	565	3,7%	2009	1155	7,6%
2001	640	4,2%	2010	1301	8,6%
2002	708	4,7%	2011	1222	8,1%
2003	752	5,0%	2012	1091	7,2%
2004	812	5,4%	2013	1197	7,9%
2005	847	5,6%	2014	984	6,5%
2006	916	6,1%	2015	495	3,3%
2007	992	6,6%	2016	393	2,6%
2008	1045	6,9%	Gesamt	15115	100,0%

3.1.4.3 Stadienverteilung in Patientenkollektiv 1

Von den 15.115 Fällen von Adenokarzinomen im oberen Rektumdrittel sind – nach der hier gewählten Verwendung des cTNM Stadiums bei neoadjuvant behandelten Patienten und des pTNM Stadiums bei Patienten ohne neoadjuvante Behandlung – 3036 (20,1%) Tumoren im Stadium I, 3165 (20,9%) Tumoren im Stadium II, 4010 (26,5%) Tumoren im Stadium III und 2340 (15,5%) Tumoren im Stadium IV, wobei bei 2564 Patienten (17,0%) keine Stadienangabe vorhanden ist.

Tabelle 23: Absolute und relative Stadienverteilung in Patientenkollektiv 1 (n=15.115)

		Anzahl	%
Stadium	I	3036	20,1%
	II	3165	20,9%
	III	4010	26,5%
	IV	2340	15,5%
	k.A.	2564	17,0%
	Gesamt	15115	100,0%

Betrachtet man nur die Patienten, bei denen eine Stadienangabe vorhanden ist, ergibt sich eine relative Verteilung von 24,2% in Stadium I, 25,2% in Stadium II, 31,9% in Stadium III, und 18,6% in Stadium IV.

Tabelle 24: Absolute und relative Stadienverteilung unter den Patienten mit Angabe eines Stadiums in Patientenkollektiv 1 (n=12.551)

		Anzahl	%
Stadium	I	3036	24,2%
	II	3165	25,2%
	III	4010	31,9%
	IV	2340	18,6%
	Gesamt	12551	100,0%

Das Häufigkeitsverhältnis der Stadienangaben im Datensatz zueinander hat sich über die Zeit verändert. Keine Angabe eines Stadiums war in den Jahren 2002-2007 häufiger als in den Jahren 2008-2016. Bei der Häufigkeit der Angaben der Stadien III und IV zeigt sich ein umgekehrter Trend. In Stadium II ist kein zeitlicher Trend zu erkennen und in Stadium I eine leichte Abnahme der Häufigkeit der Angabe.

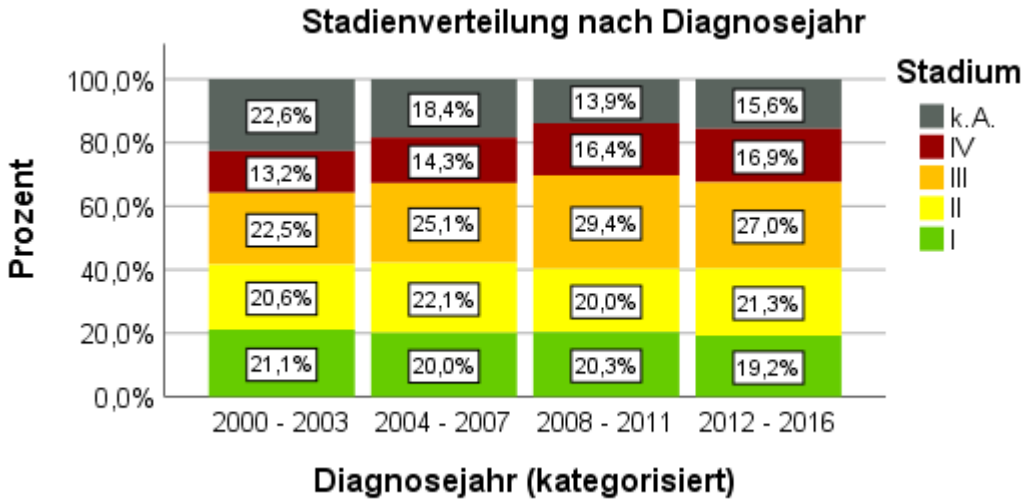

Abbildung 30: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) nach Diagnosejahr (kategorisiert)

Betrachtet man nur die Patienten mit Angabe eines Stadiums, zeigt sich eine Zunahme der Häufigkeit der Stadien III und IV und eine Abnahme der Häufigkeitsangabe der Stadien I und II zwischen der ersten Hälfte des im Datensatz enthaltenen Zeitraums und der zweiten Hälfte.

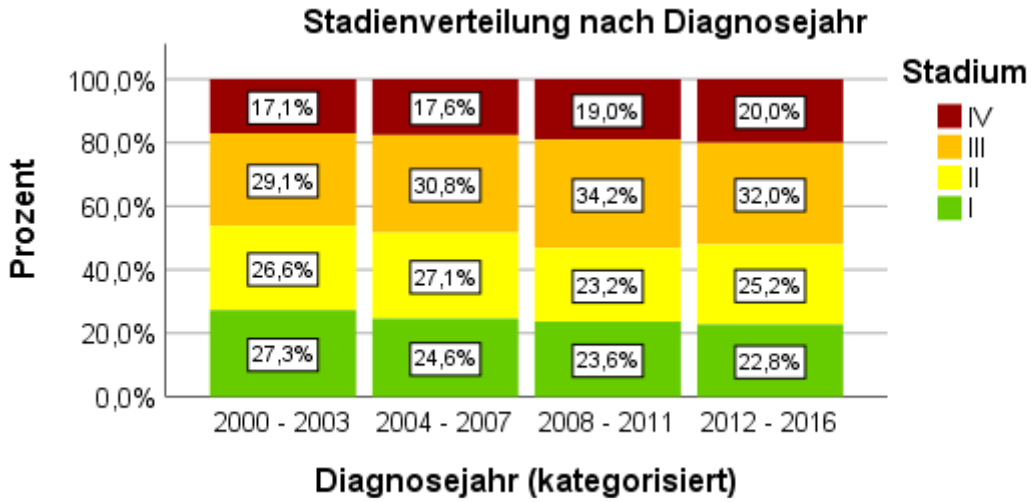

Abbildung 39: Relative Häufigkeit der Tumorstadien unter den Patienten mit Angabe eines Tumorstadiums (n=12551) in Patientenkollektiv 1 nach Diagnosejahr (kategorisiert)

3.2 Versorgungsstand bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums

3.2.1 Patientenkollektiv 2 als Grundlage

In Patientenkollektiv 2 wurden nur Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom in den UICC Stadien II oder III im oberen Rektumdrittel ohne zeitgleich oder zuvor bestehenden kolorektalen Zweittumor eingeschlossen. Dies sind insgesamt 7175 Patienten (47,5% von Patientenkollektiv 1), 3165 (44,1%) davon mit einem Tumor im Stadium II und 4010 (55,9%) mit einem Tumor im Stadium III.

3.2.1.1 Fallzahlen nach Diagnosejahreskategorien

Für die Darstellung der zeitlichen Entwicklung wurde das Patientenkollektiv 2 in 4 Diagnosejahreskategorien eingeteilt. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die absolute und relative Häufigkeit der Fälle in den einzelnen Diagnosejahreskategorien.

Tabelle 25: Absolute und relative Häufigkeit der Fälle in den einzelnen Diagnosejahreskategorien in Patientenkollektiv 2 (n=7175)

		Anzahl	Spalten %
Diagnosejahr (kategorisiert)	2000 - 2003	1148	16,0%
	2004 - 2007	1685	23,5%
	2008 - 2011	2334	32,5%
	2012 - 2016	2008	28,0%
	Gesamt	7175	100,0%

3.2.1.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Von den 7175 Patienten sind 4486 (62,5%) männlich und 2689 (37,5%) weiblich. Die Geschlechterverteilung weicht damit nur unwesentlich von der in Patientenkollektiv 1 ab. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 68,0 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,8 Jahren. Der Median des Alters liegt bei 69 Jahren, das jüngste Patientenalter ist 20,0 Jahre und das höchste 98,8 Jahre. Bei den Männern beträgt das mittlere Alter 67,1 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,3 Jahren. Der Median liegt bei 67,9 Jahren, das minimale Alter ist 20,0 Jahre und das maximale Alter 96,2 Jahre. Bei den Frauen ist das mittlere Alter 69,4 Jahre bei einer Standardabweichung von 11,4 Jahren. Der Median liegt bei 70,7 Jahren, das minimale Alter beträgt 22,7 Jahre, das maximale Alter 98,8 Jahre. Der Unterschied im Alter zwischen Männern und Frauen ist im t-Test hochsignifikant (mittlere Differenz: 2,4 Jahre, 95%-KI=1,8-2,9 Jahre, p<0,001). Für die Darstellung der Häufigkeit der unterschiedlichen Therapieansätze in Abhängigkeit vom Alter werden die Patienten nach Ihrem Diagnosealter in vier Gruppen eigenteilt, vgl. Abbildung 8.

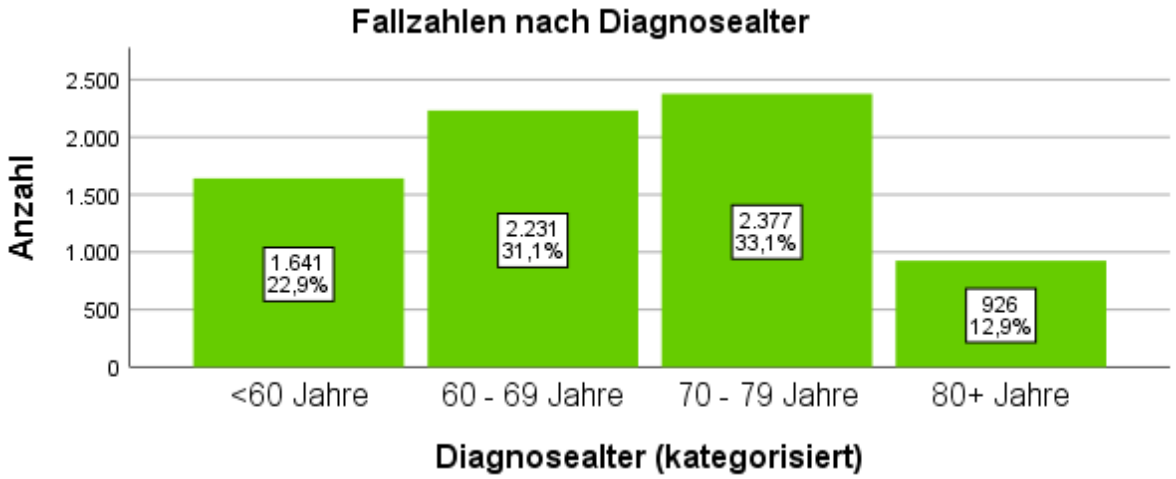

Abbildung 48: Absolute und relative Häufigkeit der Fallzahlen in Patientenkollektiv 2 (n=7175) gruppiert nach Diagnosealter

3.2.1.3 Stadienverteilung über die Zeit

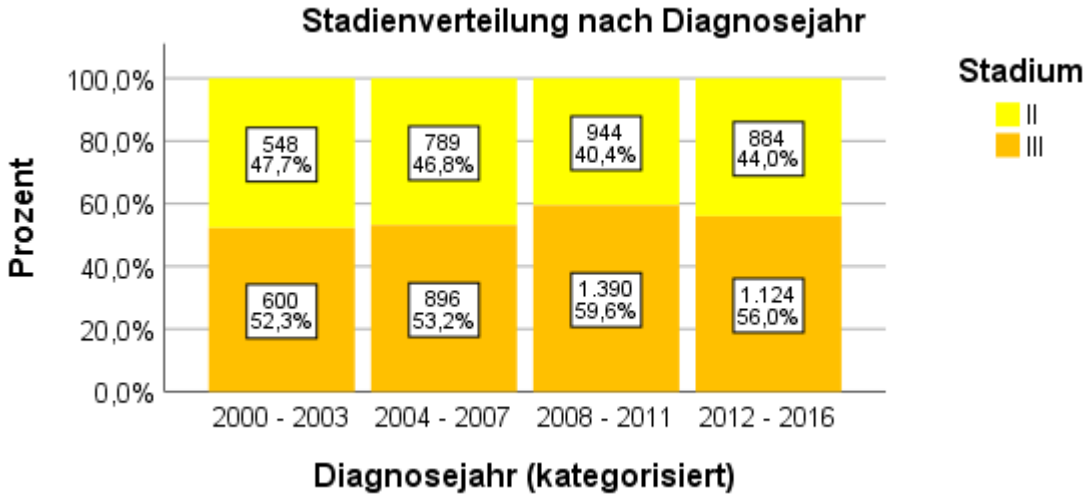

Abbildung 49: Absolute und relative Häufigkeit der Stadienverteilung in Patientenkollektiv 2 nach Diagnosejahr (kategorisiert)

In den Jahren 2000-2003 betrug der Anteil an Patienten mit Stadium II 47,7% und mit Stadium III 52,3%. In den Jahren 2004-2007 betrug der Anteil an Patienten mit Stadium II 46,8% und mit Stadium III 53,2%. In den Jahren 2008-2012 betrug der Anteil an Patienten mit Stadium II 40,4% und mit Stadium III 59,6%. In den Jahren 2012-2016 betrug der Anteil an Patienten mit Stadium II 44,0% und mit Stadium III 56,0%. Es zeigt sich damit eine Ungleichverteilung der Häufigkeitsangaben der Stadien zwischen der ersten Hälfte des Diagnosezeitraums (2000-2007) und der zweiten Hälfte 2008-2016, mit einer häufigeren Angabe des Stadiums II in den früheren Jahren und einer Zunahme der Angabe des Stadiums III in den Jahren 2008-2016.

3.2.2 Operative Versorgung

Von den insgesamt 7175 Patienten in Patientenkollektiv 2 ist bei lediglich 95 Patienten (1,3%) keine Operation dokumentiert, bei einem Patienten dabei bei yT0 Status. Die 95 Patienten, bei denen keine Operation angeben ist, wurden alle mit einer perioperativen Therapie versorgt. Bei 59 Patienten (62,1%) wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, bei 27 Patienten (28,4%) lediglich eine systemische Therapie und bei 9 Patienten (9,5%) eine reine Bestrahlungstherapie. 94 Patienten ohne Operation und ohne yT0 Status wurden für die Überlebensanalysen ausgeschlossen, da es in der vorliegenden Arbeit vor allem um Langzeitergebnisse der perioperativen Therapie gehen soll, und die Operation bei Rektumkarzinompatienten den Standard darstellt. Auch bei den Patienten mit yT0 Status, bei denen gegenwärtig die Versorgung im Rahmen einer Watch-and-Wait Strategie in verschiedenen Studien geprüft wird, (vgl. (Hofheinz 2017) stellt die Operation im vorliegenden Datensatz den absoluten Standard dar. Von den insgesamt 7175 Patienten in Patientenkollektiv 2 ist bei 115 (1,6%) Patienten nach neoadjuvanter Therapie ein yT0 Status dokumentiert. Lediglich bei einem dieser Patienten ist keine Operation dokumentiert.

6094 Patienten (84,9%) wurden mit einer Rektumresektion unter Sphinktererhalt behandelt, 265 Patienten (3,7%) mit einer Rektumresektion ohne Sphinktererhalt. Die Gruppen „Partielle Resektion des Dickdarmes“ (225 Patienten, 3,1%), „(Totale) Kolektomie/Proktokolektomie“ (21 Patienten, 0,3%), „Erweiterte Kolonresektion mit Entfernung von Nachbarorganen“ (12 Patienten, 0,2%) werden im Folgenden unter „erweitertes Resektionsausmaß“ zusammengefasst. Ein „erweitertes Resektionsausmaß“ lag bei 258 Patienten (3,6%) vor. Bei 463 Patienten (6,5%) wurde eine Operation ohne nähere Angaben dokumentiert.

Tabelle 26: Übersicht über die durchgeführten Operationen in Patientenkollektiv 2 (n=7175)

		Anzahl	Spalten %
Operation	5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	6094	84,9%
	5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	265	3,7%
	erweitertes Resektionsausmaß	258	3,6%
	Operation ohne nähere Angaben	463	6,5%
	keine Angabe einer Operation	95	1,3%
	Gesamt	7175	100,0%

3.2.3 Perioperative Therapie

Tabelle 27: Übersicht über die perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175)

		Anzahl	%
Perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	556	7,7%
	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	691	9,6%
	adjuv. RCTX	1525	21,3%
	adjuv. CTX	1292	18,0%
	keine perioperative Therapie / k.A.	2886	40,2%
	Seltener Therapieansatz oder unplausibel	225	3,1%
	Gesamt	7175	100,0%

Von den 7175 Patienten mit Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel in den Stadien II und III wurden insgesamt 1247 Patienten (17,4%) neoadjuvant behandelt, davon 556 Patienten (7,7%) mit einer neoadjuvanten RCTX und anschließender adjuvanter Chemotherapie und 691 Patienten (9,6%) ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX. 1525 Patienten (21,3%) wurden mit einer adjuvanten RCTX und 1292 Patienten (18,0%) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Bei 2886 (40,2%) ist keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. dokumentiert worden. Der Großteil der Fälle verteilt sich auf diese fünf Therapiegruppen. Für diese Gruppen finden sich auch in den deutschen S3-Leitlinien Referenzen.

Die nicht auf die fünf Haupttherapiegruppen entfallenden Fälle wurden unter der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ zusammengefasst, und für die folgenden Überlebensanalysen ausgeschlossen. Sie machen insgesamt 3,1% von Patientenkollektiv 2 aus. Darunter befanden sich 41 Fälle (0,6%) von reiner neoadjuvanter Chemotherapie, 128 Fälle (1,8%) von reiner adjuvanter RTX, 30 Fälle (0,4%) von neoadjuvanter RCTX mit zusätzlicher adjuvanter RTX, 14 Fälle (0,2%) von neoadjuvanter RTX und 12 unplausible Fälle (0,2%).

Die reine adjuvante RTX ist nach allen deutschen Leitlinien nur im Falle des Vorliegens von Kontraindikationen gegen eine kombinierte RCTX als sinnvolle Therapieoption aufgeführt, eine neoadjuvante Chemotherapie wird außerhalb von Studien nicht empfohlen. Die neoadjuvante RTX ist seit 2004 in Form der Kurzzeitbestrahlung in der deutschen Leitlinie als neoadjuvante Therapiemöglichkeit aufgeführt, sie ist im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch nur äußerst selten dokumentiert.

3.2.3.1 Perioperative Therapieansätze und Operationstyp

Im Folgenden wird die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Operationstypen in den verschiedenen perioperativen Therapiegruppen betrachtet. Tabelle 28 liefert eine Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der unterschiedlichen Operationstypen in den einzelnen perioperativen Therapiegruppen.

Tabelle 28: Operative Versorgung in den einzelnen perioperativen Haupttherapiegruppen in Patientenkollektiv 2 (n=7175)

Art der Operation		perioperative Therapie						
		neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	seltener Therapieansatz oder unplausibel	Gesamt
5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	Anzahl	488	502	1344	1160	2470	130	6094
	Spalten %	87,8%	72,6%	88,1%	89,8%	85,6%	57,8%	84,9%
5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	Anzahl	51	73	40	19	67	15	265
	Spalten %	9,2%	10,6%	2,6%	1,5%	2,3%	6,7%	3,7%
erweitertes Resektionsausmaß	Anzahl	4	12	50	58	126	8	258
	Spalten %	0,7%	1,7%	3,3%	4,5%	4,4%	3,6%	3,6%
Operation ohne nähere Angaben	Anzahl	12	49	91	55	223	33	463
	Spalten %	2,2%	7,1%	6,0%	4,3%	7,7%	14,7%	6,5%
keine Angabe einer Operation	Anzahl	1	55				39	95
	Spalten %	0,2%	8,0%				17,3%	1,3%
Gesamt	Anzahl	556	691	1525	1292	2886	225	7175
	Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

„Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ ist in allen perioperativen Therapiegruppen der häufigste durchgeführte Operationstyp, mit 87,7% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, 72,6% in der Gruppe neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, 88,1% in der Gruppe „adjuv. RCTX“, 89,8% in der Gruppe „adjuv. CTX“ und 85,6% in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“. In der Sammelkategorie „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ beträgt der Anteil an Rektumresektionen unter Sphinktererhalt lediglich 57,8%. Auf die Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und die Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ entfallen – bis auf einen Fall in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (0,2%) – alle Fälle, bei denen keine Operation durchgeführt worden ist (8,0% / 17,3%).

Die Häufigkeit der „Rektumresektion ohne Sphinktererhalt“ beträgt 9,2% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 10,6% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“. Die „Rektumresektion ohne Sphinktererhalt“ ist in diesen beiden Gruppen häufiger als in den

Gruppen „adjuv. RCTX“ (2,6%), „adjuv. CTX“ (1,5%) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (2,3%). Der Operationstyp erweitertes Resektionsausmaß liegt bei 0,7% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, 1,7% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, 3,3% in der Gruppe „adjuv. RCTX“, 4,5% in der Gruppe „adjuv. CTX“ und 2,3% in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ vor.

Eine „Operation ohne nähere Angabe“ findet sich bei 2,2% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, 7,1% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, 6,0% in der Gruppe „adjuv. RCTX“, 4,3% in der Gruppe „adjuv. CTX“, 7,7% in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ und 14,7% in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“.

3.2.3.2 Perioperative Therapieansätze nach Stadium

Von den 3165 Patienten in Stadium II erhielten 166 Patienten (5,2%) eine neoadjuvante RCTX mit anschließender adjuv. CTX, 203 Patienten (6,4%) ausschließlich eine neoadjuvante RCTX, 528 Patienten (16,7%) eine adjuvante RCTX, 292 Patienten (9,2%) eine adjuv. CTX, 1891 Patienten (59,7%) keine perioperative Therapie und 85 Patienten (2,7%) eine unter „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ zusammengefasste perioperative Therapie.
Von den 4010 Patienten in Stadium III erhielten 390 Patienten (9,7%) eine neoadjuvante RCTX mit anschließender adjuv. CTX, 488 Patienten (12,2%) ausschließlich eine neoadjuvante RCTX, 997 Patienten (24,9%) eine adjuvante RCTX, 1000 Patienten (24,9%) eine adjuvante CTX, 995 Patienten (24,8%) keine perioperative Therapie und 140 Patienten (3,5%) eine unter „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ zusammengefasste perioperative Therapie.

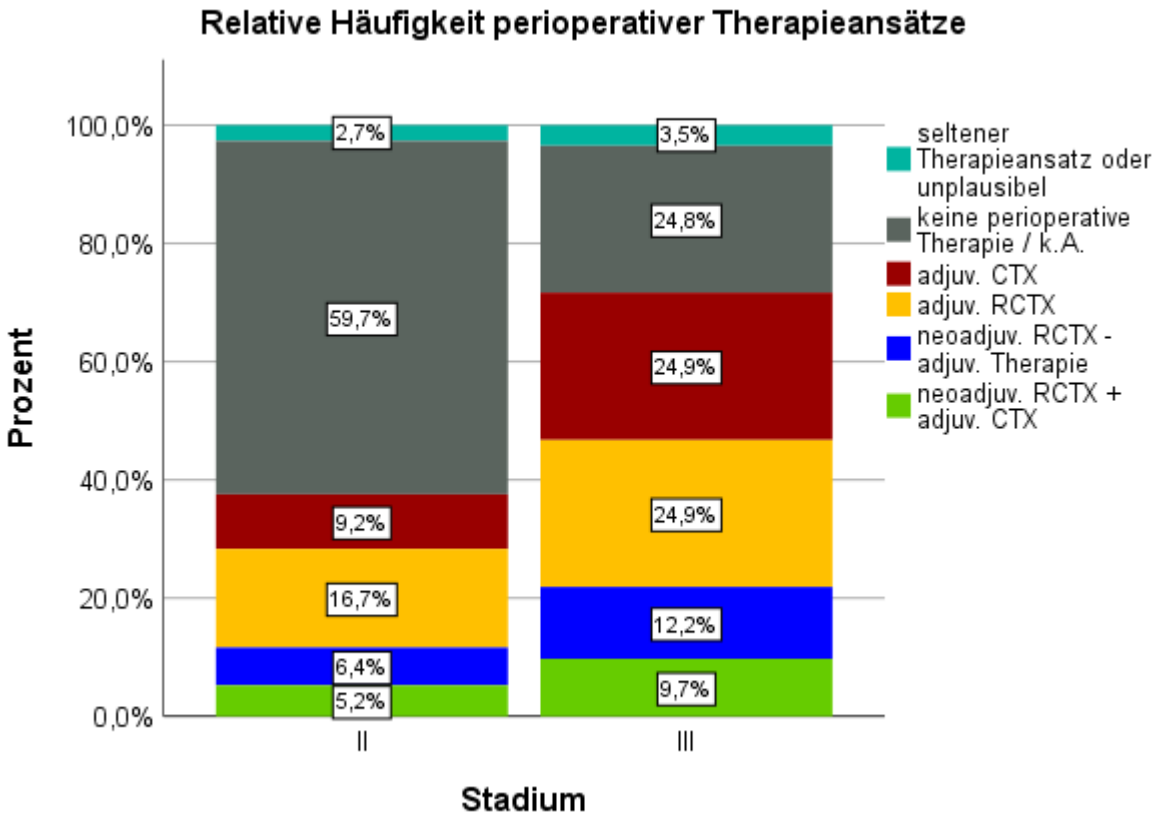

Abbildung 50: Relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) nach Stadium

In Stadium II wurde mehr als doppelt so häufig keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. findet sich keine Angabe zu einer perioperativen Therapie, als in Stadium III. Die anderen vier Haupttherapieansätze sind in Stadium III alle prozentual häufiger gewählt worden als in Stadium II.

Der Chi^2-Test (Chi^2=945,218, df=5, p<0,001) zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der unterschiedlichen Therapieansätze und dem UICC Stadium. Die seltenere Durchführung einer perioperativen Therapie insgesamt in Stadium II ist hochsignifikant. Die Häufigkeitsunterschiede in den anderen vier Haupttherapiegruppen mit einer häufigeren Durchführung jeder der vier Therapieansätze in Stadium III sind ebenfalls hochsignifikant. Die Häufigkeitsverteilung der auf die Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ entfallenden Fälle unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Stadien.

3.2.3.3 Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze

Die Häufigkeitsverteilung der perioperativen Therapieansätze im Datensatz hat sich über den Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2016 verändert. Tabellarische Übersichten über die absoluten und relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen perioperativen Therapieansätze in den einzelnen Jahreskategorien befinden sich im Anhang, siehe Tabellen 49-51.

3.2.3.3.1 Stadien II/III

Zunächst wird die Häufigkeitsverteilung für die Stadien II/III gemeinsam betrachtet.

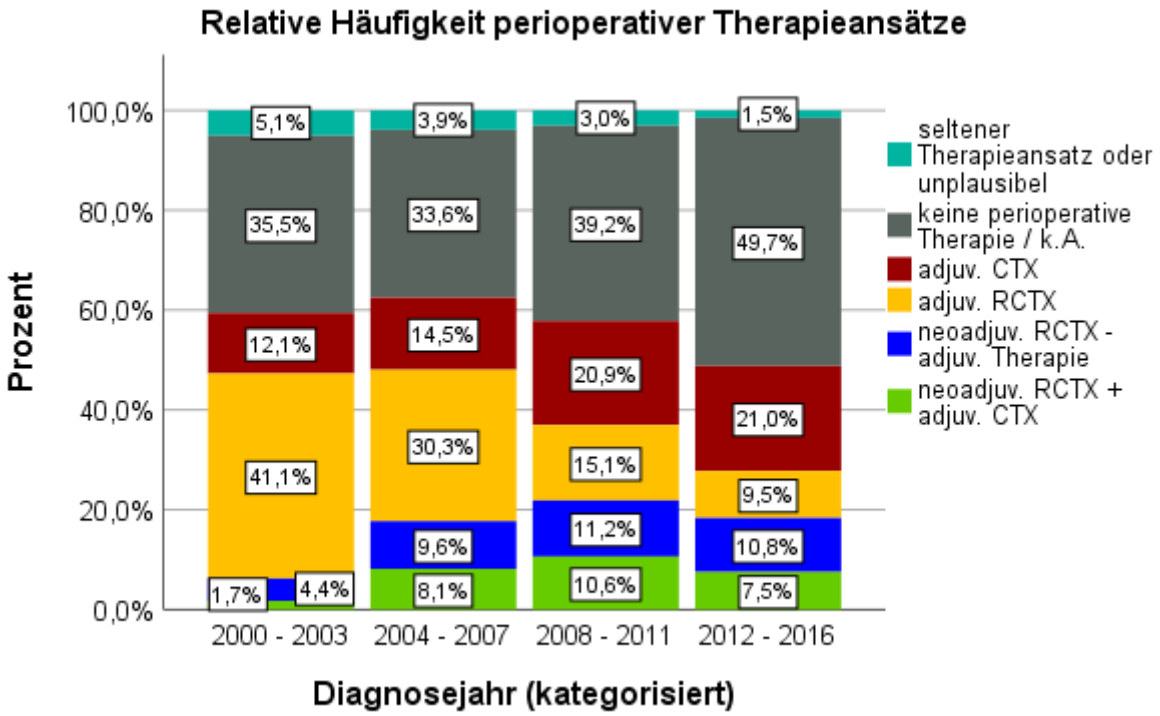

Abbildung 51: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) nach Diagnosejahr (kategorisiert)

In der Jahresgruppe 2000-2004 war die adjuvante RCTX mit 41,1% die häufigste durchgeführte perioperative Therapie. Die relative Häufigkeit der adjuvanten RCTX hat über die Jahre kontinuierlich abgenommen, über einen Anteil von 30,3% in der Jahresgruppe 2004-2007 und 15,1% in der Jahresgruppe 2008-2011 hin zu einem Anteil von nur noch 9,5% in der Jahresgruppe 2012-2016. Gleichzeitig hat die relative Durchführungshäufigkeit der neoadjuvanten Therapieansätze zugenommen. Während in den Jahren 2000-2003 nur 1,7% mit neoadjuvanter RCTX + adjuvanter CTX und 4,4% ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX behandelt wurden, waren es in der Jahresgruppe 2004-2007 bereits 8,1% der Patienten, die mit neoadjuvanter RCTX + adjuvanter CTX und 9,6% der Patienten, die ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX behandelt wurden. Die größte relative Häufigkeit hatten die neoadjuvanten Therapieansätze in der Jahresgruppe 2008-2011 mit 10,6% „neoadjuvante RCTX + adjuvante

CTX“ und 11,2% „neoadjuvante RCTX ohne adjuvante Therapie“. In den Jahren 2012-2016 war der Anteil neoadjuvant behandelter Patienten wieder etwas niedriger, mit 7,5% „neoadjuvante RCTX + adjuvante CTX“ und 10,8% „neoadjuvante RCTX ohne adjuvante Therapie“. Der Anteil ausschließlich mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgter Patienten hat über die Jahre ebenfalls kontinuierlich zugenommen, von einem Anteil von 12,1% in den Jahren 2000-2003 über 14,5% in den Jahren 2004-2007 und 20,9% in den Jahren 2008-2011 hin zu 21,0 % in den Jahren 2012-2016. Zugenommen hat auch der Anteil der Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert worden ist, von 35,5% in den Jahren 2000-2003 über eine geringfügige Abnahme auf 33,6% in den Jahren 2004-2007 über 39,2% in den Jahren 2008-2011 hin zu 49,7% in den Jahren 2012-2016. Kontinuierlich abgenommen hat die Häufigkeit der Fälle in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“, von 5,1% in den Jahren 2000-2003 über 3,9% in den Jahren 2004-2007 und 3,0% in den Jahren 2008-2012 hin zu 1,5% in den Jahren 2012-2016.

3.2.3.3.2 Stadium II

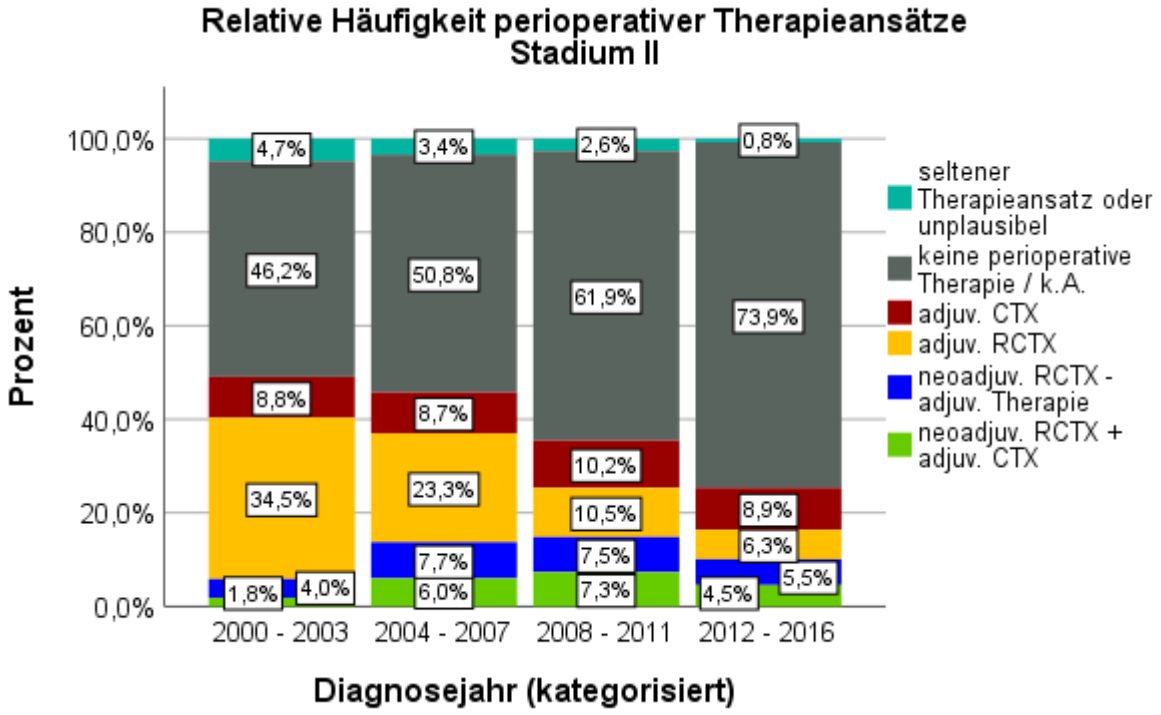

Abbildung 52: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II (n=3165) nach Diagnosejahr (kategorisiert)

In Stadium II ist allen Diagnosejahresgruppen „keine perioperative Therapie / k.A." am häufigsten. Der Anteil der Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. dokumentiert wurde, hat von 46,2% in den Jahren 2000-2003 über 50,8% in den Jahren 2004-2007 und 61,9% in den Jahren 2008-2012 hin zu 73,9% in den Jahren 2012-2016 kontinuierlich zugenommen. Unter den perioperativen Therapien war in den Jahren 2000-2004 die adjuvante RCTX mit 34,5% die häufigste durchgeführte Therapie. Der Anteil der mit einer adjuvanten RCTX behandelten Patienten hat über die Jahre kontinuierlich abgenommen, über einen Anteil von 23,3% in den Jahren 2004-2007 und einen Anteil von 10,5% in den Jahren 2008-2011 hin zu einem Anteil von 6,3% in den Jahren 2012-2016. Der Anteil der Patienten, die mit einer adjuvanten CTX behandelt wurden, ist über die Jahre ungefähr konstant geblieben, mit einem Anteil von 8,8% in den Jahren 2000-2003, 8,7% in den Jahren 2004-2007 und 8,9% in den Jahren 2012-2016. Lediglich in der Jahresgruppe 2008-2012 wurden mit einem Anteil von 10,2% anteilsmäßig etwas mehr Patienten mit einer adjuvanten CTX behandelt. Die neoadjuvanten Therapieansätze wurden in den Jahren 2000-2003 mit einem Anteil von 1,8% „neoadjuv. RCTX +adjuv. CTX" und 4,0% „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" kaum eingesetzt. In den Jahren 2004-2007 wurde im Stadium II mit einem Anteil von 6,0% „neoadjuv. RCTX +adjuv. CTX" und 7,7% „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" häufiger neoadjuvant behandelt, ebenso in den Jahren 2008-2011 einem Anteil von 7,3% „neoadjuv. RCTX +adjuv.

CTX“ und 7,5% „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, bevor es in den Jahren 2012-2016 wieder einen Rückgang des Anteils neoadjuvant behandelter Patienten mit auf einen Anteil von 4,5% „neoadjuv. RCTX +adjuv. CTX“ und 5,5 % „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ gab. Der Anteil der auf die Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ entfallender Patienten hat über die Jahre kontinuierlich abgenommen, von 4,7% in den Jahren 2000-2003, über 3,4% in den Jahren 2004-2007 und 2,6% in den Jahren 2008-2012 hin zu 0,6% in den Jahren 2012-2016.

3.2.3.3.3 Stadium III

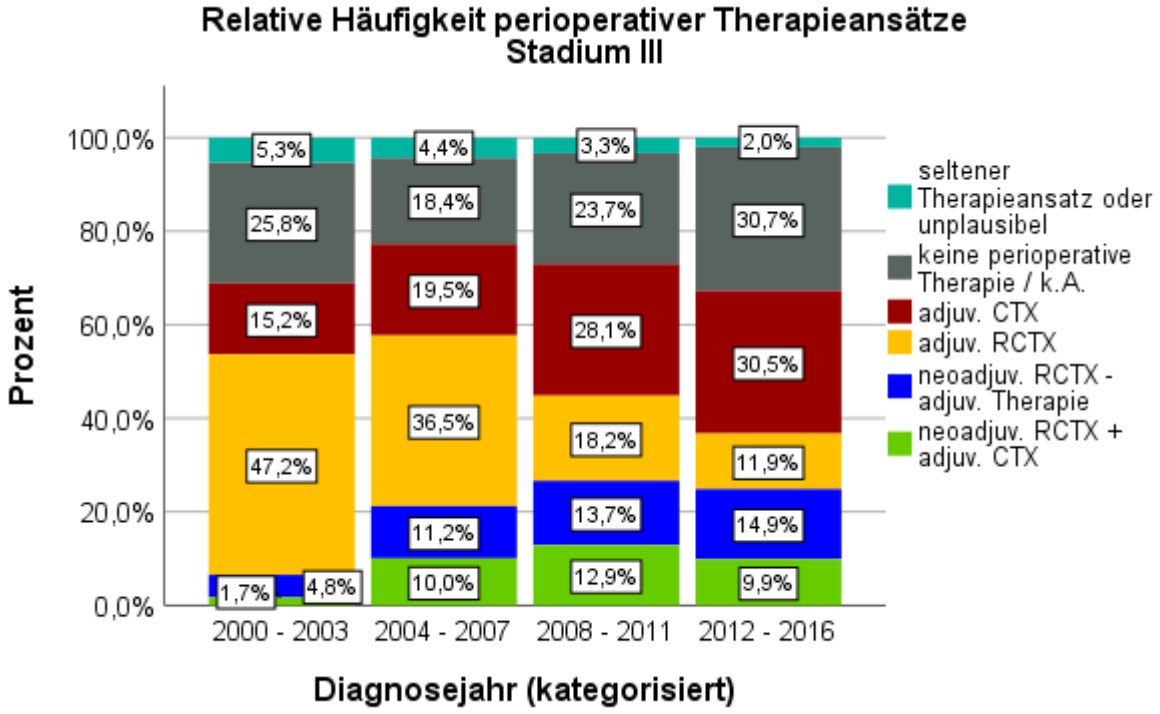

Abbildung 53: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III (n=4010) nach Diagnosejahr (kategorisiert)

In Stadium III ist der Anteil an Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. dokumentiert worden ist, deutlich geringer als in Stadium II. Er hat über die Jahre nicht kontinuierlich zugenommen. Der Anteil der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ betrug 25,8% in den Jahren 2000-2003, 18,4% in den Jahren 2004-2007, 23,7% in den Jahren 2008-2011 und 30,7% in den Jahren 2012-2016. In den Jahren 2000-2003 wurden 47,2% der Patienten mit einer adjuvanten RCTX behandelt, womit die adjuvante RCTX die am häufigsten durchgeführte Therapie war. Der Anteil des Therapieansatzes „adjuv. RCTX“ ist anschließend über die Jahre kontinuierlich zurückgegangen, über 36,5% in den Jahren 2004-2007 und 18,2% in den Jahren 2008-2011 auf 11,9% in den Jahren 2012-2016. Über die Zeit zugenommen hat der Anteil an Patienten, die neoadjuvant behandelt wurden. In den Jahren 2000-2003

wurden lediglich 1,7% der Patienten mit einer neoadjuvanten RCTX und anschließender adjuvanter CTX behandelt und 4,8% ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX. In den Jahren 2004-2007 wurden bereits 10,0% der Patienten mit einer neoadjuvanten RCTX und anschließender adjuvanter CTX behandelt, und 11,2% ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX. In den Jahren 2008-2012 wurden 12,9% der Patienten mit neoadjuvanter RCTX + adjuvanter CTX behandelt und 13,7% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX. In den Jahren 2012-2016 lag der Anteil für „neoadjuv. RCTX und adjuv. CTX“ wieder etwas niedriger bei 9,9%, und für „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ bei 14,9%.

Kontinuierlich zugenommen hat hingegen der Anteil an Patienten, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, von 15,2% in den Jahren 2000-2003, über 19,5% in den Jahren 2004-2007, und 28,1% in den Jahren 2008-2012, auf 30,5% in den Jahren 2012-2016. Kontinuierlich abgenommen hat die Häufigkeit der Fälle in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“, von 5,3% in den Jahren 2000-2003 über 4,4% in den Jahren 2004-2007 und 3,3% in den Jahren 2008-2012 hin zu 2,0 % in den Jahren 2012-2016.

3.2.3.4 Perioperative Therapie in Abhängigkeit vom Diagnosealter

Zunächst wird der Zusammenhang von Patientenalter und gewählter perioperativer Therapie für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet, anschließend getrennt für Stadium II und III. Tabellarische Übersichten über die absoluten und relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen perioperativen Therapieansätze in den einzelnen Diagnosealterskategorien befinden sich im Anhang, siehe Tabellen 52-54.

3.2.3.4.1 Stadien II/III

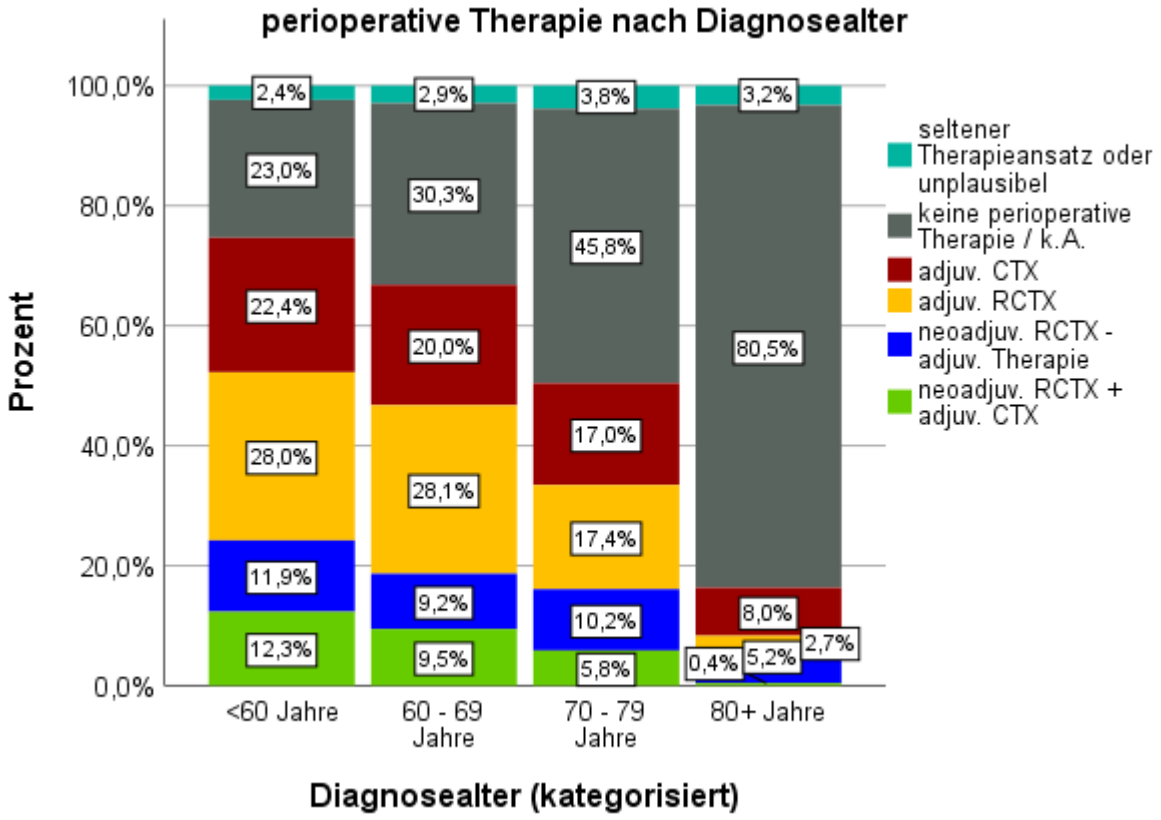

Abbildung 54: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert)

Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel zeigt sich mit zunehmendem Alter eine Zunahme des Anteils an Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert wurde. Während in der Gruppe der unter 60-Jährigen lediglich 23,0% der Patienten auf die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." entfallen, sind es in der Gruppe der 60-69-Jährigen bereits 30,3%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 45,8% und in der Gruppe der +80-Jährigen sogar 80,5%. Bei der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel" ist kein eindeutiger Alterstrend zu erkennen. In der Gruppe der unter 60-Jährigen entfallen 2,4% der Patienten auf diese Gruppe, bei den 60-69-Jährigen 2,9%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 3,8% und in

der Gruppe der +80-Jährigen 3,2%. Eine mit zunehmendem Alter abnehmende Durchführungshäufigkeit ist bei allen anderen perioperativen Therapiegruppen zu beobachten. Während bei den unter 60-Jährigen 28,0% der Patienten mit einer adjuvanten RCTX behandelt wurden, und in der Gruppe der 60-69-Jährigen 28,1% sind es bei den 70-79-Jährigen nur noch 17,4% der Patienten und bei den +80-Jährigen nur noch 2,7%.

Bei den neoadjuvanten Therapieansätzen zeigt sich ein ähnliches Bild. Bei den unter 60-Jährigen wurden 12,3% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 11,9% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 60-69-Jährigen 9,5% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 9,2% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 70-79-Jährigen 5,8% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 10,2% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX und bei den +80Jährigen nur noch 0,4% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 5,2 % mit einer reinen neoadjuvanten RCTX. Auch der Anteil der mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgten Patienten nimmt mit zunehmendem Alter ab, von 22,4% in der Gruppe der unter 60-Jährigen über 20,0% in der Gruppe der 60-69-Jährigen und 17,0% in der Gruppe der 70-79-Jährigen hin zu 8,0% in der Gruppe der +80Jährigen.

3.2.3.4.2 Stadium II

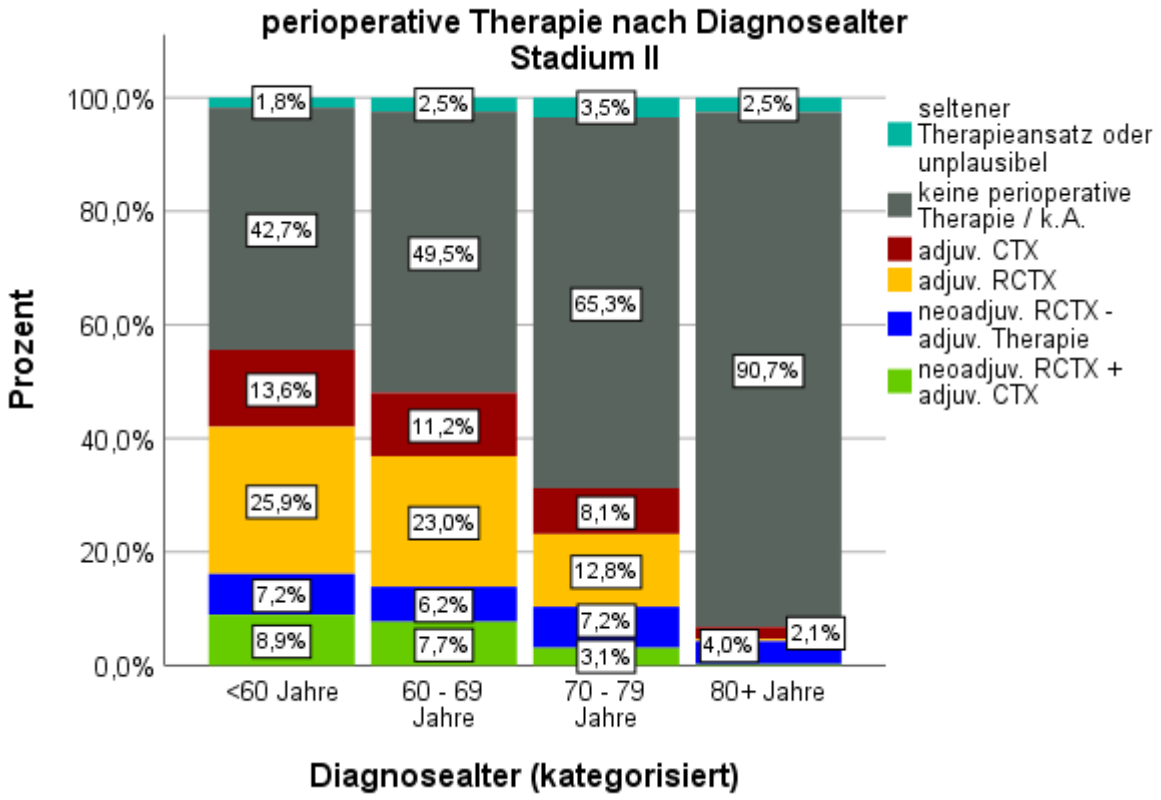

Abbildung 55: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II (n=3165) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert)

In Stadium II zeigt sich mit zunehmendem Alter ebenfalls eine Zunahme des Anteils an Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert wurde. Während in der Gruppe der unter 60-Jährigen 42,7% der Patienten auf die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." entfallen, sind es in der Gruppe der 60-69-Jährigen bereits 49,5%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 65,3% und in der Gruppe der +80-Jährigen sogar 90,7%. Bei der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel" ist kein eindeutiger Alterstrend zu erkennen. In der Gruppe der unter 60-Jährigen entfallen 1,8% der Patienten auf diese Gruppe, bei den 60-69-Jährigen 2,5%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 3,5% und in der Gruppe der +80-Jährigen 2,5%. Eine mit zunehmendem Alter abnehmende Durchführungshäufigkeit ist bei allen anderen perioperativen Therapiegruppen zu beobachten. Während bei den unter 60-Jährigen 25,9% der Patienten mit einer adjuvanten RCTX behandelt wurden, sind es in der Gruppe der 60-69-Jährigen nur noch 23%, bei den 70-79-Jährigen nur noch 12,8% und bei den +80-Jährigen 0,4%.

Bei den neoadjuvanten Therapieansätzen zeigt sich ein ähnliches Bild. Bei den unter 60-Jährigen wurden 8,9% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 7,2% mit einer

reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 60-69-Jährigen 7,7 % mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 6,2% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 70-79-Jährigen 3,1% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 7,2% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX und bei den +80Jährigen nur noch 0,2% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 4,0 % mit einer reinen neoadjuvanten RCTX. Auch der Anteil der mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgten Patienten nimmt mit zunehmendem Alter ab, von 13,6% in der Gruppe der unter 60-Jährigen über 11,2% in der Gruppe der 60-69-Jährigen und 8,1% in der Gruppe der 70-79-Jährigen hin zu 2,1% in der Gruppe der +80Jährigen.

3.2.3.4.3 Stadium III

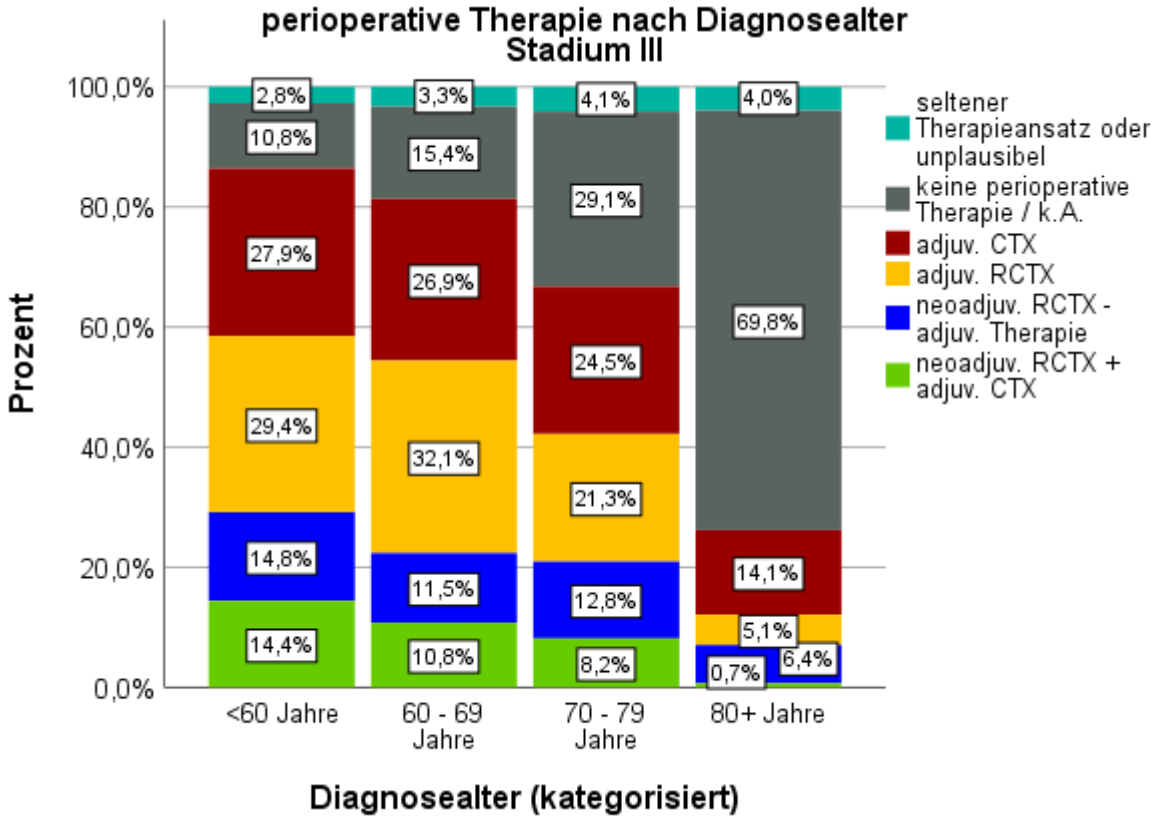

Abbildung 56: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III (n=4010) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert)

In Stadium III zeigt sich mit zunehmendem Alter ebenfalls eine Zunahme des Anteils an Patienten, bei denen keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert wurde. Während in der Gruppe der unter 60-Jährigen lediglich 10,8% der Patienten auf die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." entfallen, sind es in der Gruppe der 60-69-Jährigen 15,4%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 29,1% und in der Gruppe der +80-Jährigen sogar 69,8%. Bei der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel" ist ein leichter Trend zur Zunahme des Anteils mit zunehmendem Alter zu erkennen. In der Gruppe der unter 60-Jährigen entfallen 2,8% der Patienten auf diese Gruppe, bei den 60-69-Jährigen 3,3%, in der Gruppe der 70-79-Jährigen 4,1% und in der Gruppe der +80-Jährigen 4,0%. Bei der Gruppe „adjuvante RCTX" zeigt sich eine Verringerung der Häufigkeit des Therapieansatzes ab einem Alter von +70 Jahren und ein starker Einbruch bei den +80-Jährigen. Bei den unter 60-Jährigen wurden 29,4% der Patienten mit einer adjuvanten RCTX behandelt, in der Gruppe der 60-69-Jährigen 32,1%, bei den 70-79-Jährigen nur noch 21,3% und bei den +80-Jährigen 5,1

Bei den neoadjuvanten Therapieansätzen zeigt sich ein ähnliches Bild, mit einem gewissen Rückgang der Häufigkeit der Therapieansätze ab einem Alter von +60Jahren und einem starken Einbruch in der Gruppe der +80-Jährigen. Bei den unter 60-Jährigen wurden 14,4% mit

neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 14,8% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 60-69-Jährigen 10,8% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 11,5% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX, bei den 70-79-Jährigen 8,2% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX und 12,8% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX und bei den +80Jährigen nur noch 0,7% mit neoadjuvanter RCTX und adjuvanter CTX behandelt und 6,4% mit einer reinen neoadjuvanten RCTX. Auch der Anteil der mit einer adjuvanten Chemotherapie versorgten Patienten nimmt mit zunehmendem Alter ab, von 27,9% in der Gruppe der unter 60-Jährigen über 26,9% in der Gruppe der 60-69-Jährigen und 24,5% in der Gruppe der 70-79-Jährigen hin zu 14,1% in der Gruppe der +80-Jährigen.

3.2.3.5 Perioperative Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht

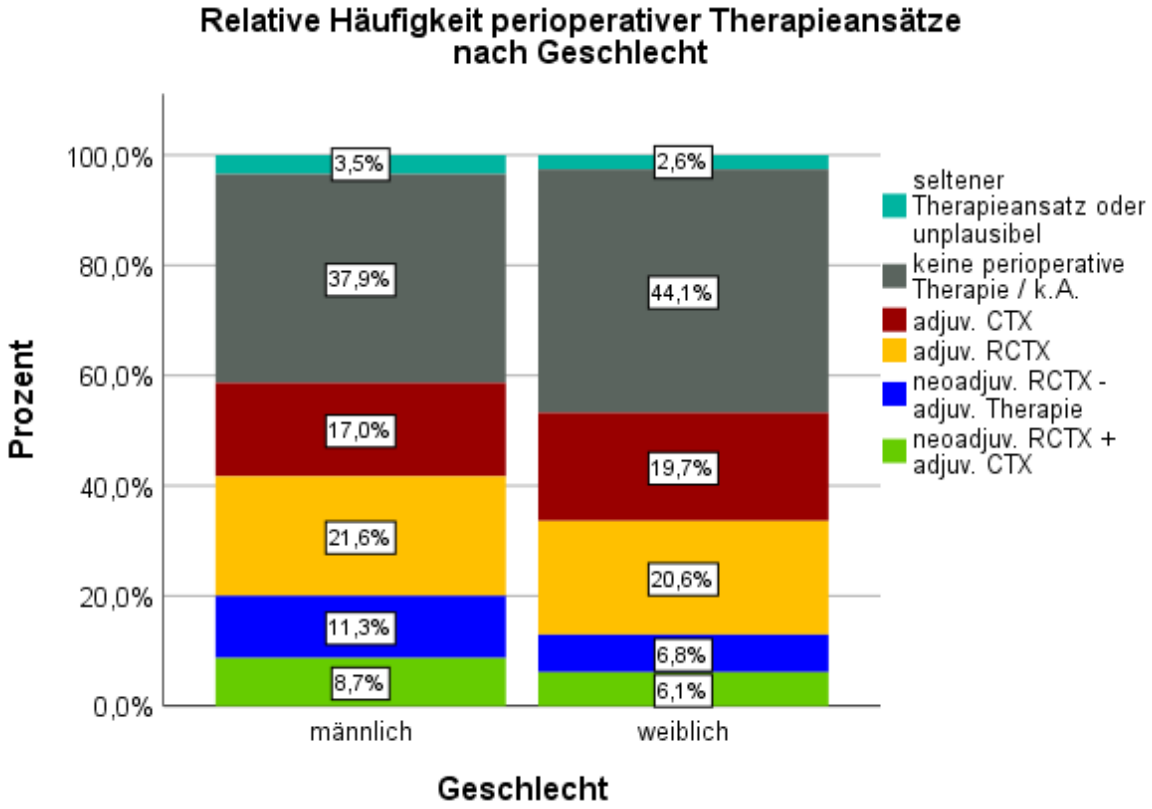

Abbildung 57: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze nach Geschlecht in Patientenkollektiv 2 (n=7175)

Der Chi^2-Test zeigt eine hochsignifikante (p<0,001) Ungleichverteilung der Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze zwischen den Geschlechtern. Währen bei den Männern bei 37,9% keine perioperative Therapie dokumentiert ist, sind es bei den Frauen 44,1% ohne die Angabe einer perioperativen Therapie. 17,0% der Männer und 19,7% der Frauen wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt, 21,6% der Männer und 20,6% der Frauen mit einer adjuvanten RCTX, 11,3% der Männer und 6,8% der Frauen mit einer reinen neoadjuvanten RCTX und 8,7% der Männer und 6,1% der Frauen mit einer neoadjuvanten RCTX und anschließender CTX.

Der Z-Test („Spaltenanteile vergleichen“ mit Bonferroni Korrektur) zeigt, dass Männer hochsignifikant häufiger eine neoadjuvante Therapie bekommen haben (p<0,001), Frauen hochsignifikant häufiger keine perioperative Therapie (p<0,001) und signifikant häufiger eine rein adjuvante Chemotherapie (p=0,004). Die Häufigkeit der adjuv. RCTX unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern.

3.2.3.6 Residualtumorstatus in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie

Unter allen operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 (n=7080) ist der Anteil der R0-Resektionen in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ mit 93,5% am größten, gefolgt von den Gruppen „adjuv. RCTX“ mit 90,6% „adjuv. CTX“ mit 89,5%, und „keine perioperative Therapie / k.A.“ mit 88,5%. In der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ liegt die R0-Resektionsrate mit 82,2% deutlich niedriger. Noch niedriger ist die Angabe einer R0-Resektion nur in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ mit 69,9%. Bei den R1/2-Resektionen hat die Gruppe „adjuv. CTX“ mit 1,9% die niedrigste Angabe, gefolgt von „keine perioperative Therapie / k.A. mit 2,2%, „adjuv. RCTX“ mit 2,5% und „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ mit 2,7%. In der Gruppe „neoadjuv. RCTX – adjuv. Therapie“ haben 4,1% der Patienten die Angabe R1/2-Resektion und in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel 8,6%.

Keine Angabe zum Resektionsstatus haben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ nur 3,8%, in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ hingegen 13,7% und in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ sogar 21,5%, und in den Gruppen „adjuv RCTX“ 7,0%, „adjuv. CTX“ 8,7% und „keine perioperative Therapie / k.A.“ 9,3%.

Tabelle 29: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Residualtumorstatus unter den operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 (n=7080) in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie

		perioperative Therapie						
Residualklassifikation		neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	seltener Therapieansatz oder unplausibel	Gesamt
R0	Anzahl	519	523	1381	1156	2553	130	6262
	Spalten %	93,5%	82,2%	90,6%	89,5%	88,5%	69,9%	88,4%
R1/2	Anzahl	15	26	38	24	64	16	183
	Spalten %	2,7%	4,1%	2,5%	1,9%	2,2%	8,6%	2,6%
RX/kA	Anzahl	21	87	106	112	269	40	635
	Spalten %	3,8%	13,7%	7,0%	8,7%	9,3%	21,5%	9,0%
Gesamt	Anzahl	555	636	1525	1292	2886	186	7080
	Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Unter den nach OPS-Schlüssel „5-484: Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 (n=6094) ist der Anteil der R0-Resektionen in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ mit 94,7% am größten, gefolgt von den Gruppen „adjuv. RCTX“ mit 91,2%, „keine perioperative Therapie / k.A.“ mit 91,1% und „adjuv. CTX“ mit 90,4%. In der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ liegt die R0-Resektionsrate mit 84,3% deutlich niedriger. Noch niedriger ist die Angabe einer R0-Resektion nur in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ mit 74,6%. Bei den R1/2-Resektionen hat die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ mit 1,8% die niedrigste Angabe, gefolgt von „adjuv. CTX“ mit 2,0% und „keine perioperative Therapie / k.A. mit 2,0%, „adjuv. RCTX“ mit 2,7%. In der Gruppe „neoadjuv. RCTX – adjuv. Therapie“ haben 3,2% der Patienten die Angabe R1/2-Resektion und in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ 7,7%.
Keine Angabe zum Resektionsstatus haben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ nur 3,5%, in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ hingegen 12,5% und in der Sammelgruppe „seltener Therapieansatz oder unplausibel“ sogar 17,7%, und in den Gruppen „adjuv RCTX“ 6,1%, „adjuv. CTX“ 7,6% und „keine perioperative Therapie / k.A.“ 6,9%.

Tabelle 30: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Residualtumorstatus unter den nach OPS-Schlüssel „5-484: Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 (n=6094) in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie

		perioperative Therapie						
Residualklassifikation		neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	seltener Therapieansatz oder unplausibel	Gesamt
R0	Anzahl	462	423	1226	1049	2251	97	5508
	Spalten %	94,7%	84,3%	91,2%	90,4%	91,1%	74,6%	90,4%
R1/2	Anzahl	9	16	36	23	49	10	143
	Spalten %	1,8%	3,2%	2,7%	2,0%	2,0%	7,7%	2,3%
RX/kA	Anzahl	17	63	82	88	170	23	443
	Spalten %	3,5%	12,5%	6,1%	7,6%	6,9%	17,7%	7,3%
Gesamt	Anzahl	488	502	1344	1160	2470	130	6094
	Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.3 Ergebnisqualität der perioperativen Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel

3.3.1 Beschreibung der Auswertkollektive

3.3.1.1 Auswertkollektiv 1: Stadien II/III

Das mittlere Alter in Auswertkollektiv 1 (n=5312) beträgt 67,7 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,7 Jahren. 62,0% der Patienten sind männlich und 38,0% weiblich. 45,0% der Fälle entfallen auf Stadium II und 55,0% der Fälle auf Stadium III. Bei 80,6% der Patienten ist ein Grading G1/2 angeben, bei 16,0% ein Grading G3/4 und bei 3,5% findet sich keine Angabe zum Grading. Bei 86,0% der Patienten wurden leitliniengerecht 12 oder mehr Lymphknoten entnommen und untersucht und bei 14,0% nicht. 462 Patienten (8,7%) wurden mit einer neoadjuvanten RCTX und anschließender adjuvanter CTX behandelt, 412 Patienten (7,8%) ausschließlich mit einer neoadjuvanten RCTX. 1226 Patienten (23,1%) erhielten eine adjuvante RCTX und 1049 Patienten (19,7%) eine adjuvante CTX als perioperative Therapie. Bei 2163 Patienten (40,7%) wurde keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert. Eine tabellarische Übersicht über die Charakteristika des Auswertkollektivs 1 als Ganzes findet sich im Anhang in Tabelle 55. Im Folgenden wird auf die in Tabelle 31 dargestellten Patientencharakteristika aufgetrennt nach den perioperativen Therapiegruppen eingegangen. Die Patienten in den einzelnen Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters. Im T-Test für Mittelwertvergleiche (korrigiert über die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche) zeigt sich, dass die mit „neoadjuvanter RCTX + adjuv. CTX“ behandelten Patienten im Mittel signifikant jünger sind, als die Patienten in der Gruppe „neoadjuvante RCTX ohne adjuvante Therapie“ (mittlere Differenz 3,5 Jahre; 95%-KI=2,2-4,9 Jahre) und gleichzeitig auch signifikant jünger, als die Patienten in allen anderen Gruppen. Die Patienten in der Gruppe „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“ sind im Mittel zusätzlich signifikant älter als die Patienten in der Gruppe „adjuv. RCTX“. Die Patienten in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (mittleres Alter: 72,4 Jahre, Standardabweichung 10,3 Jahre) sind signifikant älter als die Patienten in allen anderen Gruppen. Die anderen Kombinationen von Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des mittleren Alters nicht signifikant. Der Anteil an weiblichen Patienten ist in den Gruppen „keine perioperative Therapie / k.A.“ (40,5%) und „adjuv. CTX“ (42,2%) hochsignifikant höher als in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (30,1%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (28,6%) und in der Gruppe „adjuv. CTX“ signifikant (p=0,030) höher als in der Gruppe „adjuv. RCTX“ (36,1%). Der Anteil an Fällen in Stadium III ist in der

Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (32,4%) hochsignifikant geringer als in allen anderen Gruppen. In der Gruppe „adjuv. CTX“ (77,3%) ist die Angabe Stadium III zusätzlich hochsignifikant häufiger als in den Gruppen „adjuv. RCTX“ (65,3%) und signifikant häufiger als in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (69,9%, p=0,032) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (69,9%, p=0,022). Darüber hinaus unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich der Stadienverteilung nicht signifikant. Beim Grading ist G1/2 in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (82,9%) signifikant häufiger als in der Gruppe „adjuv. CTX“ (78,7%) und zwischen allen anderen Kombinationen nicht signifikant unterschiedlich. Die beiden Gruppen mit neoadjuvanter Vorbehandlung unterscheiden sich beim Grading nicht signifikant voneinander, allerdings ist in Ihnen der Anteil der Angabe Gx / k.A. hochsignifikant höher als in den anderen Gruppen. Der Anteil an G3/4 ist zwischen den Gruppen „adjuv. RCTX“ (19,2%) und „adjuv. CTX“ (19,2%) nicht signifikant unterschiedlich, aber in beiden Gruppen signifikant höher als in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (11,5%, $p_{adjuv.\ RCTX}$=0,002; $P_{adjuv.\ CTX}$=0,002) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (14,7%, $p_{adjuv.\ RCTX}$=0,007; $P_{adjuv.\ CTX}$=0,015), sowie hochsignifikant höher als in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (9,5%). Der Unterschied der Häufigkeit von G3/4 in „keine perioperative Therapie / k.A.“ (14,7%) ist zusätzlich signifikant gegenüber „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (9,5%). Der Anteil der Angabe von leitliniengerecht mindestens 12 entnommenen und untersuchten Lymphknoten ist in den Gruppen „adjuv. CTX“ (90,6%) und „keine perioperative Therapie/ k.A.“ (89,0%) hochsignifikant häufiger, als in den neoadjuvant vorbehandelten Gruppen (je 77,7%) und der Gruppe „adjuv. RCTX“ (82,9%), die sich untereinander nicht signifikant unterscheiden.

Tabelle 31: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) nach perioperativer Therapie

Prozentangaben als Spaltenprozent			perioperative Therapie						Chi^2
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	Gesamt	
Follow-Up-Zeit (OAS) (in Jahren)	Mittelwert		6,7	6,4	10,0	6,3	6,6	7,4	
	Median		7,0	6,3	10,3	5,6	5,9	6,8	
Alter bei Diagnose (in Jahren)	Mittelwert		62,4	66,0	64,2	65,3	72,4	67,7	
	Standardabweichung		9,8	10,5	9,0	10,5	10,3	10,7	
Geschlecht	m	Anzahl	323	294	783	606	1287	3293	Chi^2=
		%	69,9%	71,4%	63,9%	57,8%	59,5%	62,0%	43,111
	w	Anzahl	139	118	443	443	876	2019	df=4
		%	30,1%	28,6%	36,1%	42,2%	40,5%	38,0%	p<0,001
Stadium	II	Anzahl	139	124	425	238	1462	2388	Chi^2=
		%	30,1%	30,1%	34,7%	22,7%	67,6%	45,0%	788,554
	III	Anzahl	323	288	801	811	701	2924	df=4
		%	69,9%	69,9%	65,3%	77,3%	32,4%	55,0%	p<0,001
Grading	G1/2	Anzahl	366	321	973	826	1794	4280	
		%	79,2%	77,9%	79,4%	78,7%	82,9%	80,6%	Chi^2=
	G3/4	Anzahl	53	39	236	201	319	848	210,886
		%	11,5%	9,5%	19,2%	19,2%	14,7%	16,0%	df=8
	Gx / k.A.	Anzahl	43	52	17	22	50	184	P<0,001
		%	9,3%	12,6%	1,4%	2,1%	2,3%	3,5%	
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	Anzahl	359	320	1016	950	1925	4570	Chi^2=
		%	77,7%	77,7%	82,9%	90,6%	89,0%	86,0%	94,554
	LK <12 / k.A.	Anzahl	103	92	210	99	238	742	df=4
		%	22,3%	22,3%	17,1%	9,4%	11,0%	14,0%	p<0,001
Gesamtsumme		Anzahl	462	412	1226	1049	2163	5312	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

3.3.1.2 Auswertkollektiv 1a: Stadium II

Das mittlere Alter in Auswertkollektiv 1a (Stadium II) (n=2388) beträgt 68,9 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,6 Jahren. 62,6% der Patienten sind männlich und 37,4% weiblich. Beim T-Status (pTNM bei den nicht-neoadjuvant behandelten Patienten, cTNM bei den neoadjuvant behandelten Patienten) ist bei 91,6% der Patienten ein T3-Status angegeben, bei 8,4% ein T4-Status. Bei 84,4% der Patienten ist ein Grading G1/2 angeben, bei 12,8% ein Grading G3/4 und bei 2,8% findet sich keine Angabe zum Grading. Bei 85,7% der Patienten wurden leitliniengerecht 12 oder mehr Lymphknoten entnommen und untersucht und bei 14,3% nicht. 139 Patienten (5,8%) wurden mit „neoadjuvanter RCTX + adjuv. CTX“ behandelt, 124 Patienten (5,2%) ausschließlich mit „neoadjuvanter RCTX ohne adjuv. Therapie“. 425 Patienten (17,8%) erhielten eine „adjuv. RCTX“ und 238 Patienten (10,0%) eine „adjuv. CTX“ als perioperative Therapie. Bei 1462 Patienten (61,2%) wurde keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert. Eine tabellarische Übersicht über die Charakteristika des Auswertkollektivs 1a als Gesamtes findet sich im Anhang in Tabelle 56. Im Folgenden wird auf die auch in Tabelle 32 dargestellten Patientencharakteristika aufgetrennt nach den perioperativen Therapiegruppen eingegangen.

Die Patienten in den einzelnen Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters. Im T-Test für Mittelwertvergleiche (korrigiert über die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche) zeigt sich, dass die Patienten in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ (mittleres Alter: 71,8 Jahre, Standardabweichung 10,2 Jahre) hochsignifikant älter sind als die Patienten in allen anderen Gruppen. Die Patienten der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ sind im Mittel hochsignifikant älter als die Patienten in der Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ (mittlere Differenz 5,3 Jahre; 95%-KI=2,9-7,7 Jahre) und gleichzeitig auch signifikant älter als die Patienten in der Gruppe „adjuv. RCTX“ (mittlere Differenz 3,4 Jahre; 95%-KI 1,5-5,4 Jahre). Die anderen Kombinationen von Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des mittleren Alters nicht signifikant.

Der Anteil an weiblichen Patienten ist in der Gruppe „adjuv. CTX“ (41,6%) signifikant höher als in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (26,6%) (p=0,049).

Der Anteil an T4-Tumoren ist in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (3,6%) signifikant und in der Gruppe „keine perioperative Therapie“ (6,4%) hochsignifikant niedriger als in den Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (18,5%) (p=0,001 / p<0,001) und „adjuv. CTX“ (15,1%) (p=0,005 / p<0,001).

Beim Grading ist Gx / k.A. in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (10,5%) hochsignifikant häufiger als in den Gruppen „adjuv. RCTX“ (0,9%) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (2,5%) und signifikant häufiger als in der Gruppe „adjuv. CTX“ (1,7%). In der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (6,5%) ist die Angabe signifikant häufiger als in der

Gruppe „adjuv. RCTX“ (0,9%) (p=0,002). Darüber hinaus sind die Angaben zum Grading in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Der Anteil der Angabe von leitliniengerecht mindestens 12 entnommenen und untersuchten Lymphknoten ist in der Gruppe „adjuv. CTX“ (87,4 %) signifikant (p=0,018 / p=0,028) und in der Gruppe „keine perioperative Therapie/ k.A.“ (89,3%) hochsignifikant häufiger, als in den neoadjuvant vorbehandelten Gruppen „neoadjuv. RCTX +adjuv. CTX“ (74,8%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (75,0%). In der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (89,3%) ist er zusätzlich hochsignifikant häufiger als in der Gruppe „adjuv. RCTX“ (79,1%).

Tabelle 32: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1a (Stadium II) nach perioperativer Therapie

Prozentangaben als Spaltenprozent			perioperative Therapie						Chi²
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	Gesamt	
Follow-Up-Zeit (OAS) (in Jahren)	Mittelwert		7,0	7,3	10,5	7,4	6,7	7,5	
	Median		6,9	7,0	11,2	6,5	5,9	7,0	
Alter bei Diagnose (in Jahren)	Mittelwert		62,1	67,4	64,0	65,0	71,8	68,9	
	Standardabweichung		9,6	10,0	8,8	10,0	10,2	10,6	
Geschlecht	m	Anzahl	95	91	281	139	888	1494	Chi²=
		%	68,3%	73,4%	66,1%	58,4%	60,7%	62,6%	14,315
	w	Anzahl	44	33	144	99	574	894	df=4
		%	31,7%	26,6%	33,9%	41,6%	39,3%	37,4%	p=0,006
T Status (cT bei neoadjuv. Therapie, sonst pT)	T3	Anzahl	134	101	381	202	1369	2187	Chi²=
		%	96,4%	81,5%	89,6%	84,9%	93,6%	91,6%	44,680
	T4	Anzahl	5	23	44	36	93	201	df=4
		%	3,6%	18,5%	10,4%	15,1%	6,4%	8,4%	p<0,001
Grading	G1/2	Anzahl	116	101	365	198	1236	2016	Chi²=
		%	83,5%	81,5%	85,9%	83,2%	84,5%	84,4%	43,816
	G3/4	Anzahl	14	10	56	36	189	305	df=8
		%	10,1%	8,1%	13,2%	15,1%	12,9%	12,8%	p<0,001
	Gx / k.A.	Anzahl	9	13	4	4	37	67	
		%	6,5%	10,5%	0,9%	1,7%	2,5%	2,8%	
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	Anzahl	104	93	336	208	1306	2047	Chi²=
		%	74,8%	75,0%	79,1%	87,4%	89,3%	85,7%	56,647
	LK <12 / k.A.	Anzahl	35	31	89	30	156	341	df=4
		%	25,2%	25,0%	20,9%	12,6%	10,7%	14,3%	p<0,001
Gesamtsumme		Anzahl	139	124	425	238	1462	2388	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

3.3.1.3 Auswertkollektiv 1b: Stadium III

Das mittlere Alter in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) (n=2929) beträgt 66,8 Jahre bei einer Standardabweichung von 10,8 Jahren. 61,5% der Patienten sind männlich und 38,5% weiblich. Beim T-Status (pTNM bei den nicht-neoadjuvant behandelten Patienten, cTNM bei den neoadjuvant behandelten Patienten) ist bei 4,0% der Patienten T1 angegeben, bei 13,9% T2, bei 71,6% T3 und bei 10,5% T4.

Bei 77,4% der Patienten ist ein Grading G1/2 angeben, bei 18,6% ein Grading G3/4 und bei 4,0% findet sich keine Angabe zum Grading. Bei 86,3% der Patienten wurden leitliniengerecht 12 oder mehr Lymphknoten entnommen und untersucht und bei 13,7% nicht. 323 Patienten (11,0%) wurden mit „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ behandelt, 288 Patienten (9,8%) ausschließlich „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“. 801 Patienten (27,4%) erhielten eine „adjuv. RCTX“ und 811 Patienten (27,7%) eine „adjuv. CTX“ als perioperative Therapie. Bei 701 Patienten (24,0%) wurde keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. dokumentiert.

Eine tabellarische Übersicht über die Charakteristika des Auswertkollektivs 1b als Gesamtes findet sich im Anhang in Tabelle 57. Im Folgenden wird auf die auch in Tabelle 33 dargestellten Patientencharakteristika aufgetrennt nach den perioperativen Therapiegruppen eingegangen.

Die Patienten in den einzelnen Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters. Im T-Test für Mittelwertvergleiche (korrigiert über die Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche) zeigt sich, dass die mit „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ behandelten Patienten im Mittel signifikant jünger sind, als die Patienten in der Gruppe „neoadjuvante RCTX ohne adjuvante Therapie“ (mittlere Differenz 2,8 Jahre; 95%-KI=1,1-4,4 Jahre) und gleichzeitig auch hochsignifikant jünger, als die Patienten in der Gruppe „adjuv. CTX“ (mittlere Differenz: 2,8; 95%-KI= 1,5-4,1 Jahre). Die Patienten in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ (mittleres Alter: 73,7 Jahre, Standardabweichung 10,3 Jahre) sind hochsignifikant älter als die Patienten in allen anderen Gruppen. Die anderen Kombinationen von Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich des mittleren Alters nicht signifikant.

Der Anteil an weiblichen Patienten ist in den Gruppen „keine perioperative Therapie / k.A.“ (43,1%) und „adjuv. CTX“ (42,4%) hochsignifikant höher als in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (29,4%) und signifikant höher als in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (29,5%) (p=0,001 / p=0,001).

Beim T-Status ist der Anteil an T3-Tumoren in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (81,4%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (81,3%) hochsignifikant häufiger als in den Gruppen „adjuv. RCTX“ (68,3%) und „adjuv. CTX“ (68,4%) und signifikant häufiger als in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (70,6%) (p=0,002 / p=0,006). T1 Tumoren sind in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ gar nicht vorhanden und in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (0,3%) (hoch)signifikant seltener als in den Gruppen

„adjuv. RCTX“ (4,9%) (p=0,003), „adjuv. CTX“ (6,2%) (p<0,001) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (4,0%) (p=0,012). T2 Tumoren sind in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (7,1%) signifikant (p=0,001 / p=0,002 / p=0,003) und in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (6,3%) hochsignifikant seltener als in den Gruppen „adjuv. RCTX“ (16,0%), „adjuv. CTX“ (15,3%) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (16,0%).

Die beiden Gruppen mit neoadjuvanter Vorbehandlung unterscheiden sich beim Grading nicht signifikant voneinander, allerdings ist in ihnen der Anteil der Angabe Gx / k.A. hochsignifikant höher als in den anderen Gruppen.

In den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (12,1%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (10,1%) ist der Anteil der Angabe zum Grading G3/4 (hoch)signifikant niedriger als in den Gruppen „adjuv. RCTX“ (22,5%) (p=0,001 / p<0,001), „adjuv. CTX“ (20,3%) (p=0,011 / p=0,001, sowie in der Gruppe und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (10,1%) zusätzlich signifikant niedriger als in „keine perioperative Therapie / k.A.“ (18,5%) (p=0,010).

Der Anteil der Angabe von leitliniengerecht mindestens 12 entnommenen und untersuchten Lymphknoten ist in der Gruppe „adjuv. CTX“ (87,4 %) hochsignifikant und in der Gruppe „keine perioperative Therapie/ k.A.“ (88,3%) signifikant (p=0,001 / p=0,001) höher, als in den neoadjuvant vorbehandelten Gruppen „neoadjuv. RCTX +adjuv. CTX“ (78,9%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (78,8%). In der Gruppe „adjuv. CTX“ (91,5%) ist er zusätzlich hochsignifikant höher als in der Gruppe „adjuv. RCTX“ (84,9%).

Die Angabe eines N2 Status ist in den neoadjuvant vorbehandelten Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (14,9%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (18,8%), bei denen der klinische Nodalstatus verwendet wurde, hochsignifikant seltener als in den anderen drei Therapiegruppen „adjuv. RCTX“ (36,0%), „adjuv. CTX“ (35,0%) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (30,0%), bei denen der pathologische N-Status verwendet wurde. Die neoadjuvant vorbehandelten Gruppen unterscheiden sich untereinander nicht signifikant und die anderen drei Therapiegruppen untereinander ebenfalls nicht. Für den N-Status wird in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen nicht adjustiert, da bei den neoadjuvant behandelten Gruppen der cN Status verwendet wurde und für die nicht neoadjuvant behandelten Gruppen der pN Status und auf Grund der signifikant häufigeren Angabe eines N1 Status gerade in den beiden neoadjuvanten Gruppen, von einer gewissen Untererfassung der N2 Fälle in der klinischen Diagnostik ausgegangen wird. In den für die beiden Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ durchgeführten Subgruppenanalyse der Tumoren in Stadium III wird jedoch nach N1 und N2 stratifiziert.

Tabelle 33: Patientencharakteristika in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) nach perioperativer Therapie

Prozentangaben als Spaltenprozent			perioperative Therapie: neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.	Gesamt	Chi^2
Follow-Up-Zeit (OAS) (in Jahren)	Mittelwert		6,6	6,0	9,7	6,0	6,5	7,2	
	Median		6,6	6,0	9,9	5,4	5,9	6,7	
Alter bei Diagnose (in Jahren)	Mittelwert		62,6	65,3	64,4	65,4	73,7	66,8	
	Standardabweichung		9,9	10,6	9,0	10,6	10,3	10,8	
Geschlecht	m	Anzahl	228	203	502	467	399	1799	Chi^2=
		%	70,6%	70,5%	62,7%	57,6%	56,9%	61,5%	33,030
	w	Anzahl	95	85	299	344	302	1125	df=4
		%	29,4%	29,5%	37,3%	42,4%	43,1%	38,5%	p<0,001
T Status	T1	Anzahl		1	39	50	28	118	Chi^2=
		%		0,3%	4,9%	6,2%	4,0%	4,0%	74,523
	T2	Anzahl	23	18	128	124	112	405	df=12
		%	7,1%	6,3%	16,0%	15,3%	16,0%	13,9%	p<0,001
	T3	Anzahl	263	234	547	555	495	2094	
		%	81,4%	81,3%	68,3%	68,4%	70,6%	71,6%	
	T4	Anzahl	37	35	87	82	66	307	
		%	11,5%	12,2%	10,9%	10,1%	9,4%	10,5%	
Grading vereinfacht in 1/2 und 3/4	G1/2	Anzahl	250	220	608	628	558	2264	Chi^2=
		%	77,4%	76,4%	75,9%	77,4%	79,6%	77,4%	152,908
	G3/4	Anzahl	39	29	180	165	130	543	df=8
		%	12,1%	10,1%	22,5%	20,3%	18,5%	18,6%	p<0,001
	Gx / k.A.	Anzahl	34	39	13	18	13	117	
		%	10,5%	13,5%	1,6%	2,2%	1,9%	4,0%	
Anzahl LK >= 12	LK >=12	Anzahl	255	227	680	742	619	2523	Chi^2=
		%	78,9%	78,8%	84,9%	91,5%	88,3%	86,3%	50,564
	LK <12 / k.A.	Anzahl	68	61	121	69	82	401	df=4
		%	21,1%	21,2%	15,1%	8,5%	11,7%	13,7%	p<0,001
N Status	N1	Anzahl	275	234	513	527	485	2034	Chi^2=
		%	85,1%	81,3%	64,0%	65,0%	69,2%	69,6%	75,197
	N2	Anzahl	48	54	288	284	216	890	df=4
		%	14,9%	18,8%	36,0%	35,0%	30,8%	30,4%	p<0,001
Gesamtsumme		Anzahl	323	288	801	811	701	2924	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

3.3.2 Analyse der Überlebens- und Rezidivraten der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel nach der Kaplan-Meier-Methode

Nach der Kaplan-Meier-Methode wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben, das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben, die 5-Jahres Lokal- und Fernmetastasenrezidivraten, die 5-Jahres-Gesamtrezidivraten, sowie das mediane Überleben geschätzt. Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse der Analysen.

Tabelle 34: Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten und medianes Überleben, geschätzt nach dem Kaplan-Meier-Verfahren

	Medianes Überleben (Jahre)	5Y-OAS %	5Y-RFS %	5Y-Gesamtrezidivrate %	5Y-Lokalrezidivrate %	5Y-Fernmetastasenrezidivrate %
Auswertkollektiv 1: Stadien II/III	12,8	72,5	69,5	22,8	5,6	19,5
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	-	85,0	81,8	24,0	4,1	21,4
neoadjuv. RCTX – adjuv. CTX	12,6	69,1	67,1	23,4	6,0	18,8
adjuv. RCTX	-	75,8	69,8	28,3	5,6	25,4
adjuv. CTX	-	80,1	77,3	23,1	5,6	21,0
keine perioperative Therapie / k.A.	8,9	64,5	63,1	18,1	5,7	14,1
Auswertkollektiv 1a: Stadium II	14,2	75,7	72,9	17,0	4,9	13,7
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	14,0	83,7	80,9	24,1	3,5	19,8
neoadjuv. RCTX – adjuv. CTX	-	72,1	69,5	16,4	4,6	12,3
adjuv. RCTX	-	84,8	80,4	17,8	3,7	16,4
adjuv. CTX	-	84,0	78,9	22,7	6,5	20,9
keine perioperative Therapie / k.A.	10,2	70,6	68,7	14,8	5,2	10,7
Auswertkollektiv 1b: Stadium III	12,1	69,9	66,8	27,4	6,1	24,2
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	-	85,5	82,1	24,0	4,3	22,1
neoadjuv. RCTX – adjuv. CTX	11,6	67,8	66,0	26,6	6,7	21,7
adjuv. RCTX	12,1	71,0	64,1	33,8	6,7	30,2
adjuv. CTX	14,5	78,9	76,9	23,3	5,3	21,0
keine perioperative Therapie / k.A.	5,5	51,9	51,3	25,7	6,9	21,9

3.3.2.1 Gesamtüberleben

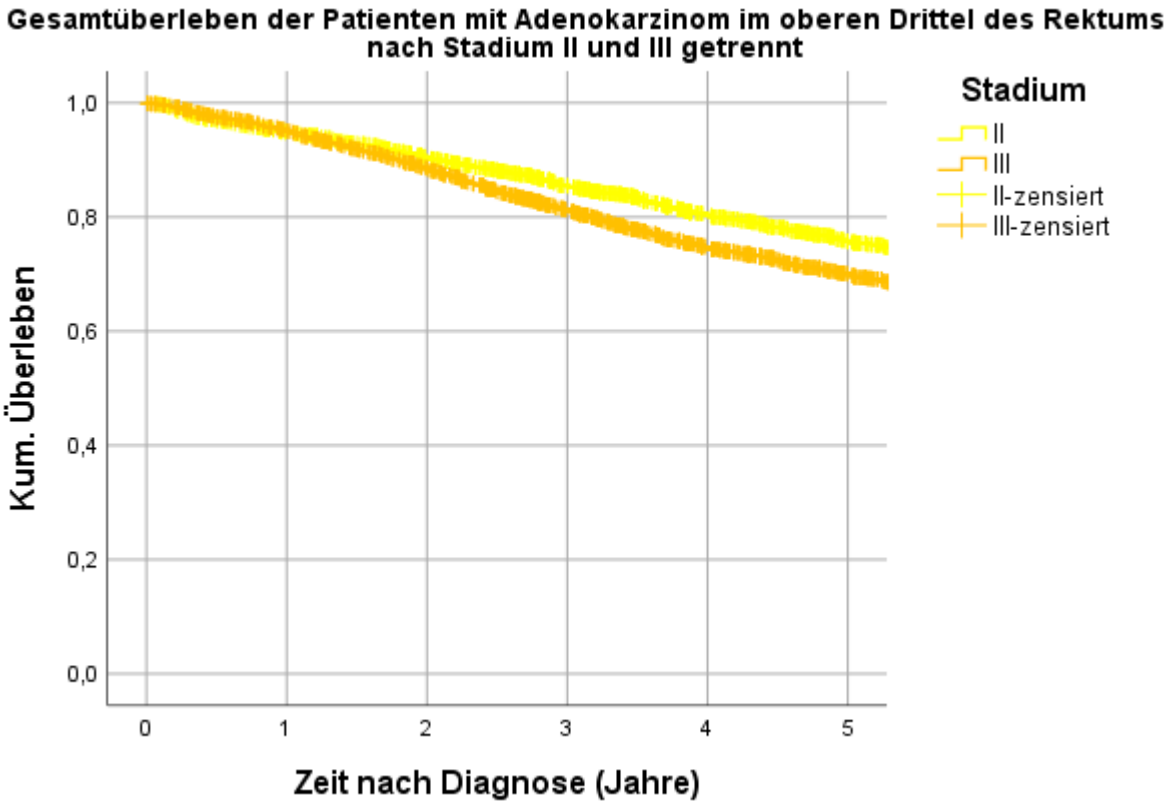

Abbildung 58: Gesamtüberleben der Patienten in Stadium II und Stadium III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt insgesamt für Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 72,5%, für Stadium II 75,7% und für Stadium III 69,9%. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit Adenokarzinom des oberen Rektumdrittels im Stadium II und denen mit Adenokarzinom im Stadium III ist im Log-Rank-Test hochsignifikant ($p<0,001$).

3.3.2.1.1 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in den Stadien II/III

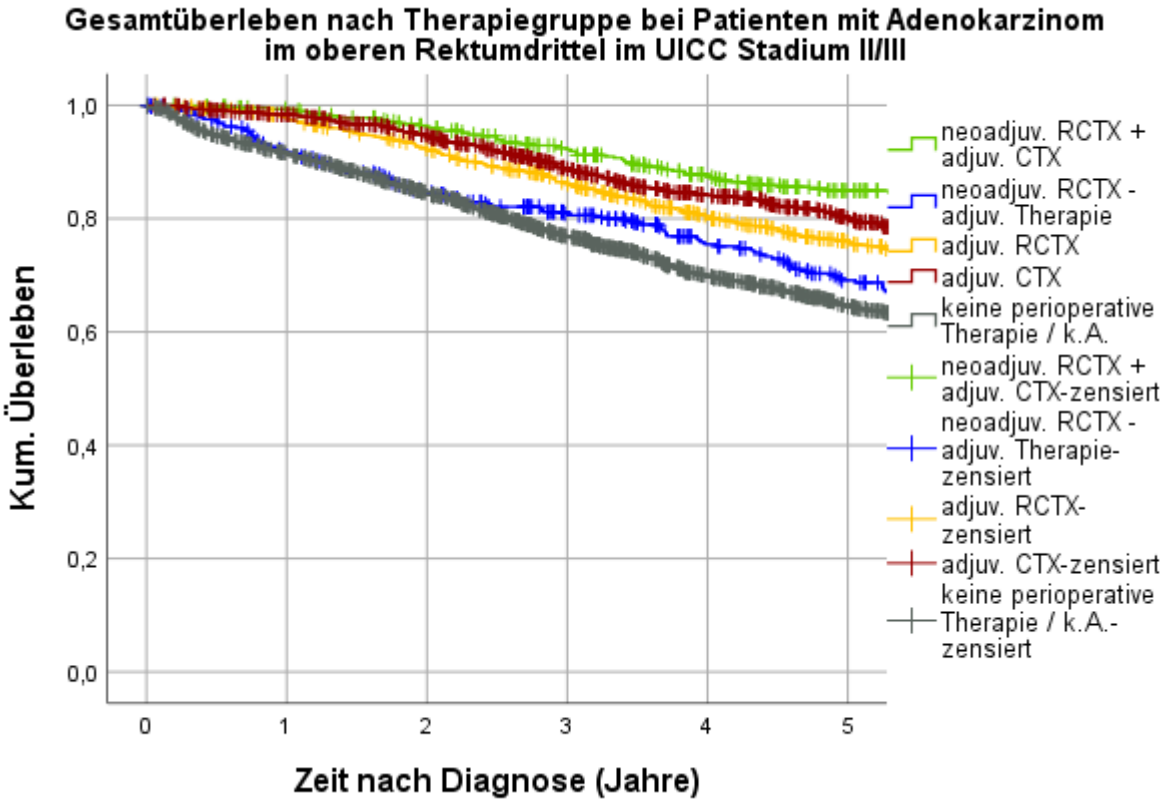

Abbildung 59: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet, beträgt das 5-Jahres-Gesamtüberleben 72,5%. Je Therapiegruppe beträgt es für „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ 85,0%, für „neoadjuv. RCTX – adjuv. Therapie“ 69,1%, für „adjuv. RCTX“ 75,8%, für adjuv. CTX 80,1% und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 64,5%. Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen sind im Log-Rank Test alle signifikant. Bis auf die Unterschiede zwischen den Paaren „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ (p=0,017), „neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie“ und „adjuv. RCTX“ (p=0,018), „neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (p=0,022), sowie „adjuv. RCTX und „adjuv. CTX“ (p=0,028), sogar hochsignifikant (p<0,001).

3.3.2.1.2 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium II

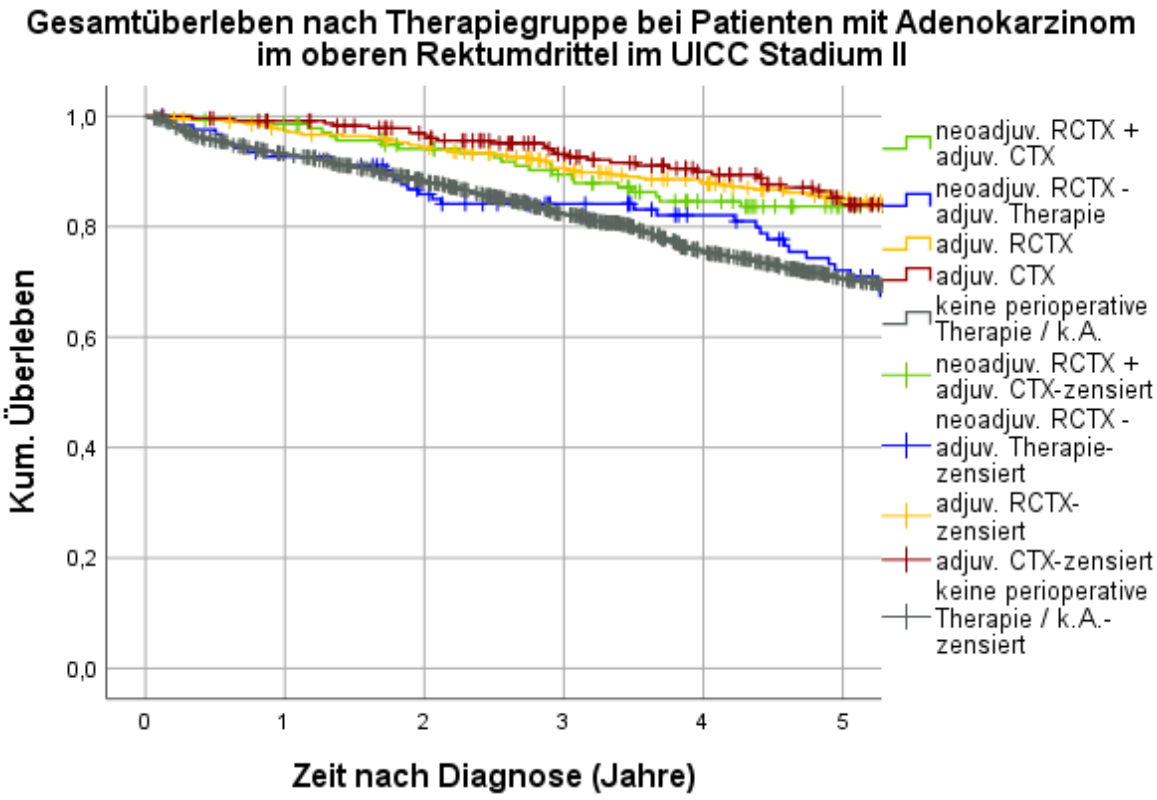

Abbildung 60: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II)

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Stadium II (Auswertkollektiv 1a) beträgt insgesamt 75,7%. Es beträgt für die Therapiegruppe „adjuv. RCTX“ 84,8%, „adjuv. CTX“ 84,0%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 83,7%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 72,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 70,6%. Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Therapiegruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum folgendes Bild:

Das Gesamtüberleben der Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ unterscheidet sich nicht signifikant von „adjuv. RCTX“ (p=0,968) und „adjuv. CTX“ (p=0,825), welche sich auch untereinander nicht signifikant unterscheiden (p=0,617). Alle drei Gruppen unterscheiden sich jedoch hochsignifikant von der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (p<0,001), sowie signifikant von der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,020 / p= 0,001 / p= 0,010). Das Gesamtüberleben der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ unterscheidet sich nicht signifikant von der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (p=0,552).

3.3.2.1.3 Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium III

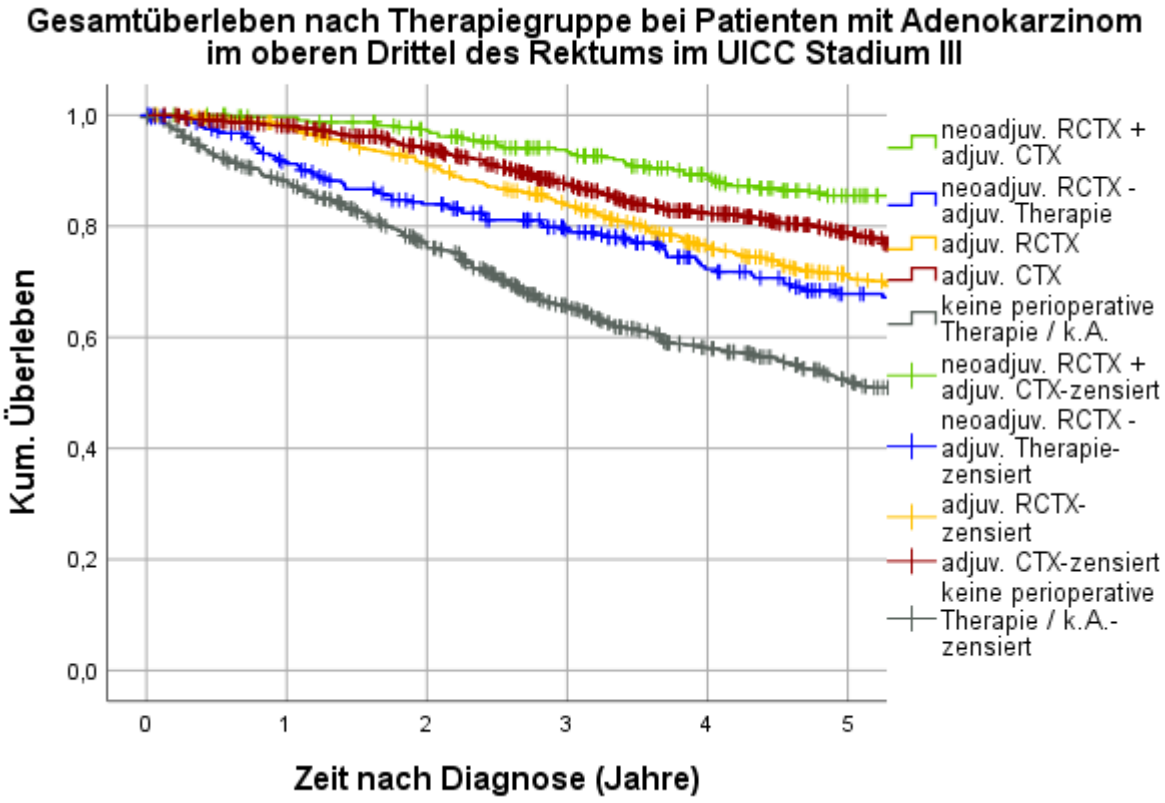

Abbildung 61: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III)

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Stadium III (Auswertkollektiv 1b) beträgt insgesamt 69,9%. Es beträgt für die Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 85,5%, „adjuv. CTX“ 78,9%, „adjuv. RCTX“ 71,0%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 67,8%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 51,9%.

Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Therapiegruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum folgendes Bild: Das Überleben in allen Therapiegruppen ist hochsignifikant besser als das Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ ($p<0,001$). Das Gesamtüberleben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ ist signifikant besser als das Gesamtüberleben in der Gruppe „adjuv. CTX“ ($p=0,011$) und zusätzlich hochsignifikant besser als das Gesamtüberleben in den Gruppen „adjuv. RCTX“ ($p<0,001$) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p<0,001$). Das Gesamtüberleben in der Gruppe „adjuv. CTX“ ist signifikant besser als das Gesamtüberleben in den Gruppen „adjuv. RCTX“ ($p=0,001$) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p=0,01$).

Das Gesamtüberleben in der Gruppe „adjuv. RCTX“ unterscheidet sich nicht signifikant vom Gesamtüberleben der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p=0,484$).

3.3.2.2 Rezidivfreies Überleben

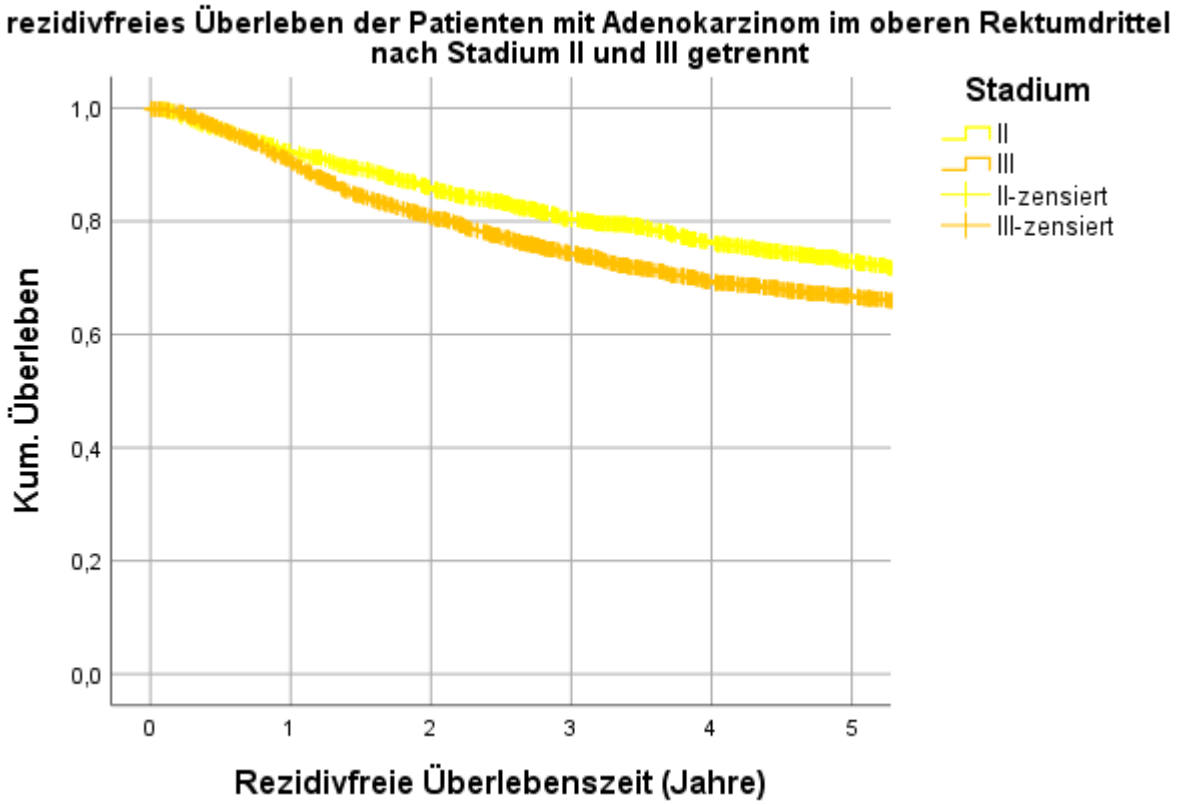

Abbildung 62: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben beträgt insgesamt für Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 69,5%, für Stadium II 72,9%, und für Stadium III 66,8%. Das rezidivfreie Überleben über den gesamten Beobachtungszeitraum unterscheidet sich zwischen den Stadien II und III im Log-Rank-Test hochsignifikant ($p<0,001$).

3.3.2.2.1 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in den Stadien II/III

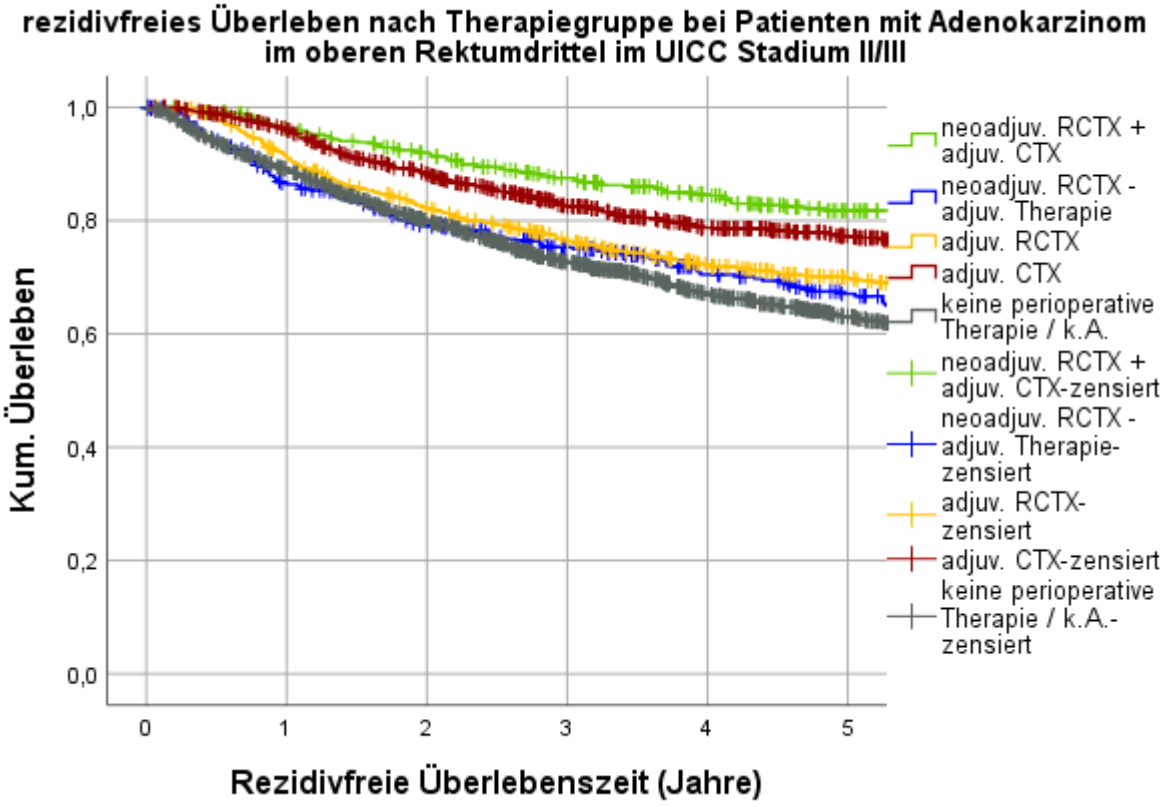

Abbildung 63: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet (Auswertkollektiv 1) beträgt das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben je Therapiegruppe für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 81,8%, für „adjuv. CTX“ 77,3%, für „adjuv. RCTX“ 69,8%, für „neoadjuv. RCTX – adjuv. Therapie“ 67,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 63,1%.

Im Log-Rank Test unterscheidet sich das rezidivfreie Überleben zwischen den Gruppen „adjuvante RCTX“ und „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,265) nicht signifikant, zwischen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ (p=0,027), sowie „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (p=0,042) signifikant, und in allen anderen Kombinationen hochsignifikant (p<0,001).

3.3.2.2.2 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in Stadium II

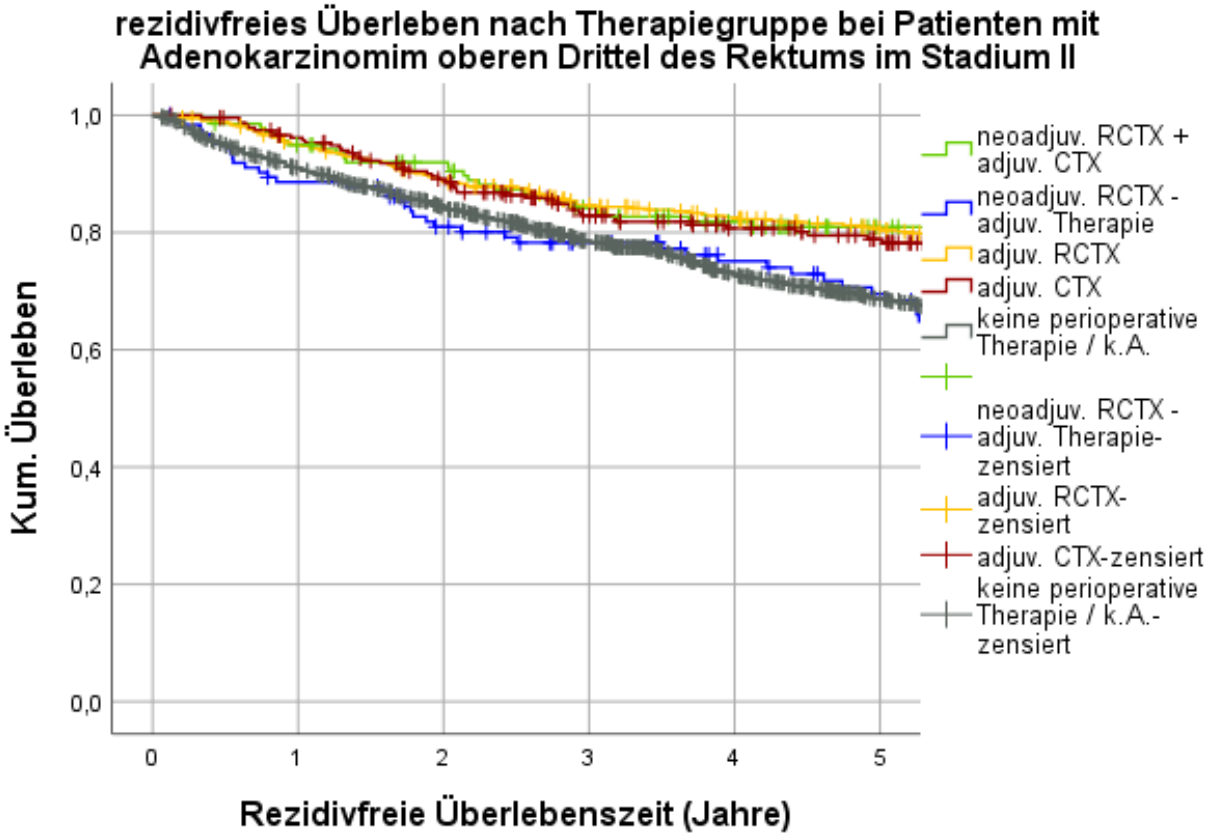

Abbildung 64: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II)

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben in Stadium II (Auswertkollektiv 1a) beträgt insgesamt 72,9%. Es beträgt für die Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 80,9%, „adjuv. RCTX“ 80,4%, „adjuv. CTX“ 78,9%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 69,5%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 68,7%.

Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Unterschiede im RFS zwischen den Therapiegruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum folgendes Bild: Das rezidivfreie Überleben bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum ist in den Therapiegruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. RCTX“ hochsignifikant ($p<0,001$) und in der Gruppe „adjuv. CTX“ signifikant ($p=0,001$) besser als in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“, sowie in allen drei Gruppen signifikant besser gegenüber dem RFS der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“: $p=0,028$; „adjuv. RCTX“: $p=0,006$; „adjuv. CTX“: $p=0,025$). Das RFS in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ unterscheidet sich nicht signifikant von dem in der Gruppe „adjuv. RCTX“ ($p=0,805$) und auch nicht von dem in der Gruppe „adjuv. CTX“ ($p=0,708$). Auch die Gruppen „adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich hinsichtlich des RFS nicht signifikant voneinander ($p=0,871$).

Das RFS in der Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ unterscheidet sich nicht signifikant vom rezidivfreien Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (p= 0,620).

3.3.2.2.3 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe in Stadium III

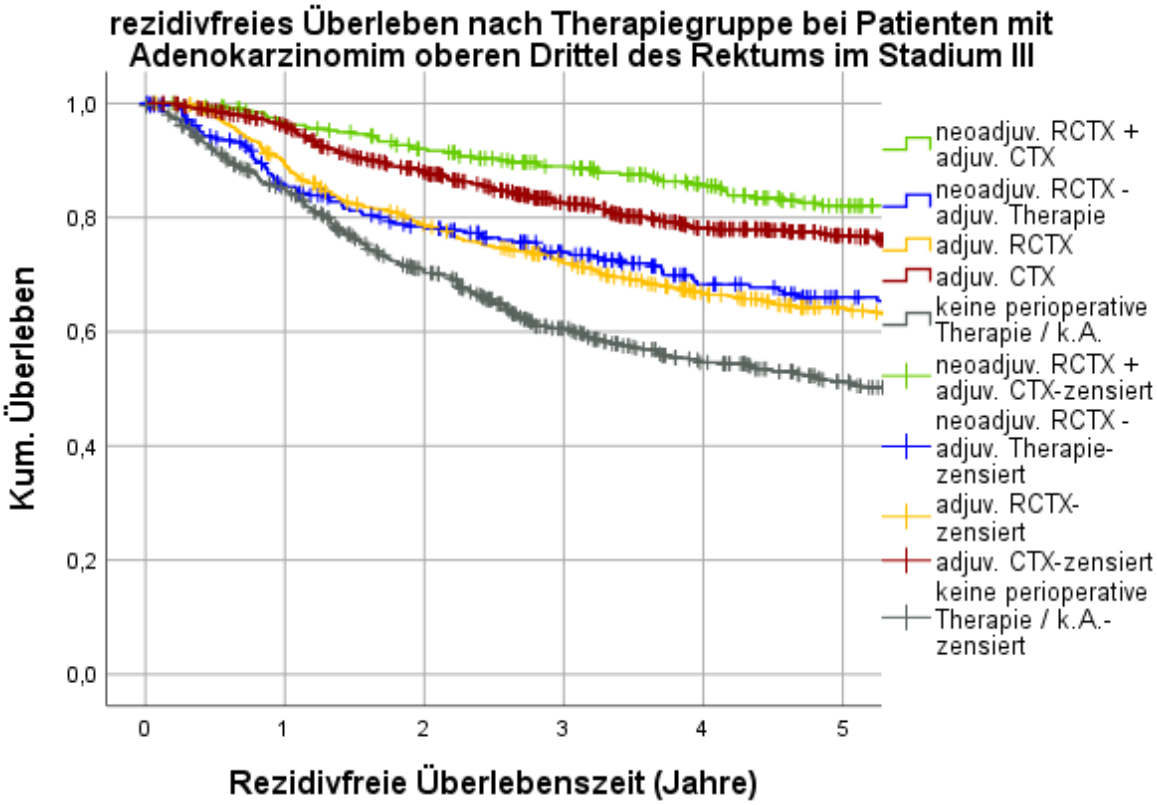

Abbildung 65: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan- Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III)

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben in Stadium III (Auswertkollektiv 1b) beträgt insgesamt 66,8%. Es beträgt für die Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 82,1%, für „adjuv. CTX“ 76,9%, für „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 66,0%, „adjuv. RCTX“ 64,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 51,3%. Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen den Therapiegruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum folgendes Bild:

Das rezidivfreie Überleben in allen Therapiegruppen ist hochsignifikant besser als das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ ($p<0,001$). Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ ist signifikant besser als das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „adjuv. CTX“ ($p=0,020$) und zusätzlich hochsignifikant besser als rezidivfreie Überleben in den Gruppen „adjuv. RCTX“ ($p<0,001$) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p<0,001$). Das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „adjuv. CTX“ ist hochsignifikant besser als das rezidivfreie Überleben in den Gruppen „adjuv. RCTX“ ($p<0,001$) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p<0,001$). Das RFS in der Gruppe „adjuv. RCTX“ unterscheidet sich nicht signifikant vom rezidivfreien Überleben der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ($p=0,261$).

3.3.2.3 Fernmetastasenrezidivraten

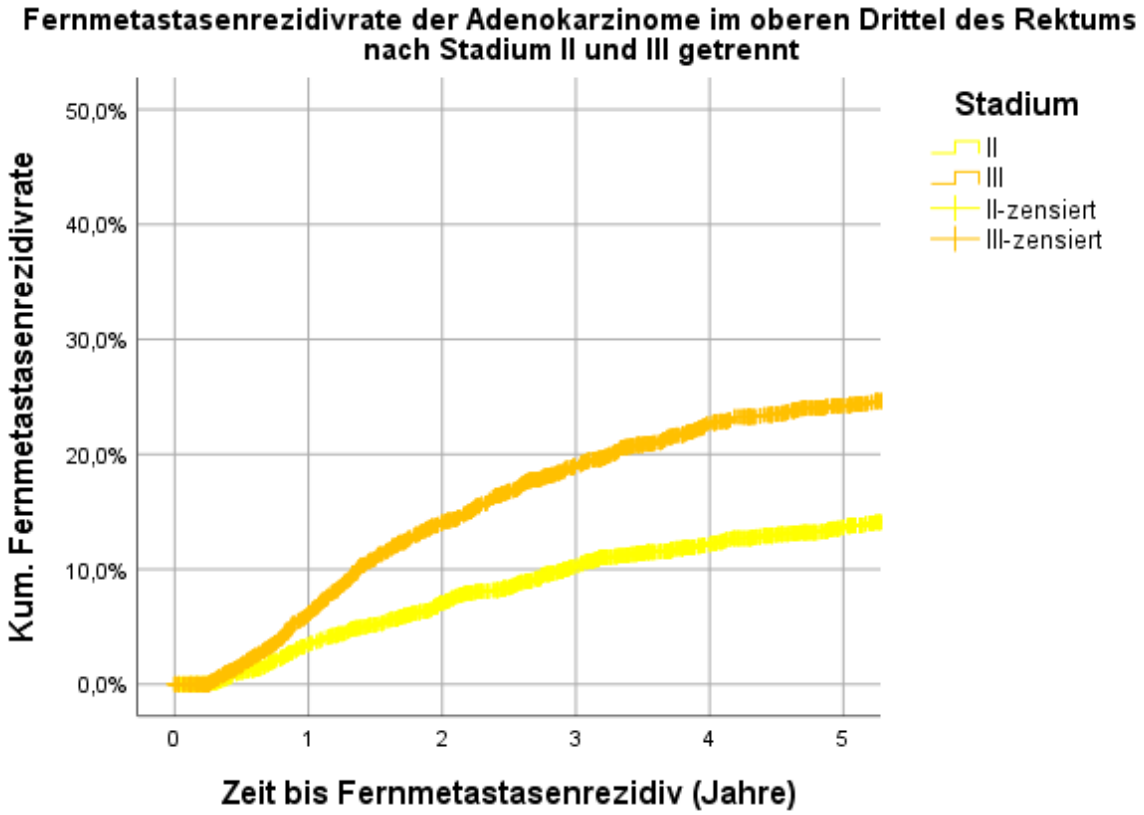

Abbildung 66: Fernmetastasenrezidivrate der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate beträgt insgesamt 19,5% in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III), in Stadium II 13,7% und in Stadium III 24,2%. Die Fernmetastasenrezidivraten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Stadien II und III unterscheiden sich im Log-Rank-Test dabei hochsignifikant voneinander ($p<0,001$).

3.3.2.3.1 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in den Stadien II/III

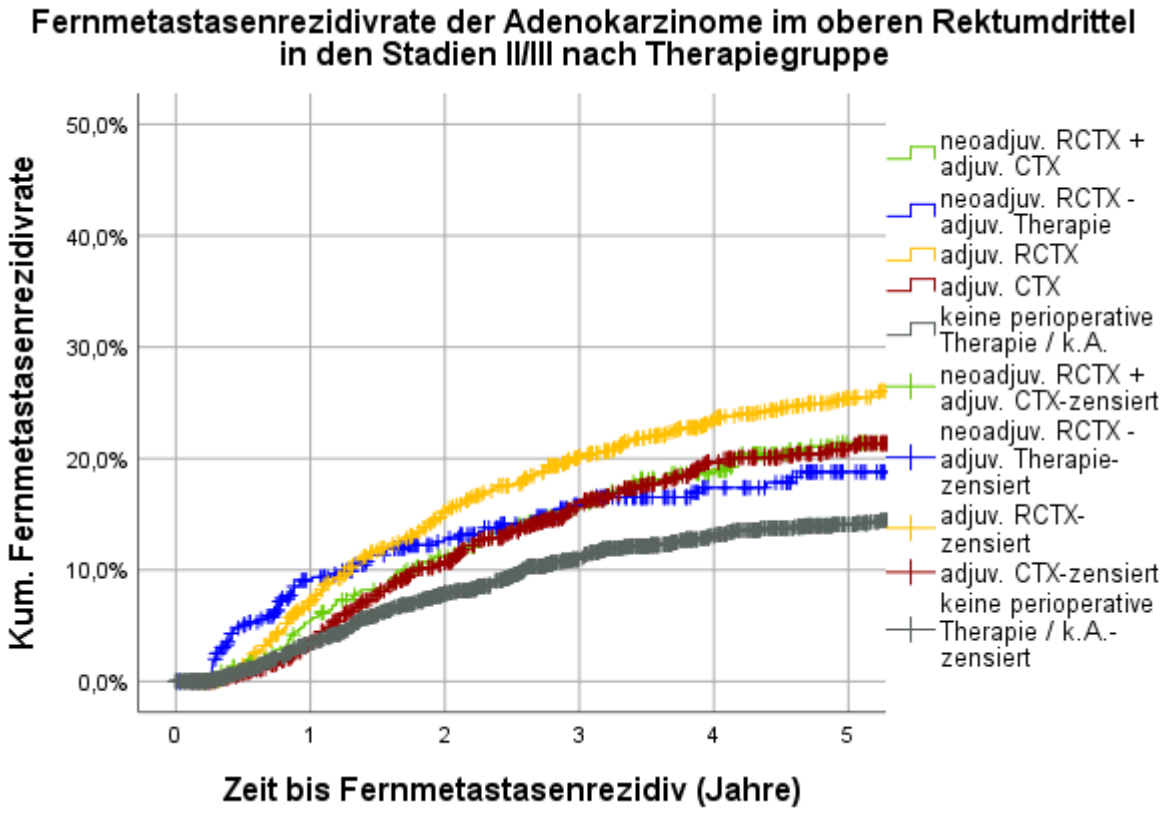

Abbildung 67: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) betragen für die Gruppe „adjuv. RCTX“ 25,4%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 21,4%, adjuv. CTX“ 21,0%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 18,8%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 14,1%.

Die Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeiten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“: zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,721) und zu „adjuv. CTX“ (p=0,950); „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ zu „adjuv. CTX“ (p=0,832)). Die Gruppe „adjuv. RCTX“ unterscheidet sich signifikant von den Gruppen „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ (p=0,036), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,027), „adjuv. CTX“ (p=0,003) und hochsignifikant von „keine perioperative Therapie / k.A“ (p<0,001). Auch die anderen Gruppen unterscheiden sich (hoch)signifikant von „keine perioperative Therapie / k.A.“ („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (p=0,002); „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,013), „adjuv. CTX“ (p<0,001)).

3.3.2.3.2 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in Stadium II

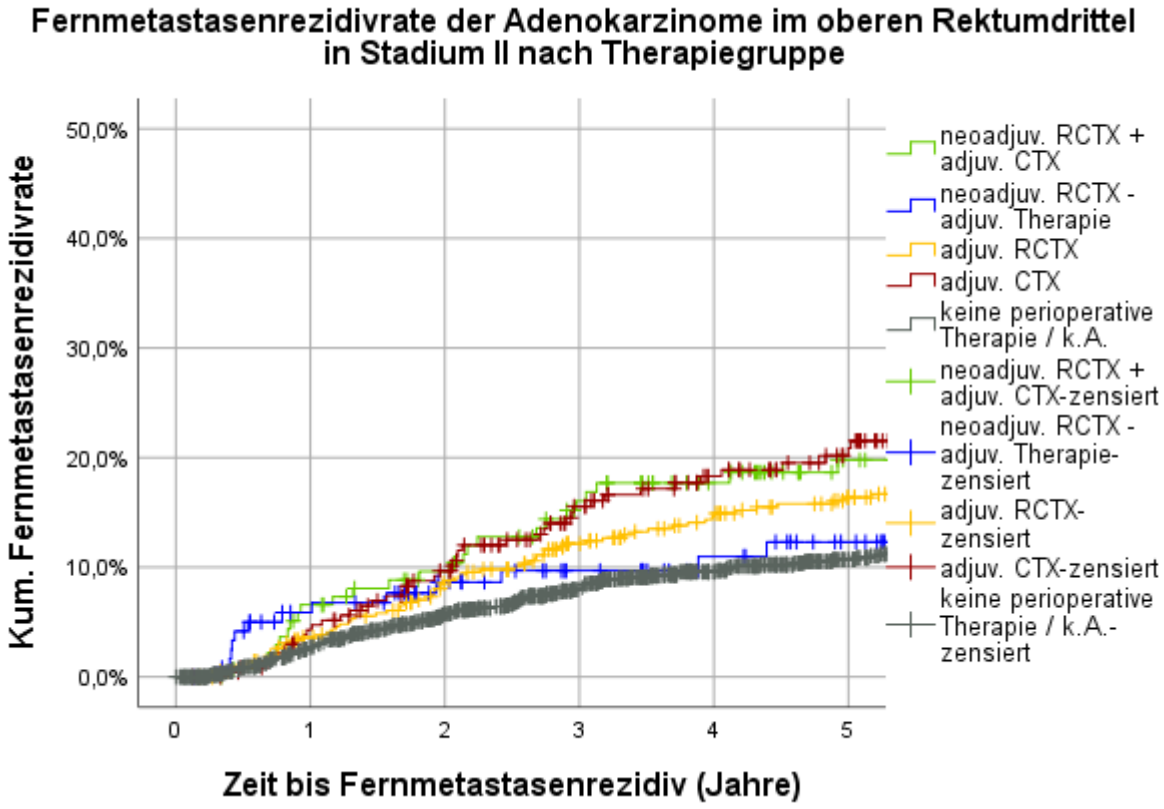

Abbildung 68: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II)

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium II betragen für die Gruppe „adjuv. CTX“ 20,9% „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 19,8%, „adjuv. RCTX“ 16,4%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 12,3%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 10,7 %.

Die Fernmetastasenrezidivraten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, „adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant („Neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“: zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,133), zu „adjuv. RCTX“ (p=0,192), zu „adjuv. CTX“ (p=0,864); „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ zu „adjuv. RCTX“ (p=0,451), zu „adjuv. CTX“ (p=0,135); „adjuv. RCTX“ zu „adjuv. CTX“ (p=0,241)). „Keine perioperative Therapie/ k.A.“ unterscheidet sich (hoch)signifikant von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (p=0,001), „adjuv. RCTX“ (p=0,010) und „adjuv. CTX“ (p<0,001), und nicht signifikant von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,561).

3.3.2.3.3 Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe in Stadium III

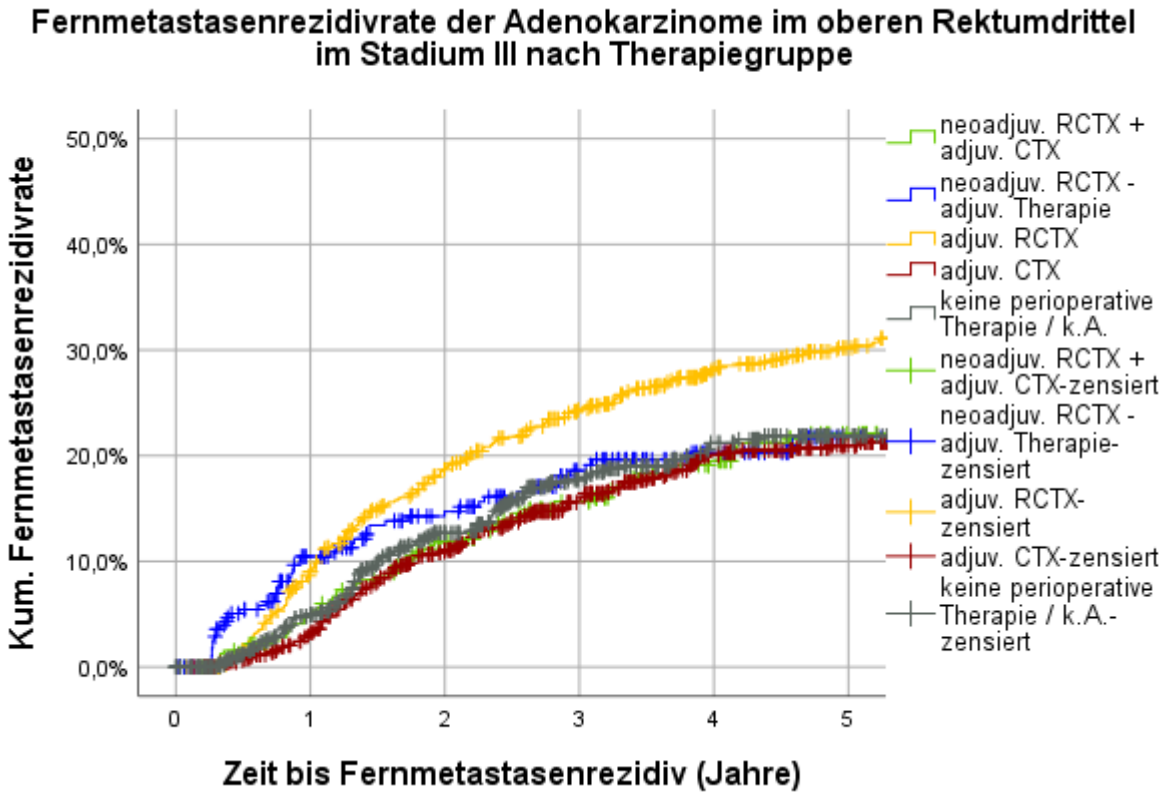

Abbildung 69: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III)

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium III betragen für die Gruppe „adjuv. RCTX“ 30,2%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 22,1%, „keine perioperative Therapie / k.A.“ 21,9%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 21,7%, und für „adjuv. CTX“ 21,0%.

Die Fernmetastasenrezidivraten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant. („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“: zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,589), zu „adjuv. CTX“ (p=0,997); „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ zu „adjuv. CTX“ (p=0,424)). Die Rezidivraten der drei Gruppen unterscheiden sich auch nicht signifikant von „keine perioperative Therapie / k.A.“. („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (p=0,610), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,756), „adjuv. CTX“ (p=0,466)). Die Gruppe „adjuv RCTX“ unterscheidet sich (hoch)signifikant von allen anderen Gruppen. („Keine perioperative Therapie / k.A.“ (p<0,001), „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (p=0,001); „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (p=0,020); „adjuv. CTX“ (p<0,001)).

3.3.2.4 Lokalrezidivraten

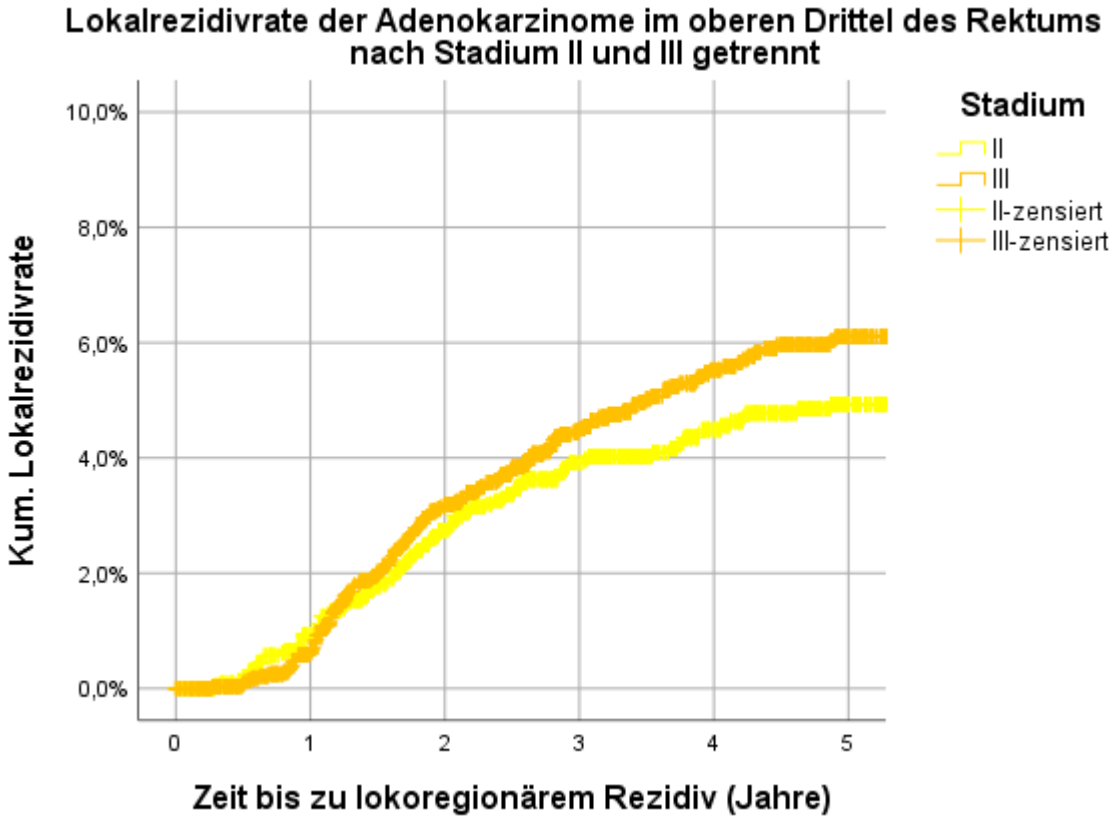

Abbildung 70: Lokalrezidivrate der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Die 5-Jahres Lokalrezidivrate beträgt 5,6% in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III), in Stadium II 4,9% und in Stadium III 6,1%. Die Lokalrezidivraten über den gesamten Beobachtungszeitraum der Stadien II und III unterscheiden sich im Log-Rank-Test dabei nicht signifikant voneinander (p=0,156). Die graphische Darstellung der Lokalrezidivraten nach Therapiegruppe erfolgt daher für Stadium II und III gemeinsam. Auf die graphische Darstellung der für Stadium II und III zusätzlich auch getrennt durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen der Lokalrezidivraten nach Therapiegruppe wird verzichtet.

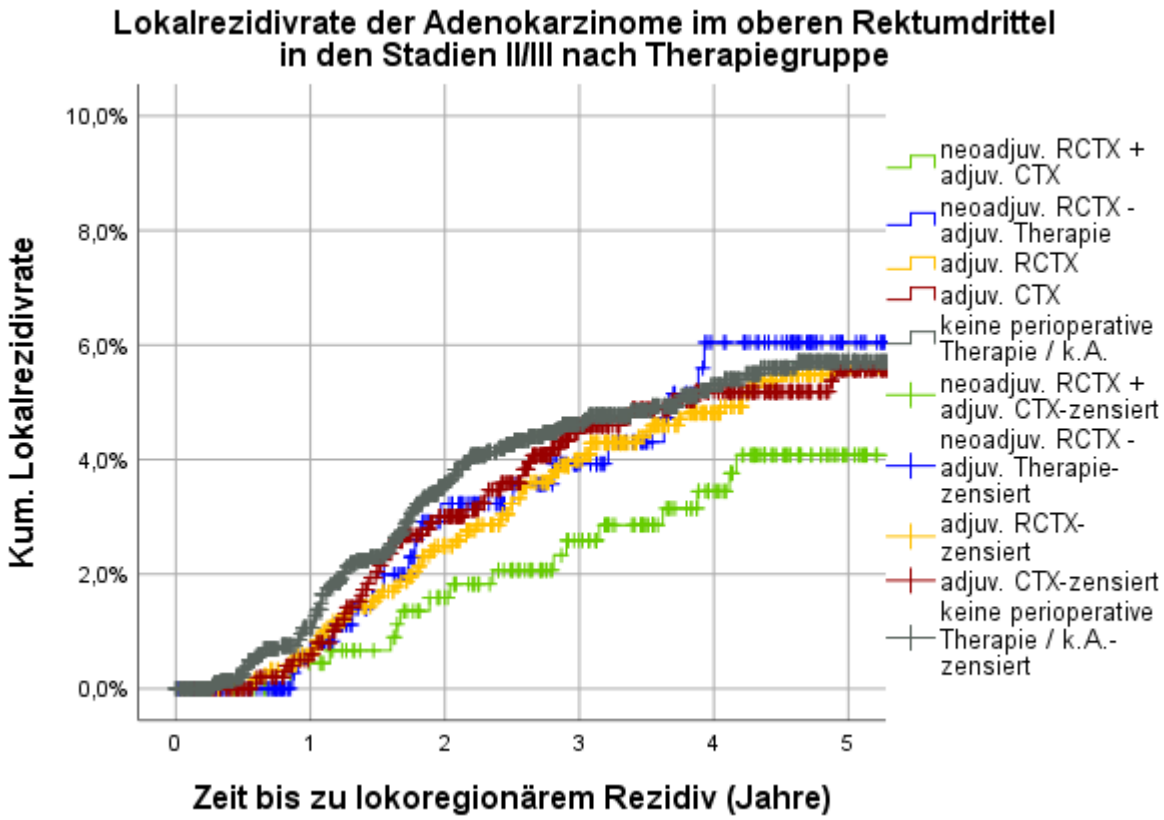

Abbildung 71: Lokalrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Die 5-Jahres-Lokalrezidivraten nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) betragen für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0%, „adjuv. RCTX“ 5,6%, adjuv. CTX“ 5,6%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,7%. Im Log-Rank-Test unterscheiden sich die Lokalrezidivraten bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant, siehe im Anhang Tabelle 58. In Stadium II betragen die Lokalrezidivrate für die Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ 3,5%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 4,6%, „adjuv. RCTX“ 3,7%, adjuv. CTX“ 6,5%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,2%. In Stadium III betragen die 5-Jahres-Lokalrezidivraten für die Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ 4,3%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,7%, „adjuv. RCTX“ 6,7%, adjuv. CTX“ 5,3%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 6,9%. Auch in den zusätzlich für Stadium II und III getrennt durchgeführten Analysen unterscheiden sich die Lokalrezidivraten zwischen den einzelnen Therapiegruppen im Log-Rank-Test nicht signifikant voneinander, siehe im Anhang Tabelle 59.

3.3.3 Analyse der Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel mit dem Verfahren der Cox-Regression

Beim Vergleich der Therapiegruppen wurde standardmäßig die Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. Therapie“ als Referenz gewählt. Bei den multivariablen Analysen wurden zusätzlich auch die Hazard Ratios bezogen auf jede andere Therapiegruppe als Referenz angegeben, um einen Vergleich der Ergebnisse der Gruppen untereinander, und mit den Ergebnissen anderer Studien zu ermöglichen. Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Lokalrezidivraten und Fernmetastasenrezidivraten wurden für die Stadien II/III gemeinsam (Auswertkollektiv 1), sowie für Stadium II (Auswertkollektiv 1a) und Stadium III (Auswertkollektiv 1b) getrennt sowohl in univariablen als auch in multivariablen Cox-Regressionsanalysen analysiert. Für die ausführliche Darstellung aller Zahlenwerte wird auf die Tabellen 60-67 im Anhang verwiesen.

3.3.3.1 Gesamtüberleben

3.3.3.1.1 Einflussvariablen

Neben der perioperativen Therapiegruppe erwiesen sich als weitere unabhängige Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben in allen Kollektiven Diagnosealter, Geschlecht, Grading und die Anzahl der entnommenen und untersuchten Lymphknoten, sowie in Auswertkollektiv 1 zusätzlich das Stadium (II oder III) und in Auswertkollektiv 1a und 1b der T-Status. Für diese Einflussvariablen wurde in der multivariablen Analyse adjustiert, vgl. Tabellen 60 und 64 im Anhang. Für den N-Status wurde in Stadium III nicht adjustiert, da von einer Untererfassung des N2-Status in der klinischen Diagnostik ausgegangen wurde.

3.3.3.1.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

Tabelle 35 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.

Tabelle 35: Übersicht über die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens in den Auswertkollektiven 1, 1a, 1b

Gesamtüberleben	Anzahl Fälle	Multivariable Cox-Regression			Univariable Cox-Regression		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Auswertkollektiv 1: Stadien II/III	5312						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	462	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	412	1,848	1,413-2,416	<0,001	2,045	1,565-2,672	<0,001
adjuv. RCTX	1226	1,565	1,246-1,966	<0,001	1,618	1,290-2,030	<0,001
adjuv. CTX	1049	1,161	0,909-1,483	0,232	1,336	1,048-1,702	0,019
keine perioperative Therapie / k.A.	2163	1,951	1,551-2,454	<0,001	2,546	2,048-3,166	<0,001
Auswertkollektiv 1a: Stadium II	2388						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	139	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	124	1,422	0,884-2,290	0,147	1,801	1,122-2,892	0,015
adjuv. RCTX	425	1,017	0,677-1,527	0,936	1,018	0,679-1,528	0,931
adjuv. CTX	238	0,986	0,626-1,553	0,950	1,071	0,682-1,681	0,767
keine perioperative Therapie / k.A.	1462	1,367	0,930-2,009	0,112	1,986	1,365-2,889	<0,001
Auswertkollektiv 1b: Stadium III	2924						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	323	1,00	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	288	2,019	1,458-2,795	<0,001	2,172	1,570-3,005	<0,001
adjuv. RCTX	801	1,980	1,501-2,611	<0,001	2,014	1,533-2,648	<0,001
adjuv. CTX	811	1,358	1,011-1,823	0,042	1,439	1,078-1,921	0,014
keine perioperative Therapie / k.A.	701	2,636	1,978-3,514	<0,001	3,822	2,909-5,022	<0,001

3.3.3.1.2.1 Univariable Cox-Regressionsanalyse

In der univariablen Analyse ist das Gesamtüberleben in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) in der Therapiegruppe „adjuv. CTX“ signifikant, in allen anderen Therapiegruppen hochsignifikant schlechter als in der Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“. Am schlechtesten ist das Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A. (HR=2,546, 95%-KI=2,048-3,166, p<0,001), gefolgt von den Gruppen „neoadjuvante RCTX – adjuv. CTX“ (HR=2,045, 95%-KI=1,565-2,672, p<0,001), „adjuv. RCTX“ (HR=1,618, 95%-KI=1,290-2,030, p<0,001) und „adjuv. CTX“ (HR=1,336, 95%-KI=1,048-1,702, p<0,019).

In Stadium II (Auswertkollektiv 1a) sind die Unterschiede der HR der anderen Therapiegruppen zur Gruppe „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ geringer. Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied für die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,986, 95%-KI=1,365-2,889, p<0,001) und ein signifikanter Unterschied für die Gruppe „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,801, 95%-KI=1,122-2,892, p=0,015). Für die Gruppen „adjuv. RCTX“ (HR=1,018, 95%-KI=0,679-1,528, p=0,931) und „adjuv. CTX“ (HR=1,071, 95%-KI=0,682-1,681, p=0,767) sind die Unterschiede zur Referenzgruppe nicht signifikant.

In Stadium III (Auswertkollektiv 1b) sind die Unterschiede der Hazard Ratios der anderen Therapiegruppen zur Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ größer als in Stadium II. Am schlechtesten ist das Gesamtüberleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=3,822, 95%-KI=2,909-5,022, p<0,001) gefolgt von den Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=2,172, 95%-KI=1,570-3,005, p<0,001), „adjuv. RCTX“ (HR=2,014, 95%-KI=1,533-2,648, p<0,001) und „adjuv. CTX“ (HR=1,439, 95%-KI=1,078-1,921, p=0,014).

3.3.3.1.2.2 Multivariable Cox-Regressionsanalyse

In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen sind die Unterschiede der Hazard Ratios der anderen Therapiegruppen zur Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ geringer als in der univariablen Analyse.

3.3.3.1.2.2.1 Stadien II/III

Tabelle 36: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,848, (1,413-2,416), p<0,001	HR=1,565, (1,246-1,966), p<0,001	HR=1,161, (0,909-1,483), p=0,232	HR=1,951, (1,551-2,454), p<0,001
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=0,541, (0,414-0,708), p<0,001	-	HR=0,847, (0,695-1,032), p=0,100	HR=0,628, (0,507-0,780), p=<0,001	HR=1,056 (0,870-1,281), p=0,582
Adjuv. RCTX	HR=0,639, (0,509-0,802), p<0,001	HR=1,180, (0,969-1,438), p=0,100	-	HR=0,742, (0,634-0,869), p<0,001	HR=1,246, (1,095-1,419), p=0,001
Adjuv. CTX	HR=0,861, (0,674-1,100), p=0,232	HR=1,591, (1,283-1,974), p<0,001	HR=1,348, (1,151-1,578), p<0,001	-	HR=1,680, (1,440-1,960), p<0,001
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,513, (0,407-0,645), p<0,001	HR=0,947, (0,780-1,149), p=0,582	HR=0,802, (0,705-0,914), p=0,001	HR=0,595, (0,510-0,694), p<0,001	-

Über die Stadien II und III hinweg betrachtet (Auswertkollektiv 1) ist das Gesamtüberleben in allen Therapiegruppen schlechter als in der Referenzgruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, wobei der Unterschied bei der Gruppe „adjuv. CTX“ nicht signifikant, bei den anderen drei Gruppen hingegen hochsignifikant ist. Es ergibt sich eine signifikante Schichtung, wobei sich nur die Paare „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“, sowie „neoadjuv. RCTX – adjuv. Therapie“ und keine „perioperative Therapie / k.A.“ nicht signifikant unterscheiden. Das beste Gesamtüberleben zeigt die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1) ohne signifikanten Unterschied zur Gruppe „adjuv. CTX“, aber mit hochsignifikantem Unterschied zu allen anderen Gruppen, gefolgt von der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,161, 95%-KI=0,909-1,483, p=0,232), welche sich wiederum hochsignifikant von allen nachfolgenden Gruppen unterscheidet. Als nächstes folgt „adjuv. RCTX“ (HR=1,565, 95%-KI=1,246-1,966, p<0,001) mit signifikantem Unterschied zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und hochsignifikantem Unterschied zu „keine perioperative Therapie / k.A.“. Die nächstschlechtere HR zeigt „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,848, 95%-KI=1,413-2,416, p<0,001), ohne signifikanten Unterschied zu „keine perioperative Therapie / k.A.“. Das schlechteste Gesamtüberleben hat die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,951, 95%-KI=1,551-2,454, p<0,001) mit hochsignifikantem Unterschied zu den drei besten Gruppen und nicht signifikantem Unterschied zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“.

3.3.3.1.2.2.2 Stadium II

Tabelle 37: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium II

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv CTX	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,422, (0,884-2,290), p=0,147	HR=1,017, (0,677-1,527), p=0,936	HR=0,986, (0,626-1,553), p=0,950	HR=1,367, (0,930-2,009), p=0,112
Neoadjuv. RCTX - adjuv CTX	HR=0,703, (0,437-1,132) p=0,147	-	HR=0,715, (0,500-1,022), p=0,065	HR=0,693, (0,461-1,041), p=0,078	HR=0,961, (0,693-1,332), p=0,812
Adjuv. RCTX	HR=0,983, (0,655-1,477), p=0,936	HR=1,399, (0,979-1,999), p=0,065	-	HR=0,969, (0,702-1,338), p=0,850	HR=1,344, (1,084-1,668), p=0,007
Adjuv. CTX	HR=1,015, (0,644-1,598), p=0,950	HR=1,443, (0,960-2,168), p=0,078	HR=1,032, (0,748-1,424), p=0,850	-	HR=1,387, (1,040-1,850), p=0,026
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,732, (0,498-1,075) p=0,112	HR=1,040, (0,751-1,442), p=0,812	HR=0,744, (0,600-0,923), p=0,007	HR=0,721, (0,540-0,962), p=0,026	-

In Stadium II unterscheidet sich in keiner Gruppe das Gesamtüberleben signifikant von der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“. Zur Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ als Referenz, haben die Gruppen „adjuv. RCTX“ (HR=0,744 95%-KI=0,600-0,923, p=0,007) und „adjuv. CTX“ (HR=0,721, 95%-KI=0,540-0,962, p=0,026) eine signifikant unterschiedliche Hazard Ratio, alle sonstigen Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Die Unterschiede der Hazard Ratios der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1) als Referenz und „adjuv CTX“ (HR=0,986 95%-KI=0,626-1,553, p=0,950), sowie „adjuv. RCTX“ (HR=1,017 95%-KI=0,677-1,527, p=0,936) sind gering, und die Unterschiede der Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,422, 95%-KI=0,884-2,290, p=0,147) und „keine perioperative Therapie“ (HR=1,367 95%-KI=0,930-2,009, p=0,112) zueinander ebenfalls.

3.3.3.1.2.2.3 Stadium III

Tabelle 38: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium III

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv CTX	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=2,019, (1,458-2,795), p<0,001	HR=1,980, (1,501-2,611), p<0,001	HR=1,358, (1,011-1,823), p=0,042	HR=2,636, (1,978-3,514) p<0,001
Neoadjuv. RCTX - adjuv CTX	HR=0,495, (0,358-0,686), p<0,001	-	HR=0,981, (0,772-1,246), p=0,874	HR=0,673, (0,519-0,871), p=0,003	HR=1,306, (1,022-1,669), p=0,033
Adjuv. RCTX	HR=0,505, (0,383-0,666), p<0,001	HR=1,020, (0,802-1,296), p=0,874	-	HR=0,686, (0,572-0,822) p<0,001	HR=1,331, (1,126-1,574) p=0,001
Adjuv. CTX	HR=0,737, (0,549-0,989), p=0,042	HR=1,487, (1,148-1,925), p=0,003	HR=1,458, (1,217-1,748), p<0,001	-	HR=1,942, (1,612-2,339), p<0,001
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,379, (0,285-0,506), p<0,001	HR=0,766, (0,599-0,979), p=0,033	HR=0,751, (0,635-0,888), p=0,001	HR=0,515, (0,428-0,620), p<0,001	-

Das beste Gesamtüberleben zeigt die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1) mit signifikantem Unterschied zur Gruppe „adjuv. CTX“ und hochsignifikantem Unterschied zu allen anderen Gruppen, gefolgt von der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,358, 95%-KI=1,011-1,823, p=0,042), die sich wiederum (hoch)signifikant von allen nachfolgenden Gruppen unterscheidet. Als nächstes folgen „adjuv. RCTX“ (HR=1,980, 95%-KI=1,501-2,611, p<0,001) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=2,019, 95%-KI=1,458-2,795, p<0,001), die sich nicht signifikant unterscheiden, jedoch beide signifikant unterschiedlich sind, zur dann folgenden, schlechtesten Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=2,636, 95%-KI=1,978-3,514, p<0,001).

3.3.3.2 Rezidivfreies Überleben

3.3.3.2.1 Einflussvariablen

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben erwiesen sich neben der perioperativen Therapiegruppe als weitere unabhängige Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben in allen Kollektiven Diagnosealter, Geschlecht, Grading und die Anzahl der entnommenen und untersuchten Lymphknoten, sowie in Auswertkollektiv 1 zusätzlich das Stadium (II oder III), in Auswertkollektiv 1a und 1b der T-Status. Für diese Einflussvariablen wurde in der multivariablen Analyse adjustiert, vgl. Tabellen 61 und 65 im Anhang. Für den N-Status wurde in Stadium III nicht adjustiert, da von einer Untererfassung des N2-Status in der klinischen Diagnostik ausgegangen wird.

3.3.3.2.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

Tabelle 39 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.

Tabelle 39: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

Rezidivfreies Überleben	Anzahl Fälle	Multivariable Cox-Regression			Univariable Cox-Regression		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Auswertkollektiv 1: Stadien II/III	5312						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	462	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	412	1,807	1,389-2,351	<0,001	2,002	1,540-2,602	<0,001
adjuv. RCTX	1226	1,694	1,355-2,118	<0,001	1,751	1,403-2,186	<0,001
adjuv. CTX	1049	1,155	0,909-1,468	0,238	1,311	1,034-1,662	0,025
keine perioperative Therapie / k.A.	2163	1,907	1,524-2,388	<0,001	2,406	1,944-2,977	<0,001
Auswertkollektiv 1a: Stadium II	2388						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	139	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	124	1,333	0,837-2,122	0,226	1,727	1,088-2,741	0,020
adjuv. RCTX	425	1,040	0,701-1,543	0,846	1,051	0,709-1,557	0,806
adjuv. CTX	238	1,005	0,646-1,561	0,983	1,099	0,710-1,703	0,671
keine perioperative Therapie / k.A.	1462	1,321	0,910-1,918	0,143	1,860	1,294-2,673	0,001
Auswertkollektiv 1b: Stadium III	2924						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	323	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	288	1,996	1,450-2,747	<0,001	2,140	1,556-2,942	<0,001
adjuv. RCTX	801	2,205	1,680-2,895	<0,001	2,236	1,710-2,926	<0,001
adjuv. CTX	811	1,347	1,009-1,800	0,044	1,393	1,048-1,851	0,022
keine perioperative Therapie / k.A.	701	2,562	1,931-3,399	<0,001	3,546	2,710-4,638	<0,001

3.3.3.2.2.1 Univariable Cox-Regressionsanalyse

In der univariablen Analyse zeigt sich für das rezidivfreie Überleben ein ähnliches Bild wie beim Gesamtüberleben. In Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) ist das rezidivfreie Überleben in der Therapiegruppe „adjuv. CTX“ signifikant, in allen anderen Therapiegruppen hochsignifikant schlechter als in der Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1). Am schlechtesten ist das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A. (HR=2,406, 95%-KI=1,944-2,977, p<0,001), gefolgt von den Gruppen „neoadjuvante RCTX – adjuv. CTX“ (HR=2,002, 95%-KI=1,540-2,602, p<0,001), „adjuv. RCTX“ (HR=1,751, 95%-KI=1,403-2,186, p<0,001) und „adjuv. CTX“ (HR=1,311, 95%-KI=1,034-1,662, p=0,025).

In Stadium II (Auswertkollektiv 1a) sind die Unterschiede der HR der anderen Therapiegruppen zur Referenz geringer. Es besteht ein signifikanter Unterschied für die Gruppen „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,860, 95%-KI=1,294-2,673, p=0,001) und „neoadjuvante RCTX - adjuv. CTX“ (HR=1,727, 95%-KI=1,088-2,741, p=0,020). Für die Gruppen „adjuv. RCTX“ (HR=1,051, 95%-KI=0,709-1,557, p=0,806) und „adjuv. CTX“ (HR=1,099, 95%-KI=0,710-1,703, p=0,671) sind die Unterschiede zur Referenzgruppe gering und nicht signifikant.

In Stadium III (Auswertkollektiv 1b) sind die Unterschiede der HR der anderen Therapiegruppen zur Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ größer als in Stadium II. Am schlechtesten ist das rezidivfreie Überleben in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=3,546, 95%-KI=2,710-4,638, p<0,001) gefolgt von den Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=2,140, 95%-KI=1,556-2,942, p<0,001), „adjuv. RCTX“ (HR=2,236, 95%-KI=1,710-2,926, p<0,001), deren rezidivfreies Überleben sich hochsignifikant von der Referenzgruppe unterscheidet, und „adjuv. CTX“ (HR=1,393, 95%-KI=1,048-1,851, p=0,022) mit einem signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1).

3.3.3.2.2.2 Multivariable Cox-Regressionsanalyse

In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen sind die Unterschiede der Hazard Ratios der anderen Therapiegruppen zur Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ geringer als in der univariablen Analyse.

3.3.3.2.2.2.1 Stadien II/III

Tabelle 40: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III)

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,807, (1,389-2,351), p<0,001	HR=1,694, (1,355-2,118), p<0,001	HR=1,155, (0,909-1,468), p=0,238	HR=1,907, (1,524-2,388), p<0,001
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=0,553, (0,425-0,720), p<0,001	-	HR=0,938 (0,773-1,138), p=0,515	HR=0,639 (0,517-0,790), p<0,001	HR=1,056, (0,873-1,276), p=0,576
Adjuv. RCTX	HR=0,590, (0,472-0,738), p<0,001	HR=1,066, (0,879-1,294), p=0,515	-	HR=0,682, (0,584-0,796), p<0,001	HR=1,126, (0,992-1,278), p=0,067
Adjuv. CTX	HR=0,866, (0,681-1,100), p=0,238	HR=1,564, (1,266-1,933), p<0,001	HR=1,467, (1,257-1,712), p<0,001	-	HR=1,651, (1,419-1,922), p<0,001
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,524, (0,419-0,656), p<0,001	HR=0,947, (0,783-1,145), p=0,576	HR=0,888, (0,782-1,008), p=0,067	HR=0,606, (0,520-0,705), p<0,001	-

Über die Stadien hinweg betrachtet zeigt das beste rezidivfreie Überleben die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1), ohne signifikanten Unterschied zur Gruppe „adjuv. CTX“, aber mit hochsignifikantem Unterschied zu allen anderen Gruppen, gefolgt von der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,155, 95%-KI=0,909-1,468, p=0,238), die sich wiederum hochsignifikant von allen nachfolgenden Gruppen unterscheidet. Als nächstes folgt die Gruppe „adjuv. RCTX“ (HR=1,694, 95%-KI=1,355-2,118, p<0,001), die sich nicht signifikant von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ unterscheidet, und auch knapp nicht signifikant von „keine perioperative Therapie / k.A.“. Die nächstschlechtere HR zeigt „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,807, 95%-KI=1,389-2,351, p<0,001), ohne signifikanten Unterschied zur dann folgenden schlechtesten Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ (HR=1,907, 95%-KI=1,524-2,388), p<0,001).

Es ergibt sich damit eine Schichtung in die zwei Schichten, 1. „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“, sowie 2. „adjuv. RCTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“, wobei sich die ersten beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden und die letzten drei Gruppen auch nicht, jede der ersten beiden Gruppen sich jeweils aber hochsignifikant von jeder der letzten drei.

3.3.3.2.2.2.2 Stadium II

Tabelle 41: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Stadium II

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,333, (0,837-2,122), p=0,226	HR=1,040, (0,701-1,543), p=0,846	HR=1,005, (0,646-1,561), p=0,983	HR=1,321, (0,910-1,918), p=0,143
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=0,750, (0,471-1,195), p=0,226	-	HR=0,780, (0,549-1,110), p=0,168	HR=0,754, (0,505-1,125), p=0,167	HR=0,991, (0,718-1,368), p=0,959
Adjuv. RCTX	HR=0,962, (0,648-1,427), p=0,846	HR=1,281, (0,901-1,823), p=0,168	-	HR=0,966, (0,706-1,323), p=0,830	HR=1,271, (1,028-1,570), p=0,026
Adjuv. CTX	HR=0,995, (0,640-1,547), p=0,983	HR=1,326, (0,889-1,979), p=0,167	HR=1,035, (0,756-1,417), p=0,830	-	HR=1,315, (0,993-1,742), p=0,056
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,757, (0,521-1,099), p=0,143	HR=1,009, (0,731-1,392), p=0,959	HR=0,787, (0,637-0,972), p=0,026	HR=0,760, (0,574-1,007), p=0,056	-

In Stadium II (Auswertkollektiv 1a) unterscheidet sich das rezidivfreie Überleben in keiner Gruppe signifikant von der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“. Auch die Gruppen untereinander unterscheiden sich bis auf die Kombination „adjuv. RCTX“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ nicht signifikant. Knapp nicht-signifikant ist der Unterschied von „adjuv. CTX“ zu „keine perioperative Therapie / k.A.“.

Es zeigt sich der Trend, dass die Hazard Ratios von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ nahe beieinander liegen, und diejenigen von „neoadjuv. RCTX ohne Therapie“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“.

Die niedrigste Hazard Ratio nach „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1) ist hierbei in der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,005, 95%-KI=0,646-1,561, p=0,983) zu finden, gefolgt von „adjuv. RCTX“ (HR=1,040, 95%-KI=0,701-1,543, p=0,846), „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,321, 95%-KI=0,910-1,918, p=0,143), und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,333, 95%-KI=0,837-2,122, p=0,226).

3.3.3.2.2.2.3 Stadium III

Tabelle 42: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Stadium III

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,996, (1,450-2,747) p<0,001	HR=2,205, (1,680-2,895), p<0,001	HR=1,347, (1,009-1,800), p=0,044	HR=2,562, (1,931-3,399), p<0,001
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=0,501, (0,364-0,690), p<0,001	-	HR=1,105, (0,875-1,397), p=0,402	HR=0,675, (0,524-0,869), p=0,002	HR=1,284, (1,010-1,632), p=0,041
Adjuv. RCTX	HR=0,453, (0,345-0,595), p<0,001	HR=0,905, (0,716-1,143), p=0,402	-	HR=0,611, (0,512-0,729), p<0,001	HR=1,162, (1,030-1,045), p=0,073
Adjuv. CTX	HR=0,742, (0,556-0,991), p=0,044	HR=1,481, (1,150-1,907), p=0,002	HR=1,637, (1,371-1,954), p<0,001	-	HR=1,902, (1,583-2,284), p<0,001
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,390, (0,294-0,518), p<0,001	HR=0,779, (0,613-0,990), p=0,041	HR=0,861, (0,731-1,014), p=0,073	HR=0,526, (0,438-0,632), p<0,001	-

In Stadium III (Auswertkollektiv 1b) besteht das beste rezidivfreie Überleben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1). Die Gruppe unterscheidet sich dabei signifikant von der nachfolgenden Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,347, 95-KI=1,009-1,800, p=0,044) und hochsignifikant von allen anderen nachfolgenden Gruppen. Die Gruppe „adjuv. CTX“ unterscheidet sich (hoch)signifikant von den drei nachfolgenden Gruppen. An nächster Stelle folgen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,996, 95%-KI=1,450-2,747, p<0,001) und „adjuv. RCTX“ (HR=2,205, 95%-KI=1,680-2,895, p<0,001), die sich nicht signifikant unterscheiden. Die schlechteste Hazard Ratio zeigt die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ (HR=2,562, 95%-KI=1,931-3,399, p<0,001), wobei der Unterschied zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ knapp signifikant, und zu „adjuv. RCTX“ knapp nicht signifikant ist.

3.3.3.3 Fernmetastasenrezidivrate

3.3.3.3.1 Einflussvariablen

Auf die Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit erwiesen sich neben der perioperativen Therapiegruppe als weitere unabhängige Einflussvariablen das Grading, sowie in Auswertkollektiv 1 zusätzlich das Stadium (II oder III), in Auswertkollektiv 1a und 1b der T-Status. Für diese Einflussvariablen wurde in der multivariablen Analyse adjustiert, vgl. Tabellen 62 und 66 im Anhang. Für den N-Status wurde in Stadium III nicht adjustiert, da von einer Untererfassung des N2-Status in der klinischen Diagnostik ausgegangen wird.

3.3.3.3.2 Fernmetastasenrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapiegruppe – multivariable Cox-Regressionsanalyse

Tabelle 43 liefert eine Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.

Tabelle 43: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivraten in Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

Fernmetastasenrezidiv-rate	Anzahl Fälle	Multivariable Cox-Regression			Univariable Cox-Regression		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Auswertkollektiv 1: Stadien II/III	5312						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	462	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	412	0,989	0,720-1,357	0,944	0,958	0,698-1,314	0,789
adjuv. RCTX	1226	1,291	1,021-1,632	0,033	1,288	1,021-1,625	0,033
adjuv. CTX	1049	0,930	0,724-1,195	0,571	0,986	0,769-1,264	0,909
keine perioperative Therapie / k.A.	2163	0,823	0,643-1,054	0,122	0,679	0,535-0,862	0,002
Auswertkollektiv 1a: Stadium II	2388						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	139	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	124	0,557	0,292-1,063	0,076	0,608	0,320-1,156	0,129
adjuv. RCTX	425	0,705	0,454-1,095	0,119	0,756	0,488-1,170	0,209
adjuv. CTX	238	0,869	0,540-1,398	0,562	0,952	0,594-1,527	0,952
keine perioperative Therapie / k.A.	1462	0,499	0,332-0,751	0,001	0,515	0,343-0,774	0,001
Auswertkollektiv 1b: Stadium III	2924						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	323	1,00	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	288	1,141	0,791-1,647	0,481	1,133	0,785-1,633	0,505
adjuv. RCTX	801	1,722	1,303-2,276	<0,001	1,610	1,222-2,119	0,001
adjuv. CTX	811	1,083	0,804-1,458	0,601	0,995	0,742-1,335	0,973
keine perioperative Therapie / k.A.	701	1,171	0,860-1,594	0,316	1,081	0,796-1,467	0,618

Auf Grund der geringen Anzahl der in die multivariablen Cox-Regressionsanalysen einbezogenen Variablen wird auf eine ausführliche Beschreibung der univariablen Cox-Regressionsanalysen verzichtet. Die Ergebnisse derselben sind im Anhang in Tabellenform in Tabelle 62 dargestellt.

3.3.3.3.2.1 Stadien II/III

Tabelle 44: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium II/III

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=0,989, (0,720-1,357), p=0,944	HR=1,291, (1,021-1,632), p=0,033	HR=0,930, (0,724-1,195), p=0,571	HR=0,823, (0,643-1,054), p=0,122
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=1,012, (0,737-1,388), p=0,944	-	HR=1,306, (0,997-1,710), p= 0,052	HR=0,941, (0,708-1,249), p=0,673	HR=0,832, (0,629-1,101), p=0,198
Adjuv. RCTX	HR=0,775, (0,613-0,979), p=0,033	HR=0,766, (0,585-1,003), p=0,052	-	HR=0,720, (0,601-0,863), p<0,001	HR=0,637, (0,536-0,758), p<0,001
Adjuv. CTX	HR=1,075, (0,837-1,381), p=0,571	HR=1,063, (0,800-1,412), p=0,673	HR=1,388, (1,159-1,663), p<0,001	-	HR=0,885, (0,725-1,080), p=0,228
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=1,215, (0,949-1,556), p=0,122	HR=1,201, (0,908-1,589), p=0,198	HR=1,569, (1,319-1,866), p<0,001	HR=1,130, (0,926-1,379), p=0,228	-

Bei der Betrachtung von Stadium II/III gemeinsam, zeigt sich das beste relative Risiko hinsichtlich Fernmetastasierung in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=0,823, 95%-KI=0,643-1,054, p=0,122), gefolgt von „adjuv. CTX“ (HR=0,930, 95%-KI=0,724-1,195, p=0,571), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=0,989, 95%-KI=0,720-1,357, p=0,944), „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX (HR=1) und „adjuv. RCTX“ (HR=1,291, 95%-KI=1,021-1,632, p=0,033).

Die Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ unterscheidet sich hinsichtlich der Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit nicht signifikant von der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“. Ebenso unterscheidet sich die Gruppe „adjuv. CTX“ nicht signifikant von den beiden neoadjuvant behandelten Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“.

„Adjuv. RCTX“ unterscheidet sich mit einer schlechteren HR im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, knapp nicht signifikant von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, und hochsignifikant von „adjuv. CTX“.

„Keine perioperative Therapie / k.A.“ zeigt eine bessere Hazard Ratio als alle anderen Gruppen. Der Unterschied zu „keine perioperative Therapie / k.A“ ist nicht signifikant für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie und „adjuv. CTX“, und hochsignifikant für „adjuv. RCTX“.

3.3.3.3.2.2 Stadium II

Tabelle 45: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium II

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=0,557, (0,292-1,063), p=0,076	HR=0,705, (0,454-1,095), p=0,119	HR=0,869, (0,540-1,398), p=0,562	HR=0,499, (0,332-0,751), p=0,001
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=1,795, (0,941-3,425), p=0,076	-	HR=1,265, (0,710-2,255), p=0,424	HR=1,559, (0,853-2,849), p=0,149	HR=0,896, (0,513-1,565), p=0,700
Adjuv. RCTX	HR=1,419, (0,913-2,203), p=0,119	HR=0,790, (0,443-1,408), p=0,424	-	HR=1,232, (0,848-1,791), p=0,274	HR=0,708, (0,530-0,946), p=0,019
Adjuv. CTX	HR=1,151, (0,716-1,852), p=0,562	HR=0,641, (0,351-1,172), p=0,149	HR=0,812, (0,558-1,179), p=0,274	-	HR=0,575, (0,409-0,808), p=0,001
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=2,003, (1,331-3,014), p=0,001	HR=1,116, (0,639-1,947), p=0,700	HR=1,412, (1,057-1,885), p=0,019	HR=1,740, (1,238-2,445), p=0,001	-

In Stadium II zeigt das beste Fernmetastasenrezidivrisiko die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=0,499, 95%-KI=0,332-0,751, p=0,001), gefolgt von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=0,557, 95%-KI=0,292-1,063, p=0,076), „adjuv. RCTX“ (HR=0,705, 95%-KI=0,454-1,095, p=0,119), „adjuv. CTX“ (HR=0,869, 95%-KI=0,540-1,398, p=0,562) und „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1).

Die Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, „adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Von keine „perioperative Therapie / k.A.“ unterscheiden sich die Gruppen „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“, „adjuv. CTX“ und „adjuv. RCTX“ signifikant, und die Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ nicht signifikant.

3.3.3.3.2.3 Stadium III

Tabelle 46: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium III

Zeilen als Referenz; [HR, (95%-KI), p-Wert]	Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	Adjuv. RCTX	Adjuv. CTX	Keine perioperative Therapie / k.A.
Neoadjuv. RCTX + adjuv CTX	-	HR=1,141, (0,791-1,647), p=0,481	HR=1,722, (1,303-2,276), p<0,001	HR=1,083, (0,804-1,458), p=0,601	HR=1,171, (0,860-1,594), p=0,316
Neoadjuv. RCTX - adjuv Therapie	HR=0,876, (0,607-1,265), p=0,481	-	HR=1,509, (1,109-2,053), p=0,009	HR=0,949, (0,686-1,312), p=0,751	HR=1,026, (0,735-1,433), p=0,880)
Adjuv. RCTX	HR=0,581, (0,439-0,768), p<0,001	HR=0,663, (0,487-0,902), p=0,009	-	HR=0,629, (0,512-0,772), p<0,001	HR=0,680, (0,545-0,849), p=0,001
Adjuv. CTX	HR=0,924, (0,686-1,244), p=0,601	HR=1,054, (0,762-1,458), p=0,751	HR=1,590, (1,295-1,953), p<0,001	-	HR=1,082, (0,847-1,380), p=0,529
Keine perioperative Therapie / k.A.	HR=0,854, (0,627-1,163), p=0,316	HR=0,975, (0,698-1,361), p=0,880	HR=1,470, (1,178-1,835), p=0,001	HR=0,925, (0,724-1,180), p=0,529	-

In Stadium III zeigt das beste relative Risiko hinsichtlich Fernmetastasierung die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1) ohne signifikanten Unterschied gefolgt von den Gruppen „adjuv. CTX“ (HR=1,083, 95%-KI=0,804-1,458, p=0,601), „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1,141, 95%-KI=0,791-1,647, p=0,481) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,171, 0,860-1,594, p=0,316), die sich auch untereinander nicht signifikant unterscheiden.

Das schlechteste relative Risiko zeigt die Gruppe „adjuv. RCTX“ (HR=1,722, 95%-KI=1,303-2,276, p<0,001), mit signifikantem Unterschied zur Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und hochsignifikantem Unterschied zu den anderen Gruppen.

3.3.3.4 Lokalrezidivrate

3.3.3.4.1 Einflussvariablen

Es wurde zunächst eine univariable Cox-Regressionsanalyse für alle auch beim Gesamtüberleben und beim rezidivfreien Überleben verwendeten Variablen durchgeführt. In allen drei Auswertkollektiven zeigten das Diagnosealter, das Geschlecht, und das Grading keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse wurden diese Variablen anschließend ausgeschlossen. Aufgenommen wurde neben der perioperativen Therapiegruppe zusätzlich die Anzahl der entnommenen und untersuchten Lymphknoten, und bei Auswertkollektiv 1 zusätzlich das Stadium (II oder III), sowie bei Auswertkollektiv 1a und 1b der T-Status. Im Anhang finden sich die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen in Tabellenform, siehe Tabellen 63 und 67. Für den N-Status wurde in Stadium III nicht adjustiert, da von einer Untererfassung des N2-Status in der klinischen Diagnostik ausgegangen wird.

3.3.3.4.1.1 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Therapiegruppe

Tabelle 47 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.

Tabelle 47: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich der Lokalrezidivraten in Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

Lokalrezidivrate	Anzahl Fälle	Multivariable Cox-Regression (reduzierte Variablenanzahl)			Univariable Cox-Regression		
		HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Auswertkollektiv 1: Stadien II/III	5312						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	462	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	412	1,420	0,745-2,705	0,287	1,416	0,743-2,698	0,291
adjuv. RCTX	1226	1,438	0,855-2,420	0,171	1,372	0,816-2,308	0,232
adjuv. CTX	1049	1,447	0,843-2,420	0,180	1,369	0,800-2,343	0,252
keine perioperative Therapie / k.A.	2163	1,725	1,029-2,891	0,038	1,450	0,877	0,147
Auswertkollektiv 1a: Stadium II	2388						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	139	1,000	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	124	1,164	0,309-4,386	0,822	1,521	0,408-5,666	0,532
adjuv. RCTX	425	1,311	0,444-3,869	0,624	1,367	0,464-4,029	0,570
adjuv. CTX	238	2,117	0,698-6,425	0,185	2,239	0,743-6,747	0,152
keine perioperative Therapie / k.A.	1462	1,937	0,701-5,353	0,202	1,753	0,638-4,818	0,276
Auswertkollektiv 1b: Stadium III	2924						
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	323	1,00	Referenz		1,000	Referenz	
neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	288	1,398	0,667-2,934	0,375	1,409	0,671-2,955	0,365
adjuv. RCTX	801	1,650	0,909-2,995	0,099	1,425	0,787-2,579	0,242
adjuv. CTX	811	1,411	0,756-2,632	0,280	1,150	0,620-2,132	0,658
keine perioperative Therapie / k.A.	701	1,956	1,049-3,645	0,035	1,638	0,883-3,039	0,117

3.3.3.4.1.2 Univariable Cox-Regressionsanalyse

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse sind die Unterschiede in den Hazard Ratios zwischen den Therapiegruppen weder für Stadium II/III gemeinsam noch nach Stadium II oder III getrennt signifikant, vgl. Tabelle 63 im Anhang.

3.3.3.4.1.3 Multivariable Cox-Regressionsanalyse

In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen sind die beiden einzigen signifikanten Ergebnisse die Unterschiede Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." von der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX in Stadium III (HR=1,956, 95%-KI=1,049-3,645, p=0,035), " sowie bei Betrachtung der Stadien II und III gemeinsam (HR=1,725, 95%-KI=1,029-2,891, p=0,038). Die perioperativen Therapiegruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen abgesehen von den beiden genannten Kombinationen weder in Stadium II und III getrennt noch bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Stadien signifikant voneinander.
Die Hazard Ratios aller anderen Therapiegruppen bezogen auf „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" als Referenz sind größer als 1, auch wenn der Unterschied nicht signifikant ist. Über die Stadien II und III hinweg betrachtet (Auswertkollektiv 1) zeigt die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." (HR=1,725; 95%-KI=1,029-2,891, p=0,038) die größte Hazard Ratio.
Die anderen drei Therapiegruppen weißen ähnliche Hazard Ratios auf: „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" (HR= 1,420, 95%-KI=0,745-2,705, p=0,287), „adjuv. RCTX" (HR=1,438, 95%-KI=0,855-2,420, p=0,171), „adjuv. CTX" (HR=1,447; 95%-KI=0,843-2,420, p=0,180).

In Stadium II weißt nach der Referenzgruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" (HR=1) die geringste Hazard Ratio die Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" (HR=1,164, 95%KI=0,309-4,386, p=0,822) auf, gefolgt von „adjuv. RCTX" (HR=1,311, 95%KI=0,444-3,869, p=0,624), „keine perioperative Therapie / k.A." (HR=1,937, 95%-KI=0,701-5,353, p=0,202) und „adjuv. CTX" (HR=2,117, 95%-KI=0,698-6,425, p=0,185).

In Stadium III hat nach der Referenzgruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" (HR=1) die geringste Hazard Ratio die Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" (HR=1,398, 95%-KI=0,667-2,934, p=0,375), gefolgt von „adjuv. CTX" (HR=1,411, 95%-KI=0,756-2,632, p=0,280) und „adjuv. RCTX" (HR=1,650, 95%-KI=0,909-2,995, p=0,099). Die höchste Hazard Ratio zeigt die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." (HR=1,956, 95%-KI=1,049-3,645, p=0,035), deren Unterschied zu „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" signifikant ist.

3.3.4 Subgruppenanalyse der Ergebnisqualität der Therapiegruppen „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ für Risikogruppen in Stadium III

In der Leitlinie von 2019 wird für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums beim Nichtvorliegen von besonderen Risikofaktoren ein Vorgehen analog dem Vorgehen beim Kolonkarzinom empfohlen, mit einem Verzicht auf eine neoadjuvante Vorbestrahlung und ggf. Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. In der Leitlinie angeführte Risikokonstellationen sind unter anderem das Vorliegen eines T4-Tumors und ein ausgedehnter Lymphknotenbefall. In Stadium III haben sich in der durchgeführten Gesamtauswertung in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben gezeigt, mit einem höheren Risiko in der Gruppe ohne neoadjuvante Vorbestrahlung. Hinsichtlich der Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit unterschieden sich die Gruppen bei sehr nahe beieinanderliegenden Hazard Ratios nicht signifikant, hinsichtlich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit zeigte sich die nicht signifikante Tendenz eines höheren Risikos in der Gruppe ohne neoadjuvante Vorbehandlung. Die Fälle des Stadiums III für die Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ wurden daher zusätzlich stratifiziert nach dem Vorliegen der Risikokonstellation T4 Status bzw. N2 Status mit dem Kaplan-Meier-Verfahren und der multivariablen Cox-Regression analysiert, und die Ergebnisse den Ergebnissen in den Nichtrisikokonstellationen T1-3 Status bzw. N1 Status gegenübergestellt.

Die Patientencharakteristika in den beiden perioperativen Therapiegruppen in den einzelnen Subgruppen sind im Anhang in Tabellenform dargestellt, siehe Tabellen 68-71. Ebenfalls im Anhang finden sich die Ergebnisse der Log-Rank-Tests, siehe Tabelle 72, sowie die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben in den einzelnen Subgruppen, siehe Abbildungen 32-35.

Die auf der folgenden Seite abgebildete Tabelle 48 gibt einen Überblick über die sich aus den durchgeführten Kaplan-Mayer-Analysen ergebenden 5-Jahres-Werte, und die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen für die Gruppen „adjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ in den Hauptauswertungskollektiven und den Subgruppen.

Tabelle 48: Übersicht über die Ergebnisqualität in den Therapiegruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ in den Subgruppen Stadium III T1-3, Stadium III T4, Stadium III N1, und Stadium III N2, sowie in den Stadien II/III, II und III

Bei den Subgruppenanalysen ist zusätzlich die jeweils in die Cox-Regression einbezogene Fallzahl/Ereigniszahl in Klammern angegeben	5-Jahres-Werte in %		Hazard Ratio, (95%-KI), p-Wert (multivariable Cox-Regression)	
	„Neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“	„Adjuv. CTX“	„Neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“	„Adjuv. CTX“
Ergebnisse der Subgruppenanalysen				
Stadium III: T1-3	286 Fälle	729 Fälle	286 Fälle	729 Fälle
Gesamtüberleben (1009/211)	85,4	81,2	HR=1	HR=1,209, (0,866-1,688), p=0,266
Rezidivfreies Überleben (1009/218)	81,4	79,6	HR=1	HR=1,171, (0,844-1,625), p=0,344
Fernmetastasenrezidivrate (1003/174)	22,5	18,8	HR=1	HR=0,951, (0,686-1,318), p=0,761
Lokalrezidivrate (970/40)	4,8	4,2	HR=1	HR=1,032, (0,526-2,025), p=0,926
Stadium III: T4	37 Fälle	82 Fälle	37 Fälle	82 Fälle
Gesamtüberleben (115/37)	86,0	56,7	HR=1	HR=3,049, (1,069-8,697), p=0,037
Rezidivfreies Überleben (119/39)	*88,6	49,2	HR=1	HR=3,225, (1,140-9,123), p=0,027
Fernmetastasenrezidivrate (119/36)	18,6	42,0	HR=1	HR=2,694, (1,077-6,738), p=0,034
Lokalrezidivrate (111/10)	kein Ereignis	17,5	HR=1	-***
Stadium III: N1	275 Fälle	527 Fälle	275 Fälle	527 Fälle
Gesamtüberleben (799/147)	86,1	85,5	HR=1	HR=1,009, (0,691-1,473), p=0,962
Rezidivfreies Überleben (799/151)	81,9	83,7	HR=1	HR=0,964, (0,665-1,399), p=0,848
Fernmetastasenrezidivrate (796/115)	22,3	12,9	HR=1	HR=0,679, (0,464-0,994), p=0,047
Lokalrezidivrate (765/28)	5,0	3,2	HR=1	HR=0,969, (0,448-2,097), p=0,937
Stadium III: N2	48 Fälle	284 Fälle	48 Fälle	284 Fälle
Gesamtüberleben (327/101)	81,8	66,3	HR=1	HR=2,161, (1,058-4,412), p=0,034
Rezidivfreies Überleben (327/106)	**83,3	63,7	HR=1	HR=2,352, (1,153-4,798), p=0,019
Fernmetastasenrezidivrate (324/95)	20,9	37,1	HR=1	HR=2,457, (1,219-4,953), p=0,012
Lokalrezidivrate (315/22)	kein Ereignis	9,6	HR=1	-****
Ergebnisse aus den bereits berichteten Hauptgruppenanalysen				
Stadien II/III (Auswertkollektiv 1)	462 Fälle	1049 Fälle	462 Fälle	1049 Fälle
Gesamtüberleben	85,0	80,1	HR=1	HR=1,161, (0,909-1,483), p=0,232
Rezidivfreies Überleben	81,8	77,3	HR=1	HR=1,155, (0,909-1,468), p=0,238
Fernmetastasenrezidivrate	21,4	21,0	HR=1	HR=0,930, (0,724-1,195), p=0,571
Lokalrezidivrate	4,1	5,6	HR=1	HR=1,447, (0,843-2,420), p=0,180
Stadium II (Auswertkollektiv 1a)	139 Fälle	238 Fälle	139 Fälle	238 Fälle
Gesamtüberleben	83,7	84,0	HR=1	HR=0,986, (0,626-1,553), p=0,950
Rezidivfreies Überleben	80,9	78,9	HR=1	HR=1,005, (0,646-1,561), p=0,983
Fernmetastasenrezidivrate	19,8	20,9	HR=1	HR=0,869, (0,540-1,398), p=0,562
Lokalrezidivrate	3,5	6,5	HR=1	HR=2,117, (0,698-6,425), p=0,185
Stadium III (Auswertkollektiv 1b)	323 Fälle	811 Fälle	323 Fälle	811 Fälle
Gesamtüberleben	85,5	78,9	HR=1	HR=1,358, (1,011-1,823), p=0,042
Rezidivfreies Überleben	82,1	76,9	HR=1	HR=1,347, (1,009-1,800), p=0,044
Fernmetastasenrezidivrate	22,1	21,0	HR=1	HR=1,083, (0,804-1,458), p=0,601
Lokalrezidivrate	4,3	5,3	HR=1	HR=1,411, (0,756-2,632), p=0,280

* Diskrepanz zu Gesamtüberleben, da nur 4 Ereignisse im Zeitraum < 5 Jahre

** Diskrepanz zu Gesamtüberleben, da nur 7 Ereignisse im Zeitraum < 5 Jahre

*** Angabe eines Schätzers nicht möglich. Insgesamt nur 10 Ereignisse, davon alle in der Gruppe „adjuv. CTX“

**** Angabe eines Schätzers nicht möglich. Insgesamt nur 22 Ereignisse, davon alle in der Gruppe „adjuv. CTX“

Bei Betrachtung der Stadien II und III gemeinsam zeigt sich in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“, weder hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben, Fernmetastasenrezidivrate und Lokalrezidivrate. Bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Lokalrezidivrate zeigt sich jedoch die Tendenz hin zu einem besseren Ergebnis in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“.
In Stadium II bestehen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Hazard Ratios für Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Fernmetastasenrezidivrate liegen sehr nahe beieinander. Die Hazard Ratio bezüglich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit ist jedoch ungünstiger für die Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=2,117, (0,698-6,425), p=0,185), allerdings bei insgesamt niedrigen 5-Jahres-Lokalrezidivraten von in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 3,5% und „adjuv. CTX“ 6,5%.
In Stadium III zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR=1,358, (1,011-1,823), p=0,042) und rezidivfreiem Überleben (HR=1,347, (1,009-1,800), p=0,044) mit einem höheren Risiko in der Gruppe „adjuv. CTX“. Die Hazard Ratios für das Fernmetastasenrezidivrisiko sind auch in Stadium III nicht signifikant unterschiedlich und liegen sehr nahe beieinander, für die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit zeigt sich die nichtsignifikante Tendenz eines höheren Risikos in der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,411, (0,756-2,632), p=0,280), bei allerdings ebenfalls niedrigen 5-Jahres-Werten von in der Gruppe „neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ 4,3% und „adjuv. CTX“ 5,3%.

In den in Stadium III durchgeführten Subgruppenanalysen verschwindet die Signifikanz für ein schlechteres Gesamt- und rezidivfreies Überleben in der Gruppe „adjuv. CTX“ in beiden getrennt analysierten Nicht-Risikokonstellationen Stadium III T1-3 sowie Stadium III N1. In der Subgruppe Stadium III T1-3 bleibt eine nichtsignifikante Tendenz hin zu einem schlechteren Gesamt- (HR=1,209, (0,866-1,688), p=0,266) und rezidivfreien Überleben (HR=1,171, (0,844-1,625), p=0,344) der Gruppe „adjuv. CTX“ bestehen, in der Subgruppe Stadium III N1 verschwindet auch diese Tendenz. Die Lokalrezidivrate unterscheidet sich in beiden Subgruppen nicht signifikant und zeigt nahe beieinander liegende Hazard Ratios, sowie 5-Jahreswerte. Die Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit ist in der Subgruppe Stadium III T1-3 nicht signifikant unterschiedlich und die Hazard Ratios liegen sehr nahe beieinander (HR=0,951, (0,686-1,318), p=0,761). In der Subgruppe Stadium III N1 zeigt sich knapp signifikant die Tendenz eines besseren Risikos hinsichtlich Fernmetastasierung in der Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=0,679, (0,464-0,994), p=0,047).
In den Hochrisikogruppen Stadium III T4 (37 Fälle „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, 82 Fälle „adjuv. CTX“) und Stadium III N2 (48 Fälle „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 284 Fälle

„adjuv. CTX“ zeigt sich sowohl für Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, und Fernmetastasenrezidivrate jeweils ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Gruppe „adjuv. CTX“, mit deutlich unterschiedlichen Hazard Ratios. Für die Lokalrezidivrate war es nicht möglich, einen Schätzer zu berechnen, da die Fallzahlen in beiden Gruppen gering sind. Die insgesamt 10 Lokalrezidivereignisse in der Subgruppe Stadium III T4 und die 22 Lokalrezidivereignisse in der Subgruppe Stadium III N2 ereigneten sich jedoch alle in der Gruppe „adjuv. CTX“. Für „adjuv. CTX“ lieferten die Kaplan-Meier-Analysen damit 5-Jahres Lokalrezidivraten von in der Subgruppe Stadium III T4 17,5% und in der Subgruppe Stadium III N2 9,6%. Für die Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ war keine Angabe möglich.

3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen zur Ergebnisqualität

In der Zusammenfassung werden die sich aus den Kaplan-Meier-Analysen ergebenden 5-Jahres-Überlebensraten dargestellt, sowie die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen. Für die ausführliche Darstellung wird an die jeweiligen Stellen in der Arbeit verwiesen.

3.3.5.1 Stadien II/III

In den Kaplan-Meier-Analysen zeigt sich für das gesamte Kollektiv ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72,5%, ein 5-Jahres-redivivfreies Überleben von 69,5%, eine 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate von 19,5% und eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 5,6%. Das Gesamtüberleben, die Fernmetastasenrezidivrate und das rezidivfreie Überleben sind dabei zwischen den Stadien II und III im Log-Rank-Test hochsignifikant unterschiedlich, die Lokalrezidivrate hingegen ist nicht signifikant unterschiedlich.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben je Therapiegruppe beträgt für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 85,0%, für „adjuv. CTX“ 80,1%, für „adjuv. RCTX“ 75,8%, für „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 69,1% und für „keine perioperative Therapie / k.A“ 64,5%. In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen ergibt sich für das Gesamtüberleben folgende Reihenfolge: „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1), gefolgt von „adjuv. CTX“ (HR=1,161, 95%-KI=0,909-1,483, p=0,232), „adjuv. RCTX“ (HR=1,565, 95%-KI=1,246-1,966, p<0,001), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,848, 95%-KI=1,413-2,416, p<0,001) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,951, 95%-KI=1,551-2,454, p<0,001). In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen unterscheiden sich „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht signifikant und zeigen mit jeweils hochsignifikantem Unterschied zu allen anderen Gruppen das beste Gesamtüberleben. Die Gruppe „adjuv. RCTX“ ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens hochsignifikant unterschiedlich zu den beiden besten Gruppen, und signifikant unterschiedlich zu den beiden Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „keine perioperative Therapie“, welche sich untereinander nicht signifikant unterscheiden.

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben beträgt für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 81,8%, für „adjuv. CTX“ 77,3%, für „adjuv. RCTX“ 69,8%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 67,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 63,1%. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ergibt sich bezüglich des rezidivfreien Überlebens folgende Reihenfolge: „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1), „adjuv. CTX“ (HR=1,155, 95%-KI=0,909-1,468, p=0,238), „adjuv. RCTX“ (HR=1,694, 95%-KI=1,355-2,118, p<0,001), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“

(HR=1,807, 95%-KI=1,389-2,351, p<0,001), „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,907, 95%-KI=1,524-2,388), p<0,001), wobei sich die ersten beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden, und die letzten drei Gruppen auch nicht, jede der ersten beiden Gruppen sich jeweils aber hochsignifikant von jeder der letzten drei.

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate beträgt für die Gruppe „adjuv. RCTX“ 25,4%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 21,4%, adjuv. CTX“ 21,0%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 18,8%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 14,1%. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigt sich das beste relative Risiko für Fernmetastasierung in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=0,823, 95%-KI=0,643-1,054, p=0,122), gefolgt von „adjuv. CTX“ (HR=0,930, 95%-KI=0,724-1,195, p=0,571), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=0,989, 95%-KI=0,720-1,357, p=0,944), „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX (HR=1) und „adjuv. RCTX“ (HR=1,291, 95%-KI=1,021-1,632, p=0,033).
In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen unterscheiden sich die Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „adjuv. CTX“ nicht signifikant. „Neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, sowie „adjuv. CTX“ unterscheiden sich signifikant von „adjuv. RCTX“, der Unterschied von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ zu „adjuv. RCTX“ ist jedoch nicht signifikant. Zur Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ ist nur „adjuv. RCTX“ signifikant unterschiedlich.

Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate beträgt für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0%, „adjuv. RCTX“ 5,6%, „adjuv. CTX“ 5,6%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,7%. Im Log-Rank-Test unterscheiden sich die Lokalrezidivraten bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ist das einzige signifikante Ergebnis der Unterschied der Lokalrezidivrate in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,725, 95%-KI=1,029-2,891, p=0,038) von der Referenzgruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1). „Adjuv. CTX“ zeigt über die Stadien hinweg betrachtet, wenn auch nicht signifikant unterschiedlich, ein höheres relatives Risiko (HR=1,447, 95%-KI=0,843-2,420, p=0,180) als „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, bei jedoch insgesamt niedrigen und in der absoluten Differenz nur gering unterschiedlichen 5-Jahres-Lokalrezidivraten.

3.3.5.2 Stadium II

In Stadium II zeigt sich für das gesamte Kollektiv ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 75,7%, ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 72,9%, eine 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate von 13,7% und eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate und 4,9%.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt für die Therapiegruppe „adjuv. RCTX“ 84,8%, „adjuv. CTX“ 84,0%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 83,7%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 72,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 70,6%. In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen ergibt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine nichtsignifikante Zweischichtung mit ähnlichen Hazard Ratios in 1. „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1), „adjuv. RCTX“ (HR=1,017 95%-KI=0,677-1,527, p=0,936), „adjuv. CTX“ (HR=0,986 95%-KI=0,626-1,553, p=0,950) und 2. „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,422, 95%-KI=0,884-2,290, p=0,147), „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,367 95%-KI=0,930-2,009, p=0,112), wobei die einzigen signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ und den Gruppen „adjuv. RCTX“ bzw. „adjuv. CTX“ bestehen.

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben beträgt für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 80,9%, „adjuv. RCTX“ 80,4%, „adjuv. CTX“ 78,9%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 69,5%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 68,7%. In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen zeigt sich, wie beim Gesamtüberleben, eine nichtsignifikante Zweischichtung, wobei 1. die Hazard Ratios der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1), „adjuv. RCTX“ (HR=1,040, 95%-KI=0,701-1,543, p=0,846) und „adjuv. CTX“ (HR=1,005, 95%-KI=0,646-1,561, p=0,983) nahe beieinanderliegen und 2. die Hazard Ratios der Gruppen „neoadjuv, RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,333, 95%-KI=0,837-2,122, p=0,226) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,321, 95%-KI=0,910-1,918, p=0,143). Signifikant ist allerdings nur der Unterschied von „adjuv. RCTX zu „keine perioperative Therapie / k.A.“. Knapp nicht-signifikant ist der Unterschied von „adjuv. CTX“ zu „keine perioperative Therapie / k.A“.

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate beträgt für die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ 10,7 %, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 12,3%, „adjuv. RCTX“ 16,4%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 19,8% und für „adjuv. CTX“ 20,9%. In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen zeigt das beste Fernmetastasenrezidivrisiko die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=0,499, 95%-KI=0,332-0,751, p=0,001), gefolgt von „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=0,557, 95%-KI=0,292-1,063, p=0,076), „adjuv. RCTX“ (HR=0,705, 95%-KI=0,454-1,095, p=0,119), „adjuv. CTX“ (HR=0,869, 95%-KI=0,540-1,398, p=0,562) und „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1). Im Log-Rank Test und in den multivariablen Cox-

Regressionsanalysen unterscheidet sich „keine perioperative Therapie“ hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos signifikant von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „adjuv. CTX“ und „adjuv. RCTX“. Darüber hinaus bestehen hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate beträgt für die Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ 3,5%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 4,6%, „adjuv. RCTX“ 3,7%, adjuv. CTX“ 6,5%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,2%. Weder im Log-Rank-Test noch in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander.

3.3.5.3 Stadium III

In Stadium III zeigt sich für das gesamte Kollektiv ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 69,9%, ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 66,8%, eine 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate von 24,2% und eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 6,1%.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Stadium III beträgt für die Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 85,5%, „adjuv. CTX“ 78,9%, „adjuv. RCTX“ 71,0%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 67,8%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 51,9%.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ergibt sich für das Gesamtüberleben die gleiche Reihenfolge wie über die Stadien hinweg betrachtet: „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1), „adjuv. CTX“ (HR=1,358, 95%-KI=1,011-1,823, p=0,042), „adjuv. RCTX“ (HR=1,980, 95%-KI=1,501-2,611, p<0,001), „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=2,019, 95%-KI=1,458-2,795, p<0,001), „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=2,636, 95%-KI=1,978-3,514, p<0,001). „Neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant und zeigen mit signifikantem Unterschied zu allen anderen Gruppen das beste Gesamtüberleben. Die Gruppe „adjuv. RCTX“ ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens hochsignifikant unterschiedlich zu den beiden besten Gruppen und nicht signifikant unterschiedlich zur Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“. „Keine perioperative Therapie / k.A.“ unterscheidet sich signifikant von allen anderen Gruppen.

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben in Stadium III beträgt für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 82,1%, „adjuv. CTX“ 76,9%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 66,0%, „adjuv. RCTX“ 64,1%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 51,3%.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigt sich in Stadium III das beste rezidivfreie Überleben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv CTX“ (HR=1). Die Gruppe unterscheidet sich dabei signifikant von der nachfolgenden Gruppe „adjuv. CTX“ (HR=1,347, 95%-KI=1,009-1,800, p=0,044) und hochsignifikant von allen anderen nachfolgenden Gruppen. Die Gruppe „adjuv. CTX“ unterscheidet sich (hoch)signifikant von den drei nachfolgenden Gruppen. An nächster Stelle folgen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=1,996, 95%-KI=1,450-2,747, p<0,001) und „adjuv. RCTX“ (HR=2,205, 95%-KI=1,680-2,895, p<0,001), die sich nicht signifikant unterscheiden. Die schlechteste Hazard Ratio zeigt die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ (HR=2,562, 95%-KI=1,931-3,399, p<0,001), wobei der Unterschied zu „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ knapp signifikant, und zu „adjuv. RCTX“ knapp nicht signifikant ist.

Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate beträgt für die Gruppe „adjuv. RCTX“ 30,2%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 22,1%, „keine perioperative Therapie / k.A.“ 21,9%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 21,7%, und für „adjuv. CTX“ 21,0%.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigt in Stadium III das beste relative Risiko hinsichtlich Fernmetastasierung die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1) ohne signifikanten Unterschied gefolgt von den Gruppen „adjuv. CTX“ (HR=1,083, 95%-KI=0,804-1,458, p=0,601), „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1,141, 95%-KI=0,791-1,647, p=0,481) und „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,171, 0,860-1,594, p=0,316), die sich auch untereinander nicht signifikant unterscheiden. Das schlechteste relative Risiko zeigt die Gruppe „adjuv. RCTX“ (HR=1,722, 95%-KI=1,303-2,276, p<0,001), mit signifikantem Unterschied zur Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und hochsignifikantem Unterschied zu den anderen Gruppen.

Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate beträgt für die Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ 4,3%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,7%, „adjuv. RCTX“ 6,7%, adjuv. CTX“ 5,3%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 6,9%. Signifikant ist in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse der Unterschied der Gruppe neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX (HR=1) zu „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=1,956, 95%-KI=1,049-3,645, p=0,035). Darüber hinaus unterscheiden sich die Gruppen weder im Log-Rank-Test noch in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen signifikant voneinander.

Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens zwischen den beiden besten Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ in Stadium III verschwinden bei isolierter Betrachtung der Nicht-Risikosubgruppen Stadium III T1-3 und Stadium III N1. In den Hochrisikosubgruppen Stadium III T4 und Stadium III N2 hingegen zeigt sich ein signifikant besseres Ergebnis der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit. Die 5-Jahres-Lokalrezivivrate liegt in der Gruppe „adjuv. CTX“ in den beiden Hochrisikogruppen mit 17,5% in der Subgruppe Stadium III T4 und 9,6% in der Subgruppe Stadium III N2 deutlich höher als im Gesamtkollektiv. In der Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ wurden in den Hochrisikogruppen keine Lokalrezidive dokumentiert, sodass kein 5-Jahreswert oder ein Risikoschätzer angegeben werden kann.

3.3.5.4 Tendenzen der multivariablen Cox-Regressionsanalysen

Die Gruppen „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ unterscheiden sich in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen über die Stadien II/III hinweg betrachtet und in Stadium II weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens, der Fernmetastasenrezidivraten, noch hinsichtlich der Lokalrezidivraten signifikant. Hinsichtlich Lokalrezidivrate und Fernmetastasenrezidivrate besteht auch in Stadium III kein signifikanter Unterschied. In Stadium III besteht jedoch ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben mit einem höheren Risiko in der Gruppe „adjuv. CTX“. Dieser signifikante Unterschied verschwindet in den Subgruppenanalysen in den Nicht-Risikokonstellationen und wird in den Risikokonstellationen deutlicher.

„Neoadjuv. RCTX ohne adjuvante Therapie“ unterscheidet sich über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium II weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens signifikant von der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“, die Hazard Ratios der beiden Gruppen liegen nahe beieinander. In Stadium III ist „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben signifikant besser als „keine perioperative Therapie / k.A.“. Die Hazard Ratios der beiden Gruppen sind für Stadium II/III gemeinsam betrachtet und in Stadium III (hoch)signifikant schlechter als die Hazard Ratios der Gruppen „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“.

In Stadium II zeigt sich eine Zweischichtung der Hazard Ratios hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben, mit höheren, nahe beieinander liegenden Hazard Ratios für die Gruppen „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“, wobei die Unterschiede zu den anderen Gruppen aber nur teilweise signifikant sind.
Hinsichtlich der reinen Fernmetastasierungswahrscheinlichkeit unterscheiden sich die beiden neoadjuvant behandelten Gruppen weder über die Stadien hinweg betrachtet noch in Stadium II oder III signifikant voneinander. Auch hinsichtlich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

„Keine perioperative Therapie / k.A“ zeigt über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium III jeweils das schlechteste relative Risiko hinsichtlich Gesamt- und rezidivfreiem Überleben, sowie in Stadium II zusammen mit „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ ebenfalls höhere HR als die anderen drei Gruppen. Bezüglich des Fernmetastasenrezidivrisikos zeigt „keine perioperative Therapie / k.A.“ über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium II das beste relative Risiko, in Stadium III hat jedoch lediglich die Gruppe „adjuv. RCTX“ eine schlechtere Hazard Ratio. „Keine perioperative Therapie / k.A.“ unterscheidet sich hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos in allen Kollektiven signifikant von „adjuv. RCTX“ und in Stadium II zusätzlich von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“, von den anderen Gruppen hingegen nicht signifikant.

Die Gruppe „adjuv. RCTX“ zeigt sowohl über die Stadien hinweg betrachtet als auch in Stadium III sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ein höheres relatives Risiko als die Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“, wobei die Unterschiede (hoch)signifikant sind. In Stadium II liegen die Hazard Ratios der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, „adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ jedoch sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens nahe beieinander. „Adjuv. RCTX“ ist bezüglich des relativen Risikos hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowohl über die Stadien hinweg betrachtet als auch in Stadium II und III signifikant besser als „keine perioperative Therapie / k.A.“. Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ist der Unterschied über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium II signifikant und in Stadium III knapp nicht signifikant. Hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos zeigt „adjuv. RCTX“ über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium III das größte relative Risiko, in Stadium II hingegen eine nichtsignifikant bessere HR als „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“. Die Unterschiede hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos von „adjuv. RCTX“ sind gegenüber „keine perioperative Therapie / k.A.“ in allen Kollektiven signifikant, und gegenüber „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium III. „Neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ unterscheidet sich hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivrisikos in Stadium II nicht signifikant von „adjuv. RCTX“, in Stadium III signifikant bei besserem Risiko und über die Stadien hinweg betrachtet ebenfalls knapp signifikant.

Hinsichtlich der Lokalrezidivraten fällt auf, dass, auch, wenn die Unterschiede bis auf den Unterschied zwischen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ über die Stadien hinweg betrachtet und in Stadium III in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant sind, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ sowohl für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet und auch in Stadium II und Stadium III getrennt, jeweils das beste relative Risiko hinsichtlich Lokalrezidiven zeigt, und „keine perioperative Therapie / k.A.“ sowohl für Stadium II und III gemeinsam betrachtet als auch für Stadium III jeweils die höchste Hazard Ratio.

Auffällig ist auch, dass in Stadium II die Hazard Ratio von „adjuv. CTX“ (HR=2,117, 95%-KI=0,698-6,425, p=0,185) größer ist als die von „keine perioperative Therapie / k.A.“, in Stadium III dagegen nach „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ „adjuv. CTX“ (HR=1,336, 95%-KI=0,664-2,690, p=0,416) die beste HR zeigt. Die HR der anderen Gruppen liegen bis auf die Ausnahme von „adjuv. CTX“ in Stadium II, alle zwischen den Werten von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“. Sie weißen über die Stadien hinweg betrachtet ähnliche Hazard Ratios auf: „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR= 1,420, 95%-KI=0,745-2,705, p=0,287), „adjuv. RCTX“ (HR=1,438, 95%-KI=0,855-2,420, p=0,171), „adjuv. CTX“ (HR=1,447; 95%-KI=0,843-2,420, p=0,180).

4 Diskussion

4.1 Kritische Bewertung der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie basierend auf einem Datenkollektiv der ADT zum kolorektalen Karzinom, das zum deutschen Krebskongress 2018 erstellt worden ist, und das Daten von 34 verschiedenen Krebsregistern aus dem Zeitraum 2000-2016 enthält. Ein positiver Aspekt dieser Auswertung ist, dass mit insgesamt 7175 Patienten in Patientenkollektiv 2 für die Beschreibung des Versorgungsstandes, und mit 5312 Patienten in Auswertkollektiv 1 für den Vergleich der Ergebnisqualität, eine große Zahl an Fällen für die Analysen zur Verfügung stand. Positiv ist auch zu sehen, dass die Daten aus der klinischen Praxis stammen, und der Datensatz das gesamte Spektrum an Patienten abdeckt. Eine solche Breite ist in randomisiert klinischen Studien kaum möglich, und in der Regel nicht gegeben. Negativ zu bewerten ist allerdings, dass nicht alle Daten liefernden Register einen flächendeckenden Bevölkerungsbezug haben, sondern auch Daten von onkologischen Schwerpunktzentren und einzelnen Kliniken enthalten sind, wodurch die Generalisierbarkeit der Beobachtungen hinsichtlich des Versorgungsstandes kritisch betrachtet werden muss.
Kritisch betrachtet werden müssen auch die Qualität und die Vollständigkeit der Daten. Verschiedene Parameter, die sowohl für die Wahl des perioperativen Therapieansatzes als auch für die Abschätzung der Prognose wichtig sind, waren nicht oder zumindest nicht für alle Fälle im Datensatz enthalten, und konnten auch nicht nachgefordert werden. Dies betrifft zum Beispiel den CRM-Status, Komorbiditäten und die Qualität der TME/PME. Auch bezüglich der durchgeführten perioperativen Therapien war lediglich die Angabe vorhanden, ob eine perioperative Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie durchgeführt worden ist, jedoch nicht, wie das Therapieregime konkret ausgestaltet war, und ob es vollständig durchgeführt wurde. Auch ist davon auszugehen, dass bei der Dokumentation in den Registern und bei der Aufbereitung und Zusammenführung der Daten der 34 verschiedenen Register, in einem gewissen Umfang Fehler und Fehlklassifikationen stattgefunden haben. Im Rahmen dieser Arbeit bestand keine Möglichkeit, die Daten mit den Originalquellen abzugleichen, und fehlende Daten zu ergänzen oder Fehler in der Dokumentation sicher auszuschließen. Auch gab es im Datensatz Fälle ohne Angaben zu wesentlichen, grundsätzlich im Datensatz enthaltenen Variablen, beispielsweise Tumorlokalisation und Tumorstadium. Es kann nicht geklärt werden, ob sich die Fälle mit fehlenden Angaben gleichmäßig auf alle Gruppen verteilen, sodass der erfolgte Ausschluss dieser Fälle als problematisch für die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu bewerten ist. Ein negativer Aspekt ist auch, dass bei der vorgenommenen Eingruppierung in ein TNM-Stadium, bei der Adjustierung in den multivariablen Cox-Regressionen und bei der Stratifizie-

rung für die Subgruppenanalysen bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten die klinischen Angaben zum TNM-Stadium - cTNM - und bei den nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten die pathologisch gesicherten Angaben - pTNM - verwendet werden mussten, da bei den nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten oftmals keine cTNM-Stadienangabe im Datensatz enthalten war. Durch dieses Vorgehen könnte es zu einer Verzerrung sowohl der Häufigkeit der einzelnen Therapieansätze in den einzelnen Stadien als auch der Ergebnisqualität gekommen sein, im Vergleich zu einem Vorgehen, bei dem für alle Patienten gleichermaßen das cTNM-Stadium verwendet worden wäre. Eine ähnliche Problematik besteht hinsichtlich der durchgeführten Definierung der perioperativen Therapiegruppen. Die Nichtangabe einer bestimmten perioperativen Therapie wurde mit der Nicht-Durchführung der Therapie gleichgesetzt. Dieses Vorgehen erscheint auf Grund der Relevanz der perioperativen Therapie im Behandlungskonzept des Rektumkarzinoms vertretbar, da davon auszugehen ist, dass eine perioperative Therapie als wesentlicher Bestandteil der Behandlung grundsätzlich auch dokumentiert wird. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass durch dieses Vorgehen in einem gewissen Umfang Fehlklassifikationen stattgefunden haben. Fehlklassifikationen im Sinne einer falsch positiven Definierung sind vermutlich deutlich seltener als Fehlklassifikationen im Sinne einer falsch negativen Definierung. Die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ - mit positiver Angabe sowohl einer neoadjuvanten Therapie als auch einer adjuvanten Therapie - enthält vermutlich weniger fehlklassifizierte Fälle als die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“, mit Angaben weder zu einer neoadjuvanten noch zu einer adjuvanten Therapie.

Kritisch zu betrachten ist auch der Follow-Up. Die Register sind davon abhängig, von den behandelnden Ärzten Lokal- und Fernmetastasenrezidive, sowie das Versterben der Patienten gemeldet zu bekommen, um es in die Datensätze einpflegen zu können. Bei Nicht-Meldung eines Ereignisses wurde für das jeweilige Cut-Off-Datum der Status „lebt“ bzw. „Rezidivfreiheit“ angenommen. Durch dieses Vorgehen ist insgesamt von einer Untererfassung der Ereignisse auszugehen. Bezüglich des Lebtstatus führen viele - aber auch nicht alle - Register Abgleiche mit den Gesundheits- und Einwohnermeldeämtern durch. Die Untererfassung der Ereignisse bezüglich des Versterbens ist daher vermutlich geringer als die Untererfassung bei den Lokal- und Fernmetastasenrezidiven. Für die Vergleiche der Ergebnisqualität der Therapieansätze untereinander ist die Frage relevant, ob die Untererfassung gleichmäßig auf alle Therapiegruppen verteilt ist, oder ob einzelne Gruppen stärker betroffen sind als andere. Insgesamt ist die Dokumentation von Ereignissen vor der Operation verlässlicher als die Dokumentation von Ereignissen nach der Operation. Es könnte sein, dass bei Patienten, bei denen eine adjuvanten Therapie dokumentiert wurde, die Erfassung der Rezidive besser ist, als bei Patienten, bei denen keine adjuvante Therapie dokumentiert wurde, da für die Patienten mit der Dokumentation einer adjuvanten Therapie auch nach der Operation sicher zumindest noch

eine Meldung an das Register stattgefunden hat, und damit eher von einer funktionierenden Meldestruktur auszugehen ist. Dies könnte zu Verzerrungen bezüglich der Ergebnisqualität geführt haben. Insbesondere bei der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ könnte eine überproportionale Untererfassung von Rezidiven vorliegen. In diese Gruppe fallen auch diejenigen Fälle, die zwar an das Register gemeldet wurden, bei denen aber keinerlei Arztbriefe vorhanden sind, und bei denen damit eine nicht funktionierende Meldestruktur wahrscheinlich ist.

Für die Auswertungen in den Überlebensanalysen ist auf die Ungleichverteilung der Variablenausprägungen der im Datensatz enthaltenen Variablen in den einzelnen Therapiegruppen hinzuweisen. Anders als in randomisierten klinischen Studien, in denen durch die Randomisierung versucht wird, Ungleichgewichte in den Patientencharakteristika möglichst gering zu halten, ist im vorliegenden, retrospektiv betrachteten Kollektiv eine Ungleichverteilung der Patientencharakteristika zwischen den Therapiegruppen vorhanden. Die Wahl eines perioperativen Therapieansatzes erfolgt in der klinischen Praxis nicht zufällig, sondern die Ärzte treffen ihre Entscheidungen auf Grund der Krankheits- und Patientencharakteristika - vgl. z.B. die Kontraindikationen für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom in der Leitlinie von 2019, sowie die grundsätzliche Empfehlung der adjuvanten Chemotherapie in Stadium II nur bei Risikokonstellationen -, wobei die Gründe für diese Entscheidungen retrospektiv auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht mehr umfassend nachzuvollziehen sind. Die univariablen Analysen - sowohl das Kaplan-Meier-Verfahren als auch die univariablen Cox-Regressionsanalysen - können daher zwar für eine Beschreibung des Überlebens und der Rezidivraten in den jeweiligen Therapiegruppen in der klinischen Wirklichkeit herangezogen werden, eine Aussage über die Ergebnisqualität eines Verfahrens an sich ist jedoch auf Grundlage dieser Daten kaum möglich. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse hat zum Ziel, die Auswirkungen der Ungleichverteilung der Einflussvariablen durch Einbezug derselben in das Regressionsmodell zu verringern, und so auch eine Aussage über die Ergebnisqualität der einzelnen Therapieverfahren zu ermöglichen.

Diesbezüglich ist anzumerken, dass nur eine begrenzte Anzahl an Variablen in die Modelle einbezogen werden konnte, und andere, vermutlich ebenfalls ungleich verteilte Einflussfaktoren auf Grund des Nichtvorhandenseins im Datensatz nicht eingebzogen werden konnten, darunter der CRM-Status, Komorbiditäten und die Durchführung und Qualität der TME/PME.

Positiv ist zu sehen, dass auf Grund des sehr großen Patientenkollektivs die Ausschlüsse hinsichtlich Resektionsstatus und durchgeführtem Operationstyp streng getroffen werden konnten, und dass trotz des Ausschlusses vieler Fälle noch genügend hohe Fallzahlen vorhanden waren, um statistisch signifikante Unterschiede zu identifizieren.

4.2 Zeitliche Entwicklung des Versorgungsstandes in Zusammenschau mit den Leitlinienempfehlungen

4.2.1 Stadien II/III

Im Folgenden wird die zeitliche Entwicklung des Versorgungsstandes vor dem Hintergrund der jeweils gültigen deutschen S3-Leitlinienempfehlungen betrachtet. In der ersten deutschen S3-Leitlinie von 1999 war die Empfehlung für die perioperative Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom sowohl für Stadium II als auch III die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie. Im Zeitraum 2000-2003 erhielten 41,1% der Patienten mit einem Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Rektumdrittel eine adjuvante Radiochemotherapie. In Stadium II lag der Anteil mit 34,5% niedriger als in Stadium III mit 47,2%. Die adjuvante RCTX war damals insgesamt die häufigste durchgeführte perioperative Therapie, wobei in Stadium II auch damals bereits bei 46,2% der Patienten keine perioperative Therapie angegeben wurde, deutlich mehr als in Stadium III mit 25,8% Anteil an Patienten ohne dokumentierte perioperative Therapie. Die Nichtdurchführung einer perioperativen Therapie wurde damals in der Leitlinie weder für Stadium II noch III empfohlen. Die neoadjuvanten Therapieansätze wurden mit insgesamt 6,1% Anteil (1,7% Anteil der Kombination von präoperativer Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie und 4,4% Anteil für die reine neoadjuvante Radiochemotherapie) bezogen auf die Stadien II/III gemeinsam, noch sehr wenig durchgeführt. Sie wurden in der Leitlinie lediglich bei T4 Tumoren und der Aussicht auf die Unmöglichkeit einer R0-Resektion empfohlen. Im Jahr 2004 wechselte die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie hinsichtlich der perioperativen Versorgung des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms hin zur grundsätzlichen Empfehlung der präoperativen Radiochemotherapie oder alternativ einer neoadjuvanten Radiotherapie in Form der Kurzzeitbestrahlung. Eine präoperative Kurzzeit-Radiotherapie wurde im vorliegenden Kollektiv allerdings in allen Jahresgruppen nur äußerst selten durchgeführt. Den Standard bei der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms stellt in Deutschland, anders, als beispielsweise in Schweden (vgl. (Tiselius et al. 2013; Kodeda et al. 2015)), die kombinierte Radiochemotherapie dar. Der Anteil mit neoadjuvanter RCTX therapierter Patienten der Stadien II/III stieg auf die Änderung der Empfehlung folgend in den Jahren 2004-2007 auf insgesamt 17,7% an (9,6% rein neoadjuvant, 8,1% mit adjuvanter Chemotherapie). In Stadium II wurden 13,7% mit neoadjuv. RCTX behandelt (7,7% rein neoadjuvant, 6,0% mit anschließender adjuvanter CTX) und in Stadium III 21,2% (11,2 % rein neoadjuvant, 10,0% mit anschließender adjuvanter Chemotherapie). Gleichzeitig nahm der Anteil an mit adjuvanter RCTX therapierten Patienten ab, von 41,1% in den Stadien II/III in den Jahren 2000-2003 auf 30,3% in den Jahren 2004-2007, in Stadium II von 34,5% auf 23,3%, und in Stadium III von 47,2% auf 36,5%. In Stadium II war gleichzeitig eine leichte Zunahme des

Anteils an Patienten, bei denen gar keine perioperative Therapie durchgeführt wurde, zu vermerken, von 46,2% in den Vorjahren auf 50,8%, in Stadium III hingegen eine Abnahme von 25,8% in den Vorjahren auf 18,4%. Zugenommen hat in Stadium III dafür die Durchführungshäufigkeit einer adjuvanten Chemotherapie von 15,2% in den Vorjahren auf 19,5%, auch wenn es in der Leitlinie von 2004 hieß, dass für die Durchführung einer reinen adjuvanten Chemotherapie die einzige Indikation das Vorhandensein von Kontraindikationen gegen die Kombinationstherapie ist. In Stadium II ist die Häufigkeit der adjuvanten Chemotherapie hingegen gleichgeblieben, mit 8,8% Anteil in den Jahren 2000-2003 und 8,7% Anteil in den Jahren 2004-2007.

In der S3-Leitlinie von 2008 wurde das obere Rektumdrittel gesondert vom mittleren/unteren Rektumdrittel behandelt, und es wurde freigestellt, ob im oberen Rektumdrittel die Therapie wie beim Rektumkarzinom mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgt, bei der allerdings jetzt die anschließende Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie explizit empfohlen wurde, oder wie beim Kolonkarzinom mit einer adjuvanten Chemotherapie. Die Empfehlung für das Kolonkarzinom sah eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III als indiziert an, und für das Stadium II war die Empfehlung dergestalt formuliert, dass eine adjuvante Chemotherapie beim Nichtvorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden könne, und in Risikosituationen durchgeführt werden solle.

Auf diese Empfehlung zeitlich folgend, nahm der Anteil an neoadjuvant therapierten Patienten in den Jahren 2008-2011 weiter zu, auf insgesamt 21,8% (11,2% rein neoadjuvant, 10,6% mit anschließender adjuvanter Chemotherapie) in den Stadien II/III gemeinsam betrachtet, bzw. 14,8% (7,5% rein neoadjuvant, 7,3% mit adjuvanter Chemotherapie) in Stadium II und 26,6% (13,7% rein neoadjuvant, 12,9% mit adjuvanter Chemotherapie) in Stadium III. In den Jahren 2012-2016 kam es dann zu einem leichten Rückgang des Anteils neoadjuvant behandelter Patienten, auf 18,3% (10,8% rein neoadjuvant, 7,5% mit anschließender adjuvanter Chemotherapie) bezüglich der Stadien II/III gemeinsam, bzw. 10% (5,5% rein neoadjuvant, 4,5% mit anschließender adjuvanter Chemotherapie) in Stadium II und 24,8% (14,9% rein neoadjuvant, 9,9% mit anschließender adjuvanter Chemotherapie) in Stadium III.

Bei der jetzt auch in der Leitlinie explizit als Therapieoption angeführten adjuvanten Chemotherapie ist bezüglich der Stadien II/III gemeinsam eine Zunahme von 14,5% in den Jahren 2004-2007 auf 20,9% in den Jahren 2008-2011 und 21,0% in den Jahren 2012-2016 zu beobachten, wobei in Stadium II lediglich eine leichte Zunahme von 8,7% in den Jahren 2004-2007 auf 10,2% in den Jahren 2008-2011 und 8,9% in den Jahren 2012-2016 zu beobachten ist, und in Stadium III hingegen eine deutliche Zunahme von 19,5% in den Jahren 2004-2007 auf 28,1% in den Jahren 2008-2011 und 30,5% in den Jahren 2012-2016.

Die Durchführungshäufigkeit der adjuvanten Radiochemotherapie hat nach der Leitlinienempfehlung 2008 weiter erheblich abgenommen, auf 15,1% bezüglich der Stadien II/III gemeinsam

betrachtet in den Jahren 2008-2011 und 9,5% in den Jahren 2012-2016, und 10,5% / 6,3% in Stadium II und 18,2% / 11,9% in Stadium III.
Zugenommen hat insgesamt der Anteil an Patienten, die keine perioperative Therapie erhalten haben, bezüglich der Stadien II/III gemeinsam betrachtet auf 39,2% in den Jahren 2008-2011 und 49,7% in den Jahren 2012-2016. Die Zunahme des Anteils an Patienten, die keine perioperative Therapie erhalten haben, ist dabei in Stadium II viel stärker als in Stadium III. In Stadium II betrug der Anteil in den Jahren 2008-2011 61,9% und in den Jahren 2012-2016 73,9%. In Stadium III hingegen betrug er in den Jahren 2008-2011 23,7% – ein niedrigerer Wert als in den Jahren 2000-2003 (25,8%) – und 30,7% in den Jahren 2012-2016.

4.2.2 Stadium II

Für Stadium II ist insgesamt der Trend zu beobachten, dass der Anteil an Patienten, die eine perioperative Therapie erhalten, über die Zeit zurückgegangen ist. Während in den Jahren 2000-2003 auch bereits bei 46,2% der Patienten keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. dokumentiert worden war, wurde in den Jahren 2012-2016 bei 73,9% der Patienten keine perioperative Therapie dokumentiert. Ab 2008 war die Nichtdurchführung einer perioperativen Therapie in Stadium II auch im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen, da diese für das obere Rektumdrittel ein Vorgehen analog zum Kolonkarzinom als Möglichkeit empfahlen, und beim Kolonkarzinom in Stadium II außer in Risikokonstellationen eine perioperative Therapie nicht grundsätzlich empfohlen wird. Die Nichtdurchführung einer perioperativen Therapie beim Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel in Stadium II war aber scheinbar auch schon vor der Aufnahme in die Leitlinienempfehlung in der klinischen Praxis weit verbreitet.
Erheblich abgenommen hat die Durchführungshäufigkeit der adjuvanten RCTX von 34,5% in den Jahren 2000-2003 auf nur noch 6,3% in den Jahren 2012-2016.
Auffällig ist, dass in den Jahren 2004-2007, als die neoadjuvante RCTX von der Leitlinie als grundsätzliche perioperative Therapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Rektums im oberen Drittel auch im Stadium II empfohlen wurde, lediglich 13,7% der Patienten in Stadium II neoadjuvant behandelt wurden, und, dass in den Jahren nach 2008, als neben dem Vorgehen wie beim Kolonkarzinom auch ein Vorgehen wie beim Rektumkarzinom im mittleren/unteren Drittel als Möglichkeit von der Leitlinie angesehen wurde, mehr als die Hälfte der neoadjuvant behandelten Patienten in Stadium II lediglich eine neoadjuvante RCTX ohne anschließende adjuvante Chemotherapie erhalten haben, obwohl die Leitlinie ab 2008 klar die Kombination aus neoadjuvanter RCTX und adjuvanter Chemotherapie empfahl. Die neueste Änderung der Leitlinienempfehlung von 2017, hin zu einem grundsätzlichen Vorgehen im oberen Rektumdrittel wie beim Kolonkarzinom, ist im vorliegenden Datensatz nicht mehr abgebildet.

4.2.3 Stadium III

In Stadium III ist insgesamt zu beobachten, dass über die Zeit die Durchführungshäufigkeit sowohl der adjuvanten Chemotherapie (15,2% in 2000-2003; 30,5% in 2012-2016), als auch der neoadjuvanten Radiochemotherapie (6,5% in 2000-2003; 24,8% in 2012-2016) erheblich zugenommen hat – wobei bei der adjuvanten Chemotherapie der Sprung zwischen den Jahresgruppen 2004-2007 (19,5%) und 2008-2011 (28,1%) besonders groß war – zu Lasten der Durchführungshäufigkeit der adjuvanten Radiochemotherapie (47,2% in 2000-2003; 11,9% in 2012-2016). Dieser Trend ist gleichlaufend mit der Entwicklung der Leitlinienempfehlungen, da bis 2004 die adjuv. RCTX die grundsätzlich empfohlene perioperative Therapie war, 2004-2008 die neoadjuvante RCTX empfohlen wurde, und von 2008 an entweder ein Vorgehen wie beim Rektumkarzinom im unteren/mittleren Drittel, das heißt Durchführung einer neoadjuvanten RCTX mit adjuvanter Chemotherapie oder ein Vorgehen analog dem Vorgehen beim Kolonkarzinom, das heißt im Stadium III Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, empfohlen wurde.

Auffällig ist jedoch, dass in den Jahren 2004-2007, als die neoadjuvante RCTX als grundsätzliche perioperative Therapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel von der Leitlinie empfohlen wurde, lediglich 21,2% der Patienten im Stadium III neoadjuvant behandelt wurden, und dass mehr als die Hälfte der neoadjuvant behandelten Patienten in den Jahren nach 2008 lediglich eine neoadjuvante RCTX ohne anschließende adjuvante Chemotherapie erhalten haben, obwohl die Leitlinie ab 2008 klar die Kombination aus neoadjuvanter RCTX und adjuvanter Chemotherapie empfohlen hat (2008-2011: 13,7% neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie, 12,9% neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX; 2012-2016: 14,9% neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie; 9,9% neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX).

Auch der Anteil der Patienten, bei denen gar keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. dokumentiert worden ist, hat über die Zeit in Stadium III leicht zugenommen (25,8% in 2000-2003; 30,7% in 2012-2016). Für die Nichtdurchführung einer perioperativen Therapie in Stadium III gibt es in keiner der Leitlinien eine Empfehlung. Die neueste Änderung der Leitlinienempfehlung von 2017, hin zu einem grundsätzlichen Vorgehen im oberen Rektumdrittel wie beim Kolonkarzinom, ist im vorliegenden Datensatz nicht mehr abgebildet.

4.3 Ergebnisqualität der perioperativen Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel

4.3.1 Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien

Die meisten Studien betrachten das Rektum als Einheit und für das obere Rektumdrittel werden Daten oft nur in Form von Subgruppenanalysen veröffentlicht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der eigenen Auswertungen mit einigen in der Literatur gefundenen Studien verglichen.

4.3.1.1 CAO/ARO/AIO-94 Trial – Sauer et al., 2004 – Vergleich „adjuv. RCTX“ und „neoadjuv. RCTX“ + adjuv CTX“

In der deutschen CAO/ARO/AIO-94 Studie, deren Ergebnisveröffentlichung 2004 (Sauer et al. 2004) die Ablösung der postoperativen Radiochemotherapie durch eine präoperative Radiochemotherapie als Standard der perioperativen Therapie beim Rektumkarzinom mitbedingte, wurde die präoperative Radiochemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie mit einer nach gleichem Schema durchgeführten postoperativen Radiochemotherapie verglichen. 421 Patienten mit Rektumkarzinom in den klinischen Stadien II und III wurden dafür in die präoperative RCTX Gruppe und 402 Patienten in die postoperative RCTX Gruppe randomisiert. Die Auswertung fand für Karzinome des gesamten Rektums – definiert als Tumoren mit einem aboralen Tumorrand bis 16cm von der Anokutanlinie – gemeinsam statt, die Therapiegruppen wurden nach dem Intention-to-Treat Prinzip in die Auswertungen einbezogen, wobei in der postoperativen RCTX-Gruppe 28% der Patienten tatsächlich keine RCTX erhielten, 18% auf Grund festgestelltem pTNM Stadium I, und 10% auf Grund festgestelltem pTNM Stadium IV, postoperativer Komplikationen oder Tod. Für die Schätzungen der Überlebensraten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet, wobei bei Veröffentlichung der ersten Ergebnisse 2004 lediglich 32% der Patienten tatsächlich einen Follow-Up-Zeitraum von mindestens 5 Jahren hatten. Das 5Y-OAS betrug in der Gruppe mit neoadjuvanter RCTX 76% und in der Gruppe mit adjuvanter RCTX 74% und unterschied sich nicht signifikant (P=0,80) zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Cox-Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR=0,96; 95%-KI=0,70-1,31; „adjuv. RCTX“ als Referenz). Das 5Y-DFS betrug in der neoadjuvanten RCTX Gruppe 68% und in der postoperativen Gruppe 65% und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (p=0,32). Auch in der Cox-Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens (HR=0,87, 95%-KI=0,67-1,14; „adjuv. RCTX“ als Referenz). Die geschätzte 5Y-Lokalrezidivrate betrug 6% in der präoperativen und 13% in der postoperativen Gruppe und unterschied

sich signifikant (P=0,006). Nach Autorenaussage (Sauer und Rödel 2005) unterschieden sich in Subgruppenanalysen die Lokalrezidivraten nicht signifikant zwischen dem mittleren und dem oberen Rektumdrittel.
Im 2012 veröffentlichten Langzeit-Follow-Up der Studie (Sauer et al. 2012) wurde die 5Y-Lokalrezidivrate in der Intention-to-Treat Population mit 5% in der neoadjuvanten RCTX Gruppe und 9,7% in der postoperativen RCTX Gruppe angeben, bei nun vorhandenem Follow-Up von mindestens 5 Jahren bezüglich der Lokalrezidive bei 75% der Patienten. Zusätzlich wurden auch Subgruppenanalysen veröffentlicht, welche die Lokalrezidivraten aufgegliedert nach tatsächlich erhaltener Therapie, sowie nach Lokalisation darstellten. In diesen zeigte sich für das obere Rektumdrittel eine 5Y-Lokalrezidivrate von 2,5% in der neoadjuvanten RCTX Gruppe (gesamtes Rektum: 4,7%) und eine 2,7% 5Y-Lokalrezidivrate bei den Patienten, die tatsächlich eine postoperative RCTX erhalten hatten (gesamtes Rektum: 8,8%), sowie eine 5Y-Lokalrezidivrate von 10,4% bei den Patienten, die für die postoperative RCTX randomisiert worden waren, aber keine RCTX erhalten hatten (gesamtes Rektum: 12,5%). In zusätzlich durchgeführten multivariablen Cox-Regressionsanalysen bezüglich des ganzen Rektums, zeigte sich für die Gruppe mit tatsächlich erhaltener postoperativen RCTX kein signifikanter Unterschied zur Gruppe der neoadjuvanten RCTX (HR=1,01 (95%-KI 0,51-1,98, P=0,98). Die Lokalisation des Tumors im oberen Rektumdrittel zeigte eine HR von 0,62 gegenüber der Lokalisation im unteren Drittel, allerdings nicht signifikant (95%-KI=0,24—1,59, P=0,32).

In der eigenen Auswertung zeigte sich in der multivariablen Cox-Regression für die Gruppe „adjuv. RCTX“ hinsichtlich der Lokalrezidivrate ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ (HR=1,438, 95%-KI=0,855-2,420, p=0,171). Die 5Y-Lokalrezidivraten lagen mit 4,1% in der Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ und 5,6% in der Gruppe „adjuv. RCTX“ etwas höher als in der CAO/ARO/AIO-94 Studie.
Die 5-Jahresüberlebensraten für Gesamt – und rezidivfreies Überleben lagen in der eigenen Auswertung bezüglich des oberen Rektumdrittels in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (85,0% / 81,9%) und „adjuv. RCTX“ (75,8% / 69,8%) für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ deutlich höher als in der CAO/ARO/AIO-94 Studie für das gesamte Rektum, und für die Gruppe „adjuv. RCTX“ lediglich etwas höher.
Im Unterschied zu den Ergebnissen der CAO-ARO-AIO-94 Studie für das ganze Rektum, in der sich die beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, zeigte die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ in der eigenen Auswertung bei Betrachtung der Stadien II/III gemeinsam im oberen Drittel im Vergleich mit der Gruppe „adjuv. RCTX“ jedoch ein hochsignifikant besseres Risiko sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR=0,639, 95%-KI=0,509-0,802, p<0,001), als auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (HR=0,590, 95%-KI=0,472-0,738, p<0,001). Die Diskussion dieser Beobachtung erfolgt unter 4.3.2.4.

4.3.1.2 TME-Trial – Peeters et al., 2007

Im niederländischen TME-Trial (Peeters et al. 2007) wurden zwischen Januar 1996 und Dezember 1999 1805 Patienten mit resektablem Rektumkarzinom der Stadien I-IV (überwiegend Stadien I-III) in die Gruppen isolierte Operation nach TME-Standard und neoadjuvante Kurzzeitvorbestrahlung mit 5x5 Gy gefolgt von einer Operation unter TME-Standard randomisiert. Der Altersmittelwert betrug 65,0 Jahre in der RT+TME Gruppe und 66,0 Jahre in der TME Gruppe. In keiner der beiden Gruppen wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant (p= 0,902) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 64,2% in der RT+TME Gruppe und 63,5% in der TME Gruppe. Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate lag bei 25,8% in der Gruppe mit präoperativer RT und 28,3% in der Gruppe ohne perioperative Therapie (p=0,387). Die Lokalrezidivrate zwischen den beiden Gruppen unterschied sich hochsignifikant (p<0,001), bei einer 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 5,6% in der RT+TME Gruppe und 10,9% in der TME Gruppe. Subgruppenanalysen jedoch zeigten, dass der Unterschied in den Lokalrezidivraten für Karzinome im oberen Drittel geringer und nicht signifikant war, bei einer 5Y-Lokalrezidivrate von 3,7% in der RT+TME Gruppe und 6,2% in der TME Gruppe (p=0,122). Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektumdrittel die Durchführung einer Radiotherapie kritisch gesehen werden müsse, da neben dem Nicht-Vorhandensein eines signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen, auch die absolute Lokalrezidivrate in der TME Gruppe niedrig und daher die Number-needed-to-Treat für die nebenwirkungsbehaftete RT hoch war.

In der eigenen Auswertung lag die 5-Jahres-Lokalrezidivrate in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." bei 5,7% und in den auch mit einer Bestrahlungstherapie versorgten Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" bei 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" bei 6,0%, und „adjuv. RCTX" bei 5,6%. Im Log-Rank Test unterschieden sich die Lokalrezidivraten allesamt nicht signifikant voneinander, in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse war der Unterschied von „keine perioperative Therapie / k.A." zu „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" zu signifikant. (HR=1,725, 95%-KI=1,029-2,891, p=0,038). Die Lokalrezidivraten liegen damit in der eigenen Untersuchung ähnlich niedrig, wie in der TME-Studie für das obere Rektumdrittel, und auch wenn in der eigenen Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der maximal perioperativ behandelten Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" zur Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." gefunden wurde, spricht dies, auf Grund der niedrigen absoluten Differenz und der insgesamt niedrigen Lokalrezidivraten nicht gegen die in der TME-Studie getroffene Schlussfolgerung, dass der Einsatz der Bestrahlungstherapie im oberen Rektumdrittel auf Grund eines begrenzten Nutzens kritisch gesehen werden müsse. Die 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate in der eigenen Untersuchung lag bei 21,4% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX", 18.8% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" und 14,1% in der

Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ Auffällig ist der große Unterschied der Fernmetastasenrezidivrate der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ in der eigenen Auswertung zur mehr als doppelt so hohen 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate in der TME-Studie (dort allerdings bezüglich des ganzen Rektums angegeben). Das Gesamtüberleben in der eigenen Auswertung bezüglich des oberen Rektumdrittels lag mit 64,5% in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ ähnlich hoch, wie in der TME Gruppe (63,5%) bezüglich des ganzen Rektums, in den perioperativ therapierten Gruppen („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 85,0%, „adjuv. CTX“ 80,1%, „adjuv. RCTX“ 75,8%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 69,1%) lag das Gesamtüberleben für das obere Drittel aber deutlich höher als in der RT-TME Gruppe (64,2%) des TME-Trials bezüglich des ganzen Rektums. Erklärt werden könnten die unterschiedlichen Differenzen dadurch, dass die Patienten der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ der eigenen Auswertung im Mittel deutlich älter sind (72,4 Jahre), als die Patienten in den anderen Gruppen, und auch deutlich älter als die Patienten in der TME-Studie (65,0Jahre / 66,0 Jahre). Bei Betrachtung der perioperativ therapierten Patientengruppen der eigenen Studie, deren Altersmittelwerte sich nicht stark von denen der Patienten im TME-Trial unterscheiden, scheint sich für das obere Drittel ein im Vergleich zum gesamten Rektum deutlich besseres Gesamtüberleben abzuzeichnen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in keiner der beiden Gruppen des TME Trials eine Chemotherapie durchgeführt wurde, während bei den perioperativen Therapieansätzen in der eigenen Auswertung Chemotherapien durchgeführt wurden. Als Indiz für ein tendenziell besseres Gesamtüberleben von Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel könnte gesehen werden, dass in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ der eigenen Auswertung das 5Y-Gesamtüberleben einen vergleichbaren Wert zeigt, wie in der TME-Studie, obwohl die Patienten in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ der eigenen Studie deutlich älter sind.

4.3.1.3 Swedish Rectal Cancer Trial – Folkesson et al., 2005

Im Rahmen des Swedish Rectal Cancer Trials (Folkesson et al. 2005) wurden zwischen 1987 und 1990 nach Randomisierung 908 Patienten mit einem Rektumkarzinom der Stadien I-III kurativ operiert, 454 davon ohne und 454 Patienten mit einer zusätzlichen neoadjuvanten Bestrahlung. Nach 13 Jahren medianem Follow-Up betrug die Lokalrezidivrate bei Karzinomen im oberen Drittel 8% in der neoadjuvant vorbestrahlten Gruppe und 12% in der reinen Operationsgruppe, wobei der Unterschied nicht signifikant war (P=0,3). Für das gesamte Rektum betrugen die 5-Jahres Lokalrezidivraten 27% bzw. 11% (p<0,001) und das 5-Jahres Gesamtüberleben 48% bzw. 58% (p=0,004). Das Prinzip der TME bzw. PME war zum Zeitpunkt der Studie noch nicht der Standard.

In der eigenen Studie zeigt sich für die Tumoren in den Stadien II/III über alle Therapieansätze hinweg eine 5Y-Lokalrezidivrate von 5,6%. In der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ beträgt die 5Y-Lokalrezidivrate 4,1%, in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0% und in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“ 5,7%. Die Lokalrezidivraten sind damit in der eigenen Auswertung deutlich niedriger als in der Studie von Folkesson et al., und das obwohl in der Studie von Folkesson et al. auch Tumoren im Stadium I eingeschlossen waren. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind ebenfalls geringer. Auch wenn in der eigenen Auswertung von einer gewissen Untererfassung der Lokalrezidive auszugehen ist, ist der Trend wahrzunehmen, dass sich durch die verbesserte Qualität der Chirurgie mit der Einführung der TME, die Unterschiede in den Lokalrezidivraten zum einen zwischen Patienten mit perioperativer Therapie und denen ohne perioperative Therapie, und zum anderen zwischen den unterschiedlichen perioperativen Therapieansätzen angeglichen haben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt in der eigenen Auswertung für das obere Rektumdrittel ebenfalls für alle Gruppen deutlich höher als im Swedish Rectal Cancer Trial für das gesamte Rektum.

4.3.1.4 QUASAR-TRIAL – QUASAR Collaborative Group, 2007

Das Quasar-Trial (QUASAR Collaborative G. 2007) ist die bislang größte Einzelstudie zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom in Stadium II. In dieser Studie wurden zwischen Mai 1994 und Dezember 2003 insgesamt 3239 Patienten mit kolorektalem Karzinom (medianes Alter 63 Jahre) mit unklarer Indikation zu einer adjuvanten Therapie, 2963 (91%) davon mit einem Tumorstadium II, in die Gruppen adjuvante Chemotherapie (Fluoruracil und Folinsäure) (n=1622) und Beobachtung randomisiert (n=1617). 2291 Patienten (71%) hatten ein Kolonkarzinom. Es zeigte sich für das Gesamtüberleben ein relatives Risiko von 0,82 (95%-KI=0,70-0,95, p=0,008) für die Gruppe „adjuvante CTX“ gegenüber Beobachtung, was unter Annahme einer 5-Jahres Mortalität von 20% ohne adjuvante Therapie einem Überlebensvorteil von absolut ca. 3,6% (95-KI=1,0-6,0) entspricht. Bezüglich der kumulierten Rezidivrate fand die Studie ein relatives Risiko von 0,78 (95%-KI=0,66-0,93, p=0,004) für die adjuvant chemotherapierten Patienten. Die proportionale Risikoreduktion war dabei in Stadium II und III und zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen ähnlich. In der eigenen Auswertung zeigt sich in Stadium II für die Gruppe „adjuv. CTX“ mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 84,0% ein Wert, der sehr nahe an der Schätzung der QUASAR Studie liegt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben für die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ liegt mit 70,6% jedoch deutlich niedriger als die Annahme der QUASAR Studie von 80%. Als Erklärung für diesen niedrigen Wert in der eigenen retrospektiven Arbeit, kann die in der klinischen Praxis bestehende Abhängigkeit der Wahl der Therapie vom Alter und den Komorbiditäten herangezogen werden. Während in der QUSAR Studie für beide Gruppen das mittlere Alter bei 63 Jahren lag, lag es in der eigenen Auswertung für Stadium II in der Gruppe „adjuv. CTX“ bei 65,0 Jahren und in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ bei 71,8 Jahren.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse beträgt die Hazard Ratio von „adjuv. CTX“ zu „keine perioperative Therapie / k.A“ in der eigenen Auswertung hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Stadium II HR=0,721 (95%-KI=0,540-0,962, p=0,026) und hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens HR=0,760 (95%-KI=0,574-1,007, p=0,056), hinsichtlich der kumulierten Rezidivrate wurde keine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, jedoch für die Fernmetastasenrezidivrate (HR=1,740, 95%-KI=1,238-2,445, p=0,001). Das sich zeigende, erhöhte Risiko für Fernmetastasierung in der Gruppe „adjuv. CTX“ wird unter 4.3.2.1 diskutiert.

Das relative Risiko der „adjuv. CTX“ Gruppe ist damit in der eigenen Auswertung für das Gesamtüberleben etwas besser als in der QUASAR Studie. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass bei den Patienten im hier retrospektiv untersuchten Kollektiv die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nicht wie in der QUASAR Studie per Randomisierung getroffen wurde, sondern in Abhängigkeit von prognoserelevanten

Patientencharakteristika, und dass zwischen den Gruppen „adjuv. CTX“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ für das Gesamtüberleben relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika bestanden haben, die auch mit der Methode der multivariablen Cox-Regression nicht hinreichend ausgeglichen werden konnten. Zwar wurde das Alter in die multivariable Cox-Regressionsanalyse einbezogen, viele andere Faktoren, die auf die Entscheidung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie Einfluss haben (z.B. Komorbiditäten), konnten jedoch nicht einbezogen werden.

4.3.1.5 MRC-CR07 Studie - Sebag-Montefiore et al., 2009

In der MRC-CR07 Studie (Sebag-Montefiore et al. 2009) wurden zwischen März 1998 und August 2005 insgesamt 1350 Patienten mit operablem, nichtmetastasiertem Adenokarzinom des Rektums (Stadien I-III) in die Gruppen neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung (n=674) und primäre Operation, selektiv gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie im Fall eines positiven zirkumferentiellen Resektionsmargins (CRM+, Abstand des Tumors vom CRM <=1mm) (n=676) randomisiert. Der Anteil von CRM+-Resektionen war in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (10% / 12%, p=0,12). Primärer Endpunkt war die Lokalrezidivrate. Bei 40% der Patienten in der präoperativen Gruppe und 45% der Patienten in der selektiv postoperativen Radiochemotherapiegruppe wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (Stadium II 18% / 18%; Stadium III 84% / 87%). Für das gesamte Rektum ergab sich eine 3Y-Lokalrezidivrate von 4,4% in der neoadjuvant bestrahlten Gruppe und 10,6% in der selektiv postoperativ bestrahlten Gruppe, mit einem hochsignifikant unterschiedlichen relativen Risiko (HR=0,39, 95%-KI=0,27-0,58, p<0,001). Das DSF unterschied sich ebenfalls signifikant (HR=0,76, 95%-KI=0,62-0,94, p=0,012), das OAS jedoch nicht (HR=0,91, 95%-KI= 0,73-1,13, p=0,40).

Das Risiko für Lokalrezidive war für das obere Rektumdrittel signifikant unterschiedlich (HR=0,19, 95%-KI=0,07-0,47), mit einer 3Y-Lokalrezidivrate von 1,2% in der Gruppe mit neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung (n=95) und 6,2% in der Gruppe der selektiv postoperativ bestrahlten Patienten (n=112).

Die Auswahl der zum Vergleich heranzuziehenden Gruppen in der eigenen Auswertung ist schwierig, da ein Teil der Patienten in der MRC-CR07 eine adjuvante Chemotherapie erhalten hat, und ein Teil nicht, und für die Subgruppe des oberen Rektumdrittels die Verteilung in der Publikation der Studie nicht angegeben ist. Außerdem hat ein Großteil der Patienten in der postoperativen Gruppe keine Bestrahlungstherapie erhalten, ein Teil (CRM+) jedoch auch eine adjuvante RCTX. Eine Gruppe mit reiner Kurzzeitbestrahlung ist in der eigenen Auswertung ebenfalls nicht enthalten. Betrachtet man jedoch die 5Y-Lokalrezidivraten in der eigenen Auswertung für die Stadien II/III gemeinsam, liegen diese mit 5,6% für das gesamte Kollektiv, 4,1% für „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, 6,0% für „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“, 5,6% für „adjuv. RCTX“ und 5,6% für „adjuv. CTX“, sowie 5,7% für „keine perioperative Therapie / k.A.“ für alle Gruppen auf niedrigem Niveau, zwischen den in der MRC-CR07 Studie gefundenen 3-Jahres-Werten für die Kurzzeitbestrahlung, und denen für die selektive postoperative Radiochemotherapie.

4.3.1.6 Metaanalyse zur Rolle adjuvanter Therapie nach neoadjuvanter Therapie – Breugom et al., 2015b

Eine 2015 erschienene Metanalyse (Breugom et al. 2015a) zur Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung mit Radio(chemo)therapie analysierte die individuellen Patientendaten der Patienten mit einem ypTNM Stadium II/III der Studien I-CNR-RT (Sainato et al. 2014), PROCTOR-SKRIPT (Breugom et al. 2015b), EORTC-22921 (Bosset et al. 2014) und CHRONILCE (Glynne-Jones et al. 2014), um den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung zu evaluieren. In der Gesamtanalyse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen hatte, im Vergleich zur Gruppe mit reiner neoadjuvanter Behandlung, hinsichtlich Gesamtüberleben (HR=0,97, 95%-KI=0,81-1,17, p=0,775), rezidivfreiem Überleben (HR=0,91, 95%-KI=0,77-1,07, p=0,230) und Fernmetastasenrezidivrate (HR=0,94, 95%-KI=0,78-1,14, p=0,523). Bei den Patienten mit Tumoren im oberen Rektumdrittel, definiert als Tumoren mit einem aboralen Tumorrand von 10-15cm von der Anokutanlinie, zeigte sich jedoch ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur neoadjuvanten Therapie noch eine adjuvante Chemotherapie bekommen hatten (HR=0,59, 95%-KI=0,40-0,85, p=0,005), sowie eine bessere Fernmetastasierungsrate (HR=0,61, 95%-KI=0,40-0,94, p=0,025). Die HR des Gesamtüberlebens war ebenfalls besser für die Gruppe mit zusätzlicher adjuvanter CTX, der Unterschied zur Gruppe ohne adjuvante CTX war aber nicht signifikant (HR=0,70; 95%-KI=0,44-1,14, p=0,152). Problematisch an der Studie ist, dass zum einen Patienten mit Downstaging und ypTNM Stadium 0/I ausgeschlossen wurden und zum anderen auch Patienten mit isolierter konventionell fraktionierter Radiotherapie, die keinen neoadjuvanten Standard darstellt, eingeschlossen waren, und in dieser Gruppe die Hazard Ratios für die adjuvante Chemotherapie besonders schlecht waren und deren Gesamtergebnis in der gepoolten Analyse dadurch verschlechterten (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S. 179f.). Dennoch sind die Hazard Ratios der Gruppe mit zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie im oberen Drittel hinsichtlich rezidivfreiem Überleben und Metastasenzrezidivrate signifikant besser.

Ein kritischer Vergleich mit den Ergebnissen der eigenen Auswertung erfolgt unter 4.3.2.3.

4.3.1.7 Retrospektive Registerstudie – Tiselius et al., 2013

In einer 2012 veröffentlichten retrospektiven Registerstudie aus der Swedish Rectal Cancer Registry (Tiselius et al. 2013) wurde das Überleben von 436 Patienten unter 75 Jahren mit Rektumkarzinom im Stadium III zwischen den Gruppen adjuvante Chemotherapie und keine adjuvante Therapie verglichen. 58% der Patienten des Kollektivs waren männlich. Das mediane Alter betrug 66,5 Jahre und 76% der Patienten hatten eine neoadjuvante Radiotherapie erhalten, 90% davon in Form einer Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy. Das 5Y-OAS betrug 65,8% für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und 45,6% für Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten.

Die eigene Auswertung zeigt in Stadium III für die Patienten der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A." ein 5Y-OAS von 51,9%, für die Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" ein 5Y-OAS von 67,8%, für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. Therapie" 85,5% und für die mit „adjuv. CTX" behandelten Patienten ein 5Y-OAS von 78,9%. Die bei Tiselius et al. angegebenen 5Y-OAS Werte beziehen sich auf das gesamte Rektum und sind deutlich niedriger als die Werte der eigenen Auswertung bezüglich des oberen Rektumdrittels.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich eine HR von 0,65 (95%-KI=0,5-0,8) für das Gesamtüberleben zu Gunsten der adjuvant behandelten Patienten. In Subgruppenanalysen war das Gesamtüberleben im oberen Rektumdrittel (aboraler Tumorrand: 10-15cm ab Anokutanlinie) in der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten signifikant besser (HR=0,54, 95%-KI=0,3-0,9, P<0,05), knapp nicht signifikant besser im mittleren Drittel (HR 0,67, 95%-KI=0,4-1,0, P=0,07) und nicht signifikant im unteren Drittel (HR 0,97; 95%-KI=0,6-1,6, P=0,9).

In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen der eigenen Auswertung zeigte sich ein hochsignifikant besseres Gesamtüberleben der mit „adjuv. CTX" behandelten Patienten (HR=0,515, 95%-KI=0,428-0,620, p<0,001) gegenüber den Patienten ohne perioperative Therapie. Die HR zwischen „adjuv. CTX" und „keine perioperative Therapie / k.A." lag in der eigenen Auswertung in einem ähnlichen Bereich, wie in der Studie von Tiselius et al. für das obere Rektumdrittel. Vergleicht man die Ergebnisse der schwedischen Studie mit den Hazard Ratios in der eigenen Studie zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX" (HR=0,495, 95%-KI=0,358-0,686, p<0,001) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie" (HR=1) zeigt sich ebenfalls, wie in der Studie von Tiselius et al., ein fast doppelt so hohes Risiko zu versterben in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie. Diese Beobachtung muss jedoch kritisch betrachtet werden, siehe dazu die Diskussion unter 4.3.2.3.

4.3.1.8 Retrospektive Analyse – Park. et al., 2016

Im Jahr 2016 wurde eine retrospektive Analyse (Park et al. 2016) veröffentlicht, die das Langzeit-Outcome von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums, (hier definiert als Karzinome mit einem Abstand des aboralen Tumorrandes zwischen 10 und 15cm von der Anokutanlinie), bei denen keine neoadjuvante Therapie, sondern lediglich abhängig vom Stadium eine adjuvante Chemotherapie – Stadium II: grundsätzlich keine Chemotherapie, sondern nur in Risikokonstellationen; Stadium III: adjuvante Chemotherapie – durchgeführt wurde, untersuchte. Ziel der Studie war der Vergleich des Outcomes der Karzinome im oberen Rektumdrittel mit dem von Karzinomen des Sigmoids und des mittleren/unteren Rektumdrittels, hinsichtlich der 5Y-Lokalrezidivraten als primärem Endpunkt, sowie hinsichtlich OAS und DFS. In der Studie wurden 660 Fälle von Karzinomen im oberen Rektumdrittel analysiert (neben Karzinomen des Sigmoids und des mittleren/unteren Rektumdrittels), die im Zeitraum Januar 2004 – Mai 2008 in 7 verschiedenen Institutionen in 3 asiatischen Ländern behandelt worden waren. Von den 660 Fällen waren 388 (58,8%) Karzinome im Stadium II und 272 (41,2%) Karzinome im Stadium III. Das mittlere Alter der Patienten betrug 64,9 Jahre bei einer Standardabweichung von 11,6 Jahren, wobei Patienten über 80 Jahre in der Studie ausgeschlossen waren. 665 (99,2%) der Patienten wurden unter Sphinktererhalt operiert und 650 (98,6%) der Patienten hatten einen R0-Resektionsstatus. Bei 316 Patienten (47,9%) wurde keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt und bei 344 Patienten (52,1%) wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet, betrug das 5Y-OAS 78,8%, das 5Y-DFS 71,3% und die 5Y-Lokalrezidivrate 3,5%.

In Stadium II (adjuvante Chemotherapie nur in Risikokonstellationen) betrug das 5Y-OAS 81,1%, das 5Y-DFS 77,1% und die 5Y-Lokalrezidivrate 1,7%.

In der eigenen Auswertung betrug in Stadium II für die Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ das 5Y-OAS 70,6%, das 5Y-DFS 68,7% und die 5Y-Lokalrezidivrate 5,2%, und für die Gruppe „adjuv. CTX“ das 5Y-OAS 80,1%, das 5Y-DFS 77,3% und die 5Y-Lokalrezidivrate 5,6%. Das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben lagen damit in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ niedriger als die Werte für Stadium II in der Studie von Park et. al., in deren Patientenkollektiv in Risikokonstellationen in Stadium II eine „adjuv. CTX“ eingesetzt wurde, die Werte der Gruppe „adjuv. CTX“ sind ähnlich zu denen von Park et al. Die Unterschiede zwischen OAS und DFS sind in den beiden Studien in Stadium II jeweils ähnlich, die 5Y-Lokalrezidivrate ist bei Park et. al deutlich niedriger.

In Stadium III (adjuvante Chemotherapie) betrug das 5Y-OAS 76,1%, das 5Y-DFS 65,2%, und die 5Y-Lokalrezidivrate 5,9%.
In der eigenen Auswertung betrug in Stadium III für die Gruppe „adjuv. CTX“ das 5Y-OAS 78,9%, das 5Y-DFS 76,9% und die 5Y-Lokalrezidivrate 5,3%. Das OAS und die Lokalrezidivrate sind damit ähnlich zu den Ergebnissen der Studie von Park et. al.. Auffällig ist jedoch der deutlich größere Unterschied zwischen OAS und DFS in der Studie von Park et. al., im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen.

4.3.2 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Die eigenen Ergebnisse hinsichtlich der Ergebnisqualität in den einzelnen Therapiegruppen, müssen vor dem Hintergrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit und den Unsicherheiten hinsichtlich der Richtigkeit der Einteilung in Stadien und Therapiegruppen, sowie hinsichtlich der Untererfassung von Ereignissen und der womöglich bestehenden unterschiedlichen Ausprägung der Untererfassung in den unterschiedlichen Therapiegruppen kritisch betrachtet werden.

4.3.2.1 Fernmetastasenrezidivraten

Bei den Fernmetastasenrezidiven ist insgesamt von einer gewissen Untererfassung auszugehen. Im Vergleich der über das Kaplan-Meier-Verfahren geschätzten 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivraten mit in der Literatur gefundenen Werten, erscheinen die eigenen Werte niedrig. In der deutschen CAO-ARO-AIO-94 Studie (Sauer et al. 2012) zeigte sich beispielsweise eine 10-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate von 29,8% für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 29,6% für die Gruppe „adjuv. RCTX“ für das Rektum als Ganzes – in der eigenen Auswertung 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivraten von 21,4% / 25,4% für das obere Drittel. In der EORTC 22921-Studie (Bosset et al. 2006), die 1011 Patienten mit T3/T4 Rektumkarzinomen in einem 2x2-armigen Design nach neoadjuv. RTX bzw. RCTX und adjuv. CTX bzw. keiner adjuvanten Therapie randomisierte, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fernmetastasierungsrate zwischen den Gruppen. Die 5-Jahres-Fernmetastasierungsrate des Gesamtkollektivs betrug 34,4%. In der PROCTOR-SCRIPT-Studie (Breugom et al. 2015b) zeigten sich für das ganze Rektum bei Patienten mit Rektumkarzinomen im Stadium II/III nach neoadjuvanter Radio(chemo)therapie 5-Jahres-Fernmetastasierungsraten von 38,5% in der Gruppe, die keine zusätzliche adjuvante Therapie erhalten hatte, und 34,7% in der Gruppe, die zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatte – in der eigenen Auswertung 5-Jahres-Fernmetastasierungsraten von 18,8% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 21,4% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ für das obere Drittel. Insbesondere in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ sind die Werte sehr niedrig. In der TME-Studie (Peeters et al. 2007) beispielsweise zeigte sich eine mehr als doppelt so hohe 5-Jahres-Fernmetastasierungsrate (28,3%) für das ganze Rektum in der mit reiner Operation und TME behandelten Gruppe, als in der eigenen Auswertung in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ bezüglich des oberen Rektumdrittels (14,1%). Der Unterschied der 5-Jahres-Fernmetastasierungsrate zwischen der Gruppe RT+TME in der TME-Studie (25,8%) bezüglich des ganzen Rektums und den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (21,4%) und „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (18,8%) in der eigenen Auswertung bezüglich des oberen Rektumdrittels sind deutlich geringer.

Erklärt werden könnten die eigenen Ergebnisse über eine überproportionale Untererfassung von Fernmetastasenrezidiven in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“. Auch sind die Patienten in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ mit einem mittleren Alter von 72,4 Jahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) signifikant älter als die Patienten in allen anderen Therapiegruppen, sodass der Tod als konkurrierendes Ereignis vermutlich ebenfalls stärker, als in den anderen Gruppen die Schätzung der Fernmetastasierungsrate beeinflusst. Dass sich die Gruppe „adjuv. CTX“ hinsichtlich der Fernmetastasierungsraten weder im Log-Rank-Test, noch in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen signifikant von den neoadjuvanten Therapieansätzen unterscheidet, ist vereinbar mit den Ergebnissen verschiedener Studien und einer 2017 erschienenen Metaanalyse, (Ma et al. 2017) in der für das Rektumkarzinom insgesamt gezeigt wurde, dass sich durch die neoadjuvante Vorbestrahlung vor allem die lokale Kontrolle verbessern lässt, nicht jedoch das fernmetastasenrezidivfreie Überleben.

4.3.2.2 Lokalrezidivraten

Bezüglich der Lokalrezidivraten zeigte sich in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen als einzig signifikanter Unterschied der Unterschied der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ zu „adjuv. RCTX + adjuv. CTX“ bei Betrachtung der Stadien II und III gemeinsam (HR=1,725, 95%-KI=1,029-2,891, p=0,038) und in Stadium III (HR=1,956, 95%-KI=1,049-3,645, p=0,035). Die anderen Therapiegruppen wiesen ähnliche Hazard Ratios im Bereich zwischen der Hazard Ratio von „adjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und der von „keine perioperative Therapie / k.A.“ auf. Die über die Kaplan-Meier-Analysen geschätzten 5-Jahres-Lokalrezidivraten für die Stadien II/III gemeinsam liegen mit insgesamt 5,6 %, bzw. für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0%, „adjuv. RCTX“ 5,6%, adjuv. CTX“ 5,6%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,7% in einem ähnlich niedrigen Bereich, wie in verschiedenen randomisiert, klinischen Studien. In der MRC-CR07-Studie zeigte sich für das obere Rektumdrittel eine 3Y-Lokalrezidivrate von 1,2% in der Gruppe mit neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung und 6,2% in der Gruppe der selektiv postoperativ bestrahlten Patienten, in der TME Studie eine 5Y-Lokalrezidivrate von 3,7% in der RT+TME Gruppe und 6,2% in der TME Gruppe (p=0,122). Im 2012 erschienenen Langzeit-Follow-Up der CAO-ARO-AIO-94 Studie zeigte sich für das obere Rektumdrittel eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 2,5% in der neoadjuvanten RCTX Gruppe und eine 2,7% 5-Jahres-Lokalrezidivrate bei den Patienten mit adjuvanter RCTX. In der 2012 erschienenen retrospektiven Arbeit von Park et. al. zeigte sich insgesamt eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 3,5%.

Dass sich in der eigenen Auswertung ein signifikanter Unterschied zwischen der maximaltherapierten Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ findet, ist vereinbar mit den Ergebnissen verschiedener randomisiert-klinischer Studien, die für die neoadjuvante Bestrahlungstherapie beim Rektumkarzinom insgesamt eine verbesserte lokale Kontrolle gegenüber reiner Operation gezeigt haben. (Peeters et al. 2007; Folkesson et al. 2005) Auch für die anderen Therapieansätze sind in Studien Verbesserungen der lokalen Kontrolle beim kolorektalen Karzinom gezeigt worden (Bosset et al. 2006). Dass sich zwischen den Therapiegruppe keine signifikanten Unterschiede zeigen, und auch die Unterschiede der anderen perioperativen Therapiegruppen gegenüber „keine perioperative Therapie / k.A.“ nicht signifikant sind, lässt sich über die insgesamt niedrige Lokalrezidivrate in allen Gruppen erklären, sodass eventuell vorhandene Unterschiede der Lokalrezidivrisiken der einzelnen Therapieansätze sich nur in geringen absoluten Unterschieden widerspiegeln. Eine weitere Erklärung wäre eine überproportionale Untererfassung von Lokalrezidiven in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A“. Eine solche ist mit Blick auf die sich abzeichnende Untererfassung von Fermetastasenrezidiven in der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ nicht unwahrscheinlich.

4.3.2.3 Betrachtung der Gruppen „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ und „neoadjuvante RCTX ohne adjuv. Therapie“

Die Studienlage zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Vorbehandlung beim Rektumkarzinom ist insgesamt uneindeutig. (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S.179f.)

In einer 2015 veröffentlichten Metaanalyse (Breugom et al. 2015a) zeigte sich für das obere Rektumdrittel ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur neoadjuvanten Therapie noch eine adjuvante Chemotherapie bekommen hatten (HR=0,59, 95%-KI=0,40-0,85, p=0,005), sowie eine bessere Fernmetastasenrezidivrate (HR=0,61, 95%-KI=0,40-0,94, p=0,025). Die HR des Gesamtüberlebens war ebenfalls besser für die Gruppe mit zusätzlicher adjuvanter CTX, der Unterschied zur Gruppe ohne adjuvante CTX war aber nicht signifikant (HR=0,70; 95%-KI=0,44-1,14, p=0,152).

Die eigene Auswertung zeigt in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse in Stadium II/III ein hochsignifikant besseres Gesamtüberleben der Gruppe „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ gegenüber der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ (HR=0,541, 95%-KI=0,414-0,708, p<0,001), sowie ebenfalls ein hochsignifikant besseres rezidivfreies Überleben (HR=0,553, 95%-KI=0,425-0,720, p<0,001). Hinsichtlich der Fernmetastasierungsrate unterscheiden sich die Gruppen in der multivariablen Cox-Regression allerdings weder in Stadium II oder III noch über die Stadien hinweg betrachtet (HR=0,989, 0,720-1,357, p=0,944, Referenz: „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“) signifikant. Betrachtet man zusätzlich die mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmten 5Y-Fernmetastasenrezidivraten, sowie die 5Y-Lokalrezidivraten in beiden Gruppen, liegen diese mit 21,4% / 4,1% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 18,8% / 6,0% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ sehr nahe beieinander, die 5Y-Gesamtüberlebensraten mit 85,0% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 69,1% in der Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ hingegen weit auseinander. Im Unterschied zu den Ergebnissen der zum Vergleich herangezogenen Metaanalyse ist im hier untersuchten Kollektiv auch das Gesamtüberleben hochsignifikant unterschiedlich, und die Unterschiede beim rezidivfreien Überleben zwischen den Gruppen sind, anders als in der Metaanalyse, vor allem durch das Überleben und weniger durch Unterschiede in den Fernmetastasenrezidivraten bedingt. Eine bessere Kontrolle der Fernmetastasierung durch eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter RCTX kann aus der eigenen Auswertung damit nicht geschlussfolgert werden. Die Patienten, die im hier untersuchten Kollektiv eine „neoadjuvante RCTX + adjuv. CTX“ erhalten haben, sind im Mittel 3,6 Jahre älter als die Patienten in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“. In einer anderen retrospektiven Studie von 2012 (Tiselius et al. 2013) zeigte sich ebenfalls ein fast doppelt so hohes

Risiko zu versterben in der Gruppe ohne adjuvante Chemotherapie (nach neoadjuvanter Radiotherapie bei 76% der Patienten), in dieser Studie lag der Altersunterschied zwischen den Gruppen sogar bei 6,6 Jahren.

Über die Gründe, warum bei den Patienten nach der neoadjuvanten Therapie keine zusätzliche adjuvante Therapie mehr durchgeführt wurde, kann auf Grundlage der vorhandenen retrospektiven Daten nur spekuliert werden. Hinsichtlich der Häufigkeit eines Downstagings zeigen sich in der eigenen Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Zum schlechteren Outcome der Patienten ohne adjuvante Therapie könnte beigetragen haben, dass bei der Stadienverteilung nach neoadjuvanter Vorbehandlung in der Gruppe ohne „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ Stadium IV und „keine Angabe“ eines ypTNM Stadiums etwas häufiger, und dafür Stadium III etwas seltener ist als in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, vgl. Abbildungen 36/37 im Anhang. Komorbiditäten, ein schlechterer Allgemeinzustand, postoperative Komplikationen und andere Faktoren, die das Überleben negativ beeinflussen, und im vorliegenden Datensatz nicht hinreichend abgebildet waren, könnten ebenfalls den Ausschlag für den Verzicht auf eine adjuvante Therapie gegeben haben, sodass die Unterschiede der Hazard Ratios kritisch betrachtet werden müssen, und auch nach der Korrektur für die im Datensatz vorhandenen Einflussfaktoren in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse die Unterschiede nicht verlässlich der adjuvanten CTX oder dem Verzicht auf sie zuzurechnen sind. Einen möglichen Einfluss auf das schlechtere Gesamt- und rezidivfreie Überleben könnte auch haben, dass ab 2008 die Durchführung einer reinen neoadjuvanten RCTX ohne adjuvante CTX nicht mehr den Empfehlungen in den Leitlinien entsprach, und die Fälle, die nach diesem Ansatz behandelt wurden, womöglich auch insgesamt weniger leitlinienadhärent und damit unter Umständen schlechter versorgt wurden.

4.3.2.4 Betrachtung der Gruppe „adjuv. RCTX“

Die Lokalrezidivwahrscheinlichkeit der Gruppe „adjuv. RCTX“ unterschied sich nicht signifikant von den Lokalrezidivwahrscheinlichkeiten der anderen Gruppen. „Adjuv. RCTX“ zeigte über die Stadien hinweg betrachtet hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein signifikant niedrigeres Risiko als „keine perioperative Therapie / k.A.“. (HR=0,802, 95%-KI=0,705-0,914, p=0,001) und hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ein knapp nicht signifikant besseres Risiko (HR=0,888, 95%-KI=0,782-1,008, p=0,067), wobei der Unterschied bei separater Betrachtung der Stadien auch signifikant war.

Die Gruppe „adjuv. RCTX“ (als Referenz) zeigte jedoch bei Betrachtung der Stadien II/III gemeinsam ein signifikant höheres Risiko hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=0,639, 95%-KI=0,509-0,802, p<0,001) und „adjuv. CTX“ (HR=0,742, 95%-KI=0,634-0,869, p<0,001) und auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (HR=0,590, 95%-KI=0,472-0,738, p<0,001 / HR=0,682, 95%-KI=0,584-0,796, p<0,001). Dieser insgesamt zu beobachtende Effekt beruht vor allem auf einem unterschiedlichen Risiko in Stadium III. In Stadium II hingegen bestand kein signifikanter Unterschied und die Hazard Ratios der beiden anderen Gruppen unterschieden sich kaum von „adjuv. RCTX“.

Auch das Fernmetastasenrezidivrisiko in der Gruppe „adjuv. RCTX“ war über die Stadien hinweg betrachtet signifikant höher als in den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ (HR=0,775, 95%-KI=0,613-0,979, p=0,033) und „adjuv. CTX“ (HR=0,720, 95%-KI=0,601-0,863, p<0,001) und die 5-Jahresfernmetastasierungsrate lag in Stadium III mit 30,2% in der Gruppe „adjuv. RCTX“ deutlich höher als in den anderen Gruppen.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der CAO/ARO/AIO-94 Studie, in der sich bezüglich des gesamten Rektums kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. RCTX“ hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben gezeigt hat.

Eine Erklärung für den beobachteten Effekt könnte sein, dass in der eigenen Auswertung die Fälle in der Gruppe „adjuv. RCTX“ vor allem aus den frühen im Datensatz enthaltenen Jahren stammen, da die „adjuv. RCTX“ bis 2004 der empfohlene Standard bei der perioperativen Therapie war, und sich über die Zeit die verwendeten Chemotherapeutika und Bestrahlungsregime verändert haben, was womöglich zu einem besseren Outcome der anderen Gruppen beiträgt. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte sein, dass die aktuelle S3-Leitlinie eine „adjuv. RCTX“ immer dann empfiehlt, wenn zunächst primär operiert wurde, und sich dann nach der Operation eine besondere Risikokonstellation zeigt (z.B. intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichende TME-Qualität), und auch bereits die Leitlinie von 2008 eine adjuvante

RCTX bei primärer Operation und sich dann intra- oder postoperativ zeigenden Risikokonstellationen empfohlen hat. Die Gruppe „adjuv. RCTX“ enthält damit womöglich einen höheren Anteil an Hochrisikofällen als die anderen Gruppen. Ein Erklärungsansatz für die im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich höhere Fernmetastasierungsrate könnte auch sein, dass die Erfassung von Rezidiven und die Meldestruktur an die Register in der Gruppe „adjuv. RCTX“ womöglich besser als in den anderen Gruppen ist. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Patienten postoperativ an einen Strahlentherapeuten angebunden sind, und eine intensivere Nachbeobachtung über einen längeren Zeitraum stattfindet als bei der reinen adjuvanten CTX oder der Nichtdurchführung einer adjuvanten Therapie.

4.3.2.5 Betrachtung der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ und Vergleich der Ergebnisse mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen

Die Ergebnisse dieser Studie sollen abschließend zu den aktuellen Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2019 in Bezug gesetzt werden.

Die aktuelle Empfehlung für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel lautet, beim Nichtvorliegen einer Risikokonstellation primär zu operieren, und adjuvant analog zum Kolonkarzinom zu therapieren. In Risikokonstellationen (z.B. T4, mrCRM+, bildgebend eindeutiger und ausgedehnter Lymphknotenbefall) kann auch eine präoperative Radio(chemo)therapie erfolgen. Analog dem Vorgehen beim Kolonkarzinom ist beim Nichtvorliegen einer Risikokonstellation in Stadium III grundsätzlich eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen, und in Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. In Risikokonstellationen (R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichende TME-Qualität, pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum) soll nach primärer Operation eine adjuvante RCTX durchgeführt werden, und wenn diese unterbleibt, eine adjuvante CTX, wie beim Kolonkarzinom.

Der größte Nutzen einer präoperativen Radio(chemo)therapie ist nach aktuellem Wissensstand die Verbesserung der lokalen Kontrolle (Ma et al. 2017). Da die Lokalrezidivraten im oberen Rektumdrittel eher niedrig sind, und die Applikation einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie nebenwirkungsbehaftet (vgl. (Ma et al. 2017), empfiehlt die Leitlinie von 2019 für das obere Rektumdrittel außer in Risikokonstellationen den Verzicht auf die neoadjuvante Vorbehandlung.

Ein Argument für die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie ist auch die Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für eine R0-Resektion und eine Operation unter Sphinktererhalt. In den hier durchgeführten Auswertungen zeigte sich für das Gesamtkollektiv an Patienten mit Tumoren der Stadien II/III (Patientenkollektiv 2) kein eindeutiger Vorteil der neoadjuvant vorbehandelten Patientengruppen gegenüber den nicht neoadjuvant behandelten Patienten, hinsichtlich der Häufigkeit einer Operation unter Sphinktererhalt (neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 87,8%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie 72,6%, „adjuv. CTX“ 89,9%), oder hinsichtlich des Erreichens eines R0-Resektionsstatus (neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 93,5%, „adjuv. CTX“ 89,5%, aber dafür „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie 82,2%). Allerdings ist diesbezüglich auf den retrospektiven Charakter der Betrachtung zu verweisen und darauf, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraums die neoadjuvante Vorbehandlung nur für Hochrisikosituationen empfohlen wurde.

Unter den Patienten, die mit einer Operation unter Sphinktererhalt bei R0-Resektionsstatus operiert worden sind, unterschieden sich hinsichtlich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit in den

in dieser Studie durchgeführten Auswertungen lediglich die Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „keine perioperative Therapie / k.A.“ bei Betrachtung der Stadien II und III gemeinsam und in Stadium III signifikant. Die Hazard Ratios bezüglich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit der perioperativen Therapiegruppen waren darüber hinaus weder in Stadium II oder III noch für die Stadien II/III gemeinsam betrachtet signifikant unterschiedlich. Insgesamt fanden sich niedrige, und zwischen den Gruppen hinsichtlich der absoluten Differenz lediglich gering unterschiedliche 5-Jahres-Lokalrezidivraten (Stadium II/III: 5-Jahres-Lokalrezidivrate insgesamt: 5,6%, „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0%, „adjuv. RCTX“ 5,6%, adjuv. CTX“, 5,6%, „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,7%). In der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ liegt womöglich eine überproportionale Untererfassung von Lokal-/ und Fernmetastasenrezidiven vor. Dennoch ist der absolute Nutzen einer neoadjuvanten Bestrahlung im oberen Rektumdrittel hinsichtlich der Verbesserung der lokalen Kontrolle nach den Ergebnissen dieser Studie, bezogen auf alle Fälle von unter Sphinktererhalt und mit R0-Resektionsstatus operierten Adenokarzinomen der Stadien II/III im oberen Rektumdrittel, als gering anzusehen, da auch zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ hinsichtlich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied bestand.

Für die Gruppen „adjuv. CTX“ und „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ kann eine vergleichbare Situation hinsichtlich des Follow-Ups und des Ausmaßes der Untererfassung von Ereignissen angenommen werden, da in beiden Gruppen eine adjuvante Therapie dokumentiert ist, und damit in beiden Gruppen für den Zeitraum nach der Operation eine vergleichbar enge Anbindung an die behandelnden Zentren anzunehmen ist. Es ist jeweils zumindest eine Meldung an das Register nach der Operation erfolgt, sodass kein Grund besteht, für eine der Gruppen eine schlechtere Meldestruktur hinsichtlich von nach der Operation eingetretenen Ereignissen anzunehmen. Auch ist in beiden Gruppen nach der Operation die Entscheidung für eine adjuvante Therapie getroffen worden, sodass von einem weniger stark unterschiedlichen postoperativen Zustand ausgegangen werden kann als im Vergleich zur Gruppe „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“.

Bezüglich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeiten unterscheiden sich die Gruppen weder im Log-Rank-Test, noch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse signifikant. „Adjuv. CTX“ zeigt über die Stadien hinweg betrachtet, wenn auch nicht signifikant unterschiedlich, ein höheres relatives Risiko (HR=1,447, 95%-KI=0,843-2,420, p=0,180) als „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, bei jedoch insgesamt niedrigen und in der absoluten Differenz nur gering unterschiedlichen 5-Jahres-Lokalrezidivraten („neoadjuv. RCTX+ adjuv. CTX“ 4,1% / „adjuv. CTX“ 6,5%).

Auch hinsichtlich der Fernmetastasierungsrate unterscheidet sich „adjuv. CTX“ weder im Log-Rank-Test, noch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse in den Hauptanalysen signifikant von „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, bei nahe beieinander liegenden Hazard Ratios, und ähnlichen 5-Jahres-Fernmetastasierungsraten (Stadium II/III: „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 21,4%, „adjuv. CTX“ 21,0%; Stadium II: 19,8% / 20,9%; Stadium III: 22,1% / 21,0%).
Bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens unterscheiden sich die Gruppen „neoadjuvante RCTX + adjuv. RCTX“ und „adjuv. CTX“ über die Stadien II und III hinweg betrachtet nicht signifikant, wobei das Risiko von „adjuv. CTX“ etwas höher, aber nicht signifikant unterschiedlich ist (Gesamtüberleben (HR=1,161, 95%-KI=0,909-1,483, p=0,232), rezidivfreies Überleben (HR=1,155, 95%-KI=0,909-1,468, p=0,238)).
In Stadium II liegen die Hazard Ratios („neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ als Referenz) für das Gesamtüberleben (HR=0,986, 95%-KI=0,626-1,553, p=0,950) und das rezidivfreie Überleben (HR=1,005, 95%-KI=0,646-1,561, p=0,983) sehr nahe beieinander.
Bei isolierter Betrachtung des Stadiums III zeigt die Gruppe „adjuv. CTX“ ein höheres, signifikant unterschiedliches Risiko hinsichtlich Gesamtüberleben (HR=1,358, 95%-KI=1,011-1,823, p=0,042) und rezidivfreiem Überleben (HR=1,347, 95%-KI=1,009-1,800, p=0,044).
Dieser signifikante Unterschied verschwindet jedoch in den Subgruppenanalysen in den Nicht-Risikokonstellationen Stadium III T1-3 und Stadium III N1. In diesen Nicht-Risiko-Subgruppen in Stadium III liegen auch die Lokal- und Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeiten der beiden perioperativen Therapiegruppen sehr nahe beieinander, mit der Ausnahme, dass bezüglich der Fernmetastasierung in Stadium III N1 „adjuv. CTX“ sogar ein signifikant niedrigeres Risiko zeigt. In den Hochrisikokonstellationen Stadium III T4 und Stadium III N2 hingegen zeigt sich ein signifikant höheres Risiko der Gruppe „adjuv. CTX“ hinsichtlich Gesamtübeleben, rezidivfreiem Überleben und Fernmetastasenrezidivwahrscheinlichkeit, und auch die 5-Jahres-Lokalrezidivraten in der Gruppe „adjuv. CTX“ sind deutlich höher als im Gesamtkollektiv, wobei ein direkter Vergleich in den Hochrisikogruppen mit der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich ist. Auffällig ist jedoch, dass in der Subgruppe Stadium III T4 bei einer Gruppengröße von 37 Fällen in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 82 Fällen in der Gruppe „adjuv. CTX“ alle 10 im Datensatz enthaltenen Lokalrezidivereignisse in der Gruppe „adjuv. CTX“ stattgefunden haben und in der Subgruppe Stadium III N2 bei einer Gruppengröße von 48 Fällen in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und 284 Fällen in der Gruppe „adjuv. CTX“ alle 22 Lokalrezidivereignisse ebenfalls in der Gruppe „adjuv. CTX“.
Bei Betrachtung der Subgruppenauswertungen kritisch zu berücksichtigen ist, dass bei der Stratifizierung für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ der klinische T und N Status verwendet wurde, und für die Gruppe „adjuv. CTX“ der pathologische T und N Status. Beim

klinischen N Status ist von einer Untererfassung von N2 Fällen auszugehen, sodass die Subgruppe Stadium III N1 in der Therapiegruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ vermutlich auch N2 Fälle enthält, was zu einer Verzerrung des Ergebnisses in der Subgruppe Stadium III N1 geführt haben könnte. Kritisch zu betrachten ist auch die niedrige Fallzahl in den Hochrisikogruppen.

Während für die Stadien II und III gemeinsam betrachtet der Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben nicht signifikant ist, zeigt sich in Stadium III ein signifikant besseres Risiko für die Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, und diese Tendenz besteht auch in der Subgruppe Stadium III T1-3 wenn auch nicht signifikant fort. Vor dem Hintergrund des retrospektiven Charakters der Auswertung und der unter Umständen unzureichenden Erfassung von das Überleben der Patienten beeinflussenden Faktoren, ist dieser Unterschied, auch vor dem Hintergrund der in anderen Studien gefundenen Ergebnisse - dass sich durch die Vorbestrahlung beim Rektumkarzinom vor allem die lokale Kontrolle verbessern lässt - kritisch zu betrachten.

Die Ergebnisse der eigenen Auswertung weißen in die Richtung, dass im oberen Rektumdrittel die Ergebnisqualität des perioperativen Therapieansatzes „adjuv. CTX“ in der klinischen Praxis unter den Patienten, die eine Rektumresektion unter Sphinktererhalt bei R0-Resektionsstatus erhalten haben, in den nicht Hochrisikogruppen nicht stark unterschiedlich ist vom Ansatz „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, aber insgesamt eine leichte Tendenz hin zu einem höheren Risiko für „adjuv. CTX“ hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Lokalrezidivwahrscheinlichkeit besteht.

Ausgehend von den außerhalb der Hochrisikogruppen in Stadium III nicht signifikant unterschiedlichen Lokal- und Fernmetastasierungswahrscheinlichkeiten, den außerhalb der Hochrisikogruppen insgesamt niedrigen und in der absoluten Differenz nur gering unterschiedlichen 5-Jahres-Lokalrezidivraten, sowie dem nicht signifikant unterschiedlichen Risiko hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben bei gemeinsamer Betrachtung der Stadien II/III, sowie in Stadium II und in den Subgruppen Stadium III N1 und Stadium III T1-3, wird unter Abwägung mit den Folgen der durch die zusätzliche Bestrahlung womöglich verursachten Nebenwirkungen und den zu befürchtenden Einschränkungen in der Lebensqualität, aus den eigenen Auswertungen daher vorsichtig geschlussfolgert, dass beim Nichtvorliegen von Risikofaktoren, weder für ein Lokalrezidiv, noch für das Nicht-Erreichen einer R0-Resektion oder für die Unmöglichkeit einer Operation unter Sphinktererhalt, das in der S3-Leitlinie von 2019 empfohlene Vorgehen einer perioperativen Therapie wie beim Kolonkarzinom mit Durchführung lediglich einer adjuvanten Chemotherapie sinnvoll erscheint. Für die Risikokonstellationen Stadium III T4 und Stadium III N2 zeigen die Ergebnisse der eigenen retrospektiven Auswertung hingegen einen deutlichen Vorteil für die Patientengruppe mit neoadjuvanter Vorbehandlung.

Die Empfehlung der Leitlinie von 2019, in Stadium II bei Nichtvorliegen von Risikofaktoren sowohl die Durchführung als auch die Nichtdurchführung einer adjuvanten Chemotherapie als Option anzusehen, kann auf Grundlage der durchgeführten Auswertungen weder gestützt werden, noch kann ihr widersprochen werden.

In der Leitlinie wird davon ausgegangen, dass beim Kolonkarzinom in Stadium II ohne Risikofaktoren ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie bei der gegenwärtigen Studienlage zumindest nicht sicher ausgeschlossen werden kann, und dass der absolute Überlebensvorteil durch eine adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom in Stadium II zwischen 2-5% im 5-Jahresüberleben liegt. In verschiedenen Studien und gepoolten Analysen von Studien konnte kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie gefunden werden (vgl. (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019), S.151f.). In einer gepoolten Analyse von 1997 aus 11 RCTs zeigte sich für Stadium II kein signifikanter Vorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber keiner perioperativen Therapie (OR=0,83; 9595%-KI=0,62-1,10) (Figueredo et al. 1997). In einer anderen gepoolten Analyse von 5 RCTs mit insgesamt 1016 Patienten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied für Gesamt- und rezidivfreies Überleben (Gesamtüberleben: HR=0.86, 90%-KI=0,68-1,07; Rezidivfreies Überleben: HR=0,83 90%-KI=0,72-1,07; 5Y-RFS: adjuv. Chemotherapie: 76%, Kontrolle 73%; 5Y-OAS: 82% adjuv. Chemotherapie, Kontrolle 80%) (IMPACT B2 1999). Ein systematischer Review von 2004 (Figueredo et al. 2004) kommt jedoch zu dem Schluss, dass es wohl einen geringen RFS-Benefit einer adjuvanten Chemotherapie auch beim Kolonkarzinom in Stadium II gibt. Die bereits beschriebene QUASAR Studie (QUASAR Collaborative G. 2007) kommt ebenfalls zum Schluss, dass es einen - wenn auch mit ca. 3,6% (95-KI=1,0-6,0) absoluter Risikoreduktion unter Annahme einer 5-Jahres Mortalität von 20% ohne adjuvante Therapie eher geringen - Überlebensvorteil für Patienten mit kolorektalem Karzinom in Stadium II gibt, mit einem relativen Risiko von 0,82 (95%-KI=0,70-0,95, p=0,008) für die Gruppe „adjuvante CTX“ gegenüber Beobachtung.

In der eigenen Auswertung zeigt sich für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied der Gruppe „adjuv. CTX“ gegenüber „keine perioperative Therapie / k.A.“ (HR=0,721, 95%-KI=0,540-0,962, p=0,026), der größer ist als die Unterschiede in den oben angeführten Studien. Bezüglich des rezidivfreien Überlebens ist der Unterschied jedoch knapp nicht signifikant (HR=0,760, 95%-KI=0,574-1,007, p=0,056). Es wurden keine Subgruppenanalysen stratifiziert nach Risikokonstellationen durchgeführt, sodass bezüglich der Frage, ob unter den Patienten in Stadium II ohne jegliche Risikokonstellationen ein Überlebensvorteil für die „adjuv. CTX“ besteht, auf Grundlage der durchgeführten Analysen keine Aussage möglich ist. Zu berücksichtigen ist auch die vom Datensatz nicht erfasste, vermutlich bestehende Ungleichverteilung von prognoserelevanten Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen und der vermutlich bestehende Unterschied hinsichtlich der Qualität des Follow-Ups. Die Daten legen

aber den Schluss nahe, dass beim Vorliegen von Risikokonstellationen eine perioperative Therapie durchgeführt werden sollte. So zeigte in den multivariablen Cox-Regressionsanalysen auch in Stadium II ein T4-Status gegenüber einem T3-Status ein erheblich gesteigertes Risiko, sowohl bezüglich Gesamtüberleben (HR=1,613, 95%-KI=1,275-2,040, p<0,001), bezüglich rezidivfreiem Überleben (HR=1,634, 95%-KI=1,297-2,060, p<0,001) und auch bezüglich der Lokalrezidivwahrscheinlichkeit (HR=3,137, 95%-KI=1,885-5,221, p<0,001).

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt auf Grundlage eines von der ADT zum deutschen Krebskongress 2018 erstellten Datenkollektivs, das Daten von 34 verschiedenen klinischen Krebsregistern in Deutschland betreffend den Zeitraum Januar 2000 – Dezember 2016 enthält, anhand der anonymisierten Daten von 7175 Patienten einen Überblick über den Versorgungsstand hinsichtlich der perioperativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums im klinischen Alltag in Deutschland und zeigt die zeitliche Entwicklung des Versorgungsstandes unter Bezugnahme auf die jeweils gültigen Leitlinienempfehlungen auf. Darüber hinaus liefert die Arbeit anhand der anonymisierten Daten von 5312 Patienten aus demselben Datensatz eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisqualität der unterschiedlichen perioperativen Therapieansätze in der klinischen Praxis, anhand der Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Lokalrezidivrate und Fernmetastasenrezidivrate.

Die Durchführungshäufigkeit der verschiedenen perioperativen Therapieansätze beim Rektumkarzinom im oberen Drittel des Rektums hat sich im in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv über den Zeitraum der Jahre 2000-2016 verändert. Es konnten fünf Therapieansätze identifiziert werden, die im Großteil der Fälle angewandt wurden. Diese sind die Durchführung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ohne anschließende adjuvante Therapie, die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie, die adjuvante Radiochemotherapie, die adjuvante Chemotherapie und der Verzicht auf eine perioperative Therapie. Während zunächst überwiegend die postoperative Radiochemotherapie eingesetzt wurde, nahm deren Durchführungshäufigkeit über die Zeit kontinuierlich ab, wohingegen die Häufigkeit der neoadjuvanten Therapieansätze zugenommen hat, in Gleichlauf mit den jeweiligen Leitlinienempfehlungen. Ein erheblicher Anteil an Patienten wurde jeweils jedoch auch nicht entsprechend der jeweils gültigen Leitlinien behandelt. Zu beobachten war auch die Zunahme des Verzichts auf eine perioperative Therapie in Stadium II über den beobachteten Zeitraum, eine Abnahme der Durchführungshäufigkeit perioperativer Therapieansätze mit zunehmendem Patientenalter und eine signifikante Ungleichverteilung der Häufigkeit der Therapieansätze zwischen den Geschlechtern, mit seltener Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei den Frauen.

Für das Gesamtkollektiv der mit R0-Resektionsstatus und Resektion unter Sphinktererhalt operierten Patienten mit Adenokarzinomen der Stadien II/III zeigte sich ein kumuliertes 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72,5%, ein kumuliertes 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 69,5%, eine kumulierte 5-Jahres-Fernmetastasenrezidivrate von 19,5% und eine kumulierte 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 5,6%. Es zeigten sich in den multivariablen Cox-Regressions-

analysen für alle perioperativen Therapieansätze niedrige, und – bis auf den Unterschied zwischen der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ mit dem besten relativen Risiko und „keine perioperative Therapie / k.A.“ mit dem schlechtesten relativen Risiko in den Stadien II/III gemeinsam und in Stadium III – nicht signifikant unterschiedliche Lokalrezidivwahrscheinlichkeiten. Die kumulierte 5-Jahres-Lokalrezidivrate betrug bei gemeinsamer Betrachtung der Stadien II/III in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ 4,1%, „neoadjuv. RCTX ohne adjuv. Therapie“ 6,0%, „adjuv. RCTX“ 5,6%, adjuv. CTX“ 5,6%, und für „keine perioperative Therapie / k.A.“ 5,7%.

In den multivariablen Cox-Regressionsanalysen zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens die Tendenz eines positiven Einflusses der perioperativen Therapieansätze gegenüber „keine perioperative Therapie / k.A.“. Die Unterschiede der perioperativen Therapieansätze untereinander und gegenüber der Gruppe „keine perioperative Therapie / k.A.“ waren in Stadium III größer und häufiger signifikant als in Stadium II.

Zwischen den Gruppen „neoadjuv. RCTX und adjuv. CTX“ (n=462) und „adjuv. CTX“ (n=1049) bestanden in den multivariablen Analysen hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben, Lokalrezidivraten und Fernmetastasierungsraten bei Betrachtung der Stadien II und III gemeinsam und in der isolierten Betrachtung des Stadium II keine signifikanten Unterschiede. In Stadium III zeigte sich ein signifikant besseres Gesamt- und rezidivfreies Überleben in der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“. In Subgruppenanalysen in Stadium III bestand jedoch für die Nicht-Risiko-Subgruppen Stadium III T1-3 und Stadium III N1 kein signifikanter Nachteil der Gruppe „adjuv. CTX“ gegenüber „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“, weder hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben, Lokalrezidivraten, noch Fernmetastasierungsraten. Demgegenüber zeigte sich in den Risikosubgruppen Stadium III T4 und Stadium III N2 ein signifikanter Vorteil der Gruppe „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Fernmetastasierungsraten. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv waren die 5-Jahres-Lokalrezidivraten der Gruppe „adjuv. CTX“ in der Subgruppe Stadium III T4 mit 17,5% und in der Subgruppe Stadium III N2 mit 9,6% deutlich erhöht. Die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie von 2019, beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom im oberen Rektumdrittel beim Nichtvorliegen von Risikofaktoren auf eine neoadjuvante Bestrahlungstherapie zu verzichten, und analog zum Vorgehen beim Kolonkarzinom nach primärer Operation mit einer adjuvanten Chemotherapie zu behandeln, und nur in Risikokonstellationen neoadjuvant zu therapieren, wird von den Ergebnissen dieser Studie daher vorsichtig gestützt, wobei auf den retrospektiven Charakter dieser Arbeit mit den daraus entstehenden und ausführlich beschriebenen Limitierungen hinzuweisen ist. Zur Frage, ob in Stadium II beim Nichtvorliegen von Risikofaktoren auf eine perioperative Therapie insgesamt verzichtet werden kann, kann keine Aussage getroffen werden.

Anhang

Tabelle 49: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in den Stadien II/III

	Diagnosejahr (kategorisiert)									
	2000 - 2003		2004 - 2007		2008 - 2011		2012 - 2016		Gesamt	
Perioperative Therapie	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	20	1,7%	137	8,1%	248	10,6%	151	7,5%	556	7,7%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	51	4,4%	161	9,6%	262	11,2%	217	10,8%	691	9,6%
adjuv. RCTX	472	41,1%	511	30,3%	352	15,1%	190	9,5%	1525	21,3%
adjuv. CTX	139	12,1%	244	14,5%	487	20,9%	422	21,0%	1292	18,0%
keine perioperative Therapie / k.A.	408	35,5%	566	33,6%	914	39,2%	998	49,7%	2886	40,2%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	58	5,1%	66	3,9%	71	3,0%	30	1,5%	225	3,1%
Gesamt	1148	100,0%	1685	100,0%	2334	100,0%	2008	100,0%	7175	100,0%

Tabelle 50: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II

Stadium II: Perioperative Therapie	Diagnosejahr (kategorisiert)									
	2000 - 2003		2004 - 2007		2008 - 2011		2012 - 2016		Gesamt	
	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	10	1,8%	47	6,0%	69	7,3%	40	4,5%	166	5,2%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	22	4,0%	61	7,7%	71	7,5%	49	5,5%	203	6,4%
adjuv. RCTX	189	34,5%	184	23,3%	99	10,5%	56	6,3%	528	16,7%
adjuv. CTX	48	8,8%	69	8,7%	96	10,2%	79	8,9%	292	9,2%
keine perioperative Therapie / k.A.	253	46,2%	401	50,8%	584	61,9%	653	73,9%	1891	59,7%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	26	4,7%	27	3,4%	25	2,6%	7	0,8%	85	2,7%
Gesamt	548	100,0%	789	100,0%	944	100,0%	884	100,0%	3165	100,0%

Tabelle 51: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III

Stadium III: Perioperative Therapie	Diagnosejahr (kategorisiert)									
	2000 - 2003		2004 - 2007		2008 - 2011		2012 - 2016		Gesamt	
	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	10	1,7%	90	10,0%	179	12,9%	111	9,9%	390	9,7%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	29	4,8%	100	11,2%	191	13,7%	168	14,9%	488	12,2%
adjuv. RCTX	283	47,2%	327	36,5%	253	18,2%	134	11,9%	997	24,9%
adjuv. CTX	91	15,2%	175	19,5%	391	28,1%	343	30,5%	1000	24,9%
keine perioperative Therapie / k.A.	155	25,8%	165	18,4%	330	23,7%	345	30,7%	995	24,8%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	32	5,3%	39	4,4%	46	3,3%	23	2,0%	140	3,5%
Gesamt	600	100,0%	896	100,0%	1390	100,0%	1124	100,0%	4010	100,0%

Tabelle 52: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in den Stadien II/III in Abhängigkeit vom Patientenalter (kategorisiert)

	Diagnosealter (kategorisiert)									
	<60 Jahre		60 - 69 Jahre		70 - 79 Jahre		80+ Jahre		Gesamt	
perioperative Therapie	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	202	12,3%	211	9,5%	139	5,8%	4	0,4%	556	7,7%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	195	11,9%	205	9,2%	243	10,2%	48	5,2%	691	9,6%
adjuv. RCTX	460	28,0%	627	28,1%	413	17,4%	25	2,7%	1525	21,3%
adjuv. CTX	368	22,4%	447	20,0%	403	17,0%	74	8,0%	1292	18,0%
keine perioperative Therapie / k.A.	377	23,0%	676	30,3%	1088	45,8%	745	80,5%	2886	40,2%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	39	2,4%	65	2,9%	91	3,8%	30	3,2%	225	3,1%
Gesamt	1641	100,0 %	2231	100,0 %	2377	100,0 %	926	100,0 %	7175	100,0 %

Tabelle 53: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 im Stadium II in Abhängigkeit vom Patientenalter (kategorisiert)

Stadium II: perioperative Therapie	Diagnosealter (kategorisiert)									
	<60 Jahre		60 - 69 Jahre		70 - 79 Jahre		80+ Jahre		Gesamt	
	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	56	8,9%	75	7,7%	34	3,1%	1	0,2%	166	5,2%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	45	7,2%	60	6,2%	79	7,2%	19	4,0%	203	6,4%
adjuv. RCTX	162	25,9%	224	23,0%	140	12,8%	2	0,4%	528	16,7%
adjuv. CTX	85	13,6%	109	11,2%	88	8,1%	10	2,1%	292	9,2%
keine perioperative Therapie / k.A.	267	42,7%	482	49,5%	714	65,3%	428	90,7%	1891	59,7%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	11	1,8%	24	2,5%	38	3,5%	12	2,5%	85	2,7%
Gesamt	626	100,0%	974	100,0%	1093	100,0%	472	100,0%	3165	100,0%

Tabelle 54: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert)

Stadium III perioperative Therapie	Diagnosealter (kategorisiert)									
	<60 Jahre		60 - 69 Jahre		70 - 79 Jahre		80+ Jahre		Gesamt	
	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %	Anzahl	Spalten %
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	146	14,4%	136	10,8%	105	8,2%	3	0,7%	390	9,7%
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	150	14,8%	145	11,5%	164	12,8%	29	6,4%	488	12,2%
adjuv. RCTX	298	29,4%	403	32,1%	273	21,3%	23	5,1%	997	24,9%
adjuv. CTX	283	27,9%	338	26,9%	315	24,5%	64	14,1%	1000	24,9%
keine perioperative Therapie / k.A.	110	10,8%	194	15,4%	374	29,1%	317	69,8%	995	24,8%
seltener Therapieansatz oder unplausibel	28	2,8%	41	3,3%	53	4,1%	18	4,0%	140	3,5%
Gesamt	1015	100,0%	1257	100,0%	1284	100,0%	454	100,0%	4010	100,0%

Tabelle 55: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) (n=5312)

Follow-Up-Zeit (OAS)	Mittelwert	7,4 Jahre	
	Median	6,8 Jahre	
Alter bei Diagnose	Mittelwert	67,7 Jahre	
	Standardabweichung	10,7 Jahre	
	Median	68,8 Jahre	
	Minimum	26,8 Jahre	
	Maximum	98,8 Jahre	
		Anzahl	Spalten %
Diagnosealter (kategorisiert)	<65 Jahre	1980	37,3%
	65 - 74 Jahre	1944	36,6%
	75+ Jahre	1388	26,1%
Geschlecht	m	3293	62,0%
	w	2019	38,0%
Stadium	II	2388	45,0%
	III	2924	55,0%
Grading	G1/2	4280	80,6%
	G3/4	848	16,0%
	Gx / k.A.	184	3,5%
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	4570	86,0%
	LK <12 / k.A.	742	14,0%
perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	462	8,7%
	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	412	7,8%
	adjuv. RCTX	1226	23,1%
	adjuv. CTX	1049	19,7%
	keine perioperative Therapie / k.A.	2163	40,7%
Gesamtsumme		5312	100,0%

Tabelle 56: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1a (Stadium II) (n=2388)

Follow-Up-Zeit (OAS)	Mittelwert	7,5 Jahre	
	Median	7,0 Jahre	
Alter bei Diagnose	Mittelwert	68,9 Jahre	
	Standardabweichung	10,6 Jahre	
	Median	69,7 Jahre	
	Minimum	28,6 Jahre	
	Maximum	98,8 Jahre	
		Anzahl	Spalten %
Diagnosealter (kategorisiert)	<65 Jahre	793	33,2%
	65 - 74 Jahre	901	37,7%
	75+ Jahre	694	29,1%
Geschlecht	m	1494	62,6%
	w	894	37,4%
T Status (cT bei neoadjuvanter Therapie, sonst pT)	T3	2187	91,6%
	T4	201	8,4%
Grading	G1/2	2016	84,4%
	G3/4	305	12,8%
	Gx / k.A.	67	2,8%
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	2047	85,7%
	LK <12 / k.A.	341	14,3%
perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	139	5,8%
	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	124	5,2%
	adjuv. RCTX	425	17,8%
	adjuv. CTX	238	10,0%
	keine perioperative Therapie / k.A.	1462	61,2%
Gesamtsumme		2388	100,0%

Tabelle 57: Patientencharakteristika in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) (n=2924)

Follow-Up-Zeit (OAS)	Mittelwert	7,2 Jahre	
	Median	6,7 Jahre	
Alter bei Diagnose	Mittelwert	66,8 Jahre	
	Standardabweichung	10,8 Jahre	
	Median	67,8 Jahre	
	Minimum	26,8 Jahre	
	Maximum	96,7 Jahre	
		Anzahl	Spalten %
Diagnosealter (kategorisiert)	<65 Jahre	1187	40,6%
	65 - 74 Jahre	1043	35,7%
	75+ Jahre	694	23,7%
Geschlecht	m	1799	61,5%
	w	1125	38,5%
T Status	T1	118	4,0%
	T2	405	13,9%
	T3	2094	71,6%
	T4	307	10,5%
Grading	G1/2	2264	77,4%
	G3/4	543	18,6%
	Gx / k.A.	117	4,0%
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	2523	86,3%
	LK <12 / k.A.	401	13,7%
N Status	N1	2034	69,6%
	N2	890	30,4%
perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	323	11,0%
	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	288	9,8%
	adjuv. RCTX	801	27,4%
	adjuv. CTX	811	27,7%
	keine perioperative Therapie / k.A.	701	24,0%
Gesamtsumme		2924	100,0%

Tabelle 58: paarweise Vergleiche der Lokalrezidivraten in den einzelnen Therapiegruppen in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) im Log-Rank-Test

Paarweise Vergleiche: Log Rank (Mantel-Cox)					
perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	adjuv. RCTX	adjuv. CTX	keine perioperative Therapie / k.A.
	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX		,256	,274	,227	,148
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	,256		,821	,905	,925
adjuv. RCTX	,274	,821		,960	,749
adjuv. CTX	,227	,905	,960		,763
keine perioperative Therapie / k.A.	,148	,925	,749	,763	

Tabelle 59: paarweise Vergleiche der Lokalrezidivraten in den einzelnen Therapiegruppen in Stadium II (Auswertkollektiv 1a) und III (Auswertkollektiv 1b) im Log-Rank-Test

Paarweise Vergleiche: Log Rank (Mantel-Cox)										
perioperative Therapie	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX		neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie		adjuv. RCTX		adjuv. CTX		keine perioperative Therapie / k.A.	
	St. II	St. III	St. II	St. III	St. II	St. III	St. II	St. III	St. II	St. III
	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX			,481	,354	,692	,258	,130	,612	,269	,119
neoadjuv. RCTX - adjuv. Therapie	,481	,354			,695	,980	,446	,513	,770	,665
adjuv. RCTX	,692	,258	,695	,980			,127	,330	,344	,549
adjuv. CTX	,130	,612	,446	,513	,127	,330			,355	,136
keine perioperative Therapie / k.A.	,269	,119	,770	,665	,344	,549	,355	,136		

Tabelle 60: Univariable COX-Regression Gesamtüberleben Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	2,045	1,565-2,672	<0,001	1,801	1,122-2,892	0,015	2,172	1,570-3,005	<0,001
	adjuv. RCTX	1,618	1,290-2,030	<0,001	1,018	0,679-1,528	0,931	2,014	1,533-2,648	<0,001
	adjuv. CTX	1,336	1,048-1,702	0,019	1,071	0,682-1,681	0,767	1,439	1,078-1,921	0,014
	keine perioperative Therapie / k.A.	2,546	2,048-3,166	<0,001	1,986	1,365-2,889	<0,001	3,822	2,909-5,022	<0,001
Diagnosealter (Jahre)		1,057	1,052-1,062	<0,001	1,067	1,058-1,075	<0,001	1,054	1,047-1,061	<0,001
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	0,997	0,906-1,098	0,953	0,939	0,808-1,091	0,409	1,039	0,916-1,178	0,551
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,208	1,099-1,328	<0,001						
T-Status	T1							0,491	0,324-0,744	<0,001
	T2							0,663	0,541-0,811	0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,746	1,386-2,200	<0,001	1,539	1,282-1,848	<0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,288	1,144-1,450	<0,001	1,080	0,880-1,326	0,462	1,383	1,194-1,601	<0,001
	Gx / k.A.	0,745	0,548-1,013	0,061	0,845	0,522-1,368	0,493	0,670	0,450-0,998	0,049
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,148	1,017-1,295	0,025	1,245	1,041-1,490	0,017	1,079	0,916-1,271	0,365
N-Status	N1							1,000	Referenz	
	N2							1,795	1,583-2,035	<0,001

Tabelle 61: Univariable Cox-Regression rezidivfreies Überleben Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	2,002	1,540-2,602	<0,001	1,727	1,088-2,741	0,020	2,140	1,556-2,942	<0,001
	adjuv. RCTX	1,751	1,403-2,186	<0,001	1,051	0,709-1,557	0,806	2,236	1,710-2,926	<0,001
	adjuv. CTX	1,311	1,034-1,662	0,025	1,099	0,710-1,703	0,671	1,393	1,048-1,851	0,022
	keine perioperative Therapie / k.A.	2,406	1,944-2,977	<0,001	1,860	1,294-2,673	0,001	3,546	2,710-4,638	<0,001
Diagnosealter (Jahre)		1,050	1,045-1,055	<0,001	1,059	1,051-1,067	<0,001	1,046	1,039-1,053	<0,001
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	0,985	0,896-1,083	0,757	0,918	0,792-1,065	0,259	1,034	0,913-1,170	0,601
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,215	1,107-1,333	<0,001						
T-Status	T1							0,488	0,325-0,733	0,001
	T2							0,662	0,543-0,806	<0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,735	1,383-2,177	<0,001	1,496	1,249-1,792	<0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,264	1,124-1,422	<0,001	1,058	0,863-1,297	0,589	1,355	1,173-1,566	<0,001
	Gx / k.A.	0,713	0,527-0,966	0,029	0,859	0,538-1,372	0,525	0,616	0,414-0,917	0,017
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,189	1,055-1,340	0,005	1,264	1,058-1,510	0,010	1,136	0,966-1,335	0,123
N-Status	N1							1,000	Referenz	
	N2							1,805	1,595-2,043	<0,001

Tabelle 62: Univariable Cox-Regression Fernmetastasenrezidivrate Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	0,958	0,698-1,314	0,789	0,608	0,320-1,156	0,129	1,133	0,785-1,633	0,505
	adjuv. RCTX	1,288	1,021-1,625	0,033	0,756	0,488-1,170	0,209	1,610	1,222-2,119	0,001
	adjuv. CTX	0,986	0,769-1,264	0,909	0,952	0,594-1,527	0,952	0,995	0,742-1,335	0,973
	keine perioperative Therapie / k.A.	0,679	0,535-0,862	0,002	0,515	0,343-0,774	0,001	1,081	0,796-1,467	0,618
Diagnosealter (Jahre)		0,992	0,986-0,998	0,006	0,983	0,973-0,994	0,002	0,999	0,992-1,007	0,848
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	1,041	0,912-1,189	0,550	0,930	0,732-1,180	0,549	1,091	0,929-1,280	0,288
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,862	1,621-2,139	<0,001						
T-Status	T1							0,400	0,226-0,710	0,002
	T2							0,520	0,391-0,691	<0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,893	1,330-2,696	<0,001	1,506	1,200-1,889	<0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,360	1,156-1,600	<0,001	1,029	0,737-1,438	0,865	1,400	1,161-1,690	<0,001
	Gx / k.A.	0,904	0,615-1,327	0,605	0,483	0,180-1,298	0,149	0,988	0,650-1,502	0,956
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,082	0,906-1,291	0,386	1,016	0,741-1,393	0,919	1,126	0,909-1,394	0,279
N-Status	N1							1,000	Referenz	
	N2							1,969	1,679-2,308	<0,001

Tabelle 63: Univariable Cox-Regression Lokalrezidivrate Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000 OMNIBUS-TEST: p=0,678	Referenz	0,714	1,000 OMNIBUS-TEST: p=0,491	Referenz	0,514	1,000 OMNIBUS-TEST: p=0,435	Referenz	0,448
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	1,416	0,743-2,698	0,291	1,521	0,408-5,666	0,532	1,409	0,671-2,955	0,365
	adjuv. RCTX	1,372	0,816-2,308	0,232	1,367	0,464-4,029	0,570	1,425	0,787-2,579	0,242
	adjuv. CTX	1,369	0,800-2,343	0,252	2,239	0,743-6,747	0,152	1,150	0,620-2,132	0,658
	keine perioperative Therapie / k.A.	1,450	0,877	0,147	1,753	0,638-4,818	0,276	1,638	0,883-3,039	0,117
Diagnosealter (Jahre)		1,009	0,997-1,022	0,126	1,013	0,994-1,032	0,187	1,009	0,993-1,025	0,276
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	0,933	0,723-1,204	0,594	0,854	0,572-1,277	0,443	0,988	0,711-1,374	0,945
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,197	0,933-1,535	0,157						
T-Status	T1							0,147	0,021-1,055	0,057
	T2							0,568	0,319-1,009	0,054
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				2,954	1,797-4,855	<0,001	1,945	1,276-2,967	0,002
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,209	0,880-1,661	0,241	1,007	0,573-1,769	0,980	1,299	0,881-1,915	0,186
	Gx / k.A.	0,698	0,310-1,572	0,385	0,669	0,165-2,717	0,574	0,696	0,257-1,888	0,477
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,507	1,116-2,037	0,008	1,608	1,019-2,539	0,041	1,439	0,964-2,148	0,075
N-Status	N1							1,000	Referenz	
	N2							1,848	1,335-2,558	<0,001

Tabelle 64: Multivariable Cox-Regression Gesamtüberleben Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	1,848	1,413-2,416	<0,001	1,422	0,884-2,290	0,147	2,019	1,458-2,795	<0,001
	adjuv. RCTX	1,565	1,246-1,966	<0,001	1,017	0,677-1,527	0,936	1,980	1,501-2,611	<0,001
	adjuv. CTX	1,161	0,909-1,483	0,232	0,986	0,626-1,553	0,950	1,358	1,011-1,823	0,042
	keine perioperative Therapie / k.A.	1,951	1,551-2,454	<0,001	1,367	0,930-2,009	0,112	2,636	1,978-3,514	<0,001
Diagnosealter (Jahre)		1,054	1,048-1,059	<0,001	1,063	1,054-1,073	<0,001	1,044	1,036-1,052	<0,001
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	0,839	0,760-0,925	<0,001	0,759	0,651-0,885	<0,001	0,903	0,794-1,027	0,122
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,526	1,378-1,690	<0,001						
T-Status	T1							0,507	0,334-0,770	0,001
	T2							0,623	0,508-0,764	<0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,613	1,275-2,040	<0,001	1,501	1,249-1,804	<0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,225	1,088-1,381	0,001	0,980	0,798-1,205	0,850	1,321	1,138-1,532	<0,001
	Gx / k.A.	0,714	0,523-0,974	0,034	0,777	0,478-1,264	0,310	0,679	0,453-1,019	0,062
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,207	1,068-1,363	0,003	1,383	1,151-1,661	0,001	1,176	0,996-1,389	0,056

Tabelle 65: Multivariable Cox-Regression rezidivfreies Überleben Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	1,807	1,389-2,351	<0,001	1,333	0,837-2,122	0,226	1,996	1,450-2,747	<0,001
	adjuv. RCTX	1,694	1,355-2,118	<0,001	1,040	0,701-1,543	0,846	2,205	1,680-2,895	<0,001
	adjuv. CTX	1,155	0,909-1,468	0,238	1,005	0,646-1,561	0,983	1,347	1,009-1,800	0,044
	keine perioperative Therapie / k.A.	1,907	1,524-2,388	<0,001	1,321	0,910-1,918	0,143	2,562	1,931-3,399	<0,001
Diagnosealter (Jahre)		1,047	1,042-1,053	<0,001	1,057	1,048-1,066	<0,001	1,037	1,030-1,045	<0,001
Geschlecht	männlich	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	weiblich	0,855	0,777-0,942	0,002	0,761	0,655-0,885	<0,001	0,932	0,821-1,058	0,275
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,496	1,353-1,653	<0,001						
T-Status	T1							0,498	0,331-0,749	0,001
	T2							0,619	0,507-0,755	<0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,634	1,297-2,060	<0,001	1,458	1,217-1,747	<0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,202	1,068-1,353	0,002	0,972	0,792-1,193	0,787	1,290	1,114-1,493	0,001
	Gx / k.A.	0,692	0,509-0,941	0,019	0,787	0,490-1,262	0,320	0,637	0,425-0,956	0,029
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,240	1,099-1,400	<0,001	1,390	1,159-1,667	<0,001	1,229	1,043-1,449	0,014

Tabelle 66: Multivariable Cox-Regression Fernmetastasenrezidivrate Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	0,989	0,720-1,357	0,944	0,557	0,292-1,063	0,076	1,141	0,791-1,647	0,481
	adjuv. RCTX	1,291	1,021-1,632	0,033	0,705	0,454-1,095	0,119	1,722	1,303-2,276	<0,001
	adjuv. CTX	0,930	0,724-1,195	0,571	0,869	0,540-1,398	0,562	1,083	0,804-1,458	0,601
	keine perioperative Therapie / k.A.	0,823	0,643-1,054	0,122	0,499	0,332-0,751	0,001	1,171	0,860-1,594	0,316
Diagnosealter (Jahre)										
Geschlecht	männlich									
	weiblich									
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,698	1,463-1,972	<0,001						
T-Status	T1							0,381	0,215-0,678	0,001
	T2							0,506	0,380-0,673	<0,001
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				1,804	1,259-2,584	0,001	1,476	1,176-1,853	0,001
Grading	G1/2	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	G3/4	1,277	1,085-1,505	0,003	1,012	0,723-1,415	0,946	1,321	1,093-1,596	0,004
	Gx / k.A.	0,872	0,589-1,289	0,491	0,463	0,171-1,251	0,129	1,027	0,669-1,577	0,903
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12									
	LK < 12 / k.A.									

Tabelle 67: Multivariable Cox-Regression Lokalrezidivrate Auswertkollektiv 1, 1a, 1b

		Auswertkollektiv 1 Stadien II/III			Auswertkollektiv 1a Stadium II			Auswertkollektiv 1b Stadium III		
Variable	Kategorie	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Therapieschema	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	1,420	0,745-2,705	0,287	1,164	0,309-4,386	0,822	1,398	0,667-2,934	0,375
	adjuv. RCTX	1,438	0,855-2,420	0,171	1,311	0,444-3,869	0,624	1,650	0,909-2,995	0,099
	adjuv. CTX	1,447	0,843-2,420	0,180	2,117	0,698-6,425	0,185	1,411	0,756-2,632	0,280
	keine perioperative Therapie / k.A.	1,725	1,029-2,891	0,038	1,937	0,701-5,353	0,202	1,956	1,049-3,645	0,035
Diagnosealter (Jahre)										
Geschlecht	männlich									
	weiblich									
Stadium	II	1,000	Referenz							
	III	1,307	0,998-1,711	0,052						
T-Status	T1							0,134	0,019-0,959	0,045
	T2							0,522	0,292-0,931	0,028
	T3				1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	T4				3,137	1,885-5,221	<0,001	1,991	1,305-3,039	0,001
Grading	G1/2									
	G3/4									
	Gx / k.A.									
Anzahl entn. + unters. LK	LK >=12	1,000	Referenz		1,000	Referenz		1,000	Referenz	
	LK < 12 / k.A.	1,574	1,160-2,135	0,004	1,828	1,147-2,912	0,011	1,621	1,078-2,439	0,020

Tabelle 68: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III T1-3

			perioperative Therapie			
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	adjuv. CTX	Gesamt	Chi^2
Alter bei Diagnose	Mittelwert		62,6	65,2	64,5	
	Standardabweichung		9,8	10,5	10,4	
Geschlecht	m	Anzahl	208	422	630	Chi^2=19,214
		Spalten %	72,7%	57,9%	62,1%	df=1
	w	Anzahl	78	307	385	p<0,001
		Spalten %	27,3%	42,1%	37,9%	
Grading vereinfacht in 1/2 und 3/4	G1/2	Anzahl	218	574	792	Chi^2=39,746
		Spalten %	76,2%	78,7%	78,0%	df=2
	G3/4	Anzahl	37	140	177	p<0,001
		Spalten %	12,9%	19,2%	17,4%	
	Gx / k.A.	Anzahl	31	15	46	
		Spalten %	10,8%	2,1%	4,5%	
T Status	T1	Anzahl	0	50	50	Chi^2=37,406
		Spalten %	0,0%	6,9%	4,9%	df=2
	T2	Anzahl	23	124	147	p<0,001
		Spalten %	8,0%	17,0%	14,5%	
	T3	Anzahl	263	555	818	
		Spalten %	92,0%	76,1%	80,6%	
N Status	N1	Anzahl	249	488	737	Chi^2=41,820
		Spalten %	87,1%	66,9%	72,6%	df=1
	N2	Anzahl	37	241	278	p<0,001
		Spalten %	12,9%	33,1%	27,4%	
Anzahl LK >= 12	LK >=12	Anzahl	225	668	893	Chi^2=32,631
		Spalten %	78,7%	91,6%	88,0%	df=1
	LK <12 / k.A.	Anzahl	61	61	122	p<0,001
		Spalten %	21,3%	8,4%	12,0%	
Gesamt		Anzahl	286	729	1015	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 69: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III T4

			perioperative Therapie			
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	adjuv. CTX	Gesamt	Chi^2
Alter bei Diagnose	Mittelwert		62,3	67,4	65,8	
	Standardabweichung		10,6	11,5	11,5	
Geschlecht	m	Anzahl	20	45	65	Chi^2=0,007
		Spalten %	54,1%	54,9%	54,6%	df=1
	w	Anzahl	17	37	54	p=0,933
		Spalten %	45,9%	45,1%	45,4%	
Grading	G1/2	Anzahl	32	54	86	Chi^2=9,573
		Spalten %	86,5%	65,9%	72,3%	df=2
	G3/4	Anzahl	2	25	27	p=0,008
		Spalten %	5,4%	30,5%	22,7%	
	Gx / k.A.	Anzahl	3	3	6	
		Spalten %	8,1%	3,7%	5,0%	
T Status	T4	Anzahl	37	82	119	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	
N Status	N1	Anzahl	26	39	65	Chi^2=5,305
		Spalten %	70,3%	47,6%	54,6%	df=1
	N2	Anzahl	11	43	54	p=0,021
		Spalten %	29,7%	52,4%	45,4%	
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	Anzahl	30	74	104	Chi^2=1,943
		Spalten %	81,1%	90,2%	87,4%	df=1
	LK <12 / k.A.	Anzahl	7	8	15	p=0,163
		Spalten %	18,9%	9,8%	12,6%	
Gesamt		Anzahl	37	82	119	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 70: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III N1

			perioperative Therapie			
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	adjuv. CTX	Gesamt	Chi^2
Alter bei Diagnose	Mittelwert		62,7	65,3	64,4	
	Standardabweichung		10,0	10,6	10,5	
Geschlecht	m	Anzahl	201	292	493	Chi^2=23,857 df=1 P<0,001
		Spalten %	73,1%	55,4%	61,5%	
	w	Anzahl	74	235	309	
		Spalten %	26,9%	44,6%	38,5%	
Grading	G1/2	Anzahl	210	431	641	Chi^2= 31,504 df=2 p<0,001
		Spalten %	76,4%	81,8%	79,9%	
	G3/4	Anzahl	34	85	119	
		Spalten %	12,4%	16,1%	14,8%	
	Gx / k.A.	Anzahl	31	11	42	
		Spalten %	11,3%	2,1%	5,2%	
T Status	T1	Anzahl	0	43	43	Chi^2=45,067 df=3 p<0,001
		Spalten %	0,0%	8,2%	5,4%	
	T2	Anzahl	20	95	115	
		Spalten %	7,3%	18,0%	14,3%	
	T3	Anzahl	229	350	579	
		Spalten %	83,3%	66,4%	72,2%	
	T4	Anzahl	26	39	65	
		Spalten %	9,5%	7,4%	8,1%	
N Status	N1	Anzahl	275	527	802	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	
Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten	LK >=12	Anzahl	213	475	688	Chi^2=23,820 df=1 p<0,001
		Spalten %	77,5%	90,1%	85,8%	
	LK <12 / k.A.	Anzahl	62	52	114	
		Spalten %	22,5%	9,9%	14,2%	
Gesamt		Anzahl	275	527	802	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 71: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III N2

			perioperative Therapie			
			neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	adjuv. CTX	Gesamt	Chi^2
Alter bei Diagnose	Mittelwert		61,9	65,7	65,1	
	Standardabweichung		9,1	10,6	10,5	
Geschlecht	m	Anzahl	27	175	202	Chi^2=0,497
		Spalten %	56,3%	61,6%	60,8%	df=1
	w	Anzahl	21	109	130	p=0,481
		Spalten %	43,8%	38,4%	39,2%	
Grading vereinfacht in 1/2 und 3/4	G1/2	Anzahl	40	197	237	Chi^2=8,129
		Spalten %	83,3%	69,4%	71,4%	df=2
	G3/4	Anzahl	5	80	85	p=0,017
		Spalten %	10,4%	28,2%	25,6%	
	Gx / k.A.	Anzahl	3	7	10	
		Spalten %	6,3%	2,5%	3,0%	
T Status	T1	Anzahl	0	7	7	Chi^2=3,388
		Spalten %	0,0%	2,5%	2,1%	df=3
	T2	Anzahl	3	29	32	p=0,336
		Spalten %	6,3%	10,2%	9,6%	
	T3	Anzahl	34	205	239	
		Spalten %	70,8%	72,2%	72,0%	
	T4	Anzahl	11	43	54	
		Spalten %	22,9%	15,1%	16,3%	
N Status	N2	Anzahl	48	284	332	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	
Anzahl LK >= 12	LK >=12	Anzahl	42	267	309	Chi^2=2,702
		Spalten %	87,5%	94,0%	93,1%	df=1
	LK <12 / k.A.	Anzahl	6	17	23	p=0,100
		Spalten %	12,5%	6,0%	6,9%	
Gesamt		Anzahl	48	284	332	
		Spalten %	100,0%	100,0%	100,0%	

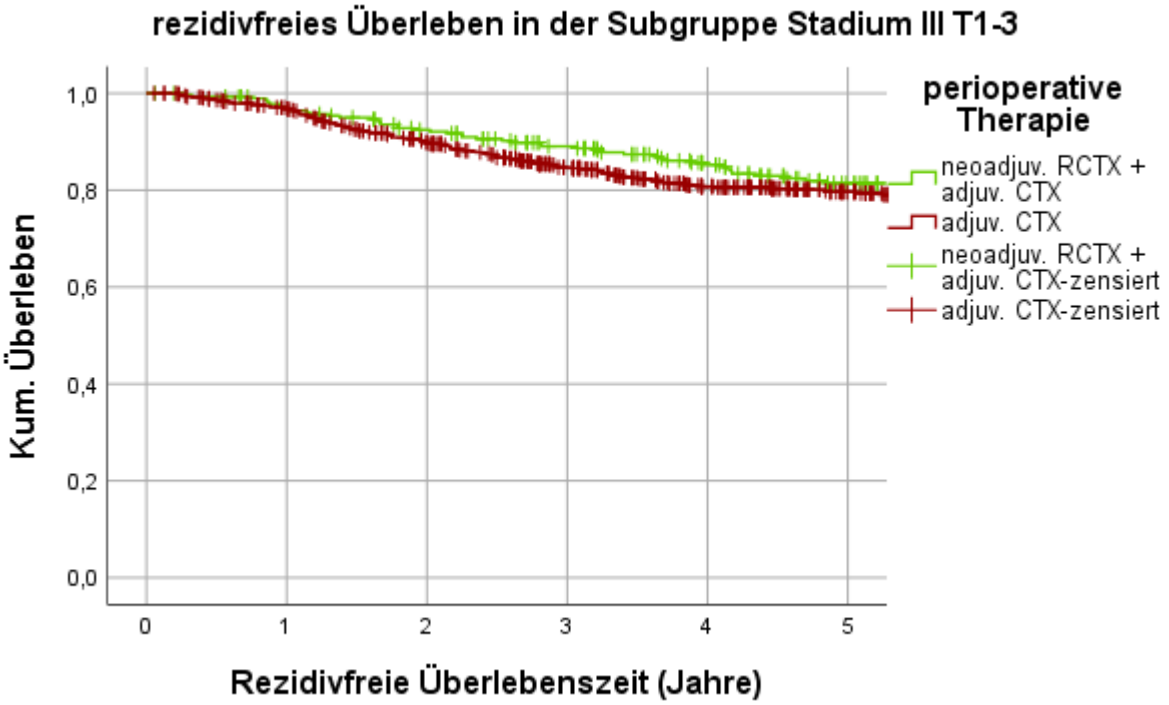

Abbildung 72: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III T1-3

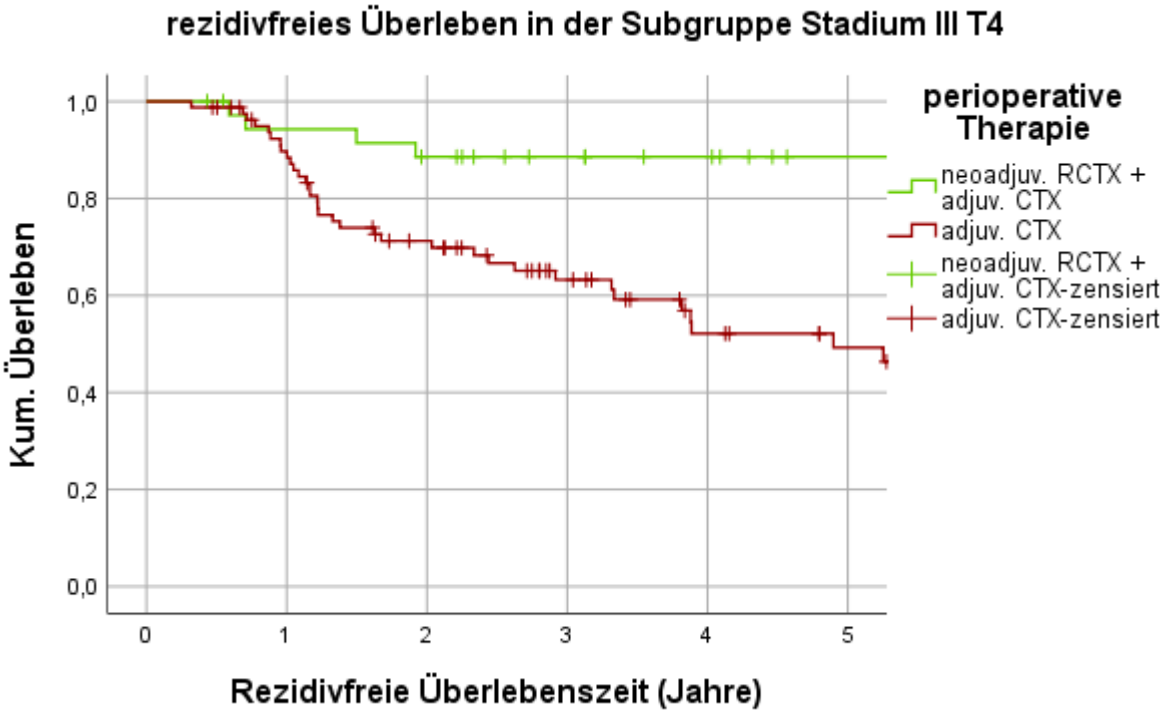

Abbildung 73: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III T4

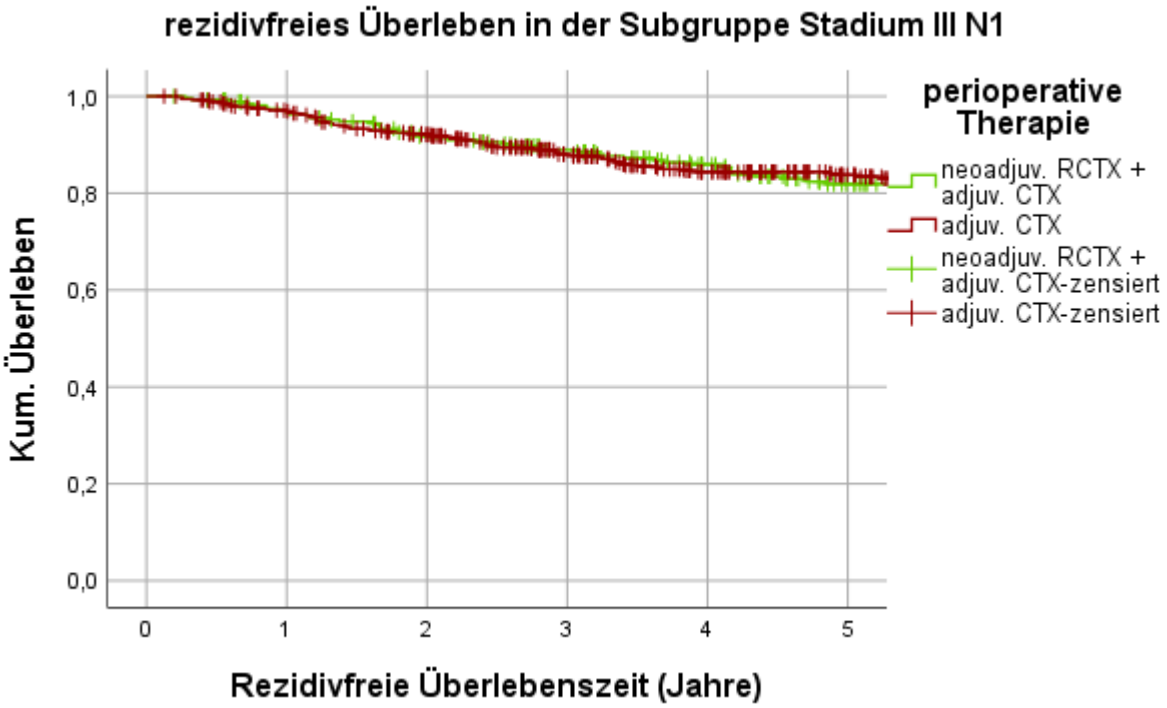

Abbildung 74: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III N1

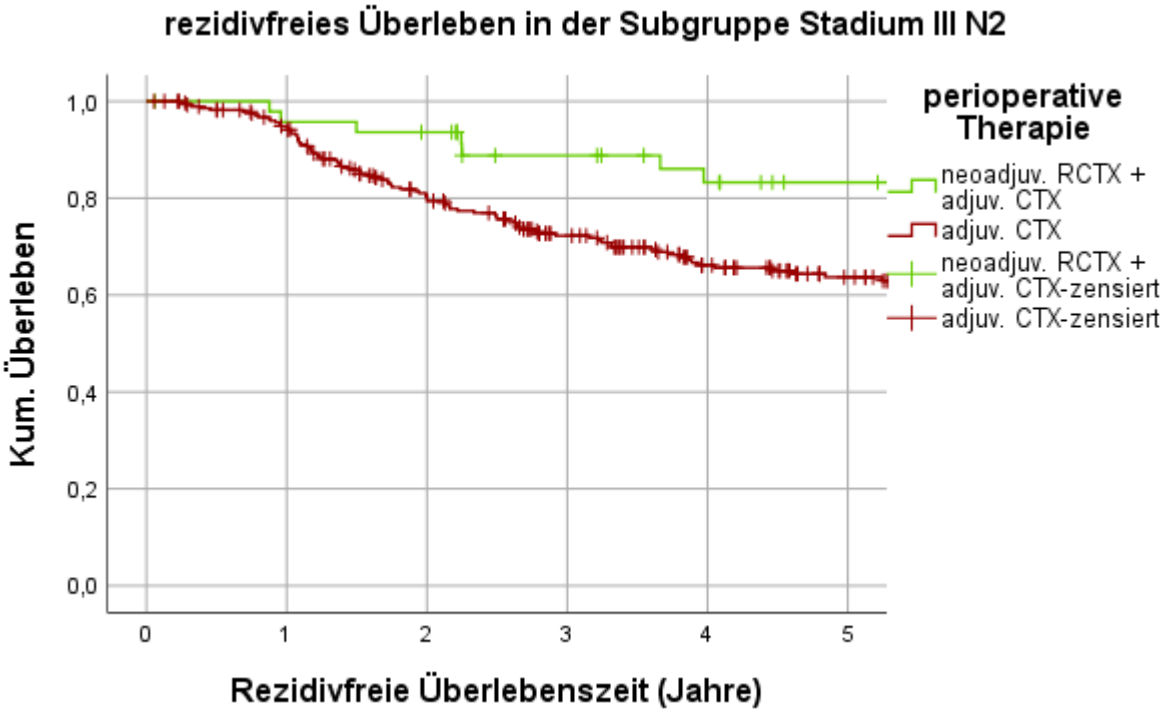

Abbildung 75: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III N2

Tabelle 72: p-Werte des Log-Rank-Tests für die Subgruppen Stadium III T1-3 und T4, und Stadium III N1 und N2

	p-Wert des Log-Rank-Test für den Unterschied der Gruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“
Stadium III T1-3	
Gesamtüberleben	p=0,141
rezidivfreies Überleben	p=0,219
Fernmetastasenrezidivrate	p=0,320
Lokalrezidivrate	p=0,576
Stadium III T4	
Gesamtüberleben	p=0,001
rezidivfreies Überleben	p=0,001
Fernmetastasenrezidivrate	p=0,010
Lokalrezidivrate	p=0,021 (keine Ereignisse in „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“)
Stadium III N1	
Gesamtüberleben	p=0,731
rezidivfreies Überleben	p=0,984
Fernmetastasenrezidivrate	p=0,004
Lokalrezidivrate	p=0,140
Stadium III N2	
Gesamtüberleben	p=0,016
rezidivfreies Überleben	p=0,010
Fernmetastasenrezidivrate	p=0,034
Lokalrezidivrate	p=0,035 (keine Ereignisse in „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“)

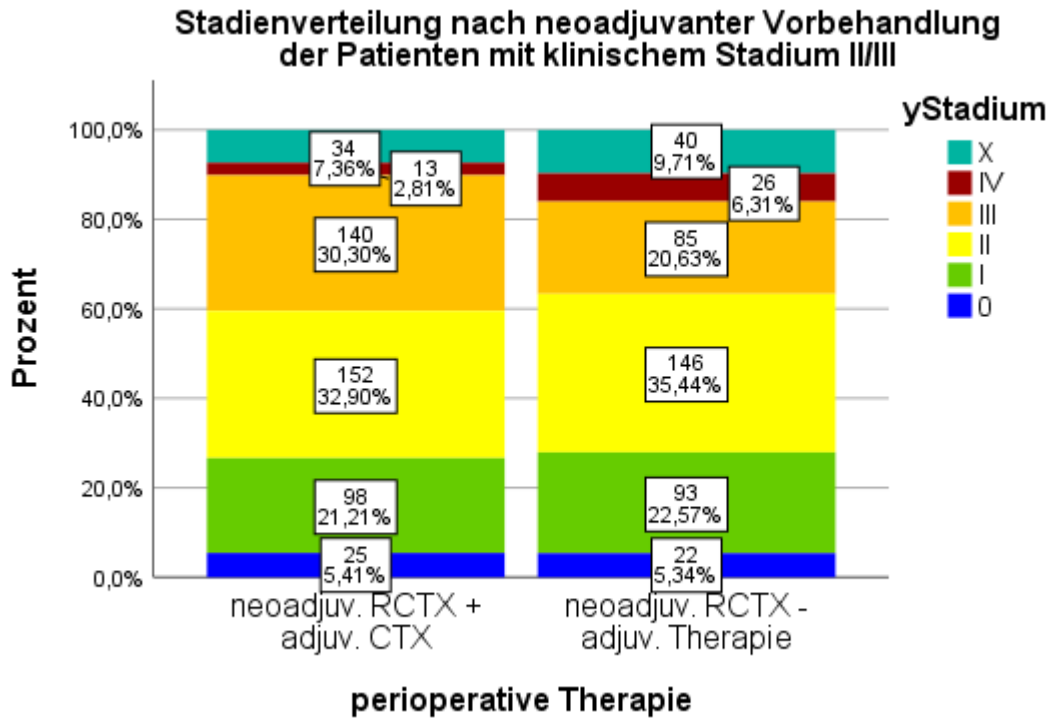

Abbildung 76: Stadienverteilung nach neoadjuvanter Vorbehandlung bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit klinischem Stadium II/III in Auswertkollektiv 1

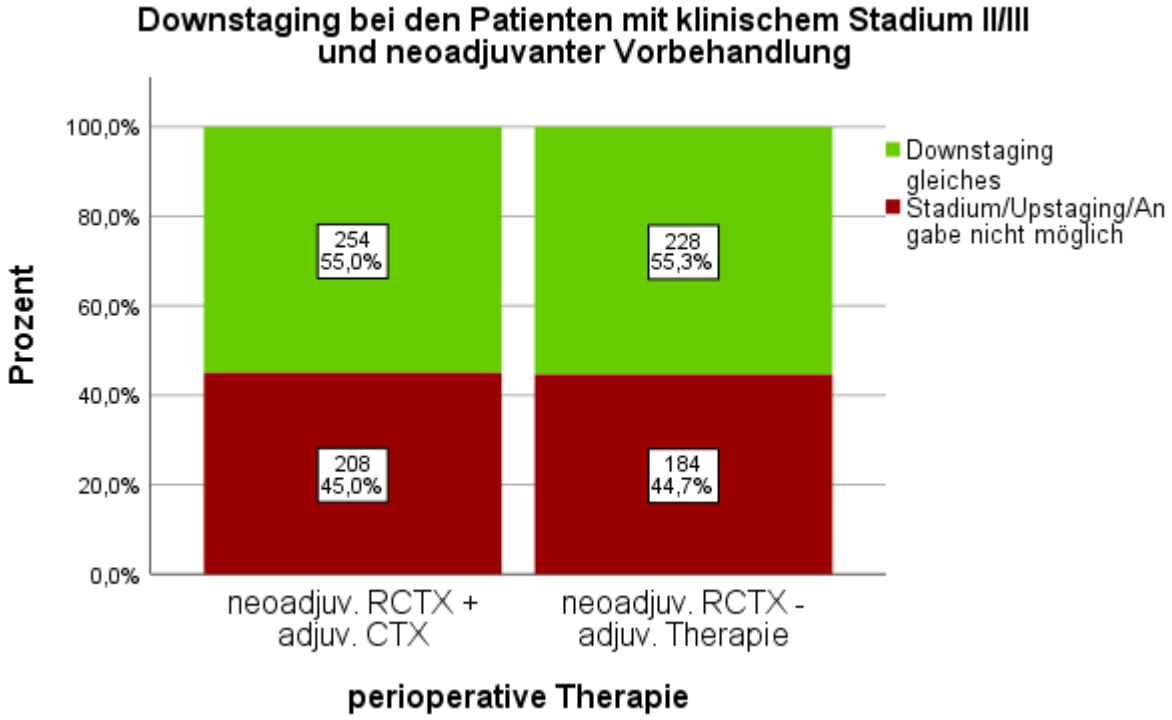

Abbildung 77: Downstaging ja/nein, nach neoadjuvanter Vorbehandlung bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit klinischem Stadium II/III in Auswertkollektiv 1

Literaturverzeichnis

Ahmetoğlu A, Cansu A, Baki D, Kul S, Cobanoğlu U, Alhan E, Ozdemir F (2011) MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor. Abdominal imaging 36:31–37. doi:10.1007/s00261-009-9591-y

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, Gramont A de (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 27:3109–3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771

Barillari P, Ramacciato G, Angelis R de, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G (1990) Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. Acta chirurgica Scandinavica 156:163–166

Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG (2004) American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22:3408–3419. doi:10.1200/JCO.2004.05.063

Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J (2004) Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. Radiology 232:773–783. doi:10.1148/radiol.2323031368

Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier J-C (2006) Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. The New England journal of medicine 355:1114–1123. doi:10.1056/NEJMoa060829

Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun R-J, Bardet E, Beny A, Ollier J-C, Bolla M, Marchal D, van Laethem J-L, Klein V, Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L (2014) Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. The Lancet Oncology 15:184–190. doi:10.1016/S1470-2045(13)70599-0

Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CBM, Liefers G-J, Putter H, van de Velde CJH (2015a) Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. The Lancet Oncology 16:200–207. doi:10.1016/S1470-2045(14)71199-4

Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund Å, van den Broek CBM, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JWH, Marijnen CAM, Martijn H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nagtegaal ID, Påhlman L, Punt CJA, Putter H, Roodvoets AGH, Rutten HJT, Steup WH, Glimelius B, van de Velde CJH (2015b) Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 26:696–701. doi:10.1093/annonc/mdu560

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M (2006) Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. The British journal of surgery 93:1215–1223. doi:10.1002/bjs.5506

Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M (2010) Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. 9:1743–1750. doi:10.1093/annonc/mdq054

Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. JAMA 284:1008–1015

Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC (1998) For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer 83:666–672

Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Påhlman L, Rutqvist LE, Wilking N (1997) Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. The New England journal of medicine 336:980–987. doi:10.1056/NEJM199704033361402

Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, Fierens K (2009) Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. The Cochrane database of systematic reviews:CD006041. doi:10.1002/14651858.CD006041.pub2

Chen SL, Bilchik AJ (2006) More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. Annals of surgery 244:602–610. doi:10.1097/01.sla.0000237655.11717.50

Chen HS, Sheen-Chen SM (2000) Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. Diseases of the colon and rectum 43:1093–1099

Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Piérart M, Calais G (2007) Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25:4379–4386. doi:10.1200/JCO.2007.11.9685

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. The Lancet 358:1291–1304. doi:10.1016/S0140-6736(01)06409-1

Dubé S, Heyen F, Jenicek M (1997) Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. Diseases of the colon and rectum 40:35–41

Enker WE (1997) Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. Annals of medicine 29:127–133

Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S (1997) Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. Cancer prevention & control : CPC = Prevention & controle en cancerologie : PCC 1:379–392

Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L (2004) Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22:3395–3407. doi:10.1200/JCO.2004.03.087

Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, Cammà C (2010) Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. Cancer treatment reviews 36:539–549. doi:10.1016/j.ctrv.2010.03.002

Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005) Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23:5644–5650. doi:10.1200/JCO.2005.08.144

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S, Mariani L, Sando D de, Bovenga S, Lorenzi M (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology 106:899–906. doi:10.1016/0016-5085(94)90748-X

Gastrointestinal Tumor Study Group. (1985) Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. The New England journal of medicine 312:1465–1472. doi:10.1056/NEJM198506063122301

Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz J-F, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L (2006) Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 24:4620–4625. doi:10.1200/JCO.2006.06.7629

Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM (2004) Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22:1797–1806. doi:10.1200/JCO.2004.09.059

Glimelius B (2010) Adjuvant chemotherapy in rectal cancer--an issue or a nonissue? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 21:1739–1741. doi:10.1093/annonc/mdq263

Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D (2014) Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 25:1356–1362. doi:10.1093/annonc/mdu147

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D (2017) Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28:iv22-iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224

Ha YH, Jeong S-Y, Lim S-B, Choi HS, Hong YS, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Park J-G (2010) Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. Annals of surgery 252:336–340. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e61e33

Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? The British journal of surgery 69:613–616

Hofheinz R-D (2017) Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom: Aktuelle Aspekte und Entwicklungen in der perioperativen Therapie. Trilium Krebsmedizin. https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/2017/heft-62017/lokal-fortgeschrittenes-rektumkarzinom-aktuelle-aspekte-und-entwicklungen-in-der-perioperativen-therapie.html. Zugegriffen: 07. Oktober 2018

IMPACT (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet (London, England) 345:939–944

IMPACT B2 (1999) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 17:1356–1363

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 (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. The New England journal of medicine 345:638–646. doi:10.1056/NEJMoa010580

Kodeda K, Johansson R, Zar N, Birgisson H, Dahlberg M, Skullman S, Lindmark G, Glimelius B, Pahlman L, Martling A (2015) Time trends, improvements and national auditing of rectal cancer management over an 18-year period. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 17:O168-79. doi:10.1111/codi.13060

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA (1991) Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. The New England journal of medicine 324:709–715. doi:10.1056/NEJM199103143241101

Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003) Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 21:2912–2919. doi:10.1200/JCO.2003.05.062

Leitlinienprogramm Onkologie (2013) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.0,; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF. https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/kolorektales-karzinom/?archiv=true. Zugegriffen: 06. Oktober 2018

Leitlinienprogramm Onkologie (2014) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1,; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/kolorektales-karzinom/?archiv=true. Zugegriffen: 06. Oktober 2018

Leitlinienprogramm Onkologie (2017) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0,; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/. Zugegriffen: 06. Oktober 2018

Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/. Zugegriffen: 13. April 2019

Li X-T, Sun Y-S, Tang L, Cao K, Zhang X-Y (2015) Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 17:O129-35. doi:10.1111/codi.12909

Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, Sun J, Zhao J, Luo J, Sun Y, Wang Z (2017) What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. Int J Cancer. 2017 Sep 1;141(5):1052-1065. doi:10.1002/ijc.30805

Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H (1999) Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National

Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 17:1349–1355. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1349

Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. International journal of colorectal disease 16:298–304

Nagtegaal ID, Quirke P (2008) What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26:303–312. doi:10.1200/JCO.2007.12.7027

NCI AC. (1990) Adjuvant Therapy for Patients With Colon and Rectal Cancer. JAMA 264:1444. doi:10.1001/jama.1990.03450110090034

Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan S-A, McKendrick J, Leong T, Hartopeanu C, Zalcberg J, Mackay J (2012) 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 30:3827–3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597

O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 15:246–250. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.246

Ogino S, Nosho K, Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, Mino-Kenudson M, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Fuchs CS (2010) Negative lymph node count is associated with survival of colorectal cancer patients, independent of tumoral molecular alterations and lymphocytic reaction. The American journal of gastroenterology 105:420–433. doi:10.1038/ajg.2009.578

O'Sullivan B, Brierley J (Hrsg) (2015) UICC manual of clinical oncology. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ

Park JS, Sakai Y, Simon NSM, Law WL, Kim HR, Oh JH, Shan HCY, Kwak SG, Choi G-S (2016) Long-Term Survival and Local Relapse Following Surgery Without Radiotherapy for Locally Advanced Upper Rectal Cancer: An International Multi-Institutional Study. Medicine 95:e2990. doi:10.1097/MD.0000000000002990

Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JWH, Martijn H, Junggeburt JMC, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CAM (2005) Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23:6199–6206. doi:10.1200/JCO.2005.14.779

Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJH (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Annals of surgery 246:693–701. doi:10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce

Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S (2015) A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. International journal of colorectal disease 30:447–457. doi:10.1007/s00384-014-2082-9

Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE (1984) Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 53:1354–1362

Popek S, Tsikitis VL, Hazard L, Cohen AM (2012) Preoperative radiation therapy for upper rectal cancer T3,T4/Nx: selectivity essential. Clinical colorectal cancer 11:88–92. doi:10.1016/j.clcc.2011.06.009

Porzner M, Seufferlein T (2010) Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms. Gastroenterologe 5:404–411. doi:10.1007/s11377-010-0421-0

Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R (2002) Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Annals of surgery 235:458–463. doi:10.1097/00000658-200204000-00002

Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR (2009) Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. Annals of surgical oncology 16:1255–1265. doi:10.1245/s10434-009-0337-4

Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, Constantinides V, Teare J, Darzi AW (2007) Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 9:100–111. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01126.x

QUASAR Collaborative G. (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. The Lancet 370:2020–2029. doi:10.1016/S0140-6736(07)61866-2

Robert Koch-Institut (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. doi:10.17886/rkipubl-2017-007

Rosenberg R, Maak M, Schuster T, Becker K, Friess H, Gertler R (2010) Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? Diseases of the colon and rectum 53:761–770. doi:10.1007/DCR.0b013e3181cdb25a

Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, Paoli A de, Maurizi ER, Lupattelli M, Aristei C, Vidali C, Conti M, Galardi A, Ponticelli P, Friso ML, Iannone T, Osti FM, Manfredi B, Coppola M, Orlandini C, Cionini L (2014) No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 113:223–229. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.006

Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y (1999) Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. Japanese journal of clinical oncology 29:78–86. doi:10.1093/jjco/29.2.78

Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, Oba K, Nakazato H, Saji S, Ohashi Y (2007) An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. British journal of cancer 96:1170–1177. doi:10.1038/sj.bjc.6603686

Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. The New England journal of medicine 345:1091–1097. doi:10.1056/NEJMoa010957

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens J-H, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. The New England journal of medicine 351:1731–1740. doi:10.1056/NEJMoa040694

Sauer R, Rödel C (2005) Author Reply. The New England journal of medicine 352:509-11; author reply 509-11. doi:10.1056/NEJM200502033520517

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab H-R, Villanueva M-T, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 30:1926–1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836

Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, Fölsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M (2000) Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung--Vorsorge bei Risikopatienten--Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. Zeitschrift fur Gastroenterologie 38:49–75. doi:10.1055/s-2000-14850

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK (2004) S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Zeitschrift für Gastroenterologie 42:1129–1177. doi:10.1055/s-2004-813699

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll H-J, Seufferlein T, Kopp I, Pox C (2008) S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008. Zeitschrift fur Gastroenterologie 46:799–840. doi:10.1055/s-2008-1027726

Sclafani F, Cunningham D (2014) Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Future oncology (London, England) 10:2243–2257. doi:10.2217/fon.14.127

Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, Metz C de, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. The Lancet 373:811–820. doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0

Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, Fisher B, Rich TA, Martenson JA, Kugler JW, Benson AB, Haller DG, Mayer RJ, Atkins JN, Cripps C, Pedersen J, Periman PO, Tanaka MS, Leichman CG, Macdonald JS (2006) Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 24:3542–3547. doi:10.1200/JCO.2005.04.9544

Sobin LH, Wittekind C (Hrsg) (2002) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, New York

Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Påhlman L (2013) Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 24:160–165. doi:10.1093/annonc/mds278

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E (1997) Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. The British journal of surgery 84:1130–1135

Uehara K, Nagino M (2016) Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer: a systematic review. Surgery today 46:161–168. doi:10.1007/s00595-015-1218-z

van Gijn W, Am Marijnen C, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, Rutten HJT, Påhlman L, Glimelius B, van de Velde CJH (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. The Lancet Oncology 12:575–582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3

Wittekind C (Hrsg) (2017) TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Wong RKS, Tandan V, Silva S de, Figueredo A (2007) Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. The Cochrane database of systematic reviews:CD002102. doi:10.1002/14651858.CD002102.pub2

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitliche Entwicklung der grundsätzlichen Empfehlungen zur perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Stadien II und III im oberen Drittel des Rektums 31
Abbildung 2: Auswahlkaskade der Ein- und Ausschlüsse 41
Abbildung 3: Geschlechterverteilung in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) 45
Abbildung 4: Geschlechtsspezifische Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) 46
Abbildung 5: Absolute Fallzahlen in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) nach Diagnosejahr 47
Abbildung 6: Relative Häufigkeit der Tumorstadien in Patientenkollektiv 1 (n=15.115) nach Diagnosejahr (kategorisiert) 49
Abbildung 7: Relative Häufigkeit der Tumorstadien unter den Patienten mit Angabe eines Tumorstadiums (n=12551) in Patientenkollektiv 1 nach Diagnosejahr (kategorisiert) 49
Abbildung 8: Absolute und relative Häufigkeit der Fallzahlen in Patientenkollektiv 2 (n=7175) gruppiert nach Diagnosealter 51
Abbildung 9: Absolute und relative Häufigkeit der Stadienverteilung in Patientenkollektiv 2 nach Diagnosejahr (kategorisiert) 52
Abbildung 10: Relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) nach Stadium 57
Abbildung 11: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) nach Diagnosejahr (kategorisiert) 59
Abbildung 12: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II (n=3165) nach Diagnosejahr (kategorisiert) 61
Abbildung 13: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III (n=4010) nach Diagnosejahr (kategorisiert) 62
Abbildung 14: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 (n=7175) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert) 64
Abbildung 15: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II (n=3165) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert) 66
Abbildung 16: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III (n=4010) in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert) 68
Abbildung 17: Relative Häufigkeit perioperativer Therapieansätze nach Geschlecht in Patientenkollektiv 2 (n=7175) 70
Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 83

Abbildung 19: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 84
Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II) 85
Abbildung 21: Gesamtüberleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) 86
Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 87
Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 88
Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II) 89
Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppe nach dem Kaplan- Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) 91
Abbildung 26: Fernmetastasenrezidivrate der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 92
Abbildung 27: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 93
Abbildung 28: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1a (Stadium II) 94
Abbildung 29: Fernmetastasenrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) 95
Abbildung 30: Lokalrezidivrate der Patienten in Stadium II und III nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 96
Abbildung 31: Lokalrezidivrate nach Therapiegruppe nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 97
Abbildung 32: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III T1-3 182
Abbildung 33: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III T4 182
Abbildung 34: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III N1 183
Abbildung 35: rezidivfreies Überleben nach dem Kaplan-Meier-Verfahren in der Subgruppe Stadium III N2 183
Abbildung 36: Stadienverteilung nach neoadjuvanter Vorbehandlung bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit klinischem Stadium II/III in Auswertkollektiv 1 185

Abbildung 37: Downstaging ja/nein, nach neoadjuvanter Vorbehandlung bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit klinischem Stadium II/III in Auswertkollektiv 1 185

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017) 10
Tabelle 2: Prä- und Suffixe zur zusätzlichen Deskription des TNM-Status in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017) 11
Tabelle 3: UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017) 12
Tabelle 4: R-Klassifikation in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017) 12
Tabelle 5: Histopathologisches Grading G in der 8. Auflage der UICC TNM-Klassifikation, nach (Wittekind 2017) 12
Tabelle 6: Empfehlung 8.17 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 24
Tabelle 7: Empfehlung 8.18 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 24
Tabelle 8: Empfehlung 8.20 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 25
Tabelle 9: Empfehlung 8.21 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 25
Tabelle 10: Empfehlung 8.31 (bei primärer Operation ohne neoadjuvante Vorbehandlung) der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 25
Tabelle 11: Empfehlung 8.32 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 26
Tabelle 12: Empfehlung 8.5 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 26
Tabelle 13: Empfehlung 8.6 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 26
Tabelle 14: Empfehlung 8.4 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 26
Tabelle 15: Empfehlung 8.1 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 27
Tabelle 16: Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinomen in der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 27

Tabelle 17: Empfehlung 8.32 der S3-Leitlinie von 2019 zum kolorektalen Karzinom, nach (Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF) 2019) 27
Tabelle 18: Übersicht über die in der Arbeit verwendeten Patientenkollektive 40
Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation der Tumoren des Rektums im Grundkollektiv 43
Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation der Tumoren des Grundkollektiv unter den Fällen mit Angabe des Rektumdrittels 43
Tabelle 21: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Histologie im Grundkollektiv unter den Tumoren des Rektums im oberen Rektumdrittel 44
Tabelle 22: Absolute und relative Verteilung der Fallzahlen in Patientenkollektiv 1 nach Diagnosejahr 47
Tabelle 23: Absolute und relative Stadienverteilung in Patientenkollektiv 1 48
Tabelle 24: Absolute und relative Stadienverteilung unter den Patienten mit Angabe eines Stadiums in Patientenkollektiv 1 48
Tabelle 25: absolute und relative Häufigkeit der Fälle in den einzelnen Diagnosejahreskategorien in Patientenkollektiv 2 50
Tabelle 26: Übersicht über die durchgeführten Operationen in Patientenkollektiv 2 53
Tabelle 27: Übersicht über die perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 54
Tabelle 28: Operative Versorgung in den einzelnen perioperativen Haupttherapiegruppen in Patientenkollektiv 2 55
Tabelle 29: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Residualtumorstatus unter den operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie 71
Tabelle 30: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Residualtumorstatus unter den nach OPS-Schlüssel „5-484: Rektumresektion unter Sphinktererhalt“ operierten Patienten in Patientenkollektiv 2 in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie 72
Tabelle 31: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) nach perioperativer Therapie 75
Tabelle 32: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1a (Stadium II) nach perioperativer Therapie 78
Tabelle 33: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1b (Stadium III) nach perioperativer Therapie 81
Tabelle 34: Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten und medianes Überleben, geschätzt nach dem Kaplan-Meier-Verfahren 82
Tabelle 35: Übersicht über die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens 99

Tabelle 36: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 101
Tabelle 37: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium II 102
Tabelle 38: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben nach Therapiegruppe in Stadium III 103
Tabelle 39: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens 104
Tabelle 40: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 106
Tabelle 41: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Stadium II 107
Tabelle 42: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zum rezidivfreien Überleben nach Therapiegruppe in Stadium III 108
Tabelle 43: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich des Fernmetastasenrezidivraten 109
Tabelle 44: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) 110
Tabelle 45: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium II 111
Tabelle 46: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regressionsanalysen zu den Fernmetastasenrezidivraten nach Therapiegruppe in Stadium III 112
Tabelle 47: Übersicht über die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen hinsichtlich der Lokalrezidivraten 113
Tabelle 48: Übersicht über die Ergebnisqualität in den Therapiegruppen „neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX“ und „adjuv. CTX“ in den Subgruppen Stadium III T1-3, Stadium III T4, Stadium III N1, und Stadium III N2, sowie in den Stadien II/III, II und III 116
Tabelle 49: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in den Stadien II/III 162
Tabelle 50: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium II 163
Tabelle 51: Übersicht über die zeitliche Entwicklung der absoluten und relativen Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III 163
Tabelle 52: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in den Stadien II/III in Abhängigkeit vom Patientenalter (kategorisiert) 164

Tabelle 53: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 im Stadium II in Abhängigkeit vom Patientenalter (kategorisiert) 165
Tabelle 54: Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der perioperativen Therapieansätze in Patientenkollektiv 2 in Stadium III in Abhängigkeit vom Diagnosealter (kategorisiert) 165
Tabelle 55: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) (n=5312) 166
Tabelle 56: Patientencharakteristika Auswertkollektiv 1a (Stadium II) (n=2388) 167
Tabelle 57: Patientencharakteristika in Auswertkollektiv 1b (Stadium III) (n=2924) 168
Tabelle 58: Paarweise Vergleiche der Lokalrezidivraten in den einzelnen Therapiegruppen in Auswertkollektiv 1 (Stadien II/III) im Log-Rank-Test 169
Tabelle 59: Paarweise Vergleiche der Lokalrezidivraten in den einzelnen Therapiegruppen in Stadium II (Auswertkollektiv 1a) und III (Auswertkollektiv 1b) im Log-Rank-Test 169
Tabelle 60: Univariable COX-Regression Gesamtüberleben 170
Tabelle 61: Univariable Cox-Regression rezidivfreies Überleben 171
Tabelle 62: Univariable Cox-Regression Fernmetastasenrezidivrate 172
Tabelle 63: Univariable Cox-Regression Lokalrezidivrate 173
Tabelle 64: Multivariable Cox-Regression Gesamtüberleben 174
Tabelle 65: Multivariable Cox-Regression rezidivfreies Überleben 175
Tabelle 66: Multivariable Cox-Regression Fernmetastasenrezidivrate 176
Tabelle 67: Multivariable Cox-Regression Lokalrezidivrate 177
Tabelle 68: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III T1-3 178
Tabelle 69: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III T4 179
Tabelle 70: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III N1 180
Tabelle 71: Patientencharakteristika der Subgruppe Stadium III N2 181
Tabelle 72: P-Werte des Log-Rank-Tests für die Subgruppen Stadium III T1-3 und T4, und Stadium III N1 und N2 184

Lebenslauf

Persönliche Daten	
Name:	Reber
Vorname	Johannes
Geburtsdatum:	29.11.1993
Geburtsort:	Weiden i. d. Opf.
Schulbildung	
09/2000-09/2004	Grundschule Pleystein
09/2004-06/2012	Augustinus-Gymnasium-Weiden
Hochschulbildung	
10/2012-09/2015	Studium der Rechtswissenschaft an der Universität Regensburg
10/2015-09/2017	Studium der Humanmedizin im vorklinischen Studienabschnitt an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
10/2017-10/2020	Studium der Humanmedizin im klinischen Studienabschnitt an der Universität Regensburg
11/2020-11/2021	Praktisches Jahr des Studiums der Humanmedizin 1. Tertial: Wahlfach Anästhesie am Universitätsklinikum Regensburg 2. Tertial: Innere Medizin am Landeskrankenhaus Hall in Tirol im Rahmen eines ERASMUS+ Programms mit der Medizinischen Universität Innsbruck 3. Tertial: Chirurgie am Krankenhaus Agatharied, Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilian-Universität München
15.11.2021	Abschluss des Studiums der Humanmedizin
16.11.2021	Erteilung der Approbation als Arzt

Danksagung

Ich danke meinen beiden betreuenden Hochschullehrern Herrn Prof. Dr. Alois Fürst und Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke herzlich für die Ermöglichung meines Promotionsprojektes und die sehr gute Zusammenarbeit und Betreuung. Mein Dank gilt darüber hinaus dem gesamten Team des Tumorzentrums Regensburg. Innerhalb des Teams gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Michael Gerken für die sehr gute Anleitung hinsichtlich der Entwicklung meines Promotionsprojektes und die hervorragende unmittelbare Betreuung. Mein besonderer Dank gilt überdies Frau Dr. Teresa Draeger und Herrn Dr. Vinzenz Völkel für die Unterstützung meines Promotionsprojektes und die Zusammenarbeit bei der Erstellung eines Beitrags für den Deutschen Krebskongress 2020. Abschließend möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinen Eltern von Herzen zu danken für die Unterstützung, die sie mir während meiner gesamten Studienzeit haben zukommen lassen.